

Vulnerabilität im Hinblick auf den Einschluss in klinische Prüfungen mit Arzneimitteln

Konzept der Vulnerabilität: Erwägungen zur Anwendbarkeit auf Geflüchtete

Vulnerable Gruppen in der klinischen Forschung stehen unter besonderer Beobachtung. In den Forschungsrichtlinien wurden ethische Grundsätze festgelegt, um besonders gefährdete Personen in klinischen Studien zu schützen. Zu den vulnerablen Gruppen zählen u.a. Minderjährige, Demenzkranke, psychiatrische Patienten, Notfallpatienten und schwangere Frauen. Der Begriff der Geflüchteten findet sich selten in diesem Zusammenhang. Jedoch stehen Geflüchtete im Gastland immer noch am Rand der Gesellschaft, beherrschen oft die Sprache nicht und aufgrund des unsicheren Aufenthaltsstatus entstehen vermeintliche Abhängigkeiten des Geflüchteten von der Ärztin bzw. vom Arzt. Nachfolgend soll aufgezeigt werden, inwiefern das Konzept der Vulnerabilität auch auf Geflüchtete beim Einschluss in klinische Studien angewandt werden kann und was dabei beachtet werden sollte.

| Susanne Ellinger



Einleitung

Schaut man sich die Asylantragszahlen in Deutschland an, sieht man, dass ab 2015 ein Anstieg von Geflüchteten zu verzeichnen ist, die den Schritt in eine neue Heimat gewagt haben. 2016 wurde dann ein Höhepunkt mit 750.000 Geflüchteten in Deutschland erreicht. Hintergründe für eine Flucht sind in den meisten Fällen Krieg im Heimatland, aber auch Hunger, Naturkatastrophen, Verfolgung [1]. Die Länder, aus denen die meisten Geflüchteten kommen, sind Syrien, Afghanistan, Irak/Iran, aber auch afrikanische Länder [2] und seit einem Jahr auch aus der Ukraine.

In einem Bericht der WHO zur Gesundheit von Geflüchteten heißt es, dass Infektionskrankheiten die häufigsten gesundheitlichen Probleme der Geflüchteten darstellen. Gründe hierfür sind meist die schlechten hygienischen Verhältnisse auf der Flucht, Mangelernährung und unzureichender Impfschutz [3].

Sie bringen aber auch Krankheiten mit, deren Prävalenz in ihrer Heimat liegt, z. B. die Hämoglobinopathien, wie die Sichelzellerkrankung und die Thalassämie, die be-

