

# Plädoyer für einen Einschluss schwangerer Frauen in Arzneimittelstudien\*

## Einleitung und Aufstellung der Forschungsfragen

Ein Krankheitsfall während der Schwangerschaft ist aufgrund der Sorge um den Fetus<sup>1</sup> von besonderer Brisanz. Werdende Mütter und behandelnde Ärzte<sup>2</sup> stehen vor einem Dilemma: potenzielle Schädigungen des ungeborenen Kindes – durch das Fortschreiten der Erkrankung oder durch teratogene Medikamente – müssen mit potenziellen Schädigungen der werdenden Mutter – durch Nichtbehandlung der fortschreitenden Krankheit – abgewogen werden. Frau und Arzt plädieren aus nachvollziehbarer Besorgnis für das ungeborene Kind eher für eine zurückhaltende Medikation. Als Grundlage einer idealen, validierten Therapie wäre allerdings die Durchführung von Arzneimittelstudien nötig, aus denen schwangere Frauen jedoch als so genannte „vulnerable Gruppe“ zumeist ausgeschlossen werden.

Eine angemessene Balance zwischen dem Nutzen durch die Einbeziehung von „vulnerablen Gruppen“ in klinische Studi-

en und dem wohlmeinenden Schutz vor Risiken durch eine Teilnahme an Forschungsprojekten zu finden, ist eine medizinethische Herausforderung. Vor diesem Hintergrund wurde beispielsweise die Forschung an Kindern in den letzten Jahren diskutiert (vgl. u. a. [28, 31]).

Eine Diskussion zum Einschluss schwangerer Frauen in klinische Studien ist in den USA seit einem guten Jahrzehnt im Gange [30, 32]. In Deutschland dagegen wird Arzneimittelforschung an schwangeren Frauen bisher weitgehend abgelehnt [8, 39]. Ausgehend von dieser problematischen Situation diskutiere ich im Folgenden A) *die Rechtfertigung einer Teilnahme schwangerer Frauen an klinischen Studien*.

Die Klärung dieser grundlegenden Frage allein genügt nicht, wie das Beispiel einer schwedischen Präeklampsiestudie zeigt. Dafür wurden 12 gesunden sowie 36 hypertensiven Frauen während der Schwangerschaft Nierenbiopsien entnommen, nachdem die Teilnehmerinnen deutlich auf die Risiken hingewiesen wurden. Das hinzugezogene Ethikkomitee bewilligte die Studie, die gemäß den Vorgaben der Deklaration von Helsinki konzipiert gewesen sei [42]. Kritik an der Studie ließ nicht lange auf sich warten (u. a. [2, 15]). Der Herausgeber der publizierenden Zeitschrift bemerkte, das Ethikkomitee habe möglicherweise schlicht vergessen, dass es sich bei den Probandinnen um eine vulnerable Gruppe handele. Es sei nicht das erste Mal, dass ein solches Komitee eine „unethische“ Entscheidung getroffen habe [43]. Die britischen Gynäko-

\* Nachwuchspreis 2006 der Akademie für Ethik in der Medizin e.V.

<sup>1</sup> Fetalperiode: Ab der 9. SSW, vorher Embryonalperiode. Im weiteren Verlauf der Arbeit wird von Fetus gesprochen, womit gleichzeitig auch immer der Embryo gemeint ist.

<sup>2</sup> Aus Gründen der Leserlichkeit nenne ich im Folgenden die maskuline Form.

logen Lupton und Williams argumentierten ebenfalls, die Studie verstoße gegen die Grundsätze der Deklaration von Helsinki, weil der Fetus als nichteinwilligungsfähiger Teilnehmer mehr als minimalem Risiko<sup>3</sup> ausgesetzt gewesen sei [29].

In der kontroversen Diskussion ging es also nicht nur um die grundsätzliche Frage nach dem Einschluss schwangerer Frauen in klinische Studien, sondern auch um die B) *konkreten Bedingungen, unter denen eine solche Studie durchgeführt werden sollte*, die ich ebenfalls diskutieren werde.

Aus meiner Sicht ist eine differenzierte Darstellung der Thematik für den deutschsprachigen Raum dringend erforderlich. Im Folgenden werde ich mich daher in drei Schritten der Beantwortung der beiden zu untersuchenden Forschungsfragen zuwenden. Dafür werde ich im ersten Schritt den Umgang mit Therapie und Forschung in der Schwangerschaft darstellen. Im zweiten Schritt stelle ich Ergebnisse einer Interviewstudie mit 30 schwangeren oder frisch entbundenen Frauen dar. Im dritten Schritt werde ich die den Forschungsfragen zugrunde liegenden Kernkonflikte benennen und systematisch diskutieren.

### Therapie und Forschung in der Schwangerschaft

Die Teratologie war in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts als deskriptive Wissenschaft zu verstehen. Laut Wilson, einem bedeutenden Teratologen der damaligen Zeit, wurde beim Katalogisieren der menschlichen und tierischen Fehlbildungen häufig der bizarre und „monsterhafte“ Aspekt hervorgehoben. Der Fetus wurde als ein interessantes, von der Frau losgelöstes Forschungsobjekt angesehen [44, 47]. Erst die „Thalidomid-Katastrophe“, wie Wilson sie nannte, zeigte der Welt drastisch und unmissverständlich, „dass der menschliche Embryo nicht von der

Außenwelt abgesondert in einem abgedichteten mütterlichen Leib aufwuchs, wo er von allen Schäden, außer den genetischen, abgeschirmt war“ [47]. Seit 1957 kamen Tausende von Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft das Beruhigungsmittel Contergan® eingenommen hatten, mit Fehlbildungen zur Welt [26, 33, 45]. Mit diesen Ereignissen änderte sich „alles“, es handelte sich dabei um den „Sündenfall eines naiv-sorglosen Umgangs mit Arzneimitteln“ [37]. In der Folge fanden maßgebliche Änderungen im Bereich des Arzneimittelforschungsrechts statt. Weltweit wurde es zur Pflicht, Medikamente vor der Zulassung am Menschen zu erproben; *schwangere Frauen wurden dabei gesetzlich aus Arzneimittelstudien ausgeschlossen* [20].

Für die Frau und das gesellschaftliche Konzept der Schwangerschaft änderten sich nach den Erfahrungen mit Contergan® entscheidende Aspekte. Seit der enge Zusammenhang der fetalen Entwicklung mit dem mütterlichen Verhalten bekannt wurde, existierte die *öffentliche* Erwartung an die Frau, sich „feto-protektiv“ zu verhalten. Im Sinne dieses feto-protektiven Verhaltens, das sicherlich den meisten Frauen einleuchtete und sich mit ihren eigenen Vorstellungen deckte, versuchten sie ihrerseits, den technischen Fortschritt und ärztlichen Rat zu nutzen, um das Beste für die Entwicklung des ungeborenen Kindes zu unternehmen.

Die Ausklammerung schwangerer Frauen aus klinischen Studien zum vermeintlichen Nutzen für den Fetus zeigte bald seine problematischen Seiten: Zwar wurden nun allorts Medikamente erforscht, und evidenzbasierte Medizin avancierte zum therapeutischen Königsweg, doch standen für die Therapie schwangerer Frauen keine oder zumindest keine gesicherten Ergebnisse zur Verfügung.

Unzählige Diskussionen zum Thema der medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft folgten, immer vor dem Hintergrund des Dilemmas *der unerforschten Medikamente auf der einen Seite*

<sup>3</sup> Der Begriff des minimalen Risikos birgt eine Fülle von definitorischen Schwierigkeiten, auf die ich jedoch aus Platz- und Prioritätsgründen nicht näher eingehen werde.

Verina Wild

### Plädoyer für einen Einschluss schwangerer Frauen in Arzneimittelstudien

#### Zusammenfassung

Die Medikamentenversorgung während der Schwangerschaft stellt für die zu behandelnden Frauen und die behandelnden Ärzte gleichermaßen ein Problem dar. Eine „evidence based“ Therapie wirft allerdings die schwierigen Fragen auf, ob und inwiefern Arzneimittelforschung an schwangeren Frauen gerechtfertigt sein könnte und, wenn ja, unter welchen Bedingungen. In meinem Beitrag stelle ich die aktuelle Situation hinsichtlich Forschung und Therapie während der Schwangerschaft dar. Es folgt eine Darstellung von Ergebnissen aus Gesprächen, die mit schwangeren und frisch entbundenen Frauen

geführt wurden. Abschließend werden die Kernkonflikte der Debatte diskutiert, und es wird aufgezeigt, dass Arzneimittelforschung an schwangeren Frauen dringend geboten ist. Nur in einer geringen Anzahl von Studientypen ergeben sich tatsächlich problematische Fragen, zu deren Lösung verschiedene Argumentationslinien aufgezeigt werden.

