

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin –
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
– Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Rössig –

Zwischen Anspruch und Wirklichkeit – Aufklärung und
Patientenautonomie in Therapieoptimierungsstudien am Beispiel
der Studie AIEOP-BFM ALL 2009

INAUGURAL - DISSERTATION

Zur Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Egervári, Katharina Lucia (geb. Schipp)
aus Mülheim/Ruhr

2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joachim Boos

2. Berichterstatter: Prof. Dr. phil. Alfred Simon

Tag der mündlichen Prüfung: 13.06.2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
- Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Claudia Rössig
Referent: Prof. Dr. med. Joachim Boos
Koreferent: Prof. Dr. phil. Alfred Simon

Zusammenfassung

Zwischen Anspruch und Wirklichkeit – Aufklärung und Patientenautonomie in
Therapieoptimierungsstudien am Beispiel der Studie AIEOP-BFM ALL 2009

Egervári, Katharina Lucia

Die Frage nach der Autonomie des Einzelnen ist ein aktuelles Thema und die Diskussionen über die Reichweite von Selbstbestimmung und ihre praktische Ausgestaltung halten an. In der Medizin gilt sowohl nach rechtlichen wie auch ethischen Bestimmungen die informierte Einwilligung (informed consent) als Voraussetzung für jeden medizinischen Eingriff/Therapie sowie für Forschung und als Ausdruck einer autonomen Entscheidung. Gestiegene Anforderungen an Autonomie und Aufklärung treffen dabei jedoch in der Realität oft auf limitierende Faktoren. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, anhand der Studie AIEOP-BFM ALL 2009 als Best-Practice-Modell das Spannungsverhältnis zwischen Anspruch und Wirklichkeit sowohl in Bezug auf die Forderungen, die an eine (schriftliche) Patienteninformation gestellt werden, als auch auf das hohe Ideal einer autonomen Entscheidung deutlich zu machen. Diese Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung an ALL erkrankten Kindern und Jugendlichen stellt die größte onkologische Studie an Minderjährigen in Deutschland dar. Sie verbindet eine auf den neuesten Erkenntnissen beruhende Therapie mit innovativer Forschung. Die Vielschichtigkeit der risikostratifizierten Therapie, zahlreiche Forschungsfragen, das komplexe Krankheitsbild und die Eltern und Kinder nicht selten überfordernde Ausnahmesituation haben jedoch auch Konsequenzen für die Patienteninformation/Aufklärung und nachfolgende Therapie- und Forschungseinwilligung. Anhand der normativen ethischen und rechtlichen Regularien einerseits und der Quantität und Komplexität an Aufklärungsinhalten innerhalb der Studie andererseits wird in der vorliegenden Arbeit das Dilemma zwischen Ideal und klinischer Realität im Rahmen einer solch höchstkomplexen Therapieoptimierungsstudie verdeutlicht. Es werden Konsequenzen sowie Strategien zur Verbesserung von (schriftlichen) Patienteninformationen ausgelotet.

Tag der mündlichen Prüfung: 13.06.2016

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Zwischen Anspruch und Wirklichkeit - Aufklärung und Patientenautonomie in
Therapieoptimierungsstudien am Beispiel der Studie AIEOP-BFM ALL 2009

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Direktorin: Univ.- Prof. Dr. med. Claudia Rössig

unter der Anleitung von:

Prof. Dr. med. Joachim Boos

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 21.12.2015

Ort, Datum

Katharina Lucia Egervári

Name/ Unterschrift



1	EINLEITUNG.....	- 1 -
1.1	Einführung.....	- 1 -
1.2	Zielsetzung.....	- 7 -
2	METHODIK.....	- 9 -
2.1	Methodische Konzeption.....	- 9 -
2.2	Literatursuche.....	- 10 -
2.3	Auswahl von Richtlinien und Gesetzesvorgaben zur Beurteilung von Patienteninformationen – normative Rahmenbedingungen für Aufklärung und Autonomie in der Medizin.....	- 11 -
3	HINTERGRUNDINFORMATIONEN UND DEFINITIONEN.....	- 12 -
3.1	Akute lymphoblastische Leukämie.....	- 12 -
3.2	Definition Medizinische Forschung.....	- 14 -
3.3	Nutzen.....	- 15 -
3.4	Risiko und Schaden.....	- 15 -
3.5	Prinzip der bestmöglichen Versorgung.....	- 16 -
3.6	Equipoise und Komponentenanalyse.....	- 16 -
3.7	Ethik-Kommissionen.....	- 17 -
3.8	„Off-label“-Gebrauch von Arzneimitteln.....	- 18 -
3.9	Zusammenfassung des Studienprotokolls AIEOP-BFM ALL 2009 – wissenschaftliche Darstellung (2).....	- 18 -
4	ANALYSE UND ERGEBNISSE.....	- 30 -

4.1	Analyse normativer Rahmenbedingungen.....	- 30 -
4.1.1	Arztethik – Die Aufklärungspflicht des Arztes.....	- 30 -
4.1.1.1	Der Hippokratische Eid	- 30 -
4.1.1.2	Berufsordnung	- 30 -
4.1.1.3	Arzt-Patient-Verhältnis im Wandel	- 31 -
4.1.1.4	Die Ärztliche Aufklärungspflicht und Patientenrechte.....	- 31 -
4.1.1.4.1	Zeitpunkt und Form der Aufklärung.....	- 33 -
4.1.1.4.2	Arten der Selbstbestimmungsaufklärung	- 33 -
4.1.1.4.3	Sicherungsaufklärung und wirtschaftliche Aufklärung	- 34 -
4.1.1.4.4	Aufklärung von Minderjährigen	- 34 -
4.1.1.5	Patientenrechtegesetz 2012.....	- 35 -
4.1.2	Forschungsethik	- 36 -
4.1.2.1	Einführung	- 36 -
4.1.2.2	Forschung an Kindern bzw. Minderjährigen	- 37 -
4.1.2.2.1	Gesetzliche Regelungen für die Forschung an Minderjährigen in Deutschland.....	- 38 -
4.1.2.2.2	Kriterium des Minimalen Risikos und der Minimalen Belastung.....	- 39 -
4.1.2.2.3	Die elterliche Stellvertreter-Einwilligung	- 40 -
4.1.2.2.4	Die kindliche Zustimmung (assent).....	- 40 -
4.1.2.3	Internationale und nationale Richtlinien für die Forschung am Menschen.....	- 41 -
4.1.2.3.1	Nürnberger Kodex.....	- 41 -

4.1.2.3.2	Deklaration von Helsinki (94)	- 42 -
4.1.2.3.3	„Good Clinical Practice“	- 43 -
4.1.2.3.4	Richtlinie 2001/20/EG	- 44 -
4.1.2.3.5	Deutsches Arzneimittelgesetz.....	- 45 -
4.1.2.3.6	EU-Regulation 1901/2006.....	- 46 -
4.1.2.3.7	Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelbehörde für die Forschung an Minderjährigen.....	- 47 -
4.1.3	Die Prinzipienethik nach Beauchamp und Childress	- 48 -
4.1.3.1	Einführung	- 48 -
4.1.3.2	Das Prinzip des Respekts vor Autonomie.....	- 49 -
4.1.3.3	Informed consent	- 53 -
4.1.3.3.1	Informationselemente	- 54 -
4.1.3.3.2	Verständnis der Aufklärungsinhalte.....	- 55 -
4.1.3.3.3	Freiwilligkeit	- 55 -
4.1.3.3.4	Die stellvertretende Entscheidung.....	- 56 -
4.1.3.4	Prinzipien des Nichtschadens (<i>nonmaleficence</i>) und Fürsorge (<i>beneficence</i>).....	- 57 -
4.1.3.5	Paternalismus	- 57 -
4.1.3.6	Das Prinzip der Gerechtigkeit (<i>justice</i>).....	- 59 -
4.1.3.7	Transparenz.....	- 60 -
4.1.3.8	Ethische Reflektionen zur Forschung am Menschen.....	- 60 -

4.2	Analyse der aufklärungsrelevanten Inhalte im Kontext des Studienprotokolls AIEOP-BFM ALL 2009	- 64 -
4.2.1	Nutzenchancen einer Studienteilnahme	- 64 -
4.2.1.1	Eigennutzen	- 64 -
4.2.1.1.1	Eigennutzen aus Studienteilnahme.....	- 65 -
4.2.1.1.2	Eigennutzen aus der Teilnahme an den Randomisierungen.....	- 66 -
4.2.1.1.3	Eigennutzen aus studienspezifischer Diagnostik und Begleitforschung-	- 68 -
4.2.1.1.4	Eigennutzen aus der Studienstruktur.....	- 69 -
4.2.1.2	Gruppennutzen.....	- 70 -
4.2.1.3	Fremdnutzen	- 71 -
4.2.1.4	Zusammenfassung	- 72 -
4.2.2	Aufklärungspflichtige Inhalte im zeitlichen Verlauf während einer Behandlung innerhalb des Studienprotokolls.....	- 72 -
4.2.2.1	Einführung	- 72 -
4.2.2.2	Aufklärungspflichtige Inhalte	- 74 -
4.2.2.3	Beispiel Medikamentenaufklärung: PEG-L-Asparaginase.....	- 79 -
4.2.2.4	Zusammenfassung	- 85 -
4.2.3	Analyse der Aufklärungsbögen nach inhaltlichen Kriterien	- 86 -
4.2.3.1	Behandlungsstandard	- 87 -
4.2.3.2	Trennung nach Heilbehandlung und Forschung.....	- 89 -
4.2.3.3	Behandlungsalternativen.....	- 90 -

4.2.3.4	Nutzen, Vor- und Nachteile	- 91 -
4.2.3.5	Interessenkonflikte und institutionelle Verbindungen des Forschers.....	- 92 -
4.2.3.6	Weitere Punkte:.....	- 93 -
4.2.4	Analyse der Aufklärungsbögen nach formalen Kriterien	- 94 -
4.2.4.1	Laienverständlichkeit.....	- 94 -
4.2.4.2	Übersichtlichkeit, Länge und Struktur.....	- 96 -
4.2.4.3	Sprachrichtigkeit und Ausdruck	- 97 -
4.2.4.4	Frage nach Teilnahmebereitschaft.....	- 98 -
4.2.4.5	Weitere Punkte:.....	- 98 -
5	DISKUSSION.....	- 99 -
5.1	Literaturabgleich.....	- 99 -
5.2	Autonomie, informed consent und Patientenaufklärung – ein Konflikt zwischen Anspruch und Wirklichkeit?	- 106 -
5.3	Kindliche Autonomie und Beteiligung an medizinischen Entscheidungsprozessen	- 110 -
5.4	Grenzen und Schwächen der Analyse.....	- 112 -
5.5	Überlegungen zur Gestaltung von Patienteninformationen.....	- 113 -
6	FAZIT.....	- 118 -
7	Literaturverzeichnis.....	- 120 -
8	Abkürzungsverzeichnis	- 130 -

9 Lebenslauf..... - 132 -

10 Danksagungen..... - 134 -

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung

Die Diagnose einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) bei einem Kind stellt für die gesamte Familie eine außerordentliche Belastung und Grenzerfahrung dar, die mit einer einschneidenden Veränderung der Lebens- und Alltagsbedingungen einhergeht. Die Komplexität des Krankheitsbildes, die Dringlichkeit des Therapiebeginns und die Fülle an Informationen tragen zudem dazu bei, eine Situation der Überforderung (70) entstehen zu lassen, in der von Eltern jedoch nichtsdestotrotz eine Entscheidung über die Therapie und die Studienteilnahme ihres Kindes gefordert ist.

Die Heilungsaussichten von an ALL erkrankten Kindern und Jugendlichen haben sich dabei in den letzten Jahrzehnten insgesamt deutlich verbessert (2). Mittlerweile liegen die 5-Jahres-Überlebensraten der meisten an ALL erkrankten Kinder laut der Patienteninformation des vorliegenden Studienprotokolls bei prognostisch günstigen Konstellationen bei ca. 90% (2).

Die guten Prognosen sind nicht zuletzt dem Konzept der Therapieoptimierungsstudien (TOS) zu verdanken. Seit den 1970er Jahren wird die ALL in Deutschland nach Studienprotokollen im Rahmen von TOS behandelt (20), aktuell u.a. noch nach dem Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009 (daneben existiert in Deutschland noch die Therapiestudie Co-ALL-07-03). TOS sind der Versorgungsforschung zuzurechnen, die im Gegensatz zur „zulassungsorientierten, industrietriebenen klinischen Forschung“ (9, S. 308) den Fokus auf den Patienten und dessen Versorgung richtet. H. Pfaff definiert

„Versorgungsforschung als ein fachübergreifendes Forschungsgebiet, das die Kranken- und Gesundheitsversorgung und ihre Rahmenbedingungen beschreibt und kausal erklärt, zur Entwicklung wissenschaftlich fundierter Versorgungskonzepte beiträgt, die Umsetzung neuer Versorgungskonzepte begleitend erforscht und die Wirksamkeit von Versorgungsstrukturen und -prozessen unter Alltagsbedingungen evaluiert“ (76, S. 13).

Da Kinder von der industriellen Arzneimittelforschung nicht in genügendem Maße berücksichtigt wurden, stellte die Entwicklung von TOS den Versuch dar, Kindern den

Zugang zum Fortschritt in der Arzneimitteltherapie zu ermöglichen. Diese Studien sollten für die insgesamt im Kindes- und Jugendalter sehr seltenen malignen Erkrankungen flächendeckend eine qualitätsgesicherte Behandlung gewährleisten (8, S. 68).

Erste gemeinsame Therapiekonzepte für die Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie entstanden in den 1970er Jahren in Deutschland nach dem Vorbild der von dem Amerikaner D. Pinkel in Memphis erarbeiteten Therapieprotokolle (20). Innerhalb dieser ersten multizentrischen Studie, die auch eine prophylaktische Bestrahlung des ZNS beinhaltete, konnte die Heilung eines Drittels der Kinder erreicht werden (20). Nachdem der deutsche Kinderonkologe H. Riehm beweisen konnte, dass mit dem Konzept einer aggressiven Kombinationstherapie zu Beginn der Behandlung der ALL verbesserte Heilungsraten erzielt werden konnten, wurde das Vorgehen in den 1980er Jahren für alle wesentlichen pädiatrischen Malignome übernommen und entsprechende Behandlungsprotokolle entwickelt (72, S. 99). H. Riehm war ebenfalls der Initiator der BFM(Berlin, Frankfurt, Münster)-Gruppe, die durch das Konzept der intensiven Kombinationstherapie international bekannt wurde (20).

TOS stellen bis heute das zentrale Versorgungs- und Organisationsinstrument in der pädiatrischen Onkologie dar und schließen über 90% der an Malignomen erkrankten Kinder und Jugendlichen in 23 überregionale, multizentrische Studien ein (20). 99,7% der Kinder mit ALL werden dabei laut Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters Mainz in TOS behandelt (57).

Die Therapie erfolgt in kideronkologischen Zentren und wird von einer Studienzentrale, die die Studienkliniken in medizinischen Fragen berät, koordiniert. Ferner nimmt die Studienzentrale in Zusammenarbeit mit den entsprechenden Laboren die Begutachtung und Bewertung der Untersuchungsbefunde vor.

Den Studien angeschlossen sind außerdem Begleitforschungsprojekte.

Die Therapieprotokolle werden von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie auf der Grundlage der Ergebnisse bislang durchgeführter Studien und neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse erarbeitet und enthalten genaue Anweisungen zur

Anwendung einer Kombinations-Chemotherapie in Verbindung mit je nach Erkrankung erforderlicher operativer und strahlentherapeutischer Behandlung. Die in Vorläuferstudien gewonnenen Erfahrungen, neue wissenschaftliche Erkenntnisse oder neu verfügbare Arzneimittel fließen in die nachfolgenden TOS zunächst als Hypothesen ein und werden verifiziert oder verworfen, womit in TOS auch experimentell gearbeitet wird (9, S. 309).

Insgesamt kommen TOS in der pädiatrischen Onkologie eine wesentliche Versorgungsfunktion zu, sodass der Gemeinsame Bundesausschuss der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen (GBA), der den Katalog der erstattungsfähigen Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherungen festlegt, beteiligten Krankenhäusern die Verpflichtung, Patienten die Teilnahme an TOS zu empfehlen, auferlegt und dies zur Voraussetzung der Kostenübernahme macht (9, S. 294, 38). Unter § 6 (1) heißt es in der Vereinbarung zur Kinderonkologie:

" Wenn immer möglich, ist dem Patienten bzw. seinen Erziehungsberechtigten die Behandlung unter Teilnahme an einer Therapieoptimierungsstudie zu empfehlen, die auf Beschluss einer deutschen pädiatrisch-hämato-onkologischen Fachgesellschaft, die Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) ist, unterstützt wird" (14).

Hierdurch kommt es also zu einer Kopplung von Forschung und Finanzierung.

Ziel der TOS ist laut der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie in kontrollierten Studien, Patienten nach dem aktuellsten Wissenstand zu behandeln, Therapiemöglichkeiten weiterzuentwickeln, Heilungsaussichten zu verbessern und Nebenwirkungen sowie Langzeitfolgen der Behandlung zu verringern (39).

Durch die Teilnahme an TOS, die ja sowohl Anteile aus Krankenversorgung als auch aus dem Bereich der Forschung in sich vereinen, werden die Kinder jedoch einem – wenn auch eher geringen – experimentellen Ansatz ausgesetzt, was die Frage aufwirft, unter welchen Bedingungen Forschung an Menschen im Allgemeinen und an Kindern im Besonderen ethisch legitim ist. In der Deklaration von Helsinki formuliert der Weltärztebund ethische Grundsätze, unter deren Einhaltung Forschung am Menschen ethisch vertretbar ist. Hierbei gilt neben einem angemessenen Nutzen-Risiko-Verhältnis als herausragendes Kriterium die umfassende Aufklärung und informierte Einwilligung

(informed consent) des Patienten¹ bzw. Probanden, da nur dadurch die Autonomie der Person geachtet wird (94). Unter dem Begriff der Autonomie wird in der Medizinethik fast ausschließlich der ethisch wie rechtlich begründete Anspruch von Patienten oder Probanden auf Selbstbestimmung in medizinischen Fragestellungen sowie auf den Erhalt der dafür notwendigen Informationen verstanden (80, S. 706). Dabei hat sich der Stellenwert, der der Autonomie des einzelnen in der Medizin zugemessen wird, im Laufe der Zeit grundsätzlich verändert. Über Jahrtausende galt dem Arzt vorrangig das Wohl des Patienten als maßgeblich, wobei er für sein Handeln nicht auf die Zustimmung des Patienten angewiesen war (69, S. 96). Erst seit einigen Jahrzehnten wird der Autonomie des einzelnen nun Vorrang eingeräumt und somit ist nunmehr die Einwilligung des Patienten/Probanden für jeden medizinischen Eingriff unabdingbar. Dabei gründet sich das Selbstbestimmungsrecht des Patienten und das damit verbundene Erfordernis zur Einwilligung in ärztliche Maßnahmen rechtlich auf das Grundgesetz (63, S. 709).

Mit dem Konzept der Autonomie und des informed consent haben sich ausführlich die amerikanischen Bioethiker Tom L. Beauchamp und James F. Childress beschäftigt, deren prinzipienethischer Ansatz in medizinethischen Fragestellungen mittlerweile einen Standard (1, S. 42) setzt und auf den sich auch in der vorliegenden Arbeit bezogen werden soll.

Auch für die Entwicklung evidenzbasierter und sicherer medizinischer Behandlungsmöglichkeiten von Minderjährigen ist Forschung notwendig. Da Kinder und Jugendliche jedoch nur über eine eingeschränkte oder fehlende Einwilligungsfähigkeit verfügen, lässt sich Forschung im Bereich der Kinder- und Jugendmedizin nicht durch eine informierte Einwilligung ethisch legitimieren, woraus sich ein ethisches Dilemma zwischen Forschungsauftrag und mangelnder Legitimierung ergibt. Da Kinder und Jugendliche zudem als besonders vulnerable Probandengruppe besonderer Schutzmaßnahmen bedürfen, führte dies dann bisher eher dazu, dass

¹ Um eine bessere Lesbarkeit zu gewährleisten, wird in dieser Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen schließen jedoch beiderlei Geschlecht ein.

Minderjährige in nur ungenügendem Maß an Forschung und medizinischem Fortschritt beteiligt wurden und ein großer Anteil der in der Kinderheilkunde eingesetzten Medikamente zuvor nicht an Kindern getestet wurde und somit nur „off-label“ verwendet werden kann (88, S. 59).

Um dieser Fehlentwicklung entgegenzusteuern, findet zunehmend ein Wandel im Umgang mit der Forschung an Minderjährigen statt, was sich in neuen rechtlichen Rahmenbedingungen niederschlägt. Mit der EU-Direktive 20/2001EC begann die Europäische Union auch die Richtlinien für Arzneimittelforschung für Kinder neu zu definieren, was in Deutschland mit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) umgesetzt wurde (8, S. 69). In seinem sechsten Abschnitt „Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung“ befasst sich das AMG unter §40 und §41 auch mit den Voraussetzungen, die für Forschungsvorhaben an Kindern erfüllt sein müssen. Mit dem Inkrafttreten der EG-Kinderarzneimittelverordnung 1901/2006 am 27.01.2007 wurde eine weitere Direktive zur Beteiligung von Minderjährigen an der Arzneimittelforschung erlassen, nach der nun pharmazeutische Unternehmen bei neuen Arzneimitteln auch zu Studien an Kindern und Jugendlichen verpflichtet werden.

Neben der international anerkannten Grundbedingung, dass die Durchführung an Kindern alternativlos sein muss, also nicht auch an Erwachsenen vorgenommen werden kann, stellt sich prinzipiell bei der ethischen Begutachtung von Forschung an Kindern eine potenziell eigennützige² Forschung als weniger problematisch dar, da nur so die Teilhabe der Kinder am medizinischen Fortschritt gewährleistet werden kann (47, S. 19).

Als Kriterien zur Abschätzung der Akzeptabilität potenziell eigennütziger Studien wurden das Equipoise-Kriterium, das den Konflikt zwischen der ärztlichen Fürsorge einerseits und der Verpflichtung zur klinischen Forschung und damit dem medizinischen Fortschritt andererseits auflösen sollte, und seine Weiterentwicklung um eine Risiko-Komponentenanalyse erarbeitet (47, S. 27).

² Eigennutzen wird in der vorliegenden Arbeit synonym für Individualnutzen verwendet.

Als ethisch unabdingbare Voraussetzung gilt darüberhinaus die elterliche wohlinformierte Einwilligung. Minderjährige verfügen in der Regel noch nicht über die zur Autonomie befähigenden Kompetenzen und können somit noch keine Entscheidungen im Sinne eines informed consent treffen. Jedoch soll der Wille des Kindes insofern Berücksichtigung finden, als je nach Alter und Reifegrad die kindliche Zustimmung (assent) eingeholt werden soll und eine Ablehnung (dissent) beachtet werden muss. Eltern sind im allgemeinen die natürlichen und rechtlichen Stellvertreter ihrer Kinder und entscheiden (mit) über ihre Belange, wobei sie dazu verpflichtet sind, ihre Entscheidungen am Wohl der Kinder zu orientieren (47, S. 29). Dabei muss die kindliche Schutzbedürftigkeit insoweit besonders berücksichtigt werden, als die elterliche Stellvertreter-Entscheidung deutlich restriktiver ausfallen muss in Bezug auf etwaige Risiken und Belastungen als es autonome Entscheidungen für die eigene Person sein dürfen (47, S. 30).

Um den Eltern nun im konkreten Fall eine im Sinne ihrer Kinder verantwortliche und informierte Entscheidung als Ausdruck ihrer (stellvertretenden) Autonomie zu ermöglichen und sie in ihrem Recht zu stärken, ist eine vorhergehende umfassende Aufklärung über die Erkrankung und die Therapie ihrer Kinder erforderlich. Dies scheint ethisch umso mehr geboten, als die vorgesehene Behandlung innerhalb von TOS nicht nur eine reine Heilbehandlung darstellt, sondern nach dem Konzept einer Therapiestudie auch Elemente aus dem Bereich der Forschung in sich vereint, die teils nicht mit einem Eigennutzen für das Kind selbst einhergehen.

Die ärztliche Aufklärung muss im Allgemeinen in einem persönlichen Gespräch, das durch eine schriftliche Patienteninformation ergänzt wird, erfolgen (11). Dem persönlichen Gespräch kommt bei der Aufklärung eine besondere Bedeutung zu (35), doch trägt die schriftliche Patienteninformation ebenfalls erheblich zu einem besseren Verständnis der Aufklärungsinhalte und somit zum Zustandekommen eines informed consent bei (43, 45). Dabei kommt es jedoch wesentlich auf die Qualität und Patientenausrichtung des schriftlichen Aufklärungsbogens an, die laut Studienlage insgesamt aber zumeist nicht zufriedenstellend gegeben ist (16, 55).

Die Forderung nach einer autonomen informierten Zustimmung und die gesetzlichen Anforderungen stellen dabei sicherlich einen extrem hohen Anspruch dar, gerade auch im Hinblick auf die Komplexität der Behandlung innerhalb von TOS, des Krankheitsbilds der ALL, und der Fülle an aufklärungspflichtigen Informationen sowie auf die Ausnahmesituation, in der sich Eltern und Kinder befinden. Daraus ergibt sich ein Dilemma zwischen Anspruch und der Realität, wie sie sich im Kontext der Therapie nach solch komplexen Protokollen wie dem vorliegenden Studienprotokoll darstellt. Will man jedoch dem Anspruch auf eine autonome Entscheidung gerecht werden, muss nichtsdestotrotz als Ziel gelten, die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten in die Lage zu versetzen, die wichtigsten klinischen und forschungsbezogenen Inhalte zu verstehen, um so eine Entscheidung im Sinne eines informed consent zu treffen. Eine Möglichkeit, das Verständnis der Fülle an komplexen Informationen zu erleichtern und zu verbessern sowie die Eltern in einer informierten Entscheidung zu unterstützen, ist z.B. durch eine schriftliche Patienteninformation, die sich an den Bedürfnissen der Aufzuklärenden, im vorliegenden Fall der Eltern/Sorgeberechtigten orientiert und relevante Informationen transparent macht.

1.2 Zielsetzung

Mit der vorliegenden Arbeit soll anhand eines konkreten Beispiels, der Studie AIEOP-BFM ALL 2009, ein Beitrag zur anhaltend aktuellen Diskussion um Patientenautonomie geleistet werden. Bei dieser Studie, der größten Therapieoptimierungsstudie für Kinder in Deutschland, handelt es sich um eine internationale, sehr moderne und hochkomplexe wissenschaftliche Untersuchung. Die Vielschichtigkeit der auf die individuellen Risikoprofile der Kinder und Jugendlichen abgestimmten Therapie und Forschung sowie das komplexe Krankheitsbild, haben jedoch auch Konsequenzen für die Patienteninformation/Aufklärung und nachfolgende Therapieentscheidung. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, das Spannungsverhältnis zwischen Anspruch und Wirklichkeit hinsichtlich der schriftlichen Aufklärung in dieser konkreten Situation deutlich zu machen, sowohl in Bezug auf die Anforderungen, die an eine (schriftliche) Patienteninformation gestellt werden als auch auf das hohe Ideal einer autonomen Entscheidung. Die Erkenntnisse aus dieser Arbeit sind dabei zu einem

gewissen Maß durchaus auch auf andere kinderonkologische Studien oder TOS im Allgemeinen übertragbar.

Es existiert bislang eine Vielzahl von Studien (3, 5, 7, 10, 18, 19, 21, 43, 55, 60, 77, 84, etc.), die unterschiedliche Teilaspekte in Patienteninformationen untersuchen – v.a. im angloamerikanischen Raum –, die vorliegende Arbeit versucht exemplarisch einen Überblick über sowohl inhaltliche wie auch formale Aspekte und damit einen Gewinn an Transparenz zu erzielen. Zudem werden die gewonnenen Erkenntnisse vor dem Hintergrund des medizinethischen Prinzips des Respekts vor Autonomie und des informed consent diskutiert. Abschließend sollen Möglichkeiten aufgezeigt werden, wie schriftliche Aufklärungsmaterialien zu einer Verbesserung des Verständnisses von Patienten bzw. ihrer Eltern und damit zu einem informed consent beitragen können.

Unter folgenden Fragestellungen soll das Studienprotokoll mit den dazugehörigen Aufklärungsmaterialien für Eltern und Sorgeberechtigte aufgearbeitet werden:

1. Welche normativen Rahmenbedingungen, sowohl rechtlicher als auch ethischer Art, finden sich im Kontext einer medizinischen Aufklärung und autonomen Entscheidung (informed consent) des Patienten/Probanden?
2. Welche aufklärungspflichtigen Inhalte ergeben sich im zeitlichen Verlauf der Behandlung nach dem Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009? Welche davon sind ausschließlich forschungsbezogen?
3. Welche Nutzenchancen eröffnen sich aus der Studienteilnahme eines Kindes und für wen?
4. Wie werden die normativen Gesetzmäßigkeiten in Bezug auf eine Aufklärung in den vorliegenden Patienteninformationen umgesetzt? Werden die Aufklärungsmaterialien sowohl formalen als auch inhaltlichen Kriterien gerecht?

2 METHODIK

2.1 Methodische Konzeption

Zentral für die Analyse der Aufklärungsbögen und die Beantwortung der Fragestellungen war es zu erarbeiten, welche normativen (rechtlichen und ethischen) Anforderungen an eine ärztliche Aufklärung im medizinischen wie auch im Forschungskontext gestellt werden, da TOS sowohl Anteile aus der medizinischen Heilbehandlung wie auch aus dem Bereich der Forschung in sich vereinen. Hierzu zählt auch die Darstellung der wichtigsten Richtlinien und Gesetzesvorschriften, die die Forschung am Menschen und insbesondere an Kindern regeln, sowie der ethischen Bestimmungen und Voraussetzungen für eine ethisch legitime Forschung an Kindern. Der Darstellung der Aufklärungspflichten, die sich für einen Mediziner in seiner Rolle als Arzt wie auch als Forschender ergeben, wurde ein Kapitel mit für das weitere Verständnis relevanten Sachinformationen, das auch eine Zusammenfassung des Studienprotokolls AIEOP-BFM ALL 2009 enthält, vorangestellt.

Das Recht des Patienten auf eine ärztliche Aufklärung basiert auf dem Recht auf Selbstbestimmung. Um nun die ethischen Konsequenzen, die aus einer unzureichenden Aufklärung erwachsen, analysieren und beurteilen zu können, wurden die der Medizinethik zugrunde liegenden Prinzipien dargestellt. Hierbei wurde sich auf die Prinzipienethik nach Beauchamp und Childress bezogen, die noch um das Prinzip der Transparenz ergänzt wurde. Dieses zählt zwar nicht direkt zur Prinzipienethik dazu, hat aber für den Kontext einer Aufklärung erhebliche Relevanz. Dem Prinzip der Autonomie wurde dabei aufgrund seiner Bedeutung für selbstbestimmte Entscheidungen in Heilkunde und Forschung besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Zudem wurde der Frage nachgegangen, wie und durch welche ethischen Prinzipien sich medizinische Forschung am Menschen und speziell an Kindern rechtfertigen lässt.

Auf den Kenntnissen der entsprechenden Bestimmungen basierend folgte eine Zusammenstellung derjenigen Inhalte, die während einer Therapie nach dem vorliegenden Studienprotokoll aufklärungspflichtig sind. Dazu wurden aufgrund der Komplexität des Protokolls einem exemplarischen Behandlungspfad folgend alle medizinischen Maßnahmen zusammengetragen, die nach den normativen

Gegebenheiten mit einer Patienteninformation/Aufklärung einhergehen sollten. Zudem wurde der Versuch gemacht, die informationspflichtigen Inhalte des Studienprotokolls nach ihrer Zugehörigkeit zu den Bereichen Heilbehandlung und Forschung aufzugliedern.

Für die inhaltliche und formale Analyse wurden die vorliegenden Patienteninformationen mit den geltenden Rahmenbedingungen verglichen und einige Punkte exemplarisch ausführlich erörtert. Außerdem war dazu auch eine eingehende Betrachtung der verschiedenen Nutzenebenen einer Studienteilnahme notwendig, die der Analyse der aufklärungspflichtigen Inhalte sowie der Patienteninformationen vorangestellt wurde. Das Ergebnis daraus wurde ebenfalls in die Analyse der Aufklärungsbögen miteinbezogen.

Im Diskussionsteil stand neben einem Abgleich der Ergebnisse aus der vorliegenden Analyse mit der Literatur die Frage im Vordergrund, ob und wie sich das Spannungsverhältnis zwischen Anspruch und Wirklichkeit in der Patientenaufklärung zu so einem hochkomplexen Behandlungsprotokoll und dem hohen Ideal einer autonomen Entscheidung auflösen lässt. Daneben schien es erforderlich die Möglichkeiten zur kindlichen Selbstbestimmung bzw. Beteiligung an der Entscheidungsfindung auszuloten. Es folgten Reflektionen zu Grenzen und Schwächen der Arbeit und abschließend wurden Vorschläge zu einer alternativen Gestaltung der bearbeiteten Patienteninformationen aus internationalen und nationalen Studien und Empfehlungen zusammengetragen sowie eigene Überlegungen den konkreten Fall betreffend vorgestellt.

2.2 Literatursuche

Zur Ermittlung von einschlägigen Publikationen aus dem bearbeiteten Themengebiet wurde eine Suche in der Online-Datenbank Medline (PubMed) durchgeführt. Die Suche erfolgte unter der Verwendung folgender Schlagwörter und Suchbegriffe: „informed consent“, „informed consent“ AND „pediatric cancer trials“, „informed consent“ AND „pediatric leukemia“, „parental consent“ AND „leukemia“, „informed consent“ AND „randomization“, „consent document“.

Zusätzlich wurden die Referenzlisten der über die Treffer identifizierten Literatur ausgewertet. Über scholar.google.de und die Internet Suchmaschine Google in Deutschland wurden Publikationen zum Thema „Patientenautonomie“, „Patienteninformation“, „Aufklärung“, „Forschung an Kindern“, „Ethik in der Medizin“, „Therapieoptimierungsstudien“ in Deutschland gesucht.

2.3 Auswahl von Richtlinien und Gesetzesvorgaben zur Beurteilung von Patienteninformationen – normative Rahmenbedingungen für Aufklärung und Autonomie in der Medizin

Da das Konzept der TOS sowohl Anteile aus der medizinischen Heilversorgung als auch aus dem Bereich der Forschung in sich vereint, wurden die ärztlichen Aufklärungspflichten im Kontext einer medizinischen Behandlung und Forschung am Menschen näher dargestellt. Dies umfasste in ersterem Fall die nationale Gesetzgebung und Bestimmungen in Form der Berufsordnung, des Arztrechtes, der Empfehlungen der Bundesärztekammer und des Patientenrechtegesetz, das im Jahr 2013 in Kraft getreten ist. Im Forschungskontext wurden die Deklaration von Helsinki (Version 2008, auf die sich im Studienprotokoll berufen wird, und 2013) und die ICH-GCP-Richtlinie, auf die sich auch im Studienprotokoll ausdrücklich berufen wird, die Richtlinie 2001/20/EG, das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG), die EU-Regulation 1901/2006 und die Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelbehörde für die Forschung an Minderjährigen herangezogen. Ferner wurden für die Analyse der Aufklärungsbögen nach formalen Kriterien die „Arbeitshilfe zur Erstellung von Aufklärungs- und Einwilligungsunterlagen für klinische Studien“ der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Universität Münster sowie das Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) und der Arbeitsgemeinschaft der Ethikkommissionen (AGEK) zur „schriftlichen Aufklärung im Zusammenhang mit Forschungsprojekten“ aus dem Jahr 2012 und der aktuelle Entwurf der amerikanischen Food and Drug Administration von 2014, der Empfehlungen zur Gestaltung von Aufklärungsbögen enthält, verwendet. Mittlerweile (Stand 12.2015) liegt eine überarbeitete Version der „Arbeitshilfe“ der Ethikkommission der Ärztekammer und der Medizinischen Fakultät der Universität Münster vor, auf die an den jeweiligen Stellen im Text kurz eingegangen wird.

3 HINTERGRUNDINFORMATIONEN UND DEFINITIONEN

3.1 Akute lymphoblastische Leukämie

Leukämien bilden mit einem Anteil von 30,9% die häufigsten Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, hiervon sind ca. 80% der Form der akuten lymphoblastischen Leukämie zuzurechnen, die eine Inzidenz von 3,3 Erkrankungen auf 100000 Einwohner unter 15 Jahren aufweist (104; 57). Bei der Altersverteilung lässt sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr finden (81, S. 656).

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL), abgeleitet aus dem Griechischen *leukós* ›weiß‹ und *haïma* ›Blut‹, ist eine maligne Erkrankung hämatopoietischer Vorläuferzellen der lymphatischen Reihe im Knochenmark, bei der es zu einer unkontrollierten klonalen Vermehrung kommt. Die in ihrer Entwicklung in einem bestimmten Reifungsstadium stehen gebliebenen lymphatischen Zellen sind nicht mehr in der Lage zu den funktionellen Endzellen der jeweils betroffenen Zellreihe heranzureifen. Daraus folgt die Akkumulation leukämischer Zellen im Blut und den parenchymatösen Organen sowie vor allem eine Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark mit daraus resultierender hämatopoietischer Insuffizienz (40, S. 871).

In Abhängigkeit von der Zellreihe, in der sich die maligne Transformation ereignet hat, unterteilt man die ALL in B-Zell- und T-Zell-Leukämien, die sich weiter entsprechend der exprimierten Oberflächenantigenen, die die verschiedenen Reifegrade widerspiegeln, in Subgruppen untergliedern lassen.

Ätiologisch kommen verschiedene Faktoren in Frage, neben Umweltfaktoren, wie z.B. ionisierender Strahlung oder einer möglichen fehlgeleiteten Immunantwort auf Infektionen (26, 42) stehen v.a. genetische Ursachen im Vordergrund. Untersuchungen zufolge (96) finden erste genetische Veränderungen wie Translokationen, Genfusionen, Deletionen oder Duplikationen bereits in der Fetalperiode statt, die jedoch noch nicht zu dem Entstehen einer Leukämie führen, sondern weiterer leukämogener Faktoren postnatal bedürfen. Bei Kindern mit genetischen Syndromen ist die Inzidenz der akuten

Leukämie deutlich erhöht, zu nennen wäre vor allem die Trisomie 21, die mit einem um das 20fach erhöhten Risiko an akuter Leukämie zu erkranken assoziiert ist (81, S. 656).

