

Zwischen Protektion und Protektionismus – medizinethische Überlegungen zur Teilnahme schwangerer Frauen an klinischen Studien

Nikola Biller-Andorno, Verina Wild

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Biller-Andorno, Nikola, and Verina Wild. 2003. "Zwischen Protektion und Protektionismus – medizinethische Überlegungen zur Teilnahme schwangerer Frauen an klinischen Studien." In *Das Kind als Patient: ethische Konflikte zwischen Kindeswohl und Kindeswille*, edited by Claudia Wiesemann, Andrea Dörries, Gabriele Wolfslast, and Alfred Simon, 302–20. Frankfurt am Main: Campus-Verlag.

Nutzungsbedingungen / Terms of use:

licgercopyright

Dieses Dokument wird unter folgenden Bedingungen zur Verfügung gestellt: / This document is made available under these conditions:

Deutsches Urheberrecht

Weitere Informationen finden Sie unter: / For more information see:

<https://www.uni-augsburg.de/de/organisation/bibliothek/publizieren-zitieren-archivieren/publiz/>



Claudia Wiesemann, Andrea Dörries,
Gabriele Wolfslast, Alfred Simon (Hg.):

Das Kind als Patient

Ethische Konflikte zwischen
Kindeswohl und Kindeswille

Campus Verlag
Frankfurt/New York

Zwischen Protektion und Protektionismus – medizinethische Überlegungen zur Teilnahme schwangerer Frauen an klinischen Studien

Nikola Biller-Andorno, Verina Wild

Einleitung

Schwangeren Frauen wird in unserer Gesellschaft ein besonderer Schutz zugestanden. Im alltäglichen Umgang ist es üblich, schwangeren Frauen mit Rücksicht zu begegnen, etwa einen Platz in einem vollbesetzten Bus anzubieten oder in einer Warteschlange den Vortritt zu lassen. Auch bei der Gestaltung von Arbeitsplätzen muss den besonderen Umständen einer Schwangerschaft Rechnung getragen werden; das Mutterschutzgesetz beinhaltet entsprechende Ausführungen, die bis hin zu Beschäftigungsverboten für Akkordarbeit oder das Tragen schwerer Lasten reichen. Insofern ist es nicht überraschend, dass schwangere Frauen in der Regel aus klinischen Studien ausgeschlossen werden. Es ist jedoch die Frage zu stellen, ob diese Maßnahme schwangeren Frauen wirklich zum Schutz gereicht, insbesondere angesichts der zunehmenden Entwicklung eines therapeutischen Arsenal, über dessen Anwendbarkeit in der Schwangerschaft wenig oder keine fundierten Informationen existieren.

Eine Möglichkeit, die medizinethische Problematik der klinischen Forschung an Schwangeren zu beschreiben, besteht darin, sich auf den Embryo oder Feten – das „ungeborene Kind“ – zu konzentrieren und die Problematik als „Sonderfall“ der Forschung an Kindern zu betrachten. In der Tat bestehen einige bedeutende Parallelen, die eine solche Sichtweise nahe legen:

- Die besonderen metabolischen Verhältnisse von Kindern wie auch von Schwangeren bzw. Feten im Mutterleib erlauben keine vorbehaltlose Übertragung von Studienergebnissen, die an anderen Versuchsgruppen gewonnen worden sind. Sicherheits- und Dosierungsfragen sind für Kinder wie Schwangere, und damit auch den Embryo bzw. Fetus, für viele Medikamente ungeklärt.
- Bei Kindern wie auch „Ungeborenen“ besteht das Problem der Nicht-Einwilligungsfähigkeit, zumindest im juristischen Sinne. Kinder können (und soll-

ten) allerdings mit zunehmendem Alter in den Entscheidungsprozess miteinbezogen werden.

- Es besteht in beiden Konstellationen ein komplexes Beziehungsgeflecht zwischen geborenem oder ungeborenem Kind, Eltern und medizinisch-pflegerischem Personal. Während der Schwangerschaft sind das Wohl von Mutter und Kind allerdings auf eine besondere Weise miteinander verknüpft, die insbesondere die Frage nach der Rolle der Zustimmung des Vaters aufwirft und zum anderen zu schwierigen Abwägungen von Nutzen für die eine und Risiko für die andere „Partei“ führt.
- In beiden Fällen ist das Interesse der Pharmaindustrie an der Durchführung entsprechender Studien mäßig. Zum einen ist *off label use*⁸⁸ profitabler (keine Kosten für Zulassung; keine Haftung) und für den Hersteller sicherer, und zum anderen sind die notwendigen Versicherungen (besonders für schwangere Studienteilnehmerinnen) teuer und schwer erhältlich.
- Und schließlich wird sowohl Forschung an Kindern als auch an Schwangeren in der Öffentlichkeit als Tabu betrachtet, oder doch zumindest als eine Zumutung, vor der geborene wie im Mutterleib befindliche Kinder zu bewahren sind. Während die Forschung an Kindern dank einiger Pionierarbeiten inzwischen auch in Deutschland diskutiert wird (vgl. Dahl/Wiesemann 2001; Dahl et al. 2002; Walter-Sack/Haefeli 2001), ist die Frage der Forschung an Schwangeren hierzulande bislang wenig beachtet geblieben.

Eine ausschließliche Konzentration auf die Parallelen der ethischen Problematik „Forschung an Schwangeren“ zu „Forschung an Kindern“ würde allerdings inhaltlich eine unangemessene Verkürzung bedeuten. Insbesondere wenn die Thematik in den Kontext der Forschung an Nichteinwilligungsfähigen gerückt wird (vgl. Taupitz 2002, S. 123-124), besteht die Gefahr, dass die zentrale Rolle der schwangeren – einwilligungsfähigen – Frau in den Hintergrund tritt wie auch das besondere Verhältnis, das sie zu dem in ihr heranwachsenden Embryo bzw. Fetus hat. Für die Frage, wie im Falle einer potenziellen Studienteilnahme zwischen mütterlichen und kindlichen Interessen abgewogen werden kann, ist ein differenziertes Verständnis dieser Beziehung jedoch von grundlegender Bedeutung.

