

## Stellungnahme

der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten  
(Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer

### „Gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen“

#### Vorwort

Forschungsvorhaben mit Personen, die nicht selbst in die Teilnahme einwilligen können, sind aus ethischer und rechtlicher Sicht problematisch, und zwar vor allem dann, wenn nur andere gleichermaßen Betroffene, nicht aber die Person selbst, einen Nutzen von der Teilnahme haben. Derartige Forschung wird als „gruppennützige Forschung“ bezeichnet. Mit Geltungsbeginn der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln – voraussichtlich im Laufe des Jahres 2020 – wird gruppennützige Arzneimittelforschung mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen künftig auch in Deutschland erlaubt sein. Dies ist insbesondere mit Blick auf die demographische Entwicklung und den großen Bedarf an Forschung, beispielsweise im Bereich der Demenzerkrankungen, von Bedeutung.

Das europäische wie auch das nationale Gesetzgebungsverfahren wurde begleitet von intensiven Diskussionen der politischen Entscheidungsträger, der Fachkreise und der Gesellschaft über die Zulässigkeit von gruppennütziger Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen. Der deutsche Gesetzgeber sah sich vor diesem Hintergrund dazu veranlasst, im Vergleich zur europäischen Rechtslage strengere nationale Vorgaben zu erlassen.

Die nach wie vor anhaltenden Diskussionen und auch die bestehenden Unsicherheiten bei Auslegung der neuen Rechtslage waren der Anlass für die Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer,

mit der vorliegenden Stellungnahme die ethischen Anforderungen an gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen darzulegen. Gleichzeitig zeigt die Stellungnahme auch auf, dass viele Fragen der praktischen Umsetzung offen sind. Eine Beantwortung dieser offenen Fragen wird letztendlich Voraussetzung für die Akzeptanz und damit auch für die Durchführung von gruppennütziger Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen sein. Vor diesem Hintergrund leistet die Stellungnahme einen Beitrag zu der dringend erforderlichen Diskussion zur Auslegung der neuen Rechtslage.

Weitergehend geht die Stellungnahme aber auch auf die Frage ein, inwieweit die neue Rechtslage Auswirkungen auf Forschungsmaßnahmen außerhalb der Arzneimittelforschung hat und welche Regeln für gruppennützige Forschung insoweit gelten.

Berlin, im November 2018



**Prof. Dr. jur. Jochen Taupitz**  
Vorsitzender der Zentralen Ethikkommission  
bei der Bundesärztekammer

#### I. Einleitung

Fortschritte in der Medizin sind ohne valide Forschung nicht möglich. Die Forschung kann sich dabei nicht auf Labor- oder Tierversuche beschränken, sondern muss auch am Menschen durchgeführt werden. Dies gilt für die Erprobung neuer Medikamente ebenso wie für die Weiterentwicklung von Medizinprodukten und medizinischen Verfahren. Forschungsprojekte mit Patienten<sup>1</sup> und gesunden Versuchsteilnehmern unterliegen strengen ethischen und rechtlichen Kriterien. Ihre Einhaltung zu überwachen ist gemäß gesetzlichem Auftrag Aufgabe von Ethik-Kommissionen. Besondere Probleme werfen Forschungsvorhaben mit Personen auf, die nicht selbst in die Teilnahme an der Forschung einwilligen können, vor allem dann, wenn nur andere gleichermaßen Betroffene, nicht aber die Person selbst, einen Nutzen von der Teilnahme haben. Diese Art von Forschung hat in der Vergangenheit immer wieder zu zum Teil heftigen Diskussionen geführt. Auch die Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (ZEKO) hat sich bereits 1997 dazu geäußert.

Besondere Aktualität hat die Diskussion durch den Erlass der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit

Humanarzneimitteln (nachfolgend: EU-Verordnung, EU VO) erhalten. Nach dieser EU-Verordnung, die nicht vor 2020 in Kraft treten wird, sind gruppennützige Arzneimittelprüfungen unter definierten Voraussetzungen auch mit nichteinwilligungsfähigen Volljährigen<sup>2</sup> erlaubt (Art. 31 Abs. 1 lit. g sublit. ii der EU VO), sofern keine strengeren nationalen Regelungen erlassen wurden (Art. 31 Abs. 2 EU VO). Der Bundestag hat einschränkend beschlossen, dass derartige gruppennützige Forschung in Deutschland nicht ohne eine erlaubende Vorausverfügung der betroffenen Person zulässig sein soll.

Vor dem Hintergrund der öffentlichen Diskussion und den zutage tretenden Unsicherheiten über die Reichweite der neuen arzneimittelrechtlichen Regelungen zur Forschung an nichteinwilligungsfähigen volljährigen Versuchsteilnehmern hält es die ZEKO für geboten, die ethischen Anforderungen an gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen darzulegen

<sup>1</sup>Ausschließlich aus Gründen der vereinfachten Lesbarkeit werden in diesem Text alle Bezeichnungen nur in der männlichen Form aufgeführt.

<sup>2</sup>Minderjährige, die nicht altersbedingt einwilligungsunfähig sind, sind nach Art. 2 Abs. 3 der EU-Verordnung volljährigen, nichteinwilligungsfähigen Personen gleichgestellt.

und die dringend erforderliche Diskussion über die Auslegung der neuen Rechtslage insbesondere mit Blick auf die ethischen Implikationen anzustoßen. Dabei geht die Stellungnahme auch der Frage nach, wie Forschungsvorhaben mit Nichteinwilligungsfähigen außerhalb des Arzneimittelbereichs ethisch zu bewerten sind.

## II. Ethische Grundlagen gruppennütziger Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen

### 1. Humanforschung in der Medizin

Medizinische Versorgung soll auf der Grundlage der bestmöglichen verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz erfolgen. Zu ihrer Weiterentwicklung sind u. a. Forschungsvorhaben sowohl an Patienten als auch an gesunden Versuchsteilnehmern erforderlich. Dabei gilt als vorrangiges Prinzip, dass die Entscheidung der Teilnahme auf einer wirksamen Einwilligung beruht, d. h., dass sie insbesondere freiwillig und selbstbestimmt sein muss. Es gibt allerdings Krankheiten, die in bestimmtem Umfang nur an Patienten erforscht werden können, die z. B. wegen Bewusstlosigkeit oder Demenz keine eigenverantwortliche Einwilligung erteilen können.

Derartige Forschung wird im Allgemeinen dann als unproblematisch angesehen, wenn die Betroffenen von dieser Forschung unmittelbar oder zu einem späteren Zeitpunkt profitieren oder zumindest profitieren können. In diesem Fall spricht man von „eigennütziger“ Forschung. Ethisch und rechtlich problematischer sind dagegen Forschungsvorhaben, von denen einerseits erwartet wird, dass die einbezogene Person von ihnen nicht profitieren kann, von denen andererseits aber wissenschaftlich begründet erwartet wird, dass sie für die Gruppe der Patienten einen Nutzen haben können, die an der gleichen Krankheit leiden (bzw. bei Kindern auch: die derselben Altersgruppe angehören) wie die betroffene Person. Diese Forschung wird als „gruppennützig“ bezeichnet. Davon abzugrenzen ist eine rein fremdnützige Forschung, bei der auch die gesamte Gruppe der Patienten mit der gleichen Krankheit keine Chance hat, direkt von der Forschung zu profitieren. Derartige rein „fremdnützige“ Forschung ist mit nichteinwilligungsfähigen Personen nach einhelliger Auffassung unzulässig – und zwar schon deshalb, weil keine Notwendigkeit besteht, gerade die besonders schutzbedürftige Gruppe der nichteinwilligungsfähigen Personen einzubeziehen; die Forschung ist vielmehr mit jenen Personen durchzuführen, die sich nach Aufklärung freiwillig dazu bereit erklären.

