

Verina Wild

Arzneimittelforschung an schwangeren Frauen

Dilemma, Kontroversen
und ethische Diskussion

Inhalt

Geleitwort	9
Danksagung	11
Einleitung	13
Teil 1: Therapie und Forschung in der Schwangerschaft	33
1.1. Die Teratologie als wissenschaftliche Disziplin	35
1.2. Thalidomid	37
1.2.1. Der Paradigmenwechsel durch Thalidomid	37
1.2.2. Das therapeutische Dilemma seit Thalidomid	43
1.3. Mutter-Kind-Beziehung und Status des Fetus: Neue Perspektiven	51
1.4. Frauen als Probandinnen in Arzneimittelstudien	58
1.5. Schwangere Frauen als Probandinnen in Arzneimittelstudien ...	62
1.5.1. Die Debatte um den Einschluss schwangerer Frauen in Arzneimittelforschung	64
1.5.2. Neuerungen in Gesetz und Richtlinien und ihre Umsetzung in die Praxis	67
1.5.3. Situation in Deutschland und der Schweiz	72
1.5.4. Stimmen praktizierender Gynäkologinnen und Gynäkologen in Deutschland und der Schweiz	76
1.6. Zwischenfazit	80

Teil 2: Übersicht und Analyse der Leitlinien zur Forschung an schwangeren Frauen	85
2.1. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) – Genève, 2002.	86
2.2. Europarat – Strasbourg, 2005	89
2.3. Department of Health and Human Services – USA, 2005.	92
2.4. Deutsches Bundesgesundheitsministerium – Bonn, 1987	95
2.5. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) – Basel, 2009	98
2.6. Schweizer Bundesamt für Gesundheit – Schweiz, 2009	100
2.7. Zwischenfazit	104
 Teil 3: Interviews mit schwangeren oder frisch entbundenen Frauen . .	107
3.1. Strukturierte Analyse zentraler Themen der Interviewstudie . . .	108
3.2. Priorität des Kindes	110
3.3. Krankheit und Therapie in der Schwangerschaft: Ideal und Wirklichkeit	112
3.3.1. Das »Ideal«: Die Behandlung schwangerer Frauen ist durchaus möglich und dabei zufriedenstellend	112
3.3.2. Die »Wirklichkeit«: Die medikamentöse Versorgung schwangerer Frauen ist defizitär	117
3.4. Das Verhältnis zum ungeborenen Kind	126
3.5. Entscheidungsfähigkeit schwangerer Frauen	130
3.5.1. Entscheidungsfähigkeit unverändert	131
3.5.2. Einflussfaktoren von Entscheidungen	132
3.5.3. Entscheidungsfähigkeit verändert	135
3.5.4. Zusammenfassung zu Entscheidungsfähigkeit in der Schwangerschaft	138
3.6. Teilnahme an Arzneimittelforschung – pro und contra	139

3.6.1. Grundsätzliche Einstellung zu Studien <i>außerhalb der Schwangerschaft</i>	140
3.6.2. Grundsätzliche Einstellung zu Studien <i>in der Schwangerschaft</i>	141
3.6.3. Ist eine Teilnahme an fiktiven Studienszenarien vorstellbar?	144
3.7. Allgemeine Konditionen für eine Teilnahme an einer Studie . . .	152
3.7.1. Rolle des Arztes.	153
3.7.2. Bedenkzeit und Informationsmöglichkeiten	153
3.8. Tabellarische Übersicht zu Studien in der Schwangerschaft	155
3.9. Zwischenfazit	158
Teil 4: Ist Arzneimittelforschung an schwangeren Frauen gerechtfertigt und wenn ja, unter welchen Bedingungen? Ethische Diskussion.	
4.1. Einleitung	165
4.2. Differenzierung der Studientypen nach Einschätzung des Risikopotenzials.	170
4.3. Unproblematische Studientypen	176
4.4. Risikoreichere Studientypen als Anlass zur ethischen Diskussion.	179
4.4.1. Interventionelle klinische Studien mit neuen Interventionen	179
4.4.2. Interventionelle klinische Studien mit neuen Interventionen bei bestehenden therapeutischen Alternativen	182
4.4.3. »Gruppen- und Fremdnützigkeit« als problematische Kriterien	183
4.5. Medizinethische Kernkonflikte der risikoreicheren Studientypen	187
4.5.1. Entscheidungszuständigkeit	188
4.5.2. Vulnerabilität	193

4.6. Ein neues Verständnis von Vulnerabilität zur ethischen Bewertung von medizinischer Forschung in der Schwangerschaft?	198
Die Thesen in Kürze	209
English Summary	211
Anhang	215
Tabellen- und Leitlinienverzeichnis	231
Literatur	233
Sachregister	253

