

Forschung an nicht einwilligungsfähigen Personen – unter besonderer Berücksichtigung des Risikobegriffes

Stellungnahme der Bioethikkommission
beim Bundeskanzleramt

Research on persons without the capacity to consent—with special consideration of the concept of risk

Opinion of the Austrian Bioethics Commission,
Austrian Federal Chancellery

Forschung an nicht einwilligungsfähigen Personen – unter besonderer Berücksichtigung des Risikobegriffes

Stellungnahme der Bioethikkommission beim
Bundeskanzleramt

Research on persons without the capacity to consent—with special consideration of the concept of risk

Opinion of the Austrian Bioethics Commission,
Austrian Federal Chancellery

3. Juni 2013

Kontakt / Contact

Geschäftsstelle der Bioethikkommission,
Ballhausplatz 2, A-1014 Wien;
www.bundeskanzleramt.at/bioethik
www.bka.gv.at/bioethics

Impressum / Imprint

Herausgeber / Published by: Geschäftsstelle der Bioethikkommission
Für den Inhalt verantwortlich / Contents: Geschäftsstelle der Bioethikkommission
Redaktion / Edited by: Dr. Doris Wolfslehner
Übersetzung / Translated by: Lingualex GmbH | 1010 Wien
Grafische Gestaltung / Layout: BKA | ARGE Grafik
Druck / Printed by: Druckerei Berger, Horn

Wien / Vienna, 2013

1 Einleitende Überlegungen	7
2 Gruppen von nicht einwilligungsfähigen Personen	9
2.1 Dauerhaft nicht einwilligungsfähige Personen.....	9
2.2 Temporär nicht einwilligungsfähige Personen.....	9
2.3 Minderjährige.....	10
3 Begriffe	12
3.1 Einwilligungskonzepte.....	12
3.1.1 Stellvertretende Einwilligung.....	12
3.1.2 Nachträgliche Einwilligung.....	12
3.1.3 Verzicht auf Einwilligung.....	13
3.2 Nutzen-Risiko-Bewertung.....	13
3.2.1 Bewertung des Risikos einer klinischen Studie.....	13
3.2.2 Direkter Nutzen.....	14
3.2.3 Forschung, die nicht von unmittelbarem Nutzen für die Versuchsperson ist (Gruppennutzen und sozialer Wert).....	15
4 Rechtliche Aspekte	17
5 Ethische Herausforderungen	19
5.1 Autonomie und Selbstbestimmung.....	19
5.2 Das Benefizienzprinzip und Nichtschadensprinzip.....	20
5.3 Gerechtigkeit.....	21
6 Empfehlungen	22
7 Kein / minimales Risiko	24
7.1 Blutabnahmeholumina.....	24
7.2 Interventionen.....	24
8 Glossar	26
9 Referenzen	27

1 Introduction	31
2 Groups of persons without the capacity to consent	33
2.1 Persons permanently unable to give consent	33
2.2 Persons temporarily unable to give consent	33
2.3 Minors	34
3 Terminology	36
3.1 Concepts of consent	36
3.1.1 Surrogate consent	36
3.1.2 Deferred consent	36
3.1.3 Waiver of consent	37
3.2 Benefit-risk assessment	37
3.2.1 Assessment of the risk of a clinical trial	37
3.2.2 Direct benefit	38
3.2.3 Research which is of no direct benefit to the trial subject (group benefit and social value)	39
4 Legal aspects	41
5 Ethical challenges	43
5.1 Autonomy and self-determination	43
5.2 The principles of beneficence and nonmaleficence	44
5.3 Justice	44
6 Recommendations	46
7 No/minimal risk	48
7.1 Blood sample volumes	48
7.2 Interventions	48
8 Glossary	50
9 References	51

1 Einleitende Überlegungen

Die medizinische Forschung hat in den letzten Jahrzehnten zu einem großen Zuwachs der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der Behandlung von Krankheiten geführt. Viele Erkrankungen, die noch Mitte des 20. Jahrhunderts tödlich waren, sind heilbar geworden, andere, wenn auch nicht heilbar, so doch mit gleichzeitig guter Lebensqualität auf Dauer behandelbar.

Nicht zuletzt verdanken wir diesen Fortschritt der klinischen Forschung am Menschen. Parallel zu dieser Entwicklung ist in der ethischen Bewertung klinischer Forschungsprojekte zunehmend das Selbstbestimmungsrecht, die Autonomie der teilnehmenden Patienten in den Vordergrund getreten. Es gibt jedoch Situationen, in denen die Patientin oder der Patient nicht oder nicht mehr autonom handeln und insofern auch keine Zustimmung zu Maßnahmen im Rahmen der Behandlung oder zu Forschungsvorhaben geben kann. Dies betrifft verschiedene Gruppen von Patientinnen und Patienten:

- Kinder, die auf Grund ihres rechtlichen Status bis zur Erreichung der Einsichts- und Urteilsfähigkeit nicht einwilligungsfähig sind;
- Personen, die auf Dauer nicht einwilligungsfähig sind wie z. B. Personen, die an einer Demenzerkrankung leiden;
- temporär nicht einwilligungsfähige Patienten wie Intensiv- und Notfallpatienten z. B. auf Grund eines Herz-Kreislaufstillstandes, einer Hirnblutung, einer Notfalloperation oder einer schweren Infektion bzw. Patienten, die einen Unfall erlitten haben.

Forschung ist ihrer Natur nach auf die Zukunft gerichtet und beinhaltet daher per se ein Element der Unsicherheit: Bei vielen Forschungsfragen, vor allem bei einem Vergleich von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, muss die forschende Ärztin oder der forschende Arzt von der Nullhypothese ausgehen, das heißt, sie oder er muss in Ungewissheit sein, ob die zu prüfende neue Behandlungsmaßnahme besser ist als die bereits etablierte (equipoise). Zweck all dieser Forschungsprojekte ist, wissenschaftliche Gewissheit über die Wirksamkeit, die Verträglichkeit und die Sicherheit von Behandlungsmethoden zu erlangen und insofern für zukünftige Patienten, die an der gleichen Erkrankung leiden, geprüfte Therapien zur Verfügung zu stellen.¹ Der systematischen Erforschung neuer Behandlungsmethoden liegt somit nur eine wissenschaftliche Hypothese zu Grunde, die jedoch ab einem gewissen Stadium der Forschung auch an Patienten geprüft werden muss. Darüber hinaus ist beispielsweise auch die für die körperliche Integrität des Patienten unschädliche Sammlung von Körperflüssigkeiten und Geweben zur Erkenntnisfindung und Entwicklung neuer Therapien notwendig.

Nochmals davon abzugrenzen ist die zunehmend bedeutsame Erforschung von Prozessabläufen und Behandlungsergebnissen anhand routinemäßig im klinischen Alltag erhobener Daten ohne jegliche Intervention an Patienten (z. B. Qualitätskontrollen). Der nicht sicher vorhersagbare Ausgang der Forschung steht somit in einem Spannungsverhältnis zu allgemein anerkannten Schutzkriterien. Insbesondere im Rahmen der Forschung an nicht einwilligungsfähigen Personen gilt das Schutzkriterium des direkten Nutzens.² Dies bedeutet die Forderung nach einem direkten Nutzen für Patienten die an einem Forschungsvorhaben teilnehmen.

Die Rechtslage in Europa ist bezüglich der Einbeziehung von Personen, die nicht einwilligungsfähig sind ablehnend bzw. uneinheitlich und zersplittert, sodass gerade für diese Personengruppen nur erschwert oder keine verbesserten diagnostischen und therapeutischen Methoden entwickelt werden können. Dies ist ein Zustand, der auch in anderen Ländern für änderungsbedürftig gehalten wird. So hat die italienische nationale Bioethikkommission im September 2012 ein Dokument zu diesem Thema verabschiedet.³

Auch das derzeit in Österreich rechtlich festgelegte Schutzniveau für Forschung an nicht einwilligungsfähigen Personen wird von verschiedenen Seiten als reformbedürftig angesehen. Ein wesentliches Argument ist auch hier, dass im Zuge der derzeit bestehenden Regelungen einem erheblichen Teil der Patienten entsprechende medizinische Fortschritte vorenthalten bzw. teilweise auch nicht ausreichend überprüfte Therapien eingesetzt werden.

Die medizinische Forschung hat sich seit Entwicklung der diesbezüglichen internationalen Richtlinien in der Zeit nach dem 2. Weltkrieg fundamental verändert. Die menschenverachtenden medizinischen Experimente der Nationalsozialisten in den Konzentrationslagern des 2. Weltkrieges, aber auch andere medizinische Versuche unter Missachtung der Menschenrechte führten zu einem neuen Bewusstsein über die Bedeutung von spezifisch formulierten Regeln in der medizinischen Forschung. Was damals unter einem »Experiment« verstanden wurde, waren massive Eingriffe in den Körper. Jetzt ist ein Großteil der Forschungsprojekte wie beispielsweise Beobachtungsstudien, Datensammlungen, Sammlungen von Körperflüssigkeiten oder Geweben etc. mit keinen oder minimalen Risiken verbunden. Auch hat die akademische, also nicht Firmen unterstützte Forschung zugenommen, die sich häufig mit behördlich schon zugelassenen Medikamenten in neuen Fragestellungen beschäftigt. Dies alles hat zu einer vermehrten Diskussion des Risikobegriffes geführt.

Die Bioethikkommission sieht sich daher veranlasst, das Thema näher zu betrachten.

Die Ergebnisse dieser Betrachtung sind einerseits als Aufforderung an den Gesetzgeber zur Anpassung der rechtlichen Regelung gedacht, andererseits stellen sie auch einen Leitfadens für die Arbeit von Forschungsethikkommissionen dar. ■

2 Gruppen von nicht einwilligungsfähigen Personen

2.1 Dauerhaft nicht einwilligungsfähige Personen

Dauerhaft nicht einwilligungsfähige Personen sind nach menschlichem Ermessen und dem Stand der Wissenschaft weder aktuell noch zukünftig einsichts- und urteilsfähig und erfüllen daher nicht die Kriterien für eine informierte und abwägende Einwilligung zur Teilnahme an einem Forschungsvorhaben. Beispielhaft sind Personen mit schweren kognitiven Defiziten oder Demenzerkrankung anzuführen.

Besonders in Bezug auf Demenzerkrankungen gibt es einen hohen Forschungsbedarf, der durch die permanente Steigerung der Lebenserwartung und die damit verbundene vermehrte Hilfsbedürftigkeit alter Menschen verstärkt wird. Probleme bestehen besonders für Forschungsprojekte, die keinen individuellen sondern einen überwiegend gruppenspezifischen Nutzen versprechen. Gleichzeitig wird aber erwartet, dass für alte Menschen ein adäquater Anteil am medizinischen Fortschritt gewährleistet sein muss. Dies ist allerdings unter den vorliegenden Rahmenbedingungen kaum möglich.

Zu den wesentlichen Fragen zählt zunächst jene nach dem Vorhandensein der Einwilligungsfähigkeit oder deren Verlust bzw. die Schwierigkeit, auf eindeutige Weise ihr Vorliegen respektive Nichtvorliegen nachzuweisen, da die Übergänge zwischen Einwilligungsfähigkeit und Nichteinwilligungsfähigkeit fließend sind. Die Entscheidung trifft in der Regel der behandelnde Arzt oder im Zweifel das Pflegschaftsgericht.

2.2 Temporär nicht einwilligungsfähige Personen

Forschungsprojekte an vorübergehend nicht einwilligungsfähigen Patienten werden vor allem im Bereich der Intensiv- und Notfallmedizin bzw. in Kliniken, in denen Patienten mit eingeschränktem oder ohne Bewusstsein behandelt werden (z. B. Stroke Units), durchgeführt. Da hier die Einwilligung seitens der Patientin oder des Patienten nicht möglich ist, wird die Frage diskutiert, ob im Fall von Notfallsituationen auf das Konstrukt der stellvertretenden Einwilligung zurückgegriffen werden kann. Diese Möglichkeit scheidet allerdings meistens aus, da diese Patienten in der Regel situationsbedingt keine Vertreter haben.

Tatsache ist, dass das Erlangen einer informierten Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter für Intensiv- und in besonderem Maße für Notfallpatienten Zeit benötigt. Kostbare Zeit, die den Beginn der Behandlung der Patienten gegenüber denjenigen Patienten verzögert, die mittels Verzicht auf informierte Einwilligung (waiver of consent) eingeschlossen werden. Dies bedeutet eine Benachteiligung dieser Patienten, da eine Behandlungsverzögerung mit gravierenden und auch letalen Folgen verbunden sein kann. Die CRASH-2 Studie, die in 40 Ländern mit mehr als 20.000 Patienten stattgefunden hat, und ein seit langem in Anwendung befindliches Medikament bei Traumapatienten geprüft hat, belegt in besonderer Weise die Notwendigkeit des raschen Handelns und führte zu einer generellen Diskussion der in vielen Ländern geltenden Rechtslage der stellvertretenden Einholung der Einwilligung.⁴ Bei einer Analyse der Zeit, die zwischen Verletzung des Patienten und Verabreichung des Medikamentes verstrichen war, stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen einer frühen Verabreichung innerhalb einer Stunde nach Verletzung und einer späteren Verabreichung erst nach drei Stunden heraus. Eine Verabreichung bis zum Ablauf einer Stunde nach Verletzung hat zu einer signifikanten Verringerung des Todesrisikos auf Grund starker Blutungen geführt. Eine Verzögerung bis zu drei

oder vier Stunden hat diesen Effekt nicht gebracht, sondern eher eine Zunahme der Gefährdung. Daraus folgt, dass besonders im Fall von Forschung an Intensiv- und Notfallpatienten über einen waiver of consent nachgedacht werden muss. Der mögliche Einwilligungsverzicht könnte dabei wieder auf der Bewertung von Risiko und Belastung in Bezug auf die bevorstehende Intervention basieren (siehe unten).