### 2. „Eigennützige“ und „gruppennützige“ Forschung

2.1. Die Abgrenzung, ob ein Forschungsvorhaben als „eigennützig“ oder als „gruppennützig“ eingestuft wird, ist aus ethischer und auch aus rechtlicher Sicht nicht immer eindeutig, da ihr unterschiedliche Betrachtungsweisen zugrunde gelegt werden können. Dies gilt nicht zuletzt für die EU-Verordnung und die entsprechenden Änderungen des Arzneimittelgesetzes (AMG), da beide Regelwerke keine eindeutige Definition enthalten.

Während dem Alltagssprachgebrauch nach eine Forschung, die einer Gruppe von Patienten nützt, auch dem jeweiligen einzelnen Patienten nutzen kann, mit dem geforscht wird, schließen sich „eigennützig“, „gruppennützig“ und „fremdnützig“ ethisch rechtlich wechselseitig aus, wenn man von der besonderen Begründungsbedürftigkeit „gruppennütziger“ im Gegensatz zu „eigennütziger“ Forschung ausgeht; die Begriffe „eigennützig“ und „gruppennützig“ sind dann als Kontrastbegriffe zu interpretieren.

2.2. Ein Problem besteht allerdings darin, dass sich eine klinische Prüfung häufig aus mehreren Einzelmaßnahmen zusammensetzt, die an ein und demselben Prüfungsteilnehmer vorgenommen werden. Dazu gehören z. B. die Verabreichung des zu prüfenden (neuen) Medikaments oder des (herkömmlichen) Kontrollpräparats, die – im Vergleich zur üblichen Praxis vielleicht exaktere – Überwachung, die Bestimmung von Blutwerten und das Ausfüllen von Fragebögen. Einige dieser Maßnahmen können einen individuellen Nutzen für den Teilnehmer zur Folge haben, andere können dagegen nur gruppennützig sein. In einem solchen Fall könnte einerseits von einer „eigennützigen“ klinischen Prüfung schon dann ausgegangen werden, wenn auch nur einer ihrer Bausteine von individuellem Nutzen für den Betroffenen ist, während es genauso gut vertretbar wäre, auch nur einen einzigen (anderen) lediglich gruppennützigen Baustein zur Begründung dafür heranzuziehen, dass für die klinische Prüfung insgesamt (oder jedenfalls für diesen Baustein) die besonderen Voraussetzungen einer gruppennützigen Forschung erfüllt sein müssten.<sup>3</sup> Der ZEKO scheint es angemessen, eine Gesamtbetrachtung vorzunehmen: Es sollte darauf ankommen, ob bei saldierendem Vergleich des Nutzens und der Risiken der individuelle Nutzen für den Teilnehmer überwiegt (dann „eigennützig“) oder ob dieses Überwiegen nur der Gruppe gleichartig Betroffener zugutekommt (dann „gruppennützig“). Diese Sichtweise scheint aus Sicht der ZEKO auch der neuen EU-Verordnung zu entsprechen, nach der für die Einordnung einer klinischen Prüfung in die Kategorie der Eigennützigkeit offenbar maßgeblich ist, dass „die Teilnahme an der klinischen Prüfung“ dem Teilnehmer einen direkten Nutzen bringt.<sup>4</sup> Eine gruppennützige Forschung liegt demnach immer dann vor, wenn sie keine oder nur geringfügige eigennützige Komponenten aufweist. Diese Betrachtungsweise wird auch am ehesten der Frage gerecht, die sich ein potenzieller Studienteilnehmer stellt, wenn er um die Teilnahme gebeten wird: Da er nicht einzelne Studienmaßnahmen „herauspicken“ kann, muss er für sich entscheiden, ob er an dem Paket von studienbedingten Maßnahmen teilnehmen möchte, weil er sich in der Summe einen Nutzen davon verspricht.

Der deutsche Gesetzgeber umschreibt die Abgrenzung in § 40b Abs. 4 S. 3 AMG n. F. allerdings etwas anders als die EU-Verordnung. Gruppennützig ist danach eine klinische Prüfung, „die ausschließlich einen Nutzen für die repräsentierte Bevölkerungsgruppe [...] zur Folge haben wird“. Möglicherweise kann somit schon ein einziger Baustein in der klinischen Prüfung, der dem Teilnehmer voraussichtlich einen Eigennutzen bringt, genügen, um die gesamte klinische Prüfung als „eigennützig“ zu bezeichnen mit der Folge, dass sie aus dem Anwendungsbereich der Sonderregeln für gruppennützige Studien herausfiele. Ob dies wirklich so gemeint ist, bleibt offen, da keine weiteren Begriffsbestimmungen vorgenommen wurden. Nach Auffassung der ZEKO sollte jedenfalls eine ganz untergeordnete eigennützige Komponente nicht von den zusätzlichen Anforderungen an gruppennützige Studien entbinden.

2.3. Zu entscheiden ist ferner, ob bezogen auf den Nutzen eine ex-ante-Betrachtung (vor Einbeziehung der betroffenen Person) oder eine ex-post-Betrachtung (nach Durchführung der Maßnahme)

<sup>3</sup>Siehe zu den unterschiedlichen Betrachtungsweisen Graf von Kielmansegg: Viel Lärm um fast nichts? Zeitschrift für Lebensrecht 2017; 3:78-93 (S. 83 ff.).

<sup>4</sup>Vgl. auch Graf von Kielmansegg: Viel Lärm um fast nichts? Zeitschrift für Lebensrecht 2017; 3:78-93 (S. 85).

me) vorzunehmen ist. Da die besonderen Voraussetzungen einer lediglich gruppennützigen Forschung bei ihrem Beginn und vor Einbeziehung der Versuchsteilnehmer vorliegen müssen, kann aus Sicht der ZEKO nur eine ex-ante-Betrachtung maßgeblich sein: Es sind jeweils die von dem Forschungsvorhaben erwarteten Chancen ausschlaggebend – im Gegensatz zu den Folgen, die sich aus der Forschung tatsächlich ergeben, aber nur im Nachhinein erkennbar sind. So kann sich aus einer Forschung, die ex ante als lediglich „gruppennützig“ gelten muss, weil von ihr für den individuellen Betroffenen keine Chance auf gesundheitliche Besserung erwartet wird, am Ende dennoch (überraschenderweise) ein individueller Nutzen ergeben, ohne dass sie wegen dieses unerwarteten Ausgangs als „eigennützig“ anzusehen wäre. Umgekehrt kann der mögliche Nutzen für den oder die Teilnehmer ausbleiben, ohne dass die Forschung schon allein deshalb als fremdnützig zu gelten hat.

Daraus folgt, dass eine Forschung, bei der ein Beteiligter nicht profitiert, weil er z. B. bei einer kontrollierten klinischen Studie nicht das zu erprobende Verum, sondern lediglich die Standardbehandlung oder ein Placebo erhält, dennoch als eigennützig gelten kann, sofern ihm die Teilnahme zumindest eine Chance verschafft, von der Forschung zu profitieren, auch wenn er de facto nicht profitiert.