Die klinische Symptomatik ist durch eine meist kurze Anamnesedauer von nur wenigen Tagen bis Wochen gekennzeichnet. Häufige Leitsymptome sind hohes Fieber, Abgeschlagenheit, Blässe, Blutungsneigung, Knochen- und Gelenkschmerzen (81, S. 660).

Die Diagnose wird durch die Knochenmarkpunktion in Verbindung mit dem Blutbild gestellt. Definitionsgemäß gilt die Diagnose ALL als gesichert, wenn 25 % oder mehr der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks unreife Blasten sind. Im Einzelfall genügt zur Diagnose der ALL auch der Nachweis von Lymphoblasten im Blut (22).

Die Therapie der ALL erfolgt stratifiziert in unterschiedlichen Risikogruppen und besteht im Wesentlichen aus einer Polychemotherapie. Bei bestimmten Konstellationen erfolgt zusätzlich eine Bestrahlung des Zentralnervensystems, zudem ist in definierten Fällen eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation notwendig. Die Therapie gliedert sich in die Phasen Induktionstherapie, Konsolidierung, Reintensivierung und Erhaltungstherapie (81, S. 664). Die erste Phase zielt auf eine Remission, in der zweiten sollen v.a. Extrakompartimente erreicht werden, die Phase der Reintensivierung wiederholt in ähnlicher Form die Therapie der Induktionsphase und hat v.a. für Patienten der Hochrisikogruppe einen entscheidenden Vorteil, was die Überlebensdauer betrifft, hervorgebracht. Der letzten Phase scheint eine wichtige remissionserhaltende Funktion zuzukommen (81, S. 665).

Die Heilungschancen von Kindern und Jugendlichen mit ALL haben sich in den letzten drei Jahrzehnten deutlich verbessert. Während noch in den 50/60er Jahren die Lebensdauer eines an ALL erkrankten Kindes sehr gering war, liegen die 5-Jahres-Überlebensraten der meisten an ALL erkrankten Kinder bei prognostisch günstigen Konstellationen mittlerweile bei ca. 90% (2).

3.2 Definition Medizinische Forschung

Medizinische Forschung lässt sich als systematische empirische Bearbeitung von gezielten Fragestellungen bzw. als Überprüfung von definierten Hypothesen charakterisieren (46, S. 2).

Eine mögliche sinnvolle Form der Einteilung ist die Gliederung in die grundlagenorientierte Forschung und in die klinische Forschung, unter die man sowohl interventionelle (= experimentelle) als auch nicht interventionelle (= beobachtende) Studien zusammenfasst (46, S. 2).

Interventionelle klinische Studien dienen der Überprüfung von sowohl präventiven, rehabilitativen und therapeutischen Interventionen wie auch diagnostischen und prognostischen Verfahren in einem experimentellen Rahmen (46, S. 2).

Klinische Studien werden definitionsgemäß immer an Gruppen von Studienteilnehmern und nach bestimmten Methoden zur „Gewährleistung der empirischen Validität“ (46, S. 3) durchgeführt. Eine dieser Methoden ist die Kontrolliertheit von Studien, die dann gegeben ist, wenn die Ergebnisse der Studiengruppe mit denen der Kontrollgruppe ohne Intervention bei sonst gleichen Rahmenbedingungen verglichen werden. Wenn die Zuordnung zu den jeweiligen Gruppen per Zufall erfolgt, spricht man von einer Randomisierung. So wird in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) bei ausreichenden Fallzahlen gewährleistet, dass beobachtbare und nichtbeobachtbare Einflussfaktoren gleichmäßig auf die beiden Gruppen verteilt werden. Eine weitere Methode bei der Durchführung von RCTs stellt die Verblindung bzw. die Doppelverblindung dar. Bei einer einfach verblindeten Studie werden die Studienteilnehmer darüber im Unklaren gelassen, ob sie der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeordnet wurden, bei einer doppelverblindeten Studie wissen darüber hinaus auch die Prüfer oder anderes Personal nicht über die Gruppenzuordnung Bescheid. Dadurch soll einer bewussten oder unbewussten Einflussnahme auf die Studie vorgebeugt werden (46, S. 3f).

3.3 Nutzen

Unter Nutzen im Bereich der Medizin versteht man den gesundheitlichen Vorteil, der sich für den jeweiligen Studienteilnehmer oder Dritte aus einer medizinischen Intervention ergeben kann. Dabei handelt es sich jedoch jeweils nur um einen potenziellen Nutzen, also eine Nutzenchance, da die Vorhersage eines Nutzens nie mit absoluter Sicherheit getroffen werden kann (46, S. 6). Ein Nutzen kann sich therapeutisch, diagnostisch, prophylaktisch oder auch palliativ ergeben und ist umso höher, je nachhaltiger und dauerhafter der Vorteil ist (66, S. 111).

Es werden drei verschiedene Nutzenarten unterschieden: Eigennutzen, Fremdnutzen und Gruppennutzen. Aus eigennütziger Forschung ziehen Studienteilnehmer dabei einen direkten Nutzen für sich selbst, meist in Form von einem therapeutischen, aber auch diagnostischen oder präventiven Nutzen. Nicht als Eigennutzen gelten jedoch z.B. die Befriedigung altruistischer Beweggründe oder andere Anreize, wie Aufwandsentschädigungen (47, S. 21). Fremdnützige Forschung ist nicht mit einem Nutzen für die Probanden selbst verbunden, sondern es sind andere, die profitieren, wie z.B. zukünftige Patienten, Kliniken, Forscher, Wissenschaft etc. Die dritte Kategorie, der Gruppennutzen, der letztendlich eine Subentität des Fremdnutzens darstellt, muss gemäß AMG nur für die „*Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person mit einem direkten Nutzen verbunden sein*“ (13) (§41 Abs.2 Nr.2 AMG).

3.4 Risiko und Schaden

Der Begriff Risiko bezeichnet die Gefahr, dass ein Schaden eintritt. Ein Schaden wiederum liegt dann vor, „*wenn sich die Gefahr der Beeinträchtigung der Rechtsgüter des Betroffenen realisiert hat*“ (66, S. 112). Dabei kann das Ausmaß eines Schadens weiter nach Schwere, Intensität und Ausbreitung bestimmt werden (66, S. 112f).

Im Kontext der Forschung an Minderjährigen wurde das Kriterium des Minimalen Risikos und der Minimalen Belastung etabliert, das v.a. Geltung für gruppennützige Forschung an Kindern und Jugendlichen hat. Laut AMG dürfen dabei die Risiken und

Belastungen nur „*sehr geringfügig und vorübergehend*“ sein (13) (§41Absatz 2 Nr. 2 AMG). (Näheres s. 4.1.2.2.2)

3.5 Prinzip der bestmöglichen Versorgung

Eine der zentralen Forderungen an ärztliches Handeln stellt die Verpflichtung auf die bestmögliche Versorgung (PBV) des Patienten dar, die in allen ärztlichen Kodizes genannt wird. Diese Forderung ist in der Realität jedoch gewissen Einschränkungen unterworfen, wie z.B. Verfügbarkeit, Patientenwünsche, Ermessen des Arztes (47, S. 23). Als grundlegende Forderung in der klinischen Ethik hat PBV nach vorherrschender Meinung auch Geltung im Forschungskontext (47, S. 24). Das Design klinischer Studien scheint PBV jedoch zu widersprechen, da Schadensrisiken und der Verzicht auf Nutzenpotenziale z.B. in der Kontrollgruppe bewusst in Kauf genommen werden.

3.6 Equipoise und Komponentenanalyse

Einen Versuch, diesen Konflikt zu lösen und die Notwendigkeit zur klinischen Forschung mit dem Prinzip ärztlicher Fürsorge in Einklang zu bringen, stellte die Formulierung des Equipoise-Kriteriums dar, das im Folgenden erläutert werden soll.

Das Equipoise-Kriterium bezieht sich auf kontrollierte klinische Studien und meint eine genuine Unsicherheit bezüglich des günstigsten Nutzen-Risiko-Verhältnisses in den verschiedenen Studienarmen, darunter die Standardtherapie (47, S. 25). Es wurde im Jahr 1974 von dem Amerikaner Charles Fried erstmals in die Debatte eingebracht (37;47, S. 24). Fried ging in seiner Abhandlung der Frage nach, inwiefern sich durch die Durchführung von RCTs ein moralischer Konflikt für den der Forderung nach ärztlicher Fürsorge unterworfenen Arzt und Forscher ergibt und sah im Equipoise-Kriterium eine Möglichkeit dieses Dilemma abzuschwächen. Bezog sich Charles Fried auf die Unwissenheit bzw. Unentschiedenheit bei dem einzelnen Arzt-Forscher, entwickelte der Medizinethiker Benjamin Freedman das Equipoise-Kriterium im Jahr 1987 jedoch dahingehend weiter, dass bei der Bewertung der Studienarme im Vergleich zur etablierten Standardtherapie nicht bei dem einzelnen Forscher, sondern in der gesamten Wissenschaftsgemeinde diesbezüglich eine Unwissenheit oder ein Dissens bestehen müsse (36; 47, S. 25).

Equipoise als Prinzip für die Zulässigkeit klinischer Studien hat heute Geltung bei der Bewertung von klinischen Studien für Minderjährige. So fordert die Europäische Arzneimittelbehörde in ihrer Richtschnur zu Forschung an Minderjährigen:

„For randomised trials there should be equipoise (‘genuine uncertainty within the expert medical community [...] about the preferred treatment’) at the beginning of the trial and no participants should receive care known to be inferior to existing treatments“ (29) (EMA, 8.2).

Bei der Prüfung auf Equipoise unterscheidet man ferner externe und interne Equipoise-Aspekte. Hier geht es im ersteren Fall um die Prüfung, ob die angebotene Therapie innerhalb der Studie keine ungünstigere Nutzen-Schaden-Bilanz aufweist als eine Behandlung außerhalb der Studie, wobei zum Vergleich der jeweilige Behandlungsstandard heranzuziehen ist (49, S. 43). Bei der Bewertung des internen Aspektes von Equipoise muss dann die Prüfung erfolgen, ob die oben dargelegte Unsicherheit bezüglich der Vorzugswürdigkeit der verschiedenen Studienarme gegeben ist (49, S. 45).

Da das Equipoise-Kriterium eine äußerst restriktive ethische Forderung darstellt, war und ist es vielfach kritisiert worden und daraufhin von einigen Verfechtern um eine Komponenten-Analyse ergänzt worden.

Charles Weijer und Paul B. Miller schlagen in ihrem seit dem Jahr 2000 ausgearbeiteten Konzept vor, die Risiken aus klinischen Studien in zwei Komponenten aufzuteilen, deren Nutzen-Risiken-Verhältnis sei jeweils getrennt voneinander zu beurteilen und nach unterschiedlichen ethischen Prinzipien zu bewerten (47, S. 69). Hierbei solle für die therapeutischen Maßnahmen weiterhin das Equipoise-Kriterium nach Freedmans Verständnis Anwendung finden, wohingegen für die Bewertung der nichttherapeutischen Maßnahmen das Kriterium des Minimalrisikos anzulegen sei (92, S. 354; 93, S. 571).

3.7 Ethik-Kommissionen

Nach Maßgabe des AMG darf eine klinische Prüfung nur begonnen werden, wenn die zuständige Ethik-Kommission diese zustimmend bewertet hat (13) (§40 (1) AMG). Ethik-Kommissionen (EK) stellen unabhängige Gremien dar, die sich aus im

Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen arbeitenden Personen zusammensetzen. Sie haben die Aufgabe, den Schutz, die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Teilnehmer an Forschungsprojekten zu sichern (50) (GCP-Verordnung-GCP-V §3 Abs. 2c). Dazu beraten und begutachten sie Forschungsprojekte unter rechtlichen, wissenschaftlich-methodischen und ethischen Aspekten. EK sind an die Verordnungen einschlägiger nationaler Gesetze, wie das AMG, gebunden und verfolgen innerhalb der EU die Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EC über die Anwendung der „Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Studien“. (s. dazu auch 4.1.2.3.3 und 4.1.2.3.4) EK, die mit der Aufgabe betraut sind, pädiatrische Forschungsvorhaben zu beurteilen, sind darüber hinaus verpflichtet, den kinderspezifischen Belangen und Bedürfnissen gerecht zu werden, insbesondere müssen „pädiatrisch kompetente Experten“ in der EK vertreten sein (62, S. 77).

3.8 „Off-label“-Gebrauch von Arzneimitteln

Die Zulassung eines Arzneimittels bezieht sich normalerweise auf eine definierte Altersgruppe wie auch auf eine bestimmte Indikation. Verordnungen außerhalb des zugelassenen Alters, der Indikation oder auch der Dosierung und Art und Weise der Verabreichung bezeichnet man als „off-label“-Gebrauch.

Die Praxis des „off-label“-Gebrauchs ist insbesondere in der Kinderheilkunde weit verbreitet, da bisher systematische klinische Arzneimittelstudien für die verschiedenen Entwicklungsstufen weitgehend fehlen. Die am meisten verbreitete Form des „off-label“-Gebrauchs findet sich in der Dosierung von Arzneimitteln. Insgesamt sind Verschreibungsraten von 11 bis 80% (88, S. 59) für Medikamente außerhalb ihrer Zulassung beschrieben, wobei wiederum bei jüngeren Kindern wie auch im stationären Bereich höhere Raten an „off-label“-Gebrauch gefunden werden können (74).

3.9 Zusammenfassung des Studienprotokolls AIEOP-BFM ALL 2009 – wissenschaftliche Darstellung (2)

Bei dem Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009 (AIEOP steht für Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, BFM für Berlin-Frankfurt-Münster) handelt es sich um ein internationales Behandlungsprotokoll für Kinder und Jugendliche

im Alter zwischen ≥ 1 und < 18 Jahren mit akuter lymphoblastischer Leukämie, das im Folgenden kurz zusammengefasst werden soll. Die Studie stellt eine internationale multizentrische prospektive nicht verblindete randomisierte klinische Studie (Phase III) dar und baut auf den Analysen der Vorgängerstudie AIEOP-BFM ALL 2000 (Italien, Deutschland, Österreich, Schweiz) auf. Teilnehmende Länder sind neben Deutschland, aus dem laut offizieller Homepage über 50 Kliniken beteiligt sind, Australien, Israel, Italien, Österreich, Tschechien und die Schweiz. Die Studie soll ca. 5000 Patienten einschließen, wobei das Ende der Rekrutierung für den 31.05.2015, das Ende der Nachbeobachtung für den 31.05.2020 festgesetzt sind (2) .

Zusammenfassend setzt sich das Behandlungskonzept aus einer intensiven Polychemotherapie und einer sich anschließenden Erhaltungstherapie zusammen. Die Indikation zur Stammzelltherapie kann sich für einige Patienten mit besonders hohem Rezidivrisiko ergeben, diese ist dann jedoch kein Bestandteil der Studie.

Die Therapie erfolgt stratifiziert nach drei verschiedenen Risikoprofilen (Standard, Medium und High Risk), die anhand von Immunphänotyp, molekularen bzw. chromosomalen Aberrationen sowie nach dem Ansprechen auf die Therapie (Prednison-Response, FCM-MRD an Tag 15, zytomorphologischer Response nach Induktion, PCR-MRD, s. Definition unten) bestimmt werden.

Im Vergleich zur Vorläuferstudie wird in AIEOP-BFM ALL 2009 der Einsatz von pegylierter E.coli-L-Asparaginase anstelle der bisher genutzten nativen E.coli.L-Asparaginase neu in alle Therapiearme eingeführt. Durch dieses Vorgehen soll eine Reduzierung von Asparaginase-Unverträglichkeiten erreicht werden, da sich die pegylierte L-Asparaginase als weniger immunogen erwiesen hat (2).

Grundsätzlich sind die Ziele des Studienprotokolls zum einen die therapieassoziierte Morbidität und Mortalität weiter zu verringern zum anderen die Therapieergebnisse der mittleren wie auch der Hochrisikogruppe durch eine Intensivierung der Behandlung zu verbessern.

Dazu wird in drei randomisierten primären Fragestellungen geprüft,

- ob die Dosis an Daunorubicin für Patienten mit Vorläufer-B-ALL ohne Hochrisikokriterien und (1) TEL/AML1-positiver ALL und/oder FCM-MRD an Tag 15 von <0,1% in Protokoll IA um die Hälfte reduziert werden kann, ohne dass es zu einer Zunahme an Rezidiven kommt
- ob der Einsatz einer 20-wöchigen Phase mit PEG-Asparaginase das Therapieergebnis von Patienten mit Vorläufer-B-ALL der mittleren Risikogruppe in der Reintensivierung verbessert und
- ob durch den Einsatz einer um 24 Tage verlängerten Asparaginasephase in Protokoll I das Therapieergebnis von Patienten der Hochrisikogruppe verbessert wird

Die sekundären Fragestellungen der Studie beschäftigen sich mit weiteren Themenschwerpunkten, wie u.a. den Vergleich der Ergebnisse mit den Resultaten der Vorläuferstudie AIEOP-BFM ALL 2000, das Therapieergebnis bei Weglassen der präventiven Schädelbestrahlung bei definierten Patientengruppen, die Verbesserung des Überlebens bei Höchstisikopatienten durch Gabe eines alternativen Therapieelementes oder das Auftreten allergischer Reaktionen bei Asparaginase-Gabe und deren Einfluss auf das Therapieergebnis.

Der Studie angeschlossen sind weitere Begleitforschungsprojekte, auf die weiter unten kurz eingegangen wird.

Kriterien für die Aufnahme in die Studie sind:

- Neudiagnose einer akuten lymphoblastischen Leukämie
- Alter ≥ 1 Jahr (> 365 Tage) und < 18 Jahre (bis 17 Jahre und 365 Tage)
- Keine Ph+ (BCR/ABL oder t(9;22)-positive) ALL (EsPhALL-Studie)
- Keine Schwangerschaft oder Stillzeit
- Keine Teilnahme an anderen klinischen Studien (außer bewilligte Begleitstudien)
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien sind:

- Vorbehandlung mit einer Chemotherapie
- Vorbehandlung mit Steroiden mit $\geq 1 \text{ mg/kg/d}$ für länger als zwei Wochen innerhalb des letzten Monats vor Erstdiagnose
- Therapiebeginn nach einem anderen Protokoll
- Begleiterkrankungen, die keine protokollgerechte Therapie zulassen
- ALL als Sekundärmalignom

Stratifikation:

Die Stratifikation erfolgt basierend auf biologischen Kriterien, Therapieansprechen und MRD-Befunden. (Definitionen s.u.)

Patienten, die wenigstens eine der folgenden Kriterien aufweisen, werden dem Therapieprotokoll der Hochrisikogruppe (HR) zugeteilt:

- Prednisone Poor Response
- Keine komplette Remission an Tag 33
- MLL/AF4 oder t(4;11) positiv
- Hypodiploidie (< 45 Chromosomen und/oder DNA Index von $< 0,8$)
- pB-ALL oder mit unbekanntem Immunphänotyp mit PCR-MRD-MR SER
- PCR-MRD-HR
- FCM-MRD im Knochenmark an Tag 15 $\geq 10\%$

Patienten, die keine Kriterien für die Aufnahme in das Hochrisikoprotokoll aufweisen, werden stratifiziert nach den Ergebnissen der PCR-/FCM-MRD Untersuchung. Die weitere Unterteilung in die Gruppen Standard Risiko (SR) und Medium Risiko (MR) hängt von der Sensitivität der PCR-MRD Marker und der Verfügbarkeit an den zwei Untersuchungszeitpunkten ab.

Randomisierungen:1. Randomisierung R₁ in Protokoll IA:

Um die Toxizität der Medikation in der Induktionstherapie weiter zu verringern, soll in der Randomisierung R₁ in Protokoll IA ein Teil der Patienten eine um die Hälfte reduzierte Dosis an Daunorubicin erhalten. Eingeschlossen werden alle Patienten mit Vorläufer-B-ALL, die bis zum Zeitpunkt der Randomisierung keine HR-Kriterien aufweisen und zusätzlich entweder den Nachweis eines TEL/AML1-Rearrangements und/oder durchflusszytometrisch im Knochenmark am Tag 15 weniger als 0,1% Blasten haben.

2. Randomisierung R₂ in Protokoll II:

In diese Randomisierung werden alle Patienten mit Vorläufer-B-ALL (oder unbekanntem Immunphänotyp) der Risikogruppe MR eingeschlossen. Um das Risiko eines Rezidivs in dieser Patientengruppe zu verringern, dabei aber die Toxizität der Therapie nicht unnötig zu erhöhen, findet in dieser Randomisierung eine Therapieintensivierung mit PEG-L-Asparaginase in der Phase der Reintensivierung und der Erhaltungstherapie statt. Der experimentelle Arm erhält 10 Dosen über 20 Wochen, wohingegen der Kontrollarm die Standarddosis von einer Gabe PEG-L-ASP erhält.

3. Randomisierung R_{HR} in Protokoll I:

Für diese Randomisierung qualifizieren sich alle Patienten, die bis Tag 33 der Hochrisikogruppe zugeordnet werden konnten. Nur Patienten im experimentellen Arm erhalten 4 Gaben PEG-L-ASP in wöchentlichen Intervallen während des Protokolls IB.

Therapiepläne:

Vorphase: Die Vorphase erstreckt sich über die ersten sieben Tage, an denen täglich Prednison in drei Einzeldosen sowie Methotrexat intrathekal an Tag 1 verabreicht wird.

Danach folgen je nach Stratifikation folgende Therapieblöcke:

Protokoll IA, IA', IAD, IA-CPM

Protokoll IA (mit Prednison und 4 Gaben Daunorubicin) erhalten Patienten mit Vorläufer-B-ALL und HR-Kriterien, Patienten mit unklarem Immunphänotyp, Patienten mit TEL/AML1-negativer pB-ALL/non-HR mit d 15 FCM-MRD $\geq 0,1\%$ und Patienten mit TEL/AML1-negativer pB-ALL/non-HR mit d 15 FCM-MRD $<0,1\%$ sowie Patienten mit TEL/AML1-positiver pB-ALL/non-HR, sofern sie in der Randomisierung R₁ in den Kontrollarm randomisiert wurden

Protokoll IA' (mit Prednison und 2 Gaben Daunorubicin) erhalten Patienten mit TEL/AML1-negativer pB-ALL/non-HR mit d 15 FCM-MRD $<0,1\%$ sowie Patienten mit TEL/AML1-positiver pB-ALL/non-HR, sofern sie in der Randomisierung R₁ in den Prüfarm randomisiert wurden

Protokoll IAD (mit Dexamethason und 4 Gaben Daunorubicin) erhalten Patienten mit T-ALL und Prednisone Good Response

Protokoll IA-CPM (mit Prednison und 4 Gaben Daunorubicin mit zusätzlichem Cyclophosphamid) erhalten Patienten mit T-ALL und Prednisone Poor Response

An Protokoll IA schließt sich der Protokollabschnitt IB an. Patienten, die in der Risikogruppe HR in den Prüfarm randomisiert wurden, werden nach dem Protokoll IB-ASP+ behandelt und erhalten zusätzlich 4 Gaben PEG-L-Asparaginase, alle anderen werden nach Protokoll IB therapiert.

Zusammen erstrecken sich Protokoll IA und IB über 9 Wochen, danach schließt sich mit einer zweiwöchigen Pause das Protokoll M, das 8 Wochen dauert, für Patienten der Risikogruppen SR und MR an.

Darauf folgt wieder nach zweiwöchiger Pause der Protokollabschnitt II, der als Reinduktions-/Reintensivierungselement folgende Patienten einschließt: Patienten mit T-ALL/non-HR, mit pB-ALL/SR sowie Patienten mit pB-ALL/MR, die in der 2. Randomisierung R₂ in den Kontrollarm ohne PEG-L-ASP randomisiert wurden. Patienten mit pB-ALL der Risikogruppe MR, die in R₂ in den Prüfarm randomisiert wurden, erhalten nach Protokoll II-ASP+ zusätzlich über 20 Wochen PEG-L-Asparaginase

Protokoll II setzt sich aus den Phasen Protokoll IIA, das 5 Wochen dauert, und Protokoll IIB, das sich über 2 Wochen erstreckt, zusammen.

Patienten der Hochrisikogruppe erhalten statt der Protokolle M und II drei intensive Therapieblöcke (HR-Blöcke), die nach erfolgter hämatologischer Regeneration jeweils so früh wie möglich aufeinander folgen.

Drei Wochen nach Start des letzten HR-Blockes schließt sich dann das Reinduktions-/Reintensivierungselement Protokoll III für Patienten der Hochrisikogruppe an. Dieses setzt sich aus den Phasen Protokoll IIIA (zwei Wochen) und Protokoll IIIB (ebenfalls zwei Wochen Dauer) zusammen und wird insgesamt dreimal verabreicht. Zwischen den einzelnen Abschnitten liegt eine Phase von jeweils sechs Wochen, die eine Therapiepause von einwöchiger Dauer, die vierwöchige Intervalltherapie und eine weitere einwöchige Pause umfasst. Die Intervalltherapie erhalten Patienten der Hochrisikogruppe, für die keine Stammzelltransplantation erforderlich ist. Falls die Indikation einer Schädelbestrahlung gestellt wurde, erfolgt diese während der ersten Intervalltherapie.

Patienten der Risikogruppe HR, bei denen eine MRD-Last $\geq 10^{-3}$ nach dem 3. HR-Block nachweisbar ist, erhalten den Block DNX-FLA.

Die orale Erhaltungstherapie schließt sich in Abhängigkeit von der hämatologischen Regeneration ca. zwei Wochen nach Abschluss der vorhergehenden Therapieabschnitte an und ist für alle Patienten mit Ausnahme der HR-Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten, vorgesehen.

Im Prüfarm der Randomisierung R₂ wird parallel zur Erhaltungstherapie alle zwei Wochen PEG-L-ASP gegeben

Die Gesamtdauer der Therapie beträgt für alle Patienten 24 Monate ab Erstdiagnose der ALL.

Zytostatika:

Die folgenden Medikamente kommen in den verschiedenen Therapieelementen zur Anwendung:

„Protokoll IA“: Prednison, Vincristin, Daunorubicin, PEG-L-Asparaginase, Methotrexat (intrathekal), ggf. außerdem Dexamethason oder Cyclophosphamid

„Protokoll IB“: Cyclophosphamid, Cytarabin, Mercaptopurin, Methotrexat (intrathekal), ggf. außerdem PEG-L-Asparaginase

„Protokoll M“: Mercaptopurin, Methotrexat (intravenös und intrathekal)

„Protokoll II“: Dexamethason, Vincristin, Doxorubicin, PEG-L-Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Thioguanin, Methotrexat (intrathekal)

„HR-Blöcke“ (in unterschiedlicher Kombination): Dexamethason, Vincristin, Cytarabin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Etoposid, Vindesin, Daunorubicin, PEG-L-Asparaginase, Methotrexat (intravenös und intrathekal)

„Protokoll III“: Dexamethason, Vincristin, Doxorubicin, PEG-L—Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Thioguanin, Methotrexat (intrathekal)

„DNX-FLA“: Fludarabin, Cytarabin, Daunoxome (=liposomales Daunorubicin), Methotrexat (intrathekal)

„Erhaltungstherapie“: Mercaptopurin, Methotrexat (oral und ggf. außerdem intrathekal), ggf. außerdem PEG-L-Asparaginase

ZNS-Therapie:

Der ZNS-Status wird definiert über die Zahl kernhaltiger Zellen im Liquor, die Blastenzahl im Liquor vor Beginn der Chemotherapie, eine Kontamination des Liquors mit Blut und über klinische und radiologische Zeichen einer ZNS-Beteiligung.

Danach wird die Einteilung in drei Stadien (CNS 1-3) vorgenommen. Ab CNS 2 erfolgt eine Intensivierung der Behandlung in Form von zusätzlichen intrathekalen Injektionen im Induktionselement, bei CNS 3 darüber hinaus auch während des Reintensivierungselementes.

Eine präventive Schädelbestrahlung ist indiziert bei Patienten mit dem Status CNS 1 oder CNS 2 unter bestimmten Kriterien wie etwa $\text{Alter} \geq 2\text{Jahre}$ und definierter Konstellation an Untersuchungsbefunden.

Eine therapeutische Schädelbestrahlung erhalten alle Patienten mit CNS 3.

Begleitforschungsprojekte:

- Studien, die auf Microarray-Analyse basieren und zum Ziel haben:
 1. eine mit sehr hohem Risiko verbundene ALL im Kindesalter frühzeitig diagnostizieren zu können
 2. genetische Veränderungen zu untersuchen, um deren biologische und prognostische Bedeutung in Hinblick auf unterschiedliches Therapieansprechen bei der Behandlung der T-ALL zu erfassen.
- Studien, die den exakten Nachweis von leukämischen Blasten im Liquor durch Detektion von Leukämie-spezifischen Antikörpern, Immunglobulin und T-Zell-Rezeptor-Änderungen und damit eine bessere Einschätzung des ZNS-Befalls zum Ziel haben
- Eine Studie, die Zusammenhänge zwischen Leukämie-spezifischen genetischen Veränderungen und spezifischen klinischen und biologischen Merkmalen dieser Erkrankung sowie deren Outcome evaluieren soll
- Eine Studie, die sich mit der Funktion von PAX5/Fusionsproteinen in Hinblick auf Leukämogenese beschäftigt
- Eine Studie, die prädiktive Marker auf ihre Assoziation mit erhöhtem Risiko bei Patienten, bei denen diese Marker zu identifizieren sind, toxische und/oder Infektionskomplikationen zu entwickeln, untersucht

- MRD-Analysen während und nach der Erhaltungstherapie, um die Vorhersagekraft von steigenden MRD-Spiegeln auf das Rückfallrisiko zu evaluieren
- Studien, die ALL bei Kindern mit Down-Syndrom auf molekularer Ebene näher untersuchen

Definitionen:

- Minimal Residual Disease (MRD):
 1. PCR-MRD: Zum Nachweis der minimalen Resterkrankung (MRD), d.h. der Quantifizierung von noch im Untersuchungsmaterial (Knochenmark) zurück gebliebenen malignen Zellen, werden durch Polymerasekettenreaktion für den Tumorklon spezifische Veränderungen wie Mutationen der Immunglobulin- (schwere Kette, IgH, leichte Kette, IgK) und T-Zell-Rezeptor-Gene identifiziert. Mit dieser Technik lässt sich eine maligne Zelle unter 10.000 bis 100.000 nicht malignen Zellen nachweisen.

Die Methode der PCR-MRD-Analyse dient der Stratifizierung in die drei verschiedenen Risikogruppen und wird an zwei Zeitpunkten (TP1: an Tag 33 und TP2: in Woche 12) während der Therapie durchgeführt.

PCR-MRD-SR: MRD negativ an TP1 und TP2 mit wenigstens einem, wenn möglich zwei Markern mit einer Sensitivität von wenigstens 10^{-4}

PCR-MRD-MR: MRD positiv an TP1 und/oder TP2, und MRD Last von $< 10^{-3}$ an TP2

PCR-MRD-MR Slow Early Responders (SER): MRD $\geq 10^{-3}$ an TP1 und MRD positiv bei einem Level von $< 10^{-3}$ an TP2

PCR-MRD-HR: MRD $\geq 10^{-3}$ an TP2

2. Therapieansprechen anhand von FCM-MRD:

Die Messung erfolgt im aus Knochenmark gewonnenen Untersuchungsmaterial anhand von Durchflusszytometrie (FCM-MRD) an Tag 15 und ist relevant für die Therapie und Zuordnung zu einer Risikogruppe.

- FCM-MRD $< 0,1\%$ Lymphoblasten
- FCM-MRD $\geq 0,1\%$ und $< 10\%$ Lymphoblasten
- FCM-MRD $\geq 10\%$ Lymphoblasten

FCM-MRD hat außerdem seine Bedeutung in der Auswahl für die Randomisation R₁ und falls die auf PCR basierende Auswertung nicht zu verwertbaren Aussagen kommt.

▪ Prednisone-Response:

Die Auswertung erfolgt am Ende der zytoreduktiven Präphase mit 7 Tagen Prednison und einer Dosis Methotrexat, das intrathekal appliziert wird. Entscheidend für die Kategorisierung ist die absolute Blastenzahl im peripheren Blut an Tag 8.

1. Prednisone Good Response (PGR): absolute Blastenzahl im peripheren Blut $< 1000/\mu\text{l}$
2. Prednisone Poor Response (PPR): absolute Blastenzahl im peripheren Blut $\geq 1000/\mu\text{l}$

▪ Komplette Remission:

Eine komplette Remission kann per definitionem nicht vor Tag 33 des Protokolls diagnostiziert werden.

Folgende Kriterien müssen erfüllt sein:

1. $< 5\%$ Blasten (M1) in einer repräsentativen Knochenmarkprobe mit ausreichender Zellularität und Zeichen der Regeneration der normalen Myelopoiese

2. $\leq 5\%$ kernhaltige Zellen/ μ im Liquor, oder > 5 kernhaltige Zellen/ μ und kein Hinweis auf Blasten im Cytospin
3. kein Hinweis auf leukämische Infiltrate nach klinischer Untersuchung und Bildgebung; ein vorbestehender mediastinaler Tumor muss eine Volumenverringerung auf ein Drittel des Initialtumors zeigen

▪ Rückfall:

Die Diagnose eines Rückfalls kann nur in dem Fall gestellt werden, dass zuvor eine komplette Remission erzielt worden ist.

- Isolierter Rückfall im Knochenmark: $\geq 25\%$ Lymphoblasten im Knochenmark ohne extramedulläre Herde
 - Kombiniertes Knochenmarkrückfall: $\geq 5\%$ Lymphoblasten im Knochenmark und wenigstens ein extramedullärer Herd
 - ZNS-Rückfall: $> 5\%$ kernhaltige Zellen im Liquor und morphologischer Nachweis von Lymphoblasten (In dem Fall, dass durch Bildgebung ein intrakranialer Tumor nachgewiesen wird, aber kein Hinweis auf Blasten im Liquor vorliegt und dieser Tumor der einzige Hinweis auf einen Rückfall darstellt, ist eine Biopsie erforderlich)
 - Testikulärer Rückfall: Unilateraler oder bilateraler schmerzloser harter Hodentumor; falls der Hoden den einzigen Ort des vermuteten Rückfalls darstellt, ist eine Biopsie verpflichtend
- Rückfall anderer extramedullärer Organe: Die Diagnose erfordert Bildgebung und/oder Biopsie

4 ANALYSE UND ERGEBNISSE

4.1 Analyse normativer Rahmenbedingungen

4.1.1 Arztethik – Die Aufklärungspflicht des Arztes

4.1.1.1 Der Hippokratische Eid

Ärztliches Handeln war und ist immer auch mit ethischen Fragestellungen verbunden. Einen der frühesten Moralkodices der Ärzteschaft stellt der allgemein bekannte über 2000 Jahre alte Hippokratische Eid dar, der nach wie vor von Bedeutung für die Medizin ist (99, S. 38). So basiert das Genfer Gelöbnis des Weltärztebundes aus dem Jahr 1948 (zuletzt im Jahr 1994 revidiert), das von der Bundesärztekammer der Musterberufsordnung (s. 4.1.1.2) der Ärzte vorangestellt wurde und somit für alle Ärzte der Bundesrepublik Deutschland bindend ist, direkt auf dem Hippokratischen Eid (99, S. 41).

Zentrale Prinzipien des Eids sind die Pflicht des Arztes stets zum Wohle des Patienten zu handeln sowie die Schadensvermeidung („primum nil nocere“) und gelten auch heute unvermindert (99, S. 39). Weitere Aussagen behandeln die Schweigepflicht sowie moralische Verpflichtungen bzw. Verbote für das ärztliche Handeln wie auch für die allgemeine Lebensführung des Arztes. Das heute aktuelle und aus der ethischen Debatte nicht mehr wegzudenkende Selbstbestimmungsrecht des Patienten findet im Hippokratischen Eid jedoch keine Erwähnung (99, S. 41).

4.1.1.2 Berufsordnung

Die Berufsordnung umfasst die für alle Ärzte verpflichtenden Normen ärztlichen Handelns und wird von der Bundesärztekammer als Musterberufsordnung ausgearbeitet. Nachfolgend wird diese meist mit nur geringfügigen Änderungen von den Landesärztekammern übernommen und verabschiedet (100, S. 75). Ging das wie oben erwähnte der Berufsordnung vorangestellte Genfer Gelöbnis aus dem Jahr 1948 noch vorrangig vom Wohl des Patienten als oberstem Gebot aus, gilt in der Berufsordnung nunmehr der Wille des Patienten als maßgeblich und spiegelt somit auch die Entwicklungen im Verständnis des Arzt-Patienten-Verhältnisses wider (100, S. 79).

4.1.1.3 Arzt-Patient-Verhältnis im Wandel

Das Verhältnis zwischen Arzt und Patient war traditionell von einer paternalistischen Fürsorge seitens des Arztes geprägt, der sich primär dem Wohl des Patienten verpflichtet sah und für sein Handeln nicht auf die Zustimmung des Patienten angewiesen war (69, S. 96). Dieses Verständnis hat in den letzten Jahrzehnten jedoch einen grundlegenden Wandel erfahren, sodass heute der Autonomie des einzelnen Patienten Vorrang eingeräumt wird und somit nunmehr für jeden ärztlichen Heileingriff die Zustimmung des Patienten erforderlich ist. Um dem Patienten eine wohlinformierte Einwilligung zu ermöglichen, ist jedoch eine umfassende ärztliche Aufklärung vonnöten.