88 D.h. eine Verwendung außerhalb des ursprünglichen Zulassungsbereichs.

Die Problematik im historischen Kontext

Die Zurückhaltung, mit der die Frage der Teilnahme schwangerer Frauen an klinischen Studien heute behandelt wird, war nicht immer gegeben. Zur Zeit des Nationalsozialismus wurde schwangeren Zwangsarbeiterinnen ein Schwangerschaftsabbruch nahe gelegt. Darüber hinaus gibt es Beispiele dafür, dass die betreffenden Frauen – so sie dies ablehnten – ihre Schwangerschaft wenigstens „sinnvoll“ einsetzen und sich an medizinischen Ausbildungsstätten als Untersuchungsobjekt zur Verfügung stellen sollten (Frewer et al. 2001). Experimente, auch ohne unmittelbar therapeutische Zielsetzung, wurden an schwangeren Frauen bis in die 1960er Jahre hinein durchgeführt. Einer Studienbeschreibung zufolge durfte ein Kollektiv von fünf Frauen mit fortgeschrittener Schwangerschaft ca. 20 Stunden weder essen noch trinken, um dann unter Spinalanästhesie mit Hilfe eines Urinkatheters auf ihre Nierenfunktion untersucht zu werden. In einem anderen Versuch wurden 31 Frauen gegen Ende ihrer Schwangerschaft mit dem Oberkörper nach unten liegend mit einem arteriellen Katheter unter Röntgenexposition auf ihr Herzzeitvolumen untersucht. Anderen wurde Kontrastmittel durch die Rückenmuskulatur in die Aorta gespritzt, um die abdominelle Durchblutung zu messen. Diese und weitere Belastungen wurden bis in die späten Phasen der Schwangerschaft und sogar nach Wehenbeginn von den Studienleitern offensichtlich billigend in Kauf genommen. Entsprechende Komplikationen wie vorzeitige Geburt, Fieber, Verletzung des Feten, in einem Falle eine zum Tod der Schwangeren führende meningeale Blutung werden in den Studienprotokollen beschrieben (Pappworth 1967, S. 43-52).

Die Verabschiedung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes im Jahre 1964 sowie kritische Einzelstimmen, die moralische Probleme klinischer Forschungsprojekte aufzeigten (Beecher 1966), trugen entscheidend dazu bei, das Bewusstsein von Öffentlichkeit und medizinischer Fachwelt für ethische Fragen der Forschung am Menschen zu schärfen. Ein weiteres wichtiges Moment in der Entwicklung des heute noch geltenden besonderen Schutz- und Schonraumes für schwangere Frauen waren die Folgen des tragischen Thalidomid-Skandals in den 1960er Jahren. Allein in Deutschland wurden Tausende von Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft das seit 1957 in Apotheken frei verkäufliche Schlaf- und Beruhigungsmittel Contergan genommen hatten, mit Missbildungen, insbesondere der Extremitäten, geboren.

Auf gesetzlicher Ebene wurde es seit jenem folgenschweren Ereignis zur Pflicht, vor der Zulassung eines neuen Medikamentes kontrollierte klinische

Studien in vier Phasen am Menschen durchzuführen (vgl. das deutsche Arzneimittelgesetz von 1976 und die U.S.-amerikanischen FDA-Richtlinien 1977). Als problematisch wurde jedoch die Erprobung neuer Medikamente an „vulnerablen“ Gruppen erachtet, deren Möglichkeiten, informiert und frei von unangemessener Einflussnahme entscheiden zu können, aus verschiedenen Gründen eingeschränkt sind und die damit in erhöhtem Maß dem Risiko von Manipulation und Missbrauch ausgesetzt sind. So wurden Kinder lange Zeit aus Forschungsprojekten ausgeschlossen, auch wenn deren kognitive und emotionale Reife eine differenzierte Entscheidung zugelassen hätte und das Risiko einer Studienteilnahme gering war. Auch eine bestehende oder geplante Schwangerschaft und sogar fertiles Alter galten fortan als übliches Ausschlusskriterium für klinische Studien. Und ebenso bei der Medikamentenverordnung und -einnahme führte die Sorge, Ungeborene erneut einem teratogenen Risiko auszusetzen, zu größerer Zurückhaltung und Vorsicht, sowohl seitens der Ärzte und Apotheker wie vielfach auch seitens der Schwangeren. Erst 1993 hatte die US-amerikanische Zulassungsbehörde, die Food and Drug Administration, ihre Richtlinien revidiert, die Frauen im gebärfähigen Alter aus den frühen Phasen von Arzneimittelstudien ausgeschlossen haben (Merkatz et al. 1993).

Die Restriktionen bezüglich der Teilnahme schwangerer oder auch fertiler Frauen an klinischen Studien haben allerdings zugleich zu einer Stagnation des medizinischen Wissensstands geführt. So existieren Wissenslücken im Hinblick auf Dosierung, therapeutischen Effekt, Nebenwirkungen, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneimitteln in der Schwangerschaft, die mit der Weiter- und Neuentwicklung pharmazeutischer Produkte zunehmend größer werden. Entsprechend konstatiert das deutsche Standardwerk zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft: „Einschränkend ist jedoch festzustellen, daß zu den meisten Arzneimitteln die für eine genauere Risikobewertung erforderlichen Daten nicht vorliegen [...]“ (Schaefer/Spielmann 2001, S. 16). Als Konsequenz werden in der medizinischen Praxis Arzneimittel zumeist nur bei strenger Abwägung der Indikation verordnet und zum anderen wird auf einen begrenzten Fundus bewährter Medikamente zurückgegriffen. Das bedeutet aber, dass der diagnostische und therapeutische Fortschritt nicht in vollem Umfange genutzt werden kann. Problematisch wird dieser Kompromiss insbesondere dann, wenn es sich um neu aufgetretene Erkrankungen, wie z.B. AIDS, handelt (Kass et al. 1996); durch das Versagen der Teilnahme an Studien können Schwangere in diesen Fällen in der Tat „zu Tode protegirt“ werden (Kahn 2000).