2.4. Zu klären ist schließlich, wie die „Gruppe“ zu bestimmen ist, auf die sich eine „gruppennützige“ Forschung bezieht. Während bei Kindern die „Gruppe“ mit der relevanten Altersgruppe gleichgesetzt werden kann, sollte aus Sicht der ZEKO bei Volljährigen unter „Gruppe“ die Gruppe von Betroffenen mit derselben Krankheit oder demselben klinischen Zustand wie der jeweilige Versuchsteilnehmer verstanden werden.<sup>5</sup> Allerdings wäre es aus Sicht der ZEKO wenig angemessen, die „Gruppe“ auf Betroffene mit derselben Variante einer Krankheit, der exakt gleichen Krankheitsausprägung oder demselben Krankheitsstadium einzuschränken. Eine derartige Ausdifferenzierung, die etwa im Rahmen der „individualisierten Medizin“ aus fachlicher Sicht in Zukunft stärker vorgenommen werden dürfte, entspräche nicht dem allgemeinen Verständnis von Krankheit und würde angesichts der Unsicherheit der Abgrenzung bestimmter Untergruppen von Kranken zusätzliche Zuordnungsprobleme schaffen.

### 3. Ist gruppennützige Forschung legitim?

Forschung zielt primär auf Erkenntnisgewinn. Medizinische Forschung zielt auf verallgemeinerbare Erkenntnisse, die direkt oder indirekt einer unbestimmten Gesamtheit möglicher Betroffener zugutekommen sollen. Das gilt auch für die Humanforschung. Nicht der Nutzen des Individuums steht im Vordergrund, sondern der potenzielle Nutzen einer Vielzahl möglicher zukünftiger Betroffener. Dennoch darf derjenige, mit dem geforscht wird, nicht in unzulässiger Weise instrumentalisiert werden. Diese Gefahr droht, wenn der Betroffene ohne informierte und freiwillige Ein-

willigung einem Versuch unterworfen wird, von dem er keinen eigenen gesundheitlichen Nutzen oder zumindest die Chance eines gesundheitlichen Nutzens erwarten kann. Es besteht insofern Konsens darüber, dass eine rein fremdnützige Forschung an Versuchsteilnehmern, die nicht selbst wirksam einwilligen können und auch nicht in einer Lebensphase, in der sie einwilligungsfähig waren, vorgreifend eingewilligt haben, ethisch abzulehnen ist.

Vorbehalte bestehen aber auch gegen eine Einbeziehung nicht-einwilligungsfähiger Versuchsteilnehmer in Forschungsvorhaben, die nicht ihnen selbst, sondern nur der Gruppe der Patienten, die sich gesundheitlich in einem vergleichbaren Zustand befinden, die Chance eines gesundheitlichen Nutzens versprechen. Auch sie werden in gewisser Weise „instrumentalisiert“, wenn auch lediglich zugunsten anderer Patienten ihrer krankheitsbezogenen Gruppe. Eine derartige Einbeziehung kann nur gerechtfertigt sein, wenn es einerseits ethische Gründe gibt, die sie geboten erscheinen lassen, und andererseits eine solche Einbeziehung strengen Schutzkriterien unterliegt.

Nach Auffassung der ZEKO wird eine durch strenge Schutzkriterien eingeschränkte Einbeziehung von nichteinwilligungsfähigen Versuchsteilnehmern durch zwei Überlegungen legitimiert:

3.1. Für einige gesundheitliche Situationen, die mit dem Verlust der Einwilligungsfähigkeit einhergehen, besteht ein dringender Forschungsbedarf, der anders als mithilfe der Forschung mit Patienten in diesem Zustand nicht gedeckt werden kann. Beispiele hierfür sind Patienten in Spätphasen der verschiedenen Varianten einer Demenzerkrankung, Patienten nach einem schweren Schlaganfall oder mit bestimmten psychischen Erkrankungen sowie Patienten, die intensivmedizinisch oder palliativmedizinisch versorgt werden müssen.

Angesichts der prognostizierten 3 Millionen Fälle einer Demenzerkrankung in Deutschland im Jahr 2050 ist die Erforschung dieser Krankheit ein besonders dringendes Desiderat. Die Übertragbarkeit der Erkenntnisse über Wirksamkeit und Wirkungsmechanismen von Behandlungsmaßnahmen bei leichten Demenzen auf schwere Formen sind begrenzt. Auch aussagekräftige Tiermodelle stehen nicht zur Verfügung. Gesichtspunkte des Gemeinwohls und der Solidarität sprechen für eine Zulassung gruppennütziger Forschung in den genannten Bereichen, soweit nur auf diese Weise eine verbesserte Evidenz für die Behandlung der entsprechenden Erkrankungen geschaffen werden kann. Die Betroffenen können zu Recht erwarten, dass sie nicht von jeder Weiterentwicklung der Diagnostik und Therapie ihrer Erkrankung abgekoppelt werden. Hier kann berechtigterweise auch die Solidarität innerhalb der Gruppe erwartet werden, sofern sie den einzelnen Betroffenen nur gering belastet.

3.2. Auch das Prinzip der Gleichbehandlung spricht aus Sicht der ZEKO für die Zulassung dieser Forschung. Ein Verzicht auf gruppennützige Forschung in den genannten Bereichen wäre eine Diskriminierung von Gruppen von Kranken, die von einer verstärkten Erforschung ihrer Krankheiten profitieren könnten. Ein Ausschluss dieser Gruppen wäre eine Ungleichbehandlung gegenüber der Gruppe der ebenfalls nichteinwilligungsfähigen Kinder und Jugendlichen, für die seit langem die Legitimität von Forschung zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie ihrer

<sup>5</sup>Zu Recht verlangt deshalb die EU-Verordnung in Art. 31 Abs. 1 lit. f, dass die klinische Prüfung im direkten Zusammenhang mit einem klinischen Zustand stehen muss, unter dem der Prüfungsteilnehmer leidet. Art. 31 Abs. 1 lit. g sublit. ii engt dies für gruppennützige klinische Prüfungen weiter ein, indem diese im direkten Zusammenhang mit dem lebensbedrohlichen oder zu Invalidität führenden klinischen Zustand stehen müssen, unter dem der Prüfungsteilnehmer leidet. Zur Invalidität in diesem Sinne (vgl. auch die englische Fassung der EU-Verordnung: „life-threatening or debilitating medical condition“) führt z. B. auch eine schwere Demenz, denn durch sie wird die körperliche oder geistige Leistungsfähigkeit dauerhaft beeinträchtigt.

Krankheiten anerkannt ist. Auch auf Kinder und Jugendliche lassen sich die Ergebnisse aus Versuchen mit (einwilligungsfähigen) Volljährigen nur sehr begrenzt übertragen, u. a. weil ihre Blut-, Herz-Kreislauf- oder Stoffwechselformparameter nicht mit denen von Volljährigen vergleichbar sind.