4.1.1.4 Die Ärztliche Aufklärungspflicht und Patientenrechte

Um also der Autonomie des Patienten gerecht werden zu können, ergibt sich für den behandelnden Arzt eine Aufklärungspflicht gegenüber dem Patienten. Das Handbuch des Arztrechts definiert: „*Das Selbstbestimmungsrecht des Patienten bildet zugleich den Rechtsgrund wie den Maßstab der ärztlichen Aufklärungspflicht*“ (63, S. 752). Erstmals rechtlich an die Einwilligung des Patienten gebunden wurde der ärztliche Heileingriff in der Entscheidung des Reichsgerichts aus dem Jahr 1894, in der der Heileingriff als Körperverletzung gesehen wurde (58, S. 91) (s.a. RG, Urt. v. 31.05.1894 – 1406/94 = RGSt 25, S 375) Ärztliche Aufklärungspflichten fanden jedoch erst deutlich später Beachtung und Eingang in die Rechtsprechung (58, S. 91).

Das Selbstbestimmungsrecht des Patienten und das damit verbundene Erfordernis zur Einwilligung in ärztliche Maßnahmen gründen sich auf das Grundgesetz (63, S. 709). In den dort formulierten Grundrechten heißt es in Art 1 Abs 1 sowie Art 2 Abs 1 und Abs 2 S.1 GG:

Art 1 (1) "Die Würde des Menschen ist unantastbar. (...)"

Art 2 (1) "Jeder hat das Recht auf die freie Entfaltung seiner Persönlichkeit, soweit er nicht die Rechte anderer verletzt und nicht gegen die verfassungsmäßige Ordnung oder das Sittengesetz verstößt."

Art 2 (2) "Jeder hat das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit. Die Freiheit der Person ist unverletzlich. In diese Rechte darf nur auf Grund eines Gesetzes eingegriffen werden."

Die Musterberufsordnung der Ärzteschaft beruft sich unter §7 ausdrücklich auf diese Grundsätze:

„Jede medizinische Behandlung hat unter Wahrung der Menschenwürde und unter Achtung der Persönlichkeit, des Willens und der Rechte der Patientinnen und Patienten, insbesondere des Selbstbestimmungsrechts, zu erfolgen. Das Recht der Patientinnen und Patienten, empfohlene Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen abzulehnen, ist zu respektieren“ (12).

Unter §8 wird auf die erforderliche Einwilligung vor jedweder medizinischer Behandlung eingegangen, der eine Aufklärung in einem persönlichen Gespräch vorausgehen muss. Unbedingt erforderlich ist hierbei die Aufklärung in „verständlicher und angemessener“ Weise über „Wesen, Bedeutung, Tragweite, Behandlungsalternativen und verbundene Risiken“, v.a. vor operativen Eingriffen. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass eine ausreichende Bedenkzeit ermöglicht werden soll und die Aufklärung umso umfangreicher ausfallen muss, je weniger dringlich bzw. medizinisch geboten eine Therapie und je größer ihre Tragweite ist. Für weitere Details wird auf die „Empfehlungen zur Patientenaufklärung“ der Bundesärztekammer im Deutschen Ärzteblatt aus dem Jahr 1990 verwiesen, die nach wie vor Gültigkeit besitzen, auch wenn sie rechtlich nicht Teil der Berufsordnung sind, jedoch auf der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes basieren (11). Hierin definiert die Bundesärztekammer als Ziel einer Aufklärung: *„Die Aufklärung soll den Patienten in die Lage versetzen, in Kenntnis der Notwendigkeit, des Grades der Dringlichkeit sowie der Tragweite der ärztlichen Behandlungsmaßnahme eine auch aus ärztlicher Sicht vernünftige Entscheidung zu treffen. [...]“* (11). Außerdem setzt sich die Bundesärztekammer in ihren Empfehlungen mit den Inhalten und dem Umfang der Aufklärung, sowie dem Zeitpunkt, dem Rahmen und der Dokumentation eines Aufklärungsgesprächs auseinander und behandelt ferner Fragen der Aufklärung bei nicht-einwilligungsfähigen und minderjährigen Patienten (s.u.).

Die wichtigsten Grundsätze zu den ärztlichen Aufklärungspflichten werden im Folgenden kurz zusammengefasst vorgestellt.

4.1.1.4.1 Zeitpunkt und Form der Aufklärung

Die Aufklärung des Patienten hat durch den behandelnden Arzt in einem Gespräch zu geschehen und kann durch Formulare ergänzt bzw. dokumentiert, nicht aber ersetzt werden. Die Aufklärung hat sich an den einwilligungsfähigen Patienten zu richten, bei einwilligungsunfähigen oder minderjährigen Patienten an deren gesetzliche Vertreter. Der Zeitpunkt der Aufklärung muss so gewählt werden, dass sich der Patient in vollem Besitz seiner Erkenntnis- und Entscheidungsfähigkeit befindet und ihm eine ausreichende Frist zum Überlegen eingeräumt wird, sofern dies die Dringlichkeit des Eingriffs erlaubt (11).

4.1.1.4.2 Arten der Selbstbestimmungsaufklärung

Man unterscheidet als Fallgruppen der Selbstbestimmungsaufklärung üblicherweise die Diagnose-, die Verlaufs- und die Risikoaufklärung.

Die Diagnoseaufklärung hat die Information des Patienten über den medizinischen Befund zum Inhalt, die ihm Aufschluss über seine Krankheit vermitteln soll (63, S. 720).

Die Verlaufsaufklärung bedeutet Information des Patienten über Art, Umfang und Durchführung der geplanten Therapie (63, S. 721). Der Patient muss darüber informiert werden, wie sich sein Zustand aller Wahrscheinlichkeit nach entwickeln wird, wenn er nicht in den Eingriff einwilligt, wie auch über die Folgen und Erfolgchancen der geplanten Therapiemaßnahme. Ferner soll der Patient über etwaige alternative Möglichkeiten der Behandlung aufgeklärt werden, sofern diese gleichermaßen indiziert und medizinisch erprobt sind, aber evtl. unterschiedliche Risiken und Erfolgchancen aufweisen. Ansonsten ist es primär Aufgabe des Arztes, über die erforderliche Behandlungsmethode zu entscheiden (11).

Die Risikoaufklärung nimmt eine zentrale Stellung in der ärztlichen Aufklärung ein und informiert den Patienten über die Gefahren, die sicheren oder möglichen Folgen auch eines kunstgerecht durchgeführten Eingriffs, sodass der Patient in die Lage versetzt wird den Stellenwert des Risikos korrekt einzuschätzen (11). Hierbei hat das „Prinzip der

patientenbezogenen Information“ (63, S. 724) zu gelten, das bei der Aufklärung auch die beruflichen und privaten Lebensumstände sowie die Entscheidungspräferenzen des Patienten berücksichtigt. Über die für einen Eingriff spezifischen Risiken muss der Patient in jedem Fall unabhängig von der Komplikationsrate aufgeklärt werden, bei seltenen Risiken ist entscheidend, wie nachteilig und dauerhaft sich Misserfolg oder Folgeschäden für den Patienten auswirken können (11).

Generell entscheidet auch die medizinische Notwendigkeit bzw. Dringlichkeit eines Eingriffs über die Ausführlichkeit des Aufklärungsgesprächs, wobei laut §8 der Musterberufsordnung der Ärzte gilt: *„Je weniger eine Maßnahme medizinisch geboten oder je größer ihre Tragweite ist, umso ausführlicher und eindrücklicher sind Patientinnen oder Patienten über erreichbare Ergebnisse und Risiken aufzuklären“* (12).

4.1.1.4.3 Sicherungsaufklärung und wirtschaftliche Aufklärung

Die Sicherungsaufklärung oder therapeutische Aufklärung unterscheidet sich von der Selbstbestimmungsaufklärung, die die Voraussetzung für die Wirksamkeit einer Einwilligung ist. In der Sicherungsaufklärung erteilt der Arzt dem Patienten Informationen wie Schutz- und Warnhinweise, Ratschläge zur Lebensweise, etc., um den Behandlungserfolg auch nach Abschluss einer Behandlung zu sichern und den Patienten zu einer seinem Zustand angepassten Lebensweise zu motivieren. Als notwendiger Bestandteil der kunstgerechten ärztlichen Behandlung stellt die Sicherungsaufklärung eine vertragliche Nebenpflicht dar (58, S. 94).

Die wirtschaftliche Aufklärung ist von der medizinischen Aufklärung strikt zu trennen. Hier hat der Arzt die wirtschaftlichen Folgen einer Behandlung mit dem Patienten zu erörtern, insbesondere die Frage der Kostenübernahme durch den Krankenversicherer und gegebenenfalls auf die Möglichkeit der Eigenfinanzierung hinzuweisen (58, S. 95).

4.1.1.4.4 Aufklärung von Minderjährigen

Der Beginn der Einwilligungsfähigkeit ist nicht an ein Mindestalter gebunden, wobei davon ausgegangen wird, dass Minderjährige unter 14 Jahren in der Regel rechtlich

nicht einwilligungsfähig sind (78). In diesem Fall muss der Arzt die Einwilligung der Personensorgeberechtigten, in der Regel die der Eltern, einholen (63, S. 744).

Generell kommt es bei der Befugnis zur Einwilligung nicht auf die Geschäftsfähigkeit an, sondern auf die „*natürliche Einsichts- und Entschlussfähigkeit*“ des Minderjährigen in Bezug auf die Bedeutung und Tragweite des Eingriffs (63, S. 744).

So ist der Arzt gehalten bei Jugendlichen ab dem 14. Lebensjahr abzuklären, inwieweit der Minderjährige von seiner Persönlichkeit bereits über die Voraussetzungen für eine Einwilligung verfügt. Bei größeren Eingriffen mit der Möglichkeit von Folgeschäden und Risiken wird dem Minderjährigen mit ausreichender Urteilsfähigkeit ein Vetorecht gegen die Einwilligung der gesetzlichen Vertreter eingeräumt (63, S. 744). Die Aufklärung der gesetzlichen Vertreter ist Voraussetzung für eine gültige Einwilligung, wobei hieran auch der Minderjährige ab dem 14. Lebensjahr zunehmend beteiligt werden soll. Die Personensorgeberechtigten verfügen jedoch über eine begrenzte Entscheidungsfreiheit, im Falle von medizinisch unvernünftigen und dem Kindeswohl schadenden Entscheidungen seitens der gesetzlichen Vertreter hat der Arzt das Vormundschaftsgericht anzurufen (63, S. 745).

Grundsätzlich ist die Zustimmung beider Elternteile erforderlich. Es ist jedoch möglich, dass ein Elternteil den anderen ermächtigt für ihn mit zu handeln, wobei dann nur dieser Elternteil durch den Arzt aufgeklärt werden muss (11). Prinzipiell darf der behandelnde Arzt in Routinefällen von einer solchen Ermächtigung ausgehen, bei schwerwiegenderen Therapiemaßnahmen muss der Arzt sich Gewissheit über die Ermächtigung des erschienenen Elternteils verschaffen. Bei Eingriffen, die mit erheblichen Risiken oder Folgen verbunden sein können, ist eine Mitbeteiligung des nicht erschienenen Partners erforderlich, der Arzt muss sich seiner Zustimmung notfalls auch telefonisch vergewissern (78).

4.1.1.5 Patientenrechtegesetz 2012

Im November 2012 wurde vom Bundestag ein „Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (15), kurz Patientenrechtegesetz genannt,

verabschiedet, das im Februar 2013 in Kraft trat. Ziel dieses Gesetzes war es, die Patientenrechte zu bündeln und insgesamt transparenter zu gestalten.

Unter § 630d wird vor jedem medizinischen Eingriff die Einwilligung des Patienten gefordert, die er *„jederzeit und ohne Angabe von Gründen formlos widerrufen“* kann. Der Arzt hat die unter §630e definierten Aufklärungspflichten. So ist er als Behandelnder gehalten, den Patienten umfassend über alle *„für die Einwilligung wesentlichen Umstände“* zu informieren, wozu v.a. *„Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie“* zählen. Ferner muss er auch auf alternative für die Therapie gleichermaßen indizierte Behandlungsmöglichkeiten hinweisen, zudem soll die Aufklärung mündlich erfolgen und *„für den Patienten verständlich sein“*, sowie ausreichend Bedenkzeit gewährt werden (15).

4.1.2 Forschungsethik

4.1.2.1 Einführung

Durch Forschung konnten beträchtliche diagnostische und therapeutische Fortschritte in der Medizin errungen werden. Der Weltärztebund formuliert dann auch in der Deklaration von Helsinki (Fassung 2013) eine Verpflichtung zur Forschung:

„5. Medizinischer Fortschritt beruht auf Forschung, die letztlich auch Studien am Menschen beinhalten muss. 6. Vorrangiges Ziel der medizinischen Forschung am Menschen ist es, die Ursachen, die Entwicklung und die Auswirkungen von Krankheiten zu verstehen und die präventiven, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen (Methoden, Verfahren und Behandlungen) zu verbessern. Selbst die nachweislich besten Maßnahmen müssen fortwährend durch Forschung auf ihre Sicherheit, Effektivität, Effizienz, Verfügbarkeit und Qualität geprüft werden“ (94).

Allerdings ergeben sich v.a. bei der Forschung am Menschen und hierbei noch einmal im besonderen Maße bei Minderjährigen ethische Probleme. Da die Medizin jedoch auf Fortschritt und gesicherte Erkenntnisse angewiesen ist, um Heilerfolge und verbesserte Therapien zu erzielen, herrscht allgemein Konsens darüber, dass Forschung am

Menschen legitim ist, solange festgelegte Bedingungen und Voraussetzungen, die sich an den Grundsätzen der „guten klinischen Praxis“ orientieren, erfüllt sind (101, S. 130-133). (s. 4.1.2.3.3) Als eine der zentralen Forderungen gilt auch hier die informierte Einwilligung des Probanden, die zumindest bei erwachsenen Probanden maßgeblich zu der ethischen Legitimierung von Forschung beiträgt. Darüberhinaus müssen jedoch noch weitere Bedingungen erfüllt sein, die in verschiedenen Richtlinien festgesetzt wurden. Einige maßgebliche Bestimmungen werden im Folgenden näher ausgeführt. Davor wird unter einem eigenen Unterpunkt die besondere Situation der Forschung an Kindern dargestellt.

4.1.2.2 Forschung an Kindern bzw. Minderjährigen

Auch für die Entwicklung evidenzbasierter und sicherer medizinischer Behandlungsmöglichkeiten von Minderjährigen ist Forschung notwendig, steckt aber gerade im Bereich der Kinder- und Jugendmedizin in einem ethischen Dilemma, da sich Forschung durch die nur eingeschränkte oder fehlende Einwilligungsfähigkeit von Kindern nicht ohne weiteres ethisch legitimieren lässt. Zudem bedürfen Kinder und Jugendliche als besonders vulnerable Probandengruppe besonderer Schutzmaßnahmen, die jedoch bisher eher dazu geführt haben, dass Kinder in nur ungenügendem Maß an Forschung und medizinischem Fortschritt beteiligt wurden und ein großer Anteil der in der Kinderheilkunde eingesetzten Medikamente zuvor nicht an Kindern getestet wurde (88, S. 59). („off-label“ s. 3.8)

Der kindliche Organismus unterscheidet sich in vielerlei Weise von dem eines Erwachsenen, wobei er im Verlauf seiner Entwicklung verschiedene Entwicklungsstadien durchläuft, die jeweils ganz spezifische Unterschiede hinsichtlich Anatomie, Physiologie, Krankheitsspektrum und bei der Pharmakotherapie im Vergleich zum Erwachsenen aufweisen. Folgende Entwicklungsstadien werden im Einzelnen unterschieden: das Frühgeborene (< 36 Wochen), das Termingeborene (0 bis 27 Tage), der Säugling bzw. das Kleinkind (28. Tag bis 23 Monate), das Kindergarten- und Schulkind (3. bis 11. Jahr) und der Adoleszent (12. bis 17. Jahr) (83, S. 11). Die einzelnen Wachstumsphasen sollen hier nicht weiter ausgeführt werden, da dies über den Rahmen der Arbeit hinausgehen würde. Wichtig bleibt aber festzuhalten, dass jedes

Entwicklungsstadium spezifische Besonderheiten hinsichtlich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zeigt, woraus sich ergeben muss, dass bei Anwendung von Arzneimitteln und insbesondere ihrer Dosisfindung bei Kindern diesen Besonderheiten der jeweiligen Altersstufen Rechnung getragen werden muss und keineswegs Ergebnisse aus Studien mit Erwachsenen ohne Weiteres auf Kinder übertragen werden können (83, S. 11ff). Bestimmungen, die die Forschung an Kindern betreffen, richten sich damit also an eine sehr heterogene und komplexe Zielgruppe.

4.1.2.2.1 Gesetzliche Regelungen für die Forschung an Minderjährigen in Deutschland

Medizinische Forschung an Kindern ist nur hinsichtlich der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, Medizinprodukten und der Verwendung radioaktiver Strahlen spezialgesetzlich geregelt (66, S. 110). Das AMG definiert in den §§ 40 Abs. 4 und 41 als zentrale Voraussetzungen für die Forschung an Kindern im Wesentlichen (13; 66, S. 110):

1. Die Forschung an Minderjährigen muss alternativlos sein, d.h. Erkenntnisse können nicht auch aus der Forschung an Erwachsenen gewonnen werden. Forschung mit Arzneimitteln „*muss zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt*“ sein (13).
2. Einwilligung und Aufklärung des gesetzlichen Vertreters des Kindes und des Kindes selbst, wenn es in der Lage ist, eine Einwilligung zu geben, ansonsten muss sein ablehnender Wille jedoch beachtet werden
3. eine angemessene Risiko-Nutzen-Abwägung, wobei die Beschränkung auf möglichst geringe Risiken und Belastungen (bei Diagnostika und Prophylaktika) zu gelten hat
4. Beschränkung auf minimale Risiken und Belastungen bei Forschung, die dem Studienteilnehmer keinen direkten Nutzen bringt
5. Kontrolle und Genehmigung durch eine Ethikkommission

Im Jahr 2004 wurden die Vorgaben der EU-Richtlinie 2001/20/EG im Rahmen der 12. AMG-Novelle umgesetzt. Somit ist nun die vorher verbotene gruppennützige Forschung erlaubt. Dabei muss die *„klinische Prüfung für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem direkten Nutzen verbunden sein“* (13). Gesunde Kinder dürfen nach wie vor nicht in Studien, die nicht mit einem Eigennutzen für sie einhergehen, eingeschlossen werden (66, S. 110).

4.1.2.2.2 Kriterium des Minimalen Risikos und der Minimalen Belastung

Wie unter 3.4 schon dargelegt, bezeichnet der Begriff Risiko die Gefahr, dass ein Schaden eintritt (66, S. 112). Gruppennützige Forschung an Kindern darf grundsätzlich nur mit minimalen Risiken und minimalen Belastungen (MRMB-Kriterium) verbunden sein, wobei die Definition, was unter minimal zu verstehen ist, nach wie vor umstritten ist. Nach dem AMG weist Forschung

„nur ein minimales Risiko auf, wenn nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, dass sie allenfalls zu einer sehr geringfügigen und vorübergehenden Beeinträchtigung der Gesundheit der betroffenen Person führen wird; sie weist eine minimale Belastung auf, wenn zu erwarten ist, dass die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten und sehr geringfügig sein werden“ (13) (§41 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe d AMG).

Im Rahmen eigennütziger Forschung jedoch ist es eher möglich, die Patienten generell auch größeren Risiken und Belastungen auszusetzen, solange neben weiteren Voraussetzungen ein vertretbares Verhältnis zwischen den Nutzenchancen auf der einen Seite und den Risiken und Belastungen auf der anderen Seite besteht (47, S. 22f). Das AMG fordert hier:

„Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn sie für die betroffene Person mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden ist; sowohl der Belastungsgrad als auch die Risikoschwelle müssen im Prüfplan eigens definiert und vom Prüfer ständig überprüft werden“(13) (§40 Abs. 4 Nr.4 AMG).

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat in den von ihr herausgegebenen „Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population“ aus dem Jahr 2008 Empfehlungen für die pädiatrische Forschung erarbeitet und listet hierbei auch beispielhaft Interventionen auf, die jeweils mit nur einem minimalen Risiko oder auch höheren Risikopotenzialen verbunden sind (29).

4.1.2.2.3 Die elterliche Stellvertreter-Einwilligung

Da Minderjährige noch nicht sicher über die zur Autonomie befähigenden Kompetenzen verfügen und noch keine rechtlich bindenden Entscheidungen in Sinne eines informed consent treffen können, ist es erforderlich die elterliche Einwilligung einzuholen. Eltern sind im Normalfall die rechtlichen Stellvertreter für ihre minderjährigen Kinder und sind dazu verpflichtet, ihre Entscheidungen am Wohl der Kinder zu orientieren (47, S. 29). Dabei muss die kindliche Schutzbedürftigkeit insofern besonders berücksichtigt werden, als die elterliche Stellvertreter-Entscheidung deutlich restriktiver ausfallen muss in Bezug auf etwaige Risiken und Belastungen als es autonome Entscheidungen für die eigene Person sein dürfen. Hierbei hat die minimale Risiko/Belastungs-Obergrenze für alle Maßnahmen ohne direkten Eigennutzen für die beteiligten Kinder zu gelten. Weiterhin muss die elterliche Entscheidung die individuellen Besonderheiten und Eigenschaften des Kindes berücksichtigen (47, S. 30).

4.1.2.2.4 Die kindliche Zustimmung (assent)

Seit einigen Jahrzehnten wird zunehmend der Anspruch verfolgt, auch Kinder in Entscheidungen, die ihre Person betreffen, einzubeziehen (23, S. 180). So heißt es im Artikel 12 der UN-Kinderrechtskonvention, die im Jahr 1990 in Deutschland ratifiziert wurde:

„Die Vertragsstaaten sichern dem Kind, das fähig ist, sich eine eigene Meinung zu bilden, das Recht zu, diese Meinung in allen das Kind berührenden Angelegenheiten frei zu äußern, und berücksichtigen die Meinung des Kindes angemessen und entsprechend seinem Alter und seiner Reife“ (14).

Eine Möglichkeit, Kinder und Jugendliche besser an Entscheidungsprozessen in Therapie und Forschung zu beteiligen und damit diese auch besser ethisch zu legitimieren, besteht in der Zuhilfenahme des Konstrukts eines „informed assent“, also einer informierten Zustimmung. Die Deklaration von Helsinki in der revidierten Fassung aus dem Jahr 2013 fordert diesbezüglich:

„When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative“ (94).

Der informed assent unterscheidet sich von dem informed consent in seiner rechtlichen Bedeutung und Tragweite, setzt aber ebenfalls Information und Aufklärung wie auch das Verstehen und Abwägen der Informationen voraus (61, S. 66). Diese teils kontrovers diskutierten Fähigkeiten bilden sich individuell ganz unterschiedlich heraus und müssen, um dem jeweiligen Kind gerecht zu werden, im konkreten Fall überprüft werden (47, S. 31). Unstrittig ist hierbei, dass Kinder unter drei Jahren generell noch nicht in der Lage sind, das nötige Verständnis aufzubringen und somit keinen sinnvollen assent geben können (29; 47, S. 31). Dagegen sei eine Ablehnung (dissent) der geplanten Maßnahmen seitens auch kleinerer Kinder gemäß den Bestimmungen des AMG immer zu berücksichtigen. *„Erklärt der Minderjährige, nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen, oder bringt er dies in sonstiger Weise zum Ausdruck, so ist dies zu beachten“* (13) (§40 Abs.4 Nr.3 AMG).

4.1.2.3 Internationale und nationale Richtlinien für die Forschung am Menschen

4.1.2.3.1 Nürnberger Kodex

Im Rahmen des Nürnberger Ärzteprozesses im Jahr 1947 benannten die Richter als Reaktion auf die von Ärzten begangenen Medizinverbrechen in deutschen Konzentrationslagern während der Zeit des Nationalsozialismus zehn Grundsätze für die Durchführung von Versuchen an Menschen. Diese wurden in der Folge als „Nürnberger Kodex“ bezeichnet und haben bis heute Bedeutung (54). Als erste Bedingung formulierten die Richter als unabdingbare Voraussetzung das informierte Einverständnis:

„Die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson ist unbedingt erforderlich. Das heißt, dass der Betreffende die gesetzmäßige Fähigkeit haben muss, seine Einwilligung zu geben; in der Lage sein muss, eine freie Entscheidung zu treffen, unbeeinflusst durch Gewalt, Betrug, List, Druck, Vortäuschung oder irgendeine andere Form der Beeinflussung oder des Zwanges; und genügend Kenntnis von und Einsicht in die Bestandteile des betreffenden Gebietes haben muss, um eine verständnisvolle und aufgeklärte Entscheidung treffen zu können“ (zit. nach (101, S. 137)).

Als weitere beherrschende Grundsätze benannten die Richter eine angemessene Nutzen-Risiko-Bilanz sowie das Verbot von unnötiger und willkürlicher Forschung.

4.1.2.3.2 Deklaration von Helsinki (94)

Im Jahr 1964 verabschiedete der Weltärztebund (WMA) mit der Deklaration von Helsinki eine Erklärung ethischer Grundsätze für medizinische Forschung am Menschen, einschließlich der Forschung an identifizierbaren menschlichen Materialien und Daten, die in ihrer Intention mit dem Nürnberger Kodex weitgehend übereinstimmte (54). Seither wurde die Deklaration von Helsinki mehrfach revidiert, die aktuelle Fassung stammt aus dem Jahr 2013. Die Deklaration ist, obgleich sie kein völkerrechtlich verbindlicher Rechtsakt ist, weltweit das wichtigste Dokument in der medizinischen Forschungsethik (25, S. 89) und fand in Deutschland Eingang in die Berufsordnung für Ärzte (102).

Folgende Grundsätze werden in ihr formuliert:

1. Forschung muss nach wissenschaftlich anerkannten Standards erfolgen
2. Durchführung anhand eines Studienprotokolls, das u.a. auch die Übereinstimmung mit der Deklaration deutlich machen muss
3. Vor Studienbeginn Genehmigung durch Forschungsethik-Kommission verpflichtend
4. Prüfarzt muss wissenschaftlich qualifiziert sein
5. Nutzen-Risiko-Abwägung mit angemessenem Verhältnis des Versuchsziels und des Risikos für die Versuchsperson
6. Schutz des Lebens, der Gesundheit, Würde, Integrität, des Selbstbestimmungsrechts, der Privatsphäre, des Datenschutzes der Versuchspersonen
7. Aufklärung, Einverständniserklärung und Widerrufsrecht der Versuchspersonen
8. Forschung mit nicht-einwilligungsfähigen Personen nur bei Alternativlosigkeit und minimalem Risiko sowie minimalen Belastungen; nur eingennützige oder gruppennützige Studien sind zulässig; soweit möglich ist die Zustimmung des Minderjährigen einzuholen, Ablehnung ist zu beachten
9. Abbruch des Versuchs bei Eintritt unvorhersehbarer negativer Ereignisse

10. Genauigkeit und Vollständigkeit der Wiedergabe und Veröffentlichung der Versuchsergebnisse

Als aufzuklärende Inhalte werden explizit genannt: Die Ziele, Methoden, Geldquellen, evtl. Interessenkonflikte, institutionellen Verbindungen des Forschers, Nutzen, Risiken, Beschwerden, das Recht die Teilnahme zu verweigern bzw. zu widerrufen. Dabei ist der Arzt bzw. Forscher verpflichtet sich zu vergewissern, dass die Inhalte der Aufklärung verstanden wurden (94).

4.1.2.3.3 „Good Clinical Practice“

Als „Good Clinical Practice“ wird ein international anerkannter, nach ethischen und wissenschaftlichen Kriterien formulierter Standard für die Durchführung von klinischen Studien bezeichnet. Ursprünglich wurde dieses Regelwerk von der amerikanischen Arzneimittelbehörde („Food and Drug Administration“, FDA) 1977 erstellt und später in modifizierter Form als einheitlicher Standard für die Europäische Union, Japan und die USA verabschiedet. Zentrale Forderungen beziehen sich auf den Schutz der Probanden und deren Einwilligung nach Aufklärung sowie die Qualität der Studienergebnisse. Dieser Standard der „Good Clinical Practice“ findet über den Bereich der Arzneimittelforschung hinaus auch Anwendung für andere klinische Studien (25, S. 26). Die Einhaltung der „Good Clinical Practice“ das öffentliche Vertrauen in eine Forschung, die die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Probanden gemäß der Deklaration von Helsinki schützt und glaubwürdige Daten generiert, stärken (50).

Auf die Besonderheiten, die die Forschung an Minderjährigen betreffen, wird in der ICH-GCP-E11-Richtlinie eingegangen. In Bezug auf die Aufklärung fordert diese Richtlinie:

„Fully informed consent should be obtained from the legal guardian in accordance with regional laws or regulations. All participants should be informed to the fullest extent possible about the study in language and terms they are able to understand. Where appropriate, participants should assent to enroll in a study (...)“ (51).

4.1.2.3.4 Richtlinie 2001/20/EG

Die Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln soll gewährleisten, dass klinische Prüfungen innerhalb der Europäischen Union grundsätzlich international anerkannten ethischen und wissenschaftlichen Qualitätsanforderungen entsprechen, wobei der Standard der „Good Clinical Practice“ als Grundlage dient. Im Jahr 2005 wurde die Richtlinie 2005/28/EG als Ergänzung erlassen, in der v.a. die Bedeutung der nicht kommerziellen klinischen Prüfung herausgestellt wird (25, S. 94). In Deutschland erlangte die Richtlinie 2001/20/EG durch das zwölfte Änderungsgesetz zum Arzneimittelgesetz im Jahr 2004 Rechtsverbindlichkeit.

Forschung an Minderjährigen wird unter wissenschaftlichen Kriterien eine besondere Bedeutung beigemessen, wobei ihnen als besonders vulnerable Patientengruppe besondere Schutzmaßnahmen zustehen. Unter Artikel 4 wird genauer auf Minderjährige als Prüfungsteilnehmer eingegangen. Als Grundbedingungen für die Zulässigkeit einer klinischen Prüfung an Minderjährigen werden genannt: Eine nach entsprechender Aufklärung vorliegende Einwilligung der Eltern, die jederzeit widerrufbar ist, sowie die Berücksichtigung von assent oder dissent seitens des Minderjährigen nach altersgemäßer Aufklärung v.a. über Risiken und Nutzen der Studie. Ferner muss die klinische Prüfung für die Patientengruppe mit einem direkten Nutzen verbunden sein und darf nur bei Alternativlosigkeit durchgeführt werden. Die Studie darf darüberhinaus nur mit minimalen Belastungen und Risiken für die Teilnehmer einhergehen und muss von einer Ethikkommission bewilligt werden. Schlussendlich müssen die *„Interessen des Patienten stets über den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft stehen“* (32).

Am 16. April 2014 wurde die **Verordnung (EU) Nr. 536/2014** des europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG erlassen. Mit der Richtlinie 2001/20 EG sollten die Verwaltungsvorschriften für klinische Prüfungen in der Union vereinfacht und

harmonisiert werden, was jedoch nur teilweise verwirklicht wurde. Mit der neuen Verordnung, die als wichtigste Änderung neue Verfahren zur Genehmigung klinischer Prüfungen vorschreibt, soll nun die Beteiligung möglichst vieler Mitgliedsstaaten gefördert werden. Im Gegensatz zur Richtlinie 2001/20/EG wurde bei der neuen Verordnung die Rechtsform einer verbindlichen und allgemein gültigen Verordnung gewählt. Damit hat nur noch ein einziges Regelwerk Gültigkeit in der Europäischen Union, aufgrund der Übergangsbestimmungen tritt die neue Verordnung jedoch nicht vor dem 28. Mai 2016 in Kraft. Ausdrücklich wird in der neuen Verordnung darauf verwiesen, dass sie „den wichtigsten internationalen Leitfäden zu klinischen Prüfungen, wie der Fassung 2008 der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes, und der guten klinischen Praxis, die in der Deklaration von Helsinki ihren Ursprung hat“ (34) entspricht.

4.1.2.3.5 Deutsches Arzneimittelgesetz

„in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 2 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist“ (13)

In seinem sechsten Abschnitt befasst sich das AMG mit dem „Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung“ und definiert als Grundvoraussetzung bei der Durchführung von Forschungsvorhaben die Einhaltung der „Good Clinical Practice“ nach Maßgabe der Richtlinie 2001/20/EG. Ausführlich wird auf die Rechte der Probanden, wie die erforderliche Aufklärung, die „Wesen, Bedeutung und Tragweite“ der klinischen Prüfung deutlich machen muss, die Einwilligung, Datenschutz und Modalitäten der klinischen Prüfung eingegangen. Unter (4) werden die Voraussetzungen für Prüfvorhaben bei Minderjährigen behandelt, die im wesentlichen den Forderungen der oben genannten Richtlinien und Vorgaben gleichen. Eine klinische Prüfung von Arzneimitteln mit Minderjährigen darf nach Maßgabe des Arzneimittelgesetzes ferner nur dann durchgeführt werden, wenn „sie für die betroffene Person mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden ist; sowohl der Belastungsgrad als auch die Risikoschwelle müssen im Prüfplan eigens definiert und vom Prüfer ständig überprüft werden“ (13). Unter §41 wird auch direkt gruppennützige Forschung zugelassen, allerdings nur unter der Voraussetzung, dass die Forschung „für

die betroffene Person nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein“ darf (13).

Zudem soll, wenn der Reifegrad des Kindes/Minderjährigen es erlaubt, ein assent eingeholt werden und ein dissent immer Beachtung finden. (6. Abschnitt, §40, Abs 4, Nr 3. AMG)

4.1.2.3.6 EU-Regulation 1901/2006

Die EG-Kinderarzneimittelverordnung 1901/2006 trat am 27. Januar 2007 in Kraft mit dem Ziel *„die Teilhabe von Kindern an qualifizierter Arzneimittelversorgung zu verbessern“* (8, S. 69). In der Verordnung selbst wird definiert:

„(4) Zweck 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 die über die Verwendung von Arzneimitteln bei den verschiedenen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen verfügbaren Informationen zu verbessern. Diese Ziele sollten verwirklicht werden, ohne die pädiatrische Bevölkerungsgruppe unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen und ohne die Genehmigung eines Arzneimittels für andere Altersgruppen zu verzögern“ (33) (1901/2006/EG).

Pharmazeutische Unternehmen werden danach verpflichtet, bei neuen Arzneimitteln, mit Ausnahme derer, die für eine Therapie von Kindern nicht in Frage kommen, mit dem Zulassungsantrag auch ein pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) vorzulegen. Dieser PIP wird von einem Paediatric Committee (PDCO) *„geprüft, genehmigt, bei Änderungsbedarf angepasst und vom Unternehmen abgearbeitet“* (8, S. 70).

Zudem wurden wirtschaftliche Anreize für die Pharmaindustrie geschaffen, wie z.B. eine verlängerte Marktexklusivität, was ebenfalls dem Erreichen des erklärten Ziels (s.o.) dienen soll.

4.1.2.3.7 Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelbehörde für die Forschung an Minderjährigen

(Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use)

Die „Ethical considerations“ der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) aus dem Jahr 2008 stellen Empfehlungen für ein nach ethisch anerkannten Grundsätzen konzipiertes Studiendesign für die Forschung an Minderjährigen dar und wollen somit zum Schutz der Kinder und Jugendlichen beitragen. In dieser wichtigen Richtschnur wird ferner erstmals das Kriterium der Equipoise in randomisierten Studien in eine Guideline aufgenommen (8, S. 71).

Zentrale Grundsätze, die sich auf die Aufklärung und die informierte Einwilligung beziehen, werden wie folgt definiert:

- informed consent der Erziehungsberechtigten nach umfangreicher Aufklärung durch erfahrenen und qualifizierten Forscher
- Aufklärung über Zweck und Art der Forschung, potentielle Nutzen und Risiken, Namen und Hintergrund zu den für die Studie verantwortlichen Personen sowie Kontaktdaten, Widerrufsmöglichkeit und -folgen, Datenschutz, Finanzierung, Versicherung, Informationen darüber, welche Teile der Studie zur Krankenversorgung und welche zum Bereich der Forschung gehören
- Aufklärende Person hat sich zu vergewissern, dass die Informationen verstanden wurden
- Aufklärung ist ein dynamischer und kontinuierlicher Prozess und sollte nicht nur am Anfang, sondern auch während der Studie kontinuierlich praktiziert werden
- soweit möglich (in der Regel ab 3 Jahren, aber vom individuellen Reifegrad abhängig) sollte auch die Zustimmung des betroffenen Minderjährigen eingeholt werden (assent), separate altersgemäße schriftliche Aufklärungsbögen sollen bereitgestellt werden, der Wille des Minderjährigen soll immer wieder erfragt und berücksichtigt werden

Die EMA nimmt damit mit ihren „Ethical considerations“ im Wesentlichen die auch schon in den vorab dargestellten Richtlinien aufgeführten Bestimmungen auf. Teilweise geht sie jedoch darüber hinaus, beispielsweise indem sie Aufklärung als dynamischen und kontinuierlichen Prozess charakterisiert, dem nicht mit einer Aufklärung am Anfang der Studie Genüge getan ist. Auch fordert sie explizit eine Auftrennung der Aufklärungsinhalte in ihre Zugehörigkeit zur reinen Krankenversorgung auf der einen Seite und Forschung auf der anderen Seite.

4.1.3 Die Prinzipienethik nach Beauchamp und Childress

Nach der Darstellung der ärztlichen Aufklärungspflichten im Kontext von Krankenversorgung und Forschung und den entsprechenden normativen Voraussetzungen für eine ethisch legitime Forschung, soll nun in diesem Kapitel eine kurze Betrachtung der der Medizinethik allgemein zu Grunde liegenden ethischen Prinzipien vorgenommen werden. Hierzu soll als theoretische Grundlage die Prinzipienethik nach Beauchamp und Childress Anwendung finden, die die vier gleichwertigen mittleren ethischen Prinzipien des Nichtschadens, der Fürsorge, der Autonomie und der Gerechtigkeit umfasst. Dabei soll sich in dieser Arbeit v.a. auf das Prinzip der Autonomie konzentriert werden, stellt doch eine informierte Einwilligung als Ausdruck einer autonomen Entscheidung eine zentrale ethische Legitimierung für die Forschung am Menschen dar.

Als weiterer nicht zur Prinzipienethik im eigentlichen Sinne dazugehöriger Grundsatz soll das Prinzip der Transparenz (79, S. 56) herangezogen werden.

Abschließend soll dann versucht werden, diese Prinzipien im Kontext medizinischer Forschung am Menschen und insbesondere an Kindern nachzuvollziehen.