Aus ethischer Sicht stellt sich somit die Frage, wie die Waage gehalten werden kann zwischen wohlbegründeter *Protektion*, die dem besonderen Zustand der Schwangerschaft angemessen Rechnung trägt, und einem *Protektionismus*, der nicht nur den Schutz der Schwangeren bzw. des Feten zum Motiv haben muss, sondern auch auf Bequemlichkeit oder Desinteresse beruhen kann. Vor dem Hintergrund solcher Erwägungen wird sich erweisen, ob sich ein Tabu der klinischen Forschung an Schwangeren, wie es auf den ersten Blick moralisch geboten erscheinen mag, wirklich rechtfertigen lässt, und ob sich Voraussetzungen nennen lassen, unter denen solche Forschung auch in moralischer Hinsicht durchaus akzeptabel sein kann. In diesem Sinne soll im Folgenden zunächst die Fragestellung im Kontext der internationalen Diskussion dargestellt werden; sodann werden anhand der Prinzipien des Nicht-Schadens und der Benefizienz, der Autonomie und der Gerechtigkeit grundsätzliche Überlegungen zur moralischen Zulässigkeit klinischer Forschung an Schwangeren angestellt; und schließlich werden potenzielle Rahmenbedingungen für klinische Studien an Schwangeren skizziert.

Zum Stand der Debatte

Einige Jahre nach dem Beginn einer verstärkten Debatte um Zulässigkeit und Voraussetzungen von Forschung an Kindern wird nun auch über die Forschung an Schwangeren diskutiert. Insbesondere in den USA findet seit Anfang der 1990er Jahre eine intensive Auseinandersetzung statt, an der der Gesetzgeber, medizinische Fachgesellschaften, feministische Wissenschaftlerinnen, Forschungseinrichtungen und die Zulassungsbehörde beteiligt sind, und die nicht ohne Auswirkungen auf den normativen Rahmen geblieben ist (Kornblum 1994; Brody 1998, S. 186-193). So forderte bereits 1992 das „Committee on the Ethical and Legal Issues Relating to the Inclusion of Women in Clinical Studies“, das vom Institute of Medicine der National Academy of Sciences (IOM) einberufen worden war, explizit, Forschung an Schwangeren künftig zuzulassen (Mastroianni et al. 1994). In seinem Bericht verwies das Komitee auf die unzureichend erforschten Wirkungen von Pharmaka im schwangeren Organismus und die daraus resultierenden suboptimalen therapeutischen Möglichkeiten und plädierte dafür, Schwangere nach angemessener Aufklärung selbst über die Teilnahme an Studien entscheiden zu lassen. Kurze Zeit später überarbeitete die

Food and Drug Administration ihre zunächst sehr restriktiven Richtlinien und ließ nicht nur den Einschluss von Frauen im gebärfähigen Alter in klinische Studien ausdrücklich zu, sondern ermöglichte auch die Teilnahme schwangerer Frauen im Falle lebensbedrohlicher Erkrankungen und schwangerschaftsspezifischer Krankheiten (Merkatz et al. 1993). Diese Einschränkungen wurden vom American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) in Frage gestellt, das in seiner „ACOG Committee opinion“ von 1998 forderte, Schwangere auch in Studien zu nicht-schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen einzubeziehen, wobei jedoch der Vorrang des Wohlergehens der schwangeren Frau und ihrem Fetus vor wissenschaftlichen Interessen betont wurde (ACOG 1999).

Seit der Überarbeitung des § 46.204 des US-amerikanischen Code of Federal Regulations ist die Teilnahme von Schwangeren an klinischen Studien unter bestimmten Voraussetzungen rechtlich zulässig. Zu diesen zählen ausreichende Vorstudien an Tieren und nicht-schwangeren Frauen, die eine Einschätzung des Risikos für die schwangere Frau und den Fetus erlauben; ein erwarteter direkter therapeutischer Nutzen für die Schwangere oder den Fetus bzw. ein minimales Risiko für den Fetus, falls kein therapeutischer Nutzen für die individuelle Schwangere zu erwarten ist, die Forschung aber nicht an Nicht-Schwangeren durchgeführt werden kann; grundsätzlich die Minimierung von Risiken; die informierte Zustimmung der Schwangeren und, wenn der potenzielle therapeutische Nutzen nur den Fetus betrifft, auch des Vaters; der Verzicht auf finanzielle oder andere Anreize für die Beendigung einer Schwangerschaft (Federal Register 2001). Im September 2001 haben FDA und das U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) den Beginn einer Serie von klinischen Arzneimittelstudien angekündigt, die sich zunächst auf Medikamente konzentrieren, die bereits weithin in der Schwangerschaft verordnet werden.

Auch in anderen Ländern hat die Debatte zu Änderungen im normativen Regelwerk geführt. So beauftragte das norwegische Gesundheitsministerium 1999 das National Committee for Medical Research Ethics in Norway (NEM), sich mit der Rolle von Frauen in medizinischer Forschung in Norwegen auseinanderzusetzen. Das NEM erarbeitete daraufhin Leitlinien, die eine angemessene Berücksichtigung beider Geschlechter in klinischen Studien fordern (The National Committee 2001). Dabei werden auch schwangere Frauen einbezogen, wenn es sich um Studien handelt, die für die Situation Schwangerer von Relevanz sind. Im Falle schwerer, in der Schwangerschaft oft Behandlung erfordernder Erkrankungen wie Diabetes, Asthma, Epilepsie, wird die Durchführung von Studien unter Einschluss schwangerer Frauen ausdrücklich empfohlen. In jedem Falle

sollen jedoch die Interessen der individuellen Studienteilnehmerinnen und ihrer Feten Priorität über wissenschaftliche Ziele haben.

Auch internationale normative Texte haben sich der Fragestellung zugewandt. So enthalten die CIOMS-Leitlinien⁸⁹ einen Paragraphen, der sich mit Forschung an Schwangeren befasst. Interessant ist hier, die Veränderungen im Zuge der Überarbeitung der Leitlinien über die letzten zehn Jahre zu verfolgen. Während die Forschung an Schwangeren in der Version von 1993 noch als Ausnahme dargestellt worden war, die nur unter bestimmten Voraussetzungen zulässig sei,⁹⁰ geht die Version von 2002 im Gegensatz davon aus, dass schwangere Frauen als Teilnehmerinnen an medizinischer Forschung grundsätzlich in Frage kommen. Gefordert wird die informierte Zustimmung durch die Schwangere, die durch Forscher und Ethikkommission sichergestellt werden soll, ein individueller oder Gruppennutzen für Schwangere oder Feten und ggf. das Vorliegen entsprechender Vorstudien an Tieren im Hinblick auf Teratogenität und Mutagenität.