Eine angemessene Berücksichtigung bisher unterrepräsentierter Patientengruppen in der medizinischen Forschung wird ausdrücklich in Artikel 13 der Deklaration von Helsinki (DvH) gefordert. Gruppennützige Forschung mit vulnerablen Gruppen, zu denen auch nichteinwilligungsfähige Personen zu zählen sind, ist nach Artikel 20 der DvH dann gerechtfertigt,

*„wenn das Forschungsvorhaben auf die gesundheitlichen Bedürfnisse oder Prioritäten dieser Gruppe reagiert und das Forschungsvorhaben nicht an einer nicht-vulnerablen Gruppe durchgeführt werden kann. Zusätzlich sollte diese Gruppe in der Lage sein, aus dem Wissen, den Anwendungen oder Maßnahmen Nutzen zu ziehen, die aus dem Forschungsvorhaben hervorgehen.“*

Auch Artikel 17 der Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarats erkennt die Legitimität der Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen an, wenn diese Forschung zum Ziel hat,

*„durch eine wesentliche Erweiterung des wissenschaftlichen Verständnisses des Zustands, der Krankheit oder der Störung der Person letztlich zu Ergebnissen beizutragen, die der betroffenen Person selbst oder anderen Personen nutzen können, welche derselben Altersgruppe angehören oder an derselben Krankheit oder Störung leiden oder sich in demselben Zustand befinden.“*

Zugleich knüpft das Menschenrechtsübereinkommen die Zulässigkeit einer solchen Forschung an eine Reihe von Schutzkriterien, die die Anwendung dieser Option eng begrenzen. Diese Kriterien sind zum Modell insbesondere auch der eingangs genannten EU-Verordnung geworden:

- Ein durch den „natürlichen Willen“ ausgedrückter Widerstand des in die Forschung einbezogenen Versuchsteilnehmers muss in jedem Fall respektiert werden. Das Selbstbestimmungsrecht gilt auch für nichteinwilligungsfähige Personen.
- Für die Einbeziehung der nichteinwilligungsfähigen Person in ein gruppennütziges Forschungsvorhaben ist die Einwilligung von deren rechtl. Vertreter (Bevollmächtigter oder rechtlicher Betreuer) einzuholen.
- Eine gruppennützige Forschung darf für den betroffenen Versuchsteilnehmer nicht mehr als ein „minimales Risiko“ und eine „minimale Belastung“ mit sich bringen.

### III. Die zukünftige Rechtslage in Bezug auf die Arzneimittelforschung in Deutschland

1. Mit dem Beginn der Geltung der EU-Verordnung, voraussichtlich ab 2020, wird eine gruppennützige Arzneimittelforschung mit volljährigen Personen ausdrücklich rechtlich zulässig sein, zugleich aber strengen Schutzkriterien unterliegen.<sup>6</sup> Aus medizinischer Sicht sind allerdings nur wenige Situationen zu erkennen, in denen eine gruppennützige Arzneimittelforschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen sinnvoll erscheint. Die bisher an nichteinwilligungsfähigen Personen durchgeführte Arzneimittelforschung, etwa an Patienten in späten Phasen der Demenz, war in der Regel entweder darauf angelegt, dem jeweils individuellen Patienten, mit dem geforscht wird, einen Nutzen zu

bringen, oder dem Patienten zumindest eine Chance zu verschaffen, von der Forschung zu profitieren.

Anders verhält es sich bei den Forschungen, die zwar im Zusammenhang mit schwerwiegenden Erkrankungen stehen, aber nicht auf die klinische Prüfung von Arzneimitteln zielen. Dazu gehören insbesondere Forschungen zur Krankheitsentwicklung, zur Entwicklung der Lebensqualität im Verhältnis zum Krankheitsverlauf und zu diagnostischen Verfahren, etwa mithilfe von Biomarkern. Diese Forschungsvorhaben liegen außerhalb des Bereichs der Arzneimittelforschung und damit rechtlich außerhalb des Anwendungsbereichs der EU-Verordnung und des AMG (siehe dazu Kapitel V).

2. In seinen Anforderungen entspricht die künftige rechtliche Regelung der gruppennützigen Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen den o. g. sowie insbesondere den in der Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarats genannten Schutzkriterien. Zugleich geht das künftige deutsche AMG über diese wie auch über diejenigen der EU-Verordnung hinaus, indem es zusätzlich eine vorgegreifende Erlaubnis durch das Individuum im Zustand der Einwilligungsfähigkeit („Probandenverfügung“, siehe dazu Kapitel IV.) fordert.

Was die Umsetzung der drei o. g. Schutzkriterien betrifft, sind nach Auffassung der ZEKO die folgenden Aspekte von Bedeutung:

2.1. Zur Wahrung des Selbstbestimmungsrechts des Betroffenen muss der Betroffene selbst so weit wie möglich in den Entscheidungsprozess einbezogen werden. Art. 31 Abs. 1 lit. b der EU-Verordnung fordert, dass

*„der nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer [...] die Informationen gemäß Art. 29 Abs. 2 in einer Form erhalten [hat], die seiner Fähigkeit, diese zu begreifen, angemessen ist“.<sup>7</sup>*

<sup>6</sup> Dazu gehören vor allem gemäß Art. 31 Abs. 1 der EU-Verordnung:

- die Einwilligung nach Aufklärung des gesetzlichen Vertreters,
- die Einbeziehung des Betroffenen in den Entscheidungsprozess so weit wie möglich,
- die Beachtung einer Ablehnung des Betroffenen,
- das Verbot finanzieller oder anderweitiger Anreize, die über eine Entschädigung für Ausgaben und Einkommensausfälle aufgrund der Teilnahme an der klinischen Prüfung hinausgehen,
- allenfalls minimales Risiko bzw. minimale Belastung.

<sup>7</sup> Art. 29 Abs. 2 EU-VO lautet: „Die Informationen, die dem Prüfungsteilnehmer oder, falls der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, seinem gesetzlichen Vertreter zur Verfügung gestellt werden, um die Einwilligung nach Aufklärung zu erlangen, müssen

- a) den Prüfungsteilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter in die Lage versetzen zu verstehen,
  - i) worin das Wesen, die Ziele, der Nutzen, die Folgen, die Risiken und die Nachteile der klinischen Prüfung bestehen;
  - ii) welche Rechte und Garantien dem Prüfungsteilnehmer zu seinem Schutz zustehen, insbesondere sein Recht, die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verweigern oder diese Teilnahme jederzeit zu beenden, ohne dass ihm daraus ein Nachteil entsteht und ohne dass er dies in irgendeiner Weise begründen müsste;
  - iii) unter welchen Bedingungen die klinische Prüfung durchgeführt wird; dies schließt die erwartete Dauer der Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung ein, und
  - iv) welche alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen, einschließlich der Nachsorgemaßnahmen, wenn die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung abgebrochen wird;
- b) umfassend, knapp, klar, zweckdienlich und für Laien verständlich sein;
- c) im Rahmen eines vorangegangenen Gesprächs mitgeteilt werden, das ein Mitglied des Prüfungsteams führt, das gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats angemessen qualifiziert ist;
- d) Angaben über das in Art. 76 Abs. 1 genannte geltende Verfahren zur Entschädigung für Schäden enthalten und
- e) die EU-Prüfungsnummer sowie Informationen über die Verfügbarkeit der Ergebnisse der klinischen Prüfung gemäß Abs. 6 enthalten.“

Art. 31 Abs. 1 lit. c EU-Verordnung bestimmt darüber hinaus:

*„Der ausdrückliche Wunsch eines nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmers, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und die in Art. 29 Abs. 2 genannten Informationen zu beurteilen, die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verweigern oder seine Teilnahme daran zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, wird vom Prüfer beachtet.“*

2.2. Zum Schutz einer nichteinwilligungsfähigen Person verlangt Art. 31 Abs. 1 lit. a der EU-Verordnung die Einwilligung ihres rechtlichen Vertreters, der dafür ebenfalls aufgeklärt werden muss. Nach allgemeinen medizinrechtlichen Grundsätzen kommt als rechtlicher Vertreter eine hierfür vom Betroffenen bevollmächtigte Person oder ein rechtlicher Betreuer mit entsprechendem Aufgabenkreis in Betracht.