Einleitung

Krankheit, Therapie und Forschung in der Schwangerschaft

Ein Krankheitsfall in der Schwangerschaft¹ oder die Behandlung eines therapiebedürftigen Fetus² sind von besonderer Brisanz. Bei einer anstehenden Medikamenteneinnahme wächst die Sorge um das ungeborene Kind. werdende Mütter sowie behandelnde Ärztinnen und Ärzte³ stehen vor einem Dilemma: Potenzielle Schädigungen des ungeborenen Kindes müssen gegen die Behandlungsbedürftigkeit aufgewogen werden. Lapidare Hinweise der Packungsbeilagen leisten angesichts dieses Dilemmas ebenso wenig Hilfestellung wie die Suche nach etwaigen weiterführenden Arzneimittelinformationen oder Metastudien. Meist heißt es so oder ähnlich: »Zum Arzneimittelgebrauch in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden klinischen Studien vor. Das Medikament darf nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden.«

Die Behandlung von Krankheit ist in der Schwangerschaft häufig unumgänglich. Dennoch sind beispielsweise in den USA bisher nur zwölf Medikamente für den Gebrauch in der Schwangerschaft zugelassen (Lyerly u.a. 2008). Repräsentativ für das Problem der Behandlung in der Schwangerschaft ist das Beispiel des H1N1-Virus (»Schweinegrippe«) aus dem Jahre 2009. So sind schwangere Frauen bei einer Ansteckung mit der neuartigen Gippevirusmutation besonders gefährdet, lebensgefährlich zu erkranken, und die sofortige antivirale Medikation wird empfohlen (Jamieson u.a.

1 Schwangerschaft ist der »Zustand der Frau von der Konzeption bis zum Eintritt der Geburt« (Psyhyrembel 2002: 1514).

2 Die Leibesfrucht wird ab dem 61. Gestationstag bis zur Geburt »Fetus« genannt. Vorher wird sie als »Embryo« definiert. Im weiteren Verlauf der Arbeit wird von Fetus gesprochen, womit gleichzeitig auch immer der Embryo gemeint ist. Zur besseren Lesbarkeit wird davon abgesehen, den Embryo immer eigens zu erwähnen.

3 Ebenfalls aus Gründen der Lesbarkeit wird im Folgenden meist nur die maskuline Form bei Berufsbezeichnungen etc. benutzt.

2009:457). Trotz dieser Empfehlung werden schwangere Frauen zurückhaltender und somit schlechter mit den notwendigen Medikamenten versorgt, was maßgeblich daran liegt, dass es bisher keine Studienergebnisse zur Anwendung der antiviralen Therapie in der Schwangerschaft gibt (Lyerly u.a. 2009).

Tag für Tag gilt es also, bei Erkrankungen in der Schwangerschaft trotz der geringen Studienzahl – und daher fehlender Evidenz – verantwortungsvolle und weitreichende Entscheidungen zu treffen, die der Mutter und dem ungeborenen Kind zum größtmöglichen Nutzen dienen sollen. Einerseits kann eine Entscheidung *gegen* Medikamente ein Risiko für die Gesundheit und das Leben der Frau darstellen, andererseits kann die Entscheidung *dafür* eine Schädigung für das Kind bedeuten. Aus verständlicher Sorge um den Fetus wird in gegenseitigem Einverständnis zwischen Arzt und Patientin daher häufig für Zurückhaltung bei einer Arzneimitteleinnahme plädiert.

Der Mangel an Daten liegt unter anderem in dem häufig kategorisch formulierten *Ausschluss schwangerer Frauen von der Teilnahme an klinischen Studien* begründet: »Schwangere Personen dürfen in Studien normalerweise überhaupt nicht einbezogen werden.« (Kopetz 2002:9). Die Selbstverständlichkeit, mit der schwangere Frauen aus klinischen Studien ausgeschlossen werden, zeigt ein weiteres Zitat aus einer pharmakologischen Forschungsarbeit: »Dass sich eine klinische Prüfung an schwangeren Frauen aus ethischen Gründen verbietet, versteht sich von selbst.« (Imhof 2005:5). Auch in der Öffentlichkeit wird Forschung an schwangeren Frauen unhinterfragt als »unethisch« deklariert. Dies zeigen journalistische Bemerkungen im Zusammenhang mit dem Beispiel der Schweinegrippe: »Die Impfstoffe sind bislang nur an wenigen Kleinkindern unter drei Jahren getestet worden – und gar nicht an schwangeren Frauen. Klinische Tests an Schwangeren gelten als unethisch.« (Winkelheide 2009). An anderer Stelle heißt es: »Jedoch sind Schwangere, wie bei allen klinischen Arzneimittelstudien, aus dieser Testphase ausgeschlossen.« (Langemak 2009:1). Das Paul-Ehrlich-Institut schreibt auf seiner Homepage: »Klinische Studien im Rahmen der Musterzulassung von H5N1 Impfstoffen an Schwangeren sind aus ethischen Gründen nicht durchgeführt worden« (Paul-Ehrlich-Institut 2009).