Klinische Prüfungen gemäß Arzneimittelgesetz oder Medizinproduktegesetz sind mittels eines Einwilligungsverzichts zwar derzeit in Österreich möglich, jedoch nur bei Vorliegen eines potentiellen direkten Nutzens für den betroffenen Patienten. Die gängige österreichische Interpretation des Autonomieprinzips im Arzneimittelgesetz fordert zusätzlich auch für die Verwendung der in Studien bis Wiedererlangung der Einwilligungsfähigkeit erhobenen Daten eine ausdrückliche datenschutzrechtliche Zustimmung, wenn der Patient im Laufe der Studie seine Einwilligungsfähigkeit wiedererlangt hat. Eine mögliche Verfälschung der Studiendaten tritt auf, wenn auf Grund der Widerrufsmöglichkeit bereits erhobene Daten aus den Ergebnissen ausgeschlossen werden müssen. Im Fall der Verweigerung dieser Zustimmung ist nämlich nicht nur die Fortführung der Studie verboten, es müssen auch alle bis dahin generierten Ergebnisse ausgedrückt werden. Das aber führt unweigerlich zu einer Verzerrung der Ergebnisse und damit zum Verlust der wissenschaftlichen Aussagekraft einer Studie und öffnet somit auch Möglichkeiten für eine eventuelle Datenmanipulation (z.B. selektive Aussonderung von missliebigen Daten). Aus ethischer Sicht erscheint dies daher problematisch. Im Lichte der Empfehlung der OECD⁵ ist ein solches Verfahren als Risiko betreffend die Integrität der Daten und letztlich der öffentlichen Gesundheit zu charakterisieren.

2.3 Minderjährige

Studien an Minderjährigen haben das Grundproblem, eine Balance zwischen der ethischen Verpflichtung zum besonderen Schutz von Kindern und dem ethischen Imperativ zur Gewinnung valider Daten für bessere Behandlungsmöglichkeiten zu finden.⁶ Derzeit muss nach wie vor davon ausgegangen werden, dass 50–90 % der in der Kinderheilkunde eingesetzten Arzneimittel nie an dieser Patientengruppe getestet wurden, und daher auch nicht für diese Patientengruppe zugelassen sind (unlicensed off-label).⁷

Die Annahme, dass es sich bei Kindern um »kleine Erwachsene« handelt ist generell nicht zulässig. Es gibt gravierende Unterschiede im Hinblick auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik abhängig von Wachstum und Entwicklung, aber auch in Hinblick auf das relevante Krankheitsspektrum (kinderspezifische Erkrankungen z.B. Kawasaki-Syndrom, SIDS – Sudden Infant Death Syndrome, kindliche Wachstumsstörungen). Daraus resultieren eine Reihe von Gefahren, wie z.B. der Einsatz unwirksamer Therapien bzw. Dosierungen oder aber auch mögliche Überdosierungen. Das weitgehend unbekanntes Nebenwirkungsprofil schlägt sich auch in entsprechenden Publikationen zum Thema adverse drug reactions im Vergleich von zugelassenen und nicht zugelassenen Arzneimitteln nieder, wo der Prozentsatz unerwünschter Ereignisse bei off-label use doppelt so hoch liegt.⁸

Man spricht in diesem Zusammenhang nach wie vor zu Recht von »therapeutischen Waisen« (therapeutic orphans)⁹, die unter Verletzung des Gerechtigkeitsprinzips diskriminiert werden. Die Gründe für diese Defizite liegen im geringeren Interesse der pharmazeutischen Industrie, zum einen auf Grund des geringeren wirtschaftlichen Potentials (kleinere Märkte), aber auch weil Studien bei Kindern komplexer, langwieriger und teurer sind. Verstärkt wird dies durch

die Tatsache, dass sich die Rahmenbedingungen von Studien auf Grund der unterschiedlichen kindlichen Entwicklungsstufen ändern und damit verbundene Risiken schwieriger einzuschätzen sind. Erschwerend wirken sich die derzeitigen gesetzlichen Rahmenbedingungen aus. Es muss aber betont werden, dass die Situation durch Fördermaßnahmen der EU speziell im Bereiche der Arzneimittelentwicklung bei seltenen Erkrankungen deutlich verbessert werden konnte.

In Bezug auf Autonomie und Selbstbestimmung liegt ein wesentlicher Unterschied z.B. zu Forschung an dauerhaft nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen darin, dass Kinder mit steigendem Lebensalter sukzessive die Fähigkeit zur Einwilligung entwickeln. Im Zuge von Forschungsvorhaben wird dieser Tatsache durch eine Zustimmungspflicht des Kindes zusätzlich zu der Einwilligung der Vertreterin oder des Vertreters Rechnung getragen. ■

3 Begriffe

Die Forschung an nicht einwilligungsfähigen Personen unterscheidet sich von jener an einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern in erheblichem Maße und führt zu Herausforderungen, sowohl in ethischer als auch in rechtlicher Hinsicht, die im Fehlen der Zustimmungsfähigkeit die Grundlage haben. Die Prüfungsteilnehmerin oder der Prüfungsteilnehmer hat zur Einbeziehung in ein Forschungsvorhaben ihre oder seine Zustimmung zu erteilen, wobei sie oder er hinreichend aufgeklärt, das heißt in die Lage versetzt sein muss, Bedeutung, Tragweite und Risiken der vorgesehenen Maßnahmen zu beurteilen und aus diesem Wissen heraus einzuwilligen.¹⁰ Da dieses Vermögen bei diesen Personengruppen nicht oder nicht immer gegeben ist, stellt sich die Frage, ob es durch andere Einwilligungskonzepte substituiert werden kann, und wenn ja, in welchem Umfang und innerhalb welcher Grenzen. Damit auch nicht einwilligungsfähigen Personen adäquate Teilhabe am medizinischen Fortschritt gewährleistet werden kann, ist es notwendig, zwischen dem Schutz dieser Individuen als besonders verletzbare Personen einerseits, und dem möglichen medizinischen Nutzen andererseits, eine Balance zu finden.

Eine Definition aller verwendeten Fachbegriffe findet sich im Anhang (Glossar).

3.1 Einwilligungskonzepte

Ist der Patient nicht fähig in ein Forschungsprojekt einzuwilligen, sind verschiedene Einwilligungsmodelle möglich.

3.1.1 Stellvertretende Einwilligung

Die stellvertretende Einwilligung ist ein Instrument, das sich prinzipiell auf den Willen der betroffenen Person beziehen muss. Im Rahmen von therapeutischen Interventionen sind stellvertretende Einwilligungen üblich. Diese können entweder durch die vorherige Benennung einer Person des Vertrauens erfolgen oder insofern rechtlich geregelt sein, als dass das nationale Rechtssystem gewissen Personen (z. B. Ehegatten, Personen, die im gleichen Haushalt leben oder erwachsenen Kindern) grundsätzlich das Recht einräumt, stellvertretend in medizinische Interventionen einzuwilligen.

Es muss jedoch festgehalten werden, dass die stellvertretende Entscheidung immer nur eine mutmaßliche Umsetzung des Willens der nicht einwilligungsfähigen Person ist, da unklar bleibt, ob die tatsächliche Entscheidung von der betroffenen Person auch so getroffen worden wäre.¹¹

3.1.2 Nachträgliche Einwilligung

Die nachträgliche Einwilligung wird vor allem im Rahmen von temporär nicht einwilligungsfähigen Personen (z. B. Notfallpatienten) diskutiert.¹²² Fokus der Diskussion ist die Patientenautonomie bzw. das Selbstbestimmungsrecht der Patienten, da dieses in einer akuten Situation nicht ausgeübt werden kann. Weiters kann im Rahmen einer Notfallsituation auch nur selten auf eine stellvertretende Einwilligung zurückgegriffen werden, da die Dringlichkeit der Situation es in der Regel nicht erlaubt, Angehörige oder rechtliche Vertreter ausfindig zu machen und deren Entscheidung abzuwarten.^{133,144,155}

Im Rahmen der therapeutischen Forschung kann der Weg der nachträglichen Einwilligung der betroffenen Personen gewählt werden, da dadurch das Behandlungsteam in der Lage ist, ohne Einwilligung sofort eine Entscheidung zu treffen. Wenn in einem derartigen Fall ein medizinisches Forschungsprojekt bereits begonnen wurde und in diesem Rahmen möglicherweise sowohl biologisches Material gewonnen als auch Daten erhoben wurden, bezieht sich

die nachträgliche Einwilligung de facto auf die Zustimmung zur Verwendung des Materials und der Daten. Es ist darauf hinzuweisen, dass durch die Möglichkeit einer nachträglichen Ablehnung und daraus folgenden Nichtverwendung von bereits erfassten Informationen oder biologischen Materialien die Gefahr der Verfälschung von Studienergebnissen besteht (siehe 3.2. Temporär nicht einwilligungsfähige Patienten).

3.1.3 Verzicht auf Einwilligung

Eine weitere Möglichkeit ist der gänzliche Verzicht auf Einwilligung (waiver of consent). In der Literatur wird der Einwilligungsverzicht in erster Linie mit der Undurchführbarkeit (impracticability) der Einholung einer informierten Einwilligung argumentiert.

In diesem Zusammenhang stellt die Bewertung des Risikos einer studienbezogenen Maßnahme oder Intervention ein essentielles Element in der Rechtfertigung eines Einwilligungsverzichts dar.

3.2 Nutzen-Risiko-Bewertung

3.2.1 Bewertung des Risikos einer klinischen Studie

Die internationale Diskussion, die die Risikobewertung von klinischen Studien zum Inhalt hat, wird allerdings auch noch aus anderen Gründen als der Rechtfertigung eines Einwilligungsverzichts geführt. Diese Gründe gelten vor allem der Harmonisierung und Aufsicht der Durchführung internationaler klinischer Studien, besonders im akademischen non-profit Bereich. Die geltenden Richtlinien für die Durchführung von klinischen Studien¹⁶⁶ sind durchwegs auf Betreiben der Industrie entstanden und haben die Forschung und Anwendung am Menschen von in der Entwicklung befindlichen neuen Arzneimitteln zum Inhalt, deren Nebenwirkungen und somit Risiken potentiell unbekannt sind. Diese Richtlinien passen daher nicht auf die heute vermehrt durchgeführten rein akademischen Forschungsprojekte mit großteils schon zugelassenen und daher bekannten Arzneimitteln. Eine am 10. Dezember 2012 vom Council der OECD angenommene Empfehlung¹⁷⁷ hat daher auch eine Definition von Kategorien von Risiko zum Inhalt. Es werden drei Kategorien unterschieden:

- Kategorie A – Klinische Prüfung mit zugelassenen Arzneimitteln gemäß der Zulassung,
- Kategorie B – Klinische Prüfung mit zugelassenen Arzneimitteln außerhalb der Zulassung,
- Kategorie C – Klinische Prüfung mit Arzneimitteln ohne Zulassung.

Die Bewertung des Risikos soll mittels Entwicklung spezifischer Instrumente für ein common risk durchgeführt werden. Differenziert wird dabei ebenso zwischen drei Kategorien:

- I. Risiko für die Rechte der Patienten (Einwilligung, Daten);
- II. Risiko für die persönliche Integrität und Sicherheit (Sicherheit der Intervention, Risiko der diagnostischen Intervention, Verletzlichkeit der Patienten);
- III. Risiko für die Integrität der Daten und für Public Health – Belange (Datenqualität, Datenmanagement und Datenanalyse, Zugang zu den Daten und Veröffentlichung, Glaubwürdigkeit der Resultate, Auswirkung auf die öffentliche Gesundheit).

Auch in den Empfehlungen der OECD wird das Risiko der Teilnahme an einer klinischen Studie für einen Teilnehmer als das möglicherweise zusätzliche Risiko gegenüber der Standardtherapie (Nicht-Teilnahme an der klinischen Studie) bezeichnet. In Bezug auf Personen, die körperlich oder geistig nicht in der Lage sind, einer Teilnahme zuzustimmen, bezieht sich

das Dokument ausdrücklich auf die entsprechende Regelung in Art. 29 der Deklaration von Helsinki 2008, wo die Zustimmung entweder durch einen Dritten oder ein waiver of consent gegeben werden kann:

»Forschung mit Personen, die körperlich oder geistig zu einer Einwilligung nicht fähig sind, beispielsweise mit bewusstlosen Patienten, darf nur dann erfolgen, wenn der körperliche oder geistige Zustand, der die Einholung der Informierten Einwilligung verhindert, ein notwendiger charakteristischer Faktor für die Forschungspopulation ist. Unter solchen Umständen sollte der Arzt die Informierte Einwilligung des gesetzlich ermächtigten Vertreters einholen. Ist ein solcher Vertreter nicht verfügbar und kann die Forschung nicht aufgeschoben werden, kann die Studie ohne Informierte Einwilligung durchgeführt werden, soweit die besonderen Gründe für den Einschluss von Versuchspersonen, die aufgrund ihres Zustands nicht zu einer informierten Einwilligung fähig sind, im Studienprotokoll festgehalten worden sind und die Studie von einer Forschungsethikkommission zustimmend bewertet worden ist. Die Einwilligung zur weiteren Teilnahme an dem Forschungsprojekt soll sobald wie möglich bei der Versuchsperson oder einem gesetzlich ermächtigten Vertreter eingeholt werden.«

Auch die neue »EU Verordnung des Europäischen Parlaments und Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG« vereinfacht die Regeln für klinische Forschungsprojekte mit zugelassenen Medikamenten und in Situationen, die als low intervention klassifiziert werden (minimalinterventionelle klinische Prüfungen). Hier werden zwei gesonderte Risiken definiert, das Risiko für die Sicherheit der Teilnehmer und das Risiko bezüglich der Zuverlässigkeit der Daten.

Das Risiko für die Sicherheit der Teilnehmer hängt von einer Reihe von Faktoren ab. Dazu gehören insbesondere:

- Ausmaß der Kenntnis über das Prüfpräparat und frühere Erfahrung damit (insbesondere, ob das Prüfpräparat in der EU bereits zugelassen ist, also seine Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens bewertet wurde oder nicht);
- und Art der Intervention (die von einer einfachen Blutabnahme bis zu einer komplizierten Biopsie reichen kann).

Oftmals besteht im Vergleich zu einer normalen klinischen Behandlung nur ein geringfügig höheres Risiko. Minimalinterventionelle Prüfungen sind sehr wichtig für die Bewertung von Standardbehandlungen und -diagnosen sowie für die Optimierung der Arzneimittelanwendung und dienen einem hohen Gesundheitsschutzniveau.