Dokument	Wortlaut	Personengruppen	Begründung Vulnerabilität
Deklaration von Helsinki [5]	<p>Vulnerable Gruppen und Einzelpersonen</p> <p>„19. Einige Gruppen und Einzelpersonen sind besonders vulnerabel [...] Alle vulnerablen Gruppen und Einzelpersonen sollten besonders bedachten Schutz erhalten.“</p> <p>20. Medizinische Forschung mit einer vulnerablen Gruppe ist nur gerechtfertigt, wenn das Forschungsvorhaben auf die gesundheitlichen Bedürfnisse oder Prioritäten dieser Gruppe reagiert und das Forschungsvorhaben nicht an einer nicht-vulnerablen Gruppe durchgeführt werden kann. [...]“</p>	Einige Gruppen und Einzelpersonen	[...] können mit größerer Wahrscheinlichkeit ungerecht behandelt oder zusätzlich geschädigt werden.
Verordnung (EU) 536/2014 [6]	<p><i>Artikel 10</i></p> <p>Besondere Berücksichtigung schutzbedürftiger Bevölkerungsgruppen</p> <p>(1) „[...] Minderjährige, wird bei der Bewertung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung pädiatrisches Fachwissen herangezogen [...].“</p> <p>(2) „[...] nicht-einwilligungsfähige Personen, wird bei der Bewertung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung Fachwissen zu der spezifischen Erkrankung oder der betreffenden Patientengruppe herangezogen [...].“</p> <p>(3) „[...] schwangere oder stillende Frauen, wird bei der Bewertung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung das Fachwissen zum betreffenden gesundheitlichen Problem [...] besonders berücksichtigt.“</p> <p>(4) „[...] spezifische Gruppen oder Untergruppen von Prüfungsteilnehmern [...] gegebenenfalls insbesondere bei der Bewertung des Antrags auf Genehmigung dieser klinischen Prüfung Fachwissen zu den durch die betreffenden Prüfungsteilnehmer repräsentierten Bevölkerungsgruppen besonders berücksichtigt.“</p>	Minderjährige, nicht-einwilligungsfähige Personen, schwangere oder stillende Frauen, spezifische Gruppen oder Untergruppen von Prüfungsteilnehmern	Begründung für Minderjährige und nicht-einwilligungsfähige Personen. [...] sind nicht in der Lage, Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen. Zu den anderen Gruppen keine Begründung
Richtlinie 2001/20 EG [7]	<p>(3) „Personen, die nicht rechtswirksam in eine klinische Prüfung einwilligen können, [...] Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe [...]“.</p> <p>(4) „Bei sonstigen nicht-einwilligungsfähigen Personen [...] sollte die Einbeziehung in klinische Prüfungen noch restriktiver erfolgen.“</p>	Kinder, nicht-einwilligungsfähige Personen (z.B. Demenzkranke, psychiatrische Patienten)	Keine rechtswirksame Einwilligung möglich
Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis E6 (ICH-GCP) [8]	<p>Schutzbedürftige Prüfungsteilnehmer</p> <p>„1.61 <i>Vulnerable Subjects</i></p> <p>Individuals whose willingness to volunteer in a clinical trial may be unduly influenced [...]“</p> <p>(Personen, deren Bereitschaft zur freiwilligen Teilnahme an einer klinischen Prüfung unangemessen beeinflusst werden kann [...].)</p>	Medizin-, Pharmazie-, Zahnmedizinstudenten und Lehrschwestern, untergeordnetes Krankenhaus- und Laborpersonal, Angestellte der pharmazeutischen Industrie, Angehörige der Streitkräfte, auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt verwahrte Personen bzw. Häftlinge. Patienten mit unheilbaren Krankheiten, Personen in Pflegeheimen, Arbeitslose, Mittellose, Patient_innen in Notfallsituationen, ethnische Minderheiten, Obdachlose, Nomaden, Flüchtlinge, Minderjährige, nicht einwilligungsfähige Personen	Mögliche Beeinflussung durch andere Personen

Tabelle 1: Vergleich Vulnerabilität in den Regularien

sonders im Nahen Osten, Mittelmeerraum und Afrika vorkommen. Diese Erkrankungen kommen ursprünglich in Deutschland nicht vor und haben seit der Flüchtlingskrise 2015/16 stark zugenommen [4]. Der einzig kurative Ansatz für diese Erkrankungen ist eine Stammzelltransplantation.

Aufgrund der gestiegenen Zahlen von derart Erkrankten in Deutschland wurde die Forschung intensiviert und es gibt viele Sponsoren, die klinische Studien in diesem Bereich durchführen wollen. Eine Herausforderung dabei stellt aber der Einschluss von Geflüchteten mit solchen Erkrankungen dar, da die Zugehörigkeit zu einer vulnerablen Gruppe bei vielen Studien ein Ausschlusskriterium darstellt und es hier vermehrt zu Diskussionen kommt, ob Geflüchtete diesen Status „vulnerable Patienten“ besitzen.

Wenn man an vulnerable Gruppen in der klinischen Forschung denkt, denkt man primär an Minderjährige, demenz- bzw. psychisch Erkrankte, Patienten in Notfallsituationen sowie schwangere Frauen – doch wie sieht es mit Geflüchteten aus?

Aus dieser Überlegung heraus wurde von der Autorin im Rahmen einer Projektarbeit untersucht, inwiefern das Konzept der Vulnerabilität auch auf Geflüchtete beim Einschluss in klinische Studien angewandt werden kann und was bei einem Einschluss beachtet werden sollte.

Durchsicht der rechtsverbindlichen Regularien

Die Durchführung von klinischen Prüfungen ist rechtsverbindlich reguliert und reglementiert. Insofern wurden für diese Untersuchung zuerst die entsprechenden Regularien angeschaut und untereinander verglichen. Einzelheiten dazu bietet die Tabelle 1.