Auf europäischer Ebene steht gegenwärtig der Entwurf für ein Zusatzprotokoll zum Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarats zur Diskussion, der sich mit biomedizinischer Forschung und in Kapitel 7 mit der Teilnahme an klinischen Studien während Schwangerschaft und Stillzeit befasst (Steering Committee 2001a). Sollte das Protokoll von der Parlamentarischen Versammlung des Europarates und dem Ministerrat verabschiedet werden, so müsste es – im Gegensatz etwa zu den CIOMS-Leitlinien – von den unterzeichnenden Staaten in nationale Gesetzgebung umgesetzt werden.⁹¹ Im gegenwärtigen Entwurf wird vorgeschlagen, Forschung an schwangeren und stillenden Frauen unter folgenden Voraussetzungen zuzulassen: informierte

89 CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) ist eine 1949 gegründete Nichtregierungs-Organisation, die eng mit WHO und UNESCO zusammenarbeitet und eine Reihe von Leitlinien erarbeitet hat, darunter insbesondere die International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, die 1993 publiziert und 2002 überarbeitet worden sind. In der Version von 1993 beschäftigt sich § 11, in der Version von 2002 § 17 mit Forschung an Schwangeren.

90 Schwangere Frauen sollten „unter keinen Umständen“ an nicht-klinischer Forschung teilnehmen (es sei denn, das Risiko für den Fetus sei minimal und die Forschung diene der Gewinnung neuer Erkenntnisse über Schwangerschaft) und „in der Regel“ nicht an klinischen Studien teilnehmen (es sei denn, die Studien zielten auf Erkenntnisgewinn zum Wohle von Schwangeren oder Feten und ließen sich nicht an Nicht-Schwangeren durchführen).

91 Da Deutschland die Konvention nicht unterzeichnet hat, kann es auch das Zusatzprotokoll nicht unterzeichnen. Dennoch hat die Bundesregierung ein juristisches Gutachten angefordert (Taupitz 2002).

Zustimmung, je nach Landesrecht möglicherweise auch des Vaters (vgl. Steering Committee 2001b, S. 21); potenzieller Nutzen für die schwangere Frau oder den Fetus oder zumindest für andere schwangere Frauen bzw. Feten, wobei die betreffende Studie nicht (mit vergleichbarer Effektivität) an nicht-schwangeren Frauen durchgeführt werden kann⁹²; bei therapeutischen Studien ein angemessenes Nutzen-Risiko-Verhältnis bzw. ein minimales Risiko im Falle von Forschung, die keinen direkten therapeutischen Nutzen für die individuelle Schwangere oder den Fetus hat.

Ähnlich der Diskussion um die Forschung an Kindern lässt sich in der Debatte wie auch in resultierenden Überarbeitungen von Leitlinien und Gesetzen vielerorts ein Wandel ausmachen: Während vorher der Ausschluss schwangerer Frauen aus klinischen Studien kategorisch gefordert wurde, wird nun größtenteils davon ausgegangen, dass Forschung an Schwangeren zulässig oder sogar geboten sein kann, wenn gewisse Voraussetzungen erfüllt sind.

Auch in Deutschland wird in letzter Zeit zunehmend die problematische Arzneimittelversorgung Schwangerer thematisiert (Biller-Andorno/Wild 2003). Gegenstand der Diskussion ist der Medikamentenbedarf auf der einen Seite und die Unsicherheit und Zurückhaltung durch die Sorge um das Ungeborene auf der anderen Seite (Weihmayr 2000). In diesem Zusammenhang wird auf unnötige Abtreibungen verwiesen, die durchgeführt werden, weil eine Schädigung des Embryos in der Frühschwangerschaft durch Medikamenteneinnahme befürchtet wird (Paulus 1999). Damit wird offensichtlich, dass die Unterlassung von klinischer Forschung an schwangeren Frauen und die damit einhergehende Unsicherheit bezüglich der Auswirkung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft nicht nur den schwangeren Frauen, sondern auch den „ungeborenen Kindern“ nicht zum Schutz gereicht. Wie in der deutschen Literatur betont wird, gibt es jedoch Arzneimittelinformationssysteme und Reproduktionstoxikologische Beratungsstellen, die das aufgrund von Tierversuchen, Einzelfallstudien und Langzeitbeobachtungen etc. zur Verfügung stehende Wissen weitergeben und Ärzten somit wenigstens bis zu einem bestimmten Grade bei der Wahl zwischen Medikamenten und der Dosisfindung behilflich sein können (Küpper 1998).

92 Der englische Originaltext lautet: „Research involving interventions on pregnant or breast-feeding women or embryos or foetuses may only be carried out if ... the research ... has the aim of contributing, through significant improvement in scientific understanding, to the ultimate attainment of results capable of conferring benefit to other embryos, foetuses, children or women and research of comparable effectiveness cannot be carried out on women who are not pregnant or breast feeding“ (Steering Committee 2001a, S. 11).

Die Frage aber nach der Teilnahme schwangerer Frauen an klinischer Forschung ist in Deutschland bislang nicht hinreichend diskutiert worden. So existiert keine Stellungnahme der Fachgesellschaften oder Ärztekammern. Auf gesetzlicher Ebene ist die Strahlenschutzverordnung zu erwähnen, die in § 88 die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung an schwangeren Frauen im Rahmen medizinischer Forschung verbietet. Das Medizinproduktegesetz, welches die Erforschung neuer Medizinprodukte wie Verbandstoffe, Prothesen oder Chemikalien, nicht aber von Arzneimitteln normiert, lässt klinische Prüfungen an Schwangeren oder Stillenden nur zu, wenn ein individueller und Gruppennutzen in therapeutischer, diagnostischer, palliativer oder präventiver Hinsicht zu erwarten ist, die Durchführung der klinischen Prüfung für das ungeborene Kind keine unvertretbaren Risiken erwarten lässt und die Prüfung aus wissenschaftlichen Gründen nicht an nicht schwangeren Frauen durchgeführt werden kann (vgl. § 20.5).⁹³