Ziel des Vorschlages einer neuen EU Verordnung war es, der Kritik an der ursprünglichen Richtlinie 2001/20/EG zu begegnen, da in dieser alle Projekte den gleichen Verpflichtungen und Beschränkungen – unabhängig vom Sicherheitsrisiko – unterworfen waren.

Sinngemäß sind diese Nutzen-Risiko-Abwägungen für Arzneimittelstudien auch auf andere Studienformen (z. B. epidemiologische Studien, Medizinprodukte) anwendbar. Bei psychiatrischen Patienten in psychotischen Krisen ist die Nutzen-Risiko-Bewertung besonders sorgfältig im Einzelfall zu prüfen.

3.2.2 Direkter Nutzen

Um das Konzept des direkten Nutzens besser verstehen zu können, bietet es sich an, zunächst zwischen *Heilbehandlung*, *Heilversuch* und *wissenschaftlichem Forschungsprojekt*¹⁸⁸ zu unterscheiden:

- Bei der *Heilbehandlung* steht das Wohl des Individuums im Mittelpunkt. Ziel der Behandlung ist die Verbesserung der Krankheitssituation der oder des Einzelnen basierend auf bereits etablierten Behandlungsverfahren.
- Im Rahmen des *Heilversuchs* ist die Zielsetzung ähnlich gelagert, die Behandlung basiert jedoch auf noch nicht standardisierten Verfahren und kommt zur Anwendung, wenn sich etablierte standardisierte Verfahren als wirkungslos erwiesen haben und es für die neuen Verfahren noch keine etablierten Standards gibt. Alleiniges Ziel der Behandlung bleibt es jedoch, den Gesundheitszustand der individuellen Patientin oder des Patienten zu verbessern.
- Medizinisch-therapeutische Interventionen im Rahmen eines *wissenschaftlichen Forschungsprojekts* dienen dagegen der systematischen Überprüfung von Hypothesen, wie z. B. dem Vergleich von zwei prinzipiell wirksamen Substanzen, um die Überlegen- bzw. Unterlegenheit der einen oder anderen exakt bestimmen zu können. Ziel ist hier einerseits die Therapie eines bestimmten Zustandes (möglicher direkter Nutzen für die Patientin oder den Patienten), andererseits aber auch ein allgemeiner Erkenntnisgewinn für die medizinische Wissenschaft und in weiterer Folge für die Gesellschaft oder bestimmte Personengruppen (möglicher indirekter Nutzen).¹⁹⁹

Im Rahmen einer Heilbehandlung ist der potentielle, direkte Nutzen einer medizinischen Intervention die Grundvoraussetzung zur Rechtfertigung jeder medizinischen Intervention. Dieser Grundsatz ist auch auf Heilveruche zu übertragen, die zur Anwendung kommen, wenn herkömmliche medizinische Therapien versagen. Letztere sind daher auch für nicht einwilligungsfähige Personengruppen durchführbar, solange die Intervention ganz auf die positive Beeinflussung der Gesundheit der oder des Einzelnen ausgerichtet ist, da angenommen werden kann, dass eine solche im mutmaßlichen Willen der oder des Betroffenen liegt. Auch im Rahmen wissenschaftlicher Forschungsprojekte stellt ein möglicher direkter Nutzen einen wichtigen Faktor für die ethische Beurteilung der Studie dar.

3.2.3 Forschung, die nicht von unmittelbarem Nutzen für die Versuchsperson ist (Gruppennutzen und sozialer Wert)

Das *Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin* des Europarats (1997) sowie das dazugehörige Zusatzprotokoll über biomedizinische Forschung (2005) unterscheiden Forschung, die für die betroffene Person »von tatsächlichem und unmittelbarem Nutzen« ist (Art.17, Abs.1 bzw. Art.15, Abs.1) von jener, in der dies nicht der Fall ist (»Forschung, deren erwartete Ergebnisse für die Gesundheit der betroffenen Person nicht von unmittelbarem Nutzen sind«; Art.17, Abs.2; bzw. Art.15, Abs.2). Dies bedeutet nicht, dass solche Forschung ohne Nutzen wäre, sie dient vielmehr dem allgemeinen Erkenntnisgewinn, dem Fortschritt der medizinischen Wissenschaft und damit in weiterer Folge dem gesundheitlichen Wohl anderer Menschen. In manchen Fällen können die gewonnenen Forschungsergebnisse auch der Person selbst, an der die Forschung durchgeführt wird, oder der Patientengruppe, der sie angehört, zu einem späteren Zeitpunkt zugutekommen (möglicher indirekter Nutzen), das heißt, sie sind im Interesse des Patienten. Aus diesem Grund können Forschungsprojekte überall dort, wo kein direkter Nutzen gegeben ist, entweder einen Gruppennutzen haben oder aber in einem weiteren Sinn einen allgemeinen sozialen Wert haben.

Im Fall der »gruppennützigen Forschung« bezieht sich der erwartete Nutzen nicht unmittelbar auf die betroffene Person, jedoch auf die Personengruppe, welcher sie angehört. Es geht um wissenschaftliche Forschungsprojekte, die unmittelbar der Überprüfung einer Hypothese dienen und allgemeinen Erkenntnisgewinn zum Ziel haben, in weiterer Folge aber der Gruppe, der die betroffene Person angehört, nützen können. Es gibt unterschiedliche Modelle, diese Zugehörigkeit zu definieren. Sie kann sich lediglich auf Personen beziehen, die an derselben

Krankheit oder Störung leiden, oder aber auch alle einschließen, die derselben Altersgruppe angehören, wie dies die Biomedizinkonvention tut.²⁰ Aus einer ethischen Perspektive soll das Prinzip der Gruppennützigkeit medizinische Forschung an nicht einwilligungsfähigen Personen auch dort rechtfertigen, wo kein direkter Nutzen zu erwarten ist. Dies ist besonders wichtig bei dringend notwendig erachteten Forschungsprojekten an Säuglingen, Kindern und an Dementen, die ansonsten nicht möglich wären.²¹¹

Allerdings ergibt sich die Frage, wie weit es sinnvoll ist, einen solchen Gruppennutzen von anderen Arten eines für die betroffene Person nicht unmittelbaren Nutzens abzugrenzen. Immer geht es in der einen oder anderen Weise um das Wohl zukünftiger Menschen und oft ist eine klare Abgrenzung nicht möglich. An dieser Stelle wird das weitere Konzept des sozialen Wertes²²² relevant: Es stellt darauf ab, ob ein bestimmtes Forschungsvorhaben als wertvoll für bestimmte Personengruppen oder die Gesellschaft im Allgemeinen betrachtet werden kann. Es umfasst Situationen, die die Kriterien der Gruppennützigkeit erfüllen, geht potenziell aber darüber hinaus, indem es die soziale Bedeutung eines Forschungsvorhabens in einem weiteren Kontext betrachtet. So kann es etwa der Fall sein, dass von einem Forschungsvorhaben ein unmittelbarer Nutzen weder für die Teilnehmer, die etwa an Knochenkrebs leiden, noch für andere an Knochenkrebs leidende Menschen (Gruppennutzen) zu erwarten ist. Dieses Forschungsvorhaben könnte dennoch als sozial wertvoll qualifiziert werden, wenn es Nutzen etwa für die Krebsforschung im weiteren Sinne aufzuweisen verspricht. Die Frage des sozialen Wertes muss jeweils im Einzelfall beurteilt werden.

Einigkeit besteht, dass überall dort, wo kein direkter Nutzen vorliegt, der Risikobewertung und -abwägung ein besonderes Gewicht zukommt. Alle Formen von Forschung, die für die betroffene Person nicht von unmittelbarem Nutzen sind, gelten gewöhnlich nur dann als erlaubt, wenn kein oder nur ein minimales Risiko vorliegt. Aus diesem Grund wiederum ist die Suche nach objektivierbaren Kriterien, die eine sichere und einheitliche Risikobewertung ermöglichen, unabdingbar. ■

4 Rechtliche Aspekte

In Österreich gibt es keine umfassende gesetzliche Regelung biomedizinischer Forschung am Menschen.²³³ Hinsichtlich der Forschung am Menschen muss in Österreich grundsätzlich zwischen den durch Sondergesetzen geregelten klinischen Prüfungen von Arzneimitteln (AMG) und Medizinprodukten (MPG) sowie allen anderen Forschungsvorhaben am Menschen, die keine klinischen Prüfungen sind, unterschieden werden.²⁴⁴ Sowohl das AMG als auch das MPG enthalten eigene Vorschriften zum Schutz besonderer Personengruppen wie Minderjährigen und Personen, denen infolge einer psychischen Krankheit oder geistigen Behinderung ein Sachwalter bestellt wurde; temporär nicht einwilligungsfähigen Personen; Schwangeren; Personen, die einen Präsenz-, Ausbildungs- oder Zivildienst leisten sowie untergebrachten Personen.

Für die Forschungsvorhaben am Menschen außerhalb der klinischen Prüfung des AMG und MPG müssen neben forschungsspezifischen Rahmenbedingungen die allgemeinen Bestimmungen des Zivil- und Strafrechts aber auch des Berufsrechts unter anderem herangezogen werden. Hier gelten vor allem auch die allgemeinen Prinzipien, wonach jeder Eingriff in die körperliche Integrität der Zustimmung der Patientin oder des Patienten bedarf (§ 110 StGB bzw. § 90 StGB) und jedes ärztliche Handeln an das Wohl der Patientin oder des Patienten gebunden ist (§ 49 ÄrzteG). Aus dem Umstand, dass für viele Bereiche der Forschung außerhalb des AMG und MPG keine gesetzlichen Regelungen bestehen, darf aber nicht der Schluss gezogen werden, dass diese per se rechtlich nicht zulässig sind. Liegen keine rechtlichen Schranken vor, sind diese Forschungsmaßnahmen grundsätzlich erlaubt.²⁵⁵ Unabhängig davon gibt es Regelungen, wonach nicht nur klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten, sondern auch die Anwendung neuer medizinischer Methoden und nicht-interventioneller Studien und angewandte medizinische Forschung den Ethikkommissionen zur Beurteilung vorgelegt werden sollen (§ 8 c Abs. 1 und 3 KAKuG). Irreführend bei dieser Bestimmung ist darüber hinaus, dass unter dem Begriff »nicht-interventionelle Studien« nach systematischer und historischer Auslegung die bisherigen Anwendungsbeobachtungen iSd § 2a Abs. 3 AMG gemeint sind. Obwohl es keine durchgehende gesetzliche Zuständigkeit für die Ethikkommissionen gibt, sehen einzelne Vorschriften, wie z. B. die Satzungen der Medizinischen Universitäten vor, dass grundsätzlich alle Forschungsvorhaben am Menschen einer Ethikkommission vorgelegt werden müssen.

Unabhängig von der Frage einer etwaigen Vorlagepflicht an eine Ethikkommission, ist für die generelle rechtliche Beurteilung entscheidend, ob die Maßnahme bzw. Intervention in die körperliche Integrität des Prüfungsteilnehmers eingreift. Für die Beurteilung der Zustimmung bzw. Einsichts- und Urteilsfähigkeit macht es einen wesentlichen Unterschied, ob der Eingriff in die körperliche Integrität der Person eingreift oder nicht, wie z. B. bei einer retrospektiven Studie mit bereits vorhandenen Patientendaten. Grundsätzlich bedarf es für jede Forschungsmaßnahme der Einwilligung des Versuchsteilnehmers, wobei hierbei Einsichts- und Urteilsfähigkeit des Prüfungsteilnehmers entscheidend sind. Für die Einwilligungsfähigkeit kommt es nicht auf die Geschäftsfähigkeit an, sondern auf die konkrete Einsichts- und Urteilsfähigkeit der betroffenen Person. Diese ist dann gegeben, wenn der Prüfungsteilnehmer Grund und Bedeutung einer Behandlung einsehen und nach dieser Einsicht seinen Willen bestimmen kann.²⁶⁶ In diesem Sinne enthalten § 38 AMG und § 49 MPG ausführliche Regelungen zum Umfang und Form von Aufklärung und Zustimmung von Prüfungsteilnehmern in eine klinische Prüfung eines Arzneimittels bzw. Medizinprodukts.

Ist die Prüfungsteilnehmerin oder der Prüfungsteilnehmer nicht einwilligungsfähig, bedarf es der Zustimmung des gesetzlichen Vertreters (Sachwalter, Vorsorgebevollmächtigter, obsorgeberechtigte Eltern). Ob und in welchen Fällen der gesetzliche Vertreter einer Forschungsmaßnahme an einem nicht einwilligungsfähigen Pflegebefohlenen zustimmen kann, hängt von der jeweiligen Intervention oder Maßnahme ab.

Wie schon oben erwähnt, enthalten das AMG und MPG hierfür eigene Regelungen, wonach z. B. klinische Prüfungen an Minderjährigen auch zulässig sind, wenn sie keinen unmittelbaren Nutzen für die oder den Minderjährigen haben, sondern auch jene, die einen Nutzen für die Patientengruppe haben, der der Minderjährige angehört. Diese Situation ist dann gegeben, wenn die klinische Prüfung für den Minderjährigen nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung mit sich bringt, d. h. dass sie höchstens zu einer geringfügigen und bloß vorübergehenden Beeinträchtigung führen könnte und die Symptome oder Unannehmlichkeiten allenfalls nur vorübergehend auftreten könnten und sehr geringfügig sein werden.

Viel diskutiert ist die Frage, ob bzw. unter welchen Voraussetzungen eine vertretungsweise Einwilligung durch den gesetzlichen Vertreter bei Forschung möglich ist, da die Leitlinie für die Ausübung allfälliger Zustimmungsrechte der gesetzlichen Vertreterin oder des gesetzlichen Vertreters an das »Wohl« des betroffenen Pflégelings gebunden ist.²⁷⁷ Man kann aber davon ausgehen, dass der gesetzliche Vertreter auch eine Zustimmung zu einer Maßnahme erteilen kann, wenn sie nicht im unmittelbaren Wohl des Betroffenen liegt, solange jedenfalls keine nachteiligen Auswirkungen zu befürchten sind und daher eine sogenannte »neutrale« persönlichkeitsrechtliche Maßnahme geplant ist. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn bereits klinisch vorhandene Daten retrospektiv verwendet werden oder Maßnahmen durchgeführt werden, die keinerlei Risiko für den Prüfungsteilnehmer darstellen (siehe unter Interventionen 7.2).

