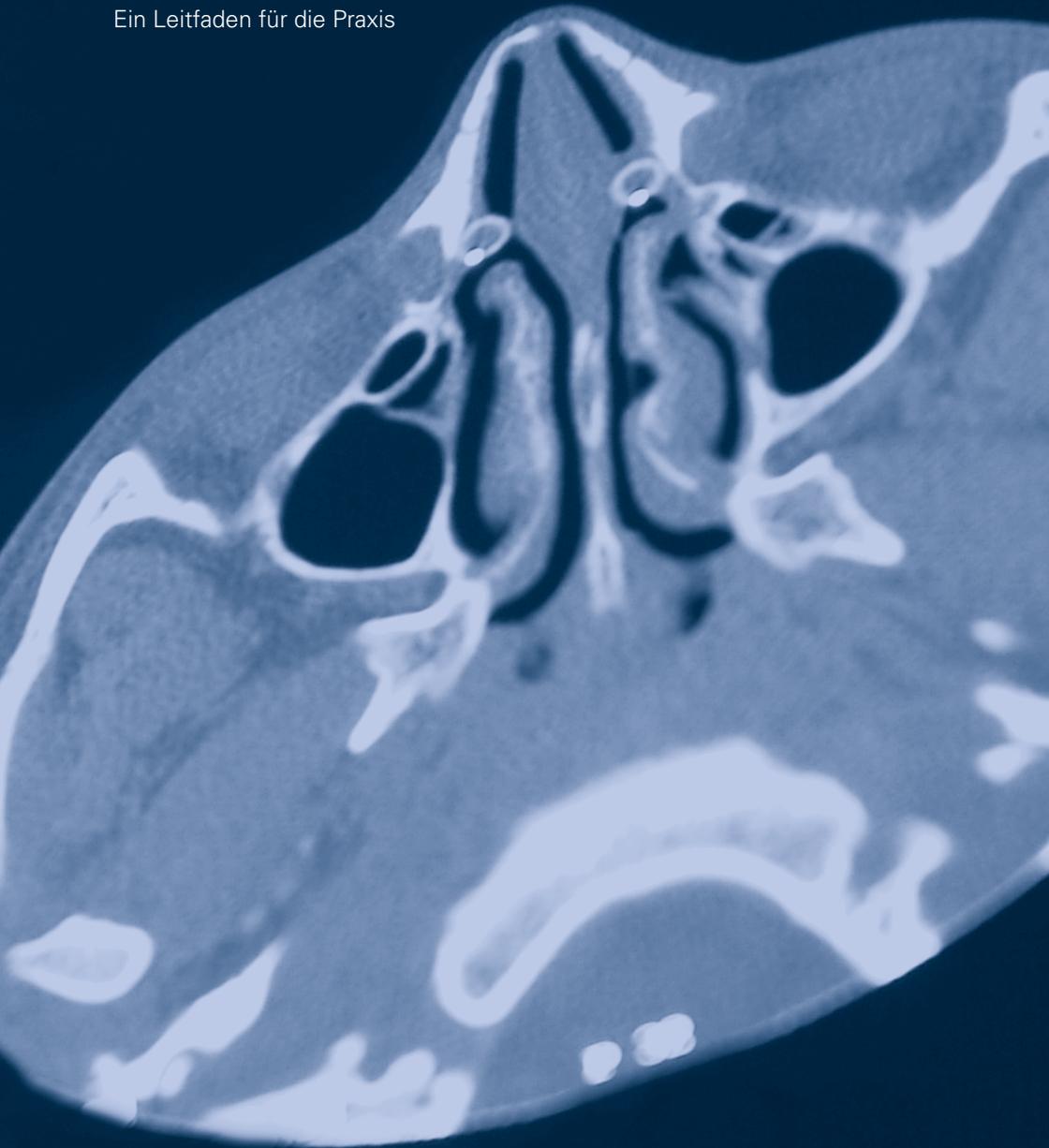


Forschung mit Menschen

Ein Leitfaden für die Praxis



2., überarbeitete und ans Humanforschungsgesetz angepasste Auflage.
Herausgegeben von der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften.

Die Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO) und der Dachverband der Schweizer Ethikkommissionen (swissethics) unterstützen den Leitfaden und empfehlen ihn als wichtiges Hilfsmittel für die Praxis.

swissethics

Schweizerische Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen
Commissions d'éthique suisses relative à la recherche sur l'être humain
Commissioni etiche svizzere per la ricerca sull'essere umano
Swiss Ethics Committees on research involving humans

swiss
clinical
trial
organisation

Herausgeberin

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
Haus der Akademien, Laupenstrasse 7, 3001 Bern
+41 31 306 92 70, mail@samw.ch, www.samw.ch

Grafik

Howald Fosco, Basel

Fotos

@fotolia.com (S.9: © Ilike, S.13: © Igor Mojzes, S.20: © fotandy, S.28: © famveldman,
S.36: © jd-photodesign, S.48: © Tomsickova, S.57, 84, 90: © WavebreakmediaMicro,
S.63: © Syda Productions, S.76: © Jürgen Fälchle, S.87: © denys_kuvaiev,
S.96: © Laurent Hamels, S.108: © olgavolodina)

Druck

Druck- und Werbebegleitung von Gunten, Köniz

2., überarbeitete Auflage, 2015

Die Broschüre kann kostenlos in deutscher und französischer Sprache bei der SAMW bezogen werden. Die englische Fassung ist elektronisch abrufbar unter: www.samw.ch → E → Publications → Compendia

© SAMW 2015

Forschung mit Menschen

Ein Leitfaden für die Praxis

I. GRUNDLAGEN

1	GESCHICHTE DER FORSCHUNG MIT MENSCHEN	10
2	EINFÜHRUNG IN DIE FORSCHUNGSETHIK	14
2.1	Prinzipien der Forschungsethik	14
2.2	Ethische Anforderungen an die Planung und Durchführung von Forschungsprojekten	16
2.3	Forschungsethik als mehrstufiger Prozess	17
3	RECHTLICHE RAHMENBEDINGUNGEN	21
3.1	Internationale Regelungen	21
3.2	Schweiz	22
3.3	Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (HFG): Zweck und Geltungsbereich	23

II. PLANUNG UND DURCHFÜHRUNG VON FORSCHUNGSPROJEKTEN

4	WISSENSCHAFTLICHE ANFORDERUNGEN AN EIN FORSCHUNGSPROJEKT	29
4.1	Relevanz der Fragestellung	29
4.2	Wissenschaftliche Qualität	30
4.3	Wissenschaftliche Integrität	32
4.4	Umgang mit Interessenkonflikten	34
5	AUSWAHL DER STUDIENTEILNEHMENDEN	37
5.1	Konzept der Vulnerabilität	38
5.2	Kinder, Jugendliche und urteilsunfähige Erwachsene	41
5.3	Schwangere	43
5.4	Personen im Freiheitsentzug	44
5.5	Personen in medizinischen Notfallsituationen	45
5.6	Menschen in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen	46

6	ABWÄGUNG VON RISIKEN UND NUTZEN EINES FORSCHUNGSPROJEKTS	49
6.1	Bewertung von Risiken und Belastungen	50
6.2	Beurteilung der Zumutbarkeit von Risiken und Belastungen	52
6.3	Risiken und Vertretbarkeit von Placebo-kontrollierten klinischen Studien	54
6.4	Risikokategorisierung nach HFG	55
7	UNABHÄNGIGE BEGUTACHTUNG DURCH DIE ETHIKKOMMISSION FÜR FORSCHUNG	58
7.1	Aufgaben und Verantwortlichkeiten der Ethikkommission	59
7.2	Elemente der Prüfung	59
7.3	Strukturelle Voraussetzungen	61
8	AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG	64
8.1	Inhalte der Aufklärung	65
8.2	Aufklärung von fremdsprachigen Personen	67
8.3	Unvollständige Aufklärung	68
8.4	Einwilligung	69
8.5	Beeinflussung der Studienteilnahme durch (finanzielle) Anreize	71
8.6	Stellvertretende Einwilligung	71
8.7	Partizipationsrechte von Kindern und Jugendlichen	72
8.8	Generalkonsent	74
9	RESPEKT VOR DEN STUDIENTEILNEHMENDEN	77
9.1	Vertraulichkeit	77
9.2	Sicherheits- und Schutzmassnahmen	79
9.3	Haftung für Schäden	82
10	INFORMATION ÜBER STUDIENERGEBNISSE UND ZUFALLSBEFUNDE	85
11	VERÖFFENTLICHUNG VON STUDIENERGEBNISSEN	88
12	FORSCHUNGSPROJEKTE MIT BIOLOGISCHEM MATERIAL UND GESUNDHEITSBEZOGENEN DATEN	91
12.1	Entnahme von Material und Erhebung gesundheitsbezogener Daten	91
12.2	Weiterverwendung von Material und Daten für Forschungszwecke	92
12.3	Anonymisierung und Re-Identifikation von Spendern	92
12.4	Weiterverwendung von Proben und Daten ohne Einwilligung des Spenders	95

III. METHODIK		
13	QUANTITATIVE DESIGNS UND METHODEN	98
13.1	Fragestellung	99
13.2	Auswahl des Studiendesigns	100
13.3	Klinische Versuche	100
13.4	Beobachtungsstudien	103
13.5	Kohortenstudien	103
13.6	Fall-Kontroll-Studien	104
13.7	Querschnittstudien	104
13.8	Vermeidung von verzerrten oder nicht validen Resultaten bei Beobachtungsstudien	104
13.9	Statistische Auswertungen	106
14	QUALITATIVE DESIGNS UND METHODEN	109
14.1	Methodisches Vorgehen	110
14.2	Formen der Datenerhebung	111
14.3	Methodische Spezifika	115
14.4	Datenanalyse	115
IV. ANHANG		
	Autorinnen und Autoren	118
	Redaktion	118

Vorwort

So, wie eine Entwicklung der Wissenschaft ohne Forschung nicht denkbar ist, verkäme die Medizin zu starrem Festhalten an überlieferten Autoritäten oder zu blindem Experimentieren, wenn sie nicht mit Menschen forschen könnte. Damit sich aber die Medizin durch Forschung zum Nutzen von Patienten und Gesellschaft weiter entwickeln kann, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein. Erstens sind gültige Resultate nur über eine einwandfreie wissenschaftliche Methodik zu erlangen. Zweitens haben die Rahmenbedingungen der Forschung mit Menschen einen zuverlässigen Schutz für die teilnehmenden Personen zu garantieren. Die Geschichte lehrt uns, dass diese Prämissen in keiner Weise selbstverständlich gegeben sind.

Aus diesem Grund hat die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) im Jahr 1970 erstmals Richtlinien für «Forschungsuntersuchungen am Menschen» veröffentlicht. Seither hat die Dichte von Regelungen auf diesem Gebiet kontinuierlich zugenommen. Als sich 2008 aber eine umfassende Rechtssetzung mit eidgenössischem Verfassungsartikel und Gesetz abzeichnete, wurden die Richtlinien zurückgezogen. Für ein Gebiet, das rechtlich und formal weitgehend geregelt wird, schienen standesrechtlich abgesicherte ethische Anweisungen nicht mehr angemessen.

Stattdessen erschien 2009 erstmals der Leitfaden «Forschung mit Menschen». Dieser verfolgt zwei Ziele. Erstens soll er Forschenden und Mitgliedern von Forschungsethikkommissionen einen verständlichen Überblick über die komplexen Rahmenbedingungen geben, unter denen heute Forschungsprojekte durchgeführt und beurteilt werden müssen. Zweitens will er aber auch die ethische Grundhaltung vermitteln, die notwendig ist, damit potentielle Forschungsteilnehmende, regulatorische Behörden, Politik und Öffentlichkeit die Forschenden als vertrauenswürdig wahrnehmen können.

Seit 2014 ist die medizinische Forschung in der Schweiz mit dem Humanforschungsgesetz und seinen drei Ausführungsverordnungen umfassend rechtlich geregelt. Von Anfang an war klar, dass diese Neuerung den Leitfaden der SAMW nicht überflüssig macht, jedoch eine weitgehende Überarbeitung erfordern würde.

Der überarbeitete Leitfaden richtet sich in erster Linie an Forschende und Mitglieder von Ethikkommissionen für Forschung; er ist jedoch auch von Interesse für Ärztinnen und Ärzte sowie weitere medizinische Fachpersonen, die selbst keine Forschungsprojekte durchführen, die aber Patienten betreuen, die an Studien teilnehmen. Da nicht alle Adressaten mit denselben Fragestellungen konfrontiert sind, stehen die einzelnen Kapitel für sich selbst; Redundanzen werden damit bewusst in Kauf genommen.

Obwohl das Humanforschungsgesetz von «Forschung *am* Menschen»¹ spricht, wurde für den Leitfaden der Titel «Forschung *mit* Menschen» beibehalten. Damit wird ausdrücklich für eine partnerschaftliche Sicht medizinischer Forschung plädiert. Auch wenn es die wissenschaftliche Methodik erfordert, menschliche Personen zu Objekten der Forschung zu machen, verlangen Ethik und Recht, dem Anspruch der beteiligten Menschen auf Selbstbestimmung und auf Respekt als Subjekte grundsätzlich Vorrang einzuräumen. Dies gilt auch, wenn Menschen nicht mit dem eigenen Leib, sondern nur über ihre Proben oder persönlichen Daten an Forschungsprojekten beteiligt sind.

Die SAMW dankt allen bisherigen und neu hinzugekommenen AutorInnen und ExpertInnen, ohne deren Mitwirkung es nicht möglich gewesen wäre, diesen Leitfaden zu überarbeiten. Besonderer Dank gebührt Michelle Salathé, der stellvertretenden Generalsekretärin der SAMW, die mit grossem Einsatz und Beharrlichkeit in allen Phasen, von der Neukonzeption über die Koordination der Mitbeteiligten und das Verfassen von Texten bis zur Schlussredaktion, die Hauptarbeit geleistet hat.

*Prof. Christian Kind,
Präsident der Zentralen Ethikkommission SAMW*

1 Der *Geltungsbereich des Humanforschungsgesetzes* umfasst «Forschung zu Krankheiten des Menschen sowie zu Aufbau und Funktion des menschlichen Körpers» (Art. 2 Abs. 1 HFG). Unter das Gesetz fallen Forschungsarbeiten mit Personen, an Leichen, an Embryonen und Föten in vivo, mit biologischem Material und mit gesundheitsbezogenen Personendaten, aber auch Studien zur Funktion des menschlichen Körpers und zu Krankheiten des Menschen im Bereich der Geistes- und Sozialwissenschaften.



Geschichte der Forschung mit Menschen

Medizinische² Versuche am Menschen sind zwar bereits aus der Antike bekannt, weite Verbreitung fanden sie aber erst seit der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts. Damals wurden auch erstmals systematisch klinisch-therapeutische Versuche durchgeführt. Die Einsicht, dass die traditionelle therapeutische Routine «nichts anderes als eine fortgesetzte Serie von Experimenten mit dem Leben unserer Mitgeschöpfe darstellte», begann sich um 1800 allmählich durchzusetzen.³ Doch sollten die Patienten⁴ von diesen Versuchen direkt profitieren «und nicht um der wissenschaftlichen Neugierde willen in Gefahr gebracht werden».⁵ Diese Zitate bringen die Zweideutigkeit des Versuchsbegriffs in der damaligen Medizin zum Ausdruck: Die meisten Ärzte verstanden darunter die Prüfung eines neuen Verfahrens mit erhofftem direktem Nutzen für den Patienten. Dagegen strebten nur wenige Mediziner danach, den neuen Ansatz bei möglichst vielen an der gleichen Krankheit leidenden Patienten mit der traditionellen Methode zu vergleichen. Der Nutzen für den Patienten ergibt sich beim althergebrachten Verständnis wissenschaftlicher Versuche indirekt, aus der Reduktion der Unsicherheit über eine vorteilhafte, schädliche oder wirkungslose Intervention. Dieser Nutzen kann nicht direkt vorausgesagt werden – denn sonst bräuchte der Versuch gar nicht stattzufinden. Einige Ärzte verlangten, es seien geeignete Massnahmen zu ergreifen, um versuchsbedingte Schäden zu verhindern. Ferner forderten sie die Veröffentlichung der Ergebnisse, und zwar der negativen wie der positiven.

Als Versuchspersonen dienten lange Zeit Spital- und Poliklinikpatienten sowie Soldaten.⁶ Dabei zeigte sich ein ethisches Dilemma: Europäische Gesellschaften waren sehr klassenbewusst. Wer das Spital aufsuchte, gehörte der Unterschicht

2 Der Begriff medizinisch umfasst sowohl die Tätigkeiten der Ärzte als auch der Pflegefachpersonen und der Vertreterinnen und Vertreter weiterer medizinischer Fachberufe. Im historischen Kontext wird «medizinisch» jedoch meist gleichgesetzt mit «ärztlich».

3 Vgl. Maclean C. Results of an Investigation Respecting Epidemic and Pestilential Diseases. London: Underwood; 1818; 2: 500–4.

4 Die entsprechenden Texte betreffen immer beide Geschlechter der genannten Personengruppen.

5 Vgl. Maehle AH. Drugs on Trial: Experimental Pharmacology and Therapeutic Innovation in the Eighteenth Century. Amsterdam, Atlanta GA, Rodopi; 1999: 268–9.

6 Vgl. Tröhler U. To Improve the Evidence of Medicine: The Eighteenth Century British Origins of a Critical Approach. Edinburgh: Royal College of Physicians; 2000.

an, vermögende Leute liessen sich zu Hause pflegen, und Soldaten hatten zu gehorchen. So bezeichnete man Humanversuche schon um 1840 als verwerfliche Ausnützung der Armen. Aus heutiger Sicht wurden auch die Patienten häufig ausgenutzt, denn niemand klärte sie auf oder bat sie um ihre Einwilligung. Andererseits betonten Hochschullehrer die unabdingbare Notwendigkeit von Versuchen für den wissenschaftlichen Fortschritt. Was bedeuteten schon Leiden und Tod Einzelner im Vergleich zum erhofften Gewinn für viele? Gerade vor dieser Einstellung warnten bedeutende Forscher und Ärzte der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wie der französische Physiologe Claude Bernard oder der englisch-kanadische Internist William Osler. Sie hatten offensichtlich Grund dazu, jedoch keinen grossen Erfolg: Humanversuche, denen heute keine Forschungsethikkommission je stattgäbe, wurden widerspruchslos in Fachzeitschriften publiziert⁷. Allerdings stilisierte in den 1890er-Jahren die Berliner Tagespresse Versuche zur Prüfung eines Immunserums gegen Syphilis zu einem Skandal hoch: Die Experimente erfolgten ohne Information und Zustimmung der acht Probanden – teilweise Minderjährige, teilweise Prostituierte. Dem verantwortlichen Professor trug das Vorgehen eine Rüge ein, und der preussische Unterrichtsminister erliess 1900 die wohl weltweit ersten amtlichen «Anweisungen an die Vorsteher der Kliniken...». Sie bezogen sich nur auf nicht therapeutische Versuche – denn für therapeutische und diagnostische Versuche hatten die Patienten dankbar zu sein. Verlangt wurden die Aufklärung («sachgemässe Belehrung») und Einwilligung, der Ausschluss nicht voll Zurechnungsfähiger und Minderjähriger sowie die genaue Protokollierungspflicht. Diese «Anweisungen» fanden indessen ebenso wenig Beachtung wie die «Richtlinien für neuartige Heilbehandlungen und für die Vornahme von wissenschaftlichen Versuchen am Menschen» des deutschen Innenministeriums von 1931. Diese unterscheiden zwei Versuchstypen und forderten, dass zunächst Tierversuche durchgeführt wurden. Typischerweise sahen beide Direktiven für den Fall der Nichtbeachtung keine Sanktion vor.

Nach dem Zweiten Weltkrieg wurden die menschenverachtenden Versuche mit Insassen der nationalsozialistischen Konzentrationslager bekannt. Aber auch andernorts diente die Kriegsnotwendigkeit als Vorwand für ethisch verwerfliche Humanversuche.⁸ Im Nürnberger Kriegsverbrechertribunal 1946/47 zeigte sich, dass die spezifische Rechtsgrundlage fehlte, um die angeklagten deutschen Ärzte verurteilen zu können. Diese rechtliche Basis wurde erst im Laufe des Verfahrens mit dem sogenannten *Nürnberger Kodex* geschaffen. Dessen zehn wesentliche

7 Vgl. Tröhler U. The Long Road of Moral Concern: Doctors' Ethos and Statute Law relating to Human Research in Europe. In: Schmidt U, Frewer A (eds.) History and Theory of Human experimentation. The Declaration of Helsinki and Modern Medical Ethics. Stuttgart: Franz Steiner Verlag; 2007.

8 Vgl. Schmidt U. The Nuremberg Doctors' Trial and the Nuremberg Code. In: Schmidt U, Frewer A (eds.) History and Theory of Human experimentation. The Declaration of Helsinki and Modern Medical Ethics. Stuttgart: Franz Steiner Verlag; 2007: 71–116.

Punkte verlangten für ethisch gerechtfertigte Humanversuche unter anderem den sogenannten Informed Consent, d.h. die vollständige Aufklärung über Ziele, Verfahren, potentiellen Nutzen und Schaden des Versuchs, sowie die freiwillige Zustimmung der Probandinnen und Probanden.

Die nationalen Ärzteorganisationen nahmen diesen Kodex unterschiedlich auf: Grossbritannien und die Niederlande adaptierten ihn früh, während die meisten anderen europäischen Länder ihn erst mit rund zwanzigjähriger Verspätung umsetzten. Als einziges Land übernahm die Schweiz alle zehn Prinzipien in die SAMW-Richtlinien. Allerdings fehlten in der 1964 verabschiedeten *Helsinki-Deklaration* zwei wichtige Prinzipien des Nürnberger Kodex⁹: die unübertragbare persönliche Verantwortung der am Versuch beteiligten Forscher und das Recht der «Versuchsperson» zur Beendigung ihrer Teilnahme.⁹

In den vergangenen gut 50 Jahren entstand eine fast unüberschaubare Anzahl ähnlicher Richtlinien nationaler und internationaler Berufsverbände und staatlicher wie auch nicht staatlicher Organisationen. Ausgelöst durch Skandale in den USA und Deutschland in den 1960er-Jahren, widerspiegelte diese Welle der Konventionen das zunehmende Bewusstsein in Ärzteschaft und Öffentlichkeit, dass die Regelung der medizinischen Humanversuche dringend geboten war. Eine Vereinheitlichung und Vereinfachung der zahlreichen Richtlinien drängten sich auf. Diese erfolgten 1997 nach jahrelangem Seilziehen als typischer Minimalkonsens im Europarat durch das «Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin». Diese sogenannte Biomedizinkonvention ist ein Dokument internationalen Rechts.¹⁰ Die kontinuierliche ethische und rechtliche Auseinandersetzung mit der Forschung war mit ein Grund für die Veränderung des Status von Studienteilnehmenden: Statt von Forschung *an* Menschen ist neu die Rede von einer Forschung *mit* Menschen.

9 Vgl. Herranz G. Der Eingang der 10 Nürnberger Postulate in berufsständische Ethikkodizes. Ein internationaler Vergleich. In: Tröhler U, Reiter-Theil S (Hrsg.). Ethik und Medizin 1947–1997: Was leistet die Kodifizierung von Ethik? Göttingen: Wallstein; 1997: 171–88.

10 Vgl. Tröhler U. The Long Road of Moral Concern: Doctors' Ethos and Statute Law relating to Human Research in Europe. In: Schmidt U, Frever A (eds.). History and Theory of Human experimentation. The Declaration of Helsinki and Modern Medical Ethics. Stuttgart: Franz Steiner Verlag; 2007.



Einführung in die Forschungsethik

Das ethische Dilemma der Forschung mit Menschen ist offensichtlich: Einerseits verbessert der Erkenntnisgewinn die Möglichkeiten, leidenden Menschen zu helfen. Andererseits ist die Forschung nicht primär am Wohl der Personen orientiert, an denen die Untersuchungen vorgenommen werden, sondern an der methodisch korrekten Produktion von verallgemeinerbarem Wissen. Die Forschung dient einer Gruppe von Patienten oder der Gesellschaft als Ganzer, nicht – oder nicht nur – den Teilnehmenden der Studie. Dieser Zielkonflikt zeigt sich exemplarisch, wenn die Rollen als Therapeut und Forscher in einer Person zusammenfallen.¹¹ Der Therapeut ist für das individuelle Wohl des Patienten verantwortlich, der Forscher hingegen prüft eine Hypothese mit wissenschaftlichen Methoden. In der Situation eines Ziel- und Wertekonflikts ist Reflexion nötig: Worin bestehen die beiden Verantwortungen (als Therapeut und als Forschender), und wie können sie beide zugleich wahrgenommen werden?

Auch Patientinnen und Patienten können in einen ethischen Konflikt geraten. Sie fühlen sich möglicherweise ihrem Arzt gegenüber verpflichtet, an einer von ihm vorgeschlagenen Studie teilzunehmen, und haben deshalb, trotz der ihnen bei der Aufklärung zugesicherten Freiwilligkeit, Hemmungen, die Studienteilnahme zu verweigern. Oder sie müssen vielleicht abwägen, ob sie ausschliesslich selbst optimal behandelt werden wollen, oder ob sie auch eine Solidaritätspflicht anderen, ähnlich Betroffenen gegenüber, wahrnehmen möchten.

2.1 Prinzipien der Forschungsethik

Die heute geläufigste Formulierung der substanziellen forschungsethischen Prinzipien geht auf eine Kommission des amerikanischen Gesundheitsministeriums aus dem Jahr 1979 zurück, deren Arbeit als Belmont-Report¹² bekannt geworden ist.

Drei Prinzipien stehen im Zentrum:

- Autonomie von Personen (Autonomy)
- Wohltun (Beneficence)
- Gerechtigkeit (Justice)

11 Vgl. Marckmann G. The conceptual foundations of scientific research and medical practice. In: Boomgaarden, J. et al (eds.). Issues in Medical Research Ethics. New York: Berghahn; 2003: 9–14.

12 Vgl. http://videocast.nih.gov/pdf/ohrp_belmont_report.pdf

Auf die **Autonomie von Personen** zielen zwei Forderungen ab: Erstens sollen Individuen als eigenständige Subjekte behandelt werden, die fähig sind, selbst über die wichtigen Angelegenheiten ihres Lebens zu entscheiden. Daraus ergibt sich die Forderung, Menschen nur dann in die Forschung einzubeziehen, wenn sie freiwillig zugestimmt haben und vollständig über Sinn, Zweck und Folgen der entsprechenden Studie aufgeklärt wurden. Zweitens bedürfen diejenigen Individuen, deren Autonomie durch äussere Umstände oder durch ihre körperliche oder geistige Verfassung eingeschränkt ist, eines besonderen Schutzes. Dieser muss hinsichtlich des Forschungsvorhabens und auf die individuellen Umstände der jeweiligen Person angepasst sein und gewährleisten, dass diese nicht in Versuche einbezogen wird, die sie schädigen könnten.

Wohltun steht für die Verpflichtung, für das Wohl der Betroffenen zu sorgen. Das bedeutet zweierlei: erstens die Pflicht, jeglichen Schaden zu vermeiden, und zweitens das Gebot, möglichen Nutzen zu maximieren. Damit ist aber ein Dilemma verbunden: Die Vermeidung eines Risikos setzt voraus, dass man weiss, was schädlich ist. Dieses Wissen hängt wiederum von Evidenzen ab, die aus Studien gewonnen werden. Um wissen zu können, was die Genesung von Patienten tatsächlich fördert, kann es deshalb notwendig sein, diese Patienten einem Risiko auszusetzen.

Gerechtigkeit zielt darauf ab, Lasten, Risiken, Chancen und Nutzen auf Personen und auf verschiedene Gruppen zu verteilen, und will den Sinn dafür schärfen, was man jemandem «schuldet», bzw. was es heisst, ihm als Individuum gerecht zu werden. Die erste Komponente wirft z.B. die Frage auf, wer die Vorteile aus einer Studie geniessen wird und wer ihre Lasten tragen muss. Der zweite Aspekt bezieht sich etwa auf die Frage, inwiefern Menschen, die sich in ihrem Zustand stark unterscheiden können, als Gleiche anerkannt und angemessen behandelt werden müssen.

Aus diesen drei abstrakten ethischen Prinzipien resultieren allerdings keine direkten Lösungen für konkrete, auf Forschungsvorhaben bezogene Fragen. Sie sind als leitende massgebende Grundsätze zu verstehen, die bei der sorgfältigen ethischen Beurteilung von Forschungsvorhaben zu beachten sind. Mit konkretem Inhalt füllen sie sich aus dem Verständnis und der Analyse des Einzelfalls. Die verschiedenen Prinzipien können unter Umständen auch in einem Spannungsverhältnis zueinander stehen. Gilt es, zwischen den Interessen der Gesellschaft am wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und den Anliegen der betroffenen Person, die an einer Studie teilnimmt, abzuwägen, ist Letzteren grundsätzlich Priorität einzuräumen.

2.2 Ethische Anforderungen an die Planung und Durchführung von Forschungsprojekten

Welche Bedingungen müssen erfüllt sein, damit Forschung mit Menschen ethisch verantwortbar und damit vertretbar ist? Zur Beantwortung dieser Frage müssen die ethischen Prinzipien konkretisiert und operationalisiert werden. Emanuel et al.¹³ haben die wichtigsten international relevanten Quellen und Richtlinien, die seit dem Nürnberger Kodex von 1947 publiziert wurden, analysiert und sieben Anforderungen an die Konzeption und Durchführung von Studien herausgearbeitet, die immer erfüllt sein müssen, damit klinische Forschung ethisch begründbar bzw. vertretbar ist:

- Eine Studie muss gesellschaftlichen Wert aufweisen.
- Eine Studie muss die Anforderungen wissenschaftlicher Methodik erfüllen.
- Die Studienteilnehmenden müssen fair ausgewählt sein.
- Das Risiko-Nutzen-Verhältnis muss günstig sein.
- Es muss eine unabhängige Begutachtung stattfinden.
- Die Studienteilnehmenden müssen eine freie und informierte Einwilligung in die Studienteilnahme gegeben haben.
- Den Studienteilnehmenden muss durch die gesamte Studiendauer und auch nach Abschluss der Studie Respekt entgegengebracht werden.¹⁴

Es ist also offensichtlich, dass die informierte Einwilligung (Informed Consent) allein noch nicht sicherstellt, dass eine Studie mit Menschen ethisch vertretbar ist. Vielmehr müssen zusätzliche Voraussetzungen erfüllt sein. Es gibt zudem besondere Situationen, in denen es nicht möglich ist, die informierte Einwilligung einzuholen, es aber dennoch fair und richtig ist, ein Forschungsvorhaben durchzuführen. Die informierte Einwilligung ist deshalb weder eine notwendige noch eine hinreichende Bedingung für die ethische Unbedenklichkeit von Forschung mit Menschen.

13 Vgl. Emanuel E, Wendler D, Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? JAMA. 2000; 283: 2701–11.

14 In der Publikation von 2004 haben die Autoren diese Kriterien für den Kontext der Forschung in Entwicklungsländern um ein weiteres Kriterium ergänzt: «Respect the community's values, culture, traditions, and social practices». Emanuel E, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes Clinical Research in Developing Countries Ethical? The Benchmarks of Ethical Research. Journal of Infectious Diseases. 2004; 189: 930–7. Vgl. zum gesamten Problemkomplex den ausführlichen Sammelband von Lenk C, Duttge G und Fangerau H (Hrg.). Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen. Heidelberg: Springer; 2014.

Die oben erwähnten sieben Bedingungen konkretisieren die ethischen Prinzipien nicht im Sinn absoluter Grenzen des Verbotenen und Erlaubten. Dies wäre der Fall, wenn etwa Bedingungen formuliert würden wie «Fremdnützige Forschung an Nichteinwilligungsfähigen ist verboten» oder «Es dürfen zu Forschungszwecken keine menschlichen Embryonen hergestellt werden». Die Bedingungen leisten deshalb nicht der Moralisierung der Wissenschaft Vorschub, sondern ermöglichen es, die Forschung mit Menschen in einer Kultur der Reflexion stattfinden zu lassen. Diese Reflexionskultur lässt freilich immer noch Raum für moralische Vorbehalte, die einzelnen Beteiligten wichtig sind und die – je nach Land – teilweise auch in Gesetzesnormen eingeflossen sind und in der Folge das Feld des rechtlich Zulässigen weiter begrenzen.

Die sieben Anforderungen entsprechen den heute weltweit akzeptierten Standards internationaler Richtlinien. Trotz dieser grundsätzlich plausiblen Allgemeingültigkeit der Forderungen gilt es aber, sie an die kulturellen und gesellschaftlichen Besonderheiten des jeweiligen Kontextes anzupassen. In einigen Kulturen wird es z.B. aus Gründen des Respekts notwendig sein, mit den Älteren in der Familie zu sprechen, bevor die einzelne Person eine informierte Einwilligung abgeben kann. Um zu wissen, welche Ungerechtigkeiten bei der Auswahl der Teilnehmenden auftreten können, müssen die lokalen gesellschaftlichen Bedingungen im Detail bekannt sein.