In der breiteren Öffentlichkeit ist in Deutschland bisher nur die Forderung nach verstärkter Einbeziehung von Frauen im gebärfähigen Alter als Probandinnen in klinische Studien diskutiert worden. Ein Symposium des deutschen Ärztinnenbundes in Essen beispielsweise thematisierte die besonderen Belange von Patientinnen. Hingewiesen wurde auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Metabolisierung von Medikamenten, in der Schmerzwahrnehmung und in Krankheitsbildern (Meyer 2000). Der noch unzureichend umgesetzten Forderung, Frauen in die Arzneimittelforschung miteinzubeziehen, hat die Bundesgesundheitsministerin durch einen Appell im März 2002 Nachdruck verliehen, in dem sie Arzneimittelhersteller aufforderte, in klinische Prüfungen zukünftig auch Frauen einzubeziehen.⁹⁴ Die Debatte über die Teilnahme von schwangeren Frauen an klinischen Studien steht in Deutschland jedoch in weiten Teilen noch aus.

93 Die gleichen Voraussetzungen für eine klinische Prüfung während einer Schwangerschaft oder Stillzeit werden auch in den Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom 9. Dezember 1987 genannt (vgl. Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit 1987); im Arzneimittelgesetz jedoch findet die Thematik keine Erwähnung (vgl. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln 1976).

94 Pressemitteilung des Bundesministerium für Gesundheit, Nr. 30, 8. März 2002, Ulla Schmidt: Wir brauchen auch in der Gesundheitspolitik Chancengleichheit (<http://www.bmgesundheit.de/presse/2002/2002/30.htm>).

Grundsätzliche Überlegungen im Lichte zentraler medizinethischer Prinzipien

Trotz aller Kritik, die an einer einseitig prinzipienorientierten Ethik vorgebracht wird, bieten sich die zentralen Prinzipien des Respekts vor der Autonomie, des Nichtschadens, des Wohlwollens und der Gerechtigkeit als Instrumente an, um die zahlreichen Argumente für und gegen Forschung an schwangeren Frauen zu strukturieren und diskutieren. Zumeist werden die Prinzipien des Respekts vor der Autonomie und der Gerechtigkeit als Argumentationsbasis für den Einschluss schwangerer Frauen angeführt, während mit dem Verweis auf die Prinzipien des Nicht-Schadens und des Wohlwollens für den Ausschluss argumentiert wird. Ob sich die Prinzipien jedoch so klar für die jeweilige Position vereinnahmen lassen, soll im Folgenden geprüft werden.

Nichtschaden

Dieses Argument ist implizit in der häufig anzutreffenden Annahme, die Teilnahme von Schwangeren an klinischen Studien sei grundsätzlich unzumutbar, da Frau und Fetus damit einem Risiko und Belastungen ausgesetzt würden. Gerade aber dieser vulnerablen Population dürfe man nicht zum Zwecke des medizinischen Erkenntnisgewinns schaden. Dieses Argument gilt in der Tat für unnötige, risikoreiche oder unangemessen durchgeführte Forschung, wie sie z.B. von Pappworth beschrieben worden ist (Pappworth 1967). Es gilt aber nicht für Studien mit sorgfältiger Versuchsplanung und -durchführung, die ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Schwangere und/oder den Fetus aufweisen.

Auf der anderen Seite kann auch durch das Unterlassen von Forschung an schwangeren Frauen gegen das Prinzip des Nichtschadens verstoßen werden. Sich rasch entwickelnde Disziplinen wie Onkologie, Neurologie oder Endokrinologie und neu entstandene oder entdeckte Krankheiten werfen eine Fülle von ungeklärten Fragen auf, die auch mit langjähriger Erfahrung nicht sicher zu beantworten sind. Es besteht die Gefahr, dass angesichts fehlender Daten veraltete oder unangemessene Therapien gewählt werden, dass zu wenig oder in zu geringer Dosis verschrieben wird. Ein durch Dosisreduktion bei einer schwangeren Frau verursachter epileptischer Anfall z.B. kann aber größeren Schaden hervorrufen als die Nebenwirkung des Medikaments (Haramburu et al. 2000). Auch kann Frauen, die unter Medikation schwanger werden oder während der

Schwangerschaft ein Medikament einnehmen, von dem befürchtet wird, es könnte teratogen sein, zu unnötigen Schwangerschaftsabbrüchen geraten werden. Zudem können verunsicherte schwangere Frauen benötigte Medikamente selbst absetzen oder reduzieren, oder im Gegenteil zur Selbstmedikation schreiten, wenn sie von ärztlicher Seite keine Linderung ihrer Beschwerden erfahren.

Benefizienz

Ein weiteres Argument gegen Forschung an schwangeren Frauen lautet, es handle sich hierbei um eine Schutzmaßnahme zu ihrem Wohl. In der Tat ist eine gesellschaftliche Einstellung begrüßenswert, die schwangere Frauen zuvorkommend behandelt. Angesichts der Tatsache, dass viele Arzneimittel in ihrer Pharmakokinetik und -dynamik bezüglich des Metabolismus einer Schwangeren unerforscht sind und somit Nebenwirkungen, Dosierung und Effektivität eines Medikaments nur unzureichend eingeschätzt werden können, stellt sich jedoch die Frage, ob eine solche „Protektion“ wirklich im wohlverstandenen Interesse schwangerer Frauen sein kann. Eine solche Argumentation kann zudem als bequeme Ausrede für mangelndes Engagement für entsprechende Studien – sei es aus wissenschaftlichem Desinteresse, sei es aus Gründen der wirtschaftlichen Unattraktivität – benutzt werden.

In einer französischen Studie haben 99 Prozent des untersuchten Kollektives von 1000 Frauen mindestens ein Rezept während der Schwangerschaft erhalten; im Durchschnitt wurden knapp 14 Medikamente pro Schwangerschaft verschrieben. Für 80 Prozent der verschriebenen Medikamente standen keine durch Vorstudien an Tieren oder menschlichen Versuchspersonen gewonnenen Informationen zur Sicherheit der Einnahme in der Schwangerschaft zur Verfügung (Lacroix et al. 2000). Eine Argumentation, die sich auf das Wohl schwangerer Frauen und ihrer Feten berufen möchte, tut sich schwer, weiterhin auf altbewährten, nicht-validierten Therapien oder fortgesetzten individuellen Heilversuchen zu bestehen. Es stellt sich die Frage, ob das Prinzip der Benefizienz nicht eher eine angemessene Regulierung der Forschung an Schwangeren einfordern müsste, mit hohen Standards für die wissenschaftliche und ethische Qualität der Studienprotokolle, einem strikten Monitoring während des Verlaufs der Studie und einer umfassenden Nachbetreuung der Studienteilnehmerinnen (Sherwin 1994, S. 15).