Für Maßnahmen, bei denen es zu keinem Eingriff in die körperliche Integrität kommt (Verwendung bereits vorhandener klinischer Daten oder Verwendung von übriggebliebenem bereits entnommenem Körpermaterial) stellt sich die Frage, ob es einer individuellen Zustimmung auf Grund von persönlichkeitsrechtlichen Aspekten bedarf.²⁸⁸ In diesen Fällen geht es vor allem um die rechtliche Zulässigkeit für die Datenanwendung, sodass hier die Bestimmungen des DSGVO 2018 herangezogen werden müssen. In Bezug auf die wissenschaftliche Forschung enthält § 46 DSGVO eine spezielle Regelung, die eine erhebliche Erleichterung in Hinblick auf die datenschutzrechtlichen Vorgaben vorsieht. Gemäß § 46 DSGVO darf der Auftraggeber der Untersuchung für Zwecke wissenschaftlicher Untersuchungen, die keine personenbezogenen Ergebnisse zum Ziel haben, alle Daten verwenden, die

- öffentlich zugänglich sind,
- er für andere Untersuchungen oder auch andere Zwecke zulässigerweise ermittelt hat,
- oder für ihn nur indirekt personenbezogen sind.

Auch bei fehlender Anonymisierung ist daher aus datenschutzrechtlicher Sicht eine Zustimmung nicht nötig, solange es sich um eine »wissenschaftliche Untersuchung ohne personenbezogene Ergebnisse« handelt und die Voraussetzungen des § 46 Abs. 1 DSGVO erfüllt sind. Werden z. B. Patientendaten, die zuvor bei einer medizinischen Maßnahme rechtmäßig erhoben wurden, im Rahmen einer retrospektiven Studie nach Maßgabe von § 46 DSGVO zu Forschungszwecken ausgewertet, bedarf es keiner individuellen Zustimmung durch den Betroffenen. Entscheidend ist hierfür, dass der Auftraggeber diese Daten bei der Untersuchung selbst ermittelt hat (vgl. Auftraggeberbegriff § 4 Z4 DSGVO). Sofern dies nicht eindeutig zu bestimmen ist, verbleibt noch die Möglichkeit, auf eine Genehmigung durch die Datenschutzkommission nach § 46 Abs. 3 DSGVO auszuweichen. Auch diese Bestimmung bindet die Datenverwendung nicht zwingend an eine informierte Zustimmung der Betroffenen. ■

5 Ethische Herausforderungen

Die grundsätzliche Spannung zwischen den Forschungsinteressen und dem Schutz der in die Forschungsprojekte einbezogenen Personen stellt eine besondere Herausforderung für die Ethik dar.

Die ethischen Probleme im Falle von Personen, die ihren Willen nicht äußern können, sind vielfältig und komplex. Sie existieren auch im Bereich von Heilversuchen und nicht-therapeutischen Forschungen, wobei bei einwilligungsfähigen Personen die bestehenden und schon genannten Richtlinien der Deklaration von Helsinki (in der geltenden Fassung) den ethischen Ansprüchen genügen. Die darin festgeschriebene Formulierung »bei medizinischer Forschung am Menschen sollten Überlegungen zum Wohl der Versuchsperson Vorrang vor den Interessen der Wissenschaft und Gesellschaft haben« lässt sich durchaus aus einer ethischen Perspektive auch angesichts eines bestehenden Wertpluralismus unterstreichen. Auch wenn dies einen weiten Interpretationsspielraum eröffnet, ist hier der Vorrang des Wohls der Prüfungsteilnehmer betont, wobei deren freiwillige Zustimmung eine wichtige Voraussetzung darstellt.

Eben diese Zustimmung, die auf Autonomie und Selbstbestimmung beruht, ist im Fall der nichteinwilligungsfähigen Personen nicht möglich. Geht man, um nicht eindimensional einer gängigen ethischen Theorie zu folgen (wie etwa deontologischen, utilitaristischen, kontraktualistischen oder tugendbezogenen Methoden) von einem möglichst breiten und konsensfähigen ethischen Ansatz aus, so bietet sich aus mehreren Gründen der sogenannte Prinzipalismus an, wie er von Beauchamp und Childress vorgeschlagen wurde. Die dabei genannten vier grundlegenden ethischen Prinzipien, nämlich Autonomie, Nichtschadensprinzip, Benefizienzprinzip und Gerechtigkeit, die in konkreten Entscheidungsfällen abzuwägen und zu präzisieren sind, können als Grundlage zur Entscheidungsfindung herangezogen werden. Ergänzend kommt das Prinzip der Fürsorge hinzu.

Personen die ihren Willen nicht selbst äußern können bedürfen eines besonderen Schutzes durch die Gesellschaft – besonders im Falle der Entwicklung neuer medizinischer Verfahren. Diesem Faktum wird in verschiedenen internationalen Erklärungen durch entsprechende Empfehlungen Rechnung getragen (Deklaration von Helsinki).²⁹

Diese in vielerlei Hinsicht notwendigen Schutzmaßnahmen führen aber im Gegenzug zu starken Einschränkungen der Forschungsmöglichkeiten zu Gunsten von betroffenen Personengruppen und verhindern dadurch eine adäquate Teilhabe am medizinischen Fortschritt.

Die mit der Einbeziehung nicht einwilligungsfähiger Personen in Forschungsprojekte verbundenen ethischen Positionen betreffen vor allem Fragen der Autonomie, des Nichtschadens bzw. der Benefizienz, aber auch der Gerechtigkeit.³⁰

5.1 Autonomie und Selbstbestimmung

Das Recht auf Selbstbestimmung bildet eine wichtige Voraussetzung bezüglich der Teilnahme an einem Forschungsprojekt und wird durch das Instrument des informed consent – der informierten Einwilligung – sichergestellt.

Respekt vor der Autonomie des Betroffenen hat sich inzwischen vor allem gegenüber dem ärztlichen Paternalismus (»father knows better«) als allgemein anerkanntes Prinzip durchgesetzt, wobei sowohl ausreichendes Verstehen, Freiheit von Außeneinflüssen und entsprechende

Aufklärung als wesentliche Komponenten gelten.

Fehlt allerdings – wie bei der Gruppe der nicht einwilligungsfähigen Personen – diese autonome Zustimmung zu einem therapeutischen oder nicht-therapeutischen Versuch lässt sich die fehlende Einwilligung auf verschiedene Weise substituieren.

Besonders wichtig ist die Umsetzung des mutmaßlichen Willens der oder des Betroffenen. Dies scheint im Rahmen einer Heilbehandlung ethisch problemlos, da hier auf Grund bereits etablierter Behandlungsverfahren eine Verbesserung des Zustandes des Patienten angestrebt wird.

Im Rahmen eines Heilversuches, in dem neue Verfahren eingesetzt werden, bedarf dies aus ethischer Perspektive einer genauen Nutzen-Risiko-Abschätzung.

Forschungsprojekte ohne individuellen Nutzen für den Betroffenen, wohl aber für andere Personen, die dieser Krankheitsgruppe angehören, sind ethisch ebenso vertretbar, sofern im Hinblick auf die Autonomie des Betroffenen Substitutionsmechanismen einbezogen werden, auch wenn hier zwischen einer deontologischen und einer utilitaristischen Position erhebliche Unterschiede bestehen.

Schwieriger und ethisch in besonderem Ausmaß einer Güterabwägung zu unterziehen ist die Forschung an Kindern, da diese ihre Einwilligungsfähigkeit mit zunehmendem Lebensalter entwickeln. Dem kann Rechnung getragen werden, indem zusätzlich zur Zustimmungsmöglichkeit des Kindes die Einwilligung eines Vertreters gefordert wird und überdies ja immer die Möglichkeit besteht, jederzeit aus einer Studie auszusteigen.

In besonderem Maß gilt all dies für medizinische Forschungsprojekte, deren Ziel in erster Linie wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn ist, wobei selbstverständlich auch hier ein Nutzen gesamtgesellschaftlicher Art vorauszusetzen ist. Die Gefahr der Instrumentalisierung nicht einwilligungsfähiger Personen ist hier in Hinblick auf ein Übergehen der Autonomie ethisch bedenklich und sollte daher nur dann eingegangen werden, wenn sichergestellt ist, dass nicht ein abstraktes wissenschaftliches Interesse, unterstützt durch Karrierehoffnungen oder ökonomische Interessen überwiegen. Die erforderliche Begutachtung durch Ethikkommissionen stellt allerdings ein Korrektiv dar.

5.2 Das Benefizienzprinzip und Nichtschadensprinzip

Das im Prinzipalismus an zweiter Stelle nach der Autonomie gereichte Nichtschadensprinzip stellt für Heilversuche und auch für nichttherapeutische Forschung für nichteinwilligungsfähige Personen eine wichtige ethische Komponente dar und ist eine essentielle Voraussetzung im Rahmen eines Versuches. Dem Prinzip des Nichtschadens kommt auch in dieser Hinsicht eine Bedeutung zu, als Studien mit minimalem oder ohne Risiko anders beurteilt werden müssen als solche mit einem erheblichen Risiko. Das Benefizienzprinzip wiederum gebietet, den möglichen Nutzen eines Forschungsvorhabens für die Teilnehmer oder die entsprechende Gruppe ethisch zu berücksichtigen. Ergänzend nimmt das Fürsorgeprinzip auf die besondere Schwere der Situation vulnerabler Personengruppen bedacht.

5.3 Gerechtigkeit

Das Prinzip der Gerechtigkeit fordert eine faire Verteilung von Gesundheitsleistungen und mithin auch eine angemessene Unterstützung jener Personengruppen, die wie Demenzkranke oder Kinder als »therapeutische Waisen« bezeichnet werden.

Ohne auf die mehr als komplexen Frage nach Gerechtigkeit im Gesundheitswesen einzugehen, ist die Frage der Verteilung (Allokation) angesichts der nicht zu leugnenden Ressourcenknappheit kein Grund, gerade die Gruppe von nichteinwilligungsfähigen Personen aus Heilsversuchen oder medizinischen Forschungsprojekten auszuschließen. Die demographische Entwicklung und das damit verbundene Ansteigen der Alterspyramide resultieren in einer Steigerung von Demenzerkrankungen und Ausgaben von Pflegedienstleistungen. Daher sind diesbezügliche Forschungsprojekte auch aus ethischen Gesichtspunkten nicht nur wünschenswert, sondern geradezu geboten. Aus der Perspektive einer zugegebenermaßen schwierigen Balance in der Verteilung von Gesundheitsleistungen ist es daher auch aus ethischen Gründen notwendig, medizinische Forschungsprojekte an der Gruppe der nicht einwilligungsfähigen Personen zu ermöglichen.

Auf Grund der derzeitigen gesetzlichen Rahmenbedingungen und auf Grund des existierenden internationalen bioethischen soft law sind alle Gruppen der nicht einwilligungsfähigen Patienten benachteiligt, da sie am Fortschritt durch die Entwicklung neuer und besserer Diagnosemöglichkeiten und neuer und besserer Therapien nicht oder nicht ausreichend teilhaben können. ■

6 Empfehlungen

1. Die Bioethikkommission betont, dass hochwertige medizinische Forschung für die Entwicklung neuer und besserer Therapien unumgänglich ist, und dass entsprechende Kriterien in Bezug auf Forschungsprojekte, die mit keinem oder minimalem Risiko und keiner oder minimaler Belastung verbunden sind, für alle Personengruppen, auch für diejenigen die einwilligungsfähig sind, gelten sollten. Die Frage, ob ein Forschungsprojekt den genannten Kriterien (kein/minimales Risiko und minimale Belastung) genügt, ist jedenfalls immer vom Antragsteller darzustellen sowie von der zuständigen Forschungsethikkommission im Rahmen der üblichen Begutachtung zu bewerten.
2. Die Bioethikkommission empfiehlt, generell Interventionen mit keinem oder minimalem Risiko sowie mit keiner oder minimaler Belastung klar zu definieren. Eine Definition des Begriffes der Intervention und Beispiele für Interventionen, die dem oben angeführten Kriterium entsprechen, sind im Anhang dargestellt.
3. Weiters empfiehlt die Bioethikkommission, sofern eine Intervention den oben angeführten Kategorien entspricht, gruppennützige Forschung für alle nicht einwilligungsfähigen Patientengruppen grundsätzlich zuzulassen. Der Begriff der Gruppennützigkeit sollte sich in diesem Zusammenhang sowohl auf die Patientengruppe als auch auf die Altersgruppe beziehen.
4. Die Forschung an Minderjährigen ist insofern besonders, als Minderjährige der Obhut ihrer Eltern unterstehen und diese grundsätzlich für ihre Kinder zu Maßnahmen im medizinischen Bereich zustimmen müssen. Für Studien an Kindern bis zum 14. Lebensjahr, die den oben angeführten Kriterien entsprechen, sollen Eltern bzw. der die Obsorge innehabende Elternteil über eine Teilnahme informiert und um Zustimmung gefragt werden. Für Minderjährige ab dem 14. Lebensjahr (mündige Minderjährige) sieht die Bioethikkommission kein diesbezügliches Erfordernis, da auch bei sonstigen vergleichbaren medizinischen Maßnahmen mündige Minderjährige selbständig agieren können. Gruppennützige Forschung soll für diese Personengruppe über den Bereich der Sondergesetze hinaus ermöglicht werden.
5. Zur Forschung an temporär nicht einwilligungsfähigen Personen (z. B. Notfallpatienten, Intensivpatienten) innerhalb des Arzneimittelgesetzes oder Medizinproduktegesetzes begrüßt die Bioethikkommission die derzeitige gesetzliche Möglichkeit eines Einwilligungsverzichtes (waiver of consent), um Verzögerungen und potentiellen Schaden für die Patienten zu vermeiden. Diese Regelung eines waiver of consent soll auch auf klinische Studien außerhalb der Sondergesetze erstreckt werden. Gruppennützige Forschung soll für diese Personengruppe im Sinne des oben Angeführten ermöglicht werden.
6. Die Bioethikkommission fordert jedoch, den nachträglichen Ausschluss von bereits erhobenen Daten (»datenschutzrechtliche Zustimmung«) zu verbieten, um die selektive Verzerrung von Ergebnissen zu verhindern.
7. Alle klinischen Prüfungen gemäß Arzneimittelgesetz und Medizinproduktegesetz müssen vor ihrer Durchführung von der zuständigen Ethikkommission begutachtet und befürwortet werden. Dies gilt auf Grund internationaler Standards und internationaler Ethikdokumente (bioethisches soft law) für alle Studien außerhalb dieser Sondergesetze und ist jedenfalls als Voraussetzung für eine spätere Publikation der Ergebnisse zu sehen. Die Bioethikkommission betont, dass klinische Studien an nicht einwilligungsfähigen Personen immer Einzelfallentscheidungen darstellen, die zur Entwicklung neuer Erkenntnisse führen und daher für das Zustandekommen wirksamer und besserer Behandlungsmöglichkeiten

für diese Patientengruppen unumgänglich sind. Die Bioethikkommission fordert in diesem Zusammenhang, dass Mitglieder einer Forschungsethikkommission um ihre verantwortungsvolle Tätigkeit adäquat ausüben zu können, verpflichtet werden, ihre diesbezügliche Qualifikation vorzuweisen. Ergänzend zu diesem Themenbereich verweist die Bioethikkommission auf ihre Empfehlung zur »Kodifikation des medizinischen Forschungsrechts« aus 2011.