Die ethischen Gründe des Ausschlusses schwangerer Frauen aus Arzneimittelstudien werden nicht weiter definiert, doch liegt es nahe, die tragischen Erfahrungen mit Contergan® in den späten 1950er Jahren als einen wichtigen Anlass für die Entwicklung des heute noch geltenden besonderen Schutz- und Schonraumes für schwangere Frauen zu bezeichnen. Allein in

Deutschland wurden damals Tausende von Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft das seit 1957 in Apotheken frei verkäufliche Schlaf- und Beruhigungsmittel Contergan® eingenommen hatten, mit Missbildungen, insbesondere der Extremitäten, geboren.⁴ Nicht nur schwangere Frauen wurden seitdem von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen, auch Frauen im gebärfähigen Alter wurden seltener als Probandinnen rekrutiert, um Risiken bei einer unbekanntem Schwangerschaft vorzubeugen.

Bei der klinischen Arbeit und im Gespräch mit schwangeren Frauen ist jedoch offensichtlich, dass dieses restriktive Modell eine Fülle von Schwierigkeiten birgt. Kaum eine Frau machte während der Schwangerschaft nicht die Erfahrung von Hilflosigkeit angesichts von Krankheit oder Medikamenteneinnahme. In orientierenden Gesprächen zu Beginn dieser Studie berichtete eine Frau von der problematischen Wahl, vor die sie von Ärzten angesichts der Diagnose einer Leukämie gestellt wurde: Schwangerschaftsabbruch und sofortiger Beginn der lebensnotwendigen Krebstherapie oder aber Beginn der Behandlung ohne Wissen um die Schädlichkeit der Medikamente für den Fetus. Die schwangere Frau entschied sich für eine dritte, ihr gar nicht vorgeschlagene Möglichkeit, nämlich für die Fortsetzung der Schwangerschaft ohne therapeutische Maßnahmen – trotz der Gefahr für ihr eigenes Leben. Sie überlebte die Schwangerschaft, und die Therapie konnte nach der Geburt eines gesunden Kindes begonnen werden.

Eine andere Frau berichtete, dass sie während der Schwangerschaft mit der Diagnose eines möglicherweise lebensbedrohlichen Herzklappenfehlers konfrontiert wurde. Für eine angemessene Risikoeinschätzung, ob die Schwangerschaft und die Geburt ausgetragen werden könnten, wäre eine Kontrastmitteluntersuchung erforderlich gewesen. Doch auch zum Einsatz von Kontrastmitteln in der Schwangerschaft heißt es lediglich, Risiko und Nutzen müssten gegeneinander abgewogen werden. So ist beispielsweise in den *Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy* der ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) zu lesen:

»The use of radioactive isotopes of iodine is contraindicated for therapeutic use during pregnancy. Other radiopaque and paramagnetic contrast agents have not been studied in humans, but animal studies suggest that these agents are unlikely to cause harm to the developing human fetus. Although imaging techniques requiring these agents may be

⁴ Die Einnahme von Contergan® war in der Schwangerschaft vor allem deshalb so verbreitet, da sich das Medikament zufällig als potentes Mittel gegen Schwangerschaftsübelkeit erwiesen hatte. Zum Hergang dieser Ereignisse und zu den Konsequenzen, wie etwa Ausschluss von Frauen aus klinischen Studien, siehe Kapitel 1.2.

diagnostically beneficial, these techniques should be used during pregnancy only if potential benefits justify potential risks to the fetus.» (ACOG 2004a: 647).

Als der werdenden Mutter versichert wurde, es handle sich bei dem Herzklappenfehler sicher nicht um eine erblich bedingte Herzerkrankung, der Fetus sei also mit größter Wahrscheinlichkeit nicht auch betroffen, entschloss auch sie sich für die Fortsetzung der Schwangerschaft ohne weitere diagnostische Maßnahmen. Wie hoch das Risiko für die Frau selbst war, aufgrund der zunehmenden körperlichen Belastungen der Schwangerschaft oder bei der Geburt Komplikationen zu erleiden, konnte also nicht diagnostisch festgestellt werden. Die Entscheidung für das »kleinere Übel« war in beiden eben geschilderten Fällen mit einem Risiko für das eigene Leben verbunden. Außerhalb der Schwangerschaft liegen in solchen Fällen häufig durch Studien belegte Daten vor. Die Frauen hätten keine Bauchentscheidung »auf Leben und Tod« treffen müssen, sondern es hätte ihnen zumindest eine angemessene Entscheidungsgrundlage zur Verfügung gestanden.