Literaturrecherche

Aus wissenschaftlichen Publikationen zum Thema „vulnerable

Gruppen in der klinischen Forschung“ wurden im ersten Schritt die Besonderheiten bzw. die Herausforderungen beim Einschluss vulnerabler Patienten und Probanden in klinische Prüfungen herausgearbeitet. Die Probleme, die Geflüchtete haben, wurden im zweiten Schritt in einer weiteren Literaturrecherche eruiert.

Jede einzelne der gefundenen Begründungen für das Vorliegen von Vulnerabilität bei einer Gruppe sowohl in den Regularien als auch in der wissenschaftlichen Literatur wurde im Anschluss in den Kontext zu Geflüchteten gebracht. Dabei konnten auch Vulnerabilitätskriterien Geflüchteten zugeordnet werden. Diese sind wie folgt:

Sozioökonomisch: In der Literatur als vulnerabel genannt sind u. a. Personen mit psychotischen Störungen, die aufgrund ihrer Symptome unter Ausgrenzung leiden. Geflüchtete stehen oft ebenso sozioökonomisch am Rande der Gesellschaft und erleben häufig Ausgrenzungen, sodass man hier eine Parallele ziehen kann, wenngleich eine psychotische Störung bei Geflüchteten nicht pauschal angenommen werden. ICH-GCP [8] nennt Mittellose als vulnerable Personengruppe. Hintergrund ist, dass aufgrund der Armut eine Abhängigkeit vorliegen könnte.

Nicht verstehen der Aufklärung: Das Argument, die Aufklärung über die Studie könnte vom Patienten nicht hinreichend verstanden werden, wird klassischerweise bei Minderjährigen angebracht, wobei das Alter und die geistige Reife bei Kindern entscheidend ist und daher ein vorübergehendes Kriterium für Vulnerabilität darstellt. Bei Geflüchteten ist die Sprache das Problem für eventuell fehlendes Verständnis. Daher sollten Dolmetscher eingesetzt werden, die die Hintergründe der Studie so vermitteln sollten, dass sie verstanden werden. Das Problem dabei ist: Wie kann der Arzt nachprüfen, ob ein Verständnis vorliegt.

Abhängigkeit: Auch hinsichtlich einer Abhängigkeit sind wiederum Minderjährige zu nennen, wobei

hier eine Abhängigkeit der Kinder von ihren Eltern vorliegt und die Eltern wiederum abhängig von den Ärzten sind. Aber auch psychisch Erkrankte bzw. demente Personen sowie Notfallpatienten weisen eine Abhängigkeit auf. Vergleicht man diese Positionen mit Geflüchteten, wird klar, dass sie sich ebenfalls in einer Abhängigkeit befinden können – zum einen eine Abhängigkeit vom Arzt und zum anderen eine Abhängigkeit vom Dolmetscher. In ICH-GCP [8] wird explizit darauf hingewiesen, dass bei Abhängigkeiten die Gefahr einer möglichen Beeinflussung besteht und daher besondere Vorsicht zu walten hat.

Fehlendes autonomes Handeln/fragliche Freiwilligkeit: Für die informierte Zustimmung zur Teilnahme an einer klinischen Studie (Informed Consent – IC) ist Freiwilligkeit eine wichtige Voraussetzung. Tom L. Beauchamp und James F. Childress haben 2009 [9] in ihren Grundsätzen der biomedizinischen Ethik das Prinzip des Selbstbestimmungsrechts definiert. Dieses besagt, dass eine Teilnahme an klinischer Forschung absolut freiwillig und ohne Zwang zu erfolgen hat und die Personen als autonom zu betrachten sind. Die Freiwilligkeit beruht dabei auf der Annahme, dass zum einen eine ausreichende Aufklärung erfolgt ist, dass diese vollständig verstanden wurde und dass eine aktive Zustimmung erfolgt.

Hier ist bei Geflüchteten das Problem der Verständigung vorliegend, sodass nicht sicher davon ausgegangen werden kann, dass die Aufklärung vollumfänglich verstanden wurde, und somit fraglich bleibt, ob die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie voll informiert erfolgt.