Respekt vor Autonomie

Mit der zu respektierenden Autonomie wird zumeist die Forderung begründet, schwangere Frauen müssten selbst entscheiden dürfen, ob und an welchen Studien sie teilnehmen wollen. Anstatt Schwangere systematisch von klinischer Forschung auszuschließen – und damit ihre Autonomie zu unterminieren –, sollte ihnen, so die Argumentation, nach gründlicher Darlegung des Studienverlaufes und der möglichen Risiken das Recht auf eine eigene Entscheidung für oder gegen eine Teilnahme gegeben werden.

Dem kann entgegengehalten werden, dass in der Schwangerschaft die Art und Weise, wie Entscheidungen getroffen werden, verändert sein kann, bedingt etwa durch Änderungen in Hormonhaushalt und Körpergefühl, aber insbesondere auch durch die Wahrnehmung, im eigenen Körper „nicht mehr allein zu sein“. Entsprechend spielt in den Entscheidungen häufig die Sicherheit und das Wohlergehen des sich entwickelnden Kindes eine erhebliche Rolle. (Mohanna/Tunna 1999). Ohne dass dies an der prinzipiell gegebenen Selbstbestimmtheit schwangerer Frauen etwas ändern würde, kann die Konfrontation mit der Entscheidung, an einer Studie teilzunehmen, in manchen Situationen in der Tat eine Überforderung darstellen, insbesondere wenn die Anfrage zu einem unangemessenen Zeitpunkt erfolgt, wie etwa nach Beginn der Wehentätigkeit und im Falle eines drohenden Abortes. Für die Schwangere kann eventuell im Entscheidungsprozess die Unterstützung durch den Partner, Eltern, erfahrene Freundinnen, die betreuende Hebamme oder Ärztin von größerer Bedeutung sein als während der Zeit vor der Schwangerschaft. Im Hinblick auf die Rolle des Partners wird zudem von manchen bezweifelt, dass die schwangere Frau in jedem Falle die alleinige Berechtigung zur Entscheidung bezüglich einer Studienteilnahme hat; zumindest bei bestimmten Studiendesigns (z.B. bei einer therapeutischen Zielsetzung nur für den Feten) sollte auch der Vater sein Einverständnis geben müssen.

Gerechtigkeit

Auch das Prinzip der Gerechtigkeit ist schließlich für die Forschung an schwangeren Frauen ins Feld geführt worden, da ein Ausschluss eine nicht zu rechtfertigende Diskriminierung darstelle, die Frauen ihres Anrechts auf den Nutzen beraube, der aus wissenschaftlichen Erkenntnissen und therapeutischen Entwicklungen entstehe. Nicht der Einschluss schwangerer Frauen müsse ethisch ge-

rechtfertigt werden, sondern vielmehr ihr Ausschluss (Moreno 1994; Human Investigation Committee 1997). Insbesondere im Falle lebensbedrohender Erkrankungen wie AIDS oder Krebs müssten schwangere Frauen, so die Forderung, wie alle anderen das Recht haben, frei über die Teilnahme auch an risikoreicher Forschung zu entscheiden (Steinbock 1994, S. 25-26). Zudem wird die gegenwärtige Situation als ungerecht verstanden, in der die Verantwortung für die Durchführung oder Unterlassung einer Therapie der Schwangeren übertragen wird, die noch dazu auf der Basis unzureichender Informationen entscheiden soll.

Andererseits geht ein „Recht auf Forschung“ auch mit der Pflicht oder doch zumindest der Notwendigkeit einer Teilnahme einher. Während sich ein Anrecht leicht postulieren lässt, bleibt doch die Frage, wer an entsprechenden Studien teilnehmen würde – sozial Schwache? Unterversicherte? Frauen, die sich der Autorität des aufklärenden Arztes nicht entziehen können? Eine annähernd gerechte Verteilung von Belastung und Nutzen wird es daher nur geben, wenn sich schwangere Frauen unabhängig von ihrem sozialen Status angesprochen fühlen und wenn bei der Gestaltung des Rekrutierungsprozesses der Freiwilligkeit der Entscheidung großes Gewicht eingeräumt wird.

Ein kategorischer Ausschluss schwangerer Frauen unter Berufung auf die Prinzipien des Nichtschadens und der Benefizienz lässt sich also ebenso wenig rechtfertigen wie ein Einschluss unter allen Umständen im Namen von Autonomie und Gerechtigkeit. Es stellt sich daher die Frage, wie Rahmenbedingungen beschaffen sein könnten, unter denen sich Forschung an Schwangeren ethisch rechtfertigen lässt.

Potenzielle Rahmenbedingungen

Bei einer genaueren Betrachtung der normativen Modelle, die gegenwärtig etabliert sind oder zur Diskussion stehen, zeichnen sich Kernbereiche ab, die von der überwiegenden Zahl der Regelungsmodelle genannt werden. In der Ausgestaltung im Detail bestehen jedoch nicht unerhebliche Unterschiede.

Ein Bereich betrifft Grundvoraussetzungen, wie sie für Forschung am Menschen allgemein gelten. So müssen die Interessen der individuellen Schwangeren und ihrer Feten stets über wissenschaftliche Interessen gestellt werden; das Forschungsvorhaben muss von einer Ethikkommission begutachtet werden; die

Teilnahme an der Studie muss stets freiwillig sein und jederzeit ohne negative Folgen für die weitere Behandlung abgebrochen werden können. Kein expliziter Konsens besteht jedoch bezüglich der Frage, ob nur schwangerschaftsspezifische oder lebensbedrohliche Erkrankungen Gegenstand klinischer Forschung an schwangeren Frauen sein sollten (vgl. Merkatz et al. 1993) oder ob darüber hinaus auch die Behandlung nicht-lebensbedrohlicher bzw. nicht schwangerschaftsspezifischer Erkrankungen in der Schwangerschaft erforscht werden soll (vgl. ACOG 1998; NEM 2001).