#### Schlüsselwörter

Arzneimittelstudien · Schwangerschaft · medizinethische Aspekte

### Towards the inclusion of pregnant women in drug trials

#### Abstract

*Definition of the problem:* The limited repertoire of drugs and the use of outdated substances create a disadvantage for pregnant women in the need of treatment. On the other hand research on pregnant women leads to ethical problems.

*Arguments:* 1) Only few study designs actually imply ethical problems: randomised clinical trials testing new drugs and trials without benefit for the participating woman. 2) The classification of pregnant women as a “vulnerable group” requires further discussion. 3) Responsibility and competency regarding decisions concerning the fetus need clarification.

*Conclusion:* 1) The benefit of valid data derived from drug trials could help avoid therapeutical and psychosocial problems during pregnancy. 2) Being pregnant is not constitutive of vulnerability, however, circumstantial vulnerability exists. 3) There are reasonable arguments for considering the woman as an autonomous decision-maker over issues concerning the fetus during pregnancy.

#### Key words

clinical trials · pregnancy · ethical aspects

und dem hohen Bedarf an Medikamenten auf der anderen Seite. Gleichzeitig wurde propagiert, möglichst keine Medikamente in der Schwangerschaft einzusetzen.

Mittlerweile wird von dem Tabu einer Medikation im Verlauf der Schwangerschaft Abstand genommen, da die Nichtbehandlung einer Erkrankung bisweilen zu größeren Schädigungen des ungeborenen Kindes führen kann als eine vorsichtige Behandlung [13, 23, 25]. Zur Verbesserung der medikamentösen Versorgung schwangerer Frauen wird heute von Ärzten und Reproduktionstoxikologen dringend dazu aufgerufen, Einzelerfahrungen bei der Medikamentengabe in die Datenbanken von embryonaltoxikologischen Instituten oder ähnlichen Institutionen einzuspeisen [11, 24, 27]. Dennoch: fast vierzig Jahre sind seit den Erfahrungen mit Thalidomid vergangen, und noch immer ist die Medikamentenversorgung schwangerer Frauen ein von enormer Unsicherheit geprägtes Unterfangen. Die Frau selber ist dabei mit ihrem Metabolismus, ihren Krankheiten und ihrer Therapiebedürftigkeit in den Hintergrund getreten – „zu Gunsten“ der optimalen Versorgung des Fetus.

Es ist also berechtigt zu fragen, ob der Ansatz, embryonaltoxikologische Daten zu sammeln und auszuwerten, im Sinne einer optimalen Therapie, die auch an den veränderten Metabolismus der Frau angepasst ist, genügt. Insgesamt muss dabei die Entwicklung des Schonraumes schwangerer Frauen kritisch betrachtet werden. Möglicherweise ist mit den embryonaltoxikologischen Erkenntnissen durch Thalidomid auf allzu einseitige Art und Weise der Schutz des Fetus ins Zentrum der Aufmerksamkeit gerückt. Dabei wird die scheinbar selbstverständliche Erwartung an die Frau gestellt, Unannehmlichkeiten, die ihr selbst entstehen, zu dulden.

Fraglich ist also, ob sich unter dem Hinweis auf Contergan® aus einem gut gemeinten Schutz schwangerer Frauen ein übertriebenes, protektionistisches Verhalten entwickelt hat, das bisweilen heutzutage sogar als Vorwand mangelndes Forschungs-

interesse und ungelöste Probleme der Haftung für Studien entschuldigen soll.

In den USA findet seit Beginn der 1990er Jahre im Rahmen des Gendermainstreaming eine lebhaftere Diskussion zur medikamentösen Versorgung von Frauen (einschließlich schwangerer Frauen) und zu deren systematischem und kontrollierten Einschluss in Arzneimittelstudien statt. Mit dem Hinweis auf die unzureichend gute medikamentöse Versorgung von Frauen (u. a. [34]) wurde von der FDA veranschlagt, ebenfalls gezielt Diskussionen über die Defizite und Leistungen der Versorgung *schwangerer* Frauen anzuregen [35]. Vor allem in der Therapie von AIDS sei ein Einschluss von schwangeren Frauen auch in frühe Phasen von Arzneimittelstudien erforderlich. Im Zuge der Überarbeitung der „Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs“ der FDA von 1993, in der der Einschluss von *gebärfähigen* Frauen explizit gefordert wurde, wurde als erster Schritt auch die Teilnahme schwangerer Frauen im Falle lebensbedrohlicher Erkrankungen und schwangerschaftsspezifischer Krankheiten ermöglicht [35]. Auch die US-amerikanische Fachgesellschaft für Gynäkologie, ACOG, unterstützte diesen Vorstoß mit dem Hinweis auf die defizitäre therapeutische Situation und empfahl die Erweiterung auf Einschluss in Studien zu nicht-schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen [1]. Das „Committee on the Ethical and Legal Issues Relating to the Inclusion of Women in Clinical Studies“ der IOM argumentierte im Februar 2004, Schwangere sollten nach angemessener Aufklärung selbst über eine Teilnahme entscheiden können [3, 30,32].

Von den Befürwortern des Einschlusses schwangerer Frauen in Arzneimittelstudien werden zumeist vier medizinethische Prinzipien als Argumentationsgrundlage verwendet (vgl. [5]). Die ungesicherten Therapieschemata bedeuten ein Risiko, was dem Prinzip des *Nicht-Schadens* widerspreche. Folglich seien statistisch gestützte Daten ein *Nutzen* für die Frauen.

Der Ausschluss aus Studien sei somit unvereinbar mit dem Prinzip der *Gerechtigkeit*, der gesamten Population die Vorteile von klinischen Studien zukommen zu lassen. Das Prinzip der *Autonomie* wird zudem besonders hervorgehoben, indem die Entscheidung den Betroffenen selbst ermöglicht werden sollte. Mit einer entscheidenden US-amerikanischen Gesetzesänderung ist es nun seit 2001 in den USA *erlaubt*, schwangere Frauen an klinischen Studien teilnehmen zu lassen, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind [16].

Ähnliche normative Veränderungen zur Regelung eines Einschlusses schwangerer Frauen in klinische Studien sind bei neu entstehenden Leitlinien der CIOMS als internationale Organisation [10], beim Europarat [19] und einzelnen europäischen Ländern [4, 38] zu verzeichnen, die jedoch untereinander Diskrepanzen aufweisen. Als zentrale Inkongruenz zwischen den Leitlinien ist die *Entscheidungszuständigkeit* über Risiken und spezielle Bedingungen zu nennen, die für meine spätere Diskussion der Kernkonflikte festgehalten wird.

Bereits 1998 verwies Brody auf die spezifisch deutsche Situation hinsichtlich der Problematik des Einschlusses schwangerer Frauen, sei es doch hier üblich, dem Fetus *besondere* Schutzbedürftigkeit zuzuschreiben [9]. In der Tat, aktuell herrscht in Deutschland Uneinigkeit einerseits bezüglich der grundsätzlichen Relevanz und andererseits in der konkreten Handhabung dieses Themas. Zwar wurde bereits auf die Problematik der medikamentösen Versorgung schwangerer Frauen hingewiesen, sowie auf die Notwendigkeit, den Einschluss von schwangeren Frauen in klinische Studien zu diskutieren und die gegenwärtig entstehenden Normierungen zu prüfen [6, 7]. Deutsche Embryonaltoxikologen vertraten jedoch die Gegenansicht: „Der Schwangeren darf nicht die Verantwortung für ein Experiment übertragen werden, das sie nicht ausreichend beurteilen kann. Der Verweis auf die Gleichbehandlung [...] bedeutet, die potenziell riskante Erforschung von fraglich nützlichen Arznei-

mitteln mit einem emanzipatorischen Anspruch zu rechtfertigen“ ([39], S. A166). Ein Ausbau von embryonaltoxikologischen Instituten sowie eine verbesserte Auswertung und öffentlicher Zugang zu den gesammelten Daten sei der einzig legitime Weg zur Optimierung der medikamentösen Versorgung schwangerer Frauen. Laut einem Gutachten der Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“ hieß es, der Hinweis auf die Autonomie der schwangeren Frau und das Wissensdefizit rechtfertige nicht, den Fetus durch Arzneimittelforschung an schwangeren Frauen einem Risiko der Schädigung auszusetzen: „Letztere können die Konsequenzen einer experimentellen Therapie im Unterschied zu den Experten nicht hinreichend beurteilen“ [8]. Im Gegensatz dazu wies der Gynäkologe Dudenhausen in einem Expertengespräch der Enquetekommission zum Thema „Forschung an besonders verletzlichen Patienten und Probandengruppen“ im Juli 2005 auf die teilweise suboptimale, aber häufige Therapie durch off-label-use und die Verwendung älterer und auch teurerer Medikamente hin. Vor allem bei neuen Medikamenten und neuen Therapieansätzen auf Gebieten wie Frühgeburt, Präeklampsie oder Implantationsschaden könnten durch prospektive, klinisch kontrollierte Studien hilfreiche und valide Daten erhoben werden [17]. Weder Fachgesellschaften, noch relevante forschungsethische Leitlinien oder Gesetze befassen sich bis dato in Deutschland mit der Forschung an schwangeren Frauen<sup>4</sup>.