4.1.3.1 Einführung

In medizinethischen Fragestellungen ist der auf vier Prinzipien („*principlism*“) beruhende Ansatz der beiden US-amerikanischen Bioethiker T. L. Beauchamp und J.F.

Childress mittlerweile als ein Standard anzusehen (90). Tom L. Beauchamp, Professor für Philosophie am Kennedy Institute der Georgetown University/USA und James F. Childress, Professor für Religionswissenschaften an der University of Virginia/USA veröffentlichten ihre biomedizinethische Theorie erstmals im Jahr 1979 in den „Principles of Biomedical Ethics“ und entwickelten ihren Ansatz seitdem kontinuierlich weiter. Zuletzt erschien eine Neuauflage der „Principles of Biomedical Ethics“ als nunmehr 7. Auflage im Jahr 2013. Beauchamp und Childress formulieren in ihrem Ansatz vier ihrer Ansicht nach gleichwertige Prinzipien, die auf dem allgemeinen Moralempfinden, der „*common moral*“, basieren, nämlich das Prinzip des Respekts vor Autonomie („*respect for autonomy*“), des Nichtschadens („*nonmaleficence*“), der Fürsorge („*beneficence*“) und der Gerechtigkeit („*justice*“) (6). Dabei weisen Beauchamp und Childress diesen Prinzipien keine unbedingte Geltung zu, sondern sie verstehen sie im Sinne von *prima facie* gültigen Prinzipien, die nur so lange Gültigkeit haben bis sie durch in einer spezifischen Situation vorrangige Prinzipien abgelöst werden (6, S. 15).

Die Prinzipien des Nichtschadens und der Fürsorge haben v.a. im Gegensatz zu dem Prinzip des Respekts vor Autonomie eine bis in den hippokratischen Eid (ca. 4. Jahrhundert v. Chr.) zurückverfolgbare Tradition für das Arzt-Patienten-Verhältnis, wobei gerade das Prinzip der Autonomie aus dem modernen medizinethischen Diskurs nicht mehr wegzudenken ist und tief im allgemeinen moralischen Empfinden verwurzelt ist (6, S. 99).

4.1.3.2 Das Prinzip des Respekts vor Autonomie

Das Wort Autonomie stammt aus dem Griechischen und setzt sich aus den Wortteilen *autos* (selbst) und *nomos* (Gesetz) zusammen. Ursprünglich bezeichnete es die Selbstbestimmung unabhängiger hellenistischer Stadtstaaten, ist seitdem aber als Begriff auch auf die individuelle Freiheit und Selbstbestimmung ausgeweitet worden (6, S. 99). Die Medizinethik befasst sich in Bezug auf Autonomie fast ausschließlich mit einem ethisch wie rechtlich begründeten Anspruch von Patienten oder Probanden auf Selbstbestimmung in medizinischen Fragestellungen sowie auf den Erhalt der dafür

notwendigen Informationen (80, S. 706), was auch von Beauchamp und Childress in ihrem insgesamt auf Praktikabilität zielenden Ansatz so verfolgt wird.

Als notwendige Bedingungen für den Zustand der Autonomie sehen Beauchamp und Childress allgemein v.a. zwei Voraussetzungen an, zum einen die Freiheit („*liberty*“), also die Unabhängigkeit von kontrollierenden Einflüssen, und zum anderen die Handlungsfähigkeit („*agency*“), was die Fähigkeit zu bewusster Handlung meint (6, S. 100). Ein autonomes Individuum handelt nach Beauchamp und Childress frei in Übereinstimmung mit einem selbst gewählten Plan (6, S. 99). Verschiedene Theorien von Autonomie zielten auf die idealen Voraussetzungen, die autonome Personen und Entscheidungen aufweisen sollten. Diese seien jedoch in der Realität der „normalen“ Entscheidungsträger und Entscheidungen kaum jemals verwirklicht, sodass sich Beauchamp und Childress darauf beschränken ihre Analyse von Autonomie unter nicht idealen, aber realistischen Bedingungen eines „*normal choosers*“, der jedoch bewusst, mit Verständnis und ohne kontrollierende Einflüsse handele, vorzunehmen (6, S. 101). Sie definieren für ihr Konzept von Autonomie drei Kriterien: (1) die Intentionalität, (2) das Verständnis und (3) die Abwesenheit von kontrollierenden Einflüssen. Hierbei sei nur das erste Kriterium frei von graduellen Abstufungen, da Handlungen entweder intendiert sind oder aber nicht. Die beiden letzteren Kriterien dagegen könnten in unterschiedlichem Maß erfüllt sein, sodass also ein breites Kontinuum existiere, das von vollkommener Autonomie bis zum völligen Fehlen von Autonomie reiche (6, S. 101).

Für Beauchamp und Childress ist bei ihrer Definition von Autonomie dabei ein nur substantielles, also ausreichendes Maß an Verständnis und Freiheit erforderlich, nicht aber ein vollständiges Verständnis oder eine vollkommene Freiheit von äußeren Einflüssen (6, S. 101). Das geeignete Kriterium für eine substantielle Autonomie müsse sich hierbei je nach Kontext und situationsbezogen ergeben (6, S. 102).

Nach den beiden Autoren ist Autonomie sehr wohl auch mit Autorität zu vereinbaren, nämlich dann, wenn bewusst und autonom eine Institution, Tradition, Religion oder Gemeinschaft als Richtschnur des eigenen Handelns akzeptiert wird. Konflikte zwischen beiden Konzepten entstünden nur dann, wenn Autorität entweder nicht in ausreichender Art und Weise delegiert oder akzeptiert wurde (6, S. 102).

Respekt vor der Autonomie einer Person beinhaltet für Beauchamp und Childress, dass der Patient oder Proband in die Lage versetzt werden soll, eine autonome Entscheidung zu treffen, indem er durch entsprechende Informationen und Hilfestellungen zur Sicherstellung seines Verständnisses dazu befähigt wird.

„(...) respect involves respectful action, not merely a respectful attitude.“ (6, S. 103)

Im medizinischen Kontext könnten sich Probleme bezüglich der Autonomie u.a. aufgrund eines Abhängigkeitszustandes des Patienten auf der einen Seite und der durch seine Fachkompetenz autoritären Position des Arztes auf der anderen Seite ergeben. Daraus könne die Versuchung für medizinisches Personal erwachsen, eine Abhängigkeitssituation des Patienten eher zu fördern und aufrechtzuerhalten als ihn in seiner Autonomie zu bestärken. Beauchamp und Childress bezeichnen den Respekt vor der Autonomie des Patienten als eine berufliche Verpflichtung im Gesundheitswesen.

„Respect for autonomy is not a mere ideal in health care; it is a professional obligation.“(6, S. 107)

Der Patient wiederum habe das Recht auf autonome Entscheidungen, nicht aber die Pflicht. Das bedeute, dass autonomes Handeln auch das Delegieren von Entscheidungen oder bewusstes Nichtwissenwollen einschließen könne.

Ein autonomes Einverständnis könne auf unterschiedliche Art und Weise kommuniziert werden (6, S. 107). Dabei unterscheide man die geäußerte Zustimmung von der schweigenden Zustimmung, die implizite Zustimmung, die sich oft aus Handlungen ableiten lässt, und das angenommene Einverständnis, das als Richtschnur allerdings immer den bekannten Charakter, Wertvorstellungen und das bisherige Handeln der jeweiligen Person heranziehen muss. Schwierigkeiten, den Willen der Person in letzterem Fall zu bestimmen, könnten entstehen, wenn die gegenwärtigen Entscheidungen einer Person vorherigen widersprächen. Auch dabei könne es eine Hilfe sein, sich an dem Charakter und früherem Handeln der Person zu orientieren, da Handlungen eher autonom seien, wenn sie dem Charakter früherer Handlungsweisen entsprächen (6, S. 111).

Um die Fähigkeit von Patienten, autonome Entscheidungen treffen zu können, besser zu beurteilen, ziehen Beauchamp und Childress in ihren Ausführungen das Konzept der Kompetenz heran.

Patienten besäßen Kompetenz eine Entscheidung zu treffen, wenn sie über die Fähigkeit verfügten, Informationen zu verstehen, sie entsprechend eigener Wertvorstellungen zu beurteilen, die Konsequenzen ihrer Entscheidungen abzuschätzen, ein gewisses Ergebnis zu intendieren und frei ihre Wünsche gegenüber medizinischem oder wissenschaftlichem Personal zu äußern (6, S. 113). Obwohl Autonomie und Kompetenz unterschiedliche Bedeutungen haben, ähneln sich die Kriterien einer autonomen sowie einer entscheidungskompetenten Person auf auffällige Art und Weise.

Bei der Beurteilung, ob eine Person über hinreichende Kompetenz verfüge oder als inkompetent angesehen werden müsse, könnten sich Schwierigkeiten ergeben, da Kompetenz bei ein und derselben Person durch unterschiedliche Umstände variieren oder zeitweise sogar ganz aufgehoben sein könne. Auch könne Kompetenz abhängig von der jeweiligen Situation und Tragweite der zu fällenden Entscheidung sein. Um nun v.a. im klinischen Alltag darüber entscheiden zu können, ob eine Person kompetent ist oder nicht, müssten Standards heran gezogen werden, die zwischen jeweils kompetenten und inkompetenten Personen unterscheiden, die aber der jeweiligen Situation und zu erfüllenden Aufgabe bzw. dem aus der Entscheidung resultierenden Risiko angepasst werden sollten (6, S. 113ff).

Auf die Möglichkeit von stellvertretenden Entscheidungen, wird in einem der folgenden Kapitel (s. 4.1.3.3.4) Bezug genommen.

Zusammenfassend legen Beauchamp und Childress mit ihrem Ansatz ein Konzept von Autonomie dar, das sich an seiner Praktikabilität im klinischen Alltag orientiert. Respekt vor Autonomie stellt sich dabei ärztlicherseits als Anerkennung der autonomen Entscheidungen und Handlungen sowie als Verpflichtung solche zu ermöglichen dar. Patienten bzw. Probanden haben das Recht auf Selbstbestimmung, sofern sie die dargelegten Kriterien für autonomes Handeln erfüllen, die Beauchamp und Childress in ihrem Konzept von Autonomie und Kompetenz zu bestimmen suchen. Dabei findet eine autonome Entscheidung bzw. Ermächtigung zu einer ärztlichen Handlung ihren

konkreten Ausdruck in Form eines informed consent, auf den im Folgenden näher eingegangen werden soll.

4.1.3.3 Informed consent

Informed consent lässt sich am ehesten als informierte Einwilligung oder Einverständnis übersetzen, soll aber hier als feststehender Begriff in der englischen Version verwendet werden. Ein informed consent dient dazu, dem Prinzip der Achtung vor der Autonomie Rechnung zu tragen.

Beauchamp and Childress geben in ihren Ausführungen zwei unterschiedliche Bedeutungen an: Zum ersten sei der informed consent eine autonome Autorisierung einer medizinischen Intervention oder Teilnahme an einem Forschungsvorhaben durch ein Individuum. Ein informed consent sei also nur gegeben, wenn ein Patient mit substantiellem Verständnis der Situation und bei Abwesenheit von kontrollierenden Einflüssen anderer bewusst einen Sachkundigen autorisiere, eine spezifische Aufgabe zu erfüllen (6, S. 119). Wenn eine Person unter gleichen Voraussetzungen die Autorisierung einer Maßnahme verweigere, handele es sich definitionsgemäß um eine informierte Ablehnung. Bei der zweiten Art von Definition beziehe sich informed consent auf eine rein formal-juristische Legitimation von medizinischen Maßnahmen oder Forschungsvorhaben, die jedoch notwendigerweise nicht autonom sein müssten. Als Beispiel sei hier das Konzept der Volljährigkeit zu nennen, das bei dieser Art von Definition die Voraussetzung dafür sei, einen rechtswirksamen informed consent zu erteilen. Hierbei könne sich jedoch die Problematik ergeben, dass ein derartiges Einverständnis keineswegs den ethischen Anforderungen für eine autonome Entscheidung genüge, die auch bei jeglichen Überlegungen zur Praktikabilität im Klinikalltag doch als Richtschnur gelten sollten (6, S. 120).

Um die einzelnen Elemente eines informed consent weiter zu spezifizieren, nehmen Beauchamp and Childress folgende Einteilung vor, bei der sie sieben Kategorien heranziehen:

I. Voraussetzungen

1. Fähigkeit (zu verstehen und zu entscheiden)
2. Freiwilligkeit des Entscheidens

II. Informationselemente:

3. Erläuterung (von relevanter Information)
4. Empfehlung (einer Vorgehensweise)
5. Verständnis (von 3. und 4.)

III. Einwilligungselemente

6. Entscheidung (für eine Vorgehensweise)
7. Autorisierung/Erteilung des Behandlungsauftrags

Einige Punkte sollen im Folgenden weiter erläutert werden.

4.1.3.3.1 Informationselemente

Eine zentrale Rolle komme der Weitergabe der jeweils für den Patienten bzw. Probanden relevanten Informationen zu, ohne die er nicht in der Lage sei, eine fundierte Entscheidung zu treffen. So müsse eine Aufklärung mindestens diejenigen Fakten enthalten, die normalerweise von Patienten als maßgeblich für ihre Entscheidung, der vorgeschlagenen Intervention oder dem Forschungsvorhaben zuzustimmen oder diese abzulehnen, angesehen würden. Weiter müsse die Art von Information vermittelt werden, die vom jeweiligen Arzt oder Forscher als wesentlich für die Entscheidungsfindung erachtet wird. Außerdem solle die Aufklärung eine Empfehlung des Sachkundigen enthalten wie auch den Zweck der zu suchenden Einwilligung erläutern. Und fünftens sollten das Wesen und die Grenzen einer Einwilligung als Akt einer Autorisierung zur Sprache kommen. Eine Aufklärung über ein geplantes Forschungsvorhaben müsse dagegen zusätzlich über die Ziele und Methoden, erhofften Vorteile und Risiken, jegliche zu erwartenden Unannehmlichkeiten und über das Recht, jederzeit seine Einwilligung widerrufen zu können, informieren. Ferner sollten etwaige

Interessenskonflikte des behandelnden Arztes oder Forschers zur Sprache gebracht werden (6, S. 121).

4.1.3.3.2 Verständnis der Aufklärungsinhalte

Das Verstehen von relevanten Informationen, die für eine Zustimmung im Sinne eines informed consent unabdinglich seien, könne durch bestimmte Faktoren und Konditionen beeinträchtigt sein. Beauchamp und Childress vertreten jedoch die Ansicht, dass nicht ein volles Verständnis erreicht sein müsse, sondern ein generelles Verstehen der zentralen Aufklärungsinhalte ausreichend sei und grenzen sich damit von einem Ideal, das so nicht realisierbar sei, ab (s.o.).

„From the fact that actions are never fully informed, voluntary, or autonomous, it does not follow that they are never adequately informed, voluntary, or autonomous“ (6, S. 128).

Zu den Inhalten, die der Patient bzw. Proband erhalten und verstehen sollte, zählten als Minimalanforderungen Informationen über Diagnose, Prognose, Art, Weise und Zweck der Intervention, Alternativen, Risiko und Vorteile sowie Empfehlungen und die Modalitäten bzw. den Umfang des erteilten informed consent (6, S. 128). Dabei komme dem Aufklärenden eine entscheidende Rolle zu, müsse er doch in einem persönlichen Gespräch möglichst sicherstellen, dass die Voraussetzungen für ein Verstehen und eines informed consent erfüllt würden. V.a. auch im Bereich der Forschung, die oft nicht mit einem unmittelbaren Nutzen für den Probanden einhergehe, was häufig zu Missverständnissen führen könne, müssten die Bedingungen für einen informed consent sichergestellt sein (6, S. 129).

4.1.3.3.3 Freiwilligkeit

Beauchamp und Childress beschränken sich bei ihrer Definition von Freiwilligkeit bei einer intendierten Handlung oder Entscheidung auf das Fehlen von kontrollierenden Einflüssen. Hierbei konzentrieren sie sich ausschließlich auf eine Beeinflussung durch andere Individuen, nicht aber durch einschränkende oder beeinflussende Vorbedingungen, wie z.B. Drogenabhängigkeit, dementielle oder psychische

Erkrankungen, aber auch Einflüsse durch z.B. persönliche Vorlieben, familiäre Bindungen, rechtliche oder institutionelle Verpflichtungen(6, S. 132).

In ihren Ausführungen unterscheiden sie drei Kategorien von Beeinflussung:

1. Zwang (*coercion*)
2. Überredung (*persuasion*)
3. Manipulation (*manipulation*)

Als Zwang definieren Beauchamp und Childress die bewusste Beeinflussung einer anderen Person mittels schwerwiegender Drohungen oder Ausübung von Gewalt. Durch Überredung soll eine Person dazu gebracht werden, die Überzeugungen einer anderen anzunehmen und dementsprechend zu handeln. Manipulation stelle dagegen einen Überbegriff für verschiedene Formen der Beeinflussung dar, die weder Zwang noch Überredung zugeordnet werden könnten (6, S. 133). Ein gebräuchliches Mittel der Manipulation sei z.B. im Gesundheitswesen die selektive Weitergabe von Informationen oder auch die Art und Weise, wie Information weitergegeben würden (6, S. 134).

Insgesamt geht es Beauchamp und Childress darum, Kriterien festzulegen, ab welchem Punkt Beeinflussung einer autonomen Entscheidung zuwider läuft, wobei sie auch konstatieren, dass sich in vielen Fällen keine scharfen Grenzen zwischen kontrollierenden und nicht kontrollierenden Einflüssen ziehen lassen (6, S. 134).

4.1.3.3.4 Die stellvertretende Entscheidung

Auch stellvertretende Entscheidungen für Personen, die aus unterschiedlichen Gründen nicht mehr in der Lage sind selbstständig zu entscheiden, müssten als Grundlage den Respekt vor der Autonomie der betreffenden Person bewahren. Dabei sei es erforderlich, den mutmaßlichen Willen aus früherem Handeln, schriftlichen oder mündlichen Äußerungen bzw. Anweisungen zu ermitteln und diesen Willensäußerungen gemäß stellvertretend zu entscheiden (6, S. 137ff).

Der „*best interest standard*“ komme zum Tragen, wenn keine Präferenzen der nun entscheidungsunfähigen Person zu eruieren seien oder wenn es sich um Personen, die noch nie zu einer autonomen Willensäußerung in der Lage waren, handele. Hierbei müsse sich die stellvertretende Entscheidung am größtmöglichen Nutzen für die entscheidungsunfähige Person orientieren (6, S. 138ff).

4.1.3.4 Prinzipien des Nichtschadens (*nonmaleficence*) und Fürsorge (*beneficence*)

Diese beiden Prinzipien weisen eine lange Tradition in der ärztlichen Ethik auf und spielen auch schon im Hippokratischen Eid eine entscheidende Rolle:

„Ärztliche Verordnungen werde ich treffen zum Nutzen der Kranken nach meiner Fähigkeit und meinem Urteil, hüten aber werde ich mich davor, sie zum Schaden und in unrechter Weise anzuwenden“ (zit. nach (99, S. 42)).

Beauchamp und Childress legen in ihrer ethischen Theorie Wert auf eine Unterscheidung der beiden Prinzipien. Dabei zeichne sich das Prinzip der Fürsorge durch die positive Verpflichtung zum Handeln, das Prinzip des Nichtschadens dagegen durch die negative Pflicht, Handlungen zu unterlassen, die anderen schaden bzw. das Risiko auf eine Schädigung bergen, aus (6, S. 151). Das Prinzip der Fürsorge gehe darüber hinaus und umfasst nach Beauchamp und Childress indessen alle Formen der Handlung, die darauf zielen anderen Personen zu nützen (6, S. 197). Dabei unterscheiden sie aber zwischen einer allgemeinen und einer spezifischen Pflicht zur Fürsorge. Die spezifische Fürsorgepflicht erstrecke sich auf nahe Verwandte und Freunde und finde auch für die Arzt-Patient-Beziehung Anwendung. Die allgemeine Pflicht zur Fürsorge bestehe darüberhinaus gegenüber allen Menschen, habe aber bei weitem nicht die moralische Dimension wie die spezifische Pflicht gegenüber Angehörigen und Patienten oder auch das Verbot anderen zu schaden (6, S. 199f).

4.1.3.5 Paternalismus

In Zeiten gewachsener Berücksichtigung und Anerkennung der Autonomie des Einzelnen kann das Prinzip der Autonomie immer wieder in Konflikt geraten mit dem Prinzip der Fürsorge. Da dies im medizinischen Alltag durchaus immer wieder relevant

ist, soll hier ein kurzer Überblick über den Begriff Paternalismus gegeben werden, orientiert an den Ausführungen Beauchamps und Childress'.

Über Jahrhunderte sahen sich Ärzte v.a. dem Prinzip der Fürsorge verpflichtet und trafen ihre medizinischen Entscheidungen im Interesse ihrer Patienten, ohne sie in den Entscheidungsprozess weiter einzubeziehen bzw. ihre Zustimmung einzuholen. Diese Vorgehensweise entspricht einem paternalistischen Handeln des Arztes, das jedoch in der heutigen Zeit, in der der Autonomie des Einzelnen großer Wert beigemessen wird, so nicht mehr aufrechtzuhalten ist. Beauchamp und Childress definieren Paternalismus folgendermaßen:

„...the intentional overriding of one person's preferences or actions by another person, where the person who overrides justifies this action by appeal to the goal of benefitting or of preventing or mitigating harm to the person whose preferences or actions are overridden“ (6, S. 208).

Unterschieden werden muss jedoch laut Beauchamp und Childress zwischen einem harten und einem weichen Paternalismus (6, S. 209). Dabei zeichnet einen weichen Paternalismus nach Beauchamp und Childress aus, dass hier ein Handelnder auf der Basis der Prinzipien der Fürsorge oder des Nichtschadens in das Leben eines anderen eingreift mit dem Ziel substantiell nicht freiwilliges Verhalten zu verhindern. Substantiell nicht freiwillige Handlungen seien z.B. eine unzureichend informierte Einwilligung oder Ablehnung, schwere Depression oder Abhängigkeit, die eine freie Wahl und Handlung verhindere. Dagegen umfasse ein harter Paternalismus Handlungen, die darauf ausgerichtet seien Schaden von einer Person abzuwehren oder ihr zu nützen, obwohl die gewählten Handlungen dieser Person substantiell informiert, freiwillig und autonom seien. Ein weicher Paternalismus berge demnach keine wesentlichen Konflikte zwischen dem Prinzip der Fürsorge auf der einen Seite und dem Prinzip der Autonomie auf der anderen Seite, eine Schwierigkeit könne jedoch darin bestehen, jeweils zu bestimmen, wann Handlungen nicht informiert, freiwillig und autonom seien (6, S. 210). Ebenso wie ein weicher Paternalismus können nach Beauchamp und Childress auch Handlungen, die einem harten Paternalismus entsprechen, im medizinischen Alltag moralisch gerechtfertigt sein und zwar unter folgenden Bedingungen: 1. Ein Patient ist in Gefahr einen signifikanten Schaden zu erleiden, der verhindert werden kann. 2. Die paternalistische Handlung wird

voraussichtlich den Schaden verhindern. 3. Der Nutzen, der aus der paternalistischen Handlung folgt, überwiegt den Schaden, der ihm daraus erwachsen könnte. 4. Es existiert keine vernünftige Alternative zur Beschränkung der Autonomie. 5. Die in Frage kommende Handlungsalternative, die am wenigsten in die Autonomie eingreift, kommt zur Anwendung (6, S. 216).

Neben den beschriebenen Formen von Paternalismus unterscheiden Beauchamp und Childress ferner noch einen Passiven Paternalismus, der sich dadurch auszeichne, dass ein Arzt eine vom Patienten gewünschte Behandlung auf der Basis des Prinzips der Fürsorge verweigere (6, S. 219). Diese Form des Paternalismus sei jedoch insgesamt eher zu rechtfertigen, da ein Arzt nicht verpflichtet sei, gegen seine Überzeugungen und Erfahrungen zu handeln, auch wenn der Patient dies im Zustand der Autonomie fordere. Als eine weitere Begründung für eine Ablehnung des Arztes führen Beauchamp und Childress die „*medical futility*“ an. Bei gerechtfertigter Annahme der Vergeblichkeit einer medizinischen Intervention sei der Arzt nicht zu der geforderten Behandlung verpflichtet (6, S. 220).

4.1.3.6 Das Prinzip der Gerechtigkeit (*justice*)

Das Prinzip der Gerechtigkeit wird unter Beauchamp und Childress näher unter den Gesichtspunkten von Fairness und Verteilungsgerechtigkeit beschrieben. Unter Verteilungsgerechtigkeit verstehen sie dabei die gerechte Verteilung von Nutzen und Lasten wie z.B. Eigentum, Steuern, Privilegien und Chancengleichheit sowie den Zugang zur Krankenversorgung (6, S. 241 u. 260). Weiterhin unterscheiden sie zwischen dem Prinzip der formalen (formal) Gerechtigkeit auf der einen und der materiellen (material) auf der anderen Seite (6, S. 241). Während das Prinzip der formalen Gerechtigkeit dem minimalen Anspruch nach Aristoteles, dass „*Gleiche gleich und Ungleiche ungleich behandelt werden sollen*“ (6, S. 242) folgt, geht es bei dem materiellen Prinzip von Gerechtigkeit darum, nach welchen Kriterien Verteilungsgerechtigkeit erreicht werden soll. Hierbei lassen sich verschiedene Kriterien identifizieren, nach denen eine Verteilung von verschiedensten Gütern stattfindet, wie z.B. nach Grundbedürfnissen, Verdiensten, Aufwand etc. (6, S. 242f).

4.1.3.7 **Transparenz**

Zusätzlich zu den vier oben dargestellten Prinzipien nach Beauchamp und Childress soll hier desweiteren noch das Prinzip der Transparenz angeführt werden, das nicht zur Prinzipienethik dazuzählt, jedoch im Kontext von Aufklärung und Einwilligung erhebliche Relevanz besitzt (79, S. 56). Das Transparenzprinzip beinhaltet die Forderung nach Offenlegung und Überprüfbarkeit von Informationen. Es hat z.B. Bedeutung in Empfehlungen zum Umgang mit Interessenkonflikten, ist aber ebenfalls wesentlich im Hinblick auf die Weitergabe relevanter Informationen in Forschung und Medizin und in Bezug auf die Befähigung zu autonomen Entscheidungen (4, 79, S. 56). Sinnvolle Nutzen-Schaden-Abwägungen in der Medizin können so z.B. nur vorgenommen werden, wenn alle relevanten Informationen verfügbar gemacht werden (79, S. 56).

4.1.3.8 **Ethische Reflektionen zur Forschung am Menschen**

Wie in vorangegangenen Kapiteln schon beschrieben, führt die Forschung am Menschen und insbesondere an Kindern zu einem ethischen Dilemma. Einerseits ist der Fortschritt in der Medizin, der mit der Entwicklung von verbesserten Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten und nachfolgend Heilungsaussichten einhergeht, auf Forschung angewiesen, andererseits wird der betreffende Teilnehmer an einem Experiment immer auch in gewisser Weise instrumentalisiert. Ein Experiment oder eine klinische Studie erlangt nämlich, anders als bei einer ärztlichen Handlung, die letztlich jedoch auch immer ein Heilversuch bleibt, die ethische Legitimation nicht vorrangig durch die Orientierung am Wohl und Nutzen des einzelnen Patienten, sondern dient im Wesentlichen dem Erkenntnisgewinn (101, S. 131). Es profitieren außerdem die Forschenden, die wissenschaftliche Gemeinde und evtl. zukünftige Patienten sowie die Gesellschaft u.a. (s. Kapitel Fremdnutzen). Dem einzelnen Patienten, der bei einer ärztlichen Heilbehandlung im Mittelpunkt steht, wird bei einem Experiment nur eine Rolle als „*anonymes Mitglied eines Kollektivs*“ (101, S. 132) zugewiesen, der Forscher muss sich auf allgemeine Erkenntnisse über eine Gruppe konzentrieren und muss bewusst ein gewisses Schadensrisiko für den Patienten bzw. Probanden eingehen (101, S. 132). Letztgenanntes wiederum widerspricht dem Prinzip des Nichtschadens, das den

Arzt seit Jahrhunderten darauf verpflichtet, v.a. Schaden von seinen Patienten abzuwehren, woraus sich ein gewisses Dilemma für den jeweiligen Mediziner in seiner Rolle als Arzt/Forscher ergibt. Allerdings entstünde der Allgemeinheit wie auch dem einzelnen Patienten bzw. Probanden auf lange Sicht sehr wohl ebenfalls ein Schaden, wenn durch einen Forschungsverzicht bewusst auch auf medizinischen Fortschritt und innovative Therapiemöglichkeiten verzichtet würde. Darüberhinaus würde sich ein Verzicht auf Forschung auch auf das ärztliche Handeln auswirken, da der Arzt sich bei Diagnostik und Therapie nicht mehr auf wissenschaftlich überprüfte Methoden stützen könnte, was nachfolgend zu einem Qualitätsverlust medizinischer Handlungen führen würde (101, S. 132). Dieses wiederum geriete auch in Konflikt mit dem Prinzip der Fürsorge, da dem Patienten bewusst eine bestmögliche Therapie vorenthalten würde. Um diesem Dilemma, das in letzter Konsequenz wahrscheinlich nicht aufgelöst werden kann, nun zu begegnen und es zumindest abzumildern, hat man Regeln und Richtlinien (s.o.) erarbeitet, unter deren Einhaltung Forschung mit und an Menschen ethisch vertretbar sein kann (101, S. 133).

Eine in allen Richtlinien und Gesetzen geforderte Voraussetzung stellt eine vorliegende informierte Einwilligung (informed consent) seitens des Forschungsteilnehmers dar. Diese ist (im besten Fall) Ausdruck einer autonomen Entscheidung und fällt somit unter das Prinzip der Autonomie. Danach besitzt der Patient bzw. Proband das Recht auf Selbstbestimmung und ebenso das Recht darauf, dass seine Autonomie respektiert wird. Dieser Respekt, den Beauchamp und Childress als eine Verpflichtung im Gesundheitswesen bezeichnen, zeichnet sich dadurch aus, dass dem betreffenden Studienteilnehmer eine autonome Entscheidung ermöglicht werden muss (6, S. 103). Das bedeutet, dass der Proband alle nötigen Informationen erhält und sichergestellt wird, dass diese auch verstanden wurden. Für eine informierte Einwilligung, die ja Ausdruck einer autonomen Entscheidung ist, ist es also erforderlich, diese Informationen so zu vermitteln, dass sie verstanden und beurteilt werden können, dass der Empfänger die Konsequenzen seiner Entscheidungen abschätzen, ein Ergebnis intendieren und frei seine Wünsche äußern kann (6, S. 113). Darüberhinaus ist zu gewährleisten, dass die Einwilligung freiwillig gegeben wird, also ohne jegliche Manipulation, Zwang oder Überredung (6, S. 132ff). Auch eine selektive Weitergabe von Informationen erfüllt dabei nach Beauchamp und Childress das Kriterium von

Manipulation und kann verhindern, dass eine autonome Entscheidung getroffen werden kann. Hier kommt auch das Prinzip der Transparenz zum Tragen, das durch seine Forderung zur Offenlegung von Informationen, erst eine Abschätzung und Beurteilung und nachfolgende Entscheidung möglich macht. Sind diese Forderungen neben weiteren, die in vorangegangenen Kapiteln dargelegt wurden, erfüllt, kann einer autonomen Person, die die oben angeführten Bedingungen nach Beauchamp und Childress aufweist, dann auch eher eine Entscheidung darüber zugemutet werden, ob sie an einem Experiment/einer Studie teilnehmen und die damit verbundenen Schadensrisiken in Kauf nehmen will.

Bei Kindern jedoch kann ihre Forschungsteilnahme nicht dadurch ethisch legitimiert werden, dass sie eine informierte Einwilligung erteilen. Kinder erfüllen die Kriterien und Voraussetzungen, die an eine autonome Person angelegt werden, im Allgemeinen nicht und sind darauf angewiesen, dass jemand – in der Regel ihre Eltern – stellvertretend für sie (mit)entscheidet. Die Eltern nehmen dabei die Rolle als „*formales Substitut*“ (47, S. 29) ein, da sie bei ihrer stellvertretenden Entscheidung nicht nach dem mutmaßlichen Willen ihrer Kinder handeln können. Diese haben ja per definitionem noch nie einen autonomen Willen besessen und sind deswegen auf die autonome Entscheidung ihrer Eltern in ihrem Sinn angewiesen. Dabei haben die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten ihre stellvertretende Entscheidung am größtmöglichen Nutzen („*best interest standard*“) (6, S. 138ff) für ihre Kinder auszurichten und sind verpflichtet zum Wohle ihrer Kinder zu entscheiden. Rechtsethisch begründet wird die besondere Rolle der Eltern als Stellvertreter der Kinder durch die Erwartung, dass diese ihre Kinder am besten kennen und am ehesten gemäß ihren Wünschen und Neigungen entscheiden würden (47, S. 29). An stellvertretende Entscheidungen muss dabei jedoch ein besonderer Maßstab angelegt werden, sie müssen in Bezug auf Risiken und Belastungen deutlich restriktiver gehandhabt werden als für autonom entscheidende Personen (47, S. 30). Für die Ausrichtung am Wohl der Kinder ist es von Bedeutung die für Kinder spezifischen Bedürfnisse und Charakteristika zu berücksichtigen. G. Maio fasst diese folgendermaßen zusammen: 1. Kinder befinden sich in der Entwicklung, woraus folgt, dass der Schutz der Entwicklungsfähigkeit zentral für das Kindeswohl ist, 2. die Zukunftschancen für die Kinder müssen bewahrt werden, 3. Kinder sind besonders vulnerabel und müssen daher v.a. vor Ausbeutung geschützt werden und 4.

Kinder sind auf ihr soziales Umfeld und Gefüge angewiesen, Entscheidungen müssen daher immer das soziale Umfeld und v.a. die Beziehung der Kinder zu ihren Eltern berücksichtigen (67, S. 55f). Darüberhinaus soll das Kind selbst – je nach Alter und Reifegrad – in den Entscheidungsprozess mit einbezogen werden, es hat das Recht darauf, die entsprechenden Informationen für eine Zustimmung (assent) oder Ablehnung (dissent) zu erhalten. Wie und ob der Wille des Kindes bzw. Minderjährigen Berücksichtigung finden soll und welcher moralische Status ihm eingeräumt wird, ist Gegenstand von Diskussionen in der Medizinethik, soll an dieser Stelle aber nicht weiter ausgeführt werden (97, S. 155ff). (s. dazu auch Kapitel 5.3)

Betrachtet man nun die Forschung an Kindern unter ethischen Aspekten, stellt sich prinzipiell eine eigennützige Forschung als weniger problematisch dar, geht sie doch mit einer Nutzenchance für das teilnehmende Kind selbst einher und kann darüber ethisch legitimiert werden, solange alle weiteren Kriterien für eine ethisch gerechtfertigte Forschung erfüllt sind. Anders sieht es dagegen mit einer fremdnützigen Forschung aus, die per se keine Nutzenchance für das teilnehmende Kind selbst birgt, indessen aber mit gewissen Risiken und Belastungen einhergehen kann. Hier wird das Kind „verobjektiviert und instrumentalisiert“ (67, S. 53f) zum Wohle dritter, was sich auch durch einen etwaigen großen zukünftigen Forschungsnutzen nicht ethisch rechtfertigen lässt (67, S. 53f; 94). Dieses geriete auch mit dem Prinzip des Nichtschadens in Konflikt. Eine Unterform des Fremdnutzens dagegen, nämlich gruppennützige Forschung ist jedoch erlaubt, solange definierte Bedingungen gegeben sind (s.o.) Aber auch hier ziehen die Forschungsteilnehmer keinen direkten Eigennutzen aus ihrer Teilnahme, werden aber durch die MRMB-Regelung zumindest vor größeren Risiken und Belastungen geschützt. Das Equipoise-Kriterium soll darüberhinaus sicherstellen, dass gemäß den Prinzipien des Nichtschadens und der Gerechtigkeit wirkliche Unsicherheit darüber herrscht, welcher Therapiearm sich als der bessere herausstellen wird und so kein Kind eine schlechtere Therapie erhält. Dem Prinzip der Transparenz folgend ist es aber gerade unter diesen Umständen ethisch geboten, den entscheidenden Eltern und an einer Studie teilnehmenden Kindern zu verdeutlichen, dass es sich hierbei um ein – wenn auch kleines – „Forschungsoffer“ (47, S. 31) handelt, und sie in ihrer Autonomie durch adäquate Informationen soweit zu stärken, dass sie eine informierte und autonome Entscheidung treffen können. Autonomie ist

somit „in der klinischen Praxis nicht ohne Fürsorge, d.h. dem Bemühen von Ärzten und Pflegenden, das Wohl des Patienten zu fördern und ihn vor Schaden zu bewahren, denkbar“ (86, S. 174). Eine so verstandene Fürsorge, die auf die „Stärkung, den Erhalt oder die Wiederherstellung von Autonomie zielt“ (86, S. 174) stellt sich aus diesem Grund als unproblematisch dar, muss sich jedoch stets dem Ziel der Befähigung zur Autonomie verpflichtet sehen. Andernfalls droht der Anspruch auf eine autonome Entscheidung in Gefahr zu geraten, was einen Rückschritt hin zu einem ärztlichen Paternalismus bedeuten würde.

4.2 Analyse der aufklärungsrelevanten Inhalte im Kontext des Studienprotokolls AIEOP-BFM ALL 2009

4.2.1 Nutzenchancen einer Studienteilnahme

4.2.1.1 Eigennutzen

Neben einer informierten Einwilligung stellt die Frage nach dem möglichen individuellen Nutzen für den jeweiligen Studienteilnehmer ein wesentliches Legitimationskriterium für die Forschung am Menschen dar. Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass unter einem direkten Eigennutzen in der Regel nur verstanden wird, wenn sich mögliche Vorteile für den einzelnen Studienteilnehmer „*kausal auf die geprüfte und als wirksam erkannte Methode (...) zurückführen lassen*“ (46, S. 7; 105). Um jedoch alle (Eigen)Nutzen-Dimensionen einer Studienteilnahme differenziert zu beleuchten, sollen in diesem Kapitel darüberhinaus noch weitere Möglichkeiten, aus der Teilnahme einen individuellen Nutzen zu ziehen, erörtert werden. Hierbei kann demnach nach verschiedenen Aspekten differenziert werden. Zuerst einmal wäre da der potentielle Eigennutzen aus der generellen Teilnahme an der Studie, dann evtl. zusätzlicher Nutzen, der sich durch die Randomisierungen ergeben könnte, ferner möglicher Eigennutzen aus Diagnostik und Begleitforschung und schlussendlich der durch die Studienstruktur bedingte Nutzen für den individuellen Patienten.