Ein zweiter Kernbereich ist die Erfordernis der informierten Zustimmung der Schwangeren. Diskussion besteht hier bezüglich des Rechts der schwangeren Frau, grundsätzlich alleine, also auch ohne die Zustimmung des Vaters des künftigen Kindes, über die Teilnahme an einer Studie zu entscheiden, zumindest aber, wenn es um den therapeutischen Nutzen für die Frau geht (vgl. Glantz 2000). Während der Entwurf des Zusatzprotokolls zum Menschenrechtsübereinkommen zur Bioethik diese Frage dem Landesrecht überlässt (CDBI 2001), erfordern die US-amerikanischen Regelungen das Einverständnis des Vaters im Falle von Forschung zum therapeutischen Nutzen des Fetus, es sei denn, der Vater ist verhindert, nicht einwilligungsfähig oder die Schwangerschaft ist das Ergebnis einer Vergewaltigung (Federal Register 2001). Die CIOMS-Richtlinien hingegen bezeichnen im Kommentar eine Einholung der Meinung des Vaters als „wünschenswert“ (CIOMS 2002, S. 74).

Ein weiterer Bereich, in dem Übereinstimmung herrscht, ist die Notwendigkeit, Risiken so weit als möglich zu minimieren. Vorstudien an Tieren und nicht-schwangeren Versuchspersonen, die eine Einschätzung des Risikos erlauben, sind Voraussetzung für die Durchführung einer entsprechenden Studie an schwangeren Frauen, ebenso wie eine sorgfältige Planung und Durchführung des Versuchs (vgl. Federal Register 2001; CIOMS 2002). Konsens besteht auch bezüglich des Subsidiaritätsvorbehalts im Falle von gruppennütziger Forschung, d.h., die Durchführung der Studie an nicht-schwangeren Versuchspersonen ist nicht möglich. Kontrovers ist hingegen, ob bei nicht zu erwartendem individuellen Nutzen das Risiko für den Fetus minimal sein muss (CDBI 2001; Federal Register 2001) oder ob der Schwangeren selbst die Entscheidung über die Angemessenheit des Risikos überlassen werden soll (CIOMS 2001).⁹⁵

95 „Even when evidence concerning risks is unknown or ambiguous, the decision about acceptability of risk to the fetus should be made by the woman as part of the informed consent process.“ (CIOMS 2002, Commentary on Guidelines 17, S. 74)

Über die genannten Kernbereiche hinaus gibt es jedoch eine Reihe von Fragestellungen, die in den gegenwärtig existierenden normativen Regelungen bislang keine umfassende Berücksichtigung gefunden haben, zumindest in ihrer Umsetzung aber von großer Bedeutung sind. Hierzu zählen:

- Eine Spezifizierung der Rahmenbedingungen im Hinblick auf verschiedene Studientypen und Phasen. Für eine randomisierte Studie beispielsweise mag als weitere Voraussetzung das genuine Nichtwissen bezüglich der therapeutischen Überlegenheit der einen oder anderen zu testenden Optionen (*clinical equipoise*) gelten. Oder, als weiteres Beispiel, eine frühe Phase II-Studie würde in der Regel eine striktere Abwägung erfordern als eine Phase III-Studie.
- Einige Aspekte, die in den Regelungen zumeist implizit enthalten sind, sollten stärker hervorgehoben werden. So können nur wissenschaftlich exzellente und gut vorbereitete Studien akzeptabel sein, die nicht vornehmlich aus wirtschaftlichen Erwägungen heraus durchgeführt werden. Von großer Bedeutung ist auch eine langfristige Nachbetreuung der Studienteilnehmerinnen und der Kinder. Zudem sollten keine Anreize für eine Studienteilnahme geboten werden (etwa finanzielle Vergütung, kostenlose Therapie, sonst nicht zugängliche medizinische Betreuung); Vorsicht ist auch geboten bei möglichem therapeutischen Nutzen für den Fetus, der dazu führen kann, dass Angehörige oder medizinisch/pflegerisches Personal schwangere Frauen zu einer Studienteilnahme gegen ihren Willen drängen.
- Von nicht zu überschätzender Relevanz für die praktische Bedeutung von normativen Dokumenten ist die Berücksichtigung kontextueller Faktoren (Sharpe 1999): Unter welchen Umständen ist eine wirklich informierte Zustimmung möglich? Durch welche Besonderheiten sind Entscheidungsprozesse bei schwangeren Frauen gekennzeichnet (Mohanna 1997)? Was wird dazu beitragen, die Freiwilligkeit der Entscheidung zu maximieren? Ethikkommissionen sollten – möglichst unter der Teilnahme von Patientenvertreterinnen – diese und ähnliche Fragen im Hinblick auf konkrete Forschungsanträge prüfen.

Bei der Diskussion von Rahmenbedingungen für klinische Studien sollten schließlich auch bestehende komplementäre Strategien wie Arzneimittelinformationssysteme (vgl. Thürmann, Steioff 2001) oder das PEGASUS-Projekt⁹⁶ (Irl

96 In diesem Projekt wurden Gynäkologen beauftragt, Medikamenteneinnahmen und daraus resultierende Erfahrungen standardmäßig in den Mutterpass einzutragen.

et al. 1997) angemessen gewürdigt werden. Auch wenn diese die Durchführung von Studien vielfach nicht ersetzen können, leisten sie dennoch einen höchst wertvollen Beitrag, indem sie helfen, vorhandene Daten zu sammeln und den Forschungsbedarf präzise zu identifizieren.

Schlussüberlegungen und Ausblick

Ein grundsätzlicher Ausschluss von schwangeren Frauen aus klinischen Studien lässt sich ethisch nicht rechtfertigen. Der häufig angeführte Thalidomid-Skandal und die notwendige Protektion schwangerer Frauen und ihrer Feten können nicht als angemessene Begründung für die gegenwärtige Zurückhaltung gelten. Hohe diagnostische und therapeutische Standards lassen sich nur durch Forschung etablieren. Daher muss vielmehr die Frage gestellt werden, *unter welchen Voraussetzungen* klinische Studien an Schwangeren ethisch vertretbar sind.