## Interviews mit schwangeren Frauen

Zum Zwecke, praxisnahe Impulse für eine Diskussion zu erhalten, habe ich Gesprä-

<sup>4</sup> Zwar gibt es überarbeitungswürdige „Grundsätze zur ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln“ des Bundesgesundheitsministeriums von 1987, die Forschung an schwangeren Frauen erwähnen, jedoch sind diese weitgehend unbekannt und unbedeutend. Der gleiche Wortlaut ist im Medizinproduktegesetz wiederzufinden.

che mit 30 schwangeren oder frisch entbundenen Frauen zu ihren individuellen Erfahrungen und Einschätzungen geführt. Die Frauen wurden spontan während ihres Krankenhausaufenthaltes nach ihrer Gesprächsbereitschaft gefragt. Themen waren dabei u.a.: Verlauf der Schwangerschaft, Umgang mit Medikamenten, medizinische Betreuung, Entscheidungsfähigkeit, Beziehung zum Ungeborenen und das Für und Wider in Bezug auf Arzneimittelstudien an schwangeren Frauen. Als Gesprächsgrundlage wurde ein halbstrukturierter Fragebogen verwendet. Im Folgenden weise ich exemplarisch auf zentrale Aspekte und Ergebnisse der Interviews hin.

### Krankheit und Therapie in der Schwangerschaft

Hinsichtlich Krankheit und Therapie in der Schwangerschaft beschrieben die Frauen grundsätzlich zwei deutlich voneinander abgrenzbare Strategien. Die „traditionelle“ ging von einer weitgehenden Vermeidung jedweder Therapie aus.

*Frage: Wie war das, wenn Sie während der Schwangerschaft irgendwelche Beschwerden hatten Kopfschmerzen oder so, wie sind Sie damit umgegangen? Frau L.: (atmet schwer aus) Eigentlich gar nicht. Ich hab das einfach ignoriert. Ich hab gedacht, das gehört zur Schwangerschaft dazu, und so krampfhaft sollte man das eben eh nicht so sehen.*

Wurde die Frau dennoch krank, wurde in Übereinstimmung mit dem Arzt ein restriktives Vorgehen in Bezug auf Diagnostik, Therapie und Medikation vorgezogen. Frau I. entscheidet sich gemeinsam mit ihrer Ärztin gegen eine medikamentöse Therapie:

*Frau I.: Die hat schon mitgekriegt, dass ich erkältet bin, das hab ich auch gesagt, aber sie meinte halt, man könnte wohl auch mal eine – ich weiß gar nicht – Paracetamol glaub‘ ich hätte man nehmen können. Was unproblematisch gewesen wäre. Weil ich hab gesagt, wenn ich mich ins Bett lege und ich mich schon, dann ist das auch in Ordnung.*

Mit ihrem Fachwissen spielten die Mediziner eine wichtige Rolle bei Entscheidungen, die zum gesundheitlichen Wohle des Kindes getroffen werden sollten. Gemäß der „traditionellen Strategie“ hatten die Frauen im Falle von Krankheit Vertrauen in den Arzt und sein Wissen und konnten sich sicher und kompetent behandelt fühlen.

*Frau F.: Er kennt ja meinen Körper auch besser wie die Packungsbeilagen, nicht besser, aber er kann mich halt einschätzen, und denn kann er es abwägen, ob es gut ist oder nicht. – Die Nebenwirkungen, ob ich die nun auch kriegen könnte oder ob ich davon in Gefahr bin, dass ich die kriegen kann damit.*

In einer großen Anzahl von Fällen kann argumentiert werden, aufgrund der Bereitschaft und Fähigkeit von schwangeren Frauen, Leiden im Notfall auch auszuhalten, sei es hinsichtlich der medikamentösen Versorgung schwangerer Frauen nicht dringend geboten, Änderungen anzustreben. Gegenseitiges Einverständnis hinsichtlich einer Zurückhaltung bei Medikamenten sei vorhanden, und wenn Arzneimittel überhaupt zum Einsatz kommen sollten, dann stellten schonende und alt bewährte Medikamente doch eine hinreichend funktionierende Strategie dar.

Die folgenden Zitate zeigen jedoch Konsequenzen von Situationen, in denen die Bereitschaft und Fähigkeit, eine Krankheit auszuhalten, nicht mehr ausreichten.

*Frau Q.: Also, ich hatte auch zwischendurch, als es mir so schlecht ging, hatte ich auch den Notarzt gerufen, weil ich zu Hause allein war. Und die waren halt ganz vorsichtig. Die sagten, ich müsste jetzt zum Frauenarzt gehen, die könnten gar kein Medikament geben. Die waren auch beide nicht vom Fach, also keine Kinderärzte oder Frauenärzte. Und die wollten mir da kein Medikament geben [...]. Frage: Und wie ging das dann weiter mit den Notärzten? Sind die dann wieder gegangen, oder haben die Sie dann ins Krankenhaus gebracht? Frau Q.: Nee, die sind dann gegangen [...] aber das war da schon zu spät, al-*

so, da hab ich auch keinen Tee mehr genommen, und auch kein Wasser.

Frau W. beschreibt ihr Erlebnis im Zusammenhang mit einer Narkose.

*Frau W.: Und dann ging es los mit der Narkose, und dann werden ja die Muskeln lahmgelegt, und dann haben sie wieder ein Medikament weggelassen, weil das eben auch nicht gut ist. Und dann habe ich keine Luft mehr gekriegt. Und dann wollte ich mich bemerkbar machen, aber es geht nicht. Und dann hab ich gedacht, jetzt stirbste. Jetzt kriegste keine Luft mehr. Und dann hatte ich abgeschlossen mit meinem Leben. Und dachte, wenn du jetzt tot bist, dann kannst du auch nichts mehr ändern. Und dann bin ich wohl so langsam weggetreten. [...] Und dann hab ich so nach Luft gerungen, wollte meine Hände bewegen, aber es ging nicht mehr. Man kriegt ja sonst so ein Mittel dagegen.*

Auch der ärztliche Rat wurde in solchen Fällen häufig als wenig hilfreich empfunden, wenn es lediglich hieß, die Krankheit müsse ausgehalten werden.

*Frau N.: Oh ja, doch. Wenn ich Kopfweg hatte, dann ja, gerne irgendwelche Schmerzmittel, dann ja. Aber das musste man dann aushalten. Dulden. [...] als wir mal in Italien waren, da war ich erkältet. Und da ging es mir so schlecht, dann sind wir schnell zu einem Arzt gegangen. Er wusste, dass ich da schwanger war und dann, ja dann, ‚ertragen Sie es halt‘.*

*Frau R.: Grippe ist schon so schlecht, wenn man was nehmen kann. Und dann, also, das ist furchtbar, weil, es wirkt ja nichts. Es dauert ja ewig, und dann geht es einem total schlecht. [...] Und dann versucht man wirklich, sich da durchzufragen oder dann noch mal da was zu schnappen [...] Babies kriegen auch Hustensaft und dann fragt man sich halt durch, ob es irgendwas gibt, was man nehmen kann [...] und die raten aber alle ab, ‚stehen Sie es so durch‘, ne?*

*Frau M.: Ich hab viel Sodbrennen gehabt. Und da gibt's auch nicht so viel, wo man da zufrieden ist. Es gibt zwar diese Magengels, aber die verschreiben die auch*

*nicht so gerne. Also, die fangen dann immer so ein bisschen an zu meckern, so ‚wie schlimm ist es denn bei Ihnen‘, bevor sie einem was verschreiben. Also man muss schon richtig ein paar Mal nachhaken, richtig planen, bevor die einem die Medikamente rausrücken. Also, meistens sagen sie, ‚Da müssen Sie jetzt durch‘ so, ne?*

In etlichen Gesprächen wurden derartige Situationen thematisiert, die von der „traditionellen“ Strategie abwichen. Auffällig war, dass dies nicht nur bei schweren oder seltenen Krankheiten der Fall war, sondern auch bei „banalen“ Krankheiten. Deutlich schilderten die Frauen die physische Belastung und/oder Frustration, Angst oder Unsicherheit.

Obschon häufig von Unzufriedenheit oder Frustration gesprochen wurde, gab es von Seiten der Frauen jedoch keinen Anlass dazu, die problematische Situation zu hinterfragen und eine Lösung dafür „einzufordern“. Möglicherweise sind die Ängste aus verständlichen Gründen so elementar, dass eine aktuelle Diskussion über eine Veränderung der therapeutischen Situation von Seiten der Frauen gar nicht in Erwägung gezogen wird. Dennoch existiert offensichtlich ein medizinisches Dilemma der Therapie in der Schwangerschaft mit nicht zu unterschätzenden physischen und psychosozialen Konsequenzen. Es bleibt also aus medizinischer und ethischer Perspektive zu fragen, ob das aus den Interviews sprechende Maß an Verunsicherung und Belastung im Falle von Krankheit und Therapie in der Schwangerschaft als unabänderlicher Status quo zu rechtfertigen ist.