4.2.1.1.1 Eigennutzen aus Studienteilnahme

Die vorliegende Studie ist grundsätzlich einmal so aufgebaut, dass im Vergleich zur Vorläuferstudie leicht veränderte Therapieansätze nach der Art einer Beobachtungsstudie geprüft werden, sodass die gewonnenen Ergebnisse dann gegen die historische Kontrolle ausgewertet werden können. (s. sekundäre Studienfragen im Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009) An Veränderungen gegenüber der Vorläuferstudie wurde z.B. der Einsatz von Dexamethason statt Prednison in der Gruppe der an T-Zell-Leukämie erkrankten Kinder vorgenommen sowie für alle Gruppen die pegylierte Form der E-coli-Asparaginase statt der klassischen Form neu eingeführt, da Beobachtungen aus der Vorläuferstudie bzw. aus anderen Studiengruppen auf Vorteile der veränderten Behandlung hinweisen (2). Die Therapie, die in dem vorliegenden Studienprotokoll die Behandlung der Kontrollarme darstellt, prüft nach dieser Art von Konzept somit vorerst auch Hypothesen und hat folglich – wenn auch geringen– experimentellen Charakter (9, S. 309). Unter den verantwortlichen Fachkreisen und Experten gilt dies jedoch als die effektivste Behandlung und für diese Studie als Standardbehandlung nach dem jetzigen Stand der Wissenschaft, zumindest für alle an der Studie beteiligten Kliniken. Da der Patient jedoch auch im Rahmen der Versorgung das Recht auf eine medizinische Behandlung nach den zum Zeitpunkt der Behandlung bestehenden anerkannten fachlichen Standards hat (15) (§630a, Abs. 2 PatientenRG), stellt sich die Frage, inwiefern sich der individuelle Nutzen aus der unmittelbaren Studienteilnahme ableitet oder vielmehr aus den innerhalb der normalen Krankenversorgung geschuldeten Leistungen resultiert. Denn auch bei Nichtteilnahme kann dem Patienten in den teilnehmenden Kliniken ja nicht die als bester Standard geltende Therapie vorenthalten werden, sodass sich insgesamt die mit der Therapie verbundenen Nutzenchancen wie dann auch die Schadensrisiken nicht durch die Teilnahme an der Studie, sondern durch den Versorgungsstandard ergeben (9, S. 324). Somit ergibt sich für den Patienten eher kein Eigennutzen allein durch die Teilnahme an dem Studienprotokoll.

4.2.1.1.2 Eigennutzen aus der Teilnahme an den Randomisierungen

Neben dem Vergleich mit der Vorläuferstudie werden im vorliegenden Studienprotokoll außerdem weitere Fragestellungen für jeweils definierte Risikogruppen randomisiert geprüft, hierbei erfolgt die Zuteilung zu den jeweiligen Behandlungsarmen also nach dem Zufall. Hier stellt sich die Frage, ob sich möglicherweise durch die Teilnahme an den Randomisierungen ein Eigennutzen für das teilnehmende Kind ergibt, wobei durch die zufällige Zuteilung zu den einzelnen Armen die realistische Chance auf eine Behandlung in dem interventionellen bzw. experimentellen Arm schon auf 50% begrenzt wird.

In der ersten Randomisierung in Protokoll IA soll geprüft werden, ob eine um die Hälfte reduzierte Dosis an Daunorubicin zu vergleichbaren Ergebnissen bei verringerten Nebenwirkungen und Spätfolgen kommt. Statistisch wird mit einer engen Grenze von 4% Unterschied auf eine Nichtunterlegenheit der reduzierten Dosis geprüft (2; 9, S. 325). Der Standardarm oder der Kontrollarm erhalten dabei wie in der Vorläuferstudie vier Gaben, der Prüfarm die verringerte Dosis von nur zwei Gaben. Bei dem Einsatz von Daunorubicin besteht vor allem bei Kindern das Risiko von schweren Herzschäden, die sich auch Monate oder Jahre nach Beendigung der Therapie ausbilden können (24). Ein potentieller Nutzen würde sich also durch eine geringere akute Toxizität wie auch durch ein geringeres Risiko an Spätfolgen ergeben, wäre aber mit dem Schadensrisiko verbunden, dass die Therapie weniger effektiv ist, ein Rückfall wahrscheinlicher wird und letztendlich die Überlebenschancen geringer ausfällt. (In der Patienteninformation zur Randomisierung R₁ wird allerdings nicht explizit auf die Schadensrisiken hingewiesen, nur das Ziel und damit der Nutzen der Intervention wird ausführlich dargelegt.) Wenn das Kriterium der Equipoise nun intern und extern erfüllt ist, also vollkommen unklar ist, welcher Therapiearm sich letztendlich als der bessere erweist, betrüge die Wahrscheinlichkeit folglich für jedes teilnehmende Kind 50%, dass es die bessere Behandlung bekommt (9, S. 325). Sowohl die Therapie im Kontrollarm wie auch im Prüfarm haben also eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, sich als die bessere zu zeigen. Ein Eigennutzen kann infolgedessen nicht durch die Forschungsteilnahme per se argumentiert werden, wenn das Equipoise-Kriterium eine völlige Unsicherheit hinsichtlich des zu erwartenden Ergebnisses und der Nutzen-Risiko-Abwägung

vorschreibt (9, S. 327). Im Fall der Daunorubicin-Dosis bestünde darüber hinaus jedoch auch unabhängig von der Teilnahme an der Studie und an den Randomisierungen die Möglichkeit die Dosis individuell nach entsprechender ärztlicher Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen zu begrenzen, sodass sich für das einzelne Kind eher kein individueller Nutzen durch die Teilnahme an dieser Randomisierung ergibt (9, S. 327).

In der Randomisierung R₂ in Protokoll II werden alle Patienten mit Vorläufer-B-ALL (oder unbekanntem Immunphänotyp) der Risikogruppe MR eingeschlossen. Um das Risiko eines Rezidivs in dieser Patientengruppe zu verringern, findet in dieser Randomisierung eine Therapieintensivierung mit PEG-L-Asparaginase in der Phase der Reintensivierung und der Erhaltungstherapie statt. Der experimentelle Arm erhält zehn Dosen über 20 Wochen, wohingegen der Kontrollarm die Standarddosis von einer Gabe PEG-L-ASP erhält. Das Nutzenpotenzial durch eine möglicherweise verringerte Rückfallrate steht hierbei den potenziellen Schäden in Form diverser Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen, Leberfunktionsstörungen, Thrombosen, Blutzuckerentgleisungen oder einer Pankreatitis sowie den Belastungen durch zusätzliche Blutuntersuchungen gegenüber. (In den Aufklärungsbögen ausführlich dargelegt.) Ergebnisse anderer Studien und Arbeitsgruppen legen nahe, dass der verlängerte Einsatz der pegylierten Form von Asparaginase Vorteile gegenüber der herkömmlichen Therapie haben könnte (2, S. 22), der Beweis, dass die Hypothese auch im Kontext des Studienprotokolls AIEOP-BFM ALL 2009 zutrifft, muss jedoch erst erbracht werden. Unter der Annahme von Equipoise und nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung ergibt sich auch bei der zweiten Randomisierung kein substantieller Nutzen für das einzelne Kind, zumal auch schon die Standardtherapie eine erwiesene effektive Therapie gewährleistet.

Für die Randomisierung R_{HR} in Protokoll I qualifizieren sich alle Patienten, die bis Tag 33 der Hochrisikogruppe zugeordnet werden konnten. Nur Patienten im experimentellen Arm erhalten vier Gaben PEG-L-ASP in wöchentlichen Intervallen während des Protokolls IB, wovon sich die verantwortlichen Fachleute eine bessere Reduktion der Leukämieast und damit eine Verringerung der Rückfallrate versprechen. (Patienteninformation zur Randomisierung R_{HR}) Auch hier steht dem möglichen Nutzen wieder ein Schaden durch erhöhte Nebenwirkungsraten (Beispiele s.o.) entgegen und

bei den gegebenen Voraussetzungen, wie oben erläutert, ergibt sich auch hier sowohl für den Prüfarm als auch für den Kontrollarm eine 50%ige Chance, die letztendlich bessere Therapie zu erhalten.

Bei Nichtteilnahme an den Randomisierungen besteht bei der Dosierung von PEG-L-Asparaginase anders als bei Daunorubicin, wo eine Dosisreduktion individuell denkbar wäre, jedoch keine Möglichkeit außerhalb der Studie diese verlängerte und kostenintensive Behandlung für sich einzufordern (9, S. 327).

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass das Equipoise-Kriterium einen Nutzen bzw. eine Netto-Nutzen-Chance für den individuellen Forschungsteilnehmer innerhalb vergleichender Studien wie auch im vorliegenden Fall stark begrenzt und somit der individuelle Nutzen für das einzelne Kind als unmittelbare Begründung bzw. Rechtfertigung für eine Studienteilnahme eher entfallen muss (9, S. 327). (s. dazu auch Kapitel 4.3.2.4 Nutzen, Vor- und Nachteile)

4.2.1.1.3 Eigennutzen aus studienspezifischer Diagnostik und Begleitforschung

Kann der individuelle Patient nun aus den innerhalb der Studie erforderlichen diagnostischen Maßnahmen oder durch die Teilnahme an den Begleitforschungsprojekten einen Eigennutzen ziehen? Die allgemeine Patienteninformation des Studienprotokolls für Sorgeberechtigte bietet dazu unter der Überschrift „*Untersuchungen während der Therapie*“ den mehrfachen Hinweis, dass die notwendigen diagnostischen Untersuchungen nicht studienspezifisch, sondern auch erforderlich seien, wenn das Kind nicht an der Studie teilnehme. Lediglich die Behandlung mit PEG-L-Asparaginase macht zusätzliche Blutuntersuchungen notwendig, was somit also eine zusätzliche Belastung bedeutet. Für die Teilnahme an den Begleitforschungsprojekten ist ferner die Gewinnung von Knochenmark erforderlich, die jedoch im Rahmen der routinemäßig vorgenommenen Knochenmarkpunktionen erfolgen soll. Diese begleitenden Forschungsvorhaben sind für die in dieser Studie teilnehmenden Kinder jedoch selbst nicht von Nutzen, worauf in der entsprechenden Patienteninformation auch ausdrücklich hingewiesen wird. (Nutzen wird übrigens nur in den allgemeinen Informationen zu den Begleitforschungsprojekten sowie in der Patienteninformation zur Teilnahme am Forschungsprojekt „*MRD in*

späten Therapiephasen“ thematisiert und da nur mit dem Hinweis, dass die Forschungsprojekte für die Kinder „*nicht von unmittelbarem Nutzen*“ seien.) Das letztgenannte Begleitforschungsprojekt, das nur bei bestimmten biologischen Konstellationen, die mit einem früheren oder häufigeren Rückfallrisiko in Verbindung gebracht werden, in Frage kommt, ist darüber hinaus mit zusätzlichen Untersuchungen verbunden. Diese fallen laut der Einteilung in den Ethical Considerations unter die Kategorie „*Minor increase over minimal risk*“ (falls unter Sedation durchgeführt sogar in die Kategorie „*Greater than minor increase over minimal risk*“) (29), ohne dabei jedoch von einem objektiven Eigennutzen begleitet zu werden. Die Ergebnisse aus den Untersuchungen werden während des Untersuchungszeitraumes nicht bekannt gemacht und erst zukünftige Patienten können gegebenenfalls von den Erkenntnissen profitieren (Patienteninformation zum Forschungsprojekt „*MRD in späten Therapiephasen*“).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Großteil der erforderlichen Untersuchungen auch innerhalb der Standardversorgung routinemäßig durchgeführt wird, woraus sich daher kaum Eigennutzen bezüglich etwaiger umfangreicherer Diagnostik durch die Studienteilnahme ableiten lässt. Die Begleitforschungsprojekte sind ebenfalls nicht mit einem individuellen Nutzen verbunden, ein Nutzen kann sich hier aber möglicherweise für zukünftig erkrankte Kinder ergeben. Somit kann man diesbezüglich von einem Gruppennutzen sprechen. Im Fall des erwähnten Projektes zur Bedeutung von MRD in der Erhaltungsphase entsteht durch die erforderlichen zusätzlichen Blut- und Knochenmarkuntersuchungen, die darüberhinaus für die Kinder mit zusätzlichen Fahrten zur Klinik verbunden sind, eine Belastung, die als größer als eine minimale Belastung bzw. Risiko einzustufen ist. Darüber hinaus könnten sich insgesamt weitere Belastungen und Risiken durch die zentrale Dokumentation und der Lagerung des gewonnenen biologischen Materials in einer zentralen Tumorbank ergeben (9, S. 324).

4.2.1.1.4 Eigennutzen aus der Studienstruktur

In der Regel wird, wie oben ausgeführt, unter einem potenziellen direkten Eigennutzen ein Nutzen, der sich durch die geprüften Maßnahmen/Methoden für den einzelnen Studienteilnehmer ergibt, verstanden (46, S. 7, 105), sodass ein Profitieren von

vorhandenen Studienstrukturen per definitionem nicht unter die Kategorie Eigennutzen fallen kann. Gleichwohl soll diese Dimension des Nutzens kurz ausgeführt werden. Wie eingangs dargelegt, wurde durch das Konzept der Therapieoptimierungsstudien für die insgesamt im Kindes- und Jugendalter sehr seltenen malignen Erkrankungen flächendeckend eine qualitätsgesicherte Behandlung erreicht, die sich zudem durch ein einzigartiges Netzwerk von beteiligten Kliniken und damit z.B. Fachwissen, Erfahrungsaustausch, Risikoüberwachung und Referenzdiagnostik sowie durch individuelle Behandlungsempfehlungen bei verschiedenen Grundkonstellationen auszeichnet (9, S. 331).

Diese Aspekte sind vordringlich der Existenz der Studienstrukturen geschuldet, andererseits ist der Arzt auch außerhalb der Studie zu einer vergleichbaren qualitätsgesicherten Behandlung seiner Patienten verpflichtet, die nicht die Bedingung für eine Studienteilnahme sein darf. Man kann also argumentieren, dass sich aus der Entwicklung und Existenz der Studien sehr wohl ein Nutzen ableiten lässt, der allerdings dann weniger als Eigennutzen des individuellen Patienten, sondern vielmehr als Teil eines Gruppennutzen zu charakterisieren ist. Denn der einzelne Patient profitiert zwar sehr wohl von der Existenz der gesamten Studienstruktur, nicht aber von seiner eigenen Studienteilnahme, da alle Leistungen auch innerhalb der normalen Versorgung geschuldet werden (9, S. 332).

4.2.1.2 Gruppennutzen

Wie oben ausgeführt, fordert das AMG als Bedingung für eine klinische Prüfung an Minderjährigen u.a., dass sie für die „*Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person mit einem direkten Nutzen verbunden sein*“ muss (13) (§41 Abs.2 Nr.2a AMG). Dieser Forderung wird durch das Konzept der Therapieoptimierungsstudien zweifelsohne Rechnung getragen, ist es doch darauf ausgerichtet, dass die Ergebnisse einer Studie unmittelbar in das Protokoll der nachfolgenden Studie einfließen und so für alle weiteren Patienten direkt zur Verfügung stehen. Ferner kann innerhalb der Studienstruktur mit ihrem Netzwerk an Kliniken auch eine intensive Risikoüberwachung stattfinden, sodass auch die Behandlung der Kinder

der laufenden Studie von Warnhinweisen und Zwischenergebnissen profitieren kann (9, S. 333).

Dabei profitiert jeder Patient, der die Einschlusskriterien erfüllt, als Teil der Gruppe, auch wenn die eigene Studienteilnahme nicht als unbedingt eigennützig erscheint (s.o.), da er ja in der Nachfolge früherer Forschungsteilnehmer von vorangegangenen Studien sowie aus der in der Vergangenheit etablierten Studienstruktur samt all ihrer Vorzüge (s.o.) einen Nutzen ziehen kann (9, S. 336). Ein Gruppennutzen ergibt sich ebenfalls durch die Teilnahme an den Begleitforschungsprojekten, deren Erkenntnisse erst zukünftig erkrankten Kindern zur Verfügung stehen werden.

4.2.1.3 Fremdnutzen

Um die Dimensionen des Nutzens, der aus der Studienteilnahme der an ALL erkrankten Kinder resultiert, ausreichend darzustellen, ist auch eine Betrachtung des Fremdnutzens (inklusive Interessenkonflikte) erforderlich. Dies ist auch insofern relevant, als diese Informationen wichtig für eine informierte Einwilligung sind, fordert doch die Deklaration von Helsinki:

„In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of (...) any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher(...)“ (94).

Neben dem sozialen Umfeld des erkrankten Kindes, das natürlich in der Regel auf eine erfolgreiche Therapie hofft und davon profitiert, können verschiedene andere Institutionen und Individuen einen Nutzen aus der Forschungsteilnahme der betroffenen Kinder ziehen. Die behandelnden Ärzte sind nicht zuletzt in die Studienstrukturen auch als Forschende eingebunden, und profitieren hierbei von erfolgreichen Studien auch hinsichtlich eigener Karriere und wissenschaftlichen Fortkommens (9, S. 339). Seit dem GBA-Beschluss, durch den die Krankenhäuser verpflichtet wurden, Patienten die Teilnahme an TOS zu empfehlen und überwiegend zu erzielen, haben auch die entsprechenden Kliniken ein Interesse daran, möglichst viele Kinder in die Studien einzubinden, da dies zur Voraussetzung der Kostenübernahme gemacht wurde (38). Durch die Studien evtl. etablierte neue, bessere Behandlungsmöglichkeiten wie z.B.

auch neue Medikamente nützen auch Krankenkassen oder pharmazeutischen Unternehmen, die finanziell davon profitieren können (9, S. 338).

Insgesamt ergeben sich verschiedene Ebenen, auf denen ein Fremdnutzen durch die Studienteilnahme der betroffenen Kinder resultiert, was nicht zuletzt auch bezüglich der Beteiligung der behandelnden Ärzte an der Forschung sowie des GBA-Beschlusses Relevanz für die Aufklärung der Patienten bzw. ihrer Sorgeberechtigten hat.

4.2.1.4 Zusammenfassung

Insgesamt fällt ein Eigennutzen, der aus der Studienteilnahme des individuellen Kindes resultiert, bei vorhandener Equipoise und bestmöglicher Behandlung auch innerhalb der Versorgungsroutine eher gering aus. Dagegen profitiert jedes die Einschlusskriterien erfüllende Kind als Teil der Gruppe von der Tradition und der Existenz der Studienstruktur und somit von den durch die Forschungsteilnahme früherer Kinder generierten Erkenntnissen. Neben diesem Gruppennutzen lässt sich ein Fremdnutzen auf verschiedenen Ebenen beobachten.

4.2.2 Aufklärungspflichtige Inhalte im zeitlichen Verlauf während einer Behandlung innerhalb des Studienprotokolls

4.2.2.1 Einführung

Aus der Darstellung des Studienprotokolls wird deutlich, dass durch das beschriebene Vorgehen den individuellen Voraussetzungen und Risikoprofilen der Patienten sehr differenziert Rechnung getragen wird, indem die Therapie genau den jeweiligen individuellen Konstellationen angepasst wird. Die Risikoprofile (Standard, Medium und High Risk) werden, wie oben dargestellt, anhand von Immunphänotyp, molekularen bzw. chromosomalen Aberrationen sowie nach dem Ansprechen auf die Therapie, das an verschiedenen Zeitpunkten (Tag 0, 8, 15, 33 und Woche 12) bestimmt wird, festgelegt und bedingen jeweils unterschiedliche Behandlungsmaßnahmen. Dieses Vorgehen führt jedoch u.a. dazu, dass das Protokoll, das sich als ein Schema mit vielen verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten darstellt, äußerst komplex wird, was

wiederum Auswirkungen auf die Patientenaufklärung hat. Diese wird durch die jeweiligen möglichen Behandlungspfade, deren Zuordnung sich zudem, je nach Befundlage an den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (s.o.), für den einzelnen Patienten während der Therapie noch ändern kann, äußerst umfangreich, komplex und kompliziert.

Das vorliegende Studienprotokoll sieht nun eine allgemeine Aufklärung und Einverständniserklärung für alle Patienten am Anfang der Therapie vor und bietet im weiteren Verlauf der Behandlung nur noch schriftliche Aufklärungsbögen, die im Wesentlichen über forschungsbezogene Inhalte, wie Randomisierungen und Begleitforschungsprojekte informieren (ferner gibt es noch eine gesonderte Patienteninformation über Datenweitergabe sowie zur Schädelbestrahlung). Anzumerken ist hierzu, dass nach der erfolgten allgemeinen Aufklärung und Einverständniserklärung am Anfang demnach laut Protokoll also keine weiteren therapiebezogenen schriftlichen Informationen oder auch Gespräche festgeschrieben sind, die z.B. ausführlichere Informationen über den jeweiligen Therapieverlauf in den unterschiedlichen Risikogruppen einschließlich der zu verabreichenden, zumeist sehr risikoreichen Medikamente und weiterer Maßnahmen anbieten würden. Dieses zu leisten, wird augenscheinlich dem Bereich der Arzt-Ethik zugeordnet, wobei es dem einzelnen Arzt überlassen wird, über die entsprechenden Inhalte mündlich aufzuklären. Weitere schriftliche Patienteninformationen erhält der Patient/die Eltern – jedoch unabhängig vom Studienprotokoll – ferner zu den verschiedenen notwendigen Verfahren, die vordringlich der Diagnostik dienen, wie z.B. Magnetresonanztomographie, Röntgen, Lumbalpunktion etc.

Im Folgenden soll nun die Menge an Inhalten, die sich im Rahmen der Behandlung nach dem Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009 ergeben und nach den im vorhergehenden Kapitel aufgeführten normativen Bestimmungen aufklärungspflichtig sind, transparent gemacht werden. Hierbei soll nach der zeitlichen Abfolge der Diagnostik und Therapie nach dem Studienprotokoll vorgegangen werden, wobei sich aufgrund der Komplexität des Protokolls im Wesentlichen auf einen exemplarischen (von verschiedenen möglichen) Behandlungsweg konzentriert werden soll. Dabei soll von einem Patienten mit TEL/AML1-positiver Vorläufer-B-ALL ausgegangen werden,

der keine Kriterien für die Hochrisikogruppe und einen ZNS Status CNS 1 aufweist. Ein Behandlungspfad durch das Studienprotokoll könnte also bei jeweils entsprechenden Voraussetzungen so aussehen: Vorphase, Protokoll IA (Kontrollarm), Protokoll IB, Protokoll M, Protokoll IIA- und IIB-ASP+ (Prüfarm), Erhaltungstherapie im Arm MR-ASP+ (Prüfarm). Auf sich je nach Befundlage ergebende mögliche Änderungen in der Stratifikation sowie mögliche Randomisierungen wird jedoch jeweils hingewiesen werden. Um deutlich zu machen, welche Aufklärungsinhalte den Bereich der Forschung betreffen, scheint es notwendig, alle forschungsbezogenen Inhalte noch einmal gesondert aufzulisten.

Beispielhaft sollen darüberhinaus die Informationen zu lediglich einem Medikament der Studie aufgelistet werden, das insofern besondere Relevanz für die Aufklärung besitzt, da es außerhalb des Zulassungsbereichs eingesetzt wird und für die Studienfragen von zentraler Bedeutung ist. Dieses Medikament, Oncaspar®, kann zu erheblichen Nebenwirkungen führen, weshalb vor Beginn der Medikation eine Aufklärung erfolgen muss. Deutlich werden soll die Menge an Informationen schon allein zu einem Arzneimittel, mit der der Patient/seine Eltern konfrontiert werden müssten, wozu dann noch die Informationen zu den im Kapitel „Zusammenfassung des Studienprotokolls AIEOP-BFM ALL 2009“ aufgeführten zahlreichen Zytostatika, die teils mit lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und Spätfolgen (zB. Infertilität, Zweittumore, Organschäden) einhergehen, sowie weiterer Medikamente (Supportiva,..), kommen. Im angenommenen Fall s.o. wären das allein an Zytostatika noch acht weitere. Die Darstellung der Informationen zu Oncaspar® erfolgt zusammenfassend anhand der Fachinformationen (85).

4.2.2.2 Aufklärungspflichtige Inhalte

Zeitlicher Zusammenhang	Aufklärungspflichtige Inhalte
Aufnahmesituation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krankheitsbild ALL <ul style="list-style-type: none"> ▪ Definition ▪ Häufigkeit ▪ Ätiologie

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterformen und Risikogruppen ▪ Klinische Symptomatik ▪ Prognosefaktoren und Rezidiv ▪ Heilungsaussichten (ohne Therapie, mit Therapie) ▪ Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsstandard ▪ Art der Behandlung ▪ Dauer der Behandlung ▪ Zytostatika, Wirkweise, Art der Verabreichung, Nebenwirkungen, Komplikationen, Spätfolgen, off-label Gebrauch, Kontrazeption ▪ Schädelbestrahlung, Knochenmarktransplantation ▪ Supportivtherapie ▪ Therapieoptimierungsstudien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Definition ▪ Begründung ▪ Nutzen (für wen, wie groß, wie wahrscheinlich?) ▪ Therapeutische Alternativen ▪ Studienprotokoll AEIOP-BFM 2009 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ziele, experimenteller Ansatz ▪ Therapieplan ▪ Einteilung in Risikogruppen ▪ Randomisierungen ▪ Unterschied zu Vorläuferstudie, anderen Protokollen ▪ Begleitforschungsprojekte ▪ Asservierung von Untersuchungsmaterial ▪ Datenschutz, Datenweitergabe ▪ Behandlung bei Nichtteilnahme ▪ Freiwilligkeit der Teilnahme, Möglichkeit des Rücktritts, ▪ Widerrufsfolgen ▪ Sponsor ▪ Versicherung ▪ Ethikkommission ▪ Diagnostik zu Beginn und im Verlauf ▪ ZVK-/ Portanlage
Initiale Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnese, körperliche Untersuchung ▪ Blutuntersuchung, HIV-Test ▪ Knochenmarkpunktion <ul style="list-style-type: none"> ▪ Funktion des Knochenmarks ▪ Zweck der Punktion ▪ Art und Weise der Durchführung ▪ Risiken und Komplikationen ▪ Verhalten vor und nach der Punktion ▪ Untersuchungen des Knochenmarks ▪ Lumbalpunktion <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zweck der Punktion

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Art und Weise der Durchführung ▪ Komplikationen und Nebenwirkungen ▪ Verhalten nach Punktion ▪ MRT des Schädels <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zweck der Untersuchung ▪ Ablauf ▪ Kontraindikationen ▪ Kontrastmittel? ▪ Nebenwirkungen ▪ Röntgen Thorax und Hand <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zweck der Untersuchung ▪ Ablauf ▪ Strahlenbelastung ▪ Sonographie Abdomen, Hoden, Ovarien, Hals, Halsgefäße, ggf. weitere Lymphknotenstationen ▪ Augenärztliches Konsil mit Fundoskopie ▪ EKG ▪ EEG ▪ TPMT-Genotypisierung ▪ Evtl. Spermienasservierung ▪ Befunde
Therapie Vorphase	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednison und Methotrexat <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wirkmechanismus ▪ Anwendung ▪ Dosierung ▪ Kontraindikationen ▪ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ▪ Wechselwirkungen ▪ Stratifizierung ▪ Evtl. Teilnahme an Randomisierung R₁ ▪ Prednisone Response <p>→ bei Prednisone Poor Response Zuordnung zur HR-Gruppe</p>
Protokoll IA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauer der Behandlung ▪ Eingesetzte neue Medikamente: Vincristin, Daunorubicin <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wirkmechanismus ▪ Anwendung ▪ Dosierung ▪ Kontraindikationen ▪ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Spätfolgen ▪ Wechselwirkungen ▪ Hohe Infektionsgefahr! ▪ Supportivtherapie ▪ Diagnostische Maßnahmen ▪ Befunde aus Untersuchungen, FCM-MRD an Tag 15, PCR-

	<p>MRD an Tag 33 entscheidend für Stratifikation</p> <p>→ je nach Befundlage aus FCM-MRD und PCR-MRD Wechsel zu HR-Gruppe möglich, dann evtl. Randomisierung R_{HR}</p>
Protokoll IB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauer der Behandlung ▪ Medikamente: Cyclophosphamid mit Cystitisprophylaxe, Cytarabin, Mercaptopurin <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wirkmechanismus ▪ Anwendung ▪ Dosierung ▪ Kontraindikationen ▪ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Spätfolgen ▪ Wechselwirkungen ▪ Diagnostische Maßnahmen ▪ Supportivtherapie
Protokoll M	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR-MRD (Woche 12) <p>→ Stratifikation, evtl. Wechsel zu HR, bei Zuordnung zu MR Randomisierung R_2 in Protokoll II möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauer der Behandlung ▪ Hochdosistherapie mit Methotrexat <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anwendung ▪ Dosierung ▪ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Spätfolgen ▪ Wechselwirkungen ▪ Infusionen ▪ Zusätzliche Untersuchungen ▪ Leukovorin-Rescue ▪ Vorsichtsmaßnahmen ▪ Mercaptopurin und Methotrexat i.th. ▪ Diagnostische Maßnahmen ▪ Supportivtherapie
Protokoll IIA- und IIB-ASP+ R_2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauer der Behandlung ▪ Echokardiographische Untersuchung ▪ Randomisierung mit verbundenen Änderungen in der Medikation ▪ Zytostatika: PEG-L-ASP, Doxorubicin, Dexamethason, Vincristin, Cyclophosphamid, Cytarabin und Thioguanin, Methotrexat intrathekal (Kopftieflage) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anwendung

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung ▪ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Spätfolgen ▪ Erhöhte Infektionsgefahr ▪ Wechselwirkungen ▪ Kontraindikationen ▪ Diagnostische Maßnahmen ▪ Supportivtherapie
Erhaltungstherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauer der Behandlung ▪ Medikamente: Mercaptopurin und Methotrexat p.o., Cotrimoxazol als Pneumocystis-carinii-Prophylaxe, in R₂ PEG-L-ASP <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anwendung ▪ Dosierung ▪ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Spätfolgen ▪ Erhöhte Infektionsgefahr ▪ Wechselwirkungen ▪ Kontraindikationen ▪ Empfohlene Verhaltensweisen und Vorsichtsmaßnahmen ▪ Blutuntersuchungen und weitere diagnostische Maßnahmen ▪ Evtl. ZNS-Therapie
Nachsorge	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchungen zum Ausschluss eines Rezidivs oder von Spätfolgen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Körperliche Untersuchung ▪ Neurologische Untersuchung ▪ Blutbild, Differenzierung ▪ Klinische Chemie ▪ Urin ▪ Virusserologie/Impftiter ▪ Perzentilen ▪ Knochenalter, Wachstumshormondiagnostik ▪ Tanner Stadium ▪ Sexualhormone ▪ Spermogramm ▪ Augenärztliche Untersuchung ▪ Sonographie Schilddrüse, fT₃, fT₄, TSH nach Schädelbestrahlung ▪ EKG, (Stress-)Echokardiographie ▪ Neuropsychologische Untersuchung nach dem 6. Lebensjahr ▪ Nachsorge Bestrahlung

Forschungsinhalte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konzept der Therapieoptimierungsstudien ▪ Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ziele, experimenteller Ansatz ▪ Unterschied zur Vorläuferstudie, zu anderen Behandlungsprotokollen ▪ Medikamentenkombination, -einsatz, „off-label“-Gebrauch ▪ MRD ▪ Randomisierungen ▪ Begleitforschungsprojekte ▪ Asservierung von Untersuchungsmaterial ▪ Datenweitergabe, -schutz ▪ Eigennutzen vs. Fremdnutzen ▪ Freiwilligkeit der Teilnahme, Möglichkeit des Rücktritts, Widerrufsfolgen ▪ Beteiligung der behandelnden Ärzte an mit der Studie verbundenen Forschungsprojekten ▪ Interessenkonflikte ▪ Ethikkommissionen ▪ Sponsor ▪ Versicherung
-------------------	---

Tabelle 1

4.2.2.3 Beispiel Medikamentenaufklärung: PEG-L-Asparaginase

Hierbei handelt es sich um eine Zusammenfassung der Fachinformation zu PEG-L-Asparaginase (Oncaspar®) (85).

Wirkweise:

Der Wirkstoff von Oncaspar® ist Pegaspargase (PEG-L-ASP), das den L-Asparagin-Spiegel in Tumorzellen erniedrigt und so die Proteinsynthese in diesen Zellen verhindert. Bisher hat PEG-L-ASP nur eine Zulassung als Ausweichpräparat bei allergischen Reaktionen auf die konventionelle, sogenannte „native“ E.coli-L-Asparaginase. Da sich jedoch aus anderen Studien Hinweise darauf ergeben haben, dass der Einsatz von PEG-L-ASP Vorteile aufweisen könnte, wird in der Studie AIEOP-BFM ALL 2009 nur noch diese Form angewendet, allerdings außerhalb ihres eigentlichen Zulassungsbereichs (2).

PEG-L-ASP wird als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie bei akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindes- und Erwachsenenalter angewendet.

Kontraindikationen:

PEG-L-ASP darf nicht angewendet werden bei bekannter allergischer Reaktion gegen den Wirkstoff, bei einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse auch in der Vergangenheit oder bei akuten Blutungen in Verbindung mit einer Therapie mit PEG-L-ASP.

Anwendung und Dosierung:

Soweit nicht anders verordnet, gilt folgendes Dosierungsschema:

Alter (Körperoberfläche)	Einzelosis
Kinder (< 0,6 m ²)	Kinder 82,5 I.E. (entsprechend 0,1 ml Oncaspar®) /kg Körpergewicht
Kinder (≥ 0,6 m ²)	2500 I.E. (entsprechend 3,3 ml Oncaspar®) / m ² Körperoberfläche alle 14 Tage
Jugendliche und Erwachsene	2500 I.E. (entsprechend 3,3 ml Oncaspar®) / m ² Körperoberfläche alle 14 Tage

Tabelle 2

Als Element einer Kombinationstherapie kann PEG-L-ASP entweder intravenös oder intramuskulär zur Einleitung, Konsolidierung oder Erhaltungstherapie verabreicht werden, wobei aufgrund der geringeren Nebenwirkungsrate die intramuskuläre Injektion zu bevorzugen ist. Bei intramuskulärer Verabreichung sollte das an einer Stelle injizierte Volumen bei Kindern maximal 2ml, bei Erwachsenen maximal 3ml betragen. Bei höheren Dosen muss eine Verteilung auf mehrere Injektionsstellen erfolgen.

Zur Kontrolle der Wirkung sowie der eventuell auftretenden Nebenwirkungen müssen regelmäßig Laboruntersuchungen durchgeführt werden.

Nebenwirkungen:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben als Grundlage verwendet:

Sehr häufig	Mehr als 1 Behandler von 10
Häufig	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich	1 bis 10 Behandelte von 1000
Selten	1 bis 10 Behandelte von 10000
Sehr selten	Weniger als 1 Behandler von 10000
Nicht bekannt	Häufigkeiten aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 3

Häufig kommt es zu einem Anstieg der Amylase im Blut.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufig: Milde bis moderate Myelosuppression aller drei Zelllinien; Gerinnungsstörungen durch Beeinträchtigung der Proteinsynthese: Blutungen, disseminierte intravaskuläre Gerinnung bzw. Thrombosen; bei cerebraler Manifestation Apoplex, Krampfanfälle, Kopfschmerzen oder Bewusstlosigkeit

Sehr selten: Hämolytische Anämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: ZNS-Funktionsstörungen in Form von Agitiertheit, Depression, Halluzination, Verwirrtheit und Somnolenz, EEG-Veränderungen, evtl. durch Hyperammonämie

Selten: Krampfanfälle und schwere Bewusstseinsstörung bis hin zum Koma können auftreten, Reversibles Posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom

Sehr selten: Feinschlägiger Tremor der Finger

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Sehr häufig (etwa bei der Hälfte der Patienten): Milde bis moderate gastrointestinale Reaktionen wie Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Diarrhö und Gewichtsverlust

Häufig: Akute Pankreatitis, Störungen der exokrinen Pankreasfunktion mit Diarrhö

Gelegentlich: Parotitis

Selten: Hämorrhagische oder nekrotisierende Pankreatitis

Sehr selten: Pseudozysten des Pankreas, letale Pankreatiden, Pankreatitis mit gleichzeitiger akuter Parotitis

Erkrankungen der Niere und Harnwege:

Selten: Akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Allergische Reaktionen der Haut

Sehr selten: Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell Syndrom)

Endokrine Erkrankungen:

Häufig: Störungen der endokrinen Pankreasfunktion mit diabetischer Ketoazidose, hyperosmolarer Hyperglykämie; Risikofaktoren für eine Hyperglykämie sind Alter > 10 Jahre, Übergewicht und das Down-Syndrom

Sehr selten: Passagerer sekundärer Hypothyreoidismus, Abfall von Thyroxin-bindendem Globulin, Hypoparathyreoidismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr häufig: Veränderung der Lipidwerte im Blut (z.B. Cholesterinsenkung oder –erhöhung, Triglyceriderhöhung, Anstieg der VLDL-Fraktion und LDL-Senkung, erhöhte Lipoproteinlipaseaktivität) meist ohne klinische Symptome; Anstieg des Harnstoffes im Blut durch prärenale Stoffwechsell imbalance

Gelegentlich: Erhöhte Harnsäurewerte im Blut, Hyperammonämie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Schmerz an der Injektionsstelle, Ödeme

Häufig: Fieber, das 2-5 Stunden nach der Injektion auftritt und meistens spontan wieder abklingt, Schmerzen (Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, abdominale Schmerzen)

Selten: Lebensbedrohlich hohes Fieber

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufig: Allergische Reaktionen (lokales Erythem, Urtikaria, Pruritus, Angioödem, Fieber, Myalgie, Dyspnoe, Bronchospasmus, Tachykardie, Blutdruckabfall, bis hin zum anaphylaktischem Schock)

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen steigt mit der Anzahl der verabreichten Dosen. Bei einem Teil der Patienten treten neutralisierende Antikörper gegen PEG-L-ASP ohne weitere klinische Zeichen auf. Diese Antikörper können zu einer Inaktivierung und damit beschleunigten Elimination der PEG-L-ASP führen („silent inactivator“)

Bei Auftreten allergischer Symptome muss das Medikament sofort abgesetzt werden.