2.3 Forschungsethik als mehrstufiger Prozess

Die Konzeption, Überprüfung und Durchführung von Forschungsvorhaben beruht auf einem mehrstufigen, diskursiven Verfahren. Auf jeder Stufe gibt es **ethische Elemente**, die zum Tragen kommen; sie sind gewissermassen die Säulen, auf denen eine ethische Forschung mit Menschen aufbaut:

- die ethische Reflexion der Forschenden;
- die unabhängige Begutachtung durch eine Ethikkommission für die Forschung;
- die freie und informierte Zustimmung der Studienteilnehmenden;
- die kontinuierliche kritische Begleitung der Verfahren und Regeln der Forschungsethik im öffentlichen Diskurs.

Die erste tragende Säule im Verfahren bildet die sittliche Gesinnung der Forschenden. Bereits bei der Konzeption einer Studie gilt es, vielfältige ethische Aspekte zu berücksichtigen, und weil die Forschenden die möglichen Implikationen ihrer Studie für die Teilnehmenden am besten überblicken, ist es an ihnen, bereits bei der Planung von Forschungsprojekten ethische Probleme zu erkennen und zu lösen. Oder mit anderen Worten: Nur wenn die Forschenden sich aus einer ethischen Haltung spürbar um das Wohl der Studienteilnehmenden sorgen und bemühen, bringen diese ihnen Vertrauen entgegen.

Die zweite Säule entspricht der unabhängigen Begutachtung durch eine interdisziplinär zusammengesetzte Forschungsethikkommission, die die wissenschaftliche Qualität der Studie, das Verhältnis von Nutzen und Risiken sowie mögliche ethische Probleme, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten könnten, prüft.

Die dritte Säule bildet die Selbstbestimmung der Teilnehmenden. Es ist Aufgabe der Forschenden, die Studienteilnehmenden über alle relevanten Aspekte der Studie aufzuklären, sodass sie verstehen, um welche Art von Entscheidung es geht. Sie müssen wissen, welche anderen Behandlungsmöglichkeiten durch die Teilnahme ausgeschlossen werden, welche Chancen und Risiken mit der Studie verbunden sind, was mit ihnen konkret geschieht, welches ihre Aufgaben, Rechte und Pflichten sind usw. Ihnen muss zudem die Möglichkeit eingeräumt werden, Fragen zu stellen, die für sie verständlich und zufriedenstellend beantwortet werden. Schliesslich müssen sie einer Studienteilnahme frei zustimmen und sie auch ohne Nachteile ablehnen können. Ebenso ist ihnen die Möglichkeit zuzugestehen, ihre Studienteilnahme jederzeit zu beenden.

Eine vierte Säule der Forschungsethik verkörpert die gesellschaftliche Verankerung der Verfahren und Kriterien in Form transparenter und offen diskutierter Regeln. Neben eidgenössischen und kantonalen Gesetzen sind völkerrechtliche Übereinkommen wichtig, aber auch «soft law», wie namentlich die Helsinki-Deklaration des Weltärztebundes. Die Umstände können sich ändern und zuvor undenkbbare Herausforderungen schaffen; Entwicklungen in Wissenschaft und Technik ermöglichen neue Fragestellungen und andere Arten von Forschungsprojekten. Deshalb ist es unverzichtbar, die etablierten Standards der Forschungsethik innerhalb der Wissenschaftsgemeinschaft, aber auch in der Öffentlichkeit ständig kritisch zu hinterfragen.

Weiterführende Literatur

- Bongrand PC. De l'expérimentation sur l'homme. Sa valeur scientifique et sa légitimité. Bordeaux: Cadoret; 1905.
- Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? JAMA. 2000; 283: 2701–11.
- Farsides C. The ethics of clinical research. In: Eckstein S (ed.). Manual for Research Ethics Committees. Centre for Medical Law and Ethics, King's College London. Cambridge: Cambridge University Press; 2003: 5–14.
- Lenk C, Duttge G, Fangerau H. Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen. Heidelberg: Springer; 2014.
- Marckmann G. The conceptual foundations of scientific research and medical practice. In: Boomgaarden J. et al. (eds.). Issues in Medical Research Ethics. New York: Berghahn; 2003: 9–14.
- Smith T. Ethics in Medical Research. A Handbook of Good Practice. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
- Wendler D. What we worry about when we worry about the ethics of clinical research. Theoretical Medicine and Bioethics. 2011; 32(3): 161–80.
- Working Group for the Study of Ethical Issues in International Nursing Research. Ethical Considerations in International Nursing Research: a report from the international centre for nursing ethics. Nursing Ethics. 2003; 10(2): 122–37.



Rechtliche Rahmenbedingungen

Das Gebiet der Humanforschung war in der Schweiz bis vor Kurzem uneinheitlich und lückenhaft normiert. Mit Inkrafttreten des Verfassungsartikels 118b über die Forschung am Menschen sowie des Bundesgesetzes über die Forschung am Menschen verfügt die Schweiz jetzt über eine einheitliche und umfassende Regelung. Der am 7. März 2010 von Volk und Ständen angenommene Art. 118b der Bundesverfassung erteilt dem Bund die umfassende Zuständigkeit zur Regelung der Forschung am Menschen, soweit diese die Menschenwürde und Persönlichkeitsrechte potentiell gefährden könnte. Art. 118b BV enthält zugleich zentrale Grundsätze für Forschungsprojekte mit Personen in den Bereichen der Biologie und Medizin.

3.1 Internationale Regelungen

Auf internationaler Ebene gibt es zur Forschung mit Menschen eine Reihe ethischer Richtlinien, die für die Schweiz indirekt rechtliche Bedeutung erlangen, indem in Gesetzen oder Standesordnungen auf sie verwiesen wird oder Gerichte und Behörden in ihrer Rechtsanwendung auf sie Bezug nehmen. Massgebend sind namentlich die 1964 in Helsinki vom Weltärztebund verabschiedeten ethischen Prinzipien zur medizinischen Forschung am Menschen (sogenannte *Helsinki-Deklaration*). Die Standesordnung der FMH verweist in Art. 18 auf die Helsinki-Deklaration in der Fassung von 2013.

Von grosser Relevanz ist sodann die *Guideline for Good Clinical Practice* der Internationalen Harmonisierungskonferenz aus dem Jahr 1996 (ICH-Leitlinie), die zurzeit revidiert wird. Die ICH-Leitlinie hat zum Ziel, für die Durchführung klinischer Versuche mit Arzneimitteln international einheitliche Qualitätsstandards zu schaffen, um die gegenseitige Anerkennung klinischer Forschungsdaten zu erleichtern. In der Schweiz ist die ICH-Leitlinie direkt anwendbar (kraft Verweis in der Verordnung über klinische Versuche). Die Leitlinie verweist auf die Helsinki-Deklaration, ist aber sehr viel detaillierter und umfassender als diese. Normiert werden sowohl die Rechte und Pflichten der Prüfpersonen (d.h. der Forschenden) als auch der Sponsoren, die in finanzieller oder organisatorischer Hinsicht die Verantwortung für einen klinischen Versuch übernehmen. Für die Schweiz indirekt von Bedeutung ist ausserdem die seit dem 16. April 2014 für EU-Mitglieder verbindliche *Verordnung über die klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln* (EUV) Nr. 536/2014, die die aktuell noch gültige EU-Richtlinie (2001/20/EG) ablösen wird. Frühestmöglicher Zeitpunkt für das Inkrafttreten der neuen Verordnung in der Schweiz ist der 28. Mai 2016.

Darüber hinaus existieren staatsvertragliche Vorschriften zur Forschung mit Menschen. Im Zentrum steht dabei das von der Schweiz im Jahr 2008 ratifizierte Übereinkommen des Europarates über Menschenrechte und Biomedizin (*Biomedizinkonvention*). Die Konvention enthält Minimalstandards für biomedizinische Versuche an Personen sowie an Embryonen *in vitro*. Diesen Standards kommt jedoch praktisch keine eigenständige Bedeutung mehr zu, nachdem das Humanforschungsgesetz mit seinen Verordnungen in Kraft getreten ist. Das Zusatzprotokoll zur Biomedizinkonvention betreffend biomedizinische Forschung, das der Europarat im Januar 2005 verabschiedet hat, wurde von der Schweiz bisher nicht unterzeichnet.

3.2 Schweiz

Das Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (*Humanforschungsgesetz*, HFG) ist Anfang 2014 zusammen mit drei ausführenden Verordnungen (Verordnung über klinische Versuche [KlinV], Humanforschungsverordnung [HFV] sowie Organisationsverordnung HFG [OV-HFG]) in Kraft getreten und konkretisiert die in Art. 118b BV verankerten Grundsätze zum Schutz des Menschen in der Forschung (siehe Kap. 3.3.). Das Humanforschungsgesetz sieht eine Bewilligungspflicht für sämtliche Forschungsprojekte im Anwendungsbereich des Gesetzes vor und regelt im Einzelnen die Bewilligungsvoraussetzungen sowie das Verfahren vor den kantonalen Ethikkommissionen.

Für bestimmte Forschungsbereiche bestehen zudem besondere Vorschriften. Für *klinische Versuche mit Heilmitteln* (Arzneimittel und Medizinprodukte) gilt es neben dem Humanforschungsgesetz das Heilmittelgesetz¹⁵ zu beachten. Hier ist neben der Bewilligung der Ethikkommission grundsätzlich¹⁶ auch eine Bewilligung von Swissmedic erforderlich. Für *klinische Versuche im Bereich der Transplantationsmedizin* setzt das Transplantationsgesetz¹⁷ ausser der Bewilligung durch die Ethikkommission grundsätzlich eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheit voraus. Schliesslich richtet sich die *Forschung an Embryonen in vitro und embryonalen Stammzellen* nicht nach dem Humanforschungsgesetz, sondern nach dem Stammzellenforschungsgesetz¹⁸.

15 Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21).

16 Klinische Versuche der Kategorie A sind von der Bewilligungspflicht bei der Swissmedic ausgenommen, vgl. Art. 30 KlinV.

17 Bundesgesetz vom 8. Oktober 2004 über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsgesetz; SR 810.21).

18 Bundesgesetz vom 19. Dezember 2003 über die Forschung an embryonalen Stammzellen (Stammzellenforschungsgesetz, StFG; SR 810.31).

Neben den genannten forschungsspezifischen Regelungen finden auf Humanforschungsprojekte auch allgemeine Bestimmungen Anwendung, namentlich privates und öffentliches Haftungsrecht, Straftatbestände für Delikte gegen Leib und Leben (Art. 111 ff. StGB¹⁹), das Berufsgeheimnis in der medizinischen Forschung (Art. 321^{bis} StGB) sowie Datenschutzgesetze von Bund und Kantonen.

3.3 Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (HFG): Zweck und Geltungsbereich

Das HFG versteht unter Forschung eine nach wissenschaftlichen Methoden durchgeführte, systematische Suche nach neuen, verallgemeinerbaren Erkenntnissen. Die Frage, was als wissenschaftliche Methode gilt, muss im Rückgriff auf die Standards der Wissensgemeinschaft beantwortet werden.

Mit dem HFG verfolgt der Gesetzgeber drei Ziele:

a) Schutz von Würde, Persönlichkeit und Gesundheit von Versuchspersonen

Primäres Ziel des HFG ist es, «Würde, Persönlichkeit und Gesundheit» von in die Forschung einbezogenen Personen zu schützen (Art. 1 Abs. 1 HFG). Zu diesem Zweck nennt das Gesetz verschiedene Voraussetzungen, die alle erfüllt sein müssen, damit ein Forschungsprojekt durchgeführt werden kann. Insbesondere darf eine Person grundsätzlich nur dann in ein Forschungsprojekt einbezogen werden, wenn sie nach hinreichender Aufklärung eingewilligt hat (Art. 16 HFG), und die Risiken des Projekts nicht in einem Missverhältnis zum erwarteten Nutzen stehen (Art. 12 Abs. 2 HFG).

b) Schaffung von günstigen Rahmenbedingungen für die Forschung

Das HFG soll zudem günstige Rahmenbedingungen für die Forschung schaffen (Art. 1 Abs. 2 Bst. a HFG). Vor Inkrafttreten des Gesetzes waren Bestimmungen zur Forschung mit Menschen nur punktuell vorhanden und in verschiedenen Gesetzen auf Bundes- und Kantonsebene verstreut. Das Humanforschungsgesetz vereinheitlicht nun das Humanforschungsrecht in der Schweiz und schafft durch harmonisierte administrative Anforderungen günstige Rahmenbedingungen für die Forschung.

19 Schweizerisches Strafgesetzbuch vom 21. Dezember 1937 (SR 311.0).

c) **Gewährleistung von Qualität und Transparenz der Forschung mit Menschen**
Schliesslich zielt das HFG auch darauf ab, für die wissenschaftliche Qualität und die Transparenz der Forschung mit Menschen zu sorgen. Die Instrumentalisierung des Menschen als Objekt der Forschung lässt sich nur rechtfertigen, wenn die Forschung wissenschaftlich hochstehend ist und die Forschungsprojekte transparent gemacht werden. So schreibt das HFG etwa vor, dass ein Forschungsprojekt wissenschaftlich relevant (Art. 5 HFG) sein und bestimmten wissenschaftlichen Anforderungen (Art. 10 HFG) genügen muss. Auch sieht das Gesetz eine Pflicht zur Registrierung bewilligter klinischer Versuche vor (Art. 56).

Der **Geltungsbereich des HFG** umfasst «Forschung zu Krankheiten des Menschen sowie zu Aufbau und Funktion des menschlichen Körpers» (Art. 2 Abs. 1 HFG). Unter das Gesetz fällt Forschung mit Personen, an Leichen, an Embryonen und Föten in vivo, mit biologischem Material und mit gesundheitsbezogenen Personendaten, aber auch Forschung zur Funktion des menschlichen Körpers *und Untersuchungen im Bereich der Geistes- und Sozialwissenschaften, die sich mit Krankheiten des Menschen befassen*. Geistes- und sozialwissenschaftliche Forschungsprojekte, die sich weder auf eine Krankheit beziehen noch mit Eingriffen oder Einwirkungen auf den menschlichen Körper verbunden sind, indem sie zum Beispiel nur mit Interviews oder Beobachtungen arbeiten, unterstehen nicht dem HFG; allerdings ist die Abgrenzung im Einzelfall nicht immer einfach. Auch sämtliche Forschung mit anonymisiertem biologischem Material sowie anonym erhobenen oder anonymisierten Gesundheitsdaten wird durch das HFG nicht tangiert (Art. 2 Abs. 2 lit. b und c HFG).

Ob ein Forschungsvorhaben in den Geltungsbereich des HFG fällt, ist mitunter nur schwer zu beurteilen. So lässt sich Forschung oft nicht eindeutig von Nichtforschung abgrenzen. Dies zeigt sich namentlich bei Projekten zur Qualitätssicherung, bei Anwendungsbeobachtungen und bei Arbeiten zur wissenschaftlichen Qualifizierung (Dissertationen und Masterarbeiten). Für die Entscheidung, ob es sich um Forschung handelt oder nicht, knüpft der Gesetzgeber sowohl an das Ziel als auch an die Methode an: Immer, wenn verallgemeinerbare wissenschaftliche Erkenntnis durch eine systematische, methodengeleitete und überprüfbare Tätigkeit angestrebt wird, handelt es sich um Forschung.

Für die *Abgrenzung von Qualitätssicherungsprojekt und Forschungsprojekt* sind folgende Kriterien hilfreich:²⁰

	Qualitätssicherung	Forschung
Ziel	<ul style="list-style-type: none"> – Basierend auf Prinzipien und Methoden des Projektmanagements werden bestehende Betriebsabläufe zwecks Optimierung und Effizienzsteigerung überprüft – Verbesserung soll direkt und primär der Institution dienen und ist an der betrieblichen Strategie orientiert – Möglichst rasche Implementierung der Projektergebnisse – In der Regel objektbezogen (z.B. Spital) 	<ul style="list-style-type: none"> – Suche nach verallgemeinerbaren Erkenntnissen mittels wissenschaftlichen Prinzipien und Methoden – Angestrebter Erkenntnisgewinn: objektunabhängig und ergebnisoffen
Umfang der Einwilligung der in das Projekt einbezogenen Personen	In aller Regel nur Einwilligung in die Verwendung von Daten	In der Regel Einwilligung in den Einbezug (inkl. Datenverwendung) in das Forschungsprojekt
Risiko für teilnehmende Personen	Kein Risiko oder nicht höher als in der Routine	Je nach Projekt minimal bis hoch
Publikation in einem wissenschaftlichen Journal	Nicht vorgesehen. Das medizinische und öffentliche Interesse an den Ergebnissen kann sich aber als so gross erweisen, dass im Nachhinein doch noch eine Publikation angestrebt wird	Publikation ist die Regel, wenn immer möglich in einem anerkannten Fachjournal
Anwendbares Recht	<ul style="list-style-type: none"> – Datenschutzgesetzgebung – Krankenversicherungsgesetz 	<ul style="list-style-type: none"> – Humanforschungsgesetz – Heilmittelgesetz sowie dazu gehörende Ausführungsverordnungen – Datenschutzgesetzgebung – Krankenversicherungsgesetz

20 Vgl. swissethics, Merkblatt Zuständigkeitsabklärung. www.swissethics.ch/doc/ab2014/Zustaendigkeit_d.pdf

Ein sogenannter «Heilversuch» bzw. eine experimentelle Therapie im Einzelfall²¹ fällt nur dann als Forschung in den Geltungsbereich des HFG, wenn mindestens eines der folgenden Merkmale erfüllt ist:

- Die Daten mehrerer Patienten²² werden prospektiv gesammelt und ausgewertet.
- Die Art und Applikationsweise der Therapie richtet sich nicht nur an den Bedürfnissen der Patienten aus, sondern wird durch das Forschungsprojekt bestimmt.
- Es werden zusätzliche, für die Behandlung nicht notwendige Daten erhoben bzw. Untersuchungen durchgeführt.

Die im HFG verwendeten Ausdrücke *Forschung zu Krankheiten des Menschen* sowie *Aufbau und Funktion des menschlichen Körpers* sind unscharf und können insbesondere bei Forschungsprojekten aus Bereichen wie z.B. Psychologie, Pflegewissenschaft oder Soziologie zu Unsicherheiten führen, ob das HFG anwendbar sei oder nicht. Die Botschaft zum HFG führt dazu Folgendes aus:²³ «Die Forschung zu Aufbau und Funktion des menschlichen Körpers betrifft insbesondere die allgemeine Grundlagenforschung in den Bereichen Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie sowie Genetik des menschlichen Körpers. Sie wird auch dann vom vorliegenden Gesetzesentwurf umfasst, wenn sie keinen Bezug zu einer Krankheit aufweist, und ist deshalb von der oben beschriebenen «Forschung zu Krankheiten» zu unterscheiden. Die Grundlagenforschung in anderen Bereichen, etwa über die menschliche Psyche oder deren Entwicklung, ist demgegenüber nur vom Geltungsbereich umfasst, sofern sie im Sinne von Buchstabe b Erkenntnisse über Ursachen und Entstehung von (häufig psychischen) Krankheiten generiert. Die Forschung zur normalen Struktur, Funktion und Entwicklung der menschlichen Psyche, wie sie z.B. in der Pädagogik und in der psychologischen Grundlagenforschung stattfindet, ist im Geltungsbereich nicht eingeschlossen. Daneben umfasst der Geltungsbereich jede Forschung, die ausserhalb von Prävention, Diagnostik, Therapie und Epidemiologie von Krankheiten mit Eingriffen und Einwirkungen auf den Körper verbunden ist.» Bildgebende Untersuchungen und direkte Funktionsmessungen des Gehirns gelten als Forschung zur Funktion des menschlichen Körpers und fallen deshalb auf jeden Fall unter das HFG, auch wenn sie im Bereich der Geistes- und Sozialwissenschaften durchgeführt werden.

21 Um eine experimentelle Therapie im Einzelfall handelt es sich dann, wenn die Behandlung von der Standardtherapie abweicht bzw. bei Fehlen einer Standardtherapie eingesetzt wird. Vgl. hierzu die SAMVV-Richtlinien «Abgrenzung von Standardtherapie und experimenteller Therapie im Einzelfall» (2014). www.samw.ch

22 Die Kantonale Ethikkommission (KEK) Zürich hat hier eine Obergrenze von 5 Patienten festgelegt.

23 Vgl. Botschaft zum Bundesgesetz über die Forschung am Menschen vom 21. Oktober 2009, BBl 2009, S.8094, Ziff. 2.1.1.3.

Im Zweifelsfall müssen die Ethikkommissionen über die Zuständigkeit entscheiden. Zunehmend richten Universitäten und Hochschulen aber auch sogenannte Institutional Review Boards ein, um Forschungsvorhaben aus den Bereichen wie Pflanzwissenschaften, Psychologie usw. zu beurteilen, die nicht im Geltungsbereich des HFG liegen.

Weiterführende Literatur

Botschaft zum Bundesgesetz über die Forschung am Menschen vom 21. Oktober 2009, BBl 2009, 8045.

Mannhart A. Menschenwürde und Humanforschung im schweizerischen Verfassungsrecht. In: B Dörr, M Michel (Hrsg.). Biomedizinrecht. Zürich: Dike; 2007: 79 ff.

Peters A, Bürkli P. Recht der Forschung am Menschen: Normgenese im Kontext von Soft Law, internationalen Abkommen und Gesetz. ZSR 2010: 367 ff.

Rütsche B. Die Neuordnung des schweizerischen Humanforschungsrechts: Normgenese als kritische Rezeption internationaler Vorgaben. ZSR 2010: 391 ff.

van Spyk B. Kommentar zu Art. 2 und 3 HFG. In: Rütsche B (Hrsg.). Handkommentar zum Humanforschungsgesetz. Bern: 2015 (erscheint demnächst).



Wissenschaftliche Anforderungen an ein Forschungsprojekt²⁴

4.1 Relevanz der Fragestellung

Es liegt im öffentlichen Interesse, dass Forschungsprojekte durchgeführt werden, die das Wissen über die individuelle und öffentliche Gesundheit vermehren; entsprechend setzt die Gesellschaft dafür auch öffentliche Mittel ein. Die Mitwirkung an einem Forschungsprojekt kann für die teilnehmenden Personen aber mit Risiken und Belastungen verbunden sein, die nur bei einem Teil der Studien – und für die einzelne Person immer ohne Gewähr – durch einen vergleichbaren Nutzen aufgewogen werden. Die Motivation zur Studienteilnahme beruht deshalb in der Regel auf altruistischen Motiven, insbesondere auf dem Gedanken, zukünftigen Patienten zu helfen. In der Regel appellieren Forschende implizit oder explizit an diesen Antrieb, wenn sie Patienten oder gesunde Personen zur Studienteilnahme auffordern. Klinische Studien müssen deshalb so angelegt sein, dass ihr Potential, Erkenntnisse mit möglichst grossem Nutzen für zukünftige Patienten hervorzubringen, mindestens so viel Aufmerksamkeit erhält, wie die Interessen der Forschenden an stark beachteten Publikationen oder jene der Industrie an gewinnbringenden Produkten. Die Eigeninteressen von Forschenden und Sponsoren sind berechtigt, sie dürfen aber Ehrlichkeit und Fairness gegenüber den Studienteilnehmenden nicht verletzen.

Forschende haben zwar einen Anspruch auf Forschungsfreiheit.²⁵ Diese ist aber nicht unbegrenzt. Insbesondere sind die Forschenden auch für ihre Ziele, ihr Handeln und die Verwendung ihrer Mittel rechenschaftspflichtig. Verletzen sie ihre Pflichten, kann dies die Glaubwürdigkeit der Forschung beeinträchtigen und die Akzeptanz der Forschung unterminieren. In den letzten Jahren geriet die Ressourcenverschwendung durch nutzlose, unnötige und schlecht geplante biomedizinische Forschung zunehmend in die Kritik.²⁶ Die Fachwelt ist sich einig, dass Studien, die die Teilnehmenden unnötigen Risiken und Belastungen aussetzen, ethisch nicht vertretbar sind. Art. 5 HFG hält fest, dass Forschung am

24 Vgl. dazu auch Teil III: Methodik.

25 Nach Art. 20 Bundesverfassung ist die Freiheit der wissenschaftlichen Lehre und Forschung gewährleistet.

26 Macleod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ioannidis JPA, Salzman RA, Chan A-W, Glasziou P. Biomedical Research: increasing value, reducing waste. *Lancet*. 2014; 383: 101–4.

Menschen nur durchgeführt werden darf, wenn eine wissenschaftlich relevante Fragestellung zum Verständnis von Krankheiten des Menschen, zum Aufbau und zur Funktion des menschlichen Körpers oder zur öffentlichen Gesundheit gegeben ist. Die vorgängige Abschätzung, ob eine Fragestellung relevant ist oder nicht, ist jedoch nicht immer einfach und insbesondere für die Ethikkommissionen nur schwer vorzunehmen.

4.2 Wissenschaftliche Qualität²⁷

Wissenschaftlich unkorrekte Forschung führt zu Resultaten, die nicht verwertbar sind und kann dadurch Studienteilnehmende unnötig Risiken oder Belastungen aussetzen und ihr Vertrauen missbrauchen. Eine Studie muss deshalb so entworfen und ausgeführt werden, dass zuverlässige und gültige Ergebnisse erwartet werden können. Forschende müssen auch darüber Rechenschaft ablegen, ob die Studie, die sie planen, verallgemeinerbare Erkenntnisse liefern kann und eine Fragestellung untersucht, die nicht durch bereits vorhandene, gesicherte Daten beantwortet ist. Die Verpflichtung, bewilligte klinische Versuche in einem öffentlichen Register zu erfassen (Art. 56 HFG), trägt zur Vermeidung von Wiederholungsstudien bei. Überdies erleichtert sie es, laufende, abgebrochene oder unveröffentlichte Studien aufzufinden, und sie gibt Einblicke in Interessenkonflikte.

Um die wissenschaftliche Qualität zu sichern, schlägt die Literatur vor, die folgenden Kriterien zu überprüfen:

Forschungsfragen sollen so gewählt werden, dass ein möglichst grosser potentieller Nutzen für die zukünftigen Anwender der Resultate generiert werden kann:

- Vor der Planung einer Studie ist eine auf einer vollständigen Literaturliste abgestützte Übersicht über den aktuellen Forschungsstand zu erstellen, um damit unnötige Wiederholungen zu vermeiden.
- Patienten, Ärzte und weitere Gesundheitsfachpersonen können wertvolle Hinweise zur praktischen Relevanz der Fragestellung geben (Patientenorganisationen, Fachgesellschaften, Fokusgruppen können ebenfalls in die Abklärungen einbezogen werden).
- Forschergruppen, die ähnliche Fragestellungen bearbeiten, sollen in Studiendatenbanken gesucht und kontaktiert werden, um durch gegenseitige Absprachen oder direkte Zusammenarbeit die Synthese der Resultate zu erleichtern.

²⁷ Gemäss Art. 10 HFG darf Forschung am Menschen nur durchgeführt werden, wenn die Anforderungen an die wissenschaftliche Qualität erfüllt und die verantwortlichen Personen hinreichend qualifiziert sind.

Die Studienmethodik muss so gewählt werden, dass die Fragestellung zuverlässig beantwortet werden kann:²⁸

- Die Anzahl der Studienteilnehmenden muss der gewählten Forschungsmethode entsprechen, namentlich muss eine klinisch relevante Differenz möglichst zuverlässig abschätzbar sein (Poweranalyse).
- Der Vermeidung von Bias, d.h. von methodisch bedingten Verzerrungen, ist genügend Beachtung zu schenken.
- Es sollen wenige, im Voraus festgelegte und für die Patienten möglichst relevante Outcomes gemessen werden.
- Die Planung, Datenerhebung und -analyse muss durch qualifizierte Fachpersonen durchgeführt werden, die keinerlei Interessenkonflikten unterliegen.
- Das Studienprotokoll muss genügend detailliert sein und öffentlich zugänglich gemacht werden, damit eine nachprüfende Wiederholung möglich ist.

Die Resultate von klinischen Studien müssen alle der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden, unabhängig von ihrem Inhalt:²⁹

- Alle Studien, auch solche mit negativen Resultaten, müssen in geeigneter Form publiziert werden.
- Die Publikation soll sich an anerkannten Standards orientieren (eine Übersicht über verschiedene Guidelines ist zu finden bei www.equator-network.org). Sie muss so vollständig sein, dass eine Reproduktion der Resultate möglich ist bzw. Transparenz und Nachvollziehbarkeit gewährleistet sind.
- Die erhobenen Resultate sollen im Kontext des bisherigen Forschungsstandes interpretiert und bewertet werden.
- Die Primärdaten sollen für weitergehende Untersuchungen und Metaanalysen anderen Forschern zur Verfügung gestellt werden.

28 Vgl. Teil III: Methodik.

29 Vgl. hierzu auch Kap.11.

Weiterführende Literatur

- Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet*. 2014; 383: 156–65.
- Chan AW, Song F, Vickers A et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet*. 2014; 383: 257–66.
- Evans I, Thornton H, Chalmers I, Glasziou P. Wo ist der Beweis? Plädoyer für eine evidenzbasierte Medizin. Bern: Hans Huber; 2013. Übersetzung von *Testing treatments, better research for better healthcare*. London: Pinter&Martin; 2011. Download über de.testingtreatments.org
- Glasziou P, Altmann D, Bossuyt P et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet*. 2014; 383: 267–76.
- Ionnadis JP, Greenland S, Hlatky M et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct and analysis. *Lancet*. 2014; 383: 166–75.
- McLeod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ioannidis JPA, Salman RA, Chan A-W, Glasziou P. Biomedical Research: increasing value, reducing waste. *Lancet*. 2014; 383: 101–4.
- Salman RA, Beller E, Kagan J et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet*. 2014; 383: 176–185.

4.3 Wissenschaftliche Integrität³⁰

Forschung folgt in ihrer Zielsetzung als Wahrheitssuche und gemäss ihren auf Wahrhaftigkeit aufbauenden Methoden bestimmten Voraussetzungen, ohne die sie gar nicht existieren könnte. Diese Voraussetzungen können am besten von denjenigen benannt und im Einzelfall überprüft werden, die selbst im wissenschaftlichen Prozess stehen. Wissenschaftliches Fehlverhalten ist kein neues Phänomen; allerdings ist festzustellen, dass das aktuelle Forschungsumfeld (Zeitmangel, Konkurrenzdruck, fehlendes Mentoring usw.) die Versuchung erhöht, mit fragwürdigen Mitteln mehr Aufmerksamkeit und schnelleren wissenschaftlichen Erfolg erlangen zu wollen. Die Universitäten und Institutionen der Forschungsförderung sind dafür verantwortlich, das Bewusstsein für wissenschaftliche Integrität zu stärken und mit geeigneten Massnahmen zu einer Wissenschaftskultur beizutragen, die Rechtschaffenheit in der Forschung fördert. Sie sind zudem angehalten, geeignete Verfahren für die Sanktionierung wissenschaftlichen Fehlverhaltens vorzusehen. Die Akademien der Wissenschaften Schweiz haben Empfehlungen formuliert, wie diese Verfahren ausgestaltet sein sollten.³¹ Die meisten Universitäten und die Eidgenössischen Technischen Hochschulen verfügen mittlerweile über Reglemente zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten und haben eine Ombudsperson ernannt, die eine Beratungs- und Schlichtungsfunktion übernimmt und Anzeigen betreffend wissenschaftlichem Fehlverhalten

30 Vgl. Art. 10 Abs. 1 HFG, wonach die anerkannten Regelungen über die wissenschaftliche Integrität eingehalten werden müssen. In Art. 3 KlinV wird auf die Integritätsrichtlinie der Akademien der Schweiz verwiesen.

31 Vgl. Wissenschaftliche Integrität: Grundsätze und Verfahrensregeln (2008); Autorschaft bei wissenschaftlichen Publikationen. Analyse und Empfehlungen (2013); siehe: www.akademien-schweiz.ch/index/Schwerpunktthemen/Wissenschaftliche-Integritaet.html

entgegennimmt.³² Wird der Verdacht auf wissenschaftliche Zuwiderhandlungen von einem sogenannten «Whistleblower» geäußert, muss dieser vor allfälligen Repressalien oder Benachteiligungen geschützt werden.

Im Einzelnen widerspricht den Regeln der wissenschaftlichen Integrität u.a. folgendes Fehlverhalten:

- **Andere Forschende zu schädigen** (etwa durch Sabotage, durch Bruch von Vertraulichkeitsregeln, durch Vergeltung gegenüber «Whistleblowern» oder durch ungerechtfertigte Vorwürfe des Fehlverhaltens);
- **Patienten, Probanden oder die Öffentlichkeit zu schädigen** (z.B. durch fragwürdige Forschungsziele oder -methoden);
- **Täuschungen vorzunehmen**, durch die Wissenschaft gänzlich verunmöglicht wird: Täuschungen über Daten (Erfinden, Fälschen oder Unterdrücken), Täuschung über die Herkunft von Texten oder Ideen – sei es ohne Einwilligung des wahren Autors (etwa als Urheberrechtsverletzung oder fälschliches Weglassen eines Autorennamens), oder sei es mit seiner Einwilligung (etwa bei «Ghostwriting» oder ungerechtfertigter zusätzlicher Autorennennung). Auch Täuschung über die eigene Person gehört dazu, etwa durch das Verschweigen individueller Befangenheit oder indem Qualifikationen und Auszeichnungen vorgespiegelt werden, aber auch, indem Drittpersonen – etwa in Falschgutachten – unzutreffende Kompetenzen zugeschrieben werden.