8. Weiters erinnert die Bioethikkommission an die Empfehlung aus dem Jahr 2002 zur ehestmöglichen Ratifikation der Konvention über Menschenrechte und Biomedizin des Europarates durch die Republik Österreich. Zum einen sind grundlegende und über Detailspekte hinausgehende inhaltliche Konflikte zwischen der Biomedizinkonvention und der österreichischen Rechtslage bzw. ihren Grundsätzen nicht ersichtlich; zum anderen wären aber wesentliche Verbesserungen des internationalen Rechtsschutzes zu erwarten. ■

7 Kein / minimales Risiko

7.1 Blutabnahmevolumina

Empfehlungen für maximale studienbedingte Blutabnahmevolumina für klinische Forschung

- 1 % des Blutvolumens (BV) innert 24 h
- 3 % des Blutvolumens innert 4 Wochen

Beispiele:

	KG	BV (ml) pro KG	Gesamt BV (ml)	1% des BV (ml)	3% des BV (ml)
Frühgeborenes	0.8	100–115	90	0.9	2.7
Reifgeborenes	3	80–100	270	2.7	8
Kleinkind (etwa 3a)	15	75–100	1200	12	36
Schulkind (etwa 10a)	30	70–90	2400	24	72
Erwachsener	70	60–70	4500	45	135

Quelle: Male Ch., Univ.Klin.f.Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Tabelle typischer Blutmengen zur Abnahme.

7.2 Interventionen

No risk – no burden

- Epidemiologische Studien – Nachträgliche Auswertung im Zuge von KH-Aufenthalten ohnehin vorhandener Daten ohne weitere Intervention
- Erhebung von anamnestischen Daten
- Untersuchungen in Hinblick auf kognitive Fähigkeiten
- Klinisch-physikalische Untersuchungen z. B. Tanner Stadien
- Verschiedene Lagerungsmöglichkeiten
- Erhebung von Parametern zur Erfassung der Lebensqualität (quality of life), wie z. B. Schmerzerfassung, Ernährungsassessment usw.
- nicht invasive Gewinnung von sonstigen Untersuchungsmaterialien wie Speichel, Haare
- Verwendung von überschüssigen Untersuchungsmaterialien die im Zuge einer diagnostischen/therapeutischen Routineuntersuchung gewonnen werden
- Ableitungen von EEG, EKG
- Ultraschalluntersuchungen

Minimal risk – minimal burden

- Hör- bzw. Sehtests (Ophthalmoskopie, Tympanometrie)
- Blutabnahmen aus der Vene bzw. kapillär mittels Finger- oder Fersenstich
- Gewinnen von Harnproben bzw. Stuhlproben (z. B. mittels Harnsäckchen)
- Orale Glucose Toleranz
- Bioimpedanzmessungen
- Blutdruck-Monitoring
- Lungenfunktionstests, Spirometrie
- Nicht belastende bildgebende Verfahren (z. B. Thoraxröntgen) digitalisiert

Epidemiologische Studie

Beobachtungsstudie am Menschen.

Intervention

In einem breiten Sinn umfasst der Begriff alle medizinischen Eingriffe zum Zwecke der Prävention, Diagnostik, Therapie, Rehabilitation sowie im Zusammenhang mit Forschung.

Invasiv

Maßnahme, die in den Körper eindringt.

Klinische Prüfung

In der Regel werden darunter ausschließlich klinische Studien im Rahmen des Arzneimittelgesetzes oder des Medizinproduktegesetzes verstanden.

Klinische Studie

Prospektive Untersuchung der Wirkung und Sicherheit von Interventionen (Arzneimittel, Medizinprodukten, aber auch anderen Behandlungsmaßnahmen) am Menschen.

Nicht-interventionelle klinische Prüfung

Begriff aus dem Arzneimittelrecht, dies sind Studien, die gewisse Kriterien erfüllen, wie zum Beispiel: Medikamente werden nur in zugelassener und handelsüblicher Weise gemäß der in der Zulassung angeführten Indikation angewendet; der Patient erhält die Therapie im Rahmen der Routinebehandlung; es gibt keinen im Vorfeld beschlossenen Prüfplan auf Grund dessen die Therapie erfolgt; das Verfahren entspricht der ärztlichen Praxis; die Ergebnisse werden mit epidemiologischen Methoden analysiert.

Notfallsituation

Ein Zustand, der unerwartet eintritt und unmittelbares Handeln erfordert. Die klinische Situation muss mit dem Verlust der Einsichts- und Urteilsfähigkeit, z. B. durch einen vorübergehenden Bewusstseinsverlust, verbunden sein, z. B. Schock unterschiedlicher Ursache, Herzinfarkt, Schlaganfall, ein Schädel-Hirn-Trauma.

Off label use

Ein zugelassenes Arzneimittel wird außerhalb der von der Zulassung gedeckten Anwendungsgebiete und Verabreichungsart eingesetzt. Dies bezieht sich vor allem auf Kinder und andere Personengruppen, für die es nicht ausreichend Studien gibt, um eine behördliche Zulassung für das Medikament zu erwirken. Der Arzt steht vor der Entscheidung entweder ein Arzneimittel off label einzusetzen oder keine Therapie zur Verfügung zu haben.

Proband

Prüfungsteilnehmer, Teilnehmer an einer klinischen Prüfung. Der Begriff bezeichnet in der Regel gesunde, freiwillige Prüfungsteilnehmer, kann aber auch für Patienten als Prüfungsteilnehmer stehen.

9 Referenzen

- 1 Lemaire F. (2004). Patient care versus research: does clinical research provide individual benefit to patients enrolled in trials? *Current Opinion in Critical Care*. 10(6):565–9.
- 2 Druml C. (2010). Ethikkommissionen und medizinische Forschung, *Facultas*, Wien.
- 3 Clinical trials in adult or minor patients who are unable to give informed consent in emergency situations, 31.10.2012, www.governo.it/bioetica/eng/opinions.html
- 4 Roberts I., Prieto-Merino D., Shakur H., Chalmers I., Nicholl J. (2011). Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 377:1071–2.
- 5 OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials (2012).
- 6 Vgl. European Medicines Agency (2008). European Medicines Agency 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.
- 7 Wendler D. (2012). A New Justification for Pediatric Research Without the Potential for Clinical Benefit. *The American Journal of Bioethics*. 12(1):23–31.
- 8 Turner S. (1999). Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr.* 88(9):965–8. Horen B. (2002). Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 54(6):665–70.
- 9 Shirkey H. (1968). Therapeutic Orphans, *Journal of Pediatrics*. 72(1):119–20.
- 10 Vgl. Wallner J. (2007). *Health Care zwischen Ethik und Recht*. Wien. 126.
- 11 Maio G. (2009). Philosophische Überlegungen zur Forschung am Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Forschung an nicht einwilligungsfähigen Personen. In: Wiesinger U. et al. (Hrsg). *Ethik in der medizinischen Forschung*. Jahrbuch Medizinethik 13. 40 ff.
- 12 Largent E. et al (2010). Is Emergency Research Without Initial Consent Justified? *Arch Intern Med* 170(8):668–74.
- 13 Druml C. (2004). Informed consent of incapable (ICU) patients in Europe: existing laws and the EU Directive. *Curr Opin Crit Care* 10:570–3.
- 14 Lemaire F. (2007). Emergency research: only possible if consent is waived? *Curr Opin Crit Care* 13(2):122–5.
- 15 Roberts I., Prieto-Merino D., Shakur H., Chalmers I., Nicholl J. (2011). Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 377:1071–2.
- 16 ICH-GCP, EU-RL 2001/20/EC.
- 17 OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials (2012).
- 18 Wissenschaftliches Forschungsprojekt wird hier im Sinn des bisher gebräuchlichen Begriffs »Experiment« verwendet.
- 19 Vgl. Wallner J. (2007). *Health Care zwischen Ethik und Recht*. Wien. 113 ff.
- 20 »Die Forschung hat zum Ziel, durch eine wesentliche Erweiterung des wissenschaftlichen Verständnisses des Zustands, der Krankheit oder der Störung der Person letztlich zu Ergebnissen beizutragen, die der betroffenen Person selbst oder anderen Personen nützen können, welche derselben Altersgruppe angehören oder an derselben Krankheit oder Störung leiden oder sich in demselben Zustand befinden«. (Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin, Art. 17, Abs.2).
- 21 Schroeder-Kurth (2003). In: Wiesemann C., Dörries A., Wolfslast G., Simon A. (Hrsg). *Das Kind als Patient, Ethische Konflikte zwischen Kindeswohl und Kindeswille*. Campus Verlag.
- 22 Karlawish J. (2007). Research on cognitively impaired adults. In: Steinbock B. (ed). *The Oxford Handbook of Bioethics*, Oxford University Press. 597–620. Rid A., Wendler D. (2011). A framework for risk-benefit evaluations in biomedical research. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 21(2):141–79. Rhodes R. et al. (2011). De minimis risk: A proposal for a new category of research risk. *American Journal of Bioethics* 11(11):1–7.
- 23 Kopetzki C. (2010). Braucht Österreich eine Kodifikation des biomedizinischen Forschungsrechts? In: Körtner U., Kopetzki C., Druml C.(Hrsg). *Ethik und Recht in der Humanforschung*. 57.
- 24 Kopetzki C. (2002). Landesbericht Österreich. In: Taupitz J. (Hrsg). *Das Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates – taugliches Vorbild für eine weltweit geltende Regelung?* 230 ff.
- 25 Valentin A., Luf G., Kopetzki C. (2011). Epidemiologische Studien in der Intensivmedizin – Neuland und Graubereiche für Ethikkommissionen. *RdM* 1:17–22.

- 26 Kletečka A. (2012). Einwilligung. In: Aigner G., Kletečka A., Kletečka-Pulker M., Memmer M. Handbuch Medizinrecht in der Praxis. I. 131 ff. Bernat E. (2009). Forschung an Einwilligungsunfähigen. In: Deutsch E., Taupitz J. (Hrsg). Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle. 291 ff.
- 27 Valentin A., Luf G., Kopetzki C. (2011). Epidemiologische Studien in der Intensivmedizin – Neuland und Graubereich für Ethikkommission, RdM 1:17–22.
Barth P., Dokalik D.(2010). In: Barth P., Ganner M. (Hrsg). Handbuch des Sachwalterrechts. 184.
Burgstaller M., Schütz H. (2003). In: Höpfel F., Ratz E. StGB Kommentar § 90 Rz 39.
- 28 Valentin A., Luf G., Kopetzki C. (2011). Epidemiologische Studien in der Intensivmedizin – Neuland und Graubereich für Ethikkommission, RdM 1:17–22.
- 29 Declaration of Helsinki. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18thWMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and as amended.
- 30 Beauchamp T.L., Childress J.F. (2009). Principles of Biomedical Ethics. 6.Auflage.

1 Introduction

In recent decades, medical research has led to a significant increase in diagnostic and therapeutic possibilities for the treatment of diseases. Many diseases which were still fatal around the middle of the 20th century can meanwhile be cured, while for others not yet curable there are now long-term treatment methods which guarantee a good quality of life.

Much of this progress is owed to clinical research on humans. In parallel to this development, the right of self-determination and autonomy of the patients involved in a trial has become a central element in the ethical assessment of clinical research projects. Yet there may be situations where patients are no longer able to act autonomously and therefore cannot give their consent to treatment measures or research procedures. This concerns different groups of patients such as:

- children who, on account of their legal status, are unable to give consent until they reach cognitive faculty and capacity of judgement;
- persons who are permanently unable to give consent, such as persons with dementia;
- patients who are temporarily unable to give consent, such as patients in intensive care and emergency settings after cardiac arrest, cerebral haemorrhage, emergency surgery or severe infections etc., as well as patients who have had an accident.

By nature, research is oriented towards the future and therefore contains a certain level of uncertainty. In many research tasks, in particular when comparing different treatment options, the physician doing research has to proceed from a null hypothesis, which means he or she must be uncertain whether the new treatment method under evaluation is better than the established one (equipoise). The purpose of all these research projects is to gain scientific certainty as to the efficacy, tolerability and safety of treatment methods, thus providing proven therapies to future patients afflicted with the same disease.¹ Systematic research of new treatment methods therefore merely builds on a scientific hypothesis, which after a certain phase of research also needs to be tested on human patients. Moreover, the collection of body fluids and tissues which does not harm the physical integrity of the individual patient may also be necessary for gaining knowledge and developing new therapies.

Yet another distinction needs to be drawn to the increasingly significant research of procedures and treatment results by means of data gathered in the daily clinical routine without any intervention whatsoever on the patient (e.g. quality checks). The unpredictable outcome of research is therefore in contrast to the generally acknowledged protection criteria. Especially in the context of research on persons without the capacity to consent, the protection criterion of a direct benefit has validity.² This implies that the results of research must produce a direct benefit to the patients involved in a research project.