## Arzneimittelstudien

Grundsätzlich wurde in keiner Weise an der Notwendigkeit von Arzneimittelstudien außerhalb der Schwangerschaft gezweifelt, einige Frauen zogen eine eigene Teilnahme sogar in Betracht.

*Frau T.: Das ist jetzt eine gute Gewissensfrage. [...] Also generell könnte ich mir das schon vorstellen. Denn da ich ja auch in*

*meinem Leben schon viele Medikamente einnehmen musste und hab, war ich ja auch immer heilfroh, dass ich mich darauf verlassen konnte, dass diese Medikamente erprobt waren. Also wenn ich da weiterhelfen könnte und das kein übermäßiges Risiko darstellt, könnte ich mir das schon vorstellen.*

In der generellen Frage nach der *Einbeziehung schwangerer Frauen* in Arzneimittelstudien wurde allerdings wieder die restriktive „traditionelle Strategie“ bevorzugt. Die meisten Frauen lehnten intuitiv eine Teilnahme aus Sorge um das ungeborene Kind ab.

*Frau E.: Im Prinzip ja, weil ich schon denke, dass es wichtig ist. Auf der anderen Seite würde ich jede Frau verstehen aus genau den Gründen, die mich selber davor zurückschrecken lassen. Frage: Was geht da so durch Ihren Kopf, wenn Sie da – Frau E.: Als Schwangere? Einfach die Verantwortung für das Kind. Und dann eben sozusagen, also bei mir stünde da schnell die Angst vor einer Behinderung im Raum. Denn das Leben ist eh schon eine Umstellung und schwierig, oder was heißt schwierig. Also, das nimmt man ja alles gerne in Kauf. Aber mit einem behinderten Kind leben, das ist einfach ein Schicksalsschlag.*

*Frau M.: Ja, vor allem aus Angst um das Kind. Ich meine, was im Kopf immer noch bleibt, ist die ganze Contergangeschichte irgendwie, die man halt, mit diesen Schlaf-tabletten und mit diesen Missbildungen am Kind und da is' halt schon eine große Unsicherheit halt da eben.*

Die Haltung, solche Studien seien notwendig, wurde im Gegensatz zu Studien außerhalb der Schwangerschaft seltener vertreten und insgesamt vorsichtiger formuliert, doch sollte laut Meinung der Interviewpartner eine Entscheidung bei jeder Frau selber liegen. Eine eigene Teilnahme wurde aber fast durchgängig ausgeschlossen.

*Frau L.: Na, das ist die so genannte Ethikfrage. Es kommt drauf an. Es gibt halt eben Schwangere, die sagen, Ok, ich mach das und es gibt Schwangere, die sagen ich*

*mach das nicht. Und ich denke mal, wenn sich Schwangere dafür bereit erklären, die sind alt genug und wissen, was sie tun. Und dann ist das auch Ok. Also, ich denk mal, das muss jeder für sich entscheiden.*

Bei den wenigen Befürworterinnen von Arzneimittelforschung an schwangeren Frauen wurde u. a. auf die eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten hingewiesen und darauf, dass bislang keine Alternative besteht, als die Krankheiten einfach „zu ertragen“.

*Frau H.: Ja, schon, weil es gibt viele Schwangere, die richtig Probleme haben. Und also, die müssen viel aushalten. Frage: Was meinen Sie zum Beispiel? Frau H.: Ach ja, es gibt manchmal, auch so, dass die Ärzte sagen, sie muss ruhig liegen bleiben. Also, ich meine, diese drei Tage, wie es mir schwer fällt, so im Bett zu bleiben. Und wenn man denkt, dass manche dann so drei, vier Monate im Bett liegen bleiben müssen. Und vielleicht ergibt sich irgendwann auch, dass es ein Medikament gibt, das es verhindern kann so was.*

Die Frage nach Arzneimittelstudien wurde im Verlauf der Interviews von mir spezifiziert, indem ich verschiedene Studiendesigns vorschlug. Wurden vorher Studien an schwangeren Frauen als zu riskant empfunden, differenzierten und relativierten die Befragten nun ihre Antworten. Eine zusätzliche Menge Blut bei einer Routineentnahme zu Studienzwecken fanden alle Frauen, bis auf eine, völlig selbstverständlich. Die Datenerhebung bei einer ohnehin notwendigen Medikamenteneinnahme begrüßte die Mehrheit der Frauen ebenfalls und nannte die Vorteile des Erkenntnisgewinns für zukünftig schwangere Frauen als Ausweg aus dem häufig selbst erfahrenen therapeutischen Dilemma.

*Frau R.: Ja, wieso denn nicht, wenn ich das nehme und sowieso nehme, dann kann man das ja auch aufschreiben. Das ist ja nichts, also, das wäre ja nur gut, also, das wäre Blödsinn. Also, wenn ob ich es nehme und darüber wird nichts aufgeschrieben oder ob das noch gemacht wird. Ich meine, das ist ja egal.*

Das Risiko einer Studie, in der es um die Erprobung eines neuen Medikamentes ging, wurde dagegen kritisch betrachtet. Hier wurden stark einschränkende Bedingungen aufgestellt, unter denen eine Teilnahme in Ausnahmefällen vorstellbar war, wie etwa keine alternative therapeutische Hoffnung oder höheres Risiko für das Kind bei Ablehnung der Teilnahme.

*Frau E.: Hm, also, wenn es noch kein anderes gäbe als Alternative, und ich es nehmen müsste, dann würde ich meine Daten da gerne zur Verfügung stellen. [...] Na ja, es käme auch darauf an, was es ist. Ob mir jetzt die bessere Wirkung eines neuen Medikamentes so wichtig ist, dass ich die Unsicherheit der Studie an sich eben in Kauf nehme. Oder ob ich sage, die Wirkung, die das alte Medikament hat, reicht mir. Ansonsten bin ich auch jemand, der die Zähne zusammenbeißen kann, und dann bin ich auf der sicheren Seite. Frage: Wovor haben Sie Angst, was würde Sie davon abhalten, da mitzumachen? [...] Frau E.: Also, die größte Angst wäre, ein behindertes Kind zu haben.*

*Frau L.: Es käme ganz drauf an, was das jetzt für – ja, wie wie ich das sehen würde, ob, das jetzt eine Erkrankung ist, die für mich jetzt irgendwie bedrohlich ist, ich denke mal, da würde jeder Mensch alles tun, um, um eh, da irgendwie raus zu kommen.*

*Frau R.: Ja, dann, das ist ja nun letzter Hoffnungsschimmer, ich meine, das macht man ja auch, wenn es, wenn man sowieso keine Hoffnung mehr hat, oder andererseits sowieso keine Wahl hat. Und natürlich, ich meine, ich würde es auch machen. [...] Aber wer zu seinem Kind so eine große Liebe hat, der wird das tun.*

*Frau S.: Also, wenn ich selber jetzt krank wäre und dadurch dann liegen müsste, damit hätte ich dann keine Probleme, dann würde ich immer sagen, nein, dann bleibe ich halt liegen. Aber wenn es jetzt für das Kind wichtig wäre, dann würde ich es bestimmt probieren.*

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich zumindest in diesem Interviewkollektiv eine völlig plausible Argumentationsstrategie

der Frauen erkennen. Die intuitive Ablehnung des Wortes „Studie“ ist ebenso nachvollziehbar, wie das dazu im Grunde ambivalente Überdenken dieser Ablehnung im Lichte der einzelnen Studientypen. Die spontan mit den komplexen Studientypen konfrontierten Frauen schienen sehr gut in der Lage zu sein, rational abwägende, differenzierte und umsichtige Entscheidungen zu treffen und – mit Blick auf das folgende Kapitel zu Entscheidungen – gleichzeitig benennen zu können, in welcher Situation eine Entscheidung womöglich nicht mehr problemlos zu treffen wäre. In den gesamten Gesprächen wurde deutlich, wie ernsthaft und zentral die Rolle als Verantwortungsträgerin aufgefasst wurde, die sich in einer fürsorglichen Beziehung gegenüber dem ungeborenen Kind sieht. Es ließ sich kein unbedachtes oder riskantes Verhalten oder auf den Vorteil anderer Personen oder Dinge als dem des ungeborenen Kindes gerichtetes Handeln erkennen. Im Gegenteil, das Wohl des Fetus stand grundsätzlich an erster Stelle.