Weiterführende Literatur

Akademien der Wissenschaften Schweiz. Autorschaft bei wissenschaftlichen Publikationen. Analyse und Empfehlungen. 2013. www.akademien-schweiz.ch/index/Schwerpunktthemen/Wissenschaftliche-Integritaet.html

Akademien der Wissenschaften Schweiz. Wissenschaftliche Integrität. Grundsätze und Verfahrensregeln. 2008. www.akademien-schweiz.ch/index/Schwerpunktthemen/Wissenschaftliche-Integritaet.html

Bossi E. Scientific integrity, misconduct in science. Swiss Medical Weekly. 2010; 140(13–14): 183–6. www.psychology.uzh.ch/studying/doctorates/regulations/Bossi.pdf

European Science Foundation/ALLEA. European Code of conduct for research integrity. Strasbourg. 2011. www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Code_Conduct_ResearchIntegrity.pdf

Fanelli D. How many Scientists Fabricate and Falsify Research? A Systematic Review and Meta-Analysis of Survey Data. PlosOne. 2009; 4(5): e5738.

Nuffield Council on Bioethics. The culture of scientific research. 2014.

Singapore Statement on Research Integrity. 2010. www.singaporestatement.org

32 Vgl. Übersicht über die Regelungen der Schweizer Universitäten und Hochschulen und des Schweizerischen Nationalfonds zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten: www.akademien-schweiz.ch/index/Schwerpunktthemen/Wissenschaftliche-Integritaet.html

4.4 Umgang mit Interessenkonflikten

Die Finanzierung von Forschungsprojekten kann zu Interessenkonflikten führen, die das Vertrauen in die Integrität der Forschenden gefährden. Daher ist es unabdingbar, die finanziellen Aspekte von Forschungsarbeiten offenzulegen und bestehende Interessenkonflikte konsequent abzubauen. Zahlungen sollen nicht höher sein als notwendig, um die tatsächlich studienbedingt anfallende geleistete Mehrarbeit zu entschädigen. Geldbeträge sollen nie auf ein persönliches Konto fliessen, sondern auf ein Drittmittelkonto der Institution. Gute Forschung setzt voraus, dass bei der Finanzierung einer Studie grösstmögliche Transparenz herrscht.

Freilich taugt Transparenz nur begrenzt als Mittel gegen Vertrauensverlust, denn sie verändert den Interessenkonflikt selbst nicht – sie legt ihn bloss offen. Carl Elliott³³ bemerkt dazu mit einer gewissen Skepsis, Offenlegung könne zum leeren Ritual verkommen, das dazu diene, das Gewissen von Akademikern zu beruhigen. Daher darf Transparenz nicht vom eigentlichen Anliegen ablenken, die Interessenkonflikte selbst abzubauen. Das ethisch Problematische an Interessenkonflikten liegt ja nicht in erster Linie darin, dass sie unsichtbar sind, sondern dass sie das Verhalten von forschenden Ärzten und anderen medizinischen Fachpersonen an der Schnittstelle zwischen Therapie und Forschung so beeinflussen können, dass es den besten Interessen der Patienten zuwiderläuft. So könnten Forschende verleitet werden, Untersuchungsergebnisse zu manipulieren oder Studienteilnehmende dazu zu bringen, Risiken auf sich zu nehmen, indem sie etwa bestimmte Ausschlusskriterien einer Studie verschweigen. Nichtsdestotrotz ist es notwendig, gegenüber der Forschungsethikkommission die finanziellen Beziehungen zwischen Forschenden, ihren Institutionen und dem Sponsor restlos offenzulegen. Nur so kann eine Ethikkommission beurteilen, ob die Abmachungen akzeptabel sind und ob es bestimmte Vorsichtsmassnahmen zu treffen gilt.

33 Elliott C. *Pharma Goes to the Laundry: Public Relations and the Business of Medical Education*. New York: The Hastings Center Report. 2004; 34/5: 18–23.

Folgende Fragen sind zu beantworten:

- Woher kommt Geld, und welche Interessen verfolgt der Sponsor?
- Wohin fließt Geld, d.h., wer verdient an der Studie, und wie viel Geld fließt für welche Leistung?
- Wer wird durch Geldmangel oder durch den Wunsch nach finanziellen Einnahmen vulnerabel, und worin bestehen studienbedingte Verletzlichkeiten?
- Welche Entscheidungen in der Medizin können von finanziellen Motiven, die mit der Studie im Zusammenhang stehen, auf welche Weise beeinflusst werden (z.B. Beeinflussung von Studienresultaten im Sinne des Auftraggebers)?

Weiterführende Literatur

Ashcroft R. Consent, inducement and conflict of interest in medical research and development. In: Boomgaarden J. et al. (eds.). *Issues in Medical Research Ethics. A workbook for practitioners and students*. New York, Oxford: Berghahn; 2003: 21–30.

Elliott C. *Pharma Goes to the Laundry: Public Relations and the Business of Medical Education*. Hastings Center Report. 2004; 34(5): 18–23.

EFPIA Code on Disclosure of Transfers of Value from Pharmaceutical Companies to Healthcare Professionals and Healthcare Organisations. 2013. <http://transparency.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/efpia-hcp-code-2014.pdf>

Pharma-Kooperations-Kodex und Pharmakodex. 2013.

www.scienceindustries.ch/engagements/pharma-kodex-und-pharma-kooperations-kodex

Sharpe VA. Warum ist die Ethik der Bioethik so schwierig? In: Porz R et al. (Hrsg.). *Gekauftes Gewissen? Zur Rolle der Bioethik in Institutionen*. Paderborn: Mentis; 2007: 161–86.

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. *Zusammenarbeit Ärzteschaft und Industrie. Richtlinien der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften*. 2013. www.samw.ch/de/Ethik/Aerzteschaft-Industrie.html



Auswahl der Studienteilnehmenden

Die Auswahl potentieller Studienteilnehmer umfasst alle Entscheidungen darüber, wer in eine Studie eingeschlossen wird. Ins Gewicht fallen also sowohl spezifische Ein- und Ausschlusskriterien als auch die Strategie zur Rekrutierung möglicher Teilnehmenden.

Die Auswahlkriterien haben grossen Einfluss auf die Interpretation der Resultate und deren Anwendbarkeit in der Praxis. Oft werden sie eng gefasst, um eine möglichst homogene Studienpopulation zu erhalten. So erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass die grundsätzliche Wirksamkeit einer Intervention (Efficacy) belegt werden kann, ausserdem gehen die Studienrisiken durch Ausschluss vulnerabler Personen zurück. Dieses Vorgehen wird allerdings um den Preis einer eingeschränkten Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse erkauft. Mit anderen Worten: Die Wirksamkeit der Intervention ist bei der breiten Anwendung in der Praxis (Effectiveness) nicht garantiert, und möglicherweise bleiben Nebenwirkungen bei bestimmten Patientengruppen unerkannt. Werden umgekehrt die Auswahlkriterien weit gefasst, steigt zwar einerseits die externe Validität der Resultate erheblich; andererseits braucht es aber grössere Studienpopulationen, damit trotz erhöhter Zufallsvariabilität und zahlreicheren Störfaktoren (Confounders) zuverlässige Ergebnisse erzielt werden können. Auch die Tatsache, dass sich die verschiedenen Patientengruppen in der Einwilligungsrates zur Studienteilnahme stark unterscheiden, kann die Verallgemeinerbarkeit der Resultate beeinträchtigen.

Ethische Fallstricke kann auch die gewählte Rekrutierungsstrategie (z.B. Inserate, Call-Centers, Anfrage über persönliche Kontakte) legen. So können eine hohe Aufwandsentschädigung oder Inserate, die das Medikament, das in der Studie untersucht werden soll, loben, die Freiwilligkeit der Teilnahme beeinflussen.³⁴ Die Checkliste von swissethics gibt Aufschluss darüber, welche Rahmenbedingungen bei einer Rekrutierung über Inserate eingehalten werden sollten.

Eine faire Auswahl der Studienteilnehmenden bedeutet, dass keine Personengruppe diskriminiert werden darf. Das heisst, dass ohne triftige Gründe Personengruppen weder überproportional in die Forschung einbezogen noch gänzlich von ihr ausgeschlossen werden dürfen (Art. 6 HFGE).³⁵ Denn die Ergebnisse

34 Vgl. www.swissethics.ch: Rekrutierung von Studienteilnehmenden mittels Werbung; Weiter auch die Empfehlungen für Rekrutierungsmassnahmen des Arbeitskreises medizinischer Ethikkommissionen in der Bundesrepublik Deutschland (AKEK) www.ak-med-ethik-komm.de/documents/RichtlinienfuerRekrutierungsanzeigenVersion10112012.pdf

35 Vgl. hierzu auch das Diskriminierungsverbot nach Art. 8 Abs. 2 Bundesverfassung, das eine Diskriminierung, namentlich aufgrund der Herkunft, der Rasse, des Geschlechts, des Alters, der Sprache, der sozialen Stellung, der Lebensform, der religiösen, weltanschaulichen oder politischen Überzeugung oder wegen einer körperlichen, geistigen oder psychischen Behinderung verbietet.

der Forschung sollten für alle verallgemeinerbar sein, die von einer untersuchten Intervention profitieren könnten. Eine faire Selektion bedeutet auch, dass diejenigen Gruppen und Individuen, die die Lasten und Risiken der Forschung auf sich nehmen, in den Genuss der Vorteile kommen. Zudem sollten diejenigen, die am Nutzen teilhaben, auch einen Teil der Risiken und Belastungen tragen.

Fairness in der Auswahl erfordert deshalb, dass sich die Rekrutierung der Teilnehmenden in erster Linie nach den wissenschaftlichen Zielen der Studie richtet und nicht danach, ob Gruppen leicht verfügbar sind. Auch von Privilegien oder anderen Faktoren, die mit dem Studienziel nicht zusammenhängen, gilt es abzusehen. Der Ausschluss von bestimmten Personengruppen (z.B. aufgrund von Kriterien wie Alter, Geschlecht, Multimorbidität) ist ethisch und rechtlich nur vertretbar, wenn er aufgrund der Forschungsfrage erforderlich ist oder wenn die Teilnahme an der Untersuchung für diese Personengruppe ein unverhältnismässiges Risiko nach sich zöge. Der Einschluss vulnerabler Personengruppen kann allerdings oft durch besondere Schutzmassnahmen trotzdem ermöglicht werden.

5.1 Konzept der Vulnerabilität

Vulnerabilität oder Verletzlichkeit ist eine grundlegende menschliche Eigenschaft, die insbesondere auch im Kontext der Forschung berücksichtigt werden muss. Selbst wenn man die Grenzen nicht immer klar ziehen kann, sind einige Menschen doch besonders vulnerabel und darum speziell zu schützen. Kinder und Menschen mit kognitiver Beeinträchtigung sind aufgrund ihrer eingeschränkten oder fehlenden Autonomiefähigkeit vulnerabel. Ältere und körperlich beeinträchtigte Menschen sind besonders vulnerabel, wenn sie von Pflege und Unterstützung abhängen. Patienten, die von ihrem behandelnden Arzt zur Teilnahme an einer Studie eingeladen werden, sind unter Umständen für bewusste oder unbewusste Beeinflussungsversuche empfänglich. Auch das Bedürfnis, dem eigenen Arzt einen Gefallen zu erweisen, erhöht die Verletzlichkeit. Dies gilt auch für Personen, die als Mitarbeitende in einem Abhängigkeitsverhältnis zum Prüfer stehen.

Im Kontext der Forschung ergibt sich eine **besondere Vulnerabilität** in Situationen

- eingeschränkter und fehlender Autonomiefähigkeit;
- sozialer Diskriminierung;
- von Stigmatisierung;
- von Abhängigkeit oder anderer Einschränkung sowie
- erhöhter physischer oder psychischer Empfindlichkeit gegenüber den vorgesehenen konkreten Studienhandlungen.

Bei Untersuchungen, in denen vulnerable Personengruppen als Teilnehmende vorgesehen sind, gilt es deshalb, dieser besonderen Verletzlichkeit während des ganzen Studienverlaufs Rechnung zu tragen. Wenn Personen nicht oder nur begrenzt über sich selbst bestimmen können, muss dies bei der Abwägung der Chancen und Risiken berücksichtigt werden. Insbesondere ist auch das Vorgehen bei der Information über die Studie anzupassen.

Forschungsprojekte mit besonders vulnerablen Teilnehmenden sind ethisch nur vertretbar und erlaubt,³⁶ wenn das «Prinzip der Subsidiarität» beachtet wird: Besonders vulnerable Versuchspersonen dürfen nur dann in ein Forschungsprojekt einbezogen werden, wenn gleichwertige Erkenntnisse anders nicht gewonnen werden können. So darf beispielsweise ein Forschungsprojekt mit Kindern nur durchgeführt werden, wenn die angestrebten Erkenntnisse aus wissenschaftlichen Gründen ausschliesslich mit Kindern – nicht aber mit urteilsfähigen Erwachsenen – zu gewinnen sind; als Beispiel dafür lässt sich die Erforschung der Arzneimittelwirkungen an Kindern anführen, die sich in ihrem Stoffwechsel von Erwachsenen unterscheiden und auch ein anderes Krankheitsspektrum aufweisen. Das Subsidiaritätsprinzip soll ausschliessen, dass die Umstände, die die Verletzlichkeit von Personen erhöhen, dazu ausgenutzt werden, eine Gruppe einfacher in eine Studie einzubeziehen (z.B. die Abhängigkeit von Menschen unter Freiheitsentzug oder die fehlende Urteilsfähigkeit von Kindern oder die Integrationsbedürfnisse von Randgruppen).

Zu beachten ist, dass das Vermeiden von Forschung mit vulnerablen Personen deren Vulnerabilität zusätzlich erhöht: Der systematische Nichteinbezug vulnerabler Personengruppen führt zu ihrer Benachteiligung, weil das evidenzbasierte Wissen über Behandlungsmethoden und Medikamentendosierungen fehlt, die diesen Patienten besonders gut entsprechen. So mangelt es beispielsweise bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen häufig an evidenzbasierten Grundlagen. Viele in der Pädiatrie verwendete Medikamente sind nicht für Kinder getestet und müssen deshalb im sogenannten off label- oder unlicensed-use eingesetzt werden. Auch die Wirkung von Medikamenten bei Frauen ist weniger bekannt, weil sie aufgrund einer potentiellen Schwangerschaft tendenziell eher aus Studien ausgeschlossen werden. Im Bereich der Pädiatrie setzt sich seit Kurzem das SwissPedNet³⁷ für die klinische Forschung am Kind ein. Einen weiteren Anstoss soll ein Nationales Konzept «Seltene Krankheiten» geben.³⁸

36 Vgl. Art. 11 Abs. 2 HFG (Subsidiarität): «Ein Forschungsprojekt mit besonders verletzbaren Personen darf nur durchgeführt werden, wenn gleichwertige Erkenntnisse anders nicht gewonnen werden können.»

37 Vgl. www.swisspednet.ch

38 Vgl. Nationales Konzept «Seltene Krankheiten», www.bag.admin.ch/themen/medizin/13248/index.html

Das Humanforschungsgesetz bezeichnet die nachfolgenden Personengruppen als **besonders vulnerabel** und hält für Forschungsprojekte mit ihnen zusätzliche Anforderungen fest. Diese variieren je nachdem, ob das Forschungsprojekt einen direkten Nutzen für die Gesundheit der Versuchspersonen erwarten lässt oder ob es sich um sogenannte fremdnützige Forschung handelt:

- Kinder;
- Jugendliche (Kinder, ab Vollendung des 14. Lebensjahres);
- urteilsunfähige Erwachsene;
- schwangere Frauen;
- Personen im Freiheitsentzug sowie
- Personen in Notfallsituationen.

Um Forschung mit einem **direkten Nutzen** handelt es sich, wenn das Forschungsprojekt einen unmittelbaren Gewinn für die Gesundheit der teilnehmenden Person erwarten lässt.

Um **fremdnützige Forschung** handelt es sich, wenn das Forschungsprojekt keinen Vorteil für die einbezogene Patientengruppe in Aussicht stellt.

Teilweise wird aber diese Differenzierung zwischen der *therapeutischen Forschung* (d.h. einer Forschung mit einem erwartbaren direkten Nutzen für die Teilnehmenden) einerseits und der *fremdnützigen* Forschung (nicht therapeutische Forschung) infrage gestellt.³⁹ Kleist und Zerobin fassen die Entwicklung der Diskussion in diesem Bereich wie folgt zusammen: «Die ursprüngliche 1964er Fassung der Deklaration von Helsinki unterschied zwischen therapeutischer Forschung (klinischen Studien), von der ein Patient einen persönlichen, potentiellen Nutzen hat, und nichttherapeutischer (experimenteller) biomedizinischer Forschung am Menschen. Mit der Etablierung der randomisierten, placebokontrollierten Studie in den 1970er Jahren wurden diese Grenzen jedoch zunehmend verwischt und es wurde evident, dass auch therapeutische Forschung nichttherapeutische Elemente enthält. Die vorgenommene Differenzierung erschien zunehmend unlogisch. Hinzu kommt eine ethische Problematik durch eine mögliche Unterminierung des Aufklärungs- und Einwilligungsprozesses, da der Begriff der therapeutischen Forschung der Zuordnung zu einer etablierten Therapie Vorschub leistet und die Risiko-Nutzen-Abwägung einer Studie in den Hintergrund drängt. Nach heftiger Kontroverse wurde mit der Revision der Deklaration von Helsinki im Jahr 2000 die Unterscheidung der beiden Arten von Forschung aufgegeben. Dafür wurden die Prozesse der Nutzen-Risiko-Abwägung und der infor-

39 Vgl. Kind C. «Fremdnützige» Forschung mit Kindern – ist die scharfe Abgrenzung zu «therapeutischer» Forschung adäquat und zweckmässig? *Bioethica Forum*. 2007; 53: 2–5.

mierten Zustimmung durch die Versuchspersonen gestärkt sowie der Schutz der Patienten in Kontrollgruppen auf einem hohen Niveau angesiedelt.»⁴⁰

Studien mit Menschen, die einer nicht im HFG aufgelisteten, aber dennoch vulnerablen Personengruppe angehören, wie z.B. Menschen mit psychischer Behinderung, Arbeitslose, Personen mit fehlender Kenntnis der Landessprachen oder Flüchtlinge, dürfen nur mit besonderer Rücksicht auf das spezifische Vulnerabilitätsprofil durchgeführt werden. Um die ethischen Aspekte einer Studie beurteilen zu können, muss man sich über diese spezifischen Vulnerabilitäten im Klaren sein.

5.2 Kinder, Jugendliche und urteilsunfähige Erwachsene

Diese Gruppe ist äusserst heterogen. Sie setzt sich einerseits aus Personen zusammen, die noch nie urteilsfähig waren, z.B. jüngere Kinder, aber auch Erwachsene, die mit einer schweren geistigen Behinderung geboren wurden oder die im Kleinkindalter entsprechende Schädigungen erlitten. Andererseits umfasst sie Personen, die vor dem Verlust ihrer Urteilsfähigkeit, z.B. durch Unfall oder Krankheit, vollständig urteilsfähig waren. Es muss zudem berücksichtigt werden, dass das Spektrum von Entscheidungen, für die Urteilsfähigkeit besteht, bei vielen dieser Menschen nicht konstant ist: Während es bei Kindern und Jugendlichen mit zunehmendem Alter breiter wird, engt es sich, z.B. bei Demenzkranken, mit fortschreitendem Krankheitsverlauf ein oder kann auch fluktuieren. Der Übergang vom Kindes- ins jugendliche Alter erfolgt gemäss HFG mit Vollendung des 14. Lebensjahres (Art. 3 lit. j und k HFG).

Kinder und Jugendliche sind aus mehreren Gründen besonders verletzlich: Sie können sich gegenüber Handlungen und Entscheidungen von Erwachsenen weniger gut selbst schützen; sie sind abhängig von Erwachsenen; auf bestimmte Ereignisse reagieren sie physisch und psychisch besonders empfindlich; mit Blick auf die Erwachsenenwelt ist ihr Urteilsvermögen noch nicht – oder nicht vollständig – ausgebildet, und allfällige Schädigungen können Auswirkungen auf den Rest ihres Lebens haben. Dennoch ist es, wie bereits erwähnt, sehr wichtig, Studien mit Kindern durchzuführen, weil in vielen Bereichen evidenzbasierte Grundlagen für deren Behandlung fehlen.

40 Vgl. Kleist P, Zerobin Kleist C. Historische Meilensteine der Guten Klinischen Praxis von Heilmittelstudien. Teil 2: von der Helsinki-Deklaration bis heute. Schweiz Ärztezeitung. 2009; 90(14): 589–93.

Die aktuelle Helsinki-Deklaration (2013, Ziff. 28) nimmt die Unterscheidung jedoch wieder auf und verlangt für Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen ohne Aussicht auf direkten Nutzen das Vorliegen eines Gruppennutzens, die Einhaltung des Subsidiaritätsprinzips und die Beschränkung auf minimale Risiken und Belastungen.

Wenn *urteilsunfähige Erwachsene* an Forschungsprojekten teilnehmen, bedürfen sie besonderen Schutzes und Fürsorge, weil sie ihre eigenen Interessen nicht oder nur beschränkt vertreten können. Gesondert zu betrachten sind Personen, die wegen einer *Notfallsituation* nicht bei vollem Bewusstsein sind und die unverzüglich medizinisch behandelt werden müssen, ohne dass es vor Beginn der Studie möglich wäre, ihre Einwilligung oder die Zustimmung ihres gesetzlichen Vertreters einzuholen (vgl. Kap. 5.5.).

Während etwa bei Kindern und Jugendlichen die gesetzlichen Vertreter – in der Regel die Eltern – feststehen, muss bei vielen urteilsunfähigen Erwachsenen zunächst geklärt werden, ob sie eine Patientenverfügung verfasst haben und wer sie in medizinischen Angelegenheiten vertreten darf.

Studien mit Kindern, Jugendlichen und urteilsunfähigen Erwachsenen müssen besonders strenge Voraussetzungen erfüllen. Damit der Schutz dieser vulnerablen Personen im Kontext der Forschung gewährleistet ist, haben Ethikkommissionen die Einhaltung dieser besonderen Anforderungen sorgfältig zu prüfen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass folgende Bedingungen erfüllt sein müssen (vgl. auch die Checkliste von swissethics⁴¹):

- Eine Studie, die an urteilsfähigen Erwachsenen durchgeführt würde, kann nicht zu gleichwertigen Erkenntnissen führen (Subsidiarität).
- Mit Kindern, Jugendlichen und urteilsunfähigen Erwachsenen dürfen Studien ohne einen absehbaren direkten Nutzen nur dann durchgeführt werden, wenn die Risiken und Belastungen minimal sind und wenn die Ergebnisse bei einer späteren Anwendung in erster Linie Kindern und Jugendlichen oder urteilsunfähigen Erwachsenen mit derselben Krankheit oder Störung oder in demselben Zustand zugutekommen (sog. Gruppennutzen).
- Kindern, Jugendlichen und urteilsunfähigen Erwachsenen ist ein möglichst grosses Mitbestimmungsrecht einzuräumen. Sie sind entsprechend ihrer Einsichts- und Selbstbestimmungsfähigkeit in das Aufklärungs- und Einwilligungsverfahren einzubeziehen.
- Das Einverständnis der gesetzlichen Vertreter von Kindern und Jugendlichen (meist die Eltern) und der urteilsfähigen Kinder (Art. 22 Abs. 1 und 2 HFG) und urteilsfähigen Jugendlichen (Art. 23 Abs. 1 HFG) liegt vor.⁴² Die gesetzlichen Vertreter und die urteilsfähigen Jugendlichen erteilen ihre Einwilligung schriftlich.

41 vgl. www.swissethics.ch/doc/ab2014/AGEK_Kinder_Checkliste_d.pdf

42 Urteilsfähige Jugendliche können selbstständig – ohne gesetzliche Vertretung – in die Teilnahme an einem Forschungsprojekt einwilligen, sofern dieses nur mit minimalen Risiken und Belastungen verbunden ist (Art. 23 Abs. 1 lit. b HFG).

- Bei urteilsunfähigen Erwachsenen liegt entweder eine von der betroffenen Person im Zustand der Urteilsfähigkeit erteilte und dokumentierte Einwilligung (z.B. Patientenverfügung) vor, oder die gesetzlichen Vertreter, eine bezeichnete Vertrauensperson oder die nächsten Angehörigen (vgl. Art. 378 ZGB) haben ihr schriftliches Einverständnis erteilt (Art. 24 Abs. 1 HFG).

Eine Ablehnung der Studienteilnahme durch Kinder, Jugendliche und urteilsunfähige Erwachsene muss stets respektiert werden. Bei Forschungsprojekten im Rahmen einer medizinisch indizierten Behandlung muss unterschieden werden zwischen einer Ablehnung der für die Therapie erforderlichen Massnahmen, die im Interesse des Patienten trotzdem ergriffen werden müssen, und der Ablehnung von Massnahmen, die lediglich zu Forschungszwecken durchgeführt werden und deshalb zu unterlassen sind.

5.3 Schwangere

Die medizinischen Kenntnisse über die Behandlung von Krankheiten während der Schwangerschaft sind begrenzt. Insbesondere sind viele Medikamente nicht ausreichend auf ihre Wirkung auf den schwangeren Organismus oder ihr teratogenes, d.h. den Embryo schädigendes, Potential untersucht. Dies hat zur Folge, dass Schwangere, die aufgrund einer spezifischen Erkrankung Medikamente einnehmen müssen, unter Umständen sich und ihr Kind einem unbekanntem Risiko aussetzen. Umgekehrt kommt es vor, dass schwangere Frauen aus Angst vor einer Schädigung des Kindes notwendige Medikamente absetzen oder nicht einnehmen und damit das Risiko für sich selbst und unter Umständen auch für den Fötus erhöhen. Aus diesen Gründen wird seit Langem gefordert, dass auch für schwangere Frauen die bestmöglichen diagnostischen und therapeutischen Standards erforscht werden müssen, zumal diese selbst autonom über eine Teilnahme am Forschungsprojekt entscheiden können.

Bei Forschungsprojekten, die eine Krankheit der Frau oder eine Krankheit oder Fehlbildung des Fötus untersuchen, müssen sowohl die möglichen Risiken für die Mutter als auch für das ungeborene Kind berücksichtigt werden. Ebenso sind auch die Risiken bei Unterlassung einer Therapie in die Abwägung mit einzubeziehen. Um die Risiken zu minimieren, sollte die Verträglichkeit der Intervention bei nicht schwangeren Frauen ausreichend belegt sein, bevor die Studie mit Schwangeren durchgeführt wird. Je nach Studiendesign ist es zudem erforderlich, das Kind auch nach Abschluss der Studie weiter zu beobachten, sofern die Mutter damit einverstanden ist.

Forschungsprojekte mit Schwangeren dürfen nur durchgeführt werden, wenn ein direkter Vorteil für die schwangere Frau oder den Embryo bzw. Fötus erwartet werden kann und die voraussehbaren Risiken in keinem Missverhältnis zu diesem Nutzen stehen (Art. 26 Abs. 1 HFG).

Wird vom Forschungsprojekt kein direkter Nutzen erwartet, so darf dieses nur durchgeführt werden, wenn die Risiken und Belastungen für den Embryo bzw. den Fötus minimal sind und das Forschungsprojekt wesentliche Erkenntnisse erwarten lässt, die schwangeren Frauen oder Embryonen beziehungsweise Föten zugute kommen können (Art. 26 Abs. 2 HFG).⁴³

5.4 Personen im Freiheitsentzug

Studien in der besonderen Situation des Freiheitsentzugs sind wichtig, um die medizinische Betreuung dieser Personengruppe zu verbessern. Es muss berücksichtigt werden, dass Personen im Freiheitsentzug in einem Abhängigkeitsverhältnis zur Vollzugsinstitution stehen und deshalb vulnerabel sind. Besondere Aufmerksamkeit ist daher der Freiwilligkeit der Studienteilnahme und dem Schutz der Privatsphäre zu widmen. Für die in diesem Kontext gewonnenen Daten gelten dieselben Vorschriften wie für die Angaben, die bei Personen in Freiheit erhoben werden. Insbesondere ist darauf zu achten, die Daten so aufzubewahren, dass sie vor dem Zugriff durch das Aufsichtspersonal geschützt sind. Im Unterschied zu anderen vulnerablen Personengruppen gilt bei Forschungsprojekten mit Personen im Freiheitsentzug, die einen direkten Nutzen versprechen, das Subsidiaritätsprinzip nicht (Art. 28 Abs. 1 HFG). Der Gesetzgeber ist davon ausgegangen, dass urteilsfähige und volljährige Personen im Freiheitsentzug selbst darüber entscheiden sollen, ob sie sich an einem solchen Forschungsprojekt beteiligen möchten. Ein Forschungsprojekt ohne absehbaren unmittelbaren Vorteil jedoch darf nur durchgeführt werden, wenn es höchstens mit minimalen Risiken und Belastungen verbunden ist (Art. 28 Abs. 2 HFG).

43 Vgl. auch den Leitfaden der swissethics zum Ein-/Ausschluss von Schwangeren in wissenschaftliche Studie, die Magnetresonanz-Bildgebung (MRI) und -Spektroskopie (MRS) verwenden. www.swissethics.ch/doc/swissethis/20110906_KEK_MRI.pdf

5.5 Personen in medizinischen Notfallsituationen⁴⁴

Der Umstand, dass eine Studie auf der Notfallstation durchgeführt wird, bedeutet noch nicht, dass es sich auch um eine Studie mit Patienten in der Notfallsituation handelt. Entscheidend ist vielmehr, ob es aus methodischen Gründen zwingend ist, Teilnehmende in einer Notfallsituation so rasch einzuschliessen, dass es nicht möglich ist, vorher eine informierte Einwilligung einzuholen. Es muss abgeklärt werden, ob die Teilnehmenden in der Lage sind, eine informierte Einwilligung zu erteilen oder nicht. In den meisten Notfallsituationen ist dies nicht der Fall, weil Schock, Medikamenteneinnahme usw. die Urteilsfähigkeit einschränken oder der Zeitdruck so gross ist, dass er es den Patienten verunmöglicht, sich mit der für eine informierte Einwilligung erforderlichen Ruhe und Ausführlichkeit auf den Entscheid einzulassen. Wenn der Zustand des Patienten und die nicht zu grosse Komplexität der Studie es erlauben, ist es sinnvoll, die Studienteilnehmenden mündlich oder mit einer schriftlichen Kurzfassung über das Forschungsprojekt aufzuklären. Diese Information ist jedoch nicht mit einer informierten Einwilligung gleichzusetzen und muss auch nicht vom Patienten unterzeichnet werden. Nicht um eine Studie gemäss Art. 30 HFG handelt es sich, wenn mit dem Einschluss in die Notfallstudie zugewartet werden kann, bis der Patient wieder urteilsfähig ist oder wenn die Zeit ausreicht, um die informierte Einwilligung des gesetzlichen Vertreters einzuholen. In diesen Fällen ist das ordentliche Verfahren für Information und Einwilligung anzuwenden.

Aus ethischen und rechtlichen Gründen sind in der Notfallsituation nur Forschungsprojekte gestattet, die einen direkten Nutzen oder zumindest einen Gruppennutzen erwarten lassen. Eine Studie, die «lediglich» einen längerfristigen Nutzen für Patienten in derselben Situation in Aussicht stellt (Gruppennutzen), darf höchstens mit minimalen Risiken und Belastungen verbunden sein (Art. 30 Abs. 2 HFG). Zum Schutz der teilnehmenden Person muss zudem ein vom Forschungsprojekt unabhängiger Arzt sicherstellen, dass die Interessen des Patienten gewahrt werden. Insbesondere muss er die Auswirkung der Studie für den betreffenden Patienten abschätzen. Allerdings gibt es Studiensettings – etwa bei Untersuchungen in der präklinischen Notfallsituation, beispielsweise zur Optimierung des Reanimationsverfahrens –, die es technisch erschweren, vorgängig einen unabhängigen Arzt einzubeziehen. Hier ist die Ethikkommission gefordert, die Interessen im Einzelfall abzuwägen.

Wenn es unmöglich ist, eine Studieneinwilligung einzuholen, entbindet das die Forschenden nicht davon, so rasch wie möglich den Willen der Teilnehmenden abzuklären. Legen etwa diesbezügliche Äusserungen oder ein entsprechendes

44 Vgl. auch die nachfolgenden Vorlagen von swissethics (www.swissethics.ch): – Schriftliche Bestätigung durch einen nicht am Versuch beteiligten Arzt, der nicht in die nachstehend genannte Studie involviert ist und unter Wahrung der Interessen der Versuchsperson deren medizinische Behandlung sicherstellt. – Mutmassliche Willensäusserung des Patienten für die Teilnahme an der klinischen Studie durch einen Angehörigen.