Die deutsche Übersetzung der Verordnung spricht allerdings anstatt vom „rechtlichen“ einschränkend vom „gesetzlichen“ Vertreter. Gesetzlicher Vertreter ist allein der rechtliche Betreuer. Auch das deutsche AMG sieht in § 40b Abs. 4 n. F. nur eine Einwilligung durch einen rechtlichen Betreuer vor.<sup>8</sup> Die Einwilligung durch einen Bevollmächtigten scheint danach ausgeschlossen. Nach Auffassung der ZEKO widerspricht dieser Ausschluss eines Bevollmächtigten dem Vorrang der vom Betroffenen selbst erteilten Vorsorgevollmacht vor der gerichtlich angeordneten Betreuung. Ein solcher Vorrang ist nicht nur im Betreuungsrecht verankert (vgl. § 1896 Abs. 2 BGB), sondern im Hinblick auf das Selbstbestimmungsrecht des Betroffenen auch verfassungsrechtlich geboten. Es sollte daher auch die Einwilligung durch einen Bevollmächtigten ermöglicht werden.

2.3. Klärungsbedürftig sind die Ausdrücke „minimales Risiko“/„minimale Belastung“:

In Entsprechung zu Art. 17 des Menschenrechtsübereinkommens zur Biomedizin des Europarats soll auch nach Art. 31 Abs. 1 lit. g sublit. ii der EU-Verordnung das „Risiko“ bzw. die „Belastung“, denen der Versuchsteilnehmer bei lediglich gruppennütziger Forschung ausgesetzt werden darf, nur „minimal“ sein.

Genauer spricht die EU-Verordnung davon, dass eine gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Versuchspersonen nur dann zulässig ist, wenn

*„die Prüfung den betroffenen nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmer im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit nur einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung aussetzt.“*

Diese Bestimmung sollte nach Auffassung der ZEKO nicht so verstanden werden, dass das Ausmaß des zumutbaren Risikos und der zumutbaren Belastung desto höher sein darf, je höher das Risiko und die Belastung sind, die dem Patienten aus der Standardbehandlung erwachsen. Sie sollte vielmehr so verstanden werden, dass das zusätzliche Risiko und die zusätzliche Belastung, die dem Patienten aus der Teilnahme an der Forschung erwachsen, in allen Fällen und unabhängig von den Risiken und Belastungen der jeweiligen Standardtherapie nicht höher als minimal sein dürfen. Ein solches Verständnis liegt insbesondere angesichts der analogen Bestimmung in § 41 Abs. 2 Nr. 2d der aktuellen Fassung des AMG nahe. Dort wird in Bezug auf das vertretbare Risiko für Minderjährige das Risiko dann als „minimal“ bezeichnet, wenn

*„nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, dass sie allenfalls zu einer sehr geringfügigen und vorübergehenden*

*den Beeinträchtigung der Gesundheit der betroffenen Person führen wird.“* Von einer minimalen Belastung wird gesprochen, *„wenn zu erwarten ist, dass die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten und sehr geringfügig sein werden.“*

Zur genaueren Bestimmung von Risiken werden in der Literatur häufig Vergleiche, beispielsweise mit Alltagsrisiken oder dem Risiko von „Routinemaßnahmen“ vorgenommen. Dieser Ansatz ist aus Sicht der ZEKO problematisch, da beispielsweise „Alltagsrisiken“ und deren Bewertung sich in Abhängigkeit von Lebensumfeld, Beruf und kulturellem Hintergrund unterscheiden. Ähnliches gilt für das Risiko von „Routinebehandlungen“, da diese, etwa in Abhängigkeit von der Fachdisziplin, variieren. Angesichts der individuellen Unterschiede bei der Bewertung eines Risikos als minimal und eines fehlenden allgemein akzeptierten Standards zur Risikobewertung erscheint eine Beschreibung des „minimalen Risikos“ bzw. „minimaler Belastungen“ durch Beispielmaßnahmen als eine praxistaugliche Herangehensweise. Exemplarisch für diese Vorgehensweise steht die Liste von Maßnahmen, die im Gesetzgebungsverfahren zur 12. AMG-Novelle vom Gesundheitsausschuss des Bundestags für die Forschung an Minderjährigen erstellt wurde:

*„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 und EKG sowie Kapillarblutentnahmen, soweit dies für die Arzneimittelprüfung erforderlich ist.“*

Obwohl auch eine solche Aufzählung Interpretationsspielräume eröffnet, kann sie die medizinischen Maßnahmen, die als „minimal risikobehaftet“ und „minimal belastend“ gelten sollen, zuverlässiger eingrenzen als eine exakte Definition.

Wird ein derartiges Verständnis zugrunde gelegt, ergibt sich aus Sicht der ZEKO für die Forschung an nichteinwilligungsfähigen volljährigen Patienten eine weitere und möglicherweise noch gewichtigere Einschränkung als durch die Eingrenzung der Bedingung der Gruppennützigkeit. Eine Arzneimittelprüfung an nichteinwilligungsfähigen volljährigen Patienten wird danach allenfalls in engen Grenzen möglich sein. Zumindest die Risiken, welche eine Prüfung noch nicht erprobter Arzneimittel für die Betroffenen mit sich bringen, werden in der Regel über den „minimalen Risiken und Belastungen“ liegen. Eine solche Prüfung ist somit in der Regel nur zulässig, wenn es sich um eine eigennützige Forschung im o. g. Sinne handelt.

3. Nach den künftigen in Deutschland geltenden Regelungen des AMG (§ 40b Abs. 4 n. F.) darf eine gruppennützige Arzneimittelstudie mit nichteinwilligungsfähigen volljährigen Personen nur durchgeführt werden, soweit eine schriftliche Vorausverfügung der betroffenen Person dies gestattet. Sie wird im Rahmen dieser Stellungnahme in Anlehnung an den Begriff „Patientenverfügung“ und zugleich in Abgrenzung von dieser<sup>9</sup> als „Probanden-

<sup>8</sup> § 40b Abs. 4 AMG n. F. verweist zwar auf bestimmte Regelungen zur Patientenverfügung, nämlich jene in § 1901a Abs. 1, 4 und 5 Bürgerliches Gesetzbuch (BGB), aber nicht auf dessen Abs. 6, wonach die Abs. 1 bis 3 für Bevollmächtigte entsprechend gelten.

<sup>9</sup> § 40b Abs. 4 AMG n. F. enthält sich einer eigenen Begrifflichkeit, erklärt aber wesentliche Regelungen der Patientenverfügung (§ 1901a Abs. 1, 4 und 5 BGB) für „entsprechend“ anwendbar.

verfügung<sup>10</sup> bezeichnet. Darin kann der potenzielle Forschungsteilnehmer im Zustand der Einwilligungsfähigkeit für den Fall seiner späteren Einwilligungsunfähigkeit schriftlich und nach ärztlicher Aufklärung festlegen, ob er in bestimmte, noch nicht unmittelbar bevorstehende, gruppennützige klinische Prüfungen einwilligt. Im Fall der Einwilligungsunfähigkeit gehört es zu den Aufgaben des Betreuers zu prüfen, ob die getroffenen Festlegungen auf die dann aktuelle Situation des potenziellen Forschungsteilnehmers zutreffen.