Besonderes Augenmerk muss jedoch auf die deutliche Zustimmung zur fiktiven Studie einer Hormongabe zur Verhinderung einer Frühgeburt gelenkt werden. Auch hier war der fetale Nutzen der ausschlaggebende Grund für die positive Rezeption – dafür wurden die Einnahme einer chemischen Substanz, ein Eingriff in die natürliche Entwicklung des Fetus und eigene starke Übelkeit in Kauf genommen. Fast alle Frauen erklärten sich ohne lange zu zögern dazu bereit.

*Frau E.: Wenn es dem Kind dadurch besser geht, dann würde ich mir auch die Seele aus dem Leib kotzen. (lacht)*

*Frau R.: Das macht gar nichts, wenn es gut für das Kind ist, ich werd davon nicht sterben. Deshalb, wenn mir dann übel ist oder nicht, ich denke, wenn es dem Kind hilft, ich bin die Mutter, dann geht man so was einfach ein. Ich meine, so lange ich davon nicht sterbe oder so, denk ich, das überlebt man einfach.*

Erstaunlicherweise war hier die analytische Abwägung von Vor- und Nachteilen

bzw. das Aufstellen von Bedingungen wesentlich geringer ausgeprägt. Hier ergibt sich möglicherweise aus dem immensen Gefühl, das Beste für den Fetus tun zu wollen, eine unkritische Beurteilung von Situationen, die eventuell mit höherem Risiko für die eigene Person behaftet sein könnten. In der Diskussion der Kernkonflikte wird auf diese Beobachtung im Zusammenhang mit einer potenziellen Vulnerabilität schwangerer Frauen hingewiesen.

### Entscheidungsfähigkeit

Die Frage nach der Entscheidungsfähigkeit und möglichen Veränderungen und ihren Gründen spielt eine wesentliche Rolle bei der Einschätzung der Probandinnen als „vulnerabel“. Die Aussagen der befragten Frauen gaben keinen Anhalt für eine schwangerschaftsbedingte Einschränkung der Entscheidungsfähigkeit *per se*. Mehrheitlich bemerkten die interviewten Frauen gar keine Veränderung der Entscheidungsfähigkeit.

*Frau P.: Es heißt zwar immer, Frauen sind dann irgendwann nicht mehr zurechnungsfähig, aber das glaube ich nicht. (lacht)*

Frauen, die sich in Bezug auf anstehende Entscheidungen zögerlicher fühlten, führten dies zumeist auf die Sorge um das Kind zurück.

*Frau F.: Ja, man is', ehm, man macht sich mehr Gedanken in allen Sachen halt. Also, weil man jetzt nicht mehr die Verantwortung für sich allein, sondern noch für die Kinder mitträgt dann. In allen Sachen so halt, ne? Frage: Hat sich das verändert im Verlauf der Schwangerschaft? Frau F.: Nee, das war eigentlich vom Beginn der Schwangerschaft an für mich klar, jetzt muss man anders planen, anders denken.*

Von einigen wenigen Frauen wurde eine erhöhte Sensibilität und Labilität beschrieben, die Entscheidungen erschweren konnten.

*Frau E.: Ja, ich glaube, da wird man einfach sensibler in der Schwangerschaft. Frage: Wodurch kommt das? Frau E.: Hm, also*

*zum einen ist es halt, dass man plötzlich für zwei denkt. Ich sag mal, du hast einfach nicht mehr die Verantwortung nur für dich. Ja, wenn du mit dem Auto rast, fährst halt selber gegen den Baum, aber so fährst du noch wen anders gegen den Baum.*

In Hinblick auf eine mögliche Teilnahme an Studien kann in der Zögerlichkeit und der verlängerten Abwägung der Frauen aufgrund der Sorge um das Kind kein Manko ihrer Fähigkeit zu entscheiden gesehen werden. Im Gegenteil, ein kritischerer Abwägungsprozess kann sogar positiv im Sinne eines verantwortungsbewussten Schutzes des Ungeborenen gewertet werden. Nach Abwägung der Alternativen würden zumindest die von mir befragten Frauen die in ihren Augen für das ungeborene Kind risikoärmste Strategie wählen.

Insgesamt verdeutlichten die Gespräche die spezielle Situation der schwangeren Frauen, die in ihrem einzigartigen Zustand der „doppelten Einheit“ mit Erwartungen, Wünschen, Verantwortung und Entscheidungen umzugehen hatten. Schwierigkeiten bei Krankheit und Therapie resultierten in spezifischen Konflikten durch den dann auftretenden Spannungszustand zwischen dem Wunsch nach einem optimalen Verlauf der Schwangerschaft, um das Ungeborene zu schützen, einerseits und Unwägbarkeiten hinsichtlich der Auswirkungen einer Substanzeinnahme andererseits. Die Interviews lassen die Aussage kritisch in Frage stellen, Krankheit und Therapie in der Schwangerschaft seien problemlos zu bewältigen, zumal in den Zitaten deutlich wird, dass nicht nur in Härtefällen von seltenen und schweren Krankheiten belastende Situationen für die Frauen auftreten. Die derzeitige Situation steht im eklatanten Widerspruch zu den Erwartungen, die heute berechtigterweise an die Medizin gestellt werden können – etwa durch die Expansion medizinischen Wissens und die Expertise auch in seltenen Spezialbereichen der Medizin. Zu Recht muss somit vor diesem Hintergrund die Frage gestellt werden, ob es nicht an der Zeit ist, gemeinsam mit den Frauen auf Lösungen hinzu-

beiten, anstatt die Probleme unverändert existieren zu lassen oder „im Sinne des Fetus“ und zu seinem vermeintlichen Nutzen gar nicht erst zu interferieren.

## Systematische Diskussion der Kernkonflikte

In Hinblick auf die dürftige deutschsprachige Debatte zum Thema, ist es unerlässlich, die Thematik als dringend anzuerkennen, sich mit den Fakten und Argumenten auseinanderzusetzen und eine differenzierte Debatte zu führen.

Mit der Stärkung von Arzneimittelregistern und reproduktionstoxikologischen Instituten wird bereits eine Verbesserung erzielt. Systematische retrospektive Fall-Kontrollstudien sowie prospektive Kohortenstudien können darüber hinaus einen sehr wertvollen Beitrag leisten, differenziertere Informationen zu liefern. Die Physiologie des schwangeren Organismus in Studien zu erforschen, um Aufschluss über Pharmakokinetik und -dynamik zu erhalten, ist ein weiterer, notwendiger Schritt. Eine Medikamentengabe, die seit Jahren „aus guter Erfahrung“ aber ohne valide Daten durchgeführt wird, könnte eingebunden in klinisch kontrollierte Arzneimittelstudien sinnvolle Daten liefern, die zu Zeiten der „evidence based medicine“ und in Zeiten der Informationsbedürftigkeit Wesentliches zur Entlastung von Frau und Arzt beitragen können. Über die Kinetik und Dynamik des Arzneimittels *hinausgehend*, können auf diese Weise noch weitere Informationen – etwa zur Adaptation des Neugeborenen nach der Geburt – erhoben werden (vgl. [48]). Es versteht sich von selbst, dass die Einhaltung der Grundregeln guter klinischer Forschung (GCP) eine unverzichtbare Voraussetzung bei jeder der genannten Studien ist. Die eigentlich problematischen Fragen entstehen somit gar nicht so sehr im Hinblick auf die Überlegung, ob Forschung an schwangeren Frauen überhaupt zu rechtfertigen sei. Im Gegenteil: Eine größere Zahl qualitativ

hochwertiger Studien ist angesichts der unhaltbaren therapeutischen Missstände in der Therapie sogar *geboten*. Nichtsdestoweniger bleiben tatsächlich schwierige Fragen bestehen, nämlich bei der Betrachtung einzelner Studientypen, z. B. randomisierter klinischer Studien (RCT's), die unwägbar Risiken (Fehlbildungsrisiken!) aufgrund *eines nie in der Schwangerschaft eingesetzten Medikamentes* einschließen, oder bei *fremdnützigen Studien*.

## Problematische Studientypen

*Randomisierte kontrollierte Studien* (RCT's) untersuchen prospektiv die Wirkung und den Wert (mindestens) einer Intervention gegen eine Kontrolle (Standardmedikament oder Placebo). Diese Studien stehen zwar aufgrund ihrer Qualität der Erkenntnisse an der Spitze der Studienhierarchie. Als Studienleiter ein für den Gebrauch in der Schwangerschaft neues Medikament einzusetzen, kann im schlimmsten Fall jedoch Fehlbildungen des Fetus zur Folge haben. Dennoch gibt es gute medizinische und ethische Gründe, auch die Erforschung *neuer* Medikamente an schwangeren Frauen zu fordern. Die Pilotstudie der AIDS Clinical Trial Group (ACTG) ist zweifellos als Beispiel für eine sinnvolle randomisierte klinische Studie zum Einsatz neuer Medikamente während der Schwangerschaft anzusehen. Dadurch wurde schwangeren Frauen eine optimale HIV-Therapie ermöglicht sowie eine signifikante Verringerung der Virentransmission auf den Fetus (z. B. [12]). Zu diskutieren bleibt allerdings, ob die Erprobung unbekannter Medikamente *nur unter speziellen Bedingungen*, die das Fehlbildungsrisiko aufwiegen, erlaubt sein dürfte, wie etwa:

- nur unter Einbeziehung von Frauen mit schweren oder schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen oder
- nur unter Einbeziehung von Frauen mit keiner anderen therapeutischen Option oder

- nur bei vitaler Gefährdung von Frau oder Fetus bei Fortschreiten der Erkrankung oder
- nicht bei Phase I Studien, außer mit Patientinnen in lebensbedrohlichen Fällen.