Verhalten die Vermutung nahe, dass der Patient eine Teilnahme an der Studie ablehnen würde, darf er von vornherein nicht in die Untersuchung eingeschlossen werden. Die nachträgliche Zustimmung des Patienten (bzw. bei dessen längerer Urteilsunfähigkeit seines gesetzlichen Vertreters) muss sobald wie möglich eingeholt werden, und der Ablauf der nachträglichen Information ist im Prüfplan auszuweisen. Grundsätzlich dürfen die Studiendaten des betroffenen Patienten erst ausgewertet werden, nachdem das Einverständnis erteilt wurde. In Ausnahmefällen können sie vor dem Vorliegen der Einwilligung ausgewertet werden, wenn es die Sicherheit und Gesundheit der teilnehmenden Personen erfordert oder das biologische Material zeitlich nur beschränkt verwertbar ist (Art. 17 Abs. 2 KlinV).

Lehnt ein Patient bzw. allenfalls sein gesetzlicher Vertreter nachträglich die Teilnahme an der Studie ab, muss sie auf diesen Patienten verzichten. Im Rahmen der Studie bereits entnommenes biologisches Material muss vernichtet und die Daten dürfen nicht länger für das Forschungsprojekt verwendet werden (Art. 31 Abs. 2 HFG, Art. 15–17 KlinV). Sollte aber dadurch die Studie in wesentlichen Punkten an Aussagekraft einbüßen, ist es ethisch heikel, bereits erhobene Daten nicht auszuwerten und auf eine Veröffentlichung der Ergebnisse zu verzichten. Deshalb ist es in einer solchen Situation ausnahmsweise zulässig, die Daten trotz verweigerter Einwilligung zu verwenden, wobei diese und allenfalls entnommenes biologisches Material unverzüglich zu anonymisieren sind (Art. 17. Abs. 4 KlinV).

Besonders heikel ist es, wenn der Patient noch in der Notfallsituation stirbt und die Angehörigen über die Verwendung der im Rahmen einer Studie erhobenen Daten und Proben entscheiden müssen (Art. 16 KlinV).

5.6 Menschen in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen

Menschen in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen sind als Studienteilnehmende besonders vulnerabel, wenn es hauptsächlich der fehlende oder unzureichende Zugang zur medizinischen Versorgung ist, der sie veranlasst, an einer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen. Ethisch vertretbar sind nur Forschungsarbeiten, die mit einem direkten Nutzen für die Teilnehmenden oder mit einem Gruppennutzen verbunden sind. Bei randomisierten Forschungsprojekten, d.h. Untersuchungen, bei denen die Teilnehmenden nach dem Zufallsprinzip verschiedenen Versuchsgruppen zugewiesen werden, wird der Einschluss von Teilnehmenden kontrovers diskutiert, wenn sich der Versorgungsstandard in der Kontrollgruppe stark von jenem der Interventionsgruppe unterscheidet. Wenn aber gefordert würde, dass in jedem Land auch die Kontrollgruppe in den Genuss der weltweit besten Behandlung kommen sollte, wäre es praktisch unmög-

lich, in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen Studien durchzuführen. Eine weniger gute Versorgung der Kontrollgruppen ist freilich – gemäss fast allen internationalen Richtlinien – nur vertretbar, wenn es sich erstens um relevante Forschungsprojekte handelt, die zweitens einen lokalen gesellschaftlichen Nutzen bringen und drittens für die teilnehmenden Individuen ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil aufweisen. Wenn immer möglich, sollte der Zugang zur Behandlung auch nach Abschluss der Studie gewährleistet sein.⁴⁵

Forschungsprojekte, die in der Schweiz konzipiert und im Ausland durchgeführt werden, fallen nicht in den Geltungsbereich des HFG und damit nicht in den Zuständigkeitsbereich der schweizerischen Ethikkommissionen für Forschung. Diese sind auch nicht in der Lage, die lokalen Bedingungen zu überprüfen, insbesondere das Verfahren zur Rekrutierung und Information der Versuchspersonen, die Schadensdeckung, die Angemessenheit der Infrastruktur und die Qualifikation des nicht schweizerischen Forschungspersonals. Die schweizerischen Ethikkommissionen für Forschung sind jedoch bereit, die übrigen Punkte (wissenschaftliche Validität, Risiko-Nutzen-Verhältnis usw.) nach den ICH-GCP-Richtlinien zu beurteilen bzw. festzuhalten, ob in diesen Punkten Unbedenklichkeit besteht.⁴⁶ Dies entbindet die Forschenden nicht davon, ihr Projekt durch eine am Durchführungsort für Forschung zuständige Ethikkommission beurteilen zu lassen.

Weiterführende Literatur

Alvarez-Castillo F, Feinholz D. Women in Developing Countries and Benefit Sharing. *Developing World Bioethics*. 2006; 6: 113–21.

Ballantyne AJ. How to Do Research Fairly in an Unjust World. *American Journal of Bioethics*. 2010;10(6):26-35.

Elger BS, Spaulding A. Research on Prisoners – a Comparison between the IOM Committee Recommendations (2006) and European Regulations. *Bioethics*. 2010; 24(1): 1-13.

Hurst S. Vulnerability in research and health care. Describing the elephant in the room? *Bioethics*. 2008; 22: 191–202.

Millum J. Sharing the benefits of research fairly: two approaches. *Journal of Medical Ethics*. 2012; 38(4): 219–23.

Solomon SR. Protecting and respecting the vulnerable: existing regulations or further protections? *Theoretical Medicine and Bioethics*. 2013; 34(1): 17–28.

Strech D. Patienten-/ Probandenrekrutierung und Kontaktaufnahme. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H. (eds.) *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Heidelberg: Springer; 2014: 213–6.

45 Auf nationaler und internationaler Ebene setzen sich diverse Organisationen, wie z.B. die «Erklärung von Bern», für die Rechte dieser Personengruppen ein. Einzelne Pharmafirmen verpflichten sich auch im Rahmen von Policies, diese Standards einzuhalten.

46 Vgl. *Templates swissethics*: Beispiel einer positiven Stellungnahme bezüglich eines im Ausland geplanten Forschungsvorhabens. www.swissethics.ch/doc/templates/Nord_Sued_Template_d.pdf



Abwägung von Risiken und Nutzen eines Forschungsprojekts

Das (Schweizer) Humanforschungsrecht wie auch die meisten ethischen Forschungsrichtlinien fordern, dass die Risiken und Belastungen einer Studie für die teilnehmenden Personen nicht in einem Missverhältnis zu deren möglichen Chancen stehen. Das Humanforschungsgesetz verpflichtet die Forschenden zunächst, die Risiken und Belastungen für die Versuchspersonen so gering wie möglich zu halten (Art. 12 Abs. 1 HFG). Das bedeutet, dass diejenigen wissenschaftlichen Methoden angewendet werden, die mit den geringsten Risiken und Belastungen verbunden sind⁴⁷. Die absehbaren Risiken und Belastungen für die teilnehmenden Personen dürfen sodann nicht in einem Missverhältnis zum erwarteten Nutzen des Forschungsprojekts stehen (Art. 12 Abs. 2 HFG).

Unter einem **Risiko** werden der zu erwartende Schaden bzw. dessen Schweregrad und die Wahrscheinlichkeit, mit der dieser auftritt, verstanden. Dabei handelt es sich immer um jene Risiken, die sich direkt aus den mit der Studie verbundenen Interventionen ergeben. Das individuelle Risiko, das eine Erkrankung und/oder eine etablierte Standardtherapie mit sich bringt, ist damit also nicht gemeint.

Als **Belastungen** gelten dagegen die mit der Studie verbundenen, bloss vorübergehenden Beeinträchtigungen des Wohlbefindens eines Teilnehmenden.

Eine **Chance** ist ein möglicher Nutzen und die Wahrscheinlichkeit, mit der dieser eintritt. Als **Nutzen** einer Studienteilnahme gilt insbesondere die Verbesserung des Verlaufs und der Prognose einer Krankheit. Allerdings ist mit der Teilnahme an einer Studie kaum je für alle Teilnehmenden ein Nutzen verbunden. Häufiger realisiert sich ein solcher direkter Vorteil nur für einen Teil der Studienpopulation. Chancen sind nicht nur in Bezug auf die eigene Gesundheit der teilnehmenden Person zu sehen. Viele Personen bzw. Patienten gehen davon aus, mit ihrer Teilnahme an einer Studie der Gesellschaft oder anderen Kranken einen Dienst zu erweisen. Ohne diese altruistische Motivation wäre klinische Forschung kaum denkbar. Es wäre aber ethisch fragwürdig, gesunden oder kranken Teilnehmenden vorzuschlagen, sich für die Gesellschaft oder für andere Betroffene aufzuopfern, wie dies gelegentlich in der angelsächsischen Literatur diskutiert wird. Die Frage lautet: Welche Risiken und Belastungen dürfen einem Einzelnen zugunsten anderer zugemutet werden bzw. wie weit darf man zulassen, dass

47 BBl 2009 8104.

sich eine Person, ein Patient, diese selbst aufbürdet? Diese Frage lässt sich nicht allgemeingültig beantworten. Wichtig ist aber, dass die Motivation der Studienteilnehmenden nachvollziehbar bleibt.

6.1 Bewertung von Risiken und Belastungen

Die vorangegangenen Überlegungen zeigen, dass sich eine Beurteilung von Chancen, Risiken und Belastungen zwischen gesellschaftlichen Ansprüchen nach Erkenntnisgewinn und individuellem Teilnehmerwohl bewegt. Um in diesem Spannungsfeld ausgewogene Lösungen zu finden, gilt es in zwei Schritten vorzugehen. Zuerst muss die Studienplanung so optimiert werden, dass das Verhältnis von Risiken zu Nutzen möglichst günstig ausfällt. Sodann ist zu bewerten, ob das Resultat dieser Optimierung den Studienteilnehmenden zugemutet werden darf.

Bevor die **Zumutbarkeit von Risiken und Belastungen** beurteilt wird, müssen demnach folgende Bedingungen erfüllt sein:

- Die Risiken und Belastungen der Studie wurden auf das kleinste mögliche Mass reduziert, sind also minimiert.
- Den Teilnehmenden sollten sich möglichst grosse Chancen für einen Nutzen eröffnen, oder mit anderen Worten: Die Chancen auf Vorteile für den Einzelnen sind maximiert.
- Der mögliche Nutzen für das Individuum und die Gesellschaft überwiegt die Risiken.

Risiken und Belastungen durch eine Studienteilnahme sind keine absoluten Grössen, da das Leben auch dann mit Risiken und Belastungen verbunden ist, wenn man nicht an einem Forschungsprojekt teilnimmt. Um diese zu bewerten, müssen deshalb die Risiken von Personen, die an der Studie teilnehmen, mit denjenigen verglichen werden, denen Menschen ausgesetzt sind, die ebenfalls die Kriterien für die Teilnahme an einer Studie erfüllen, sich aber nicht daran beteiligen. Bei gesunden Personen kommen dafür die im Alltag akzeptierten Risiken in Betracht.⁴⁸ Dies wurde kritisiert, da die alltäglichen Risiken, etwa im Sport oder im Strassenverkehr, beträchtlich sein können. Aus der Tatsache, dass eine Person aus eigener Motivation hohe Risiken eingeht, lässt sich aber ethisch nicht rechtfertigen, ihr vergleichbare Risiken zu einem altruistischen Zweck zuzumuten.⁴⁹ Eine pragmatische Lösung bestünde darin, diejenigen Risiken und Belastungen

48 Wendler D, Belsky L, Thompson KM, Emanuel EJ. Quantifying the federal minimal risk standard. Implications for pediatric research without a prospect of direct benefit. *JAMA*. 2005; 294: 826–32.

49 Ross LF. *Children in Medical Research. Access versus Protection*. Oxford: Oxford University Press; 2006.

als Vergleichswert zu nehmen, die eine durchschnittliche, vernünftige Person, die nicht an einer Studie teilnimmt, während der Zeitdauer eingehen würde, die für die Teilnahme an der Studie erforderlich wäre.

Bei Patienten, die im Rahmen der Behandlung ihrer Krankheit an einem Forschungsprojekt teilnehmen, gilt grundsätzlich das Gleiche. Bei schweren oder gar lebensbedrohlichen Krankheiten sind dabei naturgemäss die Risiken und Belastungen, aber auch der mögliche Nutzen sehr viel höher. Es gilt zu beachten, dass schwerkranke Patienten auch ohne Studienteilnahme beträchtlichen Risiken und Belastungen ausgesetzt sind. Um ein Forschungsprojekt zu bewerten, müssen deshalb nur die zusätzlich aus der Studie resultierenden Risiken und Belastungen – etwa Nebenwirkungen der experimentellen Therapie im Vergleich zur ausserhalb der Studie durchgeführten Behandlung oder zusätzliche diagnostische Untersuchungen – gegen den durch die Studientherapie potentiell vermittelten Nutzen im Sinne einer günstigeren Prognose abgewogen werden.

Risiko und Chance haben neben der objektiv darstellbaren Komponente wie Ausmass und Wahrscheinlichkeit auch eine subjektive Seite, die relevant ist, wenn es darum geht, die Akzeptanz einer Studie abzuschätzen und ihre Verhältnismässigkeit zu prüfen. Patienten sind vulnerabel, wenn man in ihnen die Hoffnung weckt, durch die Teilnahme an einer Studie ihre Heilungschancen zu verbessern. Daher ist zu vermeiden, dass in der Patienteninformation zu hohe Erwartungen an neuartige Behandlungen geweckt und die Risiken kleingeredet oder überhaupt nicht erwähnt werden.⁵⁰ Sowohl bei der Bewertung von Forschungsprojekten mit gesunden Personen als auch bei der Beurteilung von Behandlungsstudien mit Patienten gilt es also, das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer Studienteilnahme mit demjenigen bei der Nichtteilnahme zu vergleichen und die mit der Forschung verbundene zusätzliche Belastung einzubeziehen. Dafür sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Folgen zieht die Teilnahme an einer Studie für eine Person nach sich, und wie geht es im Vergleich dazu einer Person, die ebenfalls die Kriterien für die Studienteilnahme erfüllt, daran aber nicht mitwirkt? Mit anderen Worten: Wie sieht das Nettorisiko der Studienteilnahme aus?
- Welche zusätzliche Belastungen erwachsen den Personen, die an einer Studie mitwirken, im Vergleich zur Situation, wenn sie nicht daran teilnähmen?

50 Dies wird in der Literatur unter dem Begriff «Therapeutic Misconception» diskutiert. Vgl. dazu auch Helsinki Deklaration (2013, Ziff. 14): «Physicians who combine medical research with medical care should involve their patients in research only to the extent that this is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.»

6.2 Beurteilung der Zumutbarkeit von Risiken und Belastungen

Forschende und Forschungsethikkommissionen haben die Pflicht, Studienteilnehmende vor inakzeptablen Risiken (und Belastungen) zu bewahren. Das Problem besteht darin, die Grenze zwischen allzu riskant und noch akzeptabel zu ziehen. Ob ein Risiko akzeptabel und damit zumutbar ist, soll von der Forschungsethikkommission sorgfältig abgewogen werden und nicht einfach dem Entscheid der Studienteilnehmenden überlassen bleiben. Die Forschungsethikkommission nimmt deshalb mit Blick auf Risiken bewusst eine tendenziell paternalistische Haltung ein. Für die Entscheidung, ob die in der Bewertung ermittelten Nettorisiken und Belastungen den Studienteilnehmenden zugemutet werden dürfen, spielt deren Urteils- bzw. Einwilligungsfähigkeit eine wichtige Rolle. Einwilligungsfähige erwachsene Personen können aufgrund ihres Selbstbestimmungsrechts grundsätzlich auch hohe persönliche Risiken eingehen. Anreize zur Studienteilnahme dürfen deshalb nicht so ausgestaltet sein, dass sie zum Eingehen unverhältnismässiger Risiken verleiten. Übertriebene finanzielle Zuwendungen, Versprechungen zusätzlicher medizinischer Dienstleistungen oder eine allzu optimistische Darstellung der Erfolgchancen einer Behandlung sind abzulehnen. Betroffene liefern sonst Gefahr, unvernünftige Risiken zu akzeptieren, wenn nur ihre Situation ausreichend verzweifelt oder die Entschädigung hoch genug ist. Dies gilt insbesondere auch für Forschungsvorhaben in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen, in denen schon relativ geringe Anreize die Menschen motivieren können, grosse Risiken einzugehen.

Bei urteils- und damit einwilligungsunfähigen Personen muss die Einwilligung für eine Studienteilnahme von einer Stellvertretung erteilt werden. Diese kann jedoch im Prinzip nicht über höchst persönliche Angelegenheiten entscheiden, die nicht dem Wohl der vertretenen Person dienen. Dazu gehört auch das Eingehen von Risiken «im Dienste der Wissenschaft». Aus diesem Grund kann fremdnützige Forschung bei Einwilligungsunfähigen kritisiert werden. Allerdings würde ein Verzicht auf solche Forschungsprojekte bedeuten, dass bei medizinischen Problemen, die nur einwilligungsunfähige Patienten wie etwa Kinder oder Patienten in einer Notfallsituation betreffen, auf weitere Fortschritte verzichtet wird.

Auch wenn ein reines Nutzenkalkül den Einbezug nicht einwilligungsfähiger Personen in fremdnützige Forschung nicht rechtfertigen kann, lassen sich aus einer anderen Perspektive gute Gründe dafür erkennen. So ist das Bedürfnis, anderen Menschen nützlich zu sein und ihnen zu helfen, nicht an die Einwilligungsfähigkeit gebunden, sondern schon in früher Kindheit erkennbar. Es gehört zu den gesellschaftlich akzeptierten Aufgaben der Eltern kleiner Kinder, solche Bedürfnisse zu fördern. Allerdings muss das noch akzeptable Risiko zum Schutz der nicht einwilligungsfähigen Person sehr tief angesetzt werden. Dafür

wird meist das Konzept des «minimalen Risikos» verwendet. Die Guidelines des Royal College of Physicians⁵¹ orientieren sich an der Risikodefinition des Steering Committee on Bioethics des Europarats. Demnach weist ein Forschungsprojekt dann ein minimales Risiko auf, wenn erwartet werden kann, dass die Intervention höchstens einen «sehr geringen und vorübergehenden negativen Einfluss auf die Gesundheit der Studienteilnehmenden» nach sich zieht. Diese Definition wurde auch für die Anwendung des HFG übernommen. Die Schwelle des minimalen Risikos lässt sich allerdings in der praktischen Anwendung nicht ohne Schwierigkeiten absolut festlegen⁵². Auf Verordnungsebene führt das HFG aus, was unter minimalen Risiken und Belastungen zu verstehen ist. Dazu gehören Befragungen und Beobachtungen, periphere venöse oder kapillare Blutentnahmen sowie kleinflächige Stanzbiopsien der Haut, die Entnahme oder Abgabe von Körpersubstanzen ohne invasive Massnahmen (insb. Speichel-, Urin- und Stuhlproben), Abstriche sowie Magentresonanztomographien ohne Kontrastmittel, Ultraschalluntersuchungen oder Elektrogramme.⁵³

Zusammenfassend kann die Zulässigkeitschwelle für das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Forschungsprojekten folgendermassen definiert werden⁵⁴:

Für Einwilligungsfähige

Sowohl das Nettorisiko der Studienteilnahme als auch die damit verbundenen Belastungen müssen sich in einem zumutbaren Rahmen bewegen, d.h., es darf den teilnehmenden Personen während und nach der Studie aller Voraussicht nach nicht in unzumutbarem Masse schlechter gehen, als wenn sie nicht teilnähmen.

Für Nichteinwilligungsfähige

Das Nettorisiko der Studienteilnahme muss minimal sein und die damit verbundenen Belastungen müssen sich in einem zumutbaren Rahmen bewegen, d.h., es darf den Teilnehmenden als Resultat der Studienteilnahme aller Voraussicht nach nicht schlechter gehen, als wenn sie nicht teilnehmen würden, und die Belastungen durch die Teilnahme müssen nach dem Urteil vernünftiger und fürsorgender Eltern/Angehöriger/Vertreter erträglich und zumutbar sein.

51 Royal College of Physicians. Guidelines on the practice of ethics committees in medical research. London; 2007.

52 Vgl. Wendler D, Belsky L, Thompson KM, Emanuel EJ. Quantifying the federal minimal risk standard. Implications for pediatric research without a prospect of direct benefit. JAMA. 2005; 294: 826–32.

53 Art. 2 lit. b KlinV sowie Art. 7 Abs. 3 HFV.

54 Kind C. Evaluation of risk in research with children – it's time to clear the misconceptions. Bioethica Forum. 2009; 2: 74–9.

6.3 Risiken und Vertretbarkeit von Placebo-kontrollierten klinischen Studien

Wird in einem therapeutischen Kontext eine Placebo-kontrollierte Studie an kranken Personen durchgeführt, handelt es sich um eine Studie mit erwartetem direktem Nutzen. Allerdings riskieren die teilnehmenden Patienten in der Kontrollgruppe einen indirekten Gesundheitsschaden, weil sie nur zum Schein behandelt werden und nicht von der neuen Behandlung profitieren können.

Solche Studien sind ethisch dann vertretbar, wenn keine wirksame Behandlung existiert bzw. wenn unklar ist, ob die zur Zeit angewandten Behandlungen mehr Nutzen als Risiken mit sich bringen (clinical equipoise). Steht allerdings eine wirksame Standardbehandlung zur Verfügung, ist die Frage der ethischen Vertretbarkeit schwieriger zu beurteilen. Für die Gegner von Placebo-kontrollierten Studien ist es grundsätzlich nicht vertretbar, den Studienteilnehmenden eine verfügbare und wirksame Behandlung vorzuenthalten und durch Placebo zu ersetzen⁵⁵. Vergleichsstudien dürfen ihrer Ansicht nach nur gegen eine wirksame Kontrollbehandlung durchgeführt werden. Andererseits besteht aber ein Interesse der Gesellschaft an gut untersuchten, innovativen Behandlungsmöglichkeiten; Placebo-kontrollierte Studien sind deshalb in vielen Fällen unverzichtbar, um valide Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen Behandlung machen zu können.⁵⁶

Denn viele als wirksam angesehene Arzneimittel haben sich in bis zu 50 Prozent aller Studien nicht besser als Placebo erwiesen; wenn solche inkonsistent und nur mässig wirksamen Arzneimittel als Kontrolle dienen, kann ein wirkungsloses neues Arzneimittel nicht als solches erkannt werden und wird als «nicht inferior» eingestuft. Zulassungsrichtlinien der EMA für Antidepressiva empfehlen deshalb beispielsweise eindringlich, sowohl einen Placeboarm als auch einen Kontrollarm zu planen, um die Markteinführung unwirksamer Produkte zu vermeiden.

55 Vgl. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *New England Journal of Medicine*. 1994; 331: 394–8.

56 Vgl. Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Annals of Internal Medicine*. 2000; 133: 455–63.

Placebo-kontrollierte Studien können – selbst dann, wenn eine wirksame Behandlung existiert – auf Basis dieser forschungsethischen Prinzipien unter folgenden Bedingungen gerechtfertigt sein:⁵⁷

- Ein Placebovergleich ist aus methodologischen Gründen notwendig.
- Die Studienteilnehmenden wurden unmissverständlich über die Vor- und Nachteile einer Behandlung mit Placebo aufgeklärt und haben ihre Einwilligung erteilt.
- Die Interessen der Studienteilnehmenden bleiben gewahrt.

Das HFG hält in Art. 13 fest, dass bei Forschungsprojekten mit einem erwarteten direkten Nutzen die Verwendung eines Placebos oder der Verzicht auf eine Therapie nur dann zulässig ist, wenn für die betroffene Person kein zusätzliches Risiko eines ernsthaften oder irreversiblen Schadens zu erwarten und keine dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechende Therapie verfügbar ist; oder die Verwendung eines Placebos aus zwingenden und wissenschaftlich fundierten methodischen Gründen notwendig ist, um die Wirksamkeit oder Sicherheit einer therapeutischen Methode festzustellen.

6.4 Risikokategorisierung nach HFG

Das einem Forschungsvorhaben inhärente Risiko für die teilnehmende Person wird im Humanforschungsrecht anhand eines gestuften Einschätzungsverfahrens ermittelt; dies immer unter Berücksichtigung der Verletzbarkeit der teilnehmenden Person und der konkreten Umstände.⁵⁸ Die Konzeption des Verfahrens stützt sich soweit möglich auf rechtlich etablierte und international anerkannte Beurteilungsverfahren.⁵⁹ Die Kategorisierung zielt darauf ab, durch Verringerung des administrativen Aufwandes, Befreiung von Bewilligungspflichten (Swiss-med, BAG) und Reduktion der Sicherstellungspflichten die Hürden für Forschungsprojekte mit geringen Risiken abzubauen.

Das HFG unterscheidet dabei klinische Versuche mit Arzneimitteln von den übrigen Forschungsvorhaben mit Personen. Die klinischen Versuche bzw. Forschungsvorhaben werden in die Kategorien A, B und C unterteilt, wobei A das geringste und C das höchste Risikopotential aufweist. Die Kategorisierung trägt dem unterschiedlichen Ausmass der Gefährdung durch unterschiedliche Forschungsmethoden und -vorgehen Rechnung. Eine Kategorisierung ist deshalb

57 Vgl. Emanuel EJ, Miller FG. The ethics of placebo-controlled trials – a middle ground. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345: 915–9.

58 Goldenberger R. Bemessung von Risiken in der Humanforschung. In: Zaugg H, Schläpfer L (Hrsg.). *Recht und Gesundheit. Junge Rechtswissenschaft Luzern*. Zürich: Schulthess; 2013: 87–108.

59 Erläuternder Bericht über die Verordnungen zum Humanforschungsgesetz, August 2013, 9.

nur bei Forschungsprojekten mit Personen vorgesehen, während Forschungsprojekte mit Verstorbenen, an Embryonen usw. sowie mit bereits vorhandenem biologischem Material nicht nach Risiko eingestuft werden.

Schon wenn die Antragsstellenden ein Forschungsprojekt einreichen, müssen sie dieses einer Risikokategorie zuweisen, und die Ethikkommission hat sodann diese Einstufung zu überprüfen. Die Koordinationsstelle Forschung am Menschen kofam (www.kofam.ch) stellt mit dem Wizard ein Instrument zur Bestimmung des Typs und der Risikokategorie des Forschungsprojekts zur Verfügung.

Weiterführende Literatur

- Bernabe RDLC, van Thiel GJMW, Raaijmakers JAM, van Delden JJM. The risk-benefit task of research ethics committees: An evaluation of current approaches and the need to incorporate decision studies methods. *BMC Medical Ethics*. 2012; 13: 6.
- Burris S, Davis C. Assessing social risks prior to commencement of a clinical trial: due diligence or ethical inflation? *American Journal of Bioethics*. 2009; 9(11): 48–54.
- Kind C. Evaluation of risk in research with children – it's time to clear the misconceptions. *Bioethica Forum*. 2009; 2: 74–9.
- Kleist P, Zerobin Kleist C. Historische Meilensteine der Guten Klinischen Praxis von Heilmittelstudien. Teil 2: Von der Helsinki-Deklaration bis heute. *Schweiz Ärztezeitung*. 2009; 90(14): 589–93.
- Miller FG. Clinical equipoise and risk-benefit assessment. *Clinical Trials*. 2012; 9(5): 621–7.
- Rid A, Wendler D. A framework for risk-benefit evaluations in biomedical research. *Kennedy Inst Ethics J*. 2011; 21(2): 141–79.
- Ross LF. *Children in Medical Research. Access Versus Protection*. Oxford: Oxford University Press; 2006.



Unabhängige Begutachtung durch die Ethikkommission für Forschung

Es gehört zum internationalen Standard und entspricht einem zentralen Postulat des modernen Humanforschungsrechts, ein Forschungsvorhaben im Bereich der biomedizinischen Forschung vorgängig durch eine unabhängige Ethikkommission überprüfen zu lassen. Die verfassungsrechtliche Grundlage dafür legt Art. 118b BV. Für Studien mit Arzneimitteln ist dieses Vorgehen seit Langem unbestritten. Seit 1975 legt auch die Helsinki-Deklaration die Begutachtung für medizinische Forschungsprojekte als Pflicht fest.

In der Schweiz bedürfen sämtliche Forschungsprojekte, die in den Geltungsbereich des Humanforschungsgesetzes fallen (vgl. Kap. 3.3), vor ihrer Durchführung einer Bewilligung durch die zuständige kantonale Ethikkommission. Mit der Bewilligung bestätigt die Ethikkommission, dass die Studie mit den gesetzlichen Vorschriften in Einklang steht. Die Bewilligungspflicht für Forschungsprojekte beschneidet die Forschungsfreiheit (Art. 20 BV), was besonders begründet werden muss. Diese weitreichende Einschränkung der wissenschaftlichen Freiheit soll den Schutz der Würde, Persönlichkeit und Gesundheit der teilnehmenden Personen sicherstellen. Hinzu kommt, dass die wissenschaftlichen und ethischen Anforderungen an die Forschung überprüft werden.

Die Geschichte zeigt, dass es nicht reicht, die medizinische Forschung allein der Selbstverantwortung der Forschenden bzw. der ausschliesslichen Selbstregulierung durch die medizinische Wissenschaft zu überantworten, um die Gefährlosigkeit der Forschungsprojekte zu gewährleisten – und damit das öffentliche Vertrauen zu bewahren. Ein Studienprotokoll durch eine fachlich kompetente Ethikkommission evaluieren zu lassen, liegt somit durchaus auch im Interesse der Forschenden. Es entbindet diese zwar nicht davon, Verantwortung für die Sicherheit der teilnehmenden Personen zu übernehmen und die wissenschaftlichen und ethischen Anforderungen einzuhalten. Hingegen kann die unabhängige Überprüfung dazu beitragen, dass die Beurteilung über Nutzen und Risiken einer Studie gemeinsam nach dem Vier-Augen-Prinzip getragen wird. Schliesslich setzen viele wissenschaftliche Zeitschriften und Forschungsförderungsinstitutionen das Vorliegen eines positiven Votums der Forschungsethikkommission voraus, wenn es um die Publikation der Studienergebnisse geht.

7.1 Aufgaben und Verantwortlichkeiten der Ethikkommission

Die Ethikkommissionen erfüllen zwei sich teilweise überschneidende Aufgaben: Zum einen überprüfen sie, ob der Schutz der teilnehmenden Personen (Patientinnen und Patienten, Probanden) gewährleistet ist. Zum anderen bewerten sie die Einhaltung der wissenschaftlichen Anforderungen an das Forschungsprojekt sowie die wissenschaftliche Relevanz der Fragestellung. Im Zentrum steht die Frage, ob die Risiken für die Versuchspersonen in keinem Missverhältnis zum erwarteten Nutzen des Forschungsprojektes stehen. Die Ethikkommissionen bewilligen ein Forschungsprojekt nur dann, wenn die im Humanforschungsgesetz genannten ethischen, wissenschaftlichen und rechtlichen Anforderungen erfüllt sind (vgl. Kap. 7.2).

Die Ethikkommissionen überwachen zudem die laufenden Forschungsprojekte. Als Informationsquelle dienen die Meldungen der Forschenden über getroffene Sicherheits- und Schutzmassnahmen oder über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie weitere Berichte (Art. 46 HFG). Wenn Sicherheit oder Gesundheit der teilnehmenden Personen gefährdet sind, können die Ethikkommissionen die Bewilligung widerrufen oder die Durchführung des Forschungsprojektes an zusätzliche Auflagen knüpfen (Art. 48 HFG). Die Kommissionen können dazu von den Forschenden weitere Auskünfte und Unterlagen verlangen.

Die Ethikkommissionen stehen primär gegenüber den Studienteilnehmenden und der Öffentlichkeit in der Verantwortung. In zweiter Linie können sie die Forschenden zu ethischen Fragen beraten und Stellungnahmen zu Forschungsvorhaben abgeben, die nicht dem Humanforschungsgesetz unterliegen (z.B. zu im Ausland durchgeführten Forschungsprojekten, Art. 51 Abs. 2 HFG).

Gegen die Entscheide der Ethikkommissionen kann Beschwerde an die zuständigen kantonalen Rechtsmittelbehörden (z.B. Verwaltungsgericht) und in der Folge an das Bundesgericht erhoben werden.

7.2 Elemente der Prüfung

Die Entscheide der Ethikkommissionen stützen sich auf ein Gesuchsdossier. Der Umfang der einzureichenden Unterlagen richtet sich nach der Art der Studie und der Risikokategorie. Bei Forschungsprojekten mit Personen sind die folgenden Prüfbereiche von zentraler Bedeutung (Art. 4 ff. HFG und insbesondere Art. 15 HFV):

- [Begutachtung der Aufklärungs- und Einwilligungsunterlagen](#) auf ihre Verständlichkeit und Vollständigkeit, wobei der geplante Ablauf des Aufklärungs- und Einwilligungsprozesses besonders ins Gewicht fällt.