Leber und Gallenerkrankungen:

Häufig: Veränderungen der Leberparameter, fettige Veränderung der Leber, Hypoalbuminämie, die unter anderem zu Ödemen führen kann

Selten: Cholestase, Ikterus, Leberzellnekrosen und Leberversagen mit z.T. tödlichem Ausgang

Wechselwirkungen:

PEG-L-ASP kann die Toxizität anderer Arzneimittel durch Beeinflussung der Leberfunktion erhöhen.

Wechselwirkungen mit folgenden Medikamenten können auftreten:

Methotrexat

Methotrexat und Cytarabin: bei vorausgehender Applikation kann die PEG-L-ASP Wirkung gesteigert werden, bei nachfolgender Gabe antagonistisch geschwächt werden

Antikoagulantien wie Cumarin, Heparin, Dipyridamol, Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antirheumatika

Vincristin: die Toxizität wird verstärkt und gleichzeitig das Risiko anaphylaktischer Reaktionen erhöht

Prednison: Gerinnungsparameter können bei gleichzeitiger Gabe verstärkt verändert werden

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte frühestens drei Monate nach Abschluss der gesamten antileukämischen Behandlung durchgeführt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit:

PEG-L-ASP darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Ein sicherer Empfängnischutz muss während der Behandlung gewährleistet sein.

Obwohl nicht bekannt ist, ob PEG-L-ASP in die Muttermilch übergeht, sollte zur abgestillt werden, um unerwünschte ernste Reaktionen beim Säugling zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen kann beeinträchtigt sein.

4.2.2.4 Zusammenfassung

Anhand der obenstehenden tabellarischen Auflistung und den Informationen zu nur einem einzigen Medikament von vielen (mind. 8) weiteren Zytostatika und Supportiva (s. dazu auch Zytostatika in der Zusammenfassung des Studienprotokolls AIEOP-BFM ALL 2009), die teils mit erheblichen bis lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und Spätfolgen verbunden sein können, wird deutlich, dass sich im Verlauf des Protokolls eine schier unüberschaubare Fülle an aufklärungspflichtigen Informationen ergibt. Das Studienprotokoll sieht eine allgemeine schriftliche Aufklärung und Einverständniserklärung vor Beginn der Therapie vor, bietet jedoch dann, außer Bögen zu Randomisierungen, Begleitforschung und Schädelbestrahlung, keine weiteren schriftlichen Patienteninformationen, die über die weiteren Therapieschritte in den einzelnen Protokollabschnitten informieren.

Deutlich wird jedoch auch, dass, wollte man den Patienten/Eltern alle aufklärungspflichtigen Informationen in Form von schriftlichen Aufklärungsbögen anbieten, eine Seitenzahl zustande käme, die für kaum jemanden zu bewältigen wäre. Zudem wäre es auch kaum realisierbar, alle relevanten Hinweise zu den Medikamenten in leicht verständlicher Sprache anzubieten. Hieraus ergibt sich also ein Dilemma zwischen dem Anspruch der normativen Gegebenheiten einerseits und der Wirklichkeit innerhalb eines so komplexen Studienprotokolls wie AIEOP-BFM ALL 2009 andererseits.

4.2.3 Analyse der Aufklärungsbögen nach inhaltlichen Kriterien

Das Ziel einer Aufklärung ist es, den Patienten bzw. Probanden zu befähigen eine informierte und autonome Entscheidung treffen und sein Einverständnis zu der geplanten Maßnahme erteilen zu können. Dabei gilt ein informed consent als eine Grundvoraussetzung jeden Forschungsvorhabens (82). Im vorliegenden Fall entscheiden die Eltern oder Erziehungsberechtigten stellvertretend für ihre noch minderjährigen Kinder über eine Studienteilnahme, über die Teilnahme an den Randomisierungen und an den Begleitforschungsprojekten. Neben einem ausführlichen persönlichen Aufklärungsgespräch hat auch das Aufklärungsdokument Bedeutung für das Verständnis der relevanten Informationen. Im Kontext des Studienprotokolls AIEOP-BFM ALL 2009 stellen sich die Informationen zu dem Krankheitsbild ALL wie auch zu der erforderlichen Therapie und dem Studienprotokoll als hochkomplex dar, müssen aber nichtsdestotrotz für eine informierte Einwilligung verstanden werden. Wie müssen Patienteninformationen, die der Aufklärung dienen, jedoch beschaffen sein, damit sie den Patienten bzw. Probanden nützen und wirklich informieren und zudem nicht nur der rechtlichen Absicherung der für die Studie Verantwortlichen dienen? Welchen inhaltlichen und formalen Kriterien müssen sie genügen?

Bei der Analyse der Aufklärungsbögen (Patienteninformationen für Eltern und Sorgeberechtigte über die Behandlung einer akuten lymphoblastischen Leukämie nach der Therapiestudie AIEOP-BFM ALL 2009 und separate Patienteninformationen zur Datenweitergabe, zur Teilnahme an Begleitforschungsprojekten, zur Teilnahme am Forschungsprojekt „MRD in späten Therapiephasen“, zur Randomisierung R1, zur Randomisierung R2, zur Randomisierung R_{HR} jeweils für Eltern und Sorgeberechtigte) nach inhaltlichen Kriterien hinsichtlich der in den vorangehenden Kapiteln aufgeführten Bestimmungen, ergeben sich v.a. fünf Punkte, die näherer Begutachtung bedürfen: Aufklärung zum Behandlungsstandard, Trennung der Aufklärungsinhalte nach Heilbehandlung und Forschung, Behandlungsalternativen, Nutzen, Vor- und Nachteile einer Studienteilnahme und Interessenkonflikte.

Nicht erörtert werden folgende Punkte, die nach Meinung der Autorin ausreichend gut Berücksichtigung in den Patienteninformationen finden, wie z.B. allgemeine

Informationen zum Krankheitsbild, diagnostische Maßnahmen, Hintergrund, Ziel und Ablauf der Studie, Risiken und Belastungen, Nebenwirkungen, Sponsor und Initiator der Studie, Datenschutz, Widerrufsrecht, Nennung von Ethikkommission und Behörde, Ansprechpartner, separate Aufklärungsbögen für Minderjährige (orientiert an der Arbeitshilfe zur Erstellung von Aufklärungs- und Einwilligungunterlagen für klinische Studien).

4.2.3.1 Behandlungsstandard

Wie oben schon ausführlich dargelegt, handelt es sich bei dem vorliegenden Studienprotokoll zur Behandlung von an ALL erkrankten Kindern um medizinische Forschung in Verbindung mit medizinischer Behandlung, dessen Durchführung, wie im Protokoll unter 35.6 dargelegt, in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 2008 geschieht. Die Deklaration von Helsinki fordert zu dieser Art von Studienaufbau, dass die *„Nutzen, Risiken, Belastungen und die Wirksamkeit einer neuen Maßnahme mit denjenigen der gegenwärtig besten erwiesenen Maßnahme verglichen werden(...)“* (95). Auch sozialrechtlich schuldet der Arzt nach Eingehen eines Behandlungsvertrags dem Patienten die medizinische Behandlung nach den zum Zeitpunkt der Behandlung bestehenden anerkannten fachlichen Standards (15) (§630, Abs. 2 PatientenRG). Das Studiendesign ist jedoch so konzipiert, dass auf den Ergebnissen aus Vorläuferstudien und neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen basierend weiterentwickelte Behandlungsmöglichkeiten geprüft werden. Die Patienten werden dabei nach Therapieprotokollen behandelt, die sich jeweils nach dem individuellen Risikoprofil ausrichten und in zusätzlichen Randomisierungen die als Standardtherapie definierte Behandlung gegen eine innovative Therapie testen. Was ist aber nun bei dem Konzept und Design der Studienprotokolle genau als Standard definiert und wie wird darauf in den Aufklärungsbögen Bezug genommen?

In der Patienteninformation für Eltern und Sorgeberechtigte zur Studie AIEOP-BFM ALL 2009 werden *„leicht abgewandelte neue Therapiekonzepte“*, womit die Behandlung in den Prüfarmen gemeint ist, den *„bestehenden Therapiestandards“* (S.2ff) (Kontrollarme) gegenübergestellt. (Eine Erwähnung von anderen Studienprotokollen findet nicht statt.) Diese *„bestehenden Therapiestandards“*

wiederum gründen sich, wie oben erwähnt, z.T. auf Beobachtungen, die in der Vorläuferstudie AIEOP-BFM ALL 2000 gemacht wurden, und sollen in der jetzt laufenden Studie Bestätigung finden bzw. sollen die Ergebnisse aus beiden Studien miteinander verglichen werden. (s. Sekundäre Studienfragen im Behandlungsprotokoll) Daraus ließe sich ableiten, dass zwar die für die Ausarbeitung des Protokolls verantwortlich zeichnende Expertenkommission dies als neuen Therapiestandard ansieht, die wissenschaftliche Bestätigung allerdings in der laufenden Studie letztendlich noch erbracht werden soll (9, S. 324). Das gilt z.B. auch für den Einsatz von PEG-L-Asparaginase in den Kontrollarmen, deren bessere Verträglichkeit und Wirksamkeit andere Studien nahe legen, was jedoch keinesfalls voll evidenzbasiert zu sein scheint. In der Patienteninformation wird hier darauf hingewiesen, indem es heißt, dass „*der Einsatz von PEG-L-Asparaginase Vorteile (...) haben könnte.*“ Das würde bedeuten, dass der jetzige Therapiestandard nach dem Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009 zumindest auch – wenn auch geringen – experimentellen Charakter hat. Diese Annahme wird durch das Studienprotokoll selbst gestützt. Unter Abschnitt 20 zu Beginn des deutschsprachigen Teils erfolgt ein „Wichtiger Hinweis zum Studienprotokoll“:

„Die in diesem Studienprotokoll beschriebenen Therapieanweisungen stellen keine Empfehlungen für eine allgemein anerkannte Behandlung dar. Sie sind vielmehr die Richtlinien für diese Therapieoptimierungsstudie. Wenn die angestrebten Ziele dieser Studie erreicht werden sollten, können sich aus dieser Studie zukünftig evtl. Therapieempfehlungen ableiten lassen. (...)“ Ferner wird Kliniken, die keine Prüfzentren sind, "der Gebrauch genügend erprobter und bewährter Behandlungskonzepte empfohlen, z.B. die Therapie gemäß den Vorgaben der Kontrolltherapiearme der Studie ALL-BFM 2000. (...)"

Daraus könnte gefolgert werden, dass die Therapie nach dem Kontrollarm der Studie ALL-BFM 2000 als Maß der Evidenz und somit vorerst als Standardtherapie gelten müsste. Festzuhalten bleibt, dass die als Therapiestandard in der Patientenaufklärung bezeichnete Behandlung in dem Kontrollarm des Protokolls AIEOP-BFM 2009 in gewisser Weise auch Prüffragen verfolgt und somit die in der Deklaration von Helsinki geforderte Bedingung nicht eindeutig erfüllt ist. Was die Aufklärung des Patienten anbetrifft, spiegeln sich diese Beobachtungen in den vorliegenden Aufklärungsbögen nicht wider. Weder wird klar, inwiefern die Bezeichnung der Behandlung im Kontrollarm als Therapiestandard bzw. „*übliche Therapie*“ zumindest nicht ganz

eindeutig und unstrittig ist, noch wird auf die Möglichkeit einer Behandlung nach den bislang „genügend erprobten und bewährten Behandlungskonzepten“ der Studie ALL-BFM 2000 hingewiesen.

4.2.3.2 Trennung nach Heilbehandlung und Forschung

Ein weiterer in den entsprechenden Richtlinien zu findender Gesichtspunkt stellt die Forderung nach einer Auftrennung der Aufklärungsinhalte nach Heilbehandlung und Forschung dar. So fordert z.B. die European Medicines Agency (EMA), die mit ihren Ethical considerations eine wichtige Richtschnur für die Entwicklung von Studien an Kindern vorgelegt hat: „*The parents/legal representative should be informed of which procedure is part of the usual care and which is performed in relation to the trial.*“ (29) Auch die Deklaration von Helsinki äußert sich diesbezüglich: „*Der Arzt muss den Patienten vollständig über die forschungsbezogenen Aspekte der Behandlung informieren*“ (94). In der vorliegenden Patienteninformation wird jedoch nicht klar unterschieden, was die bewährte Heilbehandlung (s.o.) wäre und wie sich das Studienprotokoll davon unterscheidet. Als forschungsbezogener Aspekt der Studie müsste z.B. explizit darauf hingewiesen werden, dass auch die Therapie nach dem Standardarm leicht experimentellen Charakter hat (s.o.). Im Gegensatz dazu wird durch die Aussage „*Darüber hinaus beinhaltet diese Studie auch einen Forschungsteil zur Beantwortung neuer wissenschaftlicher Fragen*“ (S.2) (womit im Übrigen nicht der Begleitforschungsteil gemeint ist) und „*Grundsätzlich ist die Teilnahme an den Randomisierungen freiwillig und unabhängig von der Teilnahme an der Studie.*“ (S.7) suggeriert, dass man an der Studie teilnehmen könne ohne jedoch einer experimentellen Forschung ausgesetzt zu sein, was wie oben dargelegt nicht eindeutig zutrifft. Insgesamt beschränkt sich die Beschreibung der erforderlichen Therapie im Aufklärungsdokument auf Grundsätzliches zur Behandlung einer ALL, wie z.B. den Einsatz einer Kombinationschemotherapie (S. 1, 2, 5), um dann Grundzüge der Therapie nach dem aktuellen Studienprotokoll zu beschreiben. Zur Verdeutlichung werden auch nur jeweils Abbildungen, die die Behandlung nach der Studie zeigen, angeboten (S.5f). Zusammenfassend kann man zu dem Schluss kommen, dass Verbesserungen bei der Umsetzung der eingangs beschriebenen Forderung möglich wären. Da auch der Standardarm (s.o.) des Studienprotokolls einen – wenn auch geringen – experimentellen

Charakter aufweist und sich somit streng genommen innerhalb der Studie keine klare Auftrennung zwischen Forschung und üblicher Behandlung vornehmen lässt, müsste zumindest klar werden, welche „Anteile“ studienspezifisch im Vergleich zu einer Heilbehandlung außerhalb der Studie sind.

4.2.3.3 Behandlungsalternativen

An die obigen Ausführungen schließt sich dann teils überlappend die Frage an, wie auf eine Behandlungsalternative zur Therapie in der Studie eingegangen wird. Für die Behandlung eines an ALL erkrankten Kindes ergeben sich verschiedene Möglichkeiten. Zum einen wäre da die Behandlung außerhalb der Studie z.B. nach der anerkannten Standardtherapie (s.o.), dann die Therapie innerhalb des Studienprotokolls nach den Kontrollarmen, weiter die Therapie innerhalb des Protokolls mit Teilnahme an den Randomisierungen und zuletzt noch zusätzlich die Teilnahme an den Begleitforschungsprojekten, nicht zu reden von gänzlich anderen Studienprotokollen. Diese differenzierte Darstellung der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten findet sich im Aufklärungsdokument so nicht wieder. Stattdessen wird die grundsätzliche Teilnahme an der Studie geradezu eingefordert: „*Die Behandlung Ihres Kindes soll in der Therapiestudie AIEOP-BFM ALL 2009 erfolgen*“ (S.4). Woraus sich diese Forderung genau ableitet, wird nicht ausdrücklich gesagt, liegt aber scheinbar in den allgemeinen Vorteilen, die sich durch das Konzept der Therapieoptimierungsstudien (s. Einleitung) ergeben, begründet. (Nutzendiskussion s. oben) Damit wird die Studienteilnahme praktisch vorausgesetzt, was ein häufiges problematisches Phänomen in Aufklärungsbögen zu sein scheint (51). Unter dem Punkt „Untersuchungen während der Therapie“ ist in der Patienteninformation für Eltern/Sorgeberechtigte erstmals ein Hinweis zu finden, dass eine Behandlung außerhalb der Studie überhaupt möglich wäre. Hier wird darauf verwiesen, dass die angeführten Untersuchungen nicht studienspezifisch, sondern auch erforderlich seien, wenn das Kind nicht an der Studie teilnehmen sollte. (S.11) Unter dem Hinweis zu den Nebenwirkungen der Chemotherapie findet sich weiter eine Erwähnung von „*anderen fachgerechten Therapiekonzepten*“ (S.10), aber nur in dem Vermerk, dass die zu erwartenden Nebenwirkungen ähnlich ausfallen würden wie bei der Studie AIEOP-BFM ALL 2009. Auf der letzten Seite des Aufklärungsdokuments wird dann in zwei Sätzen doch auf

Behandlungsalternativen hingewiesen, die sich aus „*denselben oder sehr ähnlichen Medikamenten (...) wie die Therapie des Standarddarmes nach AIEOP-BFM ALL 2009*“ (S.12) zusammensetzten. Nähere Erklärungen diesbezüglich fehlen jedoch. Insgesamt scheint davon ausgegangen zu werden, dass das Kind am Forschungsprojekt teilnimmt, wodurch ein Kurzschluss bezüglich der Einwilligung entstehen kann. Dieses Phänomen ist auch ein in der Literatur beschriebenes Problem von Aufklärungsbögen (51).

4.2.3.4 Nutzen, Vor- und Nachteile

In den diversen oben näher erläuterten Richtlinien wird gefordert, dass der betreffende Proband bzw. die Sorgeberechtigten über die Vor- und Nachteile bzw. Risiken und Nutzenpotentiale (Definitionen etc. siehe im Kapitel Nutzen) informiert werden muss. „*Information should be given by an experienced investigator, or his adequately trained delegate, to each parent, or the legal representative, on (...) the potential benefits and risks, (...)*“ (29). Der Begriff „Nutzen“ findet sich jedoch in den gesamten Aufklärungsdokumenten nur in der Patienteninformation zur Teilnahme an Begleitforschungsprojekten wieder, wo darauf hingewiesen wird, dass „*die begleitenden Forschungsprojekte für Ihr Kind nicht von unmittelbarem Nutzen*“ seien. (Achtung: zusätzliche Lumbalpunktionen fallen nicht mehr in die Kategorie minimale Belastung, sondern in die Kategorie „Minor increase over minimal risk“ laut Ethical considerations, falls unter Sedation durchgeführt sogar in die Kategorie „Greater than minor increase over minimal risk“ (29)) In dem allgemeinen Teil zur Studienaufklärung spielt die Frage nach dem Nutzen für das einzelne Kind keine Rolle, als selbstverständlich wird dagegen die Teilnahme vorausgesetzt (s.o.). Dass sich bei all den Vorteilen, die das Konzept der Therapieoptimierungsstudien mit sich bringen, der unmittelbare Nutzen aus der aktuellen Studienteilnahme für das einzelne Kind insgesamt eher gering ausnimmt und somit als unmittelbare Begründung für die Studienteilnahme ausfällt, und weiterhin der Gruppennutzen bei weitem überwiegt (s. Kapitel Nutzen), findet im Hauptaufklärungsdokument keinerlei Erwähnung.

Vor- und Nachteile spielen weiterhin eine Rolle in der Entscheidung, ob das betreffende Kind an den in Frage kommenden Randomisierungen teilnehmen soll. Werden in den Informationen zu den Randomisierungen R₂ und R_{HR} Vor- und Nachteile dargestellt,

fehlt in der Information zur Randomisierung R₁ der explizite Verweis auf die potenziellen Nachteile und Risiken, die sich durch die Dosisreduktion von Daunorubicin ergeben könnten.

Insgesamt nimmt die Frage nach den Vor- und Nachteilen einer Studienteilnahme für das einzelne Kind in den Patienteninformationen eine eher untergeordnete Rolle ein bzw. wird nicht erörtert. Um den Eltern jedoch eine echte Wahl zu lassen, müsste die Diskussion um das Für- und Wider einer Studienteilnahme an prominenter Stelle im Aufklärungsdokument stattfinden.

4.2.3.5 Interessenkonflikte und institutionelle Verbindungen des Forschers

Als weiterer Punkt soll der Frage nach der Offenlegung von etwaigen Interessenkonflikten nachgegangen werden. In der Deklaration von Helsinki wird dazu ausgeführt: *„Bei der medizinischen Forschung an einwilligungsfähigen Personen muss jede potentielle Versuchsperson angemessen über die (...) eventuellen Interessenkonflikte, institutionellen Verbindungen des Forschers, (...) informiert (aufgeklärt) werden“* (95). Dies gilt natürlich auch für die Aufklärung und nachfolgende informierte Einwilligung von Erziehungsberechtigten stellvertretend für ihre noch einwilligungsunfähigen Kinder. Was aber sind überhaupt Interessenkonflikte?

Im angloamerikanischen Raum weit verbreitet ist die Definition von Emanuel und Thompson (79, S. 48): *„Conflicts of interest are defined as circumstances that create a risk that professional judgments or actions regarding a primary interest will be unduly influenced by a secondary interest“* (30). Als primäre Interessen gelten dabei die für das ärztliche Handeln herausragende Verpflichtung auf das Wohl des Patienten durch die bestmögliche Behandlung und der Respekt vor dem Recht auf Selbstbestimmung (79, S. 52). Sekundäre Interessen können sich als materielle wie auch als immaterielle Interessen darstellen, wobei den materiellen Interessen in der Medizin auch aufgrund der besseren Datenlage und Bestimmbarkeit die größere Bedeutung zukommt (65, S. 76). Als Beispiele für materielle Interessen wären die Annahme von Vergünstigungen und auch Honoraren für die Durchführung von wissenschaftlichen Studien zu nennen (64, S. 5). Immaterielle Interessen wären dagegen beispielhaft der Wunsch nach Anerkennung oder beruflichem Fortkommens etc. Interessenkonflikte ergeben sich

dabei durch das gleichzeitige Bestehen von sekundären und primären Interessen und sind nicht pauschal als negativ zu bewerten (64, S. 5). Die Unterordnung der sekundären unter die primären Interessen begründet sich hierbei ethisch durch die Vulnerabilität und die mangelnden fachlichen Kenntnisse der Patienten im Krankheitsfall (79, S. 53). Insgesamt sind Interessenkonflikte „*Teil des medizinischen Alltags*“ (59, S. 23) und sind vor allem relevant, da sie das ärztliche Urteil verfälschen oder verzerren können und somit Patienten oder auch der Gesellschaft schaden können (79, S. 58ff). Im Bereich der Forschung macht die Rolle als Arzt und Forscher Entscheidungen notwendig, die sowohl dem Wohl der Patienten als auch dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn genügen, und kann somit ebenfalls zu einem Interessenkonflikt führen. Auch verschiedene institutionelle Verbindungen des Arztes können zu Interessenkonflikten führen (79, S. 53).

Die Offenlegung von Interessenkonflikten dient nun der Transparenz und soll sowohl die Integrität des ärztlichen Urteils sicherstellen als auch das Vertrauen von Patienten und Gesellschaft in Ärzte gewährleisten (79, S. 51). Nur durch die Offenlegung von sekundären Interessen wird die Möglichkeit eröffnet, Interessenkonflikte wahrzunehmen und entsprechend zu bewerten (65, S. 62).

Wie findet dies nun Berücksichtigung in den vorliegenden Patienteninformationen? Nach Durchsicht aller zum Studienprotokoll dazugehörigen Aufklärungsbögen ist festzustellen, dass Interessenkonflikte nicht thematisiert werden. Denkbar wären diesbezüglich z.B. Informationen zu der Beteiligung der behandelnden Ärzte an der Forschung oder auch zu der Verpflichtung der Krankenhäuser, möglichst viele Kinder in die Studie aufzunehmen, um die Kostenübernahme durch die Krankenkassen sicherzustellen (38), sowie evtl. Kofinanzierungen durch die Industrie etc..

4.2.3.6 Weitere Punkte:

Desweiteren fällt auf, dass der allgemeine Aufklärungsbogen Inhalte enthält, die nicht für alle Patienten/Probanden unbedingt relevant sind. Als Beispiele wären die unter dem Punkt „Nebenwirkungen der Chemotherapie“ zu findenden Informationen zur Kontrazeption sowie zur Knochenmarktransplantation zu nennen. Dies macht die

Aufklärung für die meisten nur noch umfangreicher und komplizierter und könnte in separaten Informationsbögen zur Verfügung gestellt werden.

Weiterhin soll angemerkt werden, dass es sich bei der Probandenversicherung um ein juristisches Konstrukt handelt, dessen Bedingungen und Regularien für einen Laien kaum zu erfassen sind. Dieses Thema soll jedoch nicht weiter vertieft werden, da es den Umfang der Arbeit sprengen würde, sich ausführlich mit dieser Problematik auseinanderzusetzen.

4.2.4 Analyse der Aufklärungsbögen nach formalen Kriterien

4.2.4.1 Laienverständlichkeit

In entsprechenden Richtlinien und Gesetzen wird generell gefordert, dass die Aufklärungsbögen „*allgemein verständlich*“ sein müssen. (§40 Abs. 2 AMG, §630e Abs. 2 S.1 Nr. 3 BGB) In ihrer „Arbeitshilfe zur Erstellung von Aufklärungs- und Einwilligungsunterlagen für klinische Studien“ der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität findet sich unter den Leitprinzipien der Begriff Laienverständlichkeit, der näher ausgeführt wird: „*Die Aufklärung ist in einfacher, für medizinische Laien gut verständlicher Sprache verfasst. Medizinische Fachbegriffe, Fremdworte, fremdsprachige Ausdrücke und Abkürzungen werden vermieden oder – unvermeidbar – laienverständlich erklärt*“ (31). (Diese Forderung findet sich auch in der überarbeiteten Version von 2015 so wieder.)

Bei der Durchsicht der vorliegenden Patienteninformation für die Eltern/Sorgeberechtigten fällt diesbezüglich auf, dass sowohl medizinische Fachbegriffe als auch Fremdwörter benutzt werden, die nicht oder nicht ausreichend erklärt werden. Beispielhaft zu nennen wären medizinische Fachbegriffe wie dosieren, Transplantation, Punktion, Prognose, Therapieoptimierungsstudien, molekularbiologisch, zellbiologisch, diagnostisch, ambulant, Präparat, Antikörper, Indikation, Katheter, Infusionen, Narkose, Transfusionen, Infektionen, allergische Reaktionen, allergischer Schock, Injektion, Kontrazeptiva, Therapiekomplicationen, Therapiestandards, Medikamentenspiegel.

Dazu kommen Fremdwörter wie z.B. Kombinationen, Intensität, Strategie, Konzepte, Faktoren, spezifisch, identifizieren, Optimierung, Reduktion, Intensivierung, Rate, Elemente, definiert, Subgruppe, konventionell, minimieren, reversibel, relevant, Alternativen, Institutionen, Publikationen. Es werden ferner weitere Fach- bzw. Fremdwörter benutzt, die jedoch im Kontext erklärt werden, z.B. Asservierung (Aufbewahrung) oder Randomisierung, wobei im Folgenden dann nicht die deutsche Übersetzung, sondern das Fachwort benutzt wird. Im Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) und der Arbeitsgemeinschaft der Ethikkommissionen (AGEK) zur „Schriftlichen Aufklärung im Zusammenhang mit Forschungsprojekten“ aus dem Jahr 2012 werden verschiedene Aspekte formuliert, die gewährleisten sollen, dass die *„teilnehmende Person tatsächlich informiert ist und nicht nur informiert wird“*. U.a. wird gefordert: *„Das Aufklärungsdokument berücksichtigt die kognitiven Voraussetzungen der angesprochenen Gruppe von potentiellen Teilnehmern.“* Da nicht anzunehmen ist, dass es sich bei den aufzuklärenden Eltern/Sorgeberechtigten durchweg um Personen mit einem Bildungsabschluss, der mindestens auf dem Niveau des Abiturs anzusiedeln ist, handelt, ist es fraglich, ob dieser Forderung im vorliegenden Dokument entsprochen wird. Hierzu soll beispielhaft aus der Patienteninformation für Eltern/Sorgeberechtigten zitiert werden, dabei handelt es sich um eine für das allgemeine Verständnis substantielle Information, nämlich um das Ziel der Studie.

„Das Ziel der klinischen Studie ist die Optimierung der Chemotherapie, die sich zum einen in der Verbesserung der Heilungschancen und zum anderen in der Reduktion der Therapienebenwirkungen äußert. Die Einteilung der Patienten in Gruppen in Abhängigkeit definierter Risikofaktoren ermöglicht es, diese Ziele zu kombinieren. Für bestimmte Patienten mit voraussichtlich guter Prognose soll die Chemotherapie weiter reduziert werden, um so auch das Risiko schwerer therapiebedingter Nebenwirkungen zu senken. Ist nach Erfahrung der letzten Studien aufgrund von Risikofaktoren eine schlechtere Heilungsrate bzw. ein höheres Rückfallrisiko zu erwarten, soll dies durch die Intensivierung der Therapie verbessert werden.“

Wie zu beobachten ist, sind in jedem der zitierten Sätze mindestens drei Fach- oder Fremdwörter enthalten, deren Bedeutung nicht allgemein vorausgesetzt werden kann. Für erfahrene Patienten bzw. Eltern mag das medizinische Vokabular vertraut und verständlich sein, für medizinische Laien jedoch bei den gegebenen Voraussetzungen eine echte Herausforderung. In den Empfehlungen, die von einer Arbeitsgruppe für das

„National Cancer Institute“ im Jahr 1998 für das Verfassen von Aufklärungsbögen für klinische Studien in der Onkologie herausgegeben wurden, wird empfohlen, dass das sprachliche Niveau dem eines Achtklässlers oder darunter entsprechen sollte (71).

Insgesamt wird eine Vielzahl von Fachbegriffen und Fremdwörtern benutzt, die dem medizinischen Laien das Verständnis der Aufklärungsinhalte v.a. am Anfang einer Therapie ungemein erschweren müssen. So konstatiert auch die FDA in ihrem aktuellen Entwurf „Informed Consent Information Sheet. Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors“: *„Consent forms that are long, complex, legalistic, and have a high reading level may overwhelm potential subjects and may inhibit reading of the full document and understanding of the relevant information.“*(89) Dieses wiederum würde bedeuten, dass keine informierte Entscheidung getroffen werden kann.

4.2.4.2 Übersichtlichkeit, Länge und Struktur

Als weiterer Punkt soll untersucht werden, inwieweit der Forderung nach Übersichtlichkeit und nachvollziehbarer Gliederung entsprochen wird.

Zuerst einmal fällt unter diesen Punkt auch die Länge des Dokumentes. Hierzu existieren verschiedene Empfehlungen: In der Arbeitshilfe der Ethikkommission der Ärztekammer und der Medizinischen Fakultät der Universität Münster findet sich die Angabe, dass die Aufklärung nicht mehr als 15 Seiten umfassen sollte (31), während sich in dem Positionspapier der SAMW und AGEK der Vorschlag findet, die Aufklärungsinhalte in einem maximal vier DinA4-Seiten aufweisenden Kerndokument und zusätzliche Informationen in einem Begleitdokument anzubieten (82). Dieser Punkt scheint insofern relevant, als verschiedene Daten darauf hinweisen, dass das Verständnis der Studienteilnehmer mit zunehmender Länge des Dokumentes eher abnimmt (84). Das vorliegende Dokument nun bietet zuerst auf ca. zwei Seiten einen allgemeinen Überblick, danach schließen sich weitere zehn Seiten an, die detailliertere Ausführungen umfassen. In dem „kurzen Überblick“ werden jedoch keine Fragestellungen thematisiert, die nach dem schweizerischen Positionspapier Priorität haben sollten, nämlich z.B. der Grund der Teilnahme oder die Vor- und Nachteile. Außerdem behandelt der „allgemeine Überblick“ durchaus auch nicht alle Punkte, die für eine informierte Entscheidung essentiell wären, wie z.B. eine Alternativtherapie

oder das Widerrufsrecht, könnte aber für diejenigen, die sich durch die insgesamt zwölf Seiten umfassende Aufklärung überfordert sehen, suggerieren, sie hätten einen ausreichenden Überblick erhalten.

Positiv anzumerken ist jedoch, dass durch separate Informationsbögen zu den Randomisierungen, Begleitforschung, Datenweitergabe und Schädelbestrahlung versucht wurde, das Hauptaufklärungsdokument zu vereinfachen.

Zum Punkt Übersichtlichkeit wird weiterhin gefordert, dass der Text generell übersichtlich und nachvollziehbar gegliedert sein muss, was z.B. durch aussagekräftige Überschriften sowie unter Zuhilfenahme von Tabellen und Schaubildern erreicht werden soll (31). Ein weiterer Vorschlag bezieht sich auf das Erstellen eines Inhaltsverzeichnis, das der besseren Orientierung dienen soll, ferner der Sortierung der Aufklärungsinhalte nach ihrer Relevanz bzw. nach den Bedürfnissen der entscheidenden Person, wobei oben schon genannten Themen Priorität zukommen soll (82). Auch die FDA schlägt hierzu in ihrem Entwurf vor:

„When organizing the information in the consent form, FDA recommends that the clinical investigator consider the order in which the information is presented so that the elements most significant to the subject's decision to participate are presented first“ (89).

Der subjektive Eindruck beim vorliegenden Dokument ist der einer eher wenig ansprechenden Übersichtlichkeit. Die Überschriften sind zwar aussagekräftig, allerdings sind die Seiten eng beschrieben und es gibt nur insgesamt drei kleinere Schaubilder. Zudem findet keine Priorisierung oder das Herausheben besonders relevanter Inhalte statt, ein Inhaltsverzeichnis gibt es nicht.

4.2.4.3 Sprachrichtigkeit und Ausdruck

Weiterhin soll die Sprache in Aufklärungsbögen dem deutschen Sprachgebrauch entsprechen, grammatikalisch korrekt und gut verständlich sein (31). (Diese Forderung wird in der überarbeiteten Version nicht mehr eigens genannt.) Dazu ist festzustellen, dass die vorliegende Patienteninformation den erstgenannten Forderungen zweifelsohne nachkommt, allerdings sich sprachlich, wie oben dargelegt, auf einem hohen Niveau mit Fachsprache und Fremdwörtern bewegt.

4.2.4.4 Frage nach Teilnahmebereitschaft

In der zur Orientierung herangezogenen „Arbeitshilfe“ (auch in der aktuellen Version) der Ethikkommission wird hinsichtlich der Teilnahmebereitschaft gefordert, dass direkt am Anfang *„darauf hingewiesen wird, dass nach der Bereitschaft zur Teilnahme an einem wissenschaftlichen Forschungsvorhaben gefragt wird, wobei ausdrücklich darauf verwiesen wird, dass dies weder als Bitte noch als Einladung formuliert werden sollte* (31). In dem vorliegenden Aufklärungsbogen lautet die Formulierung jedoch: *„Im Anschluss möchten wir Sie um ihre Einwilligung zur Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie bitten.“* In einer aktuellen Studie, die wiederkehrende sprachliche Fallstricke in Aufklärungsbögen der onkologischen Forschung untersucht hat, wird genau zu dieser Art von Formulierung ausgeführt:

„Here, the writer is not inviting the prospective subject of research to engage in a self-determined decision. Instead of soliciting someone to decide whether or not she wants to participate, the addresser, through this phrase, imposes the meaning of we want you to agree to participate. The self-determined decision-making procedure is not expressed.“ (51)

Hiermit wird klar, warum diese Art der Forschungseinladung vermieden werden sollte, es wird nämlich in gewisser Weise eine wirklich selbstbestimmte Entscheidung zumindest gefährdet.

4.2.4.5 Weitere Punkte:

Der Forderung, dass Minderjährige eine ihrem Alter angepasste Aufklärungsunterlage erhalten sollen, wird im vorliegenden Fall entsprochen. Es werden Bögen für die Altersgruppe älter als 15 Jahre, zwölf bis 15 Jahre, acht bis elf und jünger als acht Jahre angeboten, die für die jüngeren Kindern teils Illustrationen zur Veranschaulichung der Inhalte anbieten. Anzumerken wäre allerdings, dass sich der Aufklärungsbogen für Minderjährige, die älter als 15 Jahre sind, nur in der Anrede von dem der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten unterscheidet und somit die oben dargelegten kritischen Anmerkungen auch für diesen Bogen zutreffen. Ob die Gestaltung der Aufklärungsbögen für die einzelnen Altersgruppen jeweils wirklich altersgemäß ausfällt oder noch andere Altersklassen berücksichtigt werden müssten, war nicht Gegenstand der vorliegenden Analyse.

5 DISKUSSION

Ziel der Arbeit war es, anhand der Studie AIEOP-BFM ALL 2009 als Best-Practice-Modell das Spannungsverhältnis zwischen Anspruch und Wirklichkeit sowohl in Bezug auf die Forderungen, die an eine (schriftliche) Patienteninformation gestellt werden als auch auf das hohe Ideal einer autonomen Entscheidung deutlich zu machen

5.1 Literaturabgleich

Das Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009 beinhaltet nach dem Konzept einer Therapieoptimierungsstudie auch Elemente aus dem Bereich der Forschung, die nur unter genau geregelten Bedingungen ethisch legitim ist. Eine bedeutende Voraussetzung für die Forschung an Kindern wie auch für medizinische Eingriffe im Allgemeinen stellt die informierte Einwilligung der für sie stellvertretend (mit)entscheidenden Eltern/Erziehungsberechtigten dar, der eine umfassende ärztliche Aufklärung vorangehen muss.

Um zu verdeutlichen, welche Arten und Mengen an Informationen auf Eltern und gegebenenfalls ihre erkrankten Kinder im Laufe der Erkrankung und Therapie überhaupt zukommen, wurde der Versuch unternommen, alle aufklärungspflichtigen Inhalte dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung und Therapie folgend aufzulisten. Exemplarisch wurden zudem die Informationen aus dem Beipackzettel eines von zahlreichen (davon mind. 8 weitere Zytostatika) anderen Medikamenten aufgeführt, das in der laufenden Studie als „off-label“ Medikament Anwendung findet sowie für die Beantwortung der Studienfragen von zentraler Bedeutung ist und aus diesem Grund besondere Relevanz für die Aufklärung hat.