Schon im Rahmen einer „klassischen“ Patientenverfügung können Festlegungen für oder gegen die Teilnahme an Forschungsmaßnahmen getroffen werden.<sup>11</sup> Denn „Ärztliche Eingriffe“, die in § 1901a BGB bezogen auf eine Patientenverfügung bereits ausdrücklich ergänzend zu Untersuchungen und Heilbehandlungen genannt werden, dürften durchaus auch Maßnahmen der klinischen Prüfung eines Arzneimittels umfassen, die (wie u. a. die ärztlichen Berufsordnungen zeigen) zur ärztlichen Tätigkeit gehören. Mit der ausdrücklichen Aufnahme der Vorausverfügung in den Kontext des neuen AMG ergeben sich aus Sicht der ZEKO allerdings Fragen, die teilweise bereits aus dem Kontext der „klassischen“ Patientenverfügungen bekannt sind<sup>12</sup>, teilweise aber speziell im Forschungskontext auftreten.

Im Hinblick auf Patientenverfügungen nach § 1901a BGB sind die Anforderungen an die Bestimmtheit der enthaltenen Festlegungen in den letzten Jahren intensiv diskutiert worden, wobei deutlich geworden ist, dass der Bundesgerichtshof hohe Anforderungen an die Präzision stellt.<sup>13</sup> Im Unterschied zum Regelungsinhalt von „klassischen“ Patientenverfügungen ist der Rahmen gruppennütziger Forschung an nichteinwilligungsfähigen volljährigen Personen u. a. durch die EU-Verordnung bereits von vornherein deutlich enger gezogen. Während die Patientenverfügung etwa legitimerweise einen zum Tode führenden Verzicht auf medizinische Maßnahmen vorsehen kann, geht es in dem hier zu erörternden Forschungskontext – wie dargelegt – allenfalls um Maßnahmen mit „minimalen Risiken“ und „minimalen Belastungen“. Vor diesem Hintergrund, zusammen mit den übrigen bestehenden hohen Schutzanforderungen an Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Forschungsteilnehmern, ist die ZEKO der Auffassung, dass die Anforderungen an die Detailliertheit einer Probandenverfügung nicht zu hoch zu setzen sind, auch wenn § 40b Abs. 4 AMG n. F. eine Anwendung der wesentlichen Regelungen der Patientenverfügung (§ 1901a Abs. 1, 4 und 5 des BGB) anzuordnen scheint.

Schon der Wortlaut von § 40b Abs. 4 AMG n. F. verlangt nicht die Benennung einer konkret in Aussicht genommenen klinischen Prüfung, sondern spricht – im Plural – von „bestimmten klinischen Prüfungen“. Von daher sollte eine Erklärung ausreichen, die sich generell auf minimal belastende oder minimal risikoreiche gruppennützige klinische Prüfungen mit Bezug auf eine bestimmte Erkrankung bzw. einen bestimmten klinischen Zustand bezieht, zumal zusätzlich vom Betreuer eine individuelle Einwilligung zur Einbeziehung des Betroffenen in die konkret durchgeführte klinische Prüfung verlangt wird.

Für diese Interpretation spricht auch, dass sich Probandenverfügungen gemäß AMG n. F. ausdrücklich auf klinische Prüfungen beziehen, die zum Zeitpunkt der Erstellung der Verfügung noch nicht unmittelbar bevorstehen. Insofern ist davon auszugehen, dass – u. a. aufgrund des Fortschritts der Wissenschaft – Ziele, Inhalt und Form einer bestimmten klinischen Prüfung nicht im Detail vorherzusehen sind und damit auch nicht sinnvoll

mit letzter Präzision Gegenstand der Verfügung sein können. Probandenverfügungen können nach angemessener ärztlicher Aufklärung (vgl. dazu Kapitel IV.) dazu dienen, dass der Verfügende gruppennützige Arzneimittelforschung an der eigenen Person für den Zustand der eigenen Nichteinwilligungsfähigkeit innerhalb des gesetzlichen Rahmens grundsätzlich erlaubt. Darüber hinausgehende Differenzierungen könnten sich auf besondere Maßnahmen beziehen, die der Verfügende aus individuellen Präferenzen und Erfahrungen heraus ablehnt: So werden etwa Blutabnahmen oder bildgebende Untersuchungen (v. a. MRT) als unterschiedlich gravierend erlebt und könnten im Einzelfall in der Probandenverfügung untersagt werden. Solche Formen eines Ausschlusses bestimmter medizinischer Maßnahmen erlauben es dem Verfügenden, u. a. eigene Ängste im Hinblick auf die künftige Beteiligung an Forschung zu minimieren, ohne zugleich eine Beteiligung an gruppennützigen Arzneimittelstudien für den Fall der eigenen Einwilligungsunfähigkeit grundsätzlich untersagen zu müssen.

Herausforderungen bei der Erstellung einer Probandenverfügung ergeben sich allerdings daraus, dass es oft schwerfällt, die Auswirkungen bestimmter studienbedingter Maßnahmen für den Zustand der eigenen Einwilligungsunfähigkeit (z. B. bei Demenzerkrankung)<sup>14</sup> zu antizipieren. Auch darüber hinausgehende Festlegungen (z. B. auf bestimmte Studientypen oder Prüfmedikamente) dürften aufgrund der schlechten Vorhersehbarkeit zukünftiger Forschung in einer Probandenverfügung schwierig sein. Daraus resultieren besondere Anforderungen an die ärztliche Aufklärung (vgl. dazu Kapitel IV.), zudem kommt der Möglichkeit einer aktuell ablehnenden Äußerung des Betroffenen in der Studiensituation eine besondere Bedeutung zu.

#### IV. Herausforderungen im ärztlichen Alltag

Die im künftigen AMG vorgesehene Probandenverfügung, die eine Voraussetzung von gruppennütziger Arzneimittelforschung an Einwilligungsunfähigen sein wird, soll nach dem Gesetz im Anschluss an eine ärztliche Aufklärung verfasst werden.<sup>15</sup>

Ärzten kommt daher im Kontext des Abfassens von Probandenverfügungen eine besondere Verantwortung zu. Denn die potenziellen Studienteilnehmer sind im Hinblick auf das komplexe Feld künftiger Forschungsvorhaben so aufzuklären, dass diese einen geeigneten Informationshintergrund gewinnen, um ausgehend von den eigenen Präferenzen und Erfahrungen eine Entscheidung über die Beteiligung, Nicht-Beteiligung oder eingeschränkte Beteiligung (z. B. durch den Ausschluss bestimmter medizinischer Eingriffe) an gruppennütziger Forschung im Zu-

<sup>10</sup> Siehe zu diesem Begriff: Haupt M, Jessen F, Fangerau H: Probandenverfügung in der Arzneimittelforschung. *Der Nervenarzt* 2018; 89:335-41. Andere sprechen von „Forschungsverfügung“ – siehe: Reimer F: Die Forschungsverfügung: Eine Untersuchung zu antizipierten Verfügungen in der Humanforschung unter besonderer Berücksichtigung der Arzneimittelforschung mit Demenz- und Notfallpatienten. *MedR* 2017.