Fazit

Aus Sicht der klinischen Forschung ist das Konzept der Vulnerabilität bei Geflüchteten widersprüchlicher Natur. Zum einen zählen Geflüchtete gemäß ICH-GCP [8] zu den vulnerablen Gruppen und es

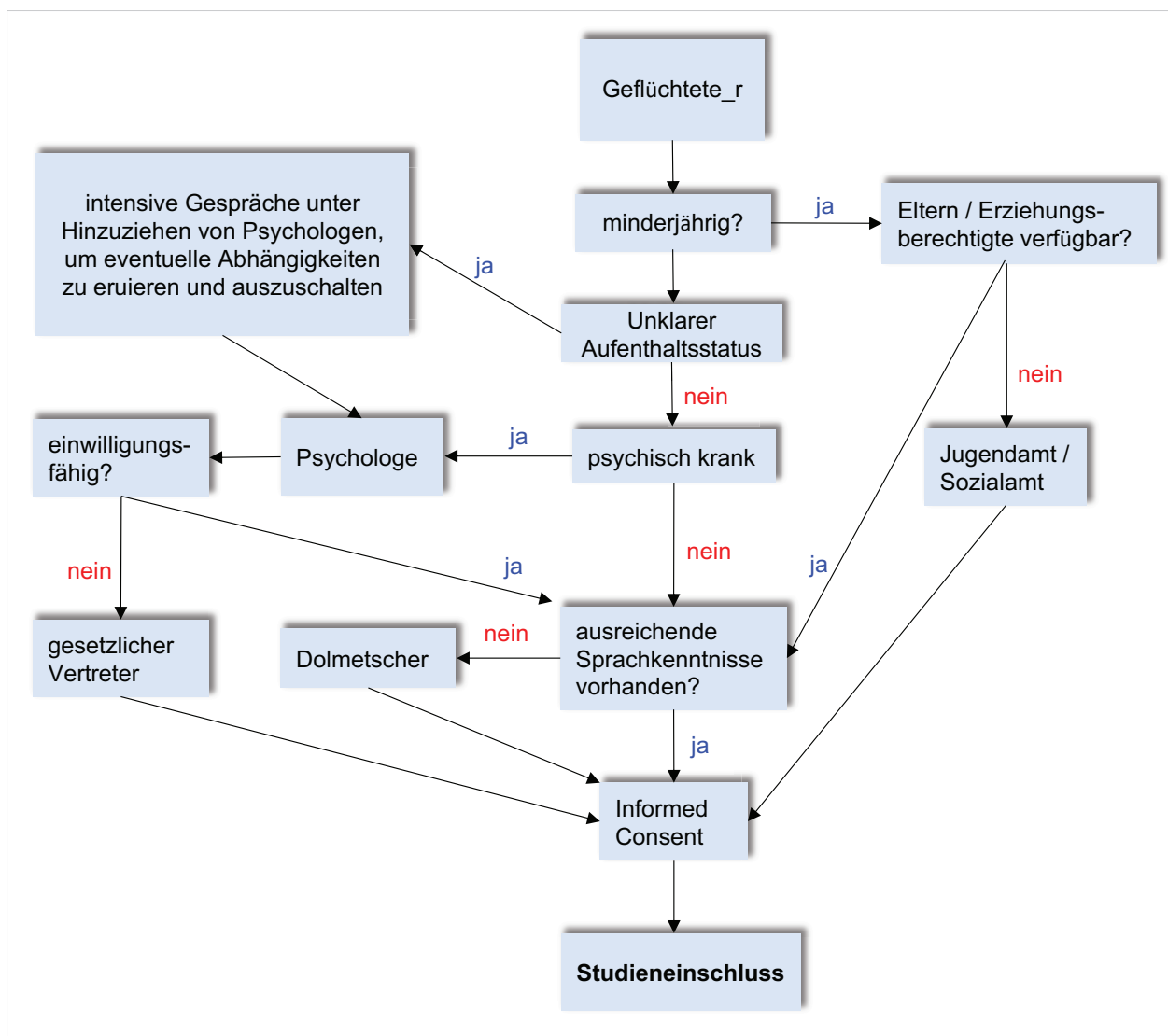


Abbildung 1: Prozess des Studieneinschlusses von Geflüchteten [eigene Darstellung]

wird zusätzlicher Schutz gefordert. Zum anderen ist im Vergleich mit anderen vulnerablen Gruppen die Anwendung in der Praxis schwierig.