- **Prüfung**, ob das Subsidiaritätsprinzip eingehalten ist, ob die Studienteilnehmenden fair ausgewählt wurden, ob die Sicherheits- und Schutzmassnahmen genügen (z.B. Vorliegen eines Notfallkonzept) und ob die voraussehbaren Risiken und Belastungen nicht in einem Missverhältnis zum erwarteten Nutzen stehen.
- **Evaluation der wissenschaftlichen Anforderungen**, namentlich der Relevanz der Fragestellung, der geeigneten Methodik, der wissenschaftlichen Integrität (z.B. Umgang mit Interessenkonflikten der Forschenden), der wissenschaftlichen Qualität, der Einhaltung der Regeln der Guten Praxis über die Forschung und der fachlichen Qualifikation der Forschenden sowie, bei klinischen Versuchen, der Registereinträge.
- **Festlegung der Risikokategorie der Forschungsprojekte**, gestützt auf die Selbsteinschätzung der Forschenden. Die Ethikkommissionen überprüfen die Dossiers unter Bedingungen der Unsicherheit: Sie müssen aufgrund erst lückenhaft bekannter Fakten zukünftige Ereignisse bewerten – denn sonst würde sich ja die Forschung im betreffenden Gebiet erübrigen. Die Ethikkommissionen agieren dabei im komplizierten Geflecht teils gegenläufiger, teils sich überschneidender Interessen der Forschenden, der teilnehmenden Personen und der Öffentlichkeit. Vereinfacht ausgedrückt, kollidieren Genesungswünsche mit Hoffnungen auf Erkenntnis. Die Sachlage wird durch die Interessen Dritter – etwa von Gesellschaft, Industrie, Spitälern, Angehörigen oder an der Forschung beteiligten Personen – zusätzlich kompliziert. Die Ethikkommissionen orientieren sich dabei am Grundsatz, dass den Anliegen des einzelnen Menschen Vorrang vor den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft einzuräumen sei (Art. 4 HFG).

Die Forschungsethikkommissionen können zwar die ethischen, wissenschaftlichen und rechtlichen Aspekte einer Studie evaluieren, aber sie bekommen die Studie nur «in Papierform» zu Gesicht. Auch sind sie beim Einschluss der Studienteilnehmenden nicht anwesend; die Interaktionen zwischen Studienpersonal und Teilnehmenden – also jener Teil, der aus Sicht der Studienteilnehmenden für die ethische Qualität einer Studie entscheidend ist – spielen sich ausserhalb ihres Horizonts ab.

- Detaillierte Angaben zum Einreichungsverfahren sind auf der jeweiligen Homepage der zuständigen Ethikkommission aufgeführt.
- Auf der Website von swissethics sind zudem Checklisten für einzureichende Gesuchsunterlagen aufgeschaltet → www.swissethics.ch/templates.html

7.3 Strukturelle Voraussetzungen

Zuständig für die Bewilligung ist jeweils die Ethikkommission jenes Kantons, wo die Forschung durchgeführt wird. Findet ein Forschungsprojekt nach einheitlichem Plan, aber in verschiedenen Kantonen statt (multizentrisches Forschungsprojekt), so übernimmt die am Tätigkeitsort des Projektkoordinators zuständige Ethikkommission die Funktion als Leitkommission (Art. 47 HFG). Die Leitkommission bewilligt das Forschungsprojekt für die ganze Schweiz, nachdem sie die Stellungnahmen der lokalen Ethikkommissionen eingeholt hat. Letztere überprüfen einzig die fachlichen und die betrieblichen Voraussetzungen am jeweiligen Durchführungsort (z.B. die Ausbildung und Erfahrung der Forschenden oder die Eignung der Räumlichkeiten und Einrichtungen), nicht aber die Aufklärungs- und Einwilligungsunterlagen oder die wissenschaftlichen Anforderungen.

Die Entscheide der Ethikkommissionen müssen innert zweier Monate nach Einreichung eines Gesuchs vorliegen (Art. 45 Abs. 2 HFG). Das Verordnungsrecht schreibt durchwegs kürzere Fristen vor (30 Tage bei monozentrischen Forschungsprojekten, 45 Tage bei multizentrischen Studien), gerechnet ab dem Zeitpunkt, wenn der Eingang des formal korrekten Antrags bei der Ethikkommission bestätigt wurde.

Für den Forschungsplatz Schweiz ist es sehr wichtig, dass das Bewilligungsverfahren rasch abgewickelt wird. Um die Forschung nicht über Gebühr zu verzögern, müssen die Forschungsethikkommissionen daher so schnell wie möglich zu einer Entscheidung kommen. Allerdings darf dabei die Qualität der Begutachtung nicht leiden. Jede Ethikkommission wird von einem wissenschaftlichen Sekretariat unterstützt. Letztlich sind die Kantone, die die Ethikkommissionen einsetzen und für deren Finanzierung zuständig sind, dafür verantwortlich, dass die nötigen zeitlichen, personellen und finanziellen Ressourcen zur Verfügung stehen (Art. 54 HFG).

Die Ethikkommissionen sind in ein Aufsichtssystem eingebunden. Sie entscheiden fachlich unabhängig, unterstehen aber im Übrigen der Aufsicht der Kantone (Art. 52 und 53 HFG). Die generelle Aufsicht über die medizinische Forschungstätigkeit liegt bei den kantonalen Gesundheitsbehörden. Hinzu kommen die Bewilligungs- und Inspektionstätigkeiten von Swissmedic im Bereich der Heilmittelsicherheit und des BAG im Bereich der Transplantationsforschung. Letzteres ist zudem für den Betrieb des öffentlichen Registers der klinischen Versuche verantwortlich (Art. 56 HFG).

Die Mitglieder der Ethikkommissionen müssen die erforderlichen Fachkompetenzen und Erfahrungen aufweisen. Sie vertreten die Bereiche der forschenden Medizin, Psychologie, Pflege, Statistik, Pharmakologie, Recht oder Ethik. Diejenigen Mitglieder, die die Bereiche Medizin, Psychologie oder Pflege repräsentieren, müssen bereits Erfahrungen in der Durchführung von Forschungsprojekten gesammelt haben. Je nach Kanton können auch Patientenvertretungen Einsitz nehmen.

Ethikkommissionen sind als Milizbehörden eingerichtet, indem die Mitglieder ihr Amt nur nebenberuflich ausüben. Die Kommissionsmitglieder sind verpflichtet, ihre Interessenbindungen in einem öffentlichen Verzeichnis offenzulegen. Bestehen Zweifel an ihrer Unvoreingenommenheit (insbesondere bei der direkten Beteiligung an einer Studie, bei finanziellen Interessen sowie bei institutionellen Abhängigkeiten), müssen sie in den Ausstand treten (Art. 52 HFG).

Die Schweizer Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen haben sich zur Dachorganisation swissethics zusammengeschlossen. Swissethics ist von der Gesundheitsdirektorenkonferenz (GDK) für folgende Aufgaben mandatiert:

- Koordination und Vereinheitlichung der Vorgehensweisen;
- Vertretung nach aussen: Swissmedic, BAG, Industrie, GDK, SCTO, EURECNET;
- Aus- und Fortbildung der Kommissionsmitglieder.

Weiterführende Literatur

- Bürgin MT, Bürkli P, Götz M. Sind Ethikkommissionen Ausdruck staatlichen Paternalismus? In: Anderheiden M, Bürkli P, Heinig HM, Kirste S, Seelmann K (Hrsg.). Paternalismus und Recht. Tübingen: Mohr Siebeck; 2006: 285 ff.
- Gächter T, Rütsche B. Gesundheitsrecht. Basel: Helbing Lichtenhahn; 2013.
- Jenni Chr. Forschungskontrolle durch Ethikkommissionen aus verwaltungsrechtlicher Sicht: Geschichte, Aufgaben, Verfahren. Zürich, St. Gallen: Dike; 2010.
- Kimmelman J, London AJ. Predicting harms and benefits in translational trials: ethics, evidence, and uncertainty. Plos Medicine. 2011; 8(3). e1001010.
- Lavery JV. How can institutional review boards best interpret preclinical data? Plos Medicine. 2011; 8(3). e1001011.
- Royal College of Physicians. Guidelines on the practice of ethics committees in medical research with human participants. London. 2007. www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/guidelines-practice-ethics-committees-medical-research.pdf



Aufklärung und Einwilligung

Die informierte Einwilligung (Informed Consent) ist eine ethische Grundvoraussetzung für Forschung mit Menschen. Dies leitet sich aus der Überlegung ab, dass es kein Unrecht sein kann, jemandem ein Risiko zuzumuten, wenn sich die betroffene Person diesem freiwillig aussetzt. Dahinter steht das moralische Ideal der Autonomie: Sie steht nicht nur für Unabhängigkeit der Entscheidung, sondern auch für die vernünftige Selbstbestimmung aufgrund von Prinzipien.⁶⁰ Die Beachtung der Autonomie verpflichtet demnach einerseits dazu, eine potentiell an einer Studie teilnehmende Person angemessen über die Untersuchung aufzuklären und andererseits ihr Recht zu respektieren, der Studienteilnahme zuzustimmen oder sie abzulehnen sowie auch zu einem späteren Zeitpunkt jederzeit von der Studie zurückzutreten.⁶¹

Frei kann eine Zustimmung nur sein, wenn die Person urteilsfähig und in ihrem Urteil unabhängig, d.h. insbesondere frei von Täuschung und äusserem Zwang, ist. *Informiert* ist sie nur, wenn sie alle relevanten Informationen erhalten und auch verstanden hat, und ihre Zustimmung liegt nur dann vor, wenn sie diese ausdrücklich formuliert und durch die Unterschrift beglaubigt hat.

Die freie und informierte Einwilligung zu einer Studie stellt an Studienteilnehmende hohe Anforderungen, die sie als medizinische Laien und eventuell als betroffene Patienten nur teilweise erfüllen können. Die Information muss zwar umfassend sein, ein vollständiger Wissensgleichstand zwischen den teilnehmenden medizinischen Laien und den Forschenden ist jedoch unmöglich. Daher ist aus Sicht der Teilnehmenden wichtig, dass sie verständlich über alle für sie persönlich wichtigen Aspekte der Studie informiert werden. Aus der Perspektive der Forschenden steht oft der Inhalt der Information im Vordergrund, also die Frage, was geforscht wird. Aus Sicht der Studienteilnehmenden ist aber eher entscheidend, welche Konsequenzen die Studienteilnahme für sie hat und wie über die Studie informiert und kommuniziert wird.

Studien zeigen, dass es schwierig ist, betroffene Personen angemessen über ein Forschungsprojekt zu informieren. Viele Aufklärungsdokumente sind zu lang, das Niveau entspricht nicht dem Verständnis der betroffenen Person und die elementaren Kommunikationsregeln bleiben unberücksichtigt.⁶² Weil eine voll-

60 O'Neill O. *Autonomy and Trust in Bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.

61 Vgl. Art. 7 und Art. 16 Abs. 1 HFG, siehe auch Art. 5 in Verbindung mit Art. 16 Biomedizin-konvention.

62 Vgl. Schriftliche Aufklärung im Zusammenhang mit Forschungsprojekten. Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) und der Arbeitsgemeinschaft der Ethikkommissionen (AGEK). Schweiz Ärztezeitung. 2012; 93(36): 1299–301.

ständig aufgeklärte Zustimmung ein Ideal bleibt, tritt für die Ethik der Prozess der Information und Einwilligung in den Vordergrund. Aus Sicht der Teilnehmenden einer Studie ist die Art und Weise, wie die Information vermittelt wird, von grösserer Bedeutung als formale Aspekte, wie etwa, dass Information und Einwilligung schriftlich festgehalten sind. Die ethische Forschung der letzten Jahre hat hierzu wichtige Einsichten gebracht. So ist die informierte Einwilligung als kommunikativer Handlungsprozess zu verstehen, der noch vor der eigentlichen Einwilligung einsetzt. Ein fairer Prozess der Information und Zustimmung ist charakterisiert durch einen Dialog: Beide Partner sprechen und hören einander zu, und ihnen wird dadurch auch bewusst, was die Studienteilnahme für sie persönlich bedeutet.

8.1 Inhalte der Aufklärung

Potentielle Teilnehmende einer Studie erhalten eine Informationsschrift über die geplante Untersuchung, diese wird ihnen aber auch mündlich erklärt. Die Information für Studienteilnehmende ist in einer Sprache abzufassen, die verständlich ist und ihre Situation berücksichtigt. Die Informationsschrift soll keine Kurzform des Forschungsplans sein, sondern muss jene Elemente enthalten, die zur Entscheidung über die Studienteilnahme notwendig sind.

Im Leitfaden für die Erstellung der schriftlichen Studieninformation⁶³ hält swissethics fest, dass die zusammenfassende Beschreibung der Studie, die den potentiellen Studienteilnehmenden abzugeben ist, sich an den Bedürfnissen und Interessen der am Forschungsprojekt teilnehmenden Personen orientieren muss, sich mithin auf das Wesentliche konzentrieren und die kognitiven Fähigkeiten von potentiellen Teilnehmenden berücksichtigen soll. Um dieses Ziel zu erreichen, sind beim Verfassen folgende Punkte zu beachten:

- Die **wissenschaftlichen Inhalte** des Forschungsprojekts werden für die teilnehmenden Personen angepasst dargestellt und umfassen nur das für sie Notwendige.
- Die Studieninformation enthält ein **Inhaltsverzeichnis**.
- Die **Abfolge der einzelnen Kapitel** orientiert sich an den Bedürfnissen der teilnehmenden Personen. Priorität haben Informationen über folgende Aspekte des Forschungsprojekts: Warum sollte ich teilnehmen? Welche Vor- und Nachteile habe ich zu erwarten? Was ändert sich, wenn ich mich an diesem Forschungsprojekt beteilige?

63 Vgl. Leitfaden von swissethics für die Erstellung einer schriftlichen Studieninformation samt Einwilligungserklärung im Zusammenhang mit Forschungsprojekten am Menschen. www.swissethics.ch

- Die Studieninformation besteht aus einem **Kerndokument**, das sich auf die für die teilnehmenden Personen wesentlichen Informationen beschränkt; vertiefende Angaben werden in einem **Begleitdokument** abgegeben.

Wenn nötig, kann die Aufklärung auch in mehreren Etappen bzw. wiederholt und verteilt über mehrere Termine erfolgen. Dies gilt insbesondere für Studien, die sich über eine längere Zeit erstrecken.⁶⁴ Bei Forschungsvorhaben in besonderen Situationen (z.B. Notfallsituationen) oder mit Personen, deren kognitive Fähigkeiten eingeschränkt sind (z.B. Kinder, urteilsunfähige Erwachsene), kann auch mit Bildern, Piktogrammen, Filmen, Comics oder anderen geeigneten Medienformen sichergestellt werden, dass die betroffenen Personen die wesentlichen Aufklärungsinhalte verstehen.

Die Information für Studienteilnehmende sollte folgende Punkte beinhalten:⁶⁵

- allgemeine Beschreibung der Studie (inkl. Sponsor);
- Auswahl der Teilnehmenden (Gründe, die zur Anfrage für eine Teilnahme an der Studie geführt haben und wichtigste Ein- und Ausschlusskriterien);
- Hinweis auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme und – bei Studien mit Patienten – auf die Möglichkeit, jederzeit ohne Begründung und ohne Nachteile für die weitere Behandlung aus der Studie austreten zu können;
- Studiendesign und Studienablauf;
- andere mögliche Behandlungsmethoden;
- mögliche Chancen der Studienteilnahme;
- Risiken, Belastungen und mögliche bekannte Nebenwirkungen;
- Pflichten des Studienteilnehmers und des Prüfarztes bzw. des Studienleiters;
- Zusicherung, dass neue Erkenntnisse, die Nutzen und Sicherheit der Studienteilnahme betreffen und somit die Einverständniserklärung beeinflussen können, unverzüglich mitgeteilt werden;
- Abmachungen über die Vertraulichkeit und den Datenschutz;
- Vergütung von Auslagen des Studienteilnehmers, Angaben über Entschädigung, evtl. Kostenaufteilung zwischen Sponsor/Krankenversicherer;

64 Vgl. Art. 7 Abs. 3 Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung, KlinV.

65 Vgl. auch Art. 16 HFG; Art. 7 Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung, KlinV; Art. 28–32 Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche, HVF; Principles 25–26 Helsinki-Deklaration.

- Bedingungen eines unfreiwilligen Studienabbruchs;
- Deckung von studienbedingten Schäden sowie
- Adresse und Telefonnummer einer Kontaktperson.

Beim Verfassen der Studieninformation kann grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass Personen, die zur Teilnahme an einer Studie angefragt werden, vernünftige und interessierte Menschen sind, die alles wissen möchten, was für sie bezüglich der Studie von Belang ist. Aufgrund dieser Informationen sollen sie entscheiden können, ob sie an der Studie teilnehmen wollen oder nicht. Zudem ist ihnen eine angemessene Frist zu gewähren, damit sie ihre Entscheidung überdenken können.

8.2 Aufklärung von fremdsprachigen Personen

Eine besondere Herausforderung stellt die Information von potentiellen Teilnehmenden dar, die die Sprache, in der die Studieninformationen verfasst sind, nicht beherrschen. Weil die mündliche und schriftliche Information über die Studie für die Versuchsperson verständlich sein muss, sind alle relevanten Informationen schriftlich zu übersetzen, und für die mündliche Aufklärung ist ein Dolmetscher beizuziehen. Dies ist mit beträchtlichem Aufwand verbunden und nicht in jedem Fall durchführbar, sodass es in der Regel nicht möglich ist, fremdsprachige Personen in Studien einzuschliessen. Aus ethischer Sicht ist aber zu bedenken, dass Patienten unter Umständen benachteiligt werden, wenn sie nicht an einer Studie teilnehmen können. Swissethics und die Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO) haben 2012 ein Konsenspapier zur «Information von Versuchspersonen in Nicht-Landessprachen»⁶⁶ ausgearbeitet, das in diesen Situationen als Leitlinie dient. Es hält fest, dass Teilnehmende, die eine der drei Landessprachen beherrschen, schriftlich und mündlich in ihrer Sprache aufgeklärt werden müssen. Bei Patienten, die eine andere Sprache sprechen, ist dies nicht immer durchführbar; durch die fehlende Teilnahmemöglichkeit können ihnen aber Nachteile erwachsen. Deshalb muss eine Abwägung im Einzelfall getroffen werden. Ein Einschluss in die Studie kann trotz fehlender schriftlicher Information vertretbar sein, wenn keine gleichwertige Therapiealternative verfügbar ist bzw. der behandelnde Arzt die Studie medizinisch gesehen als einzige, aber bessere Alternative für den Patienten beurteilt. Selbstverständlich muss der betreffende Patient mündlich, unter Beizug eines Dolmetschers, aufgeklärt werden. Der Entscheid, den Patienten in die Studie einzuschliessen, muss in der Krankengeschichte festgehalten werden. Das von der Ethikkommission bewilligte Studienprotokoll sollte zudem eine solche Situation vorsehen und das Pro-

66 Vgl. «Information von Versuchspersonen in Nicht-Landessprachen». www.swissethics.ch/templates.html

zedere beschreiben (Beizug von Zeugen, Beizug eines Dolmetschers, Verzeichnis der mündlich übersetzten Unterlagen usw.), oder die Ethikkommission sollte dem Einschluss im Einzelfall zustimmen.

8.3 Unvollständige Aufklärung

Für einzelne Forschungsfragen kann es aus methodischen Gründen angezeigt sein, Studienteilnehmende absichtlich über wesentliche Aspekte einer Studie im Unklaren zu lassen oder sogar gezielt falsche Informationen abzugeben – indem zum Beispiel der wahre Studienzweck oder die auf dem Zufallsprinzip beruhende Zuordnung zu einer Massnahme (Randomisierung) verschwiegen wird. In der sozialwissenschaftlichen Forschung hat die Täuschung von Versuchspersonen eine gewisse Tradition. Eine umfassende Aufklärung würde in diesen Fällen die Durchführung der Studie verhindern oder die Ergebnisse der Forschung so stark verzerren, dass diese ihre Gültigkeit verlieren.

Was aus methodischen Gründen plausibel erscheint, ist aus ethischer Sicht kritisch zu beurteilen. Die Interessen der Studienteilnehmenden werden dabei den Interessen der Forschenden untergeordnet. Mit Abstrichen an der informierten Einwilligung steht zudem eines der elementaren forschungsethischen Grundprinzipien auf dem Spiel. Die unvollständige Aufklärung kann daher nur Ausnahmefällen vorbehalten sein.⁶⁷ Grundvoraussetzung für diese Ausnahmen sind die hohe Relevanz der Fragestellung sowie die fehlende Alternative eines konventionellen Studiendesigns mit vollständiger Aufklärung. Die Studienteilnehmenden vorgängig darüber zu informieren, dass sie aus methodischen Gründen nicht vollständig aufgeklärt werden können, stellt einen möglichen und bedenkenswerten Kompromiss dar.⁶⁸ Ungeachtet dessen sind die Teilnehmenden auf jeden Fall nachträglich, spätestens nach Beendigung der Studie, umfassend über deren Ergebnisse zu unterrichten.

Die Studienteilnehmenden dürfen darüber hinaus nicht zu einer Einwilligung veranlasst werden, die sie bei umfassender bzw. wahrheitsgemässer Information nicht erteilt hätten. Damit würde man sie als Forschungsmaterial behandeln. Täuschung über einen längeren Zeitraum hinweg ist daher kaum zu rechtfertigen. Bei einer Studie mit Patienten kann das Vertrauensverhältnis zum Arzt Schaden nehmen, wenn eine unvollständige oder irreführende Information dazu führt, dass der Patient den Arzt als unaufrichtig wahrnimmt; kranke Menschen verkraften dies unter Umständen schlechter als Gesunde.⁶⁹

67 Kleist P. Unvollständige oder fehlende Aufklärung von Versuchspersonen in klinischen Studien. Methodologisch notwendig – aber auch moralisch zulässig? *Folia Bioethica*. 2013; 37.

68 Boter H et al. Modified informed consent procedure: consent to postponed information. *BMJ*. 2003; 327: 284–5.

69 Vgl. Miller FG. Consent to clinical research. In: Miller FG, Wertheimer A (Eds.). *The Ethics of Consent. Theory and Practice*. Oxford: Oxford University Press; 2010: 375–404.

Im Zusammenhang mit einer unvollständigen oder irreführenden Aufklärung kommt den Forschenden eine besondere Verpflichtung zu, die Interessen der Studienteilnehmenden zu respektieren und zu wahren. Risiken und Belastungen müssen vernachlässigbar gering sein. Bei Patienten ist darüber hinaus eine optimale medizinische Versorgung sicherzustellen. Eine Studie mit unvorhersehbaren Risiken oder einem potentiellen Nutzenverlust ist mit einer unvollständigen Aufklärung nicht vereinbar; diese Art von fremdnütziger und mit individuellen Risiken behafteter Forschung kann nur durch die volle Ausübung des Selbstbestimmungsrechts der Studienteilnehmenden gerechtfertigt werden, d.h. durch ihre Einwilligung auf Basis einer umfassenden Aufklärung.⁷⁰

Art. 18 HFG erlaubt eine **partielle Aufklärung** nur ausnahmsweise und unter den folgenden Voraussetzungen:

- Die unvollständige Aufklärung muss aus methodischen Gründen zwingend sein.
- Mit dem Forschungsprojekt dürfen nur minimale Risiken und Belastungen einhergehen.
- Die Teilnehmenden werden nachträglich so schnell wie möglich vollständig aufgeklärt. Sie haben im Anschluss an die nachträgliche Aufklärung das Recht, die weitere Verwendung ihres biologischen Materials oder ihrer Daten zu verweigern. Erst wenn eine gültige Einwilligung hinsichtlich der Weiterverwendung des biologischen Materials bzw. der Daten vorliegt, dürfen diese für das Forschungsprojekt verwendet werden.

8.4 Einwilligung

Hat eine Person ihre Unterschrift erteilt, wird ihre Einwilligung zur Teilnahme an einer Studie gemäss den gesetzlichen und institutionell definierten Regeln wirksam und gültig. Damit autorisiert die angefragte Person die Forschenden, sie zu den zuvor festgelegten Bedingungen in die Studie einzuschliessen und die Forschungshandlungen durchzuführen.⁷¹

Personen, die an einem Forschungsprojekt teilnehmen, müssen mit ihrer Unterschrift dokumentieren, dass sie der Teilnahme freiwillig zustimmen. Von dieser Regel sind einige genau definierte Situationen ausgenommen, die es verunmöglichlichen, die schriftliche Einwilligung der Studienteilnehmenden einzuholen.

70 Vgl. Truog RD et al. Is informed consent always necessary for randomized, controlled trials? *N Engl J Med.* 1999; 340: 804–7.

71 Faden R, Beauchamp TL. *A History and Theory of Informed Consent.* New York: Oxford University Press; 1986.

Damit von einer **freiwilligen Zustimmung** gesprochen werden kann, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein.

Frei kann die Einwilligung nur sein, wenn sie von einer Person erteilt wird, die

- in Bezug auf diese Entscheidung urteilsfähig und
- in ihrem Urteil unabhängig ist;

informiert ist sie nur, wenn ihr

- alle relevanten Informationen offengelegt wurden und
- wenn sie diese auch verstanden hat;

eine Zustimmung gibt sie nur dann, wenn sie dadurch

- ihren Willen zur Teilnahme zum Ausdruck bringt und
- wenn ihr Wille für andere sichtbar ist und objektiv dokumentiert wird.

In der Praxis ergeben sich aber eine Reihe von möglichen Einschränkungen:

- Die Urteilsfähigkeit in Bezug auf diese Entscheidung kann eingeschränkt sein, weil die Person krank ist und sich gar nicht in der erforderlichen Form und Ausführlichkeit auf diese Entscheidung einlassen kann.
- Bei der Entscheidung mag das Vertrauen der Person in die Medizin oder das Vertrauen zum behandelnden Arzt bzw. der Ärztin eine eigenständige Abwägung behindern.
- Die Aufklärung durch die Studieninformation reicht oft nicht aus, um das Ziel der Studie zu verstehen.
- Die Person missversteht vielleicht Details der Unterlagen in einer Weise, wie sie aus Sicht der Studienverantwortlichen nicht gemeint sind.

Die Einwilligung entspricht deshalb oft eher einem Akt des Duldens als einer Willensäußerung. Lediglich die explizite und formal festgehaltene Seite der Einwilligung, also die objektive und rechtswirksame Dokumentation der Einwilligung durch Unterschrift, lässt sich klar nachprüfen. Eine Schwierigkeit besteht zudem darin, dass die Forschungsethikkommission nur die Dokumente (Studieninformation und Einwilligungsformular) sieht, die im Einwilligungsprozess Verwendung finden, aber den tatsächlichen Kommunikationsprozess nicht erfassen kann. Deshalb muss sie davon ausgehen, dass das Studienpersonal die Gespräche in optimaler, der tatsächlichen Situation angemessener Weise führt. Sie prüft die Dokumente darauf hin, dass diese den Prozess bestmöglich unterstützen können.

Die schriftliche⁷² Studieninformation ist im besten Fall ein gutes Referenzdokument für den mündlichen Zustimmungsprozess. Sie bleibt zudem im Besitz der Studienteilnehmenden und kann immer wieder konsultiert werden.

8.5 Beeinflussung der Studienteilnahme durch (finanzielle) Anreize

Die Einwilligung zur Teilnahme an einem Forschungsprojekt muss freiwillig erfolgen. Der Entscheid, an einem Forschungsprojekt teilzunehmen, soll aufgrund eigener Werte, Interessen und Präferenzen gefällt werden. Bei Forschungsprojekten mit einem erwartbaren direkten Nutzen können sich die teilnehmenden Personen einen gesundheitlichen Vorteil durch die Teilnahme erhoffen. Bei Forschungsprojekten ohne erwartbaren direkten Nutzen stehen altruistische Motive im Vordergrund: Ein allfälliger Erkenntnisgewinn aus dem Forschungsprojekt kommt Dritten, nicht aber der teilnehmenden Person selbst zugute. Deshalb ist es vertretbar und angebracht, wenn die Teilnehmenden für ihren Zeitaufwand und die Belastungen entschädigt werden. Diese Entschädigung soll angemessen und nicht so hoch sein, dass sie Teilnehmende dazu verleitet, aus rein ökonomischen Gründen mögliche Risiken zu unterschätzen bzw. bewusst in Kauf zu nehmen (Art. 14 HFG). Was als angemessen zu bewerten ist, muss im Einzelfall von der zuständigen Ethikkommission beurteilt werden.

8.6 Stellvertretende Einwilligung

Aus ethischer Sicht besonders heikel sind Forschungsprojekte, in deren Teilnahme die Probandinnen und Probanden nicht selbst einwilligen können, weil sie nicht oder nur eingeschränkt urteilsfähig sind. In diesen Situationen muss eine gemäss Gesetz berechnigte Person (Stellvertreter) der Studienteilnahme zustimmen. Dies ist mit zusätzlichen Problemen behaftet, weil es möglich ist, dass sich die Werthaltungen und Interessen des Stellvertreters nicht mit der Perspektive dieser Person selbst decken. Traditionellerweise wird die stellvertretende Einwilligung zu Studien, die in einem therapeutischen Kontext durchgeführt werden, als unproblematischer erachtet als jene zu Studien, bei denen kein direkter Nutzen für die Gesundheit der betroffenen Person erwartet werden kann (fremdnützige Studien). Diese Betrachtungsweise verstellt aber unter Umständen den Blick dafür, dass auch Studien im therapeutischen Kontext mit schwerwiegenden Risiken behaftet sein können, angesichts derer eine stellvertretende Zustimmung ebenfalls problematisch wäre. Hier stellt sich die ethische Grundfrage, unter welchen Bedingungen ein Stellvertreter der Studienteilnahme über-

72 Ausnahmen von der Schriftlichkeit der Einwilligung vgl. Art. 16 Abs. 1 HFG in Verbindung mit Art. 8 KlinV und Art. 9 Humanforschungsverordnung.

haupt zustimmen darf. Eine stellvertretende Einwilligung ist gemäss HFG bei Studien ohne einen erwarteten direkten Nutzen für die urteilsunfähige Person nur erlaubt, wenn der Grundsatz der Subsidiarität eingehalten wird, ein Gruppennutzen vorliegt, die zu erwartenden Risiken und Belastungen höchstens minimal sind und die betroffene Person die Teilnahme nicht ablehnt.

Die Instrumente der Patientenverfügung, des Vorsorgeauftrags, der Bestimmungen zur Vertretung bei medizinischen Massnahmen und des Vorgehens bei dringlichen Fällen erfassen alle Fälle von urteilsunfähigen Personen. Da das HFG auf die Regelungen des Erwachsenenschutzrechts abgestimmt ist, kann auf diese verwiesen werden.⁷³ Bei Kindern und Jugendlichen sind die gesetzlichen Vertreter (i.d.R. die Eltern) zustimmungsberechtigt, und bei erwachsenen urteilsunfähigen Personen ist entweder die in einer Patientenverfügung oder in einem Vorsorgeauftrag bezeichnete Vertrauensperson zuständig oder auch ein allenfalls ernannter Beistand oder die nächsten Angehörigen bzw. Wohnpartner, wenn sie der urteilsunfähigen Person regelmässig und persönlich Beistand leisten (vgl. Art. 378 ZGB).⁷⁴

8.7 Partizipationsrechte von Kindern und Jugendlichen

Partizipationsrechte von Kindern und Jugendlichen sind nicht an das Vorhandensein von Urteils- und Einwilligungsfähigkeit gekoppelt. Die Einsichts- und Selbstbestimmungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen ist im Rahmen der Forschung zu respektieren und zu fördern. Auch wenn Kinder und Jugendliche in vielen Fällen nicht selbstständig rechtsgültig in die Teilnahme an einer Studie einwilligen können, sind sie durchaus in der Lage, Verantwortung für ihren Körper zu übernehmen. Die Partizipationsrechte von Kindern, Jugendlichen und urteilsunfähigen Erwachsenen (Informed Assent) treten neben die Aufklärungs- und Einwilligungsbefugnisse ihrer Vertreter (Informed Consent).