<sup>11</sup> Taupitz J: Stellungnahme zur Anhörung des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages zur gruppennützigen Forschung an nichteinwilligungsfähigen Menschen zur Anhörung am 19.10.2016. Drucksache 18(14)0210(4) vom 17.10.2016.

<sup>12</sup> Siehe zu verschiedenen vorsorglichen Willensbekundungen: Bundesärztekammer und Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer: Hinweise und Empfehlungen zum Umgang mit Vorsorgevollmachten und Patientenverfügungen im ärztlichen Alltag. *Dtsch Arztebl* 2018; 115(51-52): A2434-41

<sup>13</sup> BGH: Beschluss vom 06.07.2016 – XII ZB 61/61; Beschluss vom 08.02.2017 – XII ZB 604/15.

<sup>14</sup> Bundesärztekammer: Hinweise und Empfehlungen der Bundesärztekammer zu Patientenverfügungen und anderen vorsorglichen Willensbekundungen bei Patienten mit einer Demenzerkrankung. *Dtsch Arztebl* 2018; 115(19): A952-6.

<sup>15</sup> Dies unterscheidet die Probandenverfügung von der „klassischen“ Patientenverfügung, bei der der Patient auf eine Aufklärung verzichten kann.

stand der Einwilligungsunfähigkeit treffen und dokumentieren zu können. Sie sind deutlich darauf hinzuweisen, dass es um eine mögliche Studienteilnahme geht, bei der kein individueller Nutzen – auch nicht potenziell – zu erwarten ist.

Die Entscheidung, durch eine Probandenverfügung Vorsorge zu treffen, liegt stets beim Betroffenen. In bestimmten Fällen kann es sich anbieten, dass der Arzt die Möglichkeit einer Probandenverfügung von sich aus anspricht, etwa dann, wenn ohnehin über vorsorgliche Willensbekundungen wie Vorsorgevollmacht oder Patientenverfügung gesprochen wird.<sup>16</sup> Auch dann, wenn in einem absehbaren Zeitraum der Eintritt der Einwilligungsunfähigkeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist und dem Arzt (geplante) Studien bekannt sind, in die der Betroffene einbezogen werden könnte, kann es sich anbieten, diesen gezielt darauf anzusprechen. Dabei muss freilich jeder Druck auf den Betroffenen vermieden werden.

Während zur „klassischen“ Patientenverfügung bereits Hilfestellungen für Ärzte<sup>17</sup> und vielfältige Informationsmaterialien für Patienten und deren Berater zur Verfügung stehen (u. a. über das Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, die Kirchen und verschiedene Wohlfahrtsorganisationen), liegen entsprechende Materialien zu Probandenverfügungen bisher nicht vor. Ein wichtiges Desiderat besteht daher in der Entwicklung verständlicher und zugleich juristisch und medizinisch-fachlich korrekter (ggf. auch fremdsprachlicher) Informationsmaterialien, die zusätzlich zum ärztlichen Beratungsgespräch im Kontext der Erstellung einer Probandenverfügung herangezogen werden können.

#### V. Gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen außerhalb des AMG

Während es im Bereich des AMG für Probandenverfügungen nur wenige Anwendungsfälle geben dürfte, haben gruppennützige Studien in der nicht-medikamentösen Forschung durchaus einen relevanten Stellenwert für den Erkenntnisgewinn. Im Vordergrund stehen hier Studien, die nicht direkt auf eine verbesserte Behandlung abzielen, sondern auf ein besseres Verständnis der Ätiologie und Pathophysiologie von Erkrankungen sowie auf Fortschritte in der Diagnostik und Prognostik. Weitere Beispiele sind die Messung der Lebensqualität der Betroffenen oder die retrospektive Untersuchung von Nutzen- und Schadenspotenzialen medizinischer Behandlungen. Zur Anwendung kommen dabei meist Untersuchungsverfahren wie die Analyse von Blutproben, bildgebende Diagnostik oder sozialempirische Methoden der Datenerhebung (Interview- und Fragebogen-Studien).

Diese nicht-medikamentöse Forschung ist in Deutschland (abgesehen von Forschungsvorhaben, die der Medizinprodukte- oder Strahlenschutzgesetzgebung unterliegen) nicht gesetzlich, sondern – sofern ein Arzt an dem Forschungsvorhaben beteiligt ist – durch das ärztliche Berufsrecht geregelt (vgl. § 15 MBO-Ä). Maßgeblich sind zudem die international etablierten und breit anerkannten berufsethischen Grundsätze der DvH des Weltärztebundes.<sup>18</sup> Demnach ist eine gruppennützige Forschung dann vertretbar, wenn die Studie die Gesundheit der Gruppe fördern soll, der die Person angehört, die Forschung nicht an einwilligungsfähigen Personen durchgeführt werden kann sowie die Forschung nur „minimale Risiken“ und „minimale Belastungen“ birgt (DvH 2013, § 28). Zudem muss „*der körperliche oder geistige Zustand, der das Einholen der informierten Einwilligung verhindert, ein erforderliches Merkmal für die beforschte Gruppe*“ sein

(DvH 2013, § 30). Neben der Einwilligung des rechtlichen Vertreters ist die Zustimmung der nichteinwilligungsfähigen Versuchsperson einzuholen, sofern diese dazu fähig ist (DvH 2013, § 29). Insgesamt sollen diese Vorgaben verhindern, dass die nichteinwilligungsfähige Person in einer unangemessenen Art und Weise für die Zwecke Dritter instrumentalisiert wird. Die Anforderungen der DvH decken sich dabei im Wesentlichen mit den Vorgaben der EU-Verordnung und den bisherigen Vorgaben des AMG für gruppennützige Prüfungen an nichteinwilligungsfähigen Minderjährigen. Eine über diese Anforderungen hinausgehende zusätzliche förmliche Probandenverfügung ist nach Auffassung der ZEKO für die nicht-medikamentöse gruppennützige Forschung nicht erforderlich. Das Erfordernis einer Probandenverfügung sollte deshalb vom Gesetzgeber nicht auf weitere Rechtsgebiete außerhalb des AMG ausgeweitet werden, etwa auf die zukünftige Regelung in Umsetzung der Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika<sup>19</sup>, die für Leistungsstudien mit nichteinwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern ab 2022 eine gleichartige Regelung enthält wie die im Rahmen dieser Stellungnahme behandelte EU-Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln.

Im Bereich der nicht-medikamentösen gruppennützigen Forschung am Menschen besteht vor allem Klärungsbedarf hinsichtlich der Frage, ob der rechtliche Vertreter (Bevollmächtigter oder rechtlicher Betreuer) stellvertretend in eine Studienteilnahme einwilligen darf, von der der Betroffene selbst keinen Nutzen haben wird. Der rechtliche Vertreter darf gemäß § 1901a BGB in Maßnahmen einwilligen, die dem erklärten bzw. mutmaßlichen Willen des Betroffenen entsprechen. Deshalb darf der rechtliche Vertreter in den vorgegebenen engen Grenzen in die Beteiligung des Betroffenen an gruppennütziger Forschung einwilligen, sofern er zu der Einschätzung gelangt, dass die Studienteilnahme dem erklärten bzw. mutmaßlichen Willen des Betroffenen entspricht. Das steht mit der allgemeinen Bindung des rechtlichen Vertreters an das Wohl des Betroffenen im Einklang. Denn dies beinhaltet im Kontext medizinischer Maßnahmen auch, nach den eigenen Wünschen und Vorstellungen behandelt zu werden.<sup>20</sup>

#### VI. Zusammenfassung und Empfehlungen

1. Nach Auffassung der ZEKO wird eine durch strenge Schutzkriterien eingeschränkte Einbeziehung von nichteinwilligungsfähigen Versuchsteilnehmern in gruppennützige Forschungsvorhaben dadurch legitimiert, dass für einige gesundheitliche Situationen, die mit dem Verlust der Einwilligungsfähigkeit einhergehen, ein dringender Forschungsbedarf besteht, der anders als mithilfe der Forschung mit Betroffenen in diesem Zustand nicht gedeckt werden kann, und dass ein Verzicht auf gruppennützige Forschung eine Diskriminierung von Gruppen von Kranken darstellen würde, die von einer verstärkten Erforschung ihrer Krankheiten profitieren könnten.
2. Nach Wirksamwerden der EU-Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln wird gruppennützige

<sup>16</sup> Siehe Fußnote 13.