Vergleicht man Geflüchtete mit anderen vulnerablen Gruppen, fällt beim ersten Blick auf, dass die Begründungen für Vulnerabilität häufig auf Geflüchtete angewendet werden können. Schaut man sich die Begründungen näher an und bringt diese in Zusammenhang mit den von Beauchamp und Childress [9] entwickelten ethischen Grundsätzen (speziell die Autonomie), wird klar, dass eine universale Geltung der Vulnerabilität bei dieser Gruppe nicht so einfach ist (Beauchamp und Childress 2009).

Eine generelle Anwendbarkeit des Konzepts würde zu einem „Überbehütetsein“ und damit zu

einem häufigen Ausschluss von Geflüchteten von klinischer Forschung führen, da die Klassifizierung von Geflüchteten als vulnerable Gruppe die Assoziation hervorruft, dass Geflüchtete nicht selbstbestimmt handeln könnten.

Werden Geflüchtete jedoch als nicht schutzbedürftig angesehen, werden möglicherweise nicht die notwendigen Vorkehrungen getroffen, um diese Personengruppe zu schützen.

Samia Hurst, eine Schweizer Bioethikerin, hat Vulnerabilität definiert als eine erkennbar erhöhte Wahrscheinlichkeit, zusätzliche oder größere Verletzungen zu erleiden [10]. Legt man die Definition von Hurst zugrunde, muss das Anwenden des Konzeptes der Vulnerabilität auf Geflüchtete bejaht

werden, da Geflüchtete eine erkennbar erhöhte Wahrscheinlichkeit mitbringen, Verletzungen zu erleiden.

Nach Analyse der in den Regularien und der Literatur gefundenen Begründungen für Vulnerabilität gewinnt man die Auffassung, dass eine generelle Eingruppierung von Geflüchteten als vulnerable Gruppe nicht zielführend ist. Dies beruht auf der Annahme, dass damit die Autonomie dieser Personengruppe infrage gestellt wird. Beauchamp und Childress nennen ihr Prinzip der Autonomie nicht ohne Grund „Respekt vor der Autonomie“. Darin eingeschlossen sind Menschen, die aktuell nicht in der Lage sind, ihre Autonomie auszuüben [9].

Einfacher gestaltet sich die Frage, was bei einem Einschluss von Ge-

flüchteten in klinische Prüfungen beachtet werden sollte.

Hier ist zunächst der Einsatz von gut geschulten Dolmetschern wichtig. Das Sensibilisieren der einschließenden Ärzte für die spezielle Situation spielt eine ebenso große Rolle wie der Einsatz von Psychologen. Die jeweilige Lage, in der sich jeder einzelne der Geflüchteten befindet, muss ermittelt werden, um die weiteren Schritte darauf abstimmen zu können. Abbildung 1 zeigt einen Flowchart, wie der Einschlussprozess von Geflüchteten aussehen könnte und was alles dabei zu beachten ist.

Das behutsame Zusammenspiel von Forschern und Geflüchteten ist von allergrößter Bedeutung, um den Bedürfnissen von Geflüchteten ohne den Verlust oder die Einschränkung ihrer Autonomie gerecht zu werden. Dies kann auf der Basis gegenseitigen Vertrauens gelingen.

Die Umsetzung in die Praxis erfordert viele Überlegungen und ausreichend Zeit. Dabei ist zu hoffen, dass sich die Forscher ihrer Verantwortung bewusst sind. I

Literatur

- [1] UNO Flüchtlingshilfe Deutschland für den UNHCR (United Nations High Commissioner for Refugees): Informationen zum Flüchtlingsthema. URL: www.uno-fluechtlingshilfe.de/informieren (letzter Aufruf: 06.02.2023).
- [2] UNHCR (United Nations High Commissioner for Refugees): Global Trends – 2020 and 2021. URL: www.unhcr.org/globaltrends (letzter Aufruf: 06.02.2023).
- [3] World Health Organization (WHO): World report on the health of refugees and migrants. Geneva 2022. URL: www.who.int/publications/i/item/9789240054462 (letzter Aufruf: 06.02.2023).
- [4] Zur, B. (2016): Zunahme genetisch determinierter Anämien durch Migration in Deutschland. *Der Internist* 2016; 57(5)444–451. doi.org/10.1007/s00108-016-0030-1 (letzter Aufruf: 06.02.2023).
- [5] World Medical Association (WMA): Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects.