Die Frage nach Forschung am Menschen ist seit Jahrzehnten Gegenstand medizinethischer Diskussionen. In diesem Zusammenhang spielt der Schutz der Probanden eine zentrale Rolle: Es wird dabei versucht, insbesondere den Schutz von sogenannten »vulnerablen Gruppen« sicherzustellen. Gemeint sind damit Menschen, die aufgrund von eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit – etwa durch psychische Krankheit, Koma oder im Kindesalter – nicht in der Lage sind, eine autonome und wohl begründete Entscheidung zu treffen. Auch Abhängigkeitsverhältnisse gelten als mögliche Ursache von Vulnerabilität, beispielsweise bei armen Menschen, die sich für eine finanzielle Entschädigung für allzu riskante Forschungszwecke zur Verfügung stellen würden. Bei der Entwicklung forschungsethischer Leitlinien für vulnerable Gruppen besteht die schwierige Aufgabe, die richtige Balance zwischen dem erwarteten Nutzen durch die Einbeziehung von Probanden in klinische Studien und dem wohlmeinenden Schutz vulnerabler Individuen vor riskanten Forschungsprojekten zu finden.

Vor allem die Forschung an psychiatrisch Erkrankten (Bormuth/Wiesing 2004; Pincus u.a. 1999) und an Kindern (Field/Berman 2004; Lenk u.a. 2004; Henschel u.a. 2009, Wiesemann/Dahl 2003) stand in den letzten Jahren zur Diskussion. So lag 2006 der Anteil an nicht zugelassenen, aber dennoch eingesetzten Medikamenten in der Pädiatrie bei über 50 Prozent. Ärzte standen somit vor einem Dilemma: Einerseits konnten sie für die Verordnung nicht indizierter Medikamente haftbar gemacht werden. Andererseits konnten die Ärzte wegen unterlassener Hilfeleistung verklagt werden, wenn

sie aufgrund fehlender Zulassung ein Arzneimittel nicht verordneten. Um dieses Dilemma zu lösen, sollen nun laut einer Verordnung der EU-Gesundheitsminister vom März 2006 neue Arzneimittel gezielt für Kinder entwickelt werden, und bereits zugelassene Medikamente sollen verstärkt auf ihre Wirkung auf den kindlichen Organismus hin untersucht werden (Europarat 2006).

Das Resultat einer Metastudie zu Medikamenten in der Schwangerschaft ergab ähnlich brisante Ergebnisse über die Wissenslücken im Behandlungsspektrum. Die US Food and Drug Administration (FDA)⁵ kategorisiert Medikamente unter A, B, C, D und X in fünf Risikoklassen. Kategorie A: Adäquate, kontrollierte Studien beweisen Risikofreiheit; Kategorie B: Bisher kein Beweis für Risiko für den Fetus, aber kontrollierte Studien fehlen; Kategorie C: Angabe über Risiko ist nicht möglich. Gabe des Medikamentes nur, wenn potenzieller Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt; Kategorie D: Beweis für Risiko für den Fetus, aber mütterlicher Nutzen kann das Risiko möglicherweise aufwiegen; Kategorie X: Kontraindikation während der Schwangerschaft: Risiko überwiegt eindeutig den möglichen Nutzen. Mehr als die Hälfte der über 150.000 schwangeren Frauen, deren Daten in der Studie ausgewertet wurden, erhielten ein Medikament aus den FDA-Kategorien C,D,X mit unbekanntem oder sicherem fetalem Risiko. Mit 37,8 Prozent war dabei die Kategorie C am stärksten vertreten. Medikamente dieser Klasse charakterisiert das Fehlen jeglicher studienbelegter Daten. Nur 2,4 Prozent der Frauen erhielten ein Medikament aus der Klasse A, also ein durch Studien belegtes, für den Fetus weitestgehend sicheres Medikament (Andrade u.a. 2004).

In einer französischen Studie wurde auf das Dilemma der tatsächlichen Häufigkeit der Medikamentenverschreibung einerseits und der Unsicherheit bei der Medikation andererseits hingewiesen. So erhielten 99 Prozent des untersuchten Kollektivs von 1.000 Frauen mindestens ein Rezept während der Schwangerschaft; im Durchschnitt wurden knapp 14 Medikamente pro Schwangerschaft verschrieben. Bei 80 Prozent dieser verschriebenen Medikamente standen keine durch Vorstudien an Tieren oder menschlichen Versuchspersonen gewonnenen Informationen zur Sicherheit der Einnahme in der Schwangerschaft zur Verfügung (Lacroix u.a. 2000).

⁵ Die FDA ist eine Abteilung des US-amerikanischen Gesundheitsministeriums (DHHS). Ihre Aufgabe ist es unter anderem, für die Sicherheit und Effektivität von Medikamenten zu sorgen sowie die akkurate Information darüber in der Öffentlichkeit sicherzustellen.