Angesichts der erschlagenden Fülle und Komplexität an Informationen zu nur einem einzigen der x möglichen Behandlungspfade stellt sich die Frage, wie und ob diese so aufbereitet und vermittelt werden können, dass die zentralen Inhalte am Ende verstanden wurden und zu einer informierten Entscheidung führen können. Darüberhinaus kommt in dieser besonderen Situation erschwerend hinzu, dass die Diagnose einer ALL bei einem Kind für die gesamte Familie eine außerordentliche Belastung und Überforderung darstellt (70).

Die bedeutendste Rolle bei einer Aufklärung kommt v.a. dem persönlichen Aufklärungsgespräch und dem Engagement des aufklärenden Arztes zu (35), doch trägt die schriftliche Patienteninformation ebenfalls zum Aufklärungsprozess bei. So konnte gezeigt werden, dass bei der elterlichen Entscheidung über die Teilnahme ihrer Kinder an einer Therapieoptimierungsstudie das Lesen der schriftlichen Patienteninformation maßgeblich das Verstehen zentraler Inhalte, wie z.B. das Recht auf Widerruf oder den Unterschied zwischen Standardtherapie und Studie, verbessert und somit entscheidend für das Zustandekommen eines informed consent sein kann (43, 45). Die schriftliche Patienteninformation kann zudem ein Aufklärungsgespräch vorbereiten, sie gibt die Möglichkeit, Inhalte zu rekapitulieren, weiterführende Informationen zu erhalten und verschiedene Optionen zu vergleichen, um so eine informierte Entscheidung treffen zu können. Dabei kommt es jedoch wesentlich auf die Qualität und Patientenausrichtung des schriftlichen Aufklärungsbogens an. Diese sind laut Studienlage insgesamt jedoch zumeist nicht zufriedenstellend gegeben (10, 16, 55, 77). So wird z.B. das Lesen und Verstehen von Aufklärungsmaterialien durch ihre zunehmende Länge und Komplexität kompromittiert (5, 7, 84). Dazu kommt, dass die schriftlichen Patienteninformationen nach zahlreichen Publikationen ein zu hohes Sprachniveau aufweisen. Dies führt dann in vielen Fällen mit dazu, dass ein nur unzureichendes Verständnis der für eine informierte Einwilligung wichtigen Inhalte erzielt wird (16, 56).

Im Bereich der Kinderonkologie zeigen gleichfalls verschiedene Untersuchungen, dass das Verständnis der für ihre Kinder über eine Studienteilnahme entscheidenden Eltern oft nur unbefriedigend ausfällt. So hatten z.B. teilweise bis zu 50% der befragten Eltern nicht verstanden, was eine Randomisierung ist (18, 60). Zudem mangelte es teils sogar an Verständnis darüber, dass ihre Kinder an einer Studie teilnehmen sollten oder Eltern gaben als Grund für ihre Einwilligung fehlende Alternativen, sowie die Hoffnung auf eine bessere Therapie innerhalb der Studie an (75).

Bei der Untersuchung der Aufklärungsbögen des Studienprotokolls AIEOP-BFM ALL 2009 nach inhaltlichen Kriterien zeigte sich, dass über einen Großteil der aufklärungspflichtigen Aspekte gut und ausführlich aufgeklärt wurde. Fünf Punkte (s. 4.2.3), durch die das Verständnis der Eltern/Erziehungsberechtigten beeinträchtigt werden kann, fielen jedoch als problematisch auf. Darunter fällt erstens die

unzureichende Unterscheidung in den Patienteninformationen zwischen Standardtherapie und Forschung, was jedoch als wichtiger, das grundsätzliche Verständnis verbessernder Faktor identifiziert wurde (60). Die mangelnde Unterscheidung mag teilweise im Konzept der Therapieoptimierungsstudien selbst begründet liegen, die auf den Ergebnissen aus Vorläuferstudien, neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen und auf Expertenmeinungen basierend weiterentwickelte Behandlungsmöglichkeiten prüfen. Diese werden jedoch nicht gegen die in früheren Studien etablierte Therapie, die vorerst als wissenschaftlich erprobte Standardtherapie gelten müsste, zweiarmig überprüft. Dies scheint an der Tatsache zu liegen, dass für eine zweiarmige Studie die Patientenzahlen nicht ausreichen (9, S. 324). Trotzdem dürfte den Eltern bzw. Erziehungsberechtigten für eine wirklich informierte Entscheidung die Information, dass das aktuelle Protokoll auch in seinem Kontrollarm – wenn auch geringfügig – Forschungsfragen verfolgt und als Maß der Evidenz vorerst das Vorläuferprotokoll betrachtet werden muss, nicht vorenthalten werden.

Daran schließt sich dann überlappend der zweite Punkt an, der die mangelnde bzw. fehlende Auftrennung der Aufklärungsinhalte nach Therapie auf der einen Seite und Forschung auf der anderen Seite betrifft. Diese explizite Auftrennung wird auch in entsprechenden Studien immer wieder empfohlen, um dadurch das Verständnis der Eltern zu verbessern (17, 75). Plausibel erscheint diese Forderung nicht zuletzt vor dem Hintergrund, dass eine informierte Entscheidung über eine Studienteilnahme nur möglich ist, wenn überhaupt verstanden werden konnte, welche Aspekte in den Bereich der Heilbehandlung einerseits und in den Bereich der Forschung andererseits fallen. Andernfalls kann es dann dazu kommen, dass Eltern einwilligen ohne überhaupt zu wissen, dass ihre Kinder an einer Studie teilnehmen sollen (17), was die ethische Legitimierung der Studie in Frage stellen würde.

Drittens fiel in der vorliegenden Untersuchung auf, dass auf mögliche Behandlungsalternativen lediglich auf der letzten der zwölf Seiten in zwei Sätzen hingewiesen wird, wodurch den Eltern kaum eine echte Wahl angeboten wird. Dies scheint auch nicht ernsthaft erwünscht zu sein, da der GBA die Krankenhäuser verpflichtet hat, möglichst viele Kinder in die Therapieoptimierungsstudien aufzunehmen und dies zur Voraussetzung für die Kostenübernahme durch die

Krankenkassen gemacht hat (38). Aus ethischer Sicht ist jedoch das bewusste Vorenthalten von Informationen nach Beauchamp und Childress als eine Form von Manipulation (6, S. 134) zu werten und steht einem informed consent entgegen, da die Komponenten der Freiwilligkeit und des Verständnisses beeinflusst bzw. beeinträchtigt werden (6, S. 120f).

Als vierter Punkt stellt sich ferner die ergänzungsfähige Darstellung der Nutzenpotenziale und Schadenrisiken heraus. Dies befindet sich in Übereinstimmung mit einer aktuellen Analyse von Aufklärungsunterlagen aus dem Jahr 2013 in Deutschland, nach der am schlechtesten die Qualitätskriterien des Bereiches „*Nutzen- und Schadenpotenziale des Studienvorhabens*“ umgesetzt werden. Danach macht ca. ein Drittel der analysierten Aufklärungsmaterialien keine Angaben zu Nutzen- und Schadenpotenzialen und legt nicht offen, ob es sich um eine fremd-, gruppen- oder eigennützige Studie handelt (48). Um im Hinblick auf das Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009 gerade über diese Frage Klarheit zu gewinnen, wurde in der vorliegenden Arbeit eine ausführliche Erörterung der verschiedenen Nutzenebenen vorgenommen. Hierbei wurde herausgestellt, dass der potentielle Eigennutzen, der dem einzelnen Kind durch eine Studienteilnahme entstehen kann, eher gering ausfällt, da auch innerhalb der normalen Krankenversorgung eine vergleichbare Therapie angeboten werden muss. Das Eigennutzenpotenzial durch die Teilnahme an den Randomisierungen wird zudem durch das Equipoise-Kriterium stark begrenzt. In dem Aufklärungsbogen zur Randomisierung R₁ werden zwar die Nutzenpotenziale nicht jedoch die möglichen Schadenrisiken genannt, was für eine sinnvolle Nutzen-Risiko-Abwägung der entscheidenden Eltern aber unentbehrlich wäre. Kein Eigennutzen entsteht daneben durch die Teilnahme an den Begleitforschungsprojekten, die im Gegenteil mit zusätzlichen Belastungen verbunden sind. Auch erfahren die Probanden nichts über Ergebnisse der Forschung während der laufenden Studie. Fällt die Chance auf einen Eigennutzen durch die individuelle Studienteilnahme insgesamt gering aus, ist dagegen jedoch ein nicht unerheblicher Gruppennutzen zu beobachten, der sich für das einzelne Kind durch die Teilnahme ehemals erkrankter Kinder sowie durch die Existenz der Studienstrukturen ergibt. Weiterhin kann ein Fremdnutzen auf verschiedenen Ebenen, wie von Seiten der Verwandten, beteiligten Ärzten bzw. Forschern, Krankenhaus, Krankenkassen, pharmazeutische Unternehmen etc., beobachtet werden.

Insgesamt wird der Darstellung von Nutzenpotenzialen sowie Schadenrisiken und Belastungen bzw. allgemein Vor- und Nachteilen einer Studienteilnahme in der vorliegenden Patienteninformation kaum Priorität eingeräumt, dabei werten Studienteilnehmer selbst dies als für sie wichtigen Teil der Aufklärung (28). Da diese Informationen aber für eine sinnvolle Chancen-Risiko-Abwägung essentiell erscheinen, droht dadurch auch die informierte Einwilligung gefährdet zu sein. Dabei ist laut aktueller Literatur die Mehrzahl der Eltern durchaus bereit über die Teilnahme ihrer Kinder – unabhängig von einem erwarteten Eigennutzen – positiv zu entscheiden, um den medizinischen Fortschritt zu begünstigen und anderen Kindern zu nützen (75). Um die Eltern in ihrer autonomen Entscheidung zu unterstützen, wäre eine detaillierte Darstellung der Nutzenchancen und Schadensrisiken, vorzugsweise mit Wahrscheinlichkeitsangaben, an prominenter Stelle im Aufklärungsdokument ethisch geboten.

Desweiteren ergab die vorliegende Analyse der Aufklärungsbögen viertens, dass Interessenkonflikte, deren Offenlegung auch in der Deklaration von Helsinki gefordert wird (Fassung aus dem Jahr 2008 und 2013), nicht thematisiert werden. Wie in dem entsprechenden Kapitel näher ausgeführt, wären z.B. Informationen zu der Beteiligung der behandelnden Ärzte an der Forschung oder auch zu der Verpflichtung der Krankenhäuser, möglichst viele Kinder in die Studie aufzunehmen, um die Kostenübernahme durch die Krankenkassen sicherzustellen (38) denkbar. In der überarbeiteten Version der Arbeitshilfe der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität wird nun sogar gefordert, die Interessen und institutionellen Verbindungen des Forschers ganz zu Beginn darzulegen (31). Dies dient sicherlich der Transparenz im Sinne der Deklaration von Helsinki, da diese Informationen für eine wirklich aufgeklärte Einwilligung nicht fehlen dürften.

Im zweiten Teil der Analyse fand eine Überprüfung nach formalen Kriterien statt, die ebenfalls einige Problemfelder zu Tage förderte (s. 4.2.4). Wie in der Literatur immer wieder kritisiert, zeichnen sich Aufklärungsbögen häufig durch ein zu hohes Sprachniveau aus, was auch im vorliegenden Fall zutrifft (44, 68, 73, 77, 103). Die analysierten Patienteninformationen für Eltern und Sorgeberechtigte des

Studienprotokolls AIEOP-BFM ALL 2009 weisen sowohl zahlreiche nicht weiter erläuterte medizinische Fachbegriffe wie auch Fremdwörter, die medizinischen Laien selbst mit durchschnittlichem Bildungsabschluss das Verständnis sehr erschweren müssen, auf. Auch wenn es widersprüchliche Daten gibt, was die Verbesserung des Verständnisses durch vereinfachte Sprache anbetrifft (5, 21), ziehen Patienten/Probanden selbst eine vereinfachte Form vor, die darüberhinaus mit weniger Angst und größerer Zufriedenheit assoziiert ist (19, 55). Anzumerken sei hier noch, dass mittlerweile das Bundesministerium für Bildung einige seiner Online-Inhalte in „leichter Sprache“ anbietet.

Neben der Laienverständlichkeit wurde als nächster Punkt die Länge, Übersichtlichkeit und Gliederung der vorliegenden Patienteninformation untersucht. Mit zwölf Seiten wird das untersuchte Dokument zwar noch der Angabe der Arbeitshilfe der Ethikkommission der Ärztekammer und der Medizinischen Fakultät der Universität Münster gerecht, jedoch nicht den Erkenntnissen, dass ein besseres Verständnis der Probanden bei einem noch weniger Seiten umfassenden Aufklärungsdokument erzielt werden kann (5). So erscheint dann auch die Forderung aus dem Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften und der Arbeitsgemeinschaft der Ethikkommissionen nach einem vier Seiten umfassenden Kerndokument und einem Begleitdokument für weitergehende Informationen plausibel (82). Dies hätte dann auch zur Folge, dass eine Priorisierung und Hervorhebung der Aufklärungsinhalte vorgenommen werden müsste, da die für eine informierte Entscheidung notwendigen Basisinformationen in dem Kerndokument zu finden sein müssten. Das vorliegende Aufklärungsdokument stellt sich im Gegensatz dazu als eher unübersichtlich dar, es findet keine Hervorhebung der wichtigsten und für die Eltern relevantesten Inhalte statt, die Seiten sind eng beschrieben und wenig ansprechend gestaltet, es gibt kaum Tabellen bzw. Schaubilder, die das Verstehen erleichtern könnten. Ein Inhaltsverzeichnis zur besseren Übersicht fehlt ebenfalls. (Positiv anzumerken wäre jedoch, dass durch separate Informationsbögen zu den Randomisierungen, Begleitforschung, Datenweitergabe und Schädelbestrahlung versucht wurde, das Hauptaufklärungsdokument zu vereinfachen.) Eine aktuelle Untersuchung von Tait et al aus dem Jahr 2013 belegt, dass eine übersichtlichere und optisch ansprechendere Gestaltung des Aufklärungsbogens ebenso wie eine

Veranschaulichung verschiedener Aspekte durch Schaubilder und Piktogramme mit einem besseren Verständnis der Aufklärungsinhalte seitens der Eltern einhergeht und zudem von der Mehrheit der befragten Eltern bevorzugt wird.

Ein weiteres identifiziertes Problemfeld berührt die Frage nach der Teilnahmebereitschaft bzw. Freiwilligkeit. Für einen informed consent ist es unerlässlich, dass die entscheidenden Personen verstehen können, dass sie eine freie Wahl haben und sich nicht zu einer Teilnahme gedrängt sehen. Indem jedoch die Frage nach der Teilnahmebereitschaft wie im vorliegenden Aufklärungsmaterial als Bitte formuliert wird, wird dadurch eine Aufforderung zur Teilnahme impliziert, was wiederum einer selbstbestimmten Wahl und Entscheidung entgegen stehen kann. Auf diesen in Patienteninformationen häufig zu findenden linguistischen „Fallstrick“ verweisen Ilić et al in ihrer Studie, in der Aufklärungsbögen einer linguistischen Analyse unterzogen wurden.

Zusammenfassend konnten bei der Analyse der Aufklärungsbögen verschiedene Problemfelder sowohl auf inhaltlicher als auch formaler Ebene identifiziert werden, die sich als Hindernisse auf dem Weg zu einer informierten Entscheidung erweisen können. Wie z.B. an der überarbeiteten Version der Arbeitshilfe der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität aus dem Jahr 2015 zu sehen ist, die ebenfalls eine Prioritätensetzung bei den in dieser Arbeit v.a. inhaltlich als eher vernachlässigt herausgestellten Themenpunkten vornimmt, scheint zunehmend eine Sensibilisierung für diese Problematik zu entstehen.

Trotzdem soll jedoch abschließend darauf hingewiesen werden, dass es bei dem vorliegenden Studienprotokoll samt Patienteninformation und Einwilligungserklärung um eine von Ethikkommission und dem zuständigen Bundesministerium zugelassene Studie handelt, die demzufolge den rechtlichen Bestimmungen entspricht. Die Möglichkeiten zur Verbesserung hin zu einer noch patientenorientierteren schriftlichen Aufklärung sollten dennoch nicht unberücksichtigt bleiben. Die Schwierigkeiten der Umsetzung in der klinischen Situation und die Auswirkungen auf eine autonome Entscheidung sollen im Folgenden näher betrachtet werden.

5.2 Autonomie, informed consent und Patientenaufklärung – ein Konflikt zwischen Anspruch und Wirklichkeit?

Aus dem bisher Gesagten wird deutlich, dass die Ansprüche, Bestimmungen und Forderungen, die an eine schriftliche Patientenaufklärung gestellt werden, vielgestaltig und zahlreich sind und das gesteckte Ziel hoch ist. Der Patient oder in diesem Fall seine Eltern sollen ein möglichst grundlegendes Verständnis der für eine autonome Entscheidung relevanten Inhalte erhalten, die ihnen im Fall der schriftlichen Patienteninformation in kurzer, einfacher und verständlicher, optisch ansprechender, übersichtlicher Art und Weise mit Hilfe von Tabellen und Schaubildern und möglichst ohne sprachliche Manipulationen präsentiert werden sollen. Im konkreten Fall handelt es sich dabei, wie im Kapitel 4.2.2.2 dargestellt wurde, um eine schier unüberschaubare Menge an aufklärungspflichtigen Informationen, die zudem aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes und der Therapie für den durchschnittlichen medizinischen Laien in kurzer Zeit kaum verständlich sein dürften. Neben dem Krankheitsbild, seiner Prognose, den diagnostischen Maßnahmen, dem therapeutischen Procedere mit all seinen Belastungen, Risiken, Nebenwirkungen und Spätfolgen, sollten auch die grundlegenden Aspekte der Studienteilnahme, wie ein möglicher Nutzen und für wen, Risiken, Randomisierungen, Unterschied zur Standardtherapie, Begleitforschungsprojekte, Interessenkonflikte, Widerrufsrecht und Alternativen etc. verstanden werden. Allein die Informationen des Beipackzettels zu einem einzigen Medikament sind so umfangreich, dass kaum vorstellbar ist, dass nur ein Teil dieser Fülle an Informationen erinnert werden kann. Studien haben dann auch nachgewiesen (s.o.), dass es häufig an einem Verständnis von wichtigen und für die Einwilligung relevanten Informationen mangelt (16, 18, 56, 60). Dazu kommt, dass sich die Eltern im betrachteten Fall in einer Ausnahmesituation befinden, die von Angst, Stress und Überforderung geprägt ist und zusätzlich durch den Mangel an Zeit und die Dringlichkeit des Therapiebeginns verschärft wird. Darüberhinaus ist für das Verständnis der Informationen natürlich auch von Bedeutung, welchen Bildungshintergrund, Erfahrungshorizont, sozialen Hintergrund, Sprache etc. die Aufzuklärenden mit sich bringen. Ist es unter diesen Umständen realistisch, dass eine schriftliche Patientenaufklärung die an sie gestellten Forderungen alle erfüllen und zu einem grundlegenden Verständnis beitragen kann oder müssen Kompromisse

eingegangen werden? Kann nun in dieser Situation der Anspruch einer autonomen Entscheidung, eines informed consent aufrecht erhalten werden?

Insgesamt ist auf die Frage, was überhaupt als selbstbestimmte Handlung zu gelten hat und unter welchen Voraussetzungen eine Handlung als autonom einzustufen ist, noch keine endgültige Antwort gefunden worden und die Debatten um die verschiedenen Autonomiekonzeptionen dauern weiter an (98, S. 14ff). Beauchamp und Childress versuchen sich in ihrer oben näher dargestellten Prinzipienethik bei ihrem Verständnis von Autonomie vor allem an der Praktikabilität im klinischen Alltag und an den alltäglichen Handlungen von „*normal agents*“ und „*normal choosers*“, die „*intentionally, with understanding and without controlling influences that determine their action*“ handeln, zu orientieren, wobei sie nur ein substantielles Maß an Verständnis und Freiheit fordern (6, S. 101f; 98, S. 17f). (s. a. Kapitel 4.1.3.2) Für einen informed consent als Ausdruck einer autonomen Handlung in der Medizin gelten nach Beauchamp und Childress als Voraussetzungen die Fähigkeit zu verstehen und zu entscheiden sowie die Freiwilligkeit des Entscheidens. Als weitere Elemente kommen das Verständnis der erläuterten relevanten Informationen sowie der empfohlenen Vorgehensweise und nachfolgend die Entscheidung und Autorisierung hinzu (6, S. 120f).

Jedoch kann zu Recht bezweifelt werden, ob dieser immer noch hohe Maßstab auch in Situationen, wie der eben beschriebenen realisierbar ist, in der eine Entscheidung in einem emotionalen Überforderungszustand, unter Zeitdruck und zusammen mit anderen getroffen werden muss, wodurch die Bedingungen eines „*normal choosers*“ und eines Patienten bzw. hier Eltern eines Patienten nicht mehr übereinstimmen (98, S. 18). Es scheint unter diesen Umständen eher ein kaum zu verwirklichendes Ideal zu sein, dass jede Einwilligung bei der Unmenge und Komplexität an zu verarbeitenden Informationen (und Emotionen) einer wirklich autonomen Handlung im Sinne eines informed consent entspricht. Wie bzw. kann dieser Konflikt aufgelöst werden?

Durch einseitige Betonung der Autonomie stiege auf der einen Seite in dieser Situation die Gefahr einer Überforderung der Eltern, wenn sie in ihren existentiellen Nöten allein gelassen werden (86, S. 177; 98, S. 19). Ein bloßes Abarbeiten der Informationspflicht

in all ihrer Komplexität würde kaum zu einer wirklichen Informiertheit führen, sondern eher zum genauen Gegenteil durch Erschöpfung, Abschalten und Resignation. Auch dadurch käme es zu einer Einschränkung mindestens einer der Voraussetzungen eines informed consent, der Fähigkeit zu verstehen und zu entscheiden.

Auf der anderen Seite wäre darüberhinaus auch verstärkt die Möglichkeit zur paternalistischen Lenkung bis hin zur Manipulation der elterlichen Entscheidung denkbar. Beides kann jedoch als Option nicht infrage kommen, wenn man den Anspruch einer autonomen Entscheidung und des Respekts vor der Autonomie nicht aufgeben möchte, und daher müssen nichtsdestotrotz Mittel und Wege gefunden werden, eine entsprechend der Situation möglichst selbstbestimmte Entscheidung zu erreichen. Dies wird nicht ohne Unterstützung und Fürsorge von Seiten der Ärzte und Pflegenden, die auf die Stärkung der Autonomie abzielen, möglich sein (86, S. 174). Auch Beauchamp und Childress räumen diesem Anspruch entscheidende Bedeutung ein, da für sie der Respekt vor der Autonomie einer Person untrennbar damit verbunden ist, den Patienten/Probanden durch entsprechende Informationen und Hilfestellungen zur Sicherstellung seines Verständnisses zu einer autonomen Entscheidung zu befähigen (6, S. 103). Verschiedene Autonomiekonzepte, die unter dem Begriff „relationale“ Autonomie zusammengefasst werden können, betonen dann auch die Wichtigkeit von sozialen Beziehungen für die Ausformung und Ausübung von Selbstbestimmung, wozu auch eine Arzt-Patient-Beziehung im deliberativen Sinn beitrüge (1, S. 48ff; 98, S. 18ff). So wird die Fähigkeit zur Autonomie in der Medizin oft erst durch ein respektvolles, ermutigendes und unterstützendes Verhalten des Arztes ermöglicht (98, S. 19). Dabei kommt dem ärztlichen Gespräch bei einer Aufklärung die entscheidende Rolle zu, doch da auch die schriftliche Patienteninformation einen maßgeblichen Teil zum Verständnis der relevanten Aufklärungsinhalte beitragen kann, ist es erforderlich, auch dort Anstrengungen hin zu einer patientenfreundlichen, d.h. wirklich das Verständnis fördernden Aufklärung zu unternehmen. Doch scheint es gerade vor dem Hintergrund der betrachteten Situation unwahrscheinlich, dass es die ideale Patienteninformation geben kann, die alle Forderungen gleich berücksichtigt, und eher realistischer, dass Kompromisse getroffen werden müssen. Dies mutet auch im Hinblick auf die teils widersprüchlichen Forderungen (z.B. umfassende Aufklärung versus Verständlichkeit; Übersichtlichkeit, Freiräume, Tabellen versus Seitenzahl;

ausreichende Bedenkzeit versus Dringlichkeit des Therapiebeginns, ...) und erschwerenden Umstände (hohe Komplexität des Studienprotokolls versus Forderung nach leichter Sprache,...) als das einzig realistische an.

Auch muss in der beschriebenen Situation evtl. neu diskutiert werden, was genau unter einem substantiellen Verständnis der Aufzuklärenden zu verstehen ist und eine Sensibilisierung für die beschriebene Problematik auf Seiten der aufklärenden Ärzte angestrebt werden. Darüberhinaus muss Aufklärung als dialogischer Prozess verstanden werden und darf nicht mit einem Gespräch abgehakt sein.

Will man also insgesamt dem Anspruch gerecht werden, dass ein informed consent nicht bloß eine rein formal-juristische Legitimation von medizinischen Maßnahmen oder Forschungsvorhaben ist, sondern einer autonomen Handlung entspricht, sollte das doch vorhandene Potenzial zur Unterstützung der Eltern ausgenutzt werden. Auch wenn bei vielen evtl. ein kaum ausreichend erscheinendes Verständnis erreicht werden kann, wird doch gerade auch im Bereich der Forschung Transparenz über alle für eine informierte Entscheidung notwendigen Inhalte geschuldet. Dazu zählen nicht zuletzt Informationen an prominenter Stelle zu Nutzenpotenzialen und Schadenrisiken, Alternativtherapien, Unterschiede zur Standardtherapie etc., die im vorliegenden Informationsmaterial teils verbesserungsfähig wären. Andernfalls droht auch die ethische Legitimierung von Forschung am Menschen, als deren Voraussetzung in allen diesbezüglichen Richtlinien, Codices und Gesetzen eine informierte Einwilligung gilt, in Frage gestellt zu sein. Daneben gilt es außerdem zu bedenken, dass langfristig nur durch einen transparenten Umgang das Vertrauen der Menschen und der Gesellschaft in Forschung und Medizin gestärkt werden kann (79, S. 51).

Obwohl der bestehende Konflikt zwischen Anspruch und Realisierbarkeit sicherlich nicht aufgelöst werden kann, scheint es jedoch nichtsdestotrotz ethisch geboten und für die ethische und rechtliche Legitimierung der Forschung an Kindern essentiell, die Eltern und soweit möglich auch die Kinder in ihrer Autonomie so zu stärken, dass sie sich ihrer Rechte auf eine freiwillige und selbstbestimmte Entscheidung bewusst werden und auf dem Weg zu einem informed consent Unterstützung und Hilfe erfahren. In einer Studie aus dem Jahr 2013 erinnerten sich knapp 30% der befragten Eltern vier

Jahre, nachdem ihre Kinder nach einem Studienprotokoll therapiert worden waren, nicht mehr daran, eine Einwilligung zur Teilnahme erteilt zu haben (75), was doch sehr problematisch erscheint.

Eltern sind im Normalfall die natürlichen Interessenvertreter ihrer Kinder, denen ihr Wohl am meisten am Herzen liegt. Eine Stärkung ihrer Autonomie nützt aus diesem Grund im Allgemeinen dem Kindeswohl am ehesten. Wie eine Studie aus dem Jahr 2012 zu zeigen scheint, ist für die Fähigkeit der Kinder mit den teils lebensbedrohlichen Bedingungen einer Krebserkrankung und der erforderlichen Behandlung psychologisch zurechtzukommen, wichtig, wie die Eltern die Situation bewältigen (41). Dies wiederum kann maßgeblich durch die Aufklärung, fürsorgliche Unterstützung und Einbindung der Eltern zur Stärkung ihrer Autonomie beeinflusst werden. Daneben kann bei allen Grenzen der Realisierbarkeit auch die schriftliche Patientenaufklärung hierzu beitragen. Welche Möglichkeiten zur Gestaltung von schriftlichen Patienteninformationen, die eine Verbesserung des Verständnisses zum Ziel haben, denkbar sind, soll weiter unten diskutiert werden.

5.3 Kindliche Autonomie und Beteiligung an medizinischen Entscheidungsprozessen

An dieser Stelle soll auch auf die Kapitel „Aufklärung von Minderjährigen“ und „Die kindliche Einwilligung“ verwiesen werden, in denen auf die rechtlichen Bestimmungen zur Aufklärung von Minderjährigen wie auch auf die kindliche Zustimmung (assent) im Forschungskontext schon kurz eingegangen wurde. Auch wenn die Eltern/Sorgeberechtigten die Entscheidung stellvertretend für ihre Kinder treffen und damit auch v.a. diejenigen sind, an die sich eine zur Autonomie befähigende Aufklärung richten muss, soll doch die kindliche Selbstbestimmung nicht gänzlich unbeachtet bleiben und Möglichkeiten der kindlichen Beteiligung am Entscheidungsprozess beleuchtet werden.

Insgesamt scheint die kindliche Selbstbestimmung ein bisher noch eher wenig bearbeitetes Thema in der Medizinethik zu sein (98, S. 20), wobei im Allgemeinen davon ausgegangen wird, dass Kinder die zur Autonomie befähigenden Fähigkeiten, die v.a. reife- und entwicklungsbedingt sind, noch nicht aufweisen und somit noch nicht

eigenverantwortlich und rechtlich bindend entscheiden können (23, S. 180). Da man jedoch Kindern die Teilhabe an sie betreffenden Entscheidungen nicht verwehren möchte, wurden in den letzten Jahrzehnten zunehmend Ansätze verfolgt, Kinder in Behandlungsentscheidungen mit einzubeziehen. Politisch bedeutsam war in diesem Zusammenhang die schon zitierte UN-Kinderrechtskonvention, die die Berücksichtigung des Kindeswillen in allen sie betreffenden Angelegenheiten einfordert und in Deutschland im Jahr 1990 ratifiziert wurde (23, S. 180). Als Möglichkeiten zur Beteiligung von Kindern an Entscheidungsprozessen, wurden die Konzepte der kindlichen Zustimmung, assent, bzw. der Ablehnung, dissent, vorgeschlagen. Die Eltern treffen hier stellvertretend für ihr Kind eine am Kindeswohl orientierte Entscheidung, wobei dem Kind insofern eine Mitbeteiligung zugestanden wird, als es altersgerechte Informationen erhält und sein assent bzw. dissent berücksichtigt werden muss (23, S. 181). So wurde in Deutschland im Arzneimittelgesetz die Pflicht zum Einholen der kindlichen Zustimmung und Beachtung des kindlichen dissent im Forschungskontext verbindlich geregelt (13) (§40(4)AMG).

Neben dem Konzept von assent und dissent gibt es weitere Ansätze, die sich mit dem Anspruch auf eine kindliche Beteiligung bei sie betreffenden medizinischen Entscheidungen auseinandersetzen (23, S. 181ff). Einige setzen z.B. auf einen familienorientierten Entscheidungsprozess, also einer gemeinsamen Einwilligung von Eltern und Kind (23, S. 183), was einem eher relationalen Ansatz entspricht. Dies scheint insgesamt vor dem Hintergrund, dass die Kompetenz von Kindern, selbstbestimmt zu entscheiden, ja erst durch respektvolle und ermutigende Beziehungen in der Familie ausgebildet werden kann, plausibel (98, S. 20).

Trotz der verschiedenen Konzepte zur Einbeziehung von Kindern sind jedoch bei Weitem nicht alle Fragen zur Ausgestaltung der kindlichen Einwilligung und zur praktischen Umsetzung beantwortet. Zu klären ist z.B. der Stellenwert von Autonomie in Relation zum Kindeswohl oder wie die individuelle kindliche Selbstbestimmungsfähigkeit zu bestimmen sei (23, S. 181). Auch bleiben Fragen zum moralischen Status des Kindes offen, deren Beantwortung von Wiesemann in dem Aufsatz „Der moralische Status des Kindes“ als essentiell für die Erarbeitung von

wirklich tragbaren und im medizinischen Alltag umzusetzenden Konzepten angesehen wird (97, S. 155).

Wenn man nun überlegt, wie die Selbstbestimmung von Kindern in der betrachteten Situation, die als schwerwiegend und akut lebensbedrohlich eingestuft werden muss, aussehen kann, fällt es schwer, der Schutzbedürftigkeit und dem Kindeswohl nicht Vorrang einzuräumen (23, S. 186). Jedoch steht der Einbindung von Kindern durch entsprechende Information und Aufklärung und durch das Bemühen um die kindliche Zustimmung sicher nichts im Wege. So werden dann auch im Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009 an den Bedürfnissen und Fähigkeiten der verschiedenen Altersgruppen orientierte Aufklärungsbögen angeboten. Im Forschungskontext und bei schon vorhandener Krankheitserfahrung des Kindes kann jedoch möglicherweise den kindlichen Ansichten und Entscheidungen mehr Gewicht eingeräumt werden. (Siehe gesetzliche Regelung zur Beachtung eines kindlichen dissent in §40 (4) Abs 3 AMG) Insgesamt sollte immer gelten, dass das Kind in seiner Eigenständigkeit und Würde als Person gesehen werden muss und seine Vorlieben, Äußerungen, Abneigungen etc. respektiert und berücksichtigt werden müssen (23, S. 185). Abhängig vom Schweregrad der Situation und den Auswirkungen der Entscheidungen kann Kindern je nach Alter und Reifegrad mehr oder weniger Selbstbestimmung sicher zugetraut werden. Dabei wird es jedoch erforderlich sein, Kriterien zu bestimmen, nach denen die Selbstbestimmungsfähigkeit von Kindern beurteilt werden kann. Darüberhinaus scheint es vor dem Hintergrund des Eingebundenseins des Kindes in den familiären Kontext auch ratsam, ärztlicherseits den innerfamiliären Dialog und einen das Kind einbindenden Entscheidungsprozess zu unterstützen.

5.4 Grenzen und Schwächen der Analyse

Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit wird sicherlich dadurch limitiert, dass es sich um die Analyse eines einzigen Studienprotokolls mit den dazugehörigen Patienteninformationen handelt. Zudem wurde nur auf die schriftlichen Aufklärungsdokumente für Eltern/Sorgeberechtigte fokussiert und die Bewertungen beruhen auf subjektiven Einschätzungen. Auch wäre es möglich und erforderlich, anhand von Elternbefragungen in Deutschland den wirklichen Grad an Verständnis zu

eruieren. An verschiedenen Stellen wäre eine Vertiefung der jeweiligen Themen (z.B. verschiedene Konzepte von Autonomie, relationale Autonomie, kindliche Selbstbestimmungsfähigkeit etc.) jeweils möglich gewesen, was jedoch über den Umfang der Arbeit hinausgegangen wäre.

Die vorliegende Analyse kann darüberhinaus nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erheben, möglich wäre z.B. eine umfassendere Analyse durch einen Lesbarkeitstest oder eine weitreichendere und genauere linguistische Analyse. Dies hätte jedoch den Rahmen dieser Arbeit, bei der es v.a. darum ging, Transparenz über aufzuklärende Inhalte und über das Dilemma zwischen Anspruch und Wirklichkeit in der Aufklärung zu erzielen, gesprengt. Hier wurde nun exemplarisch die Problematik der schriftlichen Aufklärungsbögen, die in der Literatur immer wieder dargestellt wird und sich in einer Vielzahl von Patienteninformationen wieder findet, anhand der Aufklärungsmaterialien zu der größten und sehr professionellen sowie sorgsam konzipierten Therapieoptimierungsstudie der Kinderonkologie in Deutschland sichtbar gemacht. Manche der kritisierten Defizite mögen dabei sicherlich durch das persönliche ärztliche Aufklärungsgespräch wieder ausgeglichen werden, dem bei dem Verständnis der Aufklärungsinhalte seitens der Patienten/Probanden bzw. deren Eltern die größte Bedeutung zugemessen wird. Durch die alleinige Analyse der schriftlichen Aufklärungsmaterialien wird also nur ein Teil des Aufklärungsprozesses abgebildet. Um ein vollständiges Bild zu erhalten, sind weitere Untersuchungen v.a. auch im deutschen Sprachraum wünschenswert. Auch wäre eine stärkere Einbindung von Patienten in die Gestaltung von Patienteninformationen denkbar.

5.5 Überlegungen zur Gestaltung von Patienteninformationen

Aufklärungsbögen und Einwilligungserklärungen sollen also möglichst nicht primär der rechtlichen Absicherung dienen, sondern Patienten/Probanden und in diesem Fall Eltern so informieren, dass die für einen informed consent relevanten Inhalte verstanden werden können. Dabei sollte angesichts der Fülle und Komplexität der aufklärungspflichtigen Inhalte eine Möglichkeit gefunden werden, Eltern weder durch zu viele Informationen geradezu zu erdrücken noch durch zu wenige Informationen eine informierte Entscheidung zu gefährden (53).

Eine Vielzahl von Studien (s.u.) haben die formalen Kriterien untersucht, welche zu einem besseren Verständnis auf Seiten zu informierenden Personen führen. So konnte gezeigt werden, dass die Länge des Aufklärungsdokuments insofern eine Rolle spielt, als kürzere Fassungen eher vollständig gelesen wurden und die Inhalte besser verstanden werden konnten (5, 84, 87). Auch das Sprachniveau bzw. die Lesbarkeit spielt verständlicherweise eine große Rolle, so erschwert z.B. ein Lesbarkeitsniveau, das sich über einem „8th grade level“ (des amerikanischen Bildungssystems) befindet, das Verstehen der Aufklärungsinhalte (5, 87). Patienten selbst ziehen eine vereinfachte Sprache vor (19, 55), das Vermeiden bzw. Erläutern von Fremd- und Fachwörtern, eher kurze Wörter und Sätze und vertraute Formulierungen erscheinen ebenfalls plausibel für ein besseres Verständnis (55). Desweiteren können Maßnahmen, die die Gliederung, Übersichtlichkeit und Optik des Dokumentes verbessern, ebenfalls das Lesen und Verständnis erleichtern (87). Hierunter fallen z.B. Schaubilder, Tabellen, Piktogramme, aussagekräftige Überschriften, Absätze, Abstände, Schriftgröße, Hervorhebung wichtiger Inhalte, Inhaltsverzeichnis, Rand für Notizen etc. Zur besseren Übersichtlichkeit könnte außerdem der Vorschlag der SAMW und AGEK, die Aufklärungsinhalte in einem Kern- und einem Begleitdokument für weiterführende Informationen anzubieten, Berücksichtigung finden (82). Ferner gilt es problematische, irreführende Sprachmuster zu vermeiden, wie sie z.B. von Ilić, N & Hurst, SA et al 2013 beschrieben wurden.