The legal position in Europe with respect to the involvement of persons unable to give consent is either negative or inhomogeneous and fragmented, so that for this specific group of persons the development of better diagnostic and therapeutic methods is either complicated or prevented. The opinion that this situation needs to change is also shared by other countries. The Italian National Bioethics Commission, for example, released a document on this issue in September 2012.³

Many circles believe that the legally established protection level for research on persons without the capacity to consent in Austria is in need of reform as well. A commonly voiced argument is that the current law denies a large group of patients access to medical progress and partly exposes them to insufficiently tested therapies.

Medical research has undergone fundamental changes since the development of the relevant international guidelines in the time after the Second World War. The inhumane medical experiments performed by Nazis in the concentration camps during the Second World War, but also other medical trials disregarding human rights, created a new awareness of the importance to establish specifically formulated rules in medical research. What was understood by the term “experiment” at the time was a serious manipulation of the human body. Nowadays, the majority of research projects such as observational studies, data compilations, sampling of body fluids or tissues etc. are related to no or only minimal risk. Academic research, i.e. research without company support, has also increased. This form of research frequently deals with already approved medications in a new setting. All of this has stirred the debate around the concept of risk.

The Bioethics Commission feels therefore prompted to deal more closely with this issue.

The results of these deliberations are on the one hand intended as a request to the law-making authority to amend the relevant legislation, and on the other hand shall provide guidance to research ethics committees in performing their work.

2 Groups of persons without the capacity to consent

2.1 Persons permanently unable to give consent

Persons permanently unable to give consent have, as far as is humanly possible to tell and according to the state-of-the-art science, no current or future cognitive faculty and capacity of judgement. Hence they fail to fulfil the criteria of informed consent needed to participate in a research project. Examples include persons with severe cognitive deficiencies or persons with dementia.

Especially with regard to dementia, there is an urgent need for research, which is further enhanced by longer life expectancies and the resulting increased need of care among the elderly. Problems tend to arise in particular for research projects which do not promise an individual benefit but primarily a group benefit. At the same time, however, it is expected that the elderly are assured their proportionate share in medical progress. Under the current background conditions, this is nearly impossible to accomplish.

One of the most important questions to be solved is the ability to consent, or its loss, or the difficulty to unequivocally prove its existence or non-existence, since the transitions between ability to consent and inability to consent are seamless. The decision is usually made by the treating physician, or in case of doubt by the guardianship court.

2.2 Persons temporarily unable to give consent

Research projects involving patients who are temporarily unable to give consent are primarily conducted in an intensive care and emergency setting and in hospitals where patients with reduced consciousness or unconscious patients are treated (e.g. stroke units). Since such patients have no capacity to consent, the question arises whether in case of emergency the instrument of surrogate consent may be used. In most cases, however, this will not be an option because these patients are usually in a situation where they do not have a legal representative.

It is a fact that obtaining informed consent by a legally authorised representative for patients in intensive care, and especially so for patients in an emergency setting, takes time. Precious time, which delays the onset of treatment for such patients in comparison to patients for whom a waiver of informed consent is used and who are therefore granted treatment. These patients are placed at a disadvantage because a delayed onset of treatment may have serious, including fatal implications. The CRASH-2 study, which included more than 20,000 patients in 40 countries and was intended to examine the use of a long-approved medication in the treatment of trauma patients, showcases the need for speedy action and has triggered a general debate about the practice of obtaining surrogate consent, which reflects the legal situation in many countries.⁴ When analysing the time between the patient's injury and the onset of medication, a significant difference between early administration within one hour after injury and late administration after three hours was revealed. If the medication was administered within one hour after injury, the risk of death due to severe bleedings was significantly reduced. A delayed onset of treatment after three or four hours did not produce this effect but rather resulted in an increased risk. This implies that especially in research on patients in intensive care and emergency settings, the possibility of a waiver of consent should be taken into consideration. The potential waiver of consent may again be based on the evaluation of risk and burden with regard to the proposed intervention (see below).

In Austria, clinical trials in accordance with the Medicinal Products Act (MPA) or the Medical Devices Act (MDA) may currently be carried out by using a waiver of consent, but only when there is a potential direct benefit for the patient concerned. The common Austrian interpretation of the principle of autonomy established in the Medicinal Products Act additionally requires explicit consent in keeping with the law on data protection for the use of data obtained in a trial while a patient was unable to give consent as soon as the patient regains his capacity to consent in the course of the trial. The trial results may be adulterated if, because of the possibility that consent is revoked, data material already obtained has to be excluded from the study findings. For, in case of the denial of this consent, the trial has to be discontinued and all results generated up to that date have to be eliminated. This, however, inevitably leads to a distortion of the outcome and consequently to the loss of scientific validity of the trial or study, potentially resulting in loopholes for data manipulation (e.g. selective elimination of undesirable data). From an ethical perspective, this appears to be problematic. In light of the OECD Recommendation,⁵ such procedure must therefore be characterised as a risk to the integrity of data and ultimately to public health.

2.3 Minors

Trials involving minors are faced with the fundamental problem that a balance between the ethical obligation to place children under special protection and the ethical imperative to recover valid data for improving treatment options has to be found.⁷ Currently, it must still be assumed that 50–90 % of all medicinal products applied in paediatrics have never been tested on this patient group and are therefore not authorised for use in this patient group (unlicensed off-label).⁷

The assumption that children are “small adults” is generally not permissible. Depending on growth and development, but also with respect to the relevant spectrum of diseases (child-specific diseases such as the Kawasaki disease, Sudden Infant Death Syndrome/SIDS, growth retardation in childhood etc.), there are dramatic differences in the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. This results in a number of risks, such as the use of ineffective therapies or ineffective dosage, but also potential overdose. The fact that the side effects are largely unknown is also reflected in publications on adverse drug reactions comparing authorised and unauthorised medicinal products, where the percentage of undesirable events in off-label use is twice as high.⁸

These children are still rightly referred to as “therapeutic orphans”⁹, who are discriminated against through violation of the principle of justice. The reasons for these deficits are to be found in a lack of interest on the part of the pharmaceutical industry, firstly because of the lower economic potential (smaller markets) and secondly because studies involving children are more complex, time-consuming and expensive. This is enhanced by the fact that the conditions of trials change depending on the different stages of childhood development and the related risks are therefore more difficult to assess. Another aggravating factor is the current legal framework. It needs to be noted, however, that EU funds especially for the development of medicinal products for the treatment of rare diseases have helped to substantially improve the situation.

With respect to autonomy and self-determination, a huge difference to research on adults who are permanently unable to give consent lies in the fact that children gradually develop the

capacity to give consent as they grow older. This is taken into account in research projects by requiring the child to give consent in addition to obtaining consent from its legally authorised representative.

3 Terminology

Research on persons unable to give consent substantially differs from research involving trial subjects who are able to consent, and leads to ethical as well as legal challenges resulting from the lack of capacity to consent. Trial subjects have to give their consent to become involved in a research project. To this end, they need to be sufficiently informed, which means they need to be able to understand the relevance, scope and risks of the measures envisaged and give their consent on the basis of this knowledge.¹⁰ Since these groups of persons do not or do not always have this capacity, the question arises whether there are alternative concepts of consent and if so, to what extent and within what boundaries they may serve as replacement. To assure that also persons without capacity to consent may adequately benefit from medical progress, it is necessary to find a balance between the protection of these individuals as particularly vulnerable persons and a potential medical benefit.

A glossary comprising the definitions of all technical terms used in this document is attached.

3.1 Concepts of consent

If the patient is unable to consent to a research project, a variety of alternative options of consent are available.

3.1.1 Surrogate consent

Surrogate consent (consent by a legally authorised representative) is an instrument which principally needs to refer to the concerned person's will. In therapeutic interventions, it is quite common to obtain surrogate consent. Such consent may be obtained either from a previously named trusted person or by resorting to the national jurisdiction which generally grants certain persons (e.g. husband/wife, persons living in the same household, or adult children) the right to consent to medical interventions on the patient's behalf.

It needs to be noted, however, that the legal representative's decision can only be presumed to express the will of the person unable to give consent as it remains unclear whether the person concerned would in fact have made the same decision.¹¹¹

3.1.2 Deferred consent

Deferred consent is primarily debated in the context of persons who are temporarily unable to give consent (e.g. patients in emergency settings).¹²² The focus of discussion is the patient's autonomy or right of self-determination, which cannot be exercised in an acute situation. In emergency situations it is moreover seldom possible to obtain surrogate consent as there is usually not enough time in such an urgent situation to get in touch with relatives or legal representatives and await their decision.^{133,144,155}

In therapeutic research, there is the possibility to obtain deferred consent from the person concerned as this puts the medical team in a position to make an immediate decision without the patient's consent. If in such a case a medical research project has already been initiated and perhaps biological material as well as data material has been collected, the concept of deferred consent *de facto* refers to consent to use such material and data. It needs to be noted that on account of the possibility of a subsequent denial and the inability to use the previously gathered data or biological material resulting therefrom, there is a risk that the trial outcome may be falsified (see item 3.2 'Patients temporarily unable to give consent').

3.1.3 Waiver of consent

Another possibility is that consent is waived (waiver of consent). In the literature, the prime argument for a waiver of consent is the impracticability of obtaining informed consent.

In this context, the assessment of the risk of a trial-related measure or intervention is essential to justify a waiver of consent.

3.2 Benefit-risk assessment

3.2.1 Assessment of the risk of a clinical trial

The international debate dealing with the risk assessment of clinical trials is also waged for reasons other than the justification of a waiver of consent. These reasons primarily relate to the harmonisation and supervision of the execution of international clinical trials, in particular those in the academic non-profit sector. The current guidelines underlying the execution of clinical trials¹⁶⁶ have mainly been worked out on the initiative of the industry and deal with the research and use of medicinal products currently under development for the treatment of humans, the side effects and risks of which are potentially unknown. These guidelines are therefore unsuited for the growing number of purely academic research projects with largely approved and well-known medicinal products. A Recommendation adopted by the OECD Council on 10th December 2012¹⁷⁷ contains a definition of risk categories. Three categories are distinguished:

- Category A—Clinical trial on authorised medicinal products tested in accordance with their marketing authorisation
- Category B—Clinical trial on authorised medicinal products tested according to treatment regimens outside their marketing authorisation
- Category C—Clinical trial on medicinal products without any marketing authorisation

The assessment of risk shall be conducted for a common risk by developing specific instruments. Again, three categories are distinguished:

- I. Risk to patients' rights (consent, data)
- II. Risk to patients' physical integrity and safety (safety of the treatment intervention, risk of diagnostic intervention, vulnerability of the patient population)
- III. Risk to data integrity and public health (data quality, data management and analysis, data access and publication, credibility of results, impact on public health)

The OECD Recommendations also refer to a person's risk resulting from participation in a clinical trial as the potential additional risk compared to standardised therapy (non-participation in the clinical trial). With respect to persons who are physically or mentally unable to consent to participation, the document explicitly refers to the relevant provision in Article 29 of the Declaration of Helsinki (2008), where either third-party consent or a waiver of consent may be obtained:

“Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research population. In such circumstances the physician should seek informed consent from the legally authorized

representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorized representative.”

Likewise, the new “EU Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC” simplifies the rules for clinical research projects on approved medicinal products and in situations which are classified as ‘low intervention’ (minimally interventional clinical trials). The regulation defines two distinct risks: the risk to subject safety and the risk to data reliability.

The risk to subject safety depends on a range of factors, in particular:

- the extent of knowledge and prior experience with the investigational medicinal product (in particular, whether or not the investigational medicinal product is authorised in the EU, i.e. whether its quality, safety and efficacy has already been tested in the authorisation procedure);
- and the type of intervention (which can range from a simple blood sample to a sophisticated biopsy).

Oftentimes the risk compared to normal clinical treatment is only slightly higher. Minimally interventional trials are very important for the assessment of standardised treatments and diagnoses as well as for the optimised application of medicinal products and serve a high level of health protection.

The aim of the proposal for a new EU regulation was to counter the criticism of the original Directive 2001/20/EC, in which all projects were subject to the same obligations and constraints, independent of the safety risk.

These benefit-risk assessments for medicinal product trials may also be applied to other forms of trials (e.g. epidemiological studies, medical devices). In psychiatric patients undergoing a psychotic episode, the benefit-risk assessment must be investigated with particular care for the individual case.

3.2.2 Direct benefit

To better understand the concept of direct benefit, the first step suggested is to distinguish the terms *curative treatment*, *curative attempt* and *scientific research project*¹⁸⁸:

- In *curative treatment*, focus is on the individual’s wellbeing. The purpose of treatment is to improve the individual’s health condition based on the established methods of treatment.
- The *curative attempt* has a similar purpose, but here the treatment is based on methods not yet standardised. It is applied when established standardised methods have shown to be ineffective and there are no established standards for the new methods. However, the sole purpose of treatment is to improve the individual patient’s health condition.
- Medical-therapeutic interventions in the framework of *scientific research projects* serve for the systematic review of hypotheses, such as the comparison of two principally effective substances, in order to be able to exactly determine which of the two is superior or inferior to the other one. One purpose is to provide treatment for a certain condition (potential direct benefit for the patient), the other is to obtain a general finding for

medical research and subsequently for society or certain groups of persons (potential indirect benefit).¹⁹⁹

In the framework of curative treatment, the potential direct benefit of a medical intervention is prerequisite to the justification of any medical intervention. This principle can also be transferred to curative attempts, which are applied when all conventional medical therapies have failed. Curative attempts are therefore also applicable to groups of subjects unable to give consent, as long as the intervention has the sole intention to improve the individual's health, because it can be assumed that it would be the presumed will of the person concerned. In scientific research projects, a potential direct benefit also plays a key role in the ethical evaluation of the trial.

3.2.3 Research which is of no direct benefit to the trial subject (group benefit and social value)

The *Convention on Human Rights and Biomedicine* of the Council of Europe (1997) and the related *Protocol on Biomedical Research* (2005) distinguish research which is of “real and direct benefit” to the person concerned (Art.17, Para.1 and Art.15, Para.1) from research where this is not the case (“where the research has not the potential to produce results of direct benefit to the health of the person concerned”; Art.17, Para.2; Art.15, Para.2). This does not imply that such research has no benefit, but it serves for the general increase in knowledge, the progress of medical science and consequently the health of other people. In some cases the person on which research is conducted, or the patient group to which this person belongs, may draw benefit from the research results obtained at a later time (potential indirect benefit), which means these results are in the patient's interest. For this reason, research projects may have a *group benefit* or may—in a broader sense—be of general *social value* where no direct benefit is produced.