Der Informed Assent von Minderjährigen setzt, wie der Informed Consent von urteilsfähigen Erwachsenen, den Einbezug der betroffenen Person in den Aufklärungs- und Einwilligungsprozess voraus. Im Falle einer Teilnahme an einer Studie ersetzt der Informed Assent der/des Minderjährigen jedoch nicht den Informed Consent der gesetzlichen Vertreter. Kinder und Jugendliche sind folglich unabhängig von ihrer Einwilligungsfähigkeit aufklärungsbedürftig und -fähig und haben ein Recht, sich am Aufklärungs- und Einwilligungsprozess zu beteiligen. Da sich die Entscheidungskompetenz bei Kindern individuell und graduell entwickelt, ist eine dem Entwicklungsstand des betroffenen Kindes angepasste Partizipation am Aufklärungs- und Einwilligungsprozess erforderlich. In Studien

73 Art. 22–24, 30–31 HFG; Art. 15–17 KlinV.

74 Änderung des ZGB vom 19. Dezember 2008 zum Erwachsenenschutz, Personenrecht und Kindesrecht, AS 2011 725 ff., in Kraft getreten am 1.1.2013.

mit Kindern und Jugendlichen müssen daher das Alter und die individuelle Reife der Kinder und Jugendlichen berücksichtigt werden. Entsprechend sind Kinder im Säuglings- und Kleinkindalter anders zu behandeln als Kinder im Vorschul- oder Schulalter.⁷⁵

Bei **Kindern bis zur Vollendung des 14. Altersjahres** verlangt das HFG, dass sowohl bei Forschungsprojekten mit einem erwartbaren direkten Nutzen als auch bei Studien ohne einen direkten Nutzen einerseits das urteilsfähige Kind und andererseits seine gesetzlichen Vertreter aufgeklärt werden und ihre Einwilligung erteilen. Die Einwilligung der gesetzlichen Vertreter hat schriftlich zu erfolgen, diejenige des Kindes ist zu dokumentieren. Bei urteilsunfähigen Kindern werden die gesetzlichen Vertreter aufgeklärt und erteilen die rechtsgültige Einwilligung, wobei das urteilsunfähige Kind in den Aufklärungs- und Einwilligungsprozess mit einzubeziehen ist (Art. 21 HFG). Will oder kann sich das betroffene Kind nicht am Aufklärungs- und Einwilligungsprozess beteiligen, haben sich die Vertreter des Kindes bei der Entscheidungsfindung einzig an seinem mutmasslichen Willen bzw. an seinem Wohl zu orientieren.

Im **späteren Schul- oder Jugendalter** ist nicht in allen Fällen neben der Zustimmung der/des betroffenen Jugendlichen auch die Zustimmung der gesetzlichen Vertreter erforderlich (vgl. nachstehend). Für Jugendliche kann die Teilnahme an Studien interessant sein. Eine umfassende Risikoeinschätzung können sie jedoch nicht in allen Fällen selbst vornehmen. Vielmehr ist im Hinblick auf die/den betroffenen Jugendliche/n und mit Bezug auf die konkrete Studie zu beurteilen, ob die/der Jugendliche aktuell über die erforderliche Urteilsfähigkeit verfügt. Im Einzelfall kann es dabei zum Konflikt zwischen den Schutzpflichten der gesetzlichen Vertreter und den verantwortlichen Ärztinnen und Ärzte und der Autonomie der betroffenen Jugendlichen kommen.

Für Studien mit **urteilsfähigen Jugendlichen** sieht das HFG vor, dass diese hinreichend aufzuklären sind und ihre Einwilligung schriftlich erteilen müssen. Die zusätzliche Aufklärung und Einwilligung der gesetzlichen Vertreter ist nur erforderlich, wenn ein Forschungsprojekt mit mehr als nur minimalen Risiken und Belastungen verbunden ist (Art. 23 Abs. 1). Für die Forschung mit urteilsunfähigen Jugendlichen sieht das HFG die gleichen Regelungen wie für Kinder vor (siehe oben). Auch urteilsunfähige Jugendliche sind entsprechend ihrer Partizipationsfähigkeit aufzuklären und in den Entscheidungsprozess einzubeziehen. Des Weiteren steht ihnen ein Abwehrrecht zu.

75 Vgl. Ziff. 5 und 8 swissethics: Checkliste Forschung an und mit Kindern und Jugendlichen und AGEK Forschung an und mit Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren. Leitfaden zur Studieninformation.

Das Recht, die Teilnahme an einer Studie zu verweigern, sollte immer an Mitbestimmungsrechte (Partizipation) gekoppelt sein, da ablehnenden Äusserungen von Kindern und Jugendlichen eine andere Qualität zukommt, wenn sie auf umfassender, dem Verständnis und der Reife sowie der individuellen Situation der betroffenen Personen entsprechender Information und Anhörung beruhen. Allerdings kann es insbesondere bei jüngeren Kindern unter Umständen schwierig sein herauszufinden, ob sie eine bestimmte Forschungshandlung ablehnen oder generell ängstlich sind.

8.8 Generalkonsent⁷⁶

Eine spezielle Form der Einwilligung liegt vor, wenn der Spender in die Weiterverwendung von Material und Daten für Forschungsprojekte einwilligt, die erst in Zukunft definiert werden (sogenannter Generalkonsent). Aus ethischer und rechtlicher Sicht kann gegen den Generalkonsent eingewendet werden, dass dieser das Prinzip der informierten Zustimmung schwäche.⁷⁷ Die umfassende bzw. aufgeklärte Einwilligung ist zum Zeitpunkt der Entnahme von Material und Daten technisch nicht möglich, weil deren Verwendung noch offen ist. Und das sukzessive Einholen der spezifischen Einwilligung für jedes einzelne Forschungsprojekt kann sowohl die betroffene Person als auch die Forschenden überfordern. Im Positionspapier zur individualisierten Medizin⁷⁸ hält die SAMW fest, die Forderung nach einer umfassenden und verständlichen Aufklärung über Nutzen und Risiken sei in neuem Licht zu sehen, wenn auf einmal und ohne klare Fragestellung eine sehr grosse Zahl von möglicherweise gesundheitsrelevanten Daten erhoben werden. Aus ethischer und rechtlicher Sicht muss auch beim Generalkonsent sichergestellt sein, dass die Spender verstehen, worin sie einwilligen; die Zustimmung muss freiwillig und ein Widerruf möglich sein. Als zusätzliche «Sicherheitsgarantien» sind ausserdem Rahmenbedingungen zu setzen wie Biobankreglemente und technische und organisatorische Vorkehrungen zum angemessenen Schutz der Daten und Proben, damit der Spender darauf vertrauen kann, dass diese nicht missbräuchlich verwendet werden.

76 Vgl. hierzu ausführlich auch Kapitel 12.

77 Vgl. Büchler A, Dörr B. Medizinische Forschung an und mit menschlichen Körpersubstanzen, Verfügungsrechte über den Körper im Spannungsfeld von Persönlichkeitsrechten und Forschungsinteressen. Zeitschrift für schweizerisches Recht. 2008; 381–406.

78 Vgl. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Potenzial und Grenzen von «individualisierter Medizin». Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. 2012. www.samw.ch/de/Publikationen/Positionspapiere.html

Damit ein Spender angemessen aufgeklärt ist, um einen **Generalkonsent** erteilen zu können, muss er wissen,

- dass seine Proben und Daten für Forschungsprojekte genutzt werden können, die zum Zeitpunkt seiner Einwilligung noch unbestimmt sind, und ohne dass er im konkreten Fall informiert wird;
- dass der Datenschutz gewahrt ist und dass er jederzeit das Recht auf Einsicht in seine Daten hat;
- dass er die Einwilligung jederzeit voraussetzungslos widerrufen kann;
- dass seine Proben und Daten an andere Biobanken weitergegeben werden dürfen;
- was mit Forschungsergebnissen passiert, die den Spender direkt betreffen; und
- was vorgesehen ist, wenn Forschungsergebnisse zu einem kommerziellen Produkt führen.

Swissethics stellt die Vorlagen für die Studieninformationen und -einwilligungen sowie ein Biobankenreglement zur Verfügung.⁷⁹

Weiterführende Literatur

Appelbaum P et al. False Hopes and Best Data: Consent to Research and the Therapeutic Misconception. *The Hastings Center Report*. 1987; 17(2): 20–4.

Beauchamp TL. Informed consent: its history, meaning, and present challenges. *Camb Q Healthc Ethics*. 2011; 20(4): 515–23.

Boter H et al. Modified informed consent procedure: consent to postponed information. In: *BMJ*. 2003; 327: 284–5.

Ilic N, Auchlin A, Hadengue A, Wenger A, Hurst SA. Informed consent forms in oncology research: linguistic tools identify recurrent pitfalls. *AJOB Empir Bioeth*. 2013; 4(4): 39–54.

Koh J, Goh E, Yu KS, Cho B, Yang JH. Discrepancy between participants' understanding and desire to know in informed consent: Are they informed about what they really want to know? *J Med Ethics*. 2012; 38(2): 102–6.

Manson NC, O'Neill O. *Rethinking Informed Consent in Bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.

Miller FG. Consent to Clinical Research. In: Miller FG, Wertheimer A (Ed.). *The Ethics of Consent. Theory and Practice*. Oxford: Oxford University Press; 2010: 375–404.

79 Vgl. www.swissethics.ch/templates.html



Respekt vor den Studienteilnehmenden

Der Respekt vor den Studienteilnehmenden ist eine Grundhaltung, die es über die gesamte Dauer der Studie beizubehalten gilt.

Folgende Pflichten sind besonders hervorzuheben:

- Wahrung der Vertraulichkeit;
- Recht auf Information;⁸⁰
- Sicherheits- und Schutzmassnahmen sowie
- Haftung für Schäden, die als Folge der Teilnahme an einem Forschungsprojekt auftreten.

Es ist zu beachten, dass medizinische Forschung vielfach im Kontext therapeutischer und pflegerischer Beziehungen stattfindet, die wesentlich auf dem Vertrauen zwischen Behandelten und Behandelnden aufbauen. Wird das von Patienten investierte Vertrauen gebrochen, kann ihre Beziehung zum Studienteam Schaden nehmen. Vertrauensbrüche können sich zudem indirekt auch für andere Patienten negativ auswirken. Vertrauen kann sowohl auf subjektiven wie objektiven Grundlagen beruhen: Subjektiv gründet Vertrauen auf der Überzeugung, dass Dritte – Personen oder Institutionen – ihre Entscheidungen an den Interessen der vertrauenden Person ausrichten.⁸¹ Objektive Grundlage für Vertrauen kann die Einsicht sein, dass es innerhalb der gegebenen Rahmenbedingungen auch im Interesse der Institution liegt, die subjektiven Interessen der vertrauenden Person zu verfolgen.⁸² Interessenkonflikte, die im Rahmen von Studien auftreten, gefährden vor allem den objektiven Aspekt von Vertrauen.

9.1 Vertraulichkeit

Die Wahrung der Vertraulichkeit in Bezug auf Informationen, d.h. der Datenschutz, ist deshalb wichtig, weil sie sowohl in subjektiver als auch in objektiver Hinsicht eine Voraussetzung für Vertrauen ist. Der Datenschutz ist zudem eine rechtliche Pflicht zum Schutz der Privatsphäre der Studienteilnehmenden.

80 Vgl. Kap. 10.

81 O'Neill O. *Autonomy and Trust in Bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.

82 Hardin R. *Trust and Trustworthiness*. New York: Russell Sage Foundation; 2002.

Der Datenschutz ist einerseits durch technische Massnahmen wie elektronischer bzw. mechanischer Schutz und Anonymisierung, andererseits auch durch organisatorische Vorkehrungen sicherzustellen, etwa durch die Trennung von Daten und Kodierungsschlüssel und die Standardisierung der Abläufe bei der Erhebung, Verarbeitung und Sicherung von Daten. Das gilt auch für die Forschungsinstitution selbst: Sie darf die gewonnenen Erkenntnisse nicht gegen die beteiligten Personen verwenden. Dies spielt insbesondere dann eine Rolle, wenn auch Personen aus dem Umfeld der Studienteilnehmenden in das Forschungsprojekt einbezogen werden (z.B. Familienmitglieder, Mitarbeitende im gleichen Unternehmen, Behandelnde und Pflegende usw.). Es kann in diesen Fällen notwendig sein, Vertraulichkeit nicht nur in Bezug auf die Öffentlichkeit zu garantieren, sondern auch innerhalb des Forschungsumfelds sicherzustellen.

Persönliche Krankengeschichten und/oder aus biologischem Material gewonnene Daten können direkt oder indirekt Rückschlüsse auf den physischen oder psychischen Gesundheitszustand einer Person geben und dürfen deshalb nur unter klar definierten Bedingungen für die Forschung verwendet werden. Wenn Ängste aufkommen, dass gesundheitsbezogene persönliche Daten ungefragt für Forschungszwecke verwendet oder gar an interessierte Dritte, etwa an Versicherungen, industrielle Unternehmen oder Arbeitgeber, weitergereicht werden, sinkt die Bereitschaft der Menschen, an Studien mitzuwirken, und das Vertrauen in die Medizin leidet allgemein.

Werden Fotos in Publikationen abgebildet oder in öffentlichen Vorträgen oder Lehrveranstaltungen gezeigt, ist eine Anonymisierung der abgebildeten Personen anzustreben. Wenn dies nicht oder nur eingeschränkt möglich ist, muss das Einverständnis der betroffenen Person für diesen Verwendungszweck eingeholt werden («Recht am eigenen Bild»). Dabei geht es auch darum, dass in Fotodokumentationen die Würde der betroffenen Personen gewahrt bleibt.

Bei Fragestellungen, die mit qualitativen Ansätzen untersucht werden, stellen sich im Umgang mit gewonnenen Daten andere Probleme als im Bereich der quantitativen Forschung.⁸³ Grosse Bevölkerungsumfragen mit Fragebögen sind besser anonymisierbar, selbst wenn heikle Themen berührt werden. Hingegen können in Fallstudien und Tiefeninterviews auch bei konsequenter Anonymisierung aller Namen eher Konflikte zwischen den einbezogenen Personen und Dritten aufkommen. Insbesondere, wenn Verhalten, subjektive Einstellungen und persönliche Erlebnisse oder Ähnliches untersucht werden, kann es für die Teilnehmenden bedrohlich sein, wenn die Möglichkeit besteht, dass ihre Daten nur ungenügend anonymisiert werden können. Forschende müssen den Teilnehmenden deshalb Vertraulichkeit garantieren. Insbesondere wenn nicht

83 Vgl. Hopf C. Forschungsethik und qualitative Forschung. In: Flick U, von Kardoff E, Steinke I (Hrsg.). Qualitative Forschung. Ein Handbuch. Reinbek b. Hamburg: Rowohlt; 2000: 589–600.

absehbar ist, welche Informationen gewonnen werden, sollte im Einwilligungsfeldformular eine explizite und für die Forschenden verbindliche Vereinbarung über die Art der Verwendung von Informationen vorgesehen werden.

Auf jeden Fall muss sichergestellt sein, dass die persönlichen Informationen ausschliesslich so verwendet werden, dass es für Dritte unmöglich ist, jemanden zu identifizieren. Wichtig sind namentlich die konsequente Anonymisierung von Daten, die veröffentlicht oder an Dritte weitergegeben werden, eine sichere Aufbewahrung der unverschlüsselten Primärdaten wie z.B. Feldnotizen, Fotos, Videobänder, Audiotapes und zunehmend auch digitale Aufnahmeformen, die im Computer gespeichert und dort auch ausgewertet werden. Von Bedeutung ist zudem, dass nachträglich der Schlüssel bzw. die Verbindung der anonymisierten Daten mit den Echtnamen gelöscht wird und in den Berichten sparsam mit Kontextinformationen umgegangen wird. Die Studienteilnehmenden haben das Recht, jederzeit Auskunft über alle Personendaten zu erhalten, die über sie gesammelt worden sind (Art. 8 Abs. 2 HFG).

9.2 Sicherheits- und Schutzmassnahmen

Den Schutz der Teilnehmenden zu gewährleisten, hat sowohl in der Planungsphase als auch während der Durchführung eines Projekts höchste Priorität. Wenn Risiken bestehen, muss bereits bei der Einreichung der Studie bei der Ethikkommission beschrieben werden, durch welche Massnahmen der Schutz der Teilnehmenden sichergestellt wird (z.B. Durchführung eines Schwangerschaftstests vor Einschluss in die Studie, stationärer Aufenthalt während der Studienteilnahme, Erreichbarkeit eines Arztes rund um die Uhr usw.). Selbstverständlich muss der Durchführungsort der Studie mit der geeigneten Infrastruktur ausgestattet sein, und das Forschungsteam muss über die erforderlichen Kompetenzen verfügen. Tritt bei einer Arzneimittelstudie ein (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis ein, sind entsprechende Massnahmen einzuleiten und allenfalls die Ethikkommission/Swissmedic zu informieren. Je nach Schweregrad des Ereignisses gelten unterschiedliche Meldefristen. Ist die Sicherheit oder die Gesundheit von Versuchspersonen gefährdet, kann der Abbruch des Forschungsprojekts verfügt oder die Fortführung von zusätzlichen Auflagen abhängig gemacht werden (Art. 48 Abs. 1 HFG).

Als **schwerwiegend** gelten namentlich Ereignisse, die lebensbedrohlich sind, zu einer Invaldität oder gar zum Tod führen oder eine im Forschungsplan nicht vorgesehene stationäre Behandlung erforderlich machen.⁸⁴

Als **unerwünschtes Ereignis (Adverse Event, AE)** wird ein Ereignis definiert, das bei einem Studienteilnehmer eintritt, der an einer Medikamentenstudie teilnimmt (unabhängig von einem Zusammenhang mit der Behandlung). Vor der klinischen Zulassung eines Medikaments sind alle schädlichen und unerwarteten Reaktionen auf ein Medikament – unabhängig von der Dosis – als unerwünschte Arzneimittelreaktion (Adverse Drug Reaction, ADR – auch unerwünschte Arzneimittelwirkung) zu betrachten, sofern ein Zusammenhang zwischen Ereignis und Studienmedikament nicht definitiv ausgeschlossen werden kann. Unerwartet ist die Reaktion, wenn diese «Nebenwirkung» in der Investigator's Brochure nicht erwähnt wird. Ein **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE)** ist ein AE, das zusätzlich oben genannte Kriterien für «schwerwiegend» erfüllt. Ein **Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR**, ist ein ADR, das unerwartet und schwerwiegend ist.

84 Vgl. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Reporting Adverse Drug Reactions. Definitions of Terms and Criteria for their Use. Geneva: CIOMS; 1999. sowie U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2009 (Sept. 15) Version 4.0.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die je nach Art des Ereignisses unterschiedlichen Fristen für seine Meldung an die Ethikkommission.⁸⁵

Art des Ereignisses	Folge und Meldefrist	Folge und Meldefrist	Meldung an EK
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln (Serious Adverse Events, SAE), vgl. Art. 40 KlinV	Mit Todesfolge innerhalb von 7 Tagen	Übrige innerhalb von 15 Tagen	An lokale EK nur lokale Ereignisse, an Leit-EK alle Ereignisse bei Studienteilnehmern in der Schweiz
Verdacht auf eine unerwartete Arzneimittelwirkung (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR), vgl. Art. 41 KlinV	Innerhalb von 7 Tagen	Innerhalb von 15 Tagen	An lokale EK nur lokale Ereignisse, an Leit-EK alle Ereignisse bei Studienteilnehmern in der Schweiz
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei klinischen Versuchen mit Medizinprodukten (Serious Adverse Events, SAE), vgl. Art. 42 KlinV	Bei Versuchen der Kategorie C SAE bei Verdacht auf Zusammenhang mit Prüfprodukt oder erfolgtem Eingriff innerhalb von 7 Tagen		An lokale EK nur lokale Ereignisse, an Leit-EK alle Ereignisse bei Studienteilnehmern in der Schweiz
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events, SAE) mit möglichem Zusammenhang zu untersuchter Intervention bei übrigen klinischen Versuchen, vgl. Art. 63 KlinV	Innerhalb von 15 Tagen		An zuständige, d.h. lokale EK, gegebenenfalls Leit-EK

85 Meldepflichten gegenüber Swissmedic sind abrufbar unter www.swissmedic.ch/bewilligungen/00155/00242/00327/00343/index.html?lang=de. Beim normalen Postverkehr ist das Datum des Poststempels für die Einhaltung der Meldefrist massgebend, d.h., die betreffende Sendung muss der Post vor dem Zeitpunkt der letzten Leerung des Briefkastens übergeben werden. Zu beachten ist zudem, dass der Prüfarzt dem Sponsor gegenüber andere Meldefristen einhalten muss; in der Regel 24 Stunden nach Kenntnisnahme des Ereignisses. Quelle: Schweizerische Ethikkommission für die Forschung am Menschen swissethics. Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission ab 1. Januar 2014. www.swissethics.ch/doc/ab2014/Meldungen_Berichte_an_EK_d.pdf

9.3 Haftung für Schäden

Personen, die sich der Forschung zur Verfügung stellen, haben einen Anspruch auf Ersatz des Schadens, der ihnen im Zusammenhang mit einem Forschungsprojekt widerfährt. Sponsoren haften grundsätzlich für alle Schädigungen, die Versuchspersonen im Zusammenhang mit einem Projekt erleiden (Art. 19 HFG),⁸⁶ und sie sind in der Regel verpflichtet, die Haftung durch eine Versicherung oder in anderer Form sicherzustellen (Art. 20 HFG).⁸⁷ Eine Haftung setzt voraus, dass die Beeinträchtigungen in einem direkten ursächlichen Zusammenhang mit dem Forschungsprojekt stehen. Keine Haftung besteht für Schäden, die auch ohne das Forschungsprojekt eingetreten wären (z.B. Verschlimmerung des Gesundheitszustandes aufgrund einer vorbestehenden Krankheit), zeitlich jedoch mit diesem zusammenfallen. Solche Schäden werden nach den üblichen Haftungsregeln gedeckt.

Von der Kausalhaftung werden alle Schäden infolge Tod, Körperverletzung sowie Sachschäden, aber auch Schäden aufgrund von Persönlichkeitsverletzungen (z.B. Folgen einer unberechtigten Weitergabe von Personendaten) übernommen. Im Schadenfall können die betroffenen Personen ihre Forderungen direkt gegenüber dem Versicherer geltend machen. Dieser hat kein Recht, die Versicherung nach Eintritt eines Schadenfalls zu kündigen. Dies ist aus Gründen der Gerechtigkeit geboten, damit alle an einem Versuch teilnehmenden Personen denselben Anspruch auf Entschädigung haben und nicht nur diejenigen, die diesen möglichst rasch geltend machen.

Die swissethics stellt folgende Vorlagen zur Verfügung:

- allgemeine Versicherungsbedingungen (AVB) für klinische Versuche in der Humanforschung;
- allgemeine Versicherungsbedingungen (AVB) für nicht klinische Versuche, Forschungsprojekte nach Humanforschungsverordnung HFV;
- Versicherungszertifikat (Muster) für klinische Versuche (geltend für Arzneimittel, Transplantatprodukte, Medizinprodukte und übrige klinische Versuche);
- Versicherungszertifikat (Muster) für die Entnahme von biologischem Material bzw. die Erhebung gesundheitsbezogener Personendaten (im Rahmen von Forschungsprojekten, die nicht als klinische Versuche zu qualifizieren sind); sowie
- Zertifikat betreffend eine (der Haftpflichtversicherung) gleichwertige Sicherheit.

⁸⁶ Vgl. die Ausnahmen von der Haftung gemäss Art. 10 KlinV und Art. 12 HFV.

⁸⁷ Vgl. die Ausnahmen von der Sicherstellungspflicht gemäss Art. 12 KlinV und Art. 13 HFV.

Weiterführende Literatur

Hardin R. Trust and Trustworthiness, New York: Russell Sage Foundation; 2002.

Kaiser K. Protecting respondent confidentiality in qualitative research. *Qualitative Health Research*. 2009; 19(11): 1632–41.

O'Neill O. *Autonomy and Trust in Bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.

Schonfeld T, Brown JS, Amoura NJ, Gordon B. «You don't know me, but ...»: access to patient data and subject recruitment in human subjects research. *Am J Bioeth*. 2011; 11(11): 31–8.



Information über Studienresultate und Zufallsbefunde

Wer an einer Studie teilnimmt, mithin der Forschung seine Daten und biologisches Material zur Verfügung stellt, soll sowohl das Recht haben, über die ihn direkt betreffenden Studienresultate informiert zu werden, als auch dazu berechtigt sein, auf eine solche Information ohne Angabe von Gründen zu verzichten («Recht auf Wissen bzw. Nichtwissen»). Dies ist so auch im HFG verankert (Art. 8 HFG). Wer in die Teilnahme an einem Forschungsprojekt einwilligt, kann indes kein Recht auf individuelle Information über die Gesamtergebnisse der Untersuchung geltend machen. Gleichwohl wird empfohlen, dass Prüfer oder Sponsoren die Teilnehmenden in angemessener Form über den Fortgang und die Ergebnisse einer Studie informieren. Dies kann zum Beispiel über einen regelmäßigen Newsletter geschehen oder mittels Literaturangaben, die es erleichtern, eine wissenschaftliche Publikation aufzufinden.

In der Praxis ist das *Recht auf Wissen bzw. das Recht auf Nichtwissen* nicht so einfach umzusetzen: Wann und in welchem Umfang sollen Informationen weitergegeben werden? Wer soll informieren? Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewährleistet werden?

Grundsätzlich gilt, dass eine Information umso eher erfolgen muss, je schwerer die (bestehende oder zu erwartende) Krankheit und je gesicherter der konkrete Befund ist. Es gilt zu bedenken, dass es sehr belastend sein kann, von einer Krankheitsdisposition zu erfahren, deren Ausbruch unsicher ist und in der Zukunft liegt. Die Kommunikation muss auf die betroffene Person abgestimmt sein und durch eine Fachperson erfolgen. Die betroffene Person muss insbesondere über die Art und die Aussagekraft der Ergebnisse und die damit verbundenen möglichen Konsequenzen aufgeklärt werden; dabei sind nicht nur ihre individuelle Gesundheitssituation, sondern auch die möglichen psychischen und sozialen Auswirkungen zu berücksichtigen.

Das Recht auf Nichtwissen ist insbesondere auch relevant bei sogenannten **Zufallsbefunden**. Das sind Ergebnisse einer Untersuchung, die nicht im Zusammenhang mit der eigentlichen Fragestellung der durchgeführten Studie stehen, die aber möglicherweise für den Studienteilnehmenden trotzdem wichtig sein könnten. Neben Hinweisen auf möglicherweise behandelbare oder vermeidbare Krankheiten sind dies auch Auffälligkeiten, deren möglicher Krankheitswert nicht zuverlässig eingeschätzt werden kann, oder genetische Informationen, die die ganze Familie betreffen (Erbkrankheiten, Abstammung).

Je umfassender die eingesetzten Untersuchungsmethoden sind, desto höher ist das Risiko, dass auch Auffälligkeiten festgestellt werden, deren möglicher Krankheitswert nicht annähernd zuverlässig eingeschätzt werden kann. Problematisch sind insbesondere breit angelegte Untersuchungen im Genom, aber auch bildgebende Verfahren, insbesondere MRI, mit denen nicht selten Raumforderungen von unklarem Krankheitswert (sogenannte Inzidentalome) zufällig entdeckt werden.

Die Information über Forschungsprojekte, bei denen solche Zufallsbefunde absehbar sind, muss ausdrücklich auf diesen Umstand hinweisen, und es gilt zu klären, wie nach dem Wunsch der betroffenen Person mit solchen Resultaten zu verfahren ist. Der Umgang mit solchen Zufallsbefunden muss im Forschungsprotokoll geregelt sein, d.h., es ist festzulegen, wann, wie, durch wen und innerhalb welcher Zeiträume informiert werden muss.



Veröffentlichung von Studienresultaten

Die geltende Standesordnung der FMH (Art. 18) verweist auf die Helsinki-Deklaration. Daraus ergibt sich für die FMH-Mitglieder eine Publikationspflicht von Studienergebnissen. In Ziff. 30 verlangt die Helsinki-Deklaration, dass die Verfasser einer Studie die Ergebnisse ihrer Forschung an Versuchspersonen in vollständiger und korrekter Weise öffentlich verfügbar machen. Das nationale Humanforschungsrecht erwähnt die Pflicht zur Registrierung von Studien explizit, jedoch nicht die Pflicht zur Publikation. Bei industriefinanzierten Forschungsprojekten regelt meistens der Vertrag zwischen Sponsor und Prüfarzt die Publikationsmodalitäten; diese Verträge sind der Ethikkommission zu unterbreiten. Publikationsklauseln, die den Prüfarzt einschränken (non-disclosure-agreements, confidentiality agreements), sind aus ethischer Sicht problematisch, weil sie den offenen Zugang zu Forschungsergebnissen erschweren. Sie können dazu führen, dass relevante Informationen für eine bestimmte Patientengruppe nicht oder zu spät bekannt werden und/oder weitere Forschung zum Thema verzögert oder verhindert wird.⁸⁸ Diesen öffentlichen Anliegen kann das Interesse der Industrie entgegenstehen, Studienergebnisse zurückzuhalten, weil eine Patentanmeldung beantragt ist. Es wäre aber unethisch, ein umfassendes Publikationsverbot zu akzeptieren; das zeitlich befristete Zurückhalten von Ergebnissen kann hingegen im Einzelfall vertretbar sein. Erfolgt innert nützlicher Frist keine Publikation der Gesamtergebnisse, hat der lokale Prüfarzt das Recht, die an seinem Studienort erzielten Resultate zu veröffentlichen.

Zusätzlich zur herkömmlichen Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift mit Gutachterverfahren (Peer Review) werden Studienergebnisse zunehmend auch in elektronischen Datenbanken und Registern verfügbar gemacht. Dabei gilt es, zwischen dem Zugang zu den Ergebnissen statistischer Analysen (aggregierten Daten, z.B. in den Studienberichten) und dem Zugang zu den zugrunde liegenden, anonymisierten Personendaten zu unterscheiden. Mit der 2014 vom europäischen Parlament verabschiedeten Neuregelung (vgl. Verordnung über die klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ENV) Nr. 536/2014) wird es Pflicht werden, die Studienergebnisse ausführlich zu veröffentlichen. Zusätzlich bestehen Initiativen, z.B. von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) oder der forschenden Industrie, die Veröffentlichung von anonymisierten Behandlungsdaten einzelner Studienteilnehmender für Zweitauswertungen verfügbar zu machen.

88 Vgl. Fangerau H. Publikationsklausel. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H. Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen. Heidelberg: Springer; 2014: 229–32.

Um veröffentlichte Studienergebnisse bewerten zu können, ist eine vollständige und exakte Beschreibung der verwendeten Methoden unerlässlich. Nur eine klare Methodenbeschreibung gestattet es anderen Forschern, die Stärken und Schwächen einer Studie zu beurteilen und die Bedeutung ihrer Ergebnisse einzuordnen und zu gewichten. Als Hilfestellung zum Verfassen wissenschaftlicher Artikel haben mehrere internationale Gruppen Leitlinien (sogenannte Reporting Guidelines) erstellt. Diese enthalten Listen wesentlicher Informationen, die in Berichten zu Studien eines bestimmten Typs enthalten sein sollten – z.B. CONSORT für Vergleichsstudien (www.consort-statement.org) oder STROBE für Beobachtungsstudien (www.strobe-statement.org). Einen Überblick bietet das EQUATOR Network (www.equator-network.org).

Damit eine vollständige Übersicht über Angaben zur Wirksamkeit einer Behandlungsform gewonnen werden kann, ist es unerlässlich, neben den positiven auch negative und nicht schlüssige Ergebnisse zu veröffentlichen. Damit wird vermieden, dass Entscheidungen aufgrund eines verzerrten Bildes der wissenschaftlichen Datenlage (Publication Bias oder Dissemination Bias) gefällt werden. Dies geschieht, wenn etwa zur Zulassung oder Kostenerstattung einer Behandlung nur Veröffentlichungen herangezogen werden, die diese Therapie in ein günstiges Licht setzen. In jeder Veröffentlichung von Studienergebnissen sind die Finanzierungsquellen sowie die institutionellen Verbindungen und möglichen Interessenkonflikte offenzulegen. Dies ermöglicht dem Leser, die Aussagekraft veröffentlichter Studienergebnisse selbst einzuschätzen.

Weiterführende Literatur

- Bert J et al. An informatics approach to analyzing the incidentalome. *Genet Med.* 2013; 15(1): 36–44.
- Bick D, Dimmock D. Whole exome and whole genome sequencing. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23: 594–600.
- Duttge G. Das Recht auf Nichtwissen in der Medizin. *Datenschutz und Datensicherheit.* 2010; 34(1): 34–8.
- Green RC, Berg JS, Berry GT et al. Exploring concordance and discordance for return of incidental findings from clinical sequencing. *Genet Med.* 2012; 14: 405–10.



Forschungsprojekte mit biologischem Material und gesundheitsbezogenen Daten

Biologisches Material (z.B. Körpersubstanzen von lebenden Personen, d.h. Gewebe, Zellen, Flüssigkeiten usw.) und gesundheitsbezogene Daten stellen eine wertvolle Ressource für die Forschung dar. Die grossen Fortschritte in den «Life Sciences» und in der Informatik- und Computertechnik ermöglichen es, enorme und ständig wachsende Mengen an unterschiedlichsten Daten zu produzieren: Genomische und weitere wissenschaftliche Daten aus Grundlagen- und translationaler Forschung, klinische Daten aus Spitälern und Hausarztpraxen (elektronisches Patientendossier), von Individuen selbst erhobene Daten zu Gesundheit und Lebenswandel («quantified self»), kommerzielle genomische Daten von privaten Anbietern (z.B. Vater- oder Partnerschaftstests) oder von Versicherungen/Krankenkassen erhobene Verhaltensdaten. Diese rasante Vermehrung der vorhandenen Datenmenge eröffnet der medizinischen Forschung grosse Chancen. Biobanken und Registern kommt eine Schlüsselrolle zu, sie sind aber auch mit ethischen, rechtlichen und technischen Problemen hinsichtlich der Qualität, Validität, Kompatibilität, Speicherung, Sicherheit der Daten oder auch der Eigentumsrechte behaftet.