Eine weitere Zuspitzung der problematischen Risiko-Nutzen-Abwägung ergibt sich aus der Frage nach Studien, die ohne jeglichen – auch zukünftigen – therapeutischen Nutzen für Frau und/oder Fetus angelegt sind, so genannte *fremdnützige Studien*. Vor allem die Autonomie der Frau muss erwähnt werden, die dafür spräche, die Entscheidung darüber der Frau zu überlassen.

Bevor jedoch über spezifische Bedingungen diskutiert werden kann, müssen zunächst einige grundlegende Parameter überdacht werden, nämlich *wer befugt sein soll, über die Risikoeinschätzung zu entscheiden und ob es sich bei den potenziellen Probandinnen um eine vulnerable, also besonders schützenswerte, Gruppe handelt*, denn nur dann wären spezifisch einschränkende Maßnahmen überhaupt zu rechtfertigen.

### Erster Kernkonflikt: Die Entscheidungszuständigkeit

Es kommen mehrere Parteien als mögliche Entscheidungsträger für die grundsätzliche Teilnahme höher riskanter Studien und spezielle Bedingungen in Betracht: Frau (Autonomie); Partner/Vater (familiäre/biologische Verbundenheit mit Fetus); Arzt (medizinische Expertise, Forschungsinstanz); Ethikkomitee (unabhängige Expertise); Staat (Bürgerliche Ordnung per Gesetz). Im Falle einer Studie an einem gesunden, jungen, unabhängigen Mann liegt die Entscheidungszuständigkeit über Teilnahme und Einschätzung der Risiken zu meist völlig eindeutig autonom bei ihm (Autonomie). Bei einer schwangeren Frau ist jedoch auch ein Fetus von der Entscheidung betroffen, was den Gesamtkontext derart verändert, dass in manchen Län-

dern heteronom von staatlicher Seite entschieden wird, es dürfen von vornherein Studien für schwangere Frauen gar nicht erst konzipiert werden<sup>5</sup>. Inwieweit ändert aber das Vorhandensein des Fetus den Gesamtkontext, in dem sich eine Person in Bezug auf die Teilnahme an einer Medikamentenstudie entscheidet? Die Frage nach der Entscheidungszuständigkeit muss also auf die Frage nach der *Entscheidungszuständigkeit über den Fetus* zugespitzt werden, denn die autonome Verfügung der Frau über ihren eigenen Körper ist weitgehend unkontrovers. Wem „gehört“ also der Fetus? Wer darf seinen mutmaßlichen Willen annehmen? Kann überhaupt von einem mutmaßlichen Willen des Fetus gesprochen werden? Inwieweit ändert das Vorhandensein des Fetus etwas an der Entscheidungszuständigkeit und -fähigkeit der Frau?

Hier bieten sich verschiedene Möglichkeiten an:

- Aufgrund der natürlichen Verbundenheit „gehört“ der Fetus zum Körper und zum Zuständigkeitsbereich der Frau > damit läge die Entscheidungszuständigkeit bei der Frau
- Fetus ist analog zum nichteinwilligungsfähigen Neugeborenen den Eltern „zugehörig“
- Fetus als zukünftige – „noch niemandem angehörig“ – Person, über die auch andere Instanzen (Staat, Arzt, Ethikkomitee) befugt sind zu urteilen

Keine Konstellation schließt eine zumindest anteilige Zuständigkeit der Frau aus, *selbst* über die Teilnahme auch an riskanten Studien zu entscheiden. Für die heteronome Forderung eines Verbots von Studien an schwangeren Frauen spräche also nur, dass entweder der Fetus ein von der Frau völlig unabhängiges schützenswertes

<sup>5</sup> Italien beispielsweise beruft sich auf die Fürsorgepflicht gegenüber dem Fetus und lehnt bis dato den vom Europarat vorgeschlagenen Einschluss schwangerer Frauen in klinische Studien ab. – Für diesen Hinweis danke ich Frau Dr. A. Doerries (Hannover).

Wesen ist, oder dass die Frau in ihrer Entscheidungsfähigkeit durch die Schwangerschaft grundsätzlich eingeschränkt ist. Dass der Fetus kein von der Frau völlig unabhängiges Wesen ist, liegt m. E. in der Natur der Sache. Seine Existenz ist bis zur Geburt ohne die Frau schlechthin unmöglich. Der Philosoph Gerhardt lehnt es zwar ab, den Fetus als Organ der Mutter zu bezeichnen, weist aber darauf hin, dass der Embryo zum Stoffwechsel der Frau gehört, „von deren physischer Substanz er zehrt [...]“ ([21] S. 44); bei der Medizinethikerin Wiesemann wird er bis zur Geburt als „unverändert räumlicher und funktioneller Teil des Leibes seiner Mutter“ angesehen ([46] S. 76). Auf den zweiten Punkt, nämlich die Frage nach der grundsätzlichen Entscheidungsfähigkeit einer schwangeren Frau, nehme ich im nächsten Kapitel Bezug.

### Zweiter Kernkonflikt: Klassifikation schwangerer Frauen als vulnerable Gruppe

Die Klassifizierung als vulnerable Gruppe wird, z. B. in der Helsinki Deklaration und den Leitlinien der „Good Clinical Practice“, vorgenommen, wenn Menschen durch ein spezifisches Charakteristikum besonderen Schutzes vor potenziell schädigenden Eingriffen anderer bedürfen. Das kann vorkommen bei A) *eingeschränkter Entscheidungsfähigkeit* und/oder B) *erhöhtem Risiko der Ausbeutung*. Im Folgenden wird geprüft, ob diese für Vulnerabilität konstituierenden Merkmale bei der schwangeren Frau gegeben sind.

#### A) *Eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit konstitutiv für Vulnerabilität?*

Die Schwierigkeit bei der Beurteilung dieser Frage besteht in der „doppelten Einheit“ von Frau und Fetus. Um eine klare Strukturierung in der Lösung der Frage nach der Einwilligungsfähigkeit vornehmen zu können, sollen Frau und Fetus zunächst – trotz aller Kritik daran – als zwei getrennt zu untersuchende, eigenständige Entitäten dargestellt werden:

*Möglichkeit 1: Einschränkung der Einwilligungsfähigkeit bezieht sich auf die Frau*  
*Möglichkeit 2: Einschränkung der Einwilligungsfähigkeit bezieht sich auf den Fetus*

Zu Möglichkeit 1: So absurd die erste Möglichkeit klingen mag, diese Position wird vertreten, wenn gegen Forschung an schwangeren Frauen mit Worten argumentiert wird, wie: „Letztere können die Konsequenzen einer experimentellen Therapie im Unterschied zu den Experten nicht hinreichend beurteilen“ [8]. Warum aber sollte eine Frau nach angemessener Aufklärung und Erläuterung aller Unwägbarkeiten und Risiken nicht in der Lage sein, eine vernünftige Entscheidung treffen zu können? Einer nichtschwangeren Frau oder einem Mann traut man eine vernünftige Entscheidung in vergleichbaren Situationen schließlich zu. Wie die Interviews zeigen, trägt das Gefühl der doppelten Verantwortung zudem sogar eher noch dazu bei, gründlicher, reflektierter und als Konsequenz vielleicht auch zögerlicher und vorsichtiger zu entscheiden. Keinesfalls lassen sich jedoch Anhaltspunkte dafür erkennen, dass eine Frau *durch den Zustand der Schwangerschaft* grundsätzlich in ihrer Abwägungsfähigkeit eingeschränkt sei.

Zu Möglichkeit 2: Die zweite Möglichkeit der fraglichen Konstitution schwangerer Frauen als vulnerabel argumentiert mit der Nichteinwilligungsfähigkeit des Fetus. Ich möchte hier jedoch weiterfragen nach dem mutmaßlichen Willen des Fetus. Kann er überhaupt einen mutmaßlichen Willen haben, wenn er noch nie als Person auf der Welt war? Analog zur Diskussion über die Entscheidungsfähigkeit erfolgt auch in diesem Punkt erst nach Klärung der Grundfrage der „Zuständigkeit“ über den Fetus die Lösung weiterer Fragen. Wird die Zuständigkeit in die Hände der Eltern oder unabhängiger Instanzen gelegt, wird der mutmaßliche Wille des Fetus berücksichtigt, also greift die internationale forschungsethische Regelung bei Forschung an Nichteinwilligungsfähigen. Werden Entscheidungen

über den Fetus jedoch in die alleinige Zuständigkeit der Frau gelegt, gibt es – wenn der Fetus als Teil der Mutter angesehen wird – keine nichteinwilligungsfähige Partei mehr, so lange die Frau als voll entscheidungsfähig betrachtet werden kann.