Letzte Änderung Oktober 2013. URL: www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/ (letzter Aufruf: 06.02.2023).

Offizielle deutsche Übersetzung: Bundesärztekammer: WMA Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. URL: www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration_von_Helsinki_2013_20190905.pdf (letzter Aufruf: 06.02.2023).

[6] Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG Text von Bedeutung für den EWR. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A32014R0536> (letzter Aufruf: 06.02.2023).

[7] Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/ALL/?uri=CELEX:32001L0020> (letzter Aufruf: 06.02.2023).

[8] European Medicines Agency: Guideline for good clinical practice E6(R2) Step 5. EMA/CHMP/ICH/135/19951 – December 2016. Online verfügbar unter www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline (letzter Aufruf: 06.02.2023).

[9] Beauchamp, Tom L.; Childress, James F. (2009): *Principles of Biomedical Ethics*. 6. ed. New York, Oxford: Oxford University Press.

[10] Hurst, Samia A. (2008): Vulnerability in research and health care; describing the elephant in the room? In: *Bioethics* 2008; 22(4)191–202. doi.org/10.1111/j.1467-8519.2008.00631.x (letzter Aufruf: 06.02.2023).

AUTORIN



Susanne Ellinger hat 2009 die Ausbildung zur Medizinischen Dokumentarin in Ulm abgeschlossen und war zwölf Jahre als Studienkoordinatorin in

der Abteilung Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Regensburg tätig. Seit August 2022 arbeitet sie als Clinical Biosample Expert bei Boehringer Ingelheim in Biberach. Im September 2021 hat sie den nebenberuflichen Masterstudiengang in „Klinischer Forschung“ der Universität für Weiterbildung Krems in Krems, Österreich, begonnen.

Kontakt:
s-ellinger@web.de

Dieses Werk steht nach Ablauf des Embargos von 12 Monaten nach Veröffentlichung in diesem Journal unter einer CC BY 4.0 Lizenz frei zur Verfügung unter: <https://doi.org/10.4126/FRL01-006440296>



Workshop IT-Validierung

Neue Guidelines, Technologien und Erfahrungsaustausch

Mittwoch, 19. September 2023 | 9.00 – 17.00 Uhr | Hilton Garden Inn Frankfurt am Main

LERNINHALTE

- Wie qualifiziert man Infrastruktur in einer Cloudumgebung (IaaS)?
- Welche Validierungstiefe ist notwendig?
- Was bedeuten die neuen Guidelines wie z.B. GAMP 5 (rev2), Computer System Assurance (FDA) und EMA Guidelines für die Validierung?
- Was ist nötig für eine kohärenten IT Studien Dokumentation (z.B. eCRF, IRT, ePRO)?
- Identifikation von häufig auftretenden Stolpersteinen
- Inspektion Readiness: Dokumentation mit IT-Bezug (z.B. eTMF)?

METHODEN

- Präsentation der geltenden Anforderungen unterschiedlicher IT-Systeme
- Diskussionen und interaktives erarbeiten von Lösungsansätzen

ZIELGRUPPE

- IT-Verantwortliche für die Infrastruktur und Systeme
- Systemverantwortliche in den Fachbereichen
- Projektadministratoren
- Validierungsverantwortliche in IT, QA, oder klinischer Entwicklung

Sie möchten
Aussteller werden?
Kontaktieren Sie
uns: wolters@
primecon.eu

Teilnahmegebühren
DGPharMed-Mitglieder 450 Euro
Nichtmitglieder 510 Euro
Die Teilnehmerzahl ist auf 20 begrenzt

Veranstaltungsort
Hilton Garden Inn Frankfurt City Centre
Weserstraße 43
60329 Frankfurt am Main

Organisation
PRIME Consulting GmbH
Paulusstraße 1, 40237 Düsseldorf
www.primecon.eu

Anmeldung ab sofort online möglich: www.dgpharmed.de