12.1 Entnahme von Material und Erhebung gesundheitsbezogener Daten

Wenn biologisches Material und/oder gesundheitsbezogene Daten⁸⁹ im Rahmen eines Forschungsprojekts entnommen bzw. erhoben werden, ist dies immer mit einem Eingriff in die körperliche und/oder psychische Integrität verbunden, sodass die Versuchspersonen nach den allgemeinen Regeln des HFG in das Forschungsprojekt einbezogen werden müssen. Allerdings ist es sinnvoll, bereits zum Zeitpunkt der Entnahme oder der Erhebung über eine allfällige Weiterverwendung des biologischen Materials und/oder der Daten für zukünftige Forschungsprojekte nachzudenken. Die betroffene Person sollte deshalb nicht nur

⁸⁹ Zu den gesundheitsbezogenen Personendaten gehören alle Informationen über eine bestimmte oder bestimmbare Person, die sich auf deren Gesundheit oder Krankheit beziehen, einschliesslich ihrer genetischen Daten, Art. 3 lit. f HFG.

in das konkrete Forschungsprojekt einwilligen können, sondern auch in eine Weiterverwendung des Materials und/oder der Daten für zukünftige, noch unbestimmte Forschungsprojekte (Generalkonsent, vgl. vorstehend Kap. 8.8.).

12.2 Weiterverwendung von Material und Daten für Forschungszwecke

In Art. 32 ff⁹⁰ regelt das HFG spezifisch Forschungsprojekte, die bereits vorhandenes biologisches Material und/oder Personendaten weiterverwenden, die aus dem Behandlungskontext, aber auch aus Forschungsprojekten stammen können. Solche Untersuchungen sind zwar nicht mit einem Eingriff in die körperliche oder psychische Integrität der betroffenen Person verbunden; ein Risiko, dass bereits vorhandene Informationen missbräuchlich genutzt werden, besteht aber dennoch, und sie unterliegen dem HFG.

12.3 Anonymisierung und Re-Identifikation von Spendern

Je nach Art (genetische⁹¹ vs. nicht genetische Daten) und Personenbezug (Grad der Anonymisierung) des Forschungsmaterials sieht das HFG unterschiedliche Regelungen vor: Je höher das Risiko einer unbefugten Identifizierung ist, desto strenger sind die Anforderungen an die Rechtfertigung und desto enger ist der zulässige Verwendungszweck definiert. Je eher eine Persönlichkeitsverletzung ausgeschlossen werden kann, desto geringer sind die Anforderungen an die Rechtfertigung der Weiterverwendung (Einwilligung nach hinreichender Aufklärung, *opt-in*, bzw. Nichtwiderspruch nach vorgängiger Information, *opt-out*).

90 Der Begriff «Weiterverwendung» ist umfassend zu verstehen. Als Weiterverwendung gilt nach Art. 24 HFV jeder Umgang mit bereits entnommenem biologischem Material: Beschaffen, Zusammenführen oder Sammeln, Registrieren, Katalogisieren, Aufbewahren oder Erfassen, Zugänglichmachen, Bereitstellen oder Übermitteln von biologischem Material und gesundheitsbezogenen Daten.

91 Informationen über das Erbgut einer Person, die durch eine genetische Untersuchung gewonnen werden. Gemäss Bundesgesetz über genetische Untersuchungen (GUMG) vom 8. Oktober 2004 Art. 3 lit. a wird «genetische Untersuchung» wie folgt definiert: zytogenetische und molekular-genetische Untersuchungen zur Abklärung ererbter oder während der Embryonalphase erworbener Eigenschaften des menschlichen Erbguts sowie alle weiteren Laboruntersuchungen, die unmittelbar darauf abzielen, solche Informationen über das Erbgut des Menschen zu erhalten.

Die nachfolgende Tabelle beschreibt die unterschiedlichen Grade der Anonymisierung.

Grade der Anomisierung		
Anonymisiert	Die betroffene Person lässt sich nur mit unverhältnismässigem Aufwand eruieren. Alle Angaben, die allein oder in ihrer Kombination die Wiederherstellung des Bezugs zu einer Person ohne unverhältnismässigen Aufwand erlauben, müssen irreversibel unkenntlich gemacht oder gelöscht werden. Je mehr Vergleichsdaten zur Verfügung stehen, desto schwieriger wird es, eine (irreversible) Anonymisierung zu erreichen. Insbesondere neuere technologische Entwicklungen wie «Big Data» vergrössern das Risiko, dass durch Kombination von anonymisierten Informationen aus verschiedenen Quellen der Personenbezug doch wiederhergestellt werden kann.	Art. 25 HFV ⁹²
Pseudonymisiert (verschlüsselt)	Proben und Daten sind aus Sicht einer Person, die keinen Zugang zum Schlüssel hat, als anonymisiert zu qualifizieren. Dabei werden die identifizierenden Attribute nicht alle gelöscht, sondern zum Teil durch ein Pseudonym ersetzt, z.B. durch eine Buchstaben- und/oder Zahlenfolge. Wenn es darum geht, den Personenbezug für alle zu verunmöglichen, die den Schlüssel nicht besitzen, werden die gleich hohen Anforderungen gestellt wie bei anonymisierten Informationen. Insbesondere dürfen keine verbreitet verwendeten Pseudonyme ⁹³ verwendet werden. Ausserdem muss der Schlüssel, mit dem sich die pseudonymisierten Informationen wieder den betroffenen Personen zuordnen lassen, sicher und getrennt von den Informationen aufbewahrt werden.	Art. 26 HFV
Identifizierend (unverschlüsselt)	Aus den vorliegenden Informationen oder in Kombination mit verfügbaren Informationen ist die betroffene Person bestimmt oder bestimmbar. ⁹⁴	

92 Insbesondere müssen Namen, Adresse, Geburtsdatum und eindeutig kennzeichnende Identifikationsnummern unkenntlich gemacht oder gelöscht werden (Art. 25 Abs. 2 HFV).

93 Zum Beispiel bei Informationen aus einem Institut für Pathologie die Patho-Nummer, zu der fast alle Mitarbeitenden im ganzen Spital Zugang haben.

94 Auch wenn z.B. zur Pseudonymisierung verbreitet zugängliche Pseudonyme verwendet werden.

a) Biologisches Material und genetische Daten

In *identifizierender Form* (unverschlüsselt) dürfen biologisches Material und genetische Daten nur mit einem Informed Consent der betroffene Person bzw. der gesetzlichen Vertretung oder der nächsten Angehörigen und nur für ein bestimmtes Forschungsprojekt weiterverwendet werden (Art. 32 Abs. 1 HFG).

In *pseudonymisierter Form* (verschlüsselt) dürfen biologisches Material und genetische Daten ebenfalls nur mit einem Informed Consent der betroffenen Person bzw. der gesetzlichen Vertretung oder der nächsten Angehörigen weiterverwendet werden. Die Zustimmung beschränkt sich aber nicht nur auf ein bestimmtes Forschungsprojekt, sondern auf die generelle Weiterverwendung des Materials und der Daten zu Forschungszwecken (Art. 32 Abs. 2 HFG). Hier ist somit ein Generalkonsent zulässig.

b) Nicht genetische gesundheitsbezogene Personendaten

In identifizierender Form dürfen nicht genetische gesundheitsbezogene Personendaten generell zu Forschungszwecken nur mit einem Informed Consent der betroffenen Person bzw. der gesetzlichen Vertretung oder der nächsten Angehörigen weiterverwendet werden (Art. 33 Abs. 1 HFG). In verschlüsselter Form dürfen nicht genetische gesundheitsbezogene Personendaten generell zu Forschungszwecken nur weiterverwendet werden, wenn die betroffene Person bzw. die gesetzliche Vertretung oder die nächsten Angehörigen vorgängig informiert wurden und nicht widersprochen haben (Art. 33 Abs. 2 HFG).

c) Verwendung in anonymisierter Form

Die Verwendung von Material und Daten zu Forschungszwecken in anonymisierter Form fällt grundsätzlich nicht in den Geltungsbereich des HFG (Art. 2 Abs. 2 lit. b und c HFG). Wenn allerdings biologisches Material und genetische Daten erst zu Forschungszwecken anonymisiert werden sollen, dann braucht es dazu wiederum eine Willensäußerung der betroffenen Personen, weil es ihr damit künftig beispielsweise verunmöglicht wird, ihr Recht auf Wissen wahrzunehmen. Deshalb dürfen biologisches Material und genetische Daten in anonymisierter Form generell für Forschungszwecke nur weiterverwendet werden, wenn die betroffene Person bzw. die gesetzliche Vertretung oder die nächsten Angehörigen vorgängig informiert wurden und der Anonymisierung nicht widersprochen haben (Art. 32 Abs. 3 HFG).

Die nachfolgende Tabelle fasst die Regelungen in Art. 32 und 33 HFG zusammen:

		Art des Forschungsmaterials	
		Biologisches Material und genetische Daten (Art. 32 HFG)	Nichtgenetische gesundheitsbezogene Daten (Art. 33 HFG)
Personenbezug und Zweck des Forschungsmaterials	identifizierend (unverschlüsselt)	für ein (bestimmtes) Forschungsprojekt mit Einwilligung	zu Forschungszwecken mit Einwilligung
	pseudonymisiert (verschlüsselt)	zu Forschungszwecken mit Einwilligung	zu Forschungszwecken ohne Widerspruch
	anonymisiert	zu Forschungszwecken ohne Widerspruch	ausserhalb des Geltungsbereichs des HFG

12.4 Weiterverwendung von Proben und Daten ohne Einwilligung des Spenders

Ausnahmsweise dürfen biologisches Material oder gesundheitsbezogene Personendaten zu Forschungszwecken auch weiterverwendet werden, wenn die oben dargestellten Anforderungen an die Einwilligung und Informationen nicht erfüllt sind (Art. 34 HFG). Dafür gelten kumulativ die folgenden Voraussetzungen:

- Es muss unmöglich oder unverhältnismässig schwierig sein, die Einwilligung einzuholen bzw. über das Widerspruchsrecht zu informieren, oder dies kann der betroffenen Person nicht zugemutet werden.
- Es darf keine dokumentierte Ablehnung vorliegen.⁹⁵
- Das Interesse der Forschung muss schwerer wiegen als das Interesse der betroffenen Person, über die Weiterverwendung ihres biologischen Materials und ihrer Daten zu bestimmen.

Dies gilt ausschliesslich für den Ausnahmefall. Die Voraussetzungen dürfen nicht vor schnell oder gar standardmässig als gegeben angesehen werden. Insbesondere darf nicht voreilig davon ausgegangen werden, es sei unmöglich oder unverhältnismässig schwierig, den Kontakt mit den Betroffenen aufzunehmen. Auch kann nicht vorausgesetzt werden, jede Kontaktaufnahme belaste die betroffene

⁹⁵ Auch z.B. in Form einer Patientenverfügung, die möglicherweise bei der Kinder- und Erwachsenenschutzbehörde hinterlegt ist.

Person emotional so stark, dass sie dieser nicht zuzumuten sei.⁹⁶ Das Interesse der Forschung wiegt nicht generell schwerer als das Selbstbestimmungsinteresse der betroffenen Person; es braucht dazu ein spezifisch höheres Forschungsinteresse. Möglicherweise ist in denjenigen Fällen, in denen der betroffenen Person bloss ein Widerspruchsrecht zusteht, ihr Selbstbestimmungsinteresse als weniger gewichtig einzuschätzen als dann, wenn ihre Einwilligung erforderlich ist.

Die geplante Weiterverwendung von biologischem Material oder Gesundheitsdaten zu Forschungszwecken ohne Einwilligung bzw. ohne Information über das Widerspruchsrecht muss der zuständigen Ethikkommission zur Bewilligung vorgelegt werden; sie hat nach Art. 45 Abs. 1 lit. b HFG darüber zu entscheiden, ob die Ausnahmebedingungen erfüllt sind.

Weiterführende Literatur

Bachmann A, Probst N. Chancen und Risiken von Biobanken. Überlegungen aus ethischer Sicht. Schweiz Ärztezeitung. 2004; 85(37): 1987–9.

Elger B, Caplan AL. Consent and anonymization in research involving biobanks: differing terms and norms present serious barriers to an international framework. EMBO Reports. 2006; 7(7): 661–6.

Elger B. Persönlichkeits- und Datenschutz: die irreversible Anonymisierung als ethisches Dilemma. Schweiz Ärztezeitung. 2005; 86(44): 2465–7.

Lenk Chr, Sándor J, Gordijn B (Hrsg.). Biobanks and Tissue Research – The public, the patient and the regulation. Dordrecht: Springer; 2011.

Sheenhan M. Broad consent is informed consent. BMJ. 2011; 343: d6900 doi:10.1136/bmj.d6900.

96 Das Beispiel der nochmaligen Konfrontation mit einer schwierigen Situation (BBl 2009 8123) darf deshalb nicht extensiv verstanden werden; erfahrungsgemäss ist z.B. bei einer Frau, die an Brustkrebs erkrankt ist, die Krankheit auch in den nächsten Jahren derart präsent, dass ihr die Anfrage, ob sie in die Weiterverwendung ihrer Proben und ihrer Daten für Forschungszwecke einwilligt, in der Regel zugemutet werden kann.



Quantitative Designs und Methoden

In der quantitativen medizinischen Forschung werden Daten erhoben und mit statistischen Methoden analysiert. Die Daten können auf ganz unterschiedliche Art gewonnen werden, etwa durch Messungen von physiologischen Parametern, wie z.B. Blutdruck, durch Erhebung der Ausprägung von Merkmalen, wie z.B. das Vorhandensein bestimmter genetischer Varianten oder Verhaltensweisen, sowie durch die Analyse gesundheitlicher Ereignisse, wie z.B. das Auftreten einer Krankheit. Dabei können die Erhebungsergebnisse als solche interessieren, beispielsweise die Verteilung von Messgrößen oder die Häufigkeiten von Merkmalen bzw. gesundheitlichen Ereignissen. Häufig werden aber auch Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen gesucht. Oft werden quantitative Beziehungen zwischen verschiedenen gemessenen Parametern analysiert (Korrelationen, z.B. zwischen Salzkonsum und Blutdruck) oder das Zusammentreffen von erhobenen Merkmalen mit gesundheitlichen Ereignissen untersucht (Assoziationen wie jene zwischen Genvarianten und Alzheimererkrankung). Bei solchen Assoziationen werden die ermittelten Merkmale als «Risikofaktoren» oder «schützende Faktoren» bezeichnet. Risikofaktoren wie Rauchen und schützende Faktoren wie die Einnahme von gewissen Medikamenten werden *Exposition* genannt; bei Interventionsstudien entspricht die Exposition der Behandlung. Das gesundheitliche Ereignis, etwa eine Erkrankung, der Tod, eine Besserung des Gesundheitszustandes oder eine Senkung des Blutdrucks, stellt den sogenannten *Outcome* dar. Ob statistisch ermittelte Zusammenhänge als Ursache-Wirkungs-Beziehung interpretiert werden können, hängt von der konkreten Studienanlage (Beobachtungsstudie oder Interventionsstudie) und von zusätzlichen Umständen ab (Ausschluss verfälschender Einflüsse, Erkenntnisse aus früheren Studien und Experimenten, biologische Plausibilität usw.). Am beweiskräftigsten für eine kausale Verursachung sind aufgrund präzise definierter Hypothesen geplante randomisierte Doppelblindstudien.

Als Resultat der Auswertung interessieren drei Aspekte einer erhobenen statistischen Grösse: ihr numerischer Wert (Mittelwert bzw. Median eines gemessenen Parameters oder relative Häufigkeit bzw. Häufigkeitsdifferenz eines Outcomes in unterschiedlichen Gruppen), ihre Variabilität in der untersuchten Population (Standardabweichung von Messgrößen, Quantilen von Merkmalsverteilungen) sowie ihre zufallsbedingte Ungenauigkeit. Letztere wird mit dem 95%-Vertrauensintervall angegeben. Bei der Prüfung von Hypothesen werden beobachtete Effekte, deren 95%-Vertrauensintervall den Wert für die Nullhypothese nicht beinhaltet, als statistisch signifikant auf dem 5%-Niveau bezeichnet.

Damit eine Studie tragfähige und breit verwendbare Schlussfolgerungen zulässt, müssen die Methoden der statistischen Auswertungen definiert werden, bevor die Erhebung der Daten beginnt. Die Wahl der statistischen Methode ergibt sich aus der konkreten Fragestellung einer Studie. Soll diese Beziehungen zwischen Ursache und Wirkung abklären (z.B., ob Medikament A besser als Medikament B wirkt), so müssen bei der Studienplanung konkrete quantitative Hypothesen formuliert werden.

Im Folgenden werden einige wesentliche Punkte quantitativer Studien erläutert. Die Personen, die die Studie planen, sollten jeden Schritt der Durchführung bereits vorgängig im Studienprotokoll klar festhalten. Ganz generell gilt: Die Fragestellung impliziert sowohl die zu wählende Vorgehensweise (Studiendesign) als auch die notwendigen Messungen und die statistische Analyse. Das bedeutet auch, dass ein Studiendesign für die vorgeschlagene Fragestellung ungeeignet sein kann. Es ist allerdings nicht immer einfach, dies auf Anhieb zu erkennen.

13.1 Fragestellung

Die Fragestellung soll konkret und präzise formuliert sein, denn sie ist entscheidend für die Studienplanung. Sie sollte auf dem aktuellen Stand der Forschung basieren und offene Fragen aufnehmen. Es muss klar sein, inwiefern die geplante Studie das Wissen erweitern wird und welchen Nutzen sie bringen soll. Die Fragestellung sowie alle zu testenden Hypothesen müssen im Studienprotokoll genau formuliert werden, damit sie nicht nachträglich den gefundenen Daten angepasst werden können. Aus der Fragestellung muss weiter hervorgehen, welche Studienpopulation in welchem Zeitraum und in welchem Einzugsgebiet untersucht werden soll. Das gewünschte Outcome muss zudem verlässlich messbar sein.

13.2 Auswahl des Studiendesigns

Ausgehend von der Fragestellung wird das Design der Studie gewählt: Wie sähe die ideale Studie aus, um die Fragestellung zu beantworten? Wenn ähnliche Fragestellungen bereits in anderen Studien untersucht worden sind, muss ersichtlich sein, inwiefern das nun vorgeschlagene Studiendesign Schwachstellen früherer Studien berücksichtigt und vermeidet. Es muss klar erkennbar sein, welche Daten bereits vorhanden sind oder in der medizinischen Routineversorgung ohnehin erhoben werden, und welche zusätzlich ermittelt (gemessen) werden müssen.

Im Folgenden wird erläutert, was unter klinischen Versuchen und Beobachtungsstudien zu verstehen ist. Diese beiden Studientypen decken die Mehrheit aller Studien in der quantitativen medizinischen Forschung ab.

13.3 Klinische Versuche

Der Ausdruck «Klinische Versuche» wird breit gefasst und schliesst alle Studien ein, in denen Menschen bewusst einer Intervention oder Untersuchung ausgesetzt werden, die ihnen durch den Mechanismus des Studiendesigns und nicht individuell durch den Arzt vorgeschlagen wird. Abgesehen vom klassischen Fall der medikamentösen Therapie kann die Intervention zum Beispiel auch in der Anweisung für einen Fitnessplan, in zusätzlichen diagnostischen Massnahmen wie Röntgen- oder Blutuntersuchungen oder auch in einem invasiven Eingriff, z.B. einer Operation, bestehen. Ziel der Studien ist es oft, die Intervention (Therapie oder Untersuchung) mit der bisherigen Standardbehandlung (Standarduntersuchung) oder einer Scheinintervention (Placebo) zu vergleichen. Es können aber auch verschiedene etablierte Interventionen miteinander verglichen werden (Comparative Effectiveness Research).

In einem ersten Schritt wird geklärt, welche Patientinnen und Patienten beziehungsweise Personen die Voraussetzungen erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können. Anschliessend werden sie entweder der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Dabei kann es zu Verzerrungen kommen, wenn etwa systematisch bestimmte Personen bevorzugt der einen Gruppe zugeteilt werden, also beispielsweise die jüngeren, die kränkeren oder die Patienten in einem Universitätsspital. Um solche Verzerrungen sicher zu vermeiden, werden *randomisierte* Studien durchgeführt.⁹⁷ Dabei muss die Zuteilung wirklich zufalls-gesteuert sein und darf von den Mitarbeitenden der Studie und den Patienten nicht beeinflusst werden können. Ein geeignetes Mittel für eine zufällige Zuteilung sind zum Beispiel computergenerierte Randomisierungslisten, die nur der Studienzentrale bekannt sind.

97 Meinert CL. Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis (2nd edition). New York: Oxford University Press; 2012.

Ein weiteres wichtiges Verfahren, das dazu dient, Verzerrungen der Studienresultate vorzubeugen, ist die sogenannte *Verblindung*. Bei der doppelten Verblindung wissen weder die Forschenden noch die Patienten, wer welcher Intervention ausgesetzt wird. Dies wird im Regelfall erst nach der Analyse offengelegt. Dadurch wird vermieden, dass die Studienergebnisse (d.h. das Feststellen des Outcome) durch persönliche Präferenzen der Patienten oder der Untersuchenden beeinflusst werden. Nicht bei jeder Intervention ist aber eine Verblindung möglich. Hingegen sollte es immer möglich sein, die Person zu verblinden, die das Auftreten des Outcome feststellt oder misst.

Heilmittelstudien werden durchgeführt, um ein Medikament, das der Arzneimittelbehörde zur Marktzulassung vorgelegt werden soll, auf Sicherheit, Wirksamkeit und weitere Eigenschaften zu prüfen. Ihr Ablauf ist formalisiert und unterliegt den Regelungen des Heilmittelgesetzes (HMG). Er wird in vier Phasen unterteilt:

- In **Phase I** wird der neue Wirkstoff nach Erprobungen im Tierversuch zum ersten Mal beim Menschen eingesetzt, entweder bei gesunden Versuchspersonen oder, im Fall von bekanntermassen toxischen Chemotherapeutika, bei Patienten als experimentelle Therapie, wenn Alternativen für die Behandlung fehlen. Untersucht werden die Verträglichkeit des Wirkstoffs in verschiedenen Dosierungen sowie pharmakokinetische Daten, d.h. Angaben zu den Prozessen, denen der Arzneistoff im Körper unterliegt.
- In **Phase II** wird das Medikament in relativ kleinen Patientengruppen untersucht. Im Fokus stehen dabei therapeutische Effekte und Nebenwirkungen sowie das Ermitteln der optimalen Dosierung.
- **Phase III** entspricht der eigentlichen Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Substanz im Vergleich zu einer Standardtherapie oder, bei Fehlen einer solchen, zu Placebo. In der Regel werden für die Zulassung eines Heilmittels mehrere randomisierte Doppelblindstudien durchgeführt.
- In **Phase IV** werden Arzneimittel, die bereits auf dem Markt zugelassen sind, in Beobachtungsstudien weiter untersucht. Dies kann wertvolle Erkenntnisse zu seltenen Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten liefern, wurde mitunter aber auch als Marketinginstrument genutzt, um die Ärzteschaft zu beeinflussen.

Diagnostische Studien sind ebenfalls als klinische Studien (Versuche) einzustufen, wenn der Einsatz der Diagnostik durch das Studienprotokoll vorgegeben wird. Werden lediglich die Ergebnisse diagnostischer Routineuntersuchungen analysiert, handelt es sich um Beobachtungsstudien. Diagnostische Interventionsstudien verfolgen zwei Arten von Zielsetzungen. Zum einen wird untersucht, wie gut die Testergebnisse der diagnostischen Untersuchung es erlauben, zwischen Erkrankten und Gesunden zu unterscheiden, bzw. in einem weiteren Schritt, welchen Einfluss die Testergebnisse auf das Outcome einer Krankheit haben. Viel diskutierte Beispiele dieser Kategorie sind Studien zum Screening auf Mamma- oder Prostatakarzinom. In der zweiten Art diagnostischer Studien soll die Übereinstimmung zweier unterschiedlicher Untersuchungsverfahren festgestellt werden. Dabei werden an den gleichen Personen beide Untersuchungsverfahren angewendet (zum Beispiel eine übliche Computertomogramm-[CT-] Untersuchung versus eine CT-Untersuchung mit reduzierter Strahlenmenge). Auch hier hilft die Verblindung, Verzerrungen zu vermeiden. Verblindung heisst hier, dass die Beurteilung der einen Untersuchung ohne Wissen des Resultates der anderen Untersuchung stattfinden muss.

Weitere Sonderfälle des klinischen Versuches sind Studien, bei denen nicht Einzelpersonen der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeteilt werden, sondern ganze Personenkollektive. Es handelt sich um sogenannte *cluster-randomisierte Studien*⁹⁸ oder, als neuere Weiterentwicklung dieses Typs mit zeitlich gestaffelter Einführung einer neuen Behandlung oder Untersuchung, um das *stepped wedge trial design*.⁹⁹ Solche Studientypen werden häufig ausgewählt, um den Einfluss von organisatorischen Veränderungen in Arztpraxen, Spitälern oder lokalen Versorgungsstrukturen wie etwa Leitlinienimplementierungen zu untersuchen. Dabei findet die Randomisierung nicht auf der Ebene der Einzelperson statt, sondern beispielsweise auf der Ebene der Arztpraxen, der Spitäler oder von Gemeinden. Dabei besteht allerdings das Risiko, dass eine ungleiche Verteilung von mit dem Outcome assoziierten Faktoren, etwa Altersverteilung oder sozio-ökonomischer Status, zwischen den Clustern das Studienergebnis verfälschen kann, z.B. wenn die Intervention vorwiegend in Clustern mit günstigerer Ausprägung der Risikovariablen durchgeführt wird. Diese Aspekte gilt es sowohl bei der Planung der Studie und der Abschätzung der Studiengrösse als auch bei der statistischen Auswertung zu berücksichtigen.

98 Donner A, Klar N. Design and Analysis of Cluster Randomization Trials in Health Research. New York: Oxford University Press; 2000.

99 Brown CA, Lilford RJ. The stepped wedge trial design: a systematic review. BMC Med Res Methodol. 2006; 6: 54.

13.4 Beobachtungsstudien

Im Unterschied zu den klinischen Studien kommt es bei Beobachtungsstudien zu keinerlei durch Forschende bestimmte Interventionen, sondern diese erfolgen im Rahmen der medizinischen Routineversorgung. Solche Studien sind lediglich darauf ausgerichtet festzuhalten, was geschehen ist. Die Ziele von Beobachtungsstudien können darin bestehen, den Zusammenhang zwischen einer Exposition und einem Outcome zu untersuchen, dies meist im Hinblick auf eine vermutete Ursache-Wirkungs-Beziehung. Ein weiteres Ziel besteht oft darin, Häufigkeit und Verlauf noch zu wenig bekannter Krankheiten zu erforschen.

Die Qualität einer Beobachtungsstudie hängt vor allem davon ab, dass die für das Studienziel nötige Information vollständig und korrekt erhoben wird. Dies zu gewährleisten, ist meistens mit erheblichem Aufwand, z.B. in Form von Audits, verbunden. Die Beschreibung der Studie muss die dafür notwendigen Qualitätssicherungsmassnahmen beschreiben und angeben, wie der Aufwand dafür erbracht werden kann.

Die wichtigsten Designs unterscheiden sich vor allem in Bezug darauf, ob Informationen zu einem oder mehreren Zeitpunkten erhoben werden, und ob die Einschlusskriterien für die Studienteilnehmenden aufgrund der Exposition oder aufgrund des Outcomes definiert werden.

13.5 Kohortenstudien

Bei der Kohortenstudie wird eine Gruppe von Menschen über einen bestimmten Zeitraum beobachtet. Die Einschlusskriterien definieren sich primär über die Exposition. Dabei wird untersucht, ob die Gruppe der Exponierten (über definierte Zeiträume) häufiger oder weniger häufig ein gewisses Outcome entwickelt als die Gruppe, die nicht exponiert war. Kohortenstudien sind besonders geeignet, wenn verschiedene Konsequenzen einer Exposition untersucht werden sollen. Zum Beispiel kann in einer Kohortenstudie erforscht werden, wie hoch das Risiko von Rauchern und Nichtrauchern ist, verschiedene Krebsarten zu entwickeln. Diese Art des Studiendesigns eignet sich gut für häufig auftretende Outcomes oder seltene Expositionen. Wenn die Exposition auch innerhalb des Zeitraums der laufenden Studie auftreten und erhoben werden kann, verändert sich dadurch der Expositionsstatus von Kohortenmitgliedern über die Zeit. Dies kann in den Auswertungen berücksichtigt werden.

13.6 Fall-Kontroll-Studien

In den Fall-Kontroll-Studien werden die Studienteilnehmenden im Hinblick darauf rekrutiert, ob das Outcome eingetroffen ist oder nicht. Der in der Zeit zurückliegende Expositionstatus wird nachträglich erhoben und mit jenem von Vergleichspersonen ohne den Outcome verglichen. Fall-Kontroll-Studien eignen sich besonders, um neue Krankheitsbilder mit ungeklärter Ursache zu untersuchen, um für ein bestimmtes Outcome gleichzeitig mehrere Expositionen zu analysieren oder um seltene Outcomes zu erforschen.

13.7 Querschnittstudien

In einer Querschnittstudie werden alle Variablen zum gleichen Zeitpunkt erhoben. Dementsprechend kann die Studie innerhalb kurzer Zeit durchgeführt werden. Weil aber eine zeitliche Differenzierung fehlt, kann bei Personen, die die vermutete Exposition und das zugehörige Outcome aufweisen, nicht immer geklärt werden, ob beides tatsächlich in der richtigen zeitlichen Reihenfolge aufgetreten ist. Wenn ein Zusammenhang gefunden wird, muss zur Klärung einer Ursache-Wirkungs-Beziehung eine aufwendigere Fall-Kontroll- oder Kohortenstudie oder, im Idealfall, eine randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt werden. Häufig besteht aber das Ziel von Querschnittsstudien nicht darin, eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zu klären, sondern es soll quantitativ beschrieben werden, wie häufig gewisse Phänomene, Beschwerden u.a. vorliegen. Für solche Zielsetzungen ist es wichtig, dass die Durchführung der Studie am Schluss repräsentative Aussagen für die zu untersuchende Population zulässt.

13.8 Vermeidung von verzerrten oder nicht validen Resultaten bei Beobachtungsstudien

Eine genaue und umsichtige Planung der Studie ist nicht nur aus wissenschaftlichen Gründen unumgänglich. Es ist wenig sinnvoll und auch unethisch, Menschen (Patienten und Personen in der medizinischen Routineversorgung) mit zusätzlichem Aufwand zu belasten, wenn schon allein Studienanlage, zu kleine Stichprobe oder fehlerhaft eingesetzte Messverfahren aussagekräftige Resultate verhindern. Die Studien bergen je nach Design verschiedene Gefahren, verzerrte oder nicht valide Resultate zu generieren. Für jedes Studiendesign gilt es, bestimmte potentielle Fehlerquellen speziell zu beachten.

Bei allen Studiendesigns ist ein besonders Augenmerk auf die Auswahl der *Studienpopulation* beziehungsweise der *Kontrollgruppen* zu richten. Die Ein- und Ausschlusskriterien müssen vor Beginn der Studie klar im Studienprotokoll festgehalten werden. Die exponierte und die nicht exponierte Gruppe sollten mit Ausnahme der Exposition in allen anderen Merkmalen möglichst miteinander übereinstimmen. Nicht alle Menschen, die für eine Teilnahme an einer Studie infrage kommen, werden aber daran teilnehmen wollen und können. Personen, die die Einschlusskriterien erfüllen, der Einladung zur Studienteilnahme aber nicht folgen, werden *nonparticipants* oder *nonresponders* genannt. Insbesondere bei Kohortenstudien geschieht es zudem, dass Teilnehmende im Verlaufe der Studie aussteigen oder nicht mehr gefunden werden können; bei ihnen handelt es sich um sogenannte *loss to follow-up*. Wenn die Nichtteilnahme oder das Ausscheiden aus der Studie mit der Exposition und dem Outcome assoziiert sind, kommt es zu einer systematischen Verzerrung der Resultate (*Participation Bias* und *Attrition Bias*). Wenn die Nichtteilnehmenden sich zwar von den Teilnehmenden unterscheiden, dieser Unterschied aber unabhängig von Exposition und Outcome ist, wird lediglich die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigt.

Um bei den Fall-Kontroll-Studien verzerrten Resultaten vorzubeugen, muss der (in der Zeit zurückliegende) Expositionsstatus in beiden Gruppen gleich gut erhoben werden. Unzuverlässige Resultate entstehen oft, wenn man sich für das Vorliegen der Exposition allein auf die Erinnerung der Fälle und der Kontrollen abstützt (*Recall Bias*). Damit eine Fall-Kontroll-Studie aussagekräftige Resultate liefert, darf die Exposition zudem nicht sehr selten sein.