An inhaltlichen Kriterien, die mit einem besseren Verständnis einhergehen, wird immer wieder der Aspekt der klaren Hervorhebung der Unterschiede zwischen Heilbehandlung auf der einen Seite und Forschung auf der anderen Seite genannt (17, 60, 75). Teils wird vorgeschlagen, erst eine Aufklärung zur Standardtherapie und dann im weiteren Verlauf zu den Forschungsaspekten anzubieten (31; 55). Insgesamt müssen sich laut SAMW und AGEK die Aufklärungsinhalte an den Bedürfnissen der teilnehmenden Personen ausrichten, wobei dann Priorität Informationen über folgende Aspekte des Forschungsprojekts haben sollen: „*Warum sollte ich teilnehmen? Was habe ich für Vor- und Nachteile? Was ändert sich, wenn ich an diesem Forschungsprojekt teilnehme?*“ (82). Von besonderem Interesse für die aufzuklärenden Personen sind v.a. die Hauptrisiken, -belastungen und Nebenwirkungen, sowie ferner die Frage, welche Effekte bzw. Konsequenzen für den Alltag und die Zukunft zu erwarten sind (28).

Eltern selbst äußerten in einer Studie aus dem Jahr 2007 von Eder, ML et al, dass der Aspekt der Freiwilligkeit der Studienteilnahme mehr herausgestellt werden müsse.

Den Aufklärungsprozess an sich betreffend existieren Vorschläge auch von Eltern, dass mehr Zeit für eine Entscheidung gewährt werden und das Verständnis durch Rückfragen im Aufklärungsgespräch überprüft werden sollte (27, 55). Zudem wurde eine Vorgehensweise empfohlen, bei der die aufklärungspflichtigen Informationen nicht nur in einem Aufklärungsgespräch, sondern gestaffelt über mehrere Gespräche vermittelt wurden, was zu einem besseren Verständnis der Aufklärungsinhalte seitens der Eltern von an Leukämie erkrankten Kindern beitrug (3). Ein weiterer Punkt betrifft die Einbindung von Patienten/Eltern in die Gestaltung von Aufklärungsmaterialien. In ihrem aktuellen Report, der die Ergebnisse der Evaluierung des National Institute for Health Research (NIHR) Clinical Research Network: Children Consumer Involvement Strategy 2013-2014 zusammenfasst, zeigen Wallace und Eustace u.a. die positiven Auswirkungen einer aktiven Einbindung von Jugendlichen und Eltern in die Gestaltung von Patienteninformationen und studienspezifischen Maßnahmen auf. Von Seiten der Studiengruppen wurde danach das Engagement der Patienten/Eltern als größtenteils positiv für den Consent/Assent-Prozess, die Compliance und damit auch den Studienerfolg im Allgemeinen bewertet (91).

Alle diese vielen Ansätze für sich sind sicherlich für eine Verbesserung der Aufklärung geeignet, trotzdem wird auch klar, dass ein Zusammenwirken von verschiedenen Aspekten – sowohl die schriftliche Patienteninformation als auch das Aufklärungsgespräch betreffend – den größten Effekt auf das Verständnis erzielen kann. Dabei darf jedoch auch nicht das Kriterium der Praktikabilität im klinischen Alltag außer Acht gelassen werden, dem sicher einige Kompromisse in der Umsetzung geschuldet werden müssen. Will man aber der Forderung nach einer autonomen Entscheidung wirklich nachkommen, müssen weitere Anstrengungen unternommen werden, um den Eltern zu einem besseren Verständnis zu verhelfen. Dabei wäre im konkreten Fall hilfreich, die Patienteninformation mindestens so zu gestalten, dass sie zur wirklichen Information und Aufklärung der Mehrzahl der Eltern beiträgt und einen Teil der für eine Entscheidung relevanten Inhalte nicht auslässt.

Im konkreten Fall der Aufklärungsmaterialien zum Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009 wären verschiedene Möglichkeiten zur Entwicklung hin zu einem wirklich patientenfreundlichen Dokument denkbar. Zum einen wäre es sicherlich sinnvoll, die Vorschläge bezüglich der formalen Kriterien, die innerhalb von diversen Studien (s.o.) auf ihre Effektivität hin überprüft wurden, auch hier umzusetzen. Dazu zählte z.B. eine Überarbeitung des Textes mit dem Ziel die Lesbarkeit zu verbessern, was durch das Vermeiden von Fremd- und Fachwörtern sowie linguistischen „*Fallstricken*“ (51), die Überprüfung des Textes durch einen Lesbarkeitstest, die Verwendung von vertrauten Formulierungen und unter Zuhilfenahme von geeigneten Tabellen, Schaubildern und Piktogrammen erreicht werden könnte. Was die Optik der Patienteninformation anbetrifft, bestünde auch da sicher Verbesserungsbedarf. Bisher sind die Seiten eng beschrieben und subjektiv wenig ansprechend gestaltet. Ein größerer Rand evtl. für Notizen oder auch für eine kurze prägnante Zusammenfassung des im Text umfangreicher beschriebenen Inhaltes, mehr Freiräume, die Hervorhebung besonders wichtiger Inhalte, evtl. auch durch Farbe, könnten dazu beitragen, dass Patienteninformationen eher gelesen und Inhalte besser verstanden und erinnert werden können. Dadurch käme es natürlich insgesamt zu einer höheren Anzahl von Seiten, was ja eigentlich vermieden werden sollte. Dies könnte z.B. dadurch gelöst werden, dass man die wichtigsten, d.h. für eine informierte Entscheidung relevantesten, Inhalte in einem nur wenige Seiten umfassenden Kerndokument mit Verweisen auf ein umfangreicheres Begleitdokument organisiert. Damit könnte dann verschiedenen Informationsbedürfnissen begegnet werden, ohne gleich von vorneherein die Eltern durch nur ein, dafür aber mit Informationen überfrachtetes, Dokument zu überfordern.

Im Hinblick auf Transparenz wäre es inhaltlich sinnvoll die kritischen Aspekte, die bisher eher zu kurz kommen (s.o.), an prominenter Stelle anzubieten. So könnten die Eltern z.B. gleich auf der ersten Seite darüber informiert werden, welcher Nutzen und für wen und wie wahrscheinlich durch eine Studienteilnahme zu erwarten wäre. Außerdem sollte gleich am Anfang darauf verwiesen werden, dass die Therapie innerhalb der Studie erfolgen kann, die Teilnahme jedoch freiwillig und jederzeit ohne negative Konsequenzen widerrufbar ist und bei Nichtteilnahme eine vergleichbar effektive Therapie zur Verfügung steht. Zudem sollte auf die Unterschiede zwischen Standardtherapie und Forschung eingegangen werden, sowie darauf, was auch innerhalb

der Studie der reinen Heilbehandlung und was der Forschung dient. Dadurch könnte das Verständnis der Eltern verbessert werden (17, 60, 75). Für Eltern weiterhin besonders von Interesse sind neben den Heilungsaussichten auch Informationen darüber, welche Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie auf das Leben der Familie und der Kinder zu erwarten sind und wie diesen zu begegnen ist, sowie natürlich die Hauptbelastungen, -risiken und Nebenwirkungen. Dazu kommt dann noch eine unglaubliche Menge an weiteren Informationen, die im Kapitel 4.2.2.2 detailliert aufgeführt wurden. Neben der Organisation der entsprechenden Aufklärungsinhalte in ein Kern- und Begleitdokument, bestünde ergänzend zu der Verbesserung der schriftlichen Patienteninformation auch die Möglichkeit den Aufklärungsprozess an sich zu entzerren und mehrere „Aufklärungstermine“ im Verlauf anzubieten sowie den Eltern genügend Bedenkzeit für eine Entscheidung einzuräumen. Auch wenn das sicherlich im klinischen Alltag nicht so leicht umzusetzen wäre, sollte doch klar sein, dass Aufklärung ein kontinuierlicher Prozess ist und nicht mit einem Termin abgehakt sein darf. Im vorliegenden Fall schiene es z.B. auch möglich bzw. sinnvoll den Eltern bzw. Minderjährigen bei Zuordnung zu einer Risikogruppe gesonderte Informationen in schriftlicher Form zu der Behandlung nach dem jeweiligen Therapiearm einschließlich der erforderlichen Medikamente anzubieten. Schließlich stehen im Laufe der Behandlung immer wieder Therapieschritte an, die teils mit einem lebensbedrohlichen Risiko einhergehen und der Aufklärung bedürfen. Weiterhin scheint teilweise auch eine verstärkte Einbindung von jungen Patienten/Eltern in die Gestaltung von Patienteninformationen sinnvoll und erfolgversprechend (91). Insgesamt sind verschiedene Maßnahmen zur Verbesserung der vorliegenden Patienteninformation denkbar und sinnvoll, um das Lesen und nachfolgende Verstehen zu erleichtern. Dadurch können die Eltern in ihrer Autonomie gestärkt werden und eher einen wirklich informed consent treffen. Dies ist nicht nur zur ethischen Legitimierung von Forschung an Menschen erforderlich, sondern der Respekt vor der Autonomie einer Person stellt darüberhinaus nach Beauchamp und Childress eine berufliche Verpflichtung im Gesundheitswesen dar. Das bedeutet jedoch konkret:

„(...) *respect involves respectful action, not merely a respectful attitude*“ (6, S. 103).

6 FAZIT

Die Behandlung von krebskranken Kindern in Therapieoptimierungsstudien hat seit ihren Anfängen große Erfolge erzielen können und die Überlebensraten immer weiter verbessert. TOS stellen bis heute das zentrale Versorgungs- und Organisationsinstrument in der pädiatrischen Onkologie dar und schließen über 90% der an Malignomen erkrankten Kinder und Jugendlichen in 23 überregionale, multizentrische Studien ein (20). Die Studie AIEOP-BFM ALL 2009 zur Behandlung an ALL erkrankten Kindern und Jugendlichen stellt dabei die größte kideronkologische Studie an Minderjährigen in Deutschland dar und bietet eine auf den neuesten Erkenntnissen beruhende sowie auf die individuellen Risikoprofile abgestimmte Therapie, die darüberhinaus verschiedene Forschungsfragen verfolgt.

Als Voraussetzung eines medizinischen Eingriffs/Behandlung sowie jedweder Maßnahme im Rahmen von medizinischer Forschung am Menschen gilt, sowohl nach rechtlichen wie auch ethischen Bestimmungen, die informierte Einwilligung (informed consent), die sich auf das Selbstbestimmungsrecht gründet (63). Daraus resultiert ärztlicherseits eine Aufklärungspflicht, die dem Patienten/Probanden eine autonome Entscheidung ermöglichen soll. Aufklärung muss dabei in einem ärztlichen Gespräch erfolgen und wird durch schriftliche Informationen ergänzt bzw. unterstützt. Eltern übernehmen die Rolle als stellvertretende Entscheidungsträger für ihre Kinder.

Die Forderungen, die an eine (schriftliche) Aufklärung gestellt werden, sind vielgestaltig und zahlreich und das gesteckte Ziel eines zur Autonomie befähigenden Verständnisses der Aufklärungsinhalte hoch. Dieser Anspruch trifft im Kontext des Studienprotokolls AIEOP-BFM ALL 2009 nun auf eine hochkomplexe Situation. Neben dem sehr heterogenen Krankheitsbild der ALL, dem Mangel an Zeit durch die Dringlichkeit eines Therapiebeginns und der Ausnahmesituation, in der sich Eltern und Kinder befinden, trägt die Komplexität des Studienprotokolls mit erheblichen Forschungsanteilen zu einer Konstellation bei, in der Aufklärung umso wichtiger, allerdings auch umso schwieriger wird. Auch die Gestaltung von schriftlichen Patienteninformationen bildet bei der Fülle und Komplexität der aufklärungspflichtigen Inhalte eine enorme Herausforderung.

In dieser Arbeit wurde der Versuch unternommen, das Spannungsverhältnis zwischen Anspruch und Wirklichkeit im Kontext der schriftlichen Patienteninformationen zum Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009 beispielhaft deutlich zu machen und die Konsequenzen für eine autonome Entscheidung auszuloten. Es wurde herausgestellt, dass einige der für ein besseres Verständnis relevanten Informationen in den Aufklärungsbögen sowie relevante formale Kriterien noch kaum berücksichtigt werden. Dabei handelt es sich inhaltlich um 1. Behandlungsstandard, 2. Trennung der Aufklärungsinhalte nach Heilbehandlung und Forschung, 3. Behandlungsalternativen, 4. Nutzen, Vor- und Nachteile einer Studienteilnahme und 5. Interessenkonflikte.

Andererseits wurde jedoch auch herausgestellt, dass im vorliegenden Fall insgesamt eine kaum zu begrenzende Informationsflut eine vollständige und ideale Aufklärung unmöglich macht. Bei so umfangreichen Studien wie der betrachteten werden somit bei der Fülle an Aufklärungsinhalten sicherlich auch Kompromisse erforderlich sein. Dazu erscheint als erster Schritt die Sensibilisierung für die beschriebene Problematik notwendig.

Nichtsdestotrotz sollte das vorhandene Verbesserungspotenzial zur Gestaltung von Patienteninformationen genutzt werden, wie z.B. durch ein niedrigeres Sprachniveau, eine die Lesbarkeit erleichternde Form, aber auch durch gestaffelte Informationen, repetitive Thematisierung oder einen modularen Aufbau. Auch sollte über eine zeitliche und inhaltliche Prioritätensetzung nachgedacht werden. Insgesamt könnte so das Verstehen der Inhalte und nachfolgend eine autonome Entscheidung und Einwilligung zumindest erleichtert werden. Dies scheint vor dem Hintergrund der Forderungen nach Autonomie und Transparenz sowie der Legitimierung von Forschung am Menschen und insbesondere an Kindern unerlässlich.

7 Literaturverzeichnis

1. Ach JS, Schöne-Seifert B (2013). Relationale Autonomie. Eine kritische Analyse. In: Wiesemann C, Simon A (Herausgeber). Handbuch Patientenautonomie: Theoretische Grundlagen - Praktische Anwendungen. mentis Verlag, Münster.
2. AIEOP-BFM ALL (2009). Internationales kooperatives Behandlungsprotokoll für Kinder und Jugendliche mit akuter lymphoblastischer Leukämie. Fassung für BFM-Teilnehmerkliniken in Deutschland, Version 1.1.1, 14.04.2010. Homepage: http://www.bfm-international.org/aieop/aieop_index.html
3. Angiolillo AL, Simon C, Kodish E, Lange B, Noll RB, Ruccione K (2004) Staged informed consent for a randomized clinical trial in childhood leukemia: impact on the consent process. *Pediatr Blood Cancer* 42:433-7.
4. Bayertz K (1991). Wissenschaft, Technik und Verantwortung. Grundlagen der Wissenschafts- und Technikethik. In: Bayertz K (Herausgeber). *Praktische Philosophie Grundorientierungen angewandter Ethik*. Rowohlt, Reinbek. S. 173-209.
5. Beardsley E, Jefford M, Mileskin L (2007) Longer consent forms for clinical trials compromise patient understanding: so why are they lengthening? *J Clin Oncol* 25:e13-4.
6. Beauchamp JF, Childress TL (2009). *Principles of Biomedical Ethics* 6.Ausgabe. Oxford University Press, New York, Oxford.
7. Berger O, Gronberg BH, Sand K, Kaasa S, Loge JH (2009) The length of consent documents in oncological trials is doubled in twenty years. *Ann Oncol* 20:379-85.
8. Boos J (2010). Europäische Rahmenbedingungen der Arzneimittelforschung für Kinder - Ursachen und Folgen. In: Marckmann G, Niethammer D (Herausgeber). *Ethische Aspekte der pädiatrischen Forschung*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln. S. 67-75.
9. Boos J (2014). Wie nutzen Therapieoptimierungsstudien? Eine Analyse des Nutzenbegriffs im Kontext pädiatrischer Versorgungsforschung. In: von Eiff W (Herausgeber). *Ethik und Ökonomie in der Medizin*. 1. Ausgabe. medhochzwei Verlag, Heidelberg. S. 306-57.
10. Brehaut JC, Carroll K, Elwyn G, Saginur R, Kimmelman J, Shojania K (2012) Informed consent documents do not encourage good-quality decision making. *J Clin Epidemiol* 65:708-24.
11. Bundesärztekammer (1990) Empfehlungen zur Patientenaufklärung. *Deutsches Ärzteblatt* 87:39.
12. Bundesärztekammer (2011). (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung der Beschlüsse des 114.

Deutschen Ärztetages 2011 in Kiel. [abgerufen am: 10.01.2013]; verfügbar unter: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=1.100.1143>.

13. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 17. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2222) geändert worden ist (2014).

14. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (2007). Übereinkommen über die Rechte des Kindes. UN-Kinderrechtskonvention im Wortlaut mit Materialien. [abgerufen am: 13.03.2014]; verfügbar unter: <http://www.auswaertiges-amt.de/cae/servlet/contentblob/358176/publicationFile/3609/UNkonvKinder1.pdf>.

15. Bundesministerium für Gesundheit (2013). Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten (Patientenrechtegesetz). G. v. 20.2.2013 BGBl. I, Nr.9 S.277 § 630a Absatz 2. Bonn (2013). [abgerufen am: 18.11.2015]; verfügbar unter http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//%255B@attr_id=%2527bgb1113s0277.pdf%2527%255D#_bgbl__%2F%2F%255B%40attr_id%3D%27bgb1113s0277.pdf%27%5D__1447863093268

16. Cahana A, Hurst SA (2008) Voluntary informed consent in research and clinical care: an update. *Pain Pract* 8:446-51.

17. Chappuy H, Baruchel A, Leverger G, Oudot C, Brethon B, Haouy S (2010) Parental comprehension and satisfaction in informed consent in paediatric clinical trials: a prospective study on childhood leukaemia. *Arch Dis Child* 95:800-4.

18. Chappuy H, Bouazza N, Minard-Colin V, Patte C, Brugieres L, Landman-Parker J (2013) Parental comprehension of the benefits/risks of first-line randomised clinical trials in children with solid tumours: a two-stage cross-sectional interview study. *BMJ Open* 3.

19. Coyne CA, Xu R, Raich P, Plomer K, Dignan M, Wenzel LB (2003) Randomized, controlled trial of an easy-to-read informed consent statement for clinical trial participation: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 21:836-42.

20. Creutzig U, Klusmann J-H (2004). Chronik der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Herausgegeben von der GPOH und dem Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. [abgerufen am: 16.01.2015]; verfügbar unter: http://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e2260/e2298/e64666/e64672/Chronik_POH_Deutschland_200405_20060531_ger.pdf.

21. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Divers SG (1998) Informed consent for clinical trials: a comparative study of standard versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst* 90:668-74.

22. Deutsche Krebsgesellschaft, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (2008). Akute lymphoblastische (ALL) und akute myeloische (AML) Leukämie im Kindesalter. [abgerufen am: 03.05.2011]; verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-014.html>.
23. Dörries A (2013). Zustimmung und Veto. Aspekte der Selbstbestimmung im Kindesalter. In: Wiesemann C, Simon A (Herausgeber). Handbuch Patientenautonomie Theoretische Grundlagen - Praktische Anwendungen. mentis Verlag GmbH, Münster. S. 180-9.
24. Drugs.com (2014). Daunorubicin. [abgerufen am: 11.7.2014]; verfügbar unter: <http://www.drugs.com/pro/daunorubicin.html>.
25. Druml C (2010). Ethikkommissionen und medizinische Forschung. Ein Leitfaden für alle an medizinischer Forschung Interessierte. 1. Ausgabe. Facultas Universitätsverlag, Wien.
26. Eden T (2010) Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treat Rev* 36:286-97.
27. Eder ML, Yamokoski AD, Wittmann PW, Kodish ED (2007) Improving informed consent: suggestions from parents of children with leukemia. *Pediatrics* 119:e849-59.
28. el-Wakeel H, Taylor GJ, Tate J (2006) What do patients really want to know in an informed consent procedure? A questionnaire-based survey of patients in the Bath area. *UK J Med ethics*:612-6.
29. EMA (2008). Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Final version 2008. [abgerufen am: 25.02.2013]; verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/docs/paeds_ethics_consultation20060929_en.pdf.
30. Emanuel EJ, DF T (2008). The concept of conflict of interest Ausgabe. Emanuel EJ, Grady CC, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler DD, editors. Oxford University Press, USA.
31. Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät Westfälische Wilhelms-Universität Münster. Arbeitshilfe zur Erstellung von Aufklärungs- und Einwilligungsunterlagen für klinische Studien. [abgerufen am: 15.07.2014]; verfügbar unter: http://campus.uni-muenster.de/fileadmin/einrichtung/ethikkommission/Unterlagen_fuer_Antragssteller/Inhalte_der_PAE_final.pdf.

überarbeitete Version:

- http://campus.uni-muenster.de/fileadmin/einrichtung/ethikkommission/Unterlagen_Antragsteller_AMG/PAE-Checkliste.pdf [abgerufen am: 04.12.2015]
32. Europäisches Parlament (2001). Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. [abgerufen am: 25.02.2013]; verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0020:20070126:DE:PDF>
33. Europäisches Parlament (2006). Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. [abgerufen am: 25.02.2013]; verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf
34. Europäisches Parlament (2014). Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG vom 16. April 2014. [abgerufen am: 08.12.2014]; verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32014R0536>.
35. Flory J, Emanuel E (2004) Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 292:1593-601.
36. Freedman B (1987) Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 317:141-5.
37. Fried C (1974). *Medical experimentation. Personal integrity and social policy.* Ausgabe. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, Oxford.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Richtlinie zur Kinderonkologie, KiOn-RL) in der Fassung vom 1. Mai 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4997), in Kraft getreten am 1. Januar 2007, zuletzt geändert am 6. November 2013, in Kraft getreten am 1. Januar 2014. BAnz AT 06122013 B4.
39. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) [abgerufen am: 09.06.2015]; verfügbar unter: http://www.kinderkrebsinfo.de/services/glossar/index_ger.html?selected=T#_therapieop-timierungsstudie.

40. Gökbuget N, Hoelzer D (1999). Akute lymphatische Leukämie. In: Alexander K, Daniel WG, Diener H-C, Freund M, Köhler H, Matern S, et al. (Herausgeber). Thiemes Innere Medizin TIM. Thieme, Stuttgart, New York. S. 871-80.
41. Graf A, Bergstraesser E, Landolt MA (2013) Posttraumatic stress in infants and preschoolers with cancer. *Psychooncology* 22:1543-8.
42. Greaves M (2006) Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 6:193-203.
43. Greenley RN, Drotar D, Zyzanski SJ, Kodish E (2006) Stability of parental understanding of random assignment in childhood leukemia trials: an empirical examination of informed consent. *J Clin Oncol* 24:891-7.
44. Grossman SA, Piantadosi S, Covahey C (1994) Are informed consent forms that describe clinical oncology research protocols readable by most patients and their families? *J Clin Oncol* 12:2211-5.
45. Hazen RA, Drotar D, Kodish E (2007) The role of the consent document in informed consent for pediatric leukemia trials. *Contemp Clin Trials* 28:401-8.
46. Hoffmann M (2009). Begriffliche Definitionen und Klärungen: Zur Einführung. In: Boos J, Merkel R, Raspe H, Schöne-Seifert B (Herausgeber). Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen Abwägung, Equipoise und normative Grundlagen. Deutscher Ärzteverlag, Köln. S. 1-12.
47. Hoffmann M, Schöne-Seifert B (2010). Potenziell eigennützige Forschung an Kindern: Kriterien ethischer Zulässigkeit. In: Marckmann G, Niethammer D (Herausgeber). Ethische Aspekte der pädiatrischen Forschung. Deutscher Ärzte Verlag, Köln. S. 19-35.
48. Hüppe A, Dziubek K, Raspe H (2014) Zum Verbesserungspotenzial schriftlicher Aufklärungsmaterialien zu (bio)medizinischen Forschungsvorhaben – Empirische Analyse von Antragsunterlagen einer Forschungsethikkommission. *ethik Med*:211-24.
49. Hüppe A, Raspe H (2009). Analyse und Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen aus klinischer Forschung. In: Boos J, Merkel R, Raspe H, Schöne-Seifert B (Herausgeber). Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen Abwägung, Equipoise und normative Grundlagen. Deutscher Ärzteverlag Köln. S. 13-52.
50. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (1996). ICH harmonised tripartite guideline, guideline for good clinical practice E6(R1)[abgerufen am: 02.10.2015]; verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf.

51. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (2000). ICH harmonised tripartite guideline clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11, current Step 4 version, dated 20 July 2000. [abgerufen am: 03.12.2014]; verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf.
52. Ilić N, Auchlin A, Hadengue A, Wenger A, Hurst SA (2013) Informed Consent Forms in Oncology Research: Linguistic Tools Identify Recurrent Pitfalls. *AJOB Primary Research* 4:39–54.
53. Isles AF (2013) Understood consent versus informed consent: a new paradigm for obtaining consent for pediatric research studies. *Front Pediatr* 1:38.
54. Jachertz N (2007) Nürnberger Kodex: Zehn Gebote für die Forschung. *Dtsch Arztebl Int* 104:A-2247.
55. Jefford M, Moore R (2008) Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *Lancet Oncol* 9:485-93.
56. Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC (2001) Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet* 358:1772-7.
57. Kaatsch P, Spix C (2014). German Childhood Cancer Registry - Report 2013/14 (1980-2013). [abgerufen am: 08.12.2014]; verfügbar unter: http://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkr/pdf/jb/jb2013_2014/jb2014_s.pdf
58. Katzenmeier C (2013). Ärztliche Aufklärung. In: Wiesemann C, Simon A (Herausgeber). *Handbuch Patientenautonomie Theoretische Grundlagen - Praktische Anwendungen*. mentis Verlag GmbH, Münster. S. 91-105.
59. Klemperer D (2011). Was ist ein Interessenkonflikt und wie stellt man ihn fest? In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig W-D (Herausgeber). *Interessenkonflikte in der Medizin Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Springer, Berlin, Heidelberg. S. 11-25.
60. Kodish E, Eder M, Noll RB, Ruccione K, Lange B, Angiolillo A (2004) Communication of randomization in childhood leukemia trials. *JAMA* 291:470-5.
61. Kölch M (2003). Aufklärung bei klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen. In: Wiesemann C, Dörries A, Wolfslast G, Simon A (Herausgeber). *Das Kind als Patient Ethische Konflikte zwischen Kindeswohl und Kindeswille*. Campus Verlag, Frankfurt, New York. S. 59-69.
62. Kurz R (2010). Anforderungen an Ethik-Kommissionen für die Beurteilung pädiatrischer Forschungsprojekte. In: Marckmann G, Niethammer D (Herausgeber). *Ethische Aspekte der pädiatrischen Forschung*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln. S. 77-87.

63. Laufs A (2010). Die ärztliche Aufklärungspflicht. In: Laufs A, Kern B-R (Herausgeber). Handbuch des Arztrechts. 4. . Ausgabe. Verlag C.H. Beck, München. S. 703-31.
64. Lieb K, Klemperer D, Ludwig W-D (2011). Einleitung. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig W-D (Herausgeber). Interessenkonflikte in der Medizin Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Springer, Berlin, Heidelberg. S. 1-10.
65. Lieb K, Limbach U, Klemperer D (2011). Offenlegung von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig W-D (Herausgeber). Interessenkonflikte in der Medizin Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Springer, Berlin, Heidelberg. S. 62-80.
66. Magnus D, Merkel R (2009). Normativ-rechtliche Grundlagen der Forschung an Nichteinwilligungsfähigen. In: Boos J, Merkel R, Raspe H, Schöne-Seifert B (Herausgeber). Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen Abwägung, Equipoise und normative Grundlagen. Deutscher Ärzteverlag, Köln. S. 109-34.
67. Maio G (2010). Forschung an Kindern ohne Individualnutzen: Ist sie ethisch zu rechtfertigen? In: Marckmann G, Niethammer D (Herausgeber). Ethische Aspekte der pädiatrischen Forschung. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln. S. 51-7.
68. Malik L, Kuo J, Yip D, Mejia A (2014) How well informed is the informed consent for cancer clinical trials? Clin Trials 11:686-8.
69. Marckmann G, Bormuth M (2012). Arzt-Patient-Verhältnis und Informiertes Einverständnis. Einführung. In: Wiesing U (Herausgeber). Ethik in der Medizin Ein Studienbuch,. 4. Ausgabe. Reclams Universal-Bibliothek, Stuttgart. S. 96-106.
70. McGrath P (2002) Beginning treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: insights from the parents' perspective. Oncol Nurs Forum 29:988-96.
71. National Cancer Institute (1998). Informed Consent: New Recommendations Aim to Documents, Improve Quality. [abgerufen am: 18.06.2014]; verfügbar unter: <http://www.nih.gov/news/pr/oct98/nci-22.htm>.
72. Niethammer D (2010). Ethische Fragen der onkologischen Forschung in der Kinderheilkunde. In: Marckmann G, Niethammer D (Herausgeber). Ethische Aspekte der pädiatrischen Forschung. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln. S. 99-108.
73. Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL (2003) Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. N Engl J Med 348:721-6.
74. Pandolfini C, Bonati M (2005) A literature review on off-label drug use in children. Eur J Pediatr 164:552-8.

75. Petersen I, Spix C, Kaatsch P, Graf N, Janka G, Kollek R (2013) Parental informed consent in pediatric cancer trials: a population-based survey in Germany. *Pediatr Blood Cancer* 60:446-50.
76. Pfaff H (2003). Versorgungsforschung – Begriffsbestimmung, Gegenstand und Aufgaben. In: Pfaff H, Schrappe M, Lauterbach K, Engelmann U, Halber M (Herausgeber). *Gesundheitsversorgung und Disease Management Grundlagen und Anwendungen der Versorgungsforschung*. Huber, Bern. S. 13-23
77. Reinert C, Kremmler, L., Burock, S., Bogdahn, U., Wick, W., Gleiter, C. H., et al. (2014) Quantitative and qualitative analysis of study-related patient information sheets in randomised neuro-oncology phase III-trials. *European Journal of Cancer*, 50:150-8.
78. Schelling P, Gaibler T (2012) Aufklärungspflicht und Einwilligungsfähigkeit: Regeln für diffizile Konstellationen. *Dtsch Arztebl Int* 109:A-476 - A8.
79. Schildmann J, Sandow V, Vollmann J (2011). Interessenkonflikte in der Medizin: Ein Beitrag aus medizinethischer Perspektive. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig W-D (Herausgeber). *Interessenkonflikte in der Medizin Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Springer, Berlin, Heidelberg. S. 48-60.
80. Schöne-Seifert B (2005). Medizinethik. In: Nida-Rümelin J (Herausgeber). *Angewandte Ethik Die Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierung Ein Handbuch*. Kröner Verlag, Stuttgart. S. 706-11.
81. Schrappe M, Harbott J, Riehm H (2006). Akute lymphoblastische Leukämien. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (Herausgeber). *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer Verlag, Berlin. S. 657-74.
82. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW), Arbeitsgemeinschaft der Ethikkommissionen (AGEK) (2012) Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) und der Arbeitsgemeinschaft der Ethikkommissionen (AGEK) Schriftliche Aufklärung im Zusammenhang mit Forschungsprojekten. *Schweizerische Ärztezeitung | Bulletin des médecins suisses | Bollettino dei medici svizzeri* 93:1299-301.
83. Seyberth HW (2010). Physiologische Besonderheiten des kindlichen Organismus mit Relevanz für die Arzneimitteltherapie. In: Marckmann G, Niethammer D (Herausgeber). *Ethische Aspekte der pädiatrischen Forschung*. Deutscher Ärzte Verlag, Köln. S. 9-17.
84. Sharp SM (2004) Consent documents for oncology trials: does anybody read these things? *Am J Clin Oncol* 27:570-5.
85. sigma-tau Arzneimittel GmbH (2014). Fachinformation Oncaspar® Injektionslösung 000245-4764. [abgerufen am: 22.06.2015]; verfügbar unter: <http://www.sigma-tau.de/assets/Uploads/FI-Oncaspar-06-2014.pdf>

86. Simon A, Nauck F (2013). Patientenautonomie in der klinischen Praxis. In: Wiesemann C, Simon A (Herausgeber). Handbuch Patientenautonomie Theoretische Grundlagen - Praktische Anwendungen. mentis Verlag GmbH, Münster. S. 167-79.
87. Tait AR, Voepel-Lewis T, Nair VN, Narisetty NN, Fagerlin A (2013) Informing the uninformed: optimizing the consent message using a fractional factorial design. *JAMA Pediatr* 167:640-6.
88. Taupitz J (2010). Ethische und rechtliche Aspekte der Durchführung von klinischen Studien an Kindern. In: Marckmann G, Niethammer D (Herausgeber). Ethische Aspekte der pädiatrischen Forschung. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln. S. 59-66.
89. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA) (2014). Informed consent Information Sheet. Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors 2014. [abgerufen am: 26.08.2014]; verfügbar unter: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm404975.htm>.
90. Vieth A (2010) Tom L. Beauchamp, James F. Childress (2009) Principles of Biomedical Ethics. 6. Auflage. *Ethik in der Medizin* 22:171-3.
91. Wallace M, Eustace A (2014). Evaluation of consumer involvement in the NIHR Clinical Research Network: Children 2014-14 – Overview report. National Children's Bureau. [abgerufen am: 24.03.2015]; verfügbar unter: <http://www.crn.nihr.ac.uk/blog/resources/evaluation-of-consumer-involvement-in-the-nihr-clinical-research-network-children-2013-2014/>.
92. Weijer C (2000) The ethical analysis of risk. *J Law Med Ethics* 28:344-61.
93. Weijer C, Miller PB (2004) When are research risks reasonable in relation to anticipated benefits? *Nat Med* 10:570-3.
94. Weltärztebund (2013). Deklaration von Helsinki. [abgerufen am: 06.8.2014]; verfügbar unter: [http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage]).
95. Weltärztebund (2008). Deklaration von Helsinki. [abgerufen am: 25.02.2013]; verfügbar unter: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>.
96. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden OB, Addison GM, Masera G (1999) Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 354:1499-503.
97. Wiesemann C (2014). Der moralische Status des Kindes in der Medizin. In: Ach JS, Lüttenberg B, Quante M (Herausgeber). *wissenlebenethik Themen und Positionen der Bioethik*. mentis Verlag GmbH, Münster. S. 155-68.
98. Wiesemann C (2013). Handbuch Patientenautonomie: Theoretische Grundlagen - Praktische Anwendungen Ausgabe. Mentis.

99. Wiesing U (2012). Der Hippokratische Eid. In: Wiesing U (Herausgeber). Ethik in der Medizin Ein Studienbuch. 4. Ausgabe. Reclams Universal-Bibliothek, Stuttgart. S. 38-42.
100. Wiesing U (2012). Die Berufsordnung. In: Wiesing U (Herausgeber). Ethik in der Medizin Ein Studienbuch. 4. Ausgabe. Reclams Universal-Bibliothek, Stuttgart. S. 75-80.
101. Wiesing U, Marckmann G (2012). Forschung am Menschen. In: Wiesing U (Herausgeber). Ethik in der Medizin Ein Studienbuch. 4. Ausgabe. Reclams Universal-Bibliothek, Stuttgart. S. 130-7.
102. Wiesing U, Parsa-Parsi RW (2009) Deklaration von Helsinki: Neueste Revision. Dtsch Arztebl Int 106:A-503 / B-432 / C-18.
103. Williamson JM, Martin AG (2010) Assessing the readability statistics of national consent forms in the UK. Int J Clin Pract 64:322-9.
104. Yiallourous M (2012). Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) Patienteninformation.: Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. [abgerufen am: 16.01.2015]; verfügbar unter: http://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e10948/ALL-lang2013_ger.pdf.
105. Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2007). Forschung mit Minderjährigen - Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten. [abgerufen am: 27.03.2014]; verfügbar unter: www.zentrale-ethikkommission.de/page.asp?his=0.1.20.35.

8 Abkürzungsverzeichnis

AIEOP	Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica
AGEK	Arbeitsgemeinschaft der Ethikkommissionen
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency)
EK	Ethik-Kommissionen
FDA	Food and Drug Administration
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen
MRD	Minimal Residual Disease (PCR= Polymerase chain reaction, FCM= Flow cytometry)
MRMB	Minimales Risiko und Minimale Belastung
PBV	Prinzip der bestmöglichen Versorgung
PEG-L-ASP	polyethylene glycol L-Asparaginase
RCTs	Randomized Controlled Trials

SAMW	Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
SR, MR, HR	Standard Risk, Medium Risk, High Risk
TOS	Therapieoptimierungsstudien
WMA	Weltärztebund (World Medical Association)
ZEKO	Zentrale Ethikkommission
ZNS	Zentrales Nervensystem

9 Lebenslauf

10 Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Joachim Boos für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine ausgezeichnete Betreuung. Er begleitete die Fertigstellung dieser Arbeit kontinuierlich mit vielen fruchtbaren Anregungen, Gedankenanstößen und Diskussionen.

Herzlich bedanken möchte ich mich vor allem auch bei meiner Familie, meinem Mann Gábor, meinen Eltern und Schwiegereltern, v.a. meiner Mutter und Schwiegermutter, und meinen Geschwistern, ohne deren große Unterstützung bei der Betreuung meiner Kinder das Schreiben dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke meinen Kindern für ihre Geduld und die Zeit, die sie mir mit dieser Arbeit gelassen haben.

Ich möchte mich schließlich bei allen weiteren Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere bei Donat Schipp und Dr. Stephan Zellerhoff sowie Thekla Naarmann.