### *B) Erhöhtes Risiko der Ausbeutung konstitutiv für Vulnerabilität*

Mögliche Gründe für ein erhöhtes Risiko der Ausbeutung können Abhängigkeiten aller Arten sein, etwa ein prekärer finanzieller oder sozialer Status, eine eventuelle Einschränkung durch freiheitsbegrenzende Maßnahmen oder auch fehlende Sprachkenntnisse. Selbstverständlich können alle genannten Gründe *auch* auf eine schwangere Frau zutreffen, jedoch nicht *aufgrund* der Tatsache, dass sie schwanger ist. Diese Argumentation begründet eine *situationsbedingte* Vulnerabilität aber keine *schwangerschaftsbedingte*.

Eine weitere Möglichkeit für Abhängigkeitsverhältnisse und damit für die Klassifizierung der Schwangeren als vulnerabel könnte sich aus einem erhöhten moralischen Druck entwickeln. Die Frauen formulierten in meinen Interviews ihren unumstößlichen Willen, dem Fetus Gutes zu tun, häufig in einem bestimmten Verhältnis zu ihren eigenen Bedürfnissen und stellten diese fast selbstverständlich hinten an, nahmen sogar extreme Unannehmlichkeiten in Kauf. Würde also beispielsweise mit besonders hohem angenommenen Nutzen für den Fetus für die Teilnahme an einer Studie „geworben“ werden, wäre es daher denkbar, dass Frauen sich in guter Absicht, aber vorschnell und unangemessen für die Teilnahme an einer Studie entscheiden könnten. Damit ist zwar eine schwangerschaftsspezifische Vulnerabilität aufgedeckt worden, doch ist auch diese Vulnerabilität kein Kriterium, schwangere Frauen *grundsätzlich* von Studien auszuschließen. Stets unverzichtbare Bedingung für alle Studien ist die präzise, umfassende und verständliche Aufklärung der Frau und die Gewährleistung einer optimalen Einhaltung der GCP-Standards.

### **Zentrale Frage: Die Entscheidungszuständigkeit über den Fetus**

In Bezug auf die Frage nach speziellen Bedingungen, unter denen Studien an Schwangeren durchgeführt werden dürfen, ist die Verständigung über die Frage, wem der Fetus „zugehörig“ ist, von zentraler Bedeutung. Wie oben erwähnt, sind folgende drei Möglichkeiten denkbar:

- a) Entscheidungen über den Fetus liegen in der alleinigen Zuständigkeit der Frau
- b) Entscheidungszuständigkeit liegt bei den Eltern
- c) Fetus als zukünftige – „noch niemandem angehörige“ – Person, über die auch andere Instanzen befugt sind zu urteilen

zu a) Die Frage, wer über das fetale Wohlergehen entscheidet, ist seit Jahren Gegenstand biomedizinethischer Diskussionen. Klassisches Beispiel für die Zuständigkeitsdebatte über den Fetus ist die langjährige Debatte über Schwangerschaftsabbruch, aber auch Diskussionen um Stammzellforschung werfen diese Frage auf (vgl. [14]). Vor allem aus feministischer Perspektive wird die durch technische Errungenschaften herbeigeführte, jedoch unnatürliche konzeptuelle Auseinanderdividierung von Frau und Fetus kritisiert. Dabei wird für eine Rückbesinnung auf die Einheit von Frau und Ungeborenem und für die Zuständigkeit der Frau über jegliche Entscheidungen, die den Fetus betreffen, plädiert [18, 36, 40, 41]. Glantz, Professor für Gesundheitsrecht der Boston University of Public Health unterstreicht, dass das US-amerikanische Recht vorsieht, die Entscheidungszuständigkeit über den Fetus allein bei der Frau zu belassen, bemängelt aber die tatsächliche Umsetzung dieser Regelung [22]. Die Leitlinien der CIOMS setzen diesen Ansatz sehr konsequent um und legen die Zuständigkeit über die Entscheidungen fast gänzlich in die Hände der Frau [10].

zu b) Anders stellt sich die Situation dar, wenn der Fetus dem Status nach ei-

nem Neugeborenen gleichgesetzt würde. Damit wird er zu einem nichteinwilligungsfähigen Studienteilnehmer, über dessen mutmaßlichen Willen die Eltern gemeinsam entscheiden – sofern ein Vater des Kindes erreichbar und entscheidungsfähig ist. Zwar spricht für diese Strategie, dass der Vater ebenso wie die Mutter an der Zeugung des ungeborenen Kindes beteiligt ist und zu Recht ein Mitspracherecht über dessen Belange haben sollte. Ob dieses Mitspracherecht jedoch rechtlich bindend sein müsse, ist fraglich, zumal die Frau allein in Einheit mit dem Fetus die Probandin der Studie darstellt; und selbst wenn man von Frau und Fetus als entkoppelte Parteien ausgeht, *Mit*probandin der Studie ist. Insgesamt sprechen keine überzeugenden Argumente dafür, beiden Menschen, weil sie zu gleichen Teilen an der Zeugung beteiligt waren, gleiche Entscheidungsrechte über den Fetus einzuräumen, der notwendigerweise mit dem Mutterleib verbunden in einem einzigartigen Verhältnis mit der Mutter steht. Somit wird diese Variante verworfen.

zu c) Allein aufgrund der natürlichen und anatomischen Verbundenheit zwischen Frau und Fetus, ohne die der Fetus nicht existieren kann, ist es nicht plausibel, die Frau der Entscheidungszuständigkeit über den Fetus zu entheben und diese in die Hände externer Instanzen zu legen. In bestimmten Fällen, beispielsweise wenn die Entscheidungsfähigkeit der Frau eingeschränkt ist, kann es jedoch durchaus geboten sein, restriktive Bedingungen in Bezug auf die Teilnahme an Medikamentenstudien aufzustellen. So wäre es unter den genannten Prämissen ethisch nicht zu rechtfertigen, eine Studie an Frauen durchzuführen, die die Sprache der Studienleiter nicht oder nur unzureichend sprechen oder die sich womöglich in einer Situation finanzieller Abhängigkeit befinden und sich aus diesen Gründen Vorteile durch eine Teilnahme erhoffen. Werden jedoch alle Kriterien des „informed consent“ und der GCP eingehalten, gibt es wenige Situationen, in denen eine Einschränkung geboten

erscheint, denn nach dem geltenden forschungsethischen Standard sollte eine offensichtlich vulnerable Situation – z. B. die einer komatösen schwangeren Frau – ohnehin bereits geregelt sein.

## Antwort auf meine Forschungsfragen

Meine Forschungsfragen A) *Sind Studien an schwangeren Frauen zu rechtfertigen?* und B) *Wenn ja, unter welchen Bedingungen?* können an dieser Stelle beantwortet werden.

Zu A) Aufgrund der Ergebnisse aus den vorangegangenen Kapiteln kann diese Frage eindeutig mit „Ja“ beantwortet werden. Es wurde gezeigt, dass Studien an schwangeren Frauen nicht nur zu rechtfertigen, sondern sogar geboten sind, um die Arzneimittelversorgung schwangerer Frauen zu verbessern. Um der berechtigten Forderung nach klinischen Studien nachzukommen, ist es notwendig, auf gesetzlicher Ebene umzudenken und unter Studienleitern und in der Pharmaindustrie das Forschungsinteresse zu fördern. Dabei muss stets die oberste Prämisse sein, die medikamentöse Versorgung schwangerer Frauen zu verbessern und sie selbstverständlich „einschließlich“ Fetus gemäß GCP-Leitlinien zu behandeln. Ich möchte betonen, dass eine Änderung im Denken und Handeln bis hierhin, also ohne überhaupt über die problematischen Studientypen zu diskutieren, bereits Wesentliches zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie von Krankheiten in der Schwangerschaft bewirken könnte.

Ein Sonderfall besteht in der Durchführung fremdnütziger Studien und RCT's, die ein für den Gebrauch in der Schwangerschaft völlig neues Medikament an schwangeren Frauen in frühen Phasen testen, womit die Frage B) nach den Bedingungen der Studien an schwangeren Frauen gestellt wird. Ich habe nach der Erörterung der beiden zentralen Themen der *Entscheidungszuständigkeit* und der *Vulnerabilität* die Grundfrage nach der *Entscheidungszuständigkeit über den Fetus* ge-

stellt. Je nachdem, wie diese letzte Frage beantwortet wird, ergeben sich unterschiedliche Einschätzungen in Bezug auf die moralische Legitimität der Studien. Dafür habe ich drei verschiedene Modelle angedeutet. Die drei Modelle gehen von einem fundamental unterschiedlichen Verständnis der Zuständigkeit über den Fetus aus. Dennoch, da mögliche Einschränkungen ohnehin nur bei Studien mit höherem Risikoprofil begründbar wären, bieten alle drei Modelle gute Möglichkeiten zur Verbesserung in Hinblick auf die gegenwärtige therapeutische Versorgung während der Schwangerschaft.