<sup>17</sup> Siehe Fußnote 13.

<sup>18</sup> Abrufbar unter: [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/Deklaration\\_von\\_Helsinki\\_2013\\_DE.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf)

<sup>19</sup> ABI. EU L 117/176 vom 05.05.2017; zu Leistungsstudien mit nichteinwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern, siehe dort Art. 60.

<sup>20</sup> Für den rechtlichen Betreuer siehe § 1901 Abs. 2 und 3 BGB.

Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Volljährigen zwar künftig unter strengen Auflagen erlaubt sein; die Abgrenzung zur eigennützigen Forschung ist jedoch nicht eindeutig definiert. Mit der vorliegenden Stellungnahme und dem Vorschlag zur Abgrenzung von eigennütziger und gruppennütziger Forschung (siehe Kapitel II., Abschnitt 2.) möchte die ZEKO die ethischen Anforderungen an gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen darlegen und einen Beitrag zu der dringend erforderlichen Diskussion über die Auslegung der neuen Rechtslage liefern.

Aus Sicht der ZEKO sollte „gruppennützig“ im Sinne einer Forschung verstanden werden, die in der Gesamtbetrachtung keine oder nur geringfügig eigennützige Komponenten für die einbezogenen Versuchspersonen aufweist. Sie zielt auf einen Erkenntnisgewinn, der ausschließlich anderen als der Versuchsperson eine Chance gibt, von der Forschung zu profitieren. Umgekehrt können auch Placebo-kontrollierte Studien als „eigennützig“ gelten, da alle Studienteilnehmer gleichermaßen die Chance erhalten, das ihnen potenziell nutzende Verum zu erhalten. Die „Gruppe“, auf die sich „gruppennützig“ bezieht, sollte als die Gruppe mit derselben Krankheit oder demselben klinischen Zustand wie der Proband verstanden werden.

3. Gruppennützige Forschung darf anerkanntermaßen und gemäß der EU-Verordnung nur unter engen Schutzanforderungen durchgeführt werden, die über die allgemein für Arzneimittelprüfungen geltenden Anforderungen hinausgehen. Zu diesen Schutzanforderungen gehört u. a., dass die Forschung für den Versuchsteilnehmer nicht mehr als ein „minimales Risiko“ und eine „minimale Belastung“ mit sich bringen darf. Die Begriffe „minimales Risiko“/„minimale Belastung“ sind jedoch klärungsbedürftig und bedürfen einer Definition, so dass die ZEKO mit der vorliegenden Stellungnahme (siehe Kapitel III., Abschnitt 2.3.) auch zur erforderlichen Diskussion um die Interpretation dieser Begriffe beitragen möchte.
4. Nach dem künftigen deutschen AMG darf eine gruppennützige Arzneimittelstudie mit nichteinwilligungsfähigen volljährigen Personen nur durchgeführt werden, soweit eine im Voraus erstellte schriftliche Verfügung der betroffenen Person dies gestattet. In einer solchen „Probandenverfügung“ kann der potenzielle Forschungsteilnehmer im Zustand der Einwilligungsfähigkeit für den Fall seiner späteren Einwilligungsunfähigkeit schriftlich und nach ärztlicher Aufklärung festlegen, ob er in bestimmte, noch nicht unmittelbar bevorstehende gruppennützige klinische Prüfungen einwilligt. Vor dem Hintergrund der ohnehin bestehenden hohen Schutzanforderungen ist die ZEKO der Auffassung, dass die Anforderungen an die Detailliertheit einer Probandenverfügung nicht zu hoch zu setzen sind.
5. Nach der künftigen Rechtslage kommt der Aufklärung potenzieller Studienteilnehmer bei der Abfassung von Probandenverfügungen im Hinblick auf das komplexe Feld künftiger klinischer Arzneimittelprüfungen besondere Bedeutung zu. Zur Unterstützung sowohl für Ärzte als auch für Studienteilnehmer und ggf. rechtliche Vertreter sollten praxistaugliche Informationsmaterialien entwickelt werden.
6. Bezogen auf gruppennützige klinische Prüfungen nach dem AMG sollte nicht nur ein rechtlicher Betreuer, sondern auch ein Bevollmächtigter als rechtlicher Vertreter des Betroffe-

nen zur Entscheidung legitimiert sein. Die Regelung im AMG sollte vom Gesetzgeber entsprechend ergänzt werden.

7. Nach Auffassung der ZEKO ist es ethisch nicht geboten, gruppennützige Forschung von einer förmlichen Probandenverfügung abhängig zu machen. Für jeden Bürger sollte auch im Bereich der klinischen Prüfung nach dem AMG die Möglichkeit bestehen, entsprechend seinem erklärten bzw. mutmaßlichen Willen an zukünftigen Forschungsmaßnahmen teilzunehmen.
8. Die ZEKO hält es vor dem Hintergrund der in dieser Stellungnahme dargestellten Argumente für geboten, die neue Rechtslage einschließlich des neuen Rechtsinstituts der Probandenverfügung nach einer angemessenen Zeit insbesondere unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Forschung einer Evaluation zu unterziehen.

#### **Mitglieder der Zentralen Ethikkommission**

Prof. Dr. phil. Dr. h. c. Dieter Birnbacher, Düsseldorf  
 Prof. Dr. theol. Franz-Josef Bormann, Tübingen  
 Prof. Dr. jur. Frauke Brosius-Gersdorf, Hannover  
 Prof. Dr. theol. Elisabeth Gräß-Schmidt, Tübingen  
 Prof. Dr. med. Wolfram Henn, Homburg  
 Prof. Dr. (TR) Dr. phil. et med. habil. İlhan İlkilic M.A., Mainz/Istanbul  
 Dr. phil. Julia Inthorn, Hannover  
 Prof. Dr. med. Dipl. soz. Tanja Krones, Zürich  
 Prof. Dr. phil. Dirk Lanzerath, Bonn  
 Prof. Dr. jur. Dr. h. c. Volker Lipp, Göttingen  
 Prof. Dr. med. Georg Marckmann, MPH, München  
 Dr. med. Michael Rado, Köln  
 Jun.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Sabine Salloch, Greifswald  
 Prof. Dr. med. Jan Schildmann, Halle  
 Prof. Dr. jur. Jochen Taupitz, Mannheim (Vorsitzender, federführend)

#### **Korrespondenzadresse**

Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer  
 Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin  
 E-Mail: zeko@baek.de  
<https://www.zentrale-ethikkommission.de>