In the case of “group benefit research”, the expected benefit is not directly related to the person concerned, but to the group of persons to which the individual belongs. These are scientific research projects whose direct benefit and objective is to verify a hypothesis and to gain general knowledge, but which may subsequently be of benefit to the group to which the person concerned belongs. There are different models to define this affiliation. It may only relate to persons afflicted with the same disease or disorder, but may also include all persons in the same age category, as established in the *Convention on Biomedicine*.²⁰ From an ethical perspective, the principle of group benefit shall justify medical research on persons without capacity to consent also in cases where no direct benefit is to be expected. This is of particular importance in research projects on infants, children and persons with dementia which are regarded as urgently needed, and which would otherwise not be possible.²¹¹

The question arises to what extent it makes sense to distinguish such a group benefit from other types of benefit not directly attributable to the person concerned. In one way or another, it is always a matter of providing benefit to people living in the future and hence it is often impossible to draw a clear dividing line. At this point, the broader concept of social value²² assumes importance. Its aim is to identify whether a certain research project can be regarded as valuable to specific groups of people or society on the whole. It comprises situations which fulfil the criteria of group benefit, but potentially goes beyond this scope by looking at the social meaning of a research project in a broader context. It may therefore happen that a research project is expected to have no direct benefit to the trial subjects who are afflicted with bone cancer, nor to other people with the same condition (group benefit). The research project may, nevertheless, be qualified as socially valuable if it promises to be of benefit to cancer research in a broader sense. The question of social value has to be assessed for each individual case.

There is consensus that in situations with no direct benefit, the assessment and consideration of risk is of special importance. All forms of research which are not directly beneficial to the person concerned are usually only permissible if they bear no risk or only minimal risk. For this reason, it is essential to search for objective criteria which facilitate a safe and uniform risk assessment.

4 Legal aspects

Austria has no comprehensive law that regulates biomedical research on humans.²³³ With regard to research on humans, in Austria a basic distinction needs to be drawn between the clinical trials of medicinal products and medical devices which are regulated by special laws, the Medicinal Products Act (MPA) and the Medical Devices Act (MDA), and all other research projects on humans.²⁴⁴ Both the MPA and the MDA contain specific provisions regarding the protection of special groups of persons such as: minors and persons afflicted with a psychological disease or mental condition who have been assigned a trustee to represent them; persons temporarily unable to give their consent; pregnant women; persons undergoing military service, or civil protection service; and institutionalized persons.

Research projects on humans outside the clinical trials governed by the MPA and MDA are subject to research-specific conditions and, most importantly, to the general provisions of civil and criminal law as well as the law regulating the medical profession. They are in particular also subject to the general principles according to which any interference with a person's physical integrity requires the person's consent (§ 110 of the Penal Code, § 90 of the Penal Code) and any treatment by a physician shall be associated with the patient's wellbeing (§ 49 of the Medical Profession Act). The fact that many areas of research outside the MPA and MDA are not governed by legal regulations should not lead to the conclusion that such research projects are not legally permissible per se. Unless there are general legal constraints, these research measures are principally permitted.²⁵⁵ Irrespective of this, there are provisions which stipulate that not only clinical trials of medicinal products and medical devices but also the application of new medical methods and non-interventional studies and applied medical research shall be submitted to the ethics committees for review (§ 8c Paras. 1 and 3 of the Act on Hospitals and Sanatoria). Another misleading aspect of this provision is that the term "non-interventional studies" relates to the previously so called observational studies in keeping with § 2a Para. 3 of the MPA. Although the ethics committees' legal competence is limited, there are individual rules, such as the charters and statutes of the medical universities, which lay down that basically all research projects on humans shall be submitted to an ethics committee for review.

Independently of any obligation to submit such research projects to an ethics committee for review, it is of relevance to the general legal assessment whether an intervention violates the trial subject's physical integrity. To verify the ability to consent or the cognitive faculty and capacity of judgement, it makes a huge difference whether the person's physical integrity is violated by the intervention or not, such as in a retrospective study with already available patient data. Basically, any research measure requires the trial subject's consent, with the subject's cognitive faculty and capacity of judgement being of decisive importance. The person's ability to give consent does not depend on their legal capacity, but on their cognitive faculty and capacity of judgement. This is the case when the trial subject is able to understand the reason and meaning of a treatment and, based on this understanding, can make an informed decision.²⁶⁶ Detailed provisions regarding the scope and form of information and consent of trial subjects to a clinical trial of a medicinal product or medical device are contained in § 38 of the MPA and § 49 of the MDA.

If the trial subject is unable to give consent, such consent must be obtained from the legal representative (trustee, authorised caregiver, custodial parent). Whether and in which cases the legal representative is able to consent to a research measure performed on the person without capacity to consent under their guardianship depends on the individual intervention.

As mentioned before, the MPA and the MDA contain a number of specific provisions governing this aspect, for instance those according to which clinical trials on minors are also permissible when they have no direct benefit for the minor, but a benefit for the group of patients to

which the minor belongs. This situation arises when the clinical trial exposes the minor to only minimal risk and minimal burden, i.e. it may lead to only marginal and transient impairment and the symptoms or inconveniences may only occur temporarily and are only marginal.

A much debated question is whether and under which conditions in research the legal representative is entitled to give surrogate consent. After all, the guideline for a legal representative's power to provide consent is linked to the interest of the person under their guardianship.²⁷⁷ It can be assumed, however, that the legal representative may also consent to a measure which is of no direct benefit to the person concerned, as long as there is no risk of any negative effects and thus the planned intervention is "neutral" to a person's interest or wellbeing. This is in particular the case when already collected clinical data are used retrospectively or measures are taken which bear no risk whatsoever for the research subject (see item 7.2 'Interventions').

In case of measures which have no impact on a person's physical integrity (use of already available clinical data or use of leftover body material from previous sampling), the question arises whether individual consent must be obtained due to aspects relating to the protection of personal rights.²⁸⁸ These cases mainly relate to the legal permission to use data, so that the provisions of the Austrian Data Protection Act of 2000 (DPA) must be referred to. With respect to scientific research, § 46 of the DPA contains a special provision which envisages a considerable easement of the legal data protection requirements. According to § 46 of the DPA, the controller²⁹⁹ shall, for the purpose of scientific research projects whose goal is not to obtain results on specific data subjects, have the right to use all data that

- are publicly accessible,
- he has lawfully collected for other research projects or other purposes,
- or are only indirectly personal for the controller.

So even if the data is not anonymised, consent will not be required from a data protection law perspective as long as the trial is a "scientific research project without results relating to specific data subjects" and complies with the provisions of § 46 Para. 1 of the DPA. If, for example, patient data, which were previously collected in the course of a medical intervention with prior permission, are analysed in a retrospective study for research purposes in accordance with § 46 of the DPA, the individual's consent is not required. A crucial factor in this context is that the controller himself has retrieved the data during investigation (see the term 'controller' in § 4 Sub-Para. 4 of the DPA).

If the identity of the controller cannot be clearly determined, there is still the possibility to obtain a permit from the Data Protection Commission pursuant to § 46 Para. 3 of the DPA. But even this provision does not require an informed consent by a data subject for the use of such data.

5 Ethical challenges

The general controversy between the interests of research and the protection of persons involved in the research projects poses a particular ethical challenge.

Ethical problems in the case of persons who cannot express their will are manifold and complex. They also present themselves in connection with curative attempts and non-therapeutic research projects, where for persons able to consent the existing and already mentioned guidelines of the Declaration of Helsinki (as amended) are satisfactory to meet the ethical requirements. The formulation “In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests” contained in the Declaration can, from an ethical perspective, also be emphasised in the face of today’s value pluralism. Even though this creates ample leeway for interpretation, what is emphasized here is precedence of the well-being of subjects participating in a trial, with their voluntary consent being an important precondition.

This consent, which is based on autonomy and self-determination, cannot be given in the case of persons without capacity to do so. To avoid the one-dimensional approach of a common ethical theory (such as deontological, utilitarian, contractualist or virtue-related methods) we will follow a broader and more consensus-oriented theory, the so-called theory of principlism, as introduced by Beauchamp und Childress. Its four principles—autonomy, nonmaleficence, beneficence and justice—which for certain decisions need to be balanced and specified—may serve as a basis for decision-making. As a complement to these principles, the principle of care is added.

Persons who are unable to express their will are in need of special protection by society - particularly in the case of newly developed medical methods. This fact is taken account of in a number of international declarations (Declaration of Helsinki)³⁰.

But these precautions, which are necessary in many respects, also dramatically restrict the range of research options for the benefit of the groups of persons concerned and consequently deprive them of their adequate share in medical progress.

The ethical positions associated with the involvement of persons unable to give consent in research projects mainly relate to autonomy, nonmaleficence, beneficence and justice.³¹¹

5.1 Autonomy and self-determination

The right to self-determination is an important precondition for participation in a research project and is assured by the instrument of informed consent.

Respect for a research subject’s autonomy meanwhile prevails over the paternalism of physicians (“father knows better”) as the generally acknowledged principle. Adequate understanding, independence of external influences and relevant information are considered key components in this context.

If there is no autonomous consent to a therapeutic or non-therapeutic trial, such as in the group of persons unable to consent, the lacking consent may be substituted in different ways.

It is of crucial importance that the presumed will of the person concerned is carried out. In

a curative treatment, this does not seem to be an ethical problem as established methods of treatment are used in seeking to improve the patient's condition.

In a curative attempt where new methods are applied, the ethical requirement is to perform a detailed benefit-risk assessment.

Research projects without an individual benefit to the person concerned, but with a benefit to other persons in this disease category, are also acceptable from an ethical perspective, to the extent that the person's autonomy is replaced by another consent mechanism, even though there is a significant difference between a deontological and a utilitarian approach.

What is more difficult and especially deserves "ethical weighing" is research on children as children continually develop their ability to give consent as they grow older. This can be taken into account by requiring consent from a legal representative in addition to the child's ability to consent and the possibility to drop out of a study or trial at any time.

This applies in particular to medical research projects with the primary objective of gaining scientific knowledge and with an underlying benefit for society at large. Nevertheless, the risk that persons not able to consent become instrumentalised continues to be ethically problematic in the light of ignoring a person's autonomy, and this risk should only be taken when it is clear that there is no overriding abstract scientific interest, which is boosted by career hopes or economic considerations. The mandatory review by ethics committees serves as a corrective measure.

5.2 The principles of beneficence and nonmaleficence

The principle of nonmaleficence, which in principlism comes second after the principle of autonomy, plays an important ethical role in curative attempts and non-therapeutic research on persons without capacity to consent, and is therefore an essential precondition to any trial. The principle of nonmaleficence is also of relevance insofar as trials with minimal or no risk have to be assessed differently from those with substantial risk. The principle of beneficence, in turn, calls for ethical considerations when assessing the potential benefit of a research project for trial subjects or the group concerned. The principle of care assumes a complementary role by accounting for the special protection need of vulnerable groups of persons.

5.3 Justice

The principle of justice calls for a fair allocation of healthcare services and thus also reasonable support of those groups of persons who, like people with dementia and children, are referred to as "therapeutic orphans".

Without dealing in detail with the complex issues relating to justice in healthcare, the aspect of allocation in the face of an undeniable resource shortage is no reason for excluding the group of persons without capacity to consent from curative attempts or from medical research projects. The demographic development and the rising age pyramid result in an increasing number

of dementia cases and higher expenses in care services. Such research projects are therefore not merely desirable but essential, also from an ethical perspective. When looking at the admittedly difficult balance in the allocation of healthcare services, it is therefore necessary also for ethical reasons to enable medical research projects involving the group of persons not able to consent.

On account of the existing legal framework and the international “bioethical soft law”, all groups of patients unable to give consent are put at a disadvantage because they have no or no adequate share in the progress resulting from the development of new and better diagnostic methods and new and better therapies.

6 Recommendations

1. The Bioethics Commission stresses that high-quality medical research is indispensable for the development of new and better therapies and that the relevant criteria with regard to research projects with no or minimal risk and no or minimal burden should apply to all groups of persons, including those who are able to give consent. In any case, the applicant shall demonstrate and the competent research ethics committee, in its usual review, shall evaluate whether or not a research project fulfils the aforementioned criteria (no/minimal risk and minimal burden).
2. The Bioethics Commission recommends to generally provide a clear definition of interventions with no or minimal risk and those with no or minimal burden. A definition of the term intervention and examples of interventions which fulfil the aforementioned criterion are provided in the Annex.
3. The Bioethics Commission furthermore recommends to generally permit group benefit research for all groups of patients unable to give consent, provided the relevant intervention corresponds to the aforementioned categories. The term ‘group benefit’ should, in this context, refer to the patient group as well as to the age group.
4. Research on minors has a special status insofar as minors are placed under the custody of their parents and the latter must therefore principally give their consent to medical measures performed on their children. As far as trials and/or studies on children up to the age of 14 who comply with the aforementioned criteria are concerned, the parents or the custodial parent shall be informed of and asked to give consent to such participation. For minors aged 14 or older (mature minors), the Bioethics Commission does not envisage such a requirement as mature minors are allowed to act independently also in the case of other comparable medical measures. Group benefit research shall be enabled for this group of persons beyond the scope of the special laws.
5. With regard to research performed on persons temporarily unable to give their consent (e.g. patients in an emergency setting or intensive care) within the context of the Medicinal Products Act or Medical Devices Act, the Bioethics Commission welcomes the current legal possibility of a waiver of consent to prevent delays and potential harm to the patient. This regulation of a waiver of consent shall be extended to clinical studies outside the special laws. Group benefit research shall be enabled for this group of persons within the meaning of what was said before.
6. The Bioethics Commission requests that a subsequent exclusion of already collected data (“consent according to data protection law”) be prohibited in order to prevent a selective distortion of results.
7. All clinical trials in accordance with the Medicinal Products Act and the Medical Devices Act must be reviewed and approved by the competent ethics committee before they are initiated. On the basis of international standards and international ethical documents (“bio-ethical soft law”), this applies to all studies outside these special laws and shall in any case be regarded as a precondition for a later publication of the results. The Bioethics Commission stresses that clinical studies on persons not able to consent are always per-case decisions which lead to the development of new findings and are therefore indispensable for the creation of effective and improved treatment options for these groups of patients. The Bioethics Commission requests in this context that members of a research ethics committee shall be obliged to prove their relevant qualification to be able to perform their responsible activity in an adequate manner. Complementary to this subject area,

the Bioethics Commission refers to its recommendation “Codification of Legislation on Medical Research” published in 2011.