Es ist dringend geboten, das therapeutische Dilemma in der Schwangerschaft nicht bloß als gegeben hinzunehmen, sondern Kooperationen mit allen beteiligten Gruppen anzustreben und Strategien zu entwickeln, die zur Verbesserung der medikamentösen Versorgung schwangerer Frauen beitragen. Ein in Deutschland wichtiger und notwendiger Schritt in diese Richtung ist die wissenschaftliche und öffentliche Auseinandersetzung mit der Problematik der unzureichend geprüften Arzneimittelversorgung schwangerer Frauen, *auch unter Einbeziehung der Frauen selber*, um dann z. B. mithilfe von Metaanalysen der bereits vorhandenen Daten, bzw. von Bedarfsanalysen der ausstehenden Arzneimittelstudien durch sinnvolle Arzneimittelstudien valide Daten zu gewinnen.

### Anschrift

**Verina Wild**

Ev. Waldkrankenhaus Spandau  
 Stadtrandstraße 555–561  
 13589 Berlin  
 E-Mail: verina.wild@gmail.com

### Literatur

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (1999) Committee on Ethics. ACOG committee opinion. Ethical considerations in research involving pregnant women. Number 213, November 1998. *Int J Gynaecol Obstet* 65:93–96

2. Akbari A (2004) Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 111:192
3. Anderson C (1994) Panel backs pregnant women in trials. *Science* 263:1216
4. BAG (2006) Bundesamt für Gesundheit: Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz) <http://www.bag.admin.ch/humanforsch/aktuell/d/index.htm>
5. Beauchamp T, Childress J (2001) *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press, New York
6. Biller-Andorno N, Wild V (2003) Arzneimittelforschung an Schwangeren: Besonderer Schutz – aber kein Ausschluss aus der Forschung. *Dtsch Abl* 100:A-970
7. Biller-Andorno N, Wild V (2003) Zwischen Protektion und Protektionismus – medizinethische Überlegungen zur Teilnahme schwangerer Frauen an klinischen Studien. In: Wiesemann C, Dörries A, Wolfslast G, Simon A, (eds) *Das Kind als Patient*. Frankfurt/M: Campus Verlag, pp 302–320
8. Bobbert M (2004) Gutachten „Probanden- und Patientenschutz in der medizinischen Forschung“ erstellt im Auftrag der Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“ des Deutschen Bundestages
9. Brody BA (1998) Women of Childbearing Potential and Pregnant Women as Research Subjects. In: *The Ethics of Biomedical Research: An International Perspective*. Brody BA (ed) Oxford University Press, New York, pp 189–192
10. CIOMS (2002) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects [http://www.cioms.ch/frame\\_guidelines\\_nov\\_2002.htm](http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm)
11. Clementi M, Di Gianantonio E, Ornoy A (2002) Teratology information services in Europe and their contribution to the prevention of congenital anomalies. *Community Genet* 5:8–12
12. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL et al (1994) Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group*. *N Engl J Med* 331:1173–1180
13. Czeizel AE (1999) The role of pharmacoepidemiology in pharmacovigilance: rational drug use in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 8 Suppl 1:S55–S61
14. Damschen G, Schönecker D (Hrsg) (2003) *Der moralische Status menschlicher Embryonen. Argumente pro und contra Spezies-, Kontinuums-, Identitäts- und Potentialitätsargument*. Walter de Gruyter, Berlin
15. De Swiet M, Lightstone L (2004) Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 111:191–192
16. DHHS (2005) Code of Federal Regulations <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>: United States Department of Health and Human Services
17. Dudenhausen JW (2005) Forschung an Schwangeren [http://www.bundestag.de/parlament/gremien/kommissionen/archiv15/ethik\\_med/anhörungen1/05\\_04\\_18\\_probanden-schutz/protokollanlage07.pdf](http://www.bundestag.de/parlament/gremien/kommissionen/archiv15/ethik_med/anhörungen1/05_04_18_probanden-schutz/protokollanlage07.pdf)
18. Duden B (1994) *Der Frauenleib als öffentlicher Ort. Vom Missbrauch des Begriffs Leben*. dtv, München
19. Europarat (2005) Zusatzprotokoll zum Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Word/195.doc>

20. FDA (1977) Women of Childbearing Potential. In: General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs. HEW Publication No. (FDA) 77-3040
21. Gerhardt V (2001) Der Mensch wird geboren – Kleine Apologie der Humanität. CH Beck, München
22. Glantz LH (2000) Pregnancy and informed consent to research. *J Am Med Womens Assoc* 55:263–264
23. Haramburu F (2000) Good and bad drug prescription in pregnancy. *Lancet* 356:1704
24. Irl C, Hasford J (1997) The PEGASUS project – a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. PEGASUS Study Group. *Int J Clin Pharmacol Ther* 35: 572–576
25. Koren G, Pastuszak A, Ito S (1998) Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 338:1128–1137
26. Kosenow W, Pfeiffer RA (1960) Micromelia, haemangioma und duodenal stenosis exhibit. Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrie, Kassel
27. Küpper C (1998) Informationssystem liefert Entscheidungshilfen für den Arzt. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. *Fortschr Med* 116:36–37
28. Lenk C, Radenbach K, Dahl M, Wiesemann C (2004) Non-Therapeutic Research with Minors: How Do Chairpersons of German Research Ethics Committees Decide? *Journal of Medical Ethics* 30:85–87
29. Lupton MG, Williams DJ (2004) The ethics of research on pregnant women: is maternal consent sufficient? *Bjog* 111:1307–1312
30. Macklin R (1994) Reversing the presumption: the IOM report on women in health research. *J Am Med Womens Assoc* 49:113–116
31. Maio G (2001) Zur Ethik der fremdnützigen Forschung an Kindern. *Zeitschrift für Medizinische Ethik* 47:177–191
32. Mastroianni AC, Faden R, Federman D (1994) Women and Health Research: Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies. National Academy Press, Washington DC
33. McBride WG (1977) Thalidomide Embryopathy. *Teratology* 16:79–82
34. Merkatz RB (1994) FDA: making a difference in women's health. *J Am Med Womens Assoc* 49:117–121
35. Merkatz RB, Temple R, Subel S, Feiden K, Kessler DA (1993) Women in clinical trials of new drugs. A change in Food and Drug Administration policy. The Working Group on Women in Clinical Trials. *N Engl J Med* 329:292–296
36. Meyer CL (1997) The Wandering Uterus: Politics and the Reproductive Rights of Women. New York University Press, New York and London
37. Müller-Oerlinghausen B (2003) Die Rolle der Ärzteschaft bei der Aufklärung der Contergannebenwirkungen und die Auswirkung auf die deutsche Arzneimittelgesetzgebung. Die Contergankatastrophe – Eine Bilanz nach 40 Jahren. Deutsches Orthopädisches Geschichts- und Forschungsmuseum, Frankfurt/M
38. Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin (NEM) (2001) Guidelines for the inclusion of women in medical research – gender as a variable in all medical research <http://www.etikkom.no/HvemErVi>
39. Schäfer C, Spielmann H, Vetter K (2004) Liberalisierung nicht erforderlich. *Themen der Zeit* 4:A165–166
40. Schindler E (1990) Gläserne Gebärmütter: Vorgeburtliche Diagnostik – Fluch oder Segen. Fischer-Taschenbuch-Verlag, Frankfurt/M
41. Schneider I (1995) Föten – Der neue medizinische Rohstoff. Campus, Frankfurt/M
42. Strevens H, Wide-Swensson D, Grubb A, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, Nyengaard JR, Torffvit O, Willner J, Olsen S (2003) Serum cystatin C reflects glomerular endotheliosis in normal, hypertensive and preeclamptic pregnancies. *BJOG* 110:825–830
43. Thornton J (2004) Editor's note. *BJOG* 111:195
44. Warkany J (1979) The medical profession and congenital malformations (1900–1979). *Teratology* 20:201–204
45. Wiedemann HR (1961) Hinweis auf eine derzeitige Häufung hypo- und aplastischer Fehlbildungen der Gliedmaßen. *Med Welt* 12 (1863)
46. Wiesemann C (2006) Von der Verantwortung, ein Kind zu bekommen – Eine Ethik der Elternschaft. CH Beck, München
47. Wilson JG (1979) The evolution of teratological testing. *Teratology* 20:205–211
48. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarín D, Frank E (1999) Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *Jama* 282:1264–1269