Wenn gewisse Merkmale der Personen sowohl mit dem Outcome als auch mit der Exposition assoziiert sind, kann dies dazu führen, dass ein festgestellter Zusammenhang nicht die tatsächlichen Ursache-Wirkungs-Beziehungen widerspiegelt (z.B. kann ein direkter Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und Herz-Kreislaufkrankungen vorgetäuscht werden, wenn beide Merkmale mit dem Zigarettenkonsum assoziiert sind, dieser aber nicht erfasst wird). Die so verursachte Verfälschung der Resultate bezeichnet man als *confounding*. Es kann dabei die Stärke des Zusammenhangs zwischen Exposition und Outcome über- oder unterschätzt werden. Randomisierte Studien bieten den Vorteil, dass solche Confounder-Charakteristiken gleichmässig auf die Interventions- und die Kontrollgruppe verteilt werden. Bei Beobachtungsstudien besteht die Möglichkeit, allfällige Confounder in der statistischen Auswertung zu berücksichtigen, um so wieder die korrekte Ursache-Wirkungs-Beziehung zu quantifizieren. Voraussetzung ist aber, dass diese Störfaktoren als solche bei der Studienplanung erkannt und in der Durchführung der Studie korrekt und vollständig erhoben werden.

Wie bei klinischen Versuchen kann fehlende *Verblindung* auch bei Beobachtungsstudien zu Problemen führen. Deshalb sollte beispielsweise in einer Kohortenstudie die Person, die festlegt, ob der Outcome aufgetreten ist, nicht wissen, ob der betreffende Studienteilnehmer exponiert war oder nicht. Ansonsten könnte ihre Einschätzung beeinflusst sein (*Observer Bias*). Auch Statistiker, die bezüglich der Ergebnisse klare Erwartungen hegen, könnten bei der Auswertung der Daten bewusst oder unbewusst die Ergebnisse verzerren.

Wichtig ist ausserdem, dass für alle Gruppen einer Studie die gleichen Informationen in gleicher Qualität vorliegen. Gibt es in einer Fall-Kontroll-Studie etwa detaillierte Krankenakte der Fälle, aber nur selbst deklarierte Aussagen der Kontrollen, ist es nicht möglich, die Daten zu vergleichen. Ähnliche Probleme stellen sich, wenn die Exposition aus der Erinnerung der Probanden erhoben wird: Wer schwer erkrankt ist, wird intensiver darüber nachdenken, welchen möglichen Risikogefahren er in der Vergangenheit ausgesetzt war, als eine gesunde Person aus der Kontrollgruppe (*Recall Bias*).

Wie schon mehrfach erwähnt, gilt es bei der Studienplanung sicherzustellen, dass alle Informationen im Rahmen einer Studie vollständig und korrekt erhoben werden. Die gewählte Messmethode muss sensitiv genug sein, um wesentliche Veränderungen zu erfassen. Zugleich muss sie ausreichend spezifisch sein, um das zu messen, was für die Studie von Bedeutung ist. Messwerte müssen reproduzierbar, Messgeräte und Messmethoden kalibriert und validiert sein. Des Weiteren muss das Studienpersonal instruiert sein und die Messgeräte bedienen können.

13.9 Statistische Auswertungen

Sowohl für klinische Versuche als auch für Beobachtungsstudien ist im Studienprotokoll festzuhalten, welche Analysen durchgeführt werden sollen, um die zentrale Fragestellung zu beantworten, und welche statistischen Methoden es dabei zu verwenden gilt. Ebenfalls ist schon im Vorfeld der Studie zu definieren, wie in der Auswertung mit fehlenden Messungen oder fehlenden Outcome-Angaben sowie mit bekannten Confoundern und anderen zu erwartenden Problemen umgegangen wird.

Das Studienprotokoll soll zudem die geplante Grösse der Studienpopulation festlegen und begründen. Als Faustregel gilt, dass Studien mit einer numerischen Outcome-Variablen – beispielsweise der Veränderung des gemessenen Blutdrucks oder ein durch einen validierten Schmerz-Fragebogen erhobenen Schmerzscore – eine kleinere Zahl von Studienteilnehmern erfordern als Studien, deren Outcome ein klinischer Zustand ist, der eintreten kann oder auch nicht (z.B. Tod, erneuter Herzinfarkt, wiederholter Spitalaufenthalt, weiterer Knochenbruch).

Die gewählte Studiengröße lässt sich grundsätzlich mit zweierlei Argumenten begründen. Erstens kann vorab festgelegt werden, welcher Unterschied zwischen den Gruppen als klinisch bedeutungsvoll angesehen wird. Anschliessend wird die Größe der Studienpopulation so gewählt, dass mit einer a priori festgelegten Wahrscheinlichkeit statistisch signifikante Resultate beobachtet werden, sofern tatsächlich der postulierte Unterschied vorliegt. Diese Wahrscheinlichkeit (auch Power oder statistische Stärke der Studie genannt) sollte mindestens 80% betragen.

In der zweiten Argumentation wird kein spezifischer Unterschied postuliert, sondern es wird festgelegt, wie präzise (verstanden als Breite des 95%-Vertrauensintervalls für die am meisten interessierende Größe in der Hauptanalyse) das zu erwartende Ergebnis sein soll. Die angestrebte Präzision muss im Kontext der Resultate von anderen Studien und von möglichen Entscheidungskriterien diskutiert werden. Die Argumentation über die Präzision der erwarteten Resultate kommt primär bei Studien zur Anwendung, die darauf abzielen, die Häufigkeit bestimmter Phänomene zu ermitteln.

Weiterführende Literatur

Bachmann LM, Puhan MA, Steurer J (Hrsg.). Patientenorientierte Forschung. Einführung in die Planung und Durchführung einer Studie. Bern: Huber; 2008.

Gordis L. Epidemiology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013.

Riegelman RK. Studying a Study and Testing a Test. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.



Qualitative Designs und Methoden

Qualitative Sozialforschung beschäftigt sich – bei aller Vielfalt der bestehenden Ansätze, Schulen und Vorgehensweisen – mit der sozialen Produktion von Sinn und Wirklichkeit.

Ausgangspunkt sind die Alltagspraxis und das Alltagswissen der Erforschten. Qualitative Forschung verfolgt einen deutend sinnverstehenden Zugang zur sozialen Wirklichkeit. Sie generiert mittels methodisch kontrollierten und systematischen Vorgehensweisen wissenschaftliche Erkenntnisse, welche über reines Alltagswissen hinausreichen.

Das Feld der qualitativen Forschung ist nicht einheitlich, sondern vielmehr mannigfaltig ausdifferenziert. Eine hilfreiche Unterscheidung bietet jene zwischen qualitativen und rekonstruktiven Ansätzen, die Kruse so umreisst: «Alle Forschenden, die *rekonstruktiv arbeiten*, nutzen qualitative Methoden. Aber nicht alle Forschenden, die *qualitative Methoden nutzen*, forschen rekonstruktiv.»¹⁰⁰

Qualitative Forschung umfasst die detaillierte, deskriptive Analyse der sinnhaften sozialen Wirklichkeit. Hier stehen die Perspektiven der Beforschten und das Alltagsgeschehen im Zentrum des Interesses. Rekonstruktive Ansätze hingegen suchen nach den Grundlagen sozialer Interaktion. Sie wollen den *Sinn hinter dem Sinn* rekonstruieren. Hier geht es weniger darum, was die Beforschten zum Ausdruck bringen. Vielmehr interessiert, wie die soziale Produktion von Wirklichkeit erfolgt und wozu.¹⁰¹ Diese Ansätze gehen von rekonstruktionslogischen Annahmen über die Wirklichkeit aus, die dem «interpretativen Paradigma» zugeordnet werden. Wichtige gesellschaftstheoretische Bezüge sind z.B. die Ethnomethodologie (Garfinkel), der symbolische Interaktionismus (Blumer, Mead), die Sozialphänomenologie (Schütz, Berger, Luckmann) oder die Wissenssoziologie (Mannheim).

100 Kruse J. Qualitative Interviewforschung. Ein integrativer Ansatz. Weinheim und Basel: BeltzJuventa; 2014: 24.

101 Ebd., 24ff.

14.1 Methodisches Vorgehen

Die Konzeption von Wirklichkeit als ein Produkt sozialer Interaktion hat Konsequenzen für die qualitativen Methoden der Datenerhebung und -analyse.

Ein zentrales methodisches Element ist das Prinzip der Offenheit. Forschende sollen gegenüber dem Forschungsgegenstand möglichst ergebnisoffen sein. Dies bedeutet, dass sie ihr Vorwissen zurückhalten bzw. Vorannahmen und Begriffe aus dem Hintergrundwissen klären und sich bewusst machen (Forschungshabitus).

Forschung wird als Kommunikation und Interaktion mit den zu erforschenden Personen bzw. dem Forschungsfeld verstanden.

Auch die Datenerhebung folgt dem Prinzip der Offenheit und orientiert sich so weit wie möglich an Fragen, die auch aus Sicht der befragten Personen relevant sind (d.h., die Relevanzsetzung richtet sich nach den Befragten).

a) Sampling

Die Frage der Fallauswahl ist für qualitative Forschung von ähnlich zentraler Bedeutung wie jene der Stichprobenziehung für standardisierte Designs, denn sie beeinflusst wesentlich die Qualität der Daten und die Reichweite der Ergebnisse. Die Fallauswahl muss auch in der qualitativen Forschung die Heterogenität des Forschungsfeldes berücksichtigen. Ziel ist aber nicht die statistische Repräsentativität, sondern die *qualitative Repräsentation* – entweder auf Subjektebene oder auf der Ebene sozialer Institutionen.¹⁰²

Die Heterogenität des Forschungsfeldes lässt sich entweder über eine theoretische Vordefinition des Samples abbilden, basierend auf theoretisch begründeten unterschiedlichen Merkmalsausprägungen. Dafür werden nach dem Prinzip maximaler struktureller Variation möglichst unterschiedliche Feldtypen definiert, in denen anschliessend rekrutiert wird. Klassische Differenzkategorien können Geschlecht, Alter, Bildungsniveau und Ähnliches sein.

Eine andere Strategie zur bewussten Kontrastierung des Samples wird «*theoretisches Sampling*» genannt. Grundlegend ist die am sukzessiven Theoriefortschritt orientierte Fallselektion, wobei zu Beginn der Datenerhebung auch auf konzeptionell-theoretische Vorannahmen über das Forschungsfeld zurückgegriffen wird. Bei der Suche und Auswahl von potentiellen Interviewpartnerinnen und -partnern sind je nach Fragestellung verschiedene Differenzkategorien relevant (z.B. Geschlecht, Alter, berufliche Stellung, Krankheitsdauer usw.). Weitere wichtige Unterscheidungsmerkmale fließen im Analyseprozess fortlaufend in die Fallauswahl ein. Das bedeutet, dass gleich nachdem ein Interview geführt

102 Ebd., 241.

wurde, gezielt nach neuen Interviewpartnern gesucht wird, deren Merkmalsausprägungen entweder minimal oder maximal mit denjenigen der vorgängig interviewten Person(en) kontrastieren. Dieses Verfahren dient dazu, die Heterogenität des Untersuchungsfeldes möglichst umfassend abzubilden. Kriterium zur Beendigung des Erhebungsprozesses ist die theoretische Sättigung: Demnach wird die Heterogenität des Feldes umfassend abgebildet, wenn trotz maximal kontrastierender Fälle keine neuen theoretischen Erkenntnisse mehr generiert werden können. Um dieses Ziel zu erreichen, braucht es auch entsprechende Rekrutierungsstrategien.

b) Rekrutierung

Das Untersuchungsfeld ist keine feste Einheit, sondern es wird konzeptionell vom Erkenntnisinteresse der Forschung und der forschungsleitenden Fragen bestimmt. Wo lassen sich Kommunikationen, Interaktionen beobachten mithin erheben, die für die Fragestellungen erhellend sein könnten? Damit illustrieren Rekrutierungsstrategien und Feldzugang die Kontextgebundenheit qualitativer Daten.

14.2 Formen der Datenerhebung

Bei qualitativen und ganz besonders bei rekonstruktiven Forschungsvorhaben folgt die Datenerhebung so genau wie möglich den Themen und Fragestellungen, die für die Befragten von Bedeutung sind (Relevanzsetzung durch die Befragten). Diese Orientierung ist wesentlich im erkenntnistheoretischen Fundament qualitativer Forschung begründet und somit methodologisch bedeutsam. Prinzipiell kann zwischen der Erhebung von Beobachtungsdaten und Interviewdaten unterschieden werden.

a) Beobachtung

Beobachtung als Datenerhebungsmethode kann teilnehmend oder nicht teilnehmend sowie offen oder verdeckt sein. Die Wahl hängt wesentlich vom Forschungsgegenstand ab. Beobachtungen bieten sich dann an, wenn verbale Äußerungen nicht möglich oder nicht vollständig genug möglich sind oder wenn das Verhalten von Personen oder Gruppen erhoben werden soll. Demnach steht die direkte Beobachtung menschlicher Handlungen im Zentrum, was sowohl sprachliche Äußerungen als auch soziale Merkmale wie Bräuche, Kleidung, nonverbale Reaktionen usw. umfasst. Die aufmerksam beobachteten Handlungen, deren Ablauf sowie die Beziehungsgefüge gestatten einen tiefen Einblick in Alltagsereignisse und Wertvorstellungen, die in einen sozialen Kontext eingebunden sind. Die besondere Herausforderung bei der teilnehmenden Beobachtung besteht darin, die Gratwanderung zwischen Nähe und Distanz zu bewältigen: Ohne Nähe

ist es kaum möglich, alle bedeutungsvollen Gegebenheiten zu erfassen, ohne Distanz lässt sich das Beobachtete nicht sozialwissenschaftlich reflektieren.¹⁰³

Die *Beobachtungsprotokolle* bilden die Grundlage, um nach der Rückkehr aus dem Feld detaillierte Beschreibungen zu erstellen. Diese folgen meistens einer chronologischen Darstellung der erhobenen Daten. Deshalb bietet es sich an, während der Feldarbeit in einer ersten Spalte Ort und Zeit zu notieren. In einer nächsten Spalte wird das beobachtete Phänomen beschrieben. In weiteren Spalten können Kontextinformationen sowie methodische und theoretische Überlegungen festgehalten werden. Diese Unterscheidung trägt dazu bei, eine vorschnelle Theoretisierung zu vermeiden.¹⁰⁴ Denn die Verschriftlichung von Beobachtungen stellt bereits den ersten Schritt der analytischen Selektion dar, indem die Forschenden ihren Eindrücken Begriffe und Worte verleihen. Das Schreiben wird damit zur «rekonstruierenden Konservierung».¹⁰⁵ Die Notizen sollten möglichst zeitnah niedergeschrieben werden, in der Regel aber nicht in Anwesenheit der Beforschten, um deren Interaktionen möglichst wenig zu beeinflussen.

b) Interviews

Es gibt verschiedene Formen von Interviews, die sich hinsichtlich der Strukturierung und Offenheit des Gesprächsverlaufs unterscheiden. Abhängig vom Forschungsinteresse, eignen sich unterschiedliche Arten von Interviews für die Datenerhebung. Grundsätzlich sollen die Instrumente der Datenerhebung (Interviewleitfaden) wie auch die formulierten Fragen grösstmögliche Offenheit zulassen. Mit anderen Worten geht es in erster Linie darum, Informationen zu erfragen, während der Eindruck vermieden werden sollte, dass Personen abgefragt oder gar ausgefragt werden. Legen die Interviewer aus forschungspraktischen Gründen eine thematische Fokussierung fest, sollten sich die zu erforschenden Personen in diesem Rahmen möglichst frei und durch Zwischenfragen ungestört äussern oder im Beobachtungsumfeld ungezwungen handeln können. Offene, erzählgenerierende Fragen, sogenannte «Stimulusfragen», sollen eine themenbezogene, aber selbstläufige Erzählung durch die interviewte Person initiieren. Diese prinzipiell ergebnisoffene Form der Interviewführung ermöglicht es, Einstellungen, Bedürfnisse, Deutungs- sowie Sinnmuster und darin gründende Entscheidungswege aufzudecken.

103 Przyborski A, Wohlrab-Sahr M. Qualitative Sozialforschung. Ein Arbeitsbuch. München: Oldenbourg; 2008: 60.

104 Ebd., 66.

105 Bergmann J. Flüchtigkeit und methodische Fixierung sozialer Wirklichkeit: Aufzeichnungen als Daten der interpretativen Soziologie. In: Bonß W, Hartmann H (Hrsg.). Entzauberte Wissenschaft: Zur Relativität und Geltung soziologischer Forschung. Soziale Welt, Sonderband 3. Göttingen: Schwarz; 1985: 299–320.

c) Narrative Interviews

Das narrative Interview geht auf Schütze zurück.¹⁰⁶ Von allen Interviewformen gesteht es den Befragten die grösste Freiheit zu. Ziel ist es, eine nicht bereits im voraus vorbereitete Erzählung aus dem Stegreif zu entwickeln. Diese Interviewform eignet sich dann, wenn selbst erlebte Prozesse und Erfahrungen dargestellt werden sollen. Erzählen – so die Annahme – entspricht am ehesten der kognitiven Aufarbeitung von Erfahrung. Es handelt sich um eine Form der Plausibilisierung, die einen eingetretenen Zustand oder Sachverhalt erklärt. Narrative Interviews werden oft für biografische Fragestellungen verwendet. Sie sind aber nicht mit dem biografischen Interview¹⁰⁷ gleichzusetzen. Narrative Interviews werden in der Regel ohne Interviewleitfaden geführt. Sie bestehen aus einem Hauptteil – der Stegreiferzählung. Diese wird durch einen offenen Stimulus als Einstiegsfrage initiiert. In diesem Teil genießt die befragte Person absolut monologische Redefreiheit. Ist die autobiografische Erzählung abgeschlossen, folgt ein Teil, in dem Klärungsfragen (immanente Fragen, die keine neuen Themen ansprechen) und weiterführende Fragen (exmanente, die neue Themen aufwerfen) gestellt werden. Hier kann allenfalls ein Leitfaden verwendet werden. Das Interview schliesst mit einem Bilanzierungsteil. Narrative Passagen gibt es idealerweise auch in anderen, stärker strukturierten Interviewformen, wie z.B. dem Leitfadenterview.

d) Leitfadengestützte Interviews

Bei stärker gesteuerten Interviewformen werden Interviews anhand von Leitfäden strukturiert. Mit dieser Interviewform können auch narrative Erzählmuster kombiniert werden, indem zwar ein Leitfaden vorbereitet, aber der Gesprächsstimulus offen gehalten wird. Die vorbereiteten Fragen werden erst gegen Schluss des Interviews aufgeworfen, wenn sich die Erzähldichte erschöpft hat. Für den Interviewleitfaden werden mittels spezifischer Verfahren Fragen zusammengestellt und in der Regel in thematischen Blöcken gegliedert. Je nachdem, wie stark und auf welche Weise das Interview strukturiert ist, können die Themenblöcke hierarchisch sein oder gleichrangig nebeneinander stehen. In letzterem Fall sind mögliche inhaltliche Aspekte zur Orientierung lediglich aufgeführt, werden aber von der interviewenden Person nicht aktiv «erfragt». Idealerweise gibt es in jedem Themenblock Raum für Redefreiheit, und der Redefluss wird lediglich durch offenes motivierendes Nachfragen unterstützt, das in der erzählten Situation verbleibt (sogenannte Aufrechterhaltungsfragen, z.B. «Können Sie mir dazu noch etwas mehr erzählen?»). Am Ende von Erzählsequenzen können für das Forschungsprojekt wichtige Aspekte aktiv nachgefragt werden (exmanente, d.h. aus der Interviewsituation hinausgehende, Fragen, z.B. «Was ist für Sie am

106 Exemplarisch: Schütze F. Biographieforschung und narratives Interview. *Neue Praxis*. 1983; 3: 283–93.

107 Vgl. Rosenthal G. *Erlebte und erzählte Lebensgeschichte: Gestalt und Struktur biographischer Selbstbeschreibungen*. Frankfurt a. M.: Campus; 1995.

besten/schwierigsten?»). Die Interviews werden in der Regel mit Einverständnis der Befragten digital aufgezeichnet und je nach Analysemethode mehr oder weniger detailliert (d.h. mit oder ohne phonetischen Details), partiell oder vollständig transkribiert.

e) Experteninterviews

Der Status eines Experten wird einer Person durch die Forschenden zugeschrieben. Experten gelten als Repräsentanten für Handlungsweisen, Sichtweisen und Wissenssystemen einer bestimmten Gruppe. Experten verfügen also über Wissen, das sich auf ihr spezifisches professionelles oder berufliches Handeln bezieht. Im Experteninterview soll dieses Wissen für die Forschenden zugänglich gemacht werden. Unterschieden wird dabei zwischen «Kontextwissen» und «Betriebswissen».¹⁰⁸ Ersteres umfasst das komplexe System von Wissensbeständen bezogen auf das Tätigkeitsfeld einer Personengruppe. Unter «Betriebswissen» fallen diejenigen Kenntnisse, die sich auf die relevanten beruflichen Prozesse beziehen. Sie umfassen beispielsweise spezifische Kompetenzen, die sich durch eine oftmals langjährige Beziehung einer Berufsgruppe zu einer Patientengruppe entwickeln. Betriebswissen gilt als in hohem Mass handlungsleitend. Es besteht oft aus Routinehandeln, Gewohnheiten und Berufstraditionen. Mit Experteninterviews wird das relevante, faktisch-objektive und sachdienliche Kontextwissen erhoben. Zudem können implizite Wissensbestände in Form von Handlungs-routinen und Deutungsmustern rekonstruiert werden, die Entscheidungen im jeweiligen beruflichen Alltag beeinflussen.

f) Gruppendiskussionen / Fokusgruppen

Bei Gruppendiskussionen liegt das Augenmerk auf der Organisation des Gesprächs und auf besonders wichtigen Diskurspassagen, mit dem Ziel, die Konstruktion kollektiver Meinungen nachzeichnen zu können. Hier sind in der Regel individuelle Positionen weniger relevant als die in der sozialen Interaktion kollektiv hergestellten Haltungen – dies basierend auf dem Konzept des «konjunktiven Erfahrungsraums».¹⁰⁹ Gruppen können unterschiedlich definiert werden. In der Literatur wird zwischen natürlichen und künstlichen Gruppen unterschieden; Zweitgenannte werden lediglich für die Datenerhebung als Gruppe gebildet. Abhängig vom Forschungsinteresse können Letztere ausserdem homogen oder gezielt heterogen zusammengesetzt sein. Ziel ist die Rekonstruktion der in der Diskussion hergestellten Diskussions- und Argumentationslogik. Erkenntnistheoretisch baut diese Form der Datenerhebung auf die Wissenssoziologie von Mannheim auf.

108 Bogner A, Menz W, Littig B (Hrsg.). Das Experteninterview: Theorie, Methode, Anwendung. Wiesbaden: Verlag für Sozialwissenschaften; 2005.

109 Bohnsack R. Rekonstruktive Sozialforschung: Einführung in qualitative Methoden. Opladen: Leske Budrich; 2003.

14.3 Methodische Spezifika

a) Erst- und Folgerhebungen

Wenn sich ein Sachverhalt im Verlauf der Zeit ändert, bietet sich ein longitudinales Studiendesign an. Dies ist vor allem im Zusammenhang mit chronischen Krankheiten relevant, wenn sich im Zug immer stärker verdichteter Behandlungsregimes über die Versorgungs- und Behandlungsprozesse hinweg Veränderungen einstellen. So bietet es sich etwa an, vor, während und nach einer Versorgungsperiode Datenerhebungen zu planen. Bei der qualitativen Evaluationsforschung ist dies bereits im Forschungsdesign explizit vorgesehen.

b) Triangulation und Mixed Methods

Von Triangulation spricht man, wenn verschiedene Methoden der Datenerhebung kombiniert werden. Sie eignet sich dann, wenn bestimmte Fragestellungen mit mehreren methodischen Ansätzen untersucht werden sollen, um den Erkenntnisgewinn zu erweitern. Teilweise wird auch die Validierung als Begründung für die Methodenkombination aufgeführt. Als Mixed Methods bezeichnet man Forschungsdesigns, in denen qualitative und quantitative Elemente in verschiedenen Phasen und mit unterschiedlicher Gewichtung kombiniert werden. Diese Designs setzen ein breites Wissen sowohl des quantitativen wie des qualitativen Paradigmas voraus, und zwar hinsichtlich der Methoden wie der theoretisch-methodologischen Fundierung.¹¹⁰

14.4 Datenanalyse

Das Feld der qualitativen Datenanalyse ist nicht einheitlich. Grundsätzlich lassen sich zwei verschiedene Ansätze unterscheiden: die kategorisierenden und die sequentiellen Verfahren.

a) Kategorisierende Verfahren

Kategorisierende oder kodierende Verfahren brechen das Textmaterial in einzelne Wörter oder kurze Textpassagen auf und versehen diese mit inhaltstragenden Codes. Dazu gehören die theoretische Kodierung nach Grounded Theory und die Inhaltsanalyse nach Mayring. Die Inhaltsanalyse analysiert Texte systematisch, indem sie das Material schrittweise mit Kategoriensystemen bearbeitet, die zuvor theoriegeleitet am Material entwickelt wurden. Es lassen sich hier drei Formen unterscheiden: Zusammenfassung, Explikation und Strukturierung. Ziel der Analyse ist es, durch Zusammenfassung «das Material so zu reduzieren, dass die wesentlichen Inhalte erhalten bleiben, und durch Abstraktion einen

¹¹⁰ Kelle U, Erzberger C. Qualitative und quantitative Methoden – kein Gegensatz.
In: Flick U, von Kardorff E, Steinke, I (Hrsg.). Qualitative Forschung. Ein Handbuch.
Reinbek: Rowohlt; 2000: 299–309.

überschaubaren Corpus zu schaffen, der immer noch Abbild des Grundmaterials ist». Die Explikation versucht, «zusätzliches Material heranzutragen, das das Verständnis erweitert, die Textstelle erläutert, erklärt, ausdeutet». Das Ziel der Strukturierung besteht darin, «Aspekte aus dem Material herauszufiltern, einen Querschnitt durch das Material zu legen, [...] das Material aufgrund bestimmter Kriterien einzuschätzen».¹¹¹ Kritisiert wird am Ansatz der Inhaltsanalyse von Seiten rekonstruktiver Ansätze die ausgeprägte Schematisierung und Ausformulierung der einzelnen Arbeitsschritte sowie die am Ideal standardisierter Methodik orientierte Vorgehensweise. Die Kategorien sind vorab theoretisch begründet, und der Fokus liegt eher auf dem Inhalt und weniger auf möglichen (Un-)Tiefen. Inhaltsanalyse ist kein hermeneutisches Vorgehen. Das Paraphrasieren reduziert die Analyse tendenziell auf die Zusammenfassung des manifesten Gehalts.

Die theoretische Kodierung nach Grounded-Theory-Codes hingegen eignet sich auch für rekonstruktive Forschungsvorhaben. Hier werden Codes und Kategorien aus dem Material heraus entwickelt. Diese dokumentieren möglichst prägnant die manifest-inhaltliche oder die latente Sinnenebene. Die Grounded Theory zielt auf die Rekonstruktion der Beziehungen zwischen Kategorien ab. Sie fragt: «Was hängt wie mit was zusammen?» und will letztlich eine gegenstandsverankerte, in den Daten begründete (grounded) Theorie entwickeln. Grundlegend für die Analyse nach Grounded Theory sind der iterativ-zyklische Erkenntnisprozess und das Prinzip des ständigen Vergleichens der erhobenen Daten. Unterschieden werden dabei die folgenden analytischen Grundoperationen: offene, axiale und selektive Kodierung. Beim offenen Kodieren werden die ersten Codes und die Konzepte generiert. Diese Etappe wird sequentiell und intensiv durchgeführt und bildet den ersten Schritt zur Theoretisierung. Beim axialen Kodieren werden Kategorien und Subkategorien ausgearbeitet mit dem Ziel, eine Schlüsselkategorie zu erzeugen. Erst wenn diese Kategorie herausgearbeitet wurde, wird selektiv kodiert. Dabei wird allenfalls rekodiert, und Konzepte werden auf die Schlüsselkategorie hin bearbeitet. Diese Konzepte werden schliesslich in eine Theorie integriert.

Diese offene und gleichwohl systematische Vorgehensweise und die wiederholte Auseinandersetzung mit dem empirischen Material ermöglichen vertiefte Einsichten auch in unerwartete Zusammenhänge. Die Datenanalyse basiert deshalb notwendigerweise auf einer wortwörtlichen Transkription der Interviewaufnahmen oder auf einer möglichst detaillierten Beschreibung der Beobachtungen.¹¹² Grundlegend für diesen Analyseansatz ist die Iteration von Induktion, Deduktion und Abduktion. Im Rahmen eines zirkulären Erkenntnisprozesses werden

111 Mayring P. Qualitative Inhaltsanalyse. Grundlagen und Techniken. Weinheim: Beltz; 2003: 58.

112 Die Transkripte werden bei der Abschrift so anonymisiert, dass sie keine Informationen enthalten, die Rückschlüsse auf die interviewte Person zulassen. Die vorgenommenen Anonymisierungen werden in einer separaten Legende erläutert. So werden Namen durch eine Beschreibung ersetzt z.B. «[Name der unterstützten Person]», Ortsangaben durch eine Deklination z.B. «[Ort 1]», «[Ort 2]» usw. Die Berufsangaben stellen eine relevante analytische Kategorie mit wesentlichen Kontextinformationen dar. Es ist deshalb nicht sinnvoll möglich, sie zu anonymisieren.

theoretische Überlegungen und Aussagen entwickelt, die dann am weiteren Material überprüft und bei Bedarf modifiziert werden. Während der Datenerhebung und ihrer Auswertung werden fortlaufend Memos geschrieben, die der Formulierung theoretischer Annahmen dienen.

Die kategorisierende Datenanalyse kann mithilfe unterschiedlicher Softwareprodukte unterstützt werden (z.B. MAXQDA, f4 Analyse oder Atlas.ti).

b) Sequentielle Verfahren

Zu diesen Verfahren zählen die objektive Hermeneutik, die wissenssoziologische Hermeneutik und die Konversationsanalyse. Sequentielle Verfahren orientieren sich streng am Verlauf des Interviews und betrachten dessen Sequentialität als wesentlich in Bezug auf den Prozess der sozialen Konstruktion von Wirklichkeit und Sinn. Die soziale Wirklichkeit wird als Verlaufswirklichkeit verstanden. Im Rahmen dieses Verlaufs einer Aussage eröffnen sich jeweils verschiedene Anschlussmöglichkeiten. Welche davon realisiert werden, ist Ausdruck einer gewissen Selektion der Menschen in ihrem Handeln. Die von den Forschenden ausgewählten Passagen für die sequentielle Feinanalyse erlauben Rückschlüsse auf die handlungsleitenden Selektionsmuster. Das Ziel bei der objektiven Hermeneutik besteht z.B. darin, Strukturen zu rekonstruieren und eine Fallstruktur zu formulieren.

Weiterführende Literatur

Kruse J. Qualitative Interviewforschung. Ein integrativer Ansatz. Weinheim und Basel: Beltz Juventa; 2014.

Przyborski A, Wohlrab-Sahr M. Qualitative Sozialforschung. Ein Arbeitsbuch. München: Oldenbourg; 2008.

Autorinnen und Autoren

Prof. Dr. Iren Bischofberger, MScN, MSc, Aarau
Dr. iur., dipl. biol. Matthias Till Bürgin, Basel
lic. iur. Peter Bürkli, Basel
Prof. Dr. med., dipl. theol. Bernice Elger, Genf
lic. iur. Jürg Granwehr, Fürsprecher, Zürich
Prof. Dr. med. Irene Hösli, Basel
Prof. Dr. med. Samia Hurst, Genf
Dr. iur. Christoph Jenni, Bern
Prof. Dr. med. Christian Kind, St. Gallen
Dr. med. Peter Kleist, Münchenbuchsee
Dipl. pharm. Annette Magnin, Basel
Prof. Dr. phil., dipl. biol. Christoph Rehmann-Sutter, Lübeck
Prof. Dr. iur. Beat Rudin, Basel
Prof. Dr. iur. Bernhard Rüttsche, Luzern
lic. iur. Michelle Salathé, Basel
Prof. Dr. iur. Dr. h.c. Kurt Seelmann, Basel
Prof. Dr. iur. Franziska Sprecher, Bern
Prof. Dr. iur. Dominique Sprumont, Fribourg
Dipl. biol. Nicole Steck, PhD, Bern
Prof. Dr. med. Ulrich Tröhler, Bern
Dr. med. Erik von Elm, Lausanne
Helena Zaugg, MLaw, Luzern
Prof. Dr. med. Marcel Zwahlen, Bern

Redaktion

Prof. Dr. med. Christian Kind, St. Gallen
lic. iur. Michelle Salathé, Basel