8. The Bioethics Commission moreover reminds that in 2002 it recommended the Republic of Austria to ratify the Council of Europe’s Convention on Human Rights and Biomedicine at the earliest possible date. On the one hand the Commission has not identified any fundamental content-related conflicts that would exceed the scope of detailed aspects between the Convention on Biomedicine and the Austrian laws and the principles governing those laws, on the other hand it would expect significant improvements in legal protection at international level.

7 No/minimal risk

7.1 Blood sample volumes

Recommendations for trial-related maximum blood sample volumes in clinical research

- 1 % of blood volume (BV) within 24 hours
- 3 % of blood volume within 4 weeks

Examples:

	KG	BV (ml) per KG	Total BV (ml)	1% of BV (ml)	3% of BV (ml)
Preterm infant	0.8	100–115	90	0.9	2.7
Mature infant	3	80–100	270	2.7	8
Toddler (approx. 3 years of age)	15	75–100	1200	12	36
School child (approx. 10 years of age)	30	70–90	2400	24	72
Adult	70	60–70	4500	45	135

Source: Male Ch., Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Table representing typical blood volume limits for sampling.

7.2 Interventions

No risk—no burden

- Epidemiological studies—follow-up evaluation of data available from in-patient stays without further intervention
- Compilation of patient history data
- Examinations with regard to cognitive faculty
- Clinical-physical examinations, such as Tanner stages
- Different storage options
- Compilation of parameters for the assessment of quality of life, such as pain assessment, dietary assessment etc.
- Non-invasive collection of other material to be examined (saliva, hair)
- Use of surplus examination materials gathered during a diagnostic/therapeutic routine check-up
- EEG and ECG measurements
- Ultrasound examinations

Minimal risk—minimal burden

- Hearing and eye tests (ophthalmoscopy, tympanometry)
- Venous or capillary blood sampling by finger or heel prick
- Collection of urine and/or stool samples (e.g. by means of urine bags)
- Oral glucose tolerance test
- Bio-impedance analysis
- Blood pressure monitoring
- Lung function tests, spirometry
- Digital non-invasive imaging techniques (e.g. chest X-ray)

8 Glossary

Epidemiological study

Observational study conducted on humans.

Intervention

In a broader context, the term comprises all medical interventions performed for the purpose of prevention, diagnostics, therapy, rehabilitation and in connection with research.

Invasive

Measure which penetrates into the body.

Clinical trial

As a rule, these are exclusively clinical studies conducted under the Medicinal Products Act or the Medical Devices Act.

Clinical study

Prospective study of the effect and safety of interventions (medicinal products, medical devices as well as other treatment measures) conducted on humans.

Non-interventional clinical trial

Term derived from the law on medicines relating to studies which fulfil certain criteria such as the following: medicinal products are only applied in an authorised and customary manner according to the indication contained in the authorisation; the patient undergoes a therapy as part of routine treatment; there is no previously established testing plan on which the therapy is based; the procedure conforms with medical practice; the results are analysed by means of epidemiological methods.

Emergency situation

An incident which occurs unexpectedly and requires immediate action. The clinical situation must be associated with the loss of cognitive faculty and capacity of judgement, such as through the temporary loss of consciousness, such as shock of different genesis, cardiac infarction, stroke, craniocerebral trauma, etc.

Off-label use

An approved medicinal product is used in application areas and methods of administration other than those covered by the authorisation. This mainly relates to children and other groups of persons for whom no sufficient studies have been conducted to obtain regulatory approval for the medication. The physician has to decide whether to prescribe the medication for off-label use or to have no therapy at all.

Trial subject

Trial participant, participant in a clinical trial. The term usually relates to healthy volunteers, but may also relate to patients participating in a trial.

9 References

- 1 Lemaire F. (2004). Patient care versus research: does clinical research provide individual benefit to patients enrolled in trials? *Current Opinion in Critical Care*. 10(6):565–9.
- 2 Druml C. (2010). Ethikkommissionen und medizinische Forschung, *Facultas*, Vienna.
- 3 Clinical trials in adult or minor patients who are unable to give informed consent in emergency situations, 31.10.2012, www.governo.it/bioetica/eng/opinions.html
- 4 Roberts I., Prieto-Merino D., Shakur H., Chalmers I., Nicholl J. (2011). Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 377:1071–2.
- 5 OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials (2012).
- 6 Compare European Medicines Agency (2008). European Medicines Agency 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.
- 7 Wendler D. (2012). A New Justification for Pediatric Research Without the Potential for Clinical Benefit. *The American Journal of Bioethics*. 12(1):23–31.
- 8 Turner S. (1999). Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr.* 88(9):965–8.
Horen B. (2002). Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 54(6):665–70.
- 9 Shirkey H. (1968). Therapeutic Orphans. *Journal of Pediatrics*. 72(1):119–20.
- 10 Wallner J. (2007). *Health Care zwischen Ethik und Recht*. Vienna. Page 126.
- 11 Maio G. (2009). Philosophische Überlegungen zur Forschung am Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Forschung an nicht einwilligungsfähigen Personen. In: Wiesinger U. et al. (ed). *Ethik in der medizinischen Forschung*. *Jahrbuch Medizinethik* 13. Page 40 ff.
- 12 Largent E. et al (2010). Is Emergency Research Without Initial Consent Justified? *Arch Intern Med* 170(8):668–74.
- 13 Druml C. (2004). Informed consent of incapable (ICU) patients in Europe: existing laws and the EU Directive. *Curr Opin Crit Care* 10:570–3.
- 14 Lemaire F. (2007). Emergency research: only possible if consent is waived? *Curr Opin Crit Care* 13(2):122–5.
- 15 Roberts I., Prieto-Merino D., Shakur H., Chalmers I., Nicholl J. (2011). Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 377:1071–2.
- 16 ICH-GCP, EU Directive 2001/20/EC.
- 17 OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials (2012).
- 18 In this context, the term ‘scientific research project’ has the meaning of the term ‘experiment’ previously used.
- 19 Compare Wallner J. (2007). *Health Care zwischen Ethik und Recht*. Vienna. Page 113 ff.
- 20 “The research has the aim of contributing, through significant improvement in the scientific understanding of the individual’s condition, disease or disorder, to the ultimate attainment of results capable of conferring benefit to the person concerned or to other persons in the same age category or afflicted with the same disease or disorder or having the same condition”. (Convention on Human Rights and Biomedicine, Art. 17, Para. 2).
- 21 Schroeder-Kurth (2003). In: Wiesemann C, Dörries A, Wolfslast G, Simon A (ed). *Das Kind als Patient, Ethische Konflikte zwischen Kindeswohl und Kindeswille*. Campus Verlag.
- 22 Karlawish J. (2007). Research on cognitively impaired adults. In: Steinbock B. (ed). *The Oxford Handbook of Bioethics*, Oxford University Press, 597–620. Rid A., Wendler D. (2011). A framework for risk-benefit evaluations in biomedical research. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 21(2):141–79. Rhodes R. et al. (2011). De minimis risk: A proposal for a new category of research risk. *American Journal of Bioethics* 11(11):1–7.
- 23 Kopetzki C. (2010). Braucht Österreich eine Kodifikation des biomedizinischen Forschungsrechts? In: Körtner U., Kopetzki C., Druml C.(ed). *Ethik und Recht in der Humanforschung*. Page 57.
- 24 Kopetzki C. (2002). Landesbericht Österreich. In: Taupitz J. (ed). *Das Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates – taugliches Vorbild für eine weltweit geltende Regelung?* Page 230 ff.
- 25 Valentin A., Luf G., Kopetzki C. (2011). Epidemiologische Studien in der Intensivmedizin – Neuland und Graubereiche für Ethikkommissionen. *RdM* 1:17–22.
- 26 Kletečka A. (2012). Einwilligung. In: Aigner G., Kletečka A., Kletečka-Pulker M., Memmer M. Hand-

- buch Medizinrecht in der Praxis. I. Page 131 ff. Bernat E. (2009). Forschung an Einwilligungsunfähigen. In: Deutsch E., Taupitz J. (ed). Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle. Page 291 ff.
- 27 Valentin A., Luf G., Kopetzki C. (2011). Epidemiologische Studien in der Intensivmedizin – Neuland und Graubereich für Ethikkommission, RdM 1:17–22.
- Barth P., Dokalik D.(2010). In: Barth P., Ganner M. (ed). Handbuch des Sachwalterrechts. Page 184.
- Burgstaller M., Schütz H. (2003). In: Höpfel F., Ratz E. StGB Kommentar § 90 Rz 39.
- 28 Valentin A., Luf G., Kopetzki C. (2011). Epidemiologische Studien in der Intensivmedizin – Neuland und Graubereiche für Ethikkommissionen. RdM 1:17–22.
- 29 In a research context, the controller as defined in the EU Data Protection Directive 95/46/EC would usually be the sponsor.
- 30 Declaration of Helsinki. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and as amended.
- 31 Beauchamp T.L., Childress J.F. (2009). Principles of Biomedical Ethics. 6th edition.

Mitglieder der Bioethikkommission 2011 – 2013

Members of the Austrian Bioethics Commission 2011–2013

Vorsitzende/Chairperson

Christiane Druml (Dr.)

Stv. Vorsitzender/Vice Chairperson

Markus Hengstschläger (Univ.-Prof. Mag. Dr.)

Stv. Vorsitzender/Vice Chairperson

Peter Kampits (Univ.-Prof. Dr. h.c. Dr.)

Matthias Beck (Univ.-Prof. DDr.)

Diana Bonderman (Priv.-Doz. Dr.)

Michael Fischer (Univ.-Prof. DDr.)

Ludwig Kaspar (Prim. Dr.)

Lukas Kenner (ao. Univ.-Prof. Dr.)

Maria Kletecka-Pulker (Dr.)

Christian Kopetzki (Univ.-Prof. DDr.)

Ursula Köller (Univ.-Prof. Dr., MPH)

Ulrich Körtner (Univ.-Prof. Dr. h.c. Dr.)

Barbara Maier (Univ.-Prof. DDr.)

Christine Mannhalter (Univ.-Prof. DI. Dr.)

Wolfgang Mazal (Univ.-Prof. Dr.)

Johannes Gobertus Meran (Univ.-Prof. Dr., MA)

Stephanie Merckens (em. RA Dr.)

Magdalena Pöschl (Univ.-Prof. Mag. Dr.)

Barbara Prainsack (Univ.-Prof. Mag. Dr.)

Walter Schaupp (Univ.-Prof. DDr.)

Marianne Springer-Kremser (em. Univ.-Prof. Dr.)

Michaela Strasser (Univ.-Prof. DDr.)

Klaus Voget (Dr.)

Ina Wagner (Univ.-Prof. Dr.)

Ernst Wolner (Univ.-Prof. Dr.)

Empfehlungen und Stellungnahmen der Bioethikkommission 2007 – 2013

Forschung an nicht einwilligungsfähigen Personen – unter besonderer Berücksichtigung des Risikobegriffes
Stellungnahme der Bioethikkommission vom 3. Juni 2013

Reform des Fortpflanzungsmedizinrechts
Stellungnahme der Bioethikkommission vom 2. Juli 2012

Terminologie medizinischer Entscheidungen am Lebensende
Empfehlungen der Bioethikkommission vom 27. Juni 2011

Biobanken für die wissenschaftliche Forschung
Ergänzung zum Bericht vom Mai 2007, 14. März 2011

Kodifikation des Forschungsrechts
Stellungnahme vom 10. Jänner 2011

Gen- und Genomtests im Internet
Stellungnahme vom 10. Mai 2010

Ethische Aspekte der Entwicklung und des Einsatzes Assistiver Technologien
Stellungnahme vom 13. Juli 2009

Forschung an humanen embryonalen Stammzellen
Stellungnahme vom 16. März 2009

Empfehlungen mit Genderbezug für Ethikkommissionen und klinische Studien
Beschluss vom 15. November 2008

Nabelschnurblutbanken
Beschluss vom 19. Mai 2008

Nanotechnologie, Katalog ethischer Probleme und Empfehlungen
Beschluss vom 13. Juni 2007

Biobanken für die medizinische Forschung
Bericht vom 9. Mai 2007

Thesen zur Debatte Kind als Schaden aus Anlass divergierender Entscheidungen des Obersten Gerichtshofes
Beschluss vom 18. April 2007

Sämtliche Publikationen der Bioethikkommission sind verfügbar unter:
www.bka.gv.at/bioethik

Recommendations and Opinions of the Austrian Bioethics Commission 2007–2013

Research on persons without the capacity to consent—with special consideration of the concept of risk
Opinion of 3 June 2013

Reform of the Reproductive Medicine Act
Opinion of 2 July 2012

Recommendations for the terminology of medical decisions in end-of-life situations
Opinion of 27 June 2011

Biobanks for Medical Research
Amendments to the Opinion of May 2007, 14 March 2011

Codification of Legislation on Medical Research
Opinion of 10 January 2011

Genetic and Genome-Wide Testing on Internet
Opinion of 10 May 2010

Ethical Aspects of the Development and Use of Assistive Technologies
Opinion of 13 July 2009

Research on Human Embryonic Stem Cells
Opinion of 16 March 2009

Recommendations with Gender Reference
for Ethics Committees and Clinical Studies
Opinion of 15 November 2008

Cord Blood Banking
Opinion of 19 May 2008

Nanotechnology, a Catalogue of Ethical
Problems and Recommendations
Opinion of 13 June 2007

Biobanks for Medical Research
Opinion of 9 May 2007

Arguments Concerning the Debate “The
Child as a case of damage” Prompted by
Divergent Decisions of the Supreme Court
Opinion of 18 April 2007

The publications of the Austrian Bioethics
Commission are available at:
www.bka.gv.at/bioethics

Sämtliche Publikationen der Bioethikkommission sind
verfügbar unter: www.bka.gv.at/bioethik

The publications of the Austrian Bioethics Commission
are available at: www.bka.gv.at/bioethics