An öffentlichen Diskussionen dazu mangelt es in Deutschland. Polarisierung auf zu einfache Gegensätze wie Frauenrechte versus Ausbeutung und die Emotionalisierung der Thematik sind im Interesse einer sachlichen und differenzierten Analyse möglicher Studiendesigns zu vermeiden. Dabei sollte ein Trend nachvollzogen werden, der sich seit einiger Zeit in der Forschungsethik, so auch im Hinblick auf Forschung an Kindern, abzeichnet. Statt bestimmte Gruppen als per se besonders vulnerabel und daher schutzbedürftig zu konzipieren, die durch kategorischen Ausschluss vor den Zumutungen medizinischer Forschung bewahrt werden müssen, wird inzwischen die Analyse situationsbedingter Umstände in den Vordergrund gerückt, die ein Risiko des Missbrauchs mit sich bringen (Chervenak/McCullough 1999). So sind schwangere Frauen nicht an sich und nicht in jeder Hinsicht vulnerabel, sondern es sind konkrete Situationen (Wehentätigkeit, Abhängigkeit von Behandlung durch ÄrztInnen oder Hebammen, Sorge um den Fetus etc.), die sie verletzlich machen. Als Konsequenz ist daher zu fragen, wie zentrale Situationen, z. B. die Information über eine geplante Studie oder die Einholung der informierten Zustimmung, in einer Weise gestaltet werden können, die das Missbrauchsrisiko minimiert. Damit würden Frauen vom „Forschungssubjekt“ (oder gar „Forschungsobjekt“) zu genuinen Teilnehmerinnen. Zu fordern ist daher Forschung mit Frauen, nicht an Frauen (vgl. Association for Improvements in the Maternity Services/The National Childbirth Trust, o.J.).

Die Diskussion um die Rahmenbedingungen klinischer Studien sollte schließlich von Reflexionen über das zugrunde liegende Konzept von Schwangerschaft begleitet sein. Ist das den Regelungen häufig zugrunde liegende Modell konfligierender Interessen („Frau versus Fetus“, vgl. z.B. Robertson 1994) angemessen oder ist es möglicherweise der Korrektur bzw. Ergänzung bedürftig, etwa durch ein Modell, das stärker die Verbundenheit von Frau und Fetus betont? Zur Klärung dieser Frage können nicht nur philosophische Überlegungen beitragen, sondern auch eine sorgfältige Erforschung der Perspektive schwangerer Frauen: Wie erleben sie das Verhältnis zu ihrem Embryo oder Fetus? Wie nehmen sie die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten wahr? Wo sehen sie Defizite in ihrer medizinischen Behandlung? Unter welchen Voraussetzungen würden sie tatsächlich an Studien teilnehmen? Die Einbindung der Stimmen schwangerer Frauen wäre ein weiterer Schritt hin auf das Ziel einer intensiven, umfassenden Debatte zwischen Patientenvertreterinnen, praktizierenden GynäkologInnen, Fachgesellschaften, Pharmaindustrie, Zulassungsbehörden und weiteren interessierten Teilnehmern um die Notwendigkeit und Zulässigkeit klinischer Forschung.

Literatur

- ACOG committee opinion (1999): „Ethical considerations in research involving pregnant women“. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 65, S. 93-96.
- Association for Improvement in Maternity Services/The National Childbirth Trust (o.J.): *A Charter for Ethical Research in Maternity Care*. London.
- Beecher, H. K. (1966): „Ethics and clinical research“. *N Engl J Med* 274, S. 1354-1360.
- Biller-Andorno, N.; Wild, V. (2003): „Arzneimittelforschung an Schwangeren: Besonderer Schutz – aber kein Ausschluss aus der Forschung“. *Deutsches Ärzteblatt* 100, S. A-970-972.
- Brody, B. A. (1998): *The Ethics of Biomedical Research*. New York/Oxford.
- Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit (1987): „Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln“. *Bundesanzeiger* 243, S. 16617-16619.
- Chervenak, F. A.; McCullough, L. B. (1999): „Ethical Considerations in Research Involving Pregnant Women“. *Women's Health Issues* 9, S. 206-207.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2002): *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva.
- Dahl, M.; Hoffmann, J.; Stylos, M.; Wiesemann, C. (2002): „Ethische Aspekte neonatologischer Forschung“. *Dt Ärzteblatt* 99, S. A 2554.

- Dahl, M.; Wiesemann, C. (2001): „Forschung an Minderjährigen im internationalen Vergleich. Bilanz und Zukunftsperspektiven“. *Ethik in der Medizin* 13, S. 87-110.
- Federal Register (2001): „Protection of Human Research Subjects“. Rules and Regulations 66 (219), Sp. 56775-56780.
- Food and Drug Administration (1977): *General considerations for the clinical evaluation of drugs*. Washington, DC.
- Frewer, A.; Gottschalk, K.; Mälzig, U.; Schmidt, U.; Zimmermann, V. (2001): „Geschichte und Ethik der Medizin. Zwangsarbeit und Medizin im ‚Dritten Reich‘“. *Deutsches Ärzteblatt* 98, S. A-2866.
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln - Arzneimittelgesetz vom 24. August 1976. BGBl I 1976, 2445, 2448, neugefasst durch Bekanntgabe vom 11. Dezember 1998 (BGBl I, S. 3586), zuletzt geändert durch Art. 2 G vom 21. August 2002 (BGBl I, S. 3352).
- Glantz, L. H. (2000): „Pregnancy and Informed Consent to Research“. *JAMWA* 55, S. 263-264.
- Haramburu, F.; Miremont-Salame, G.; Moore, N. (2000): „Good and bad drug prescription in pregnancy“. *Lancet* 356, S. 1704.
- Human Investigation Committee of Wayne State University (1997): „The Inclusion of Pregnant Women in Research“. <http://www.hic.wayne.edu/hicpol/inclusio.htm>.
- Irl, C.; Hasford, J.; and the PEGASUS study Group (1997): „The PEGASUS project - a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy“. *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics* 35, S. 572-576.
- Kahn, J. P. (2000): „Protected to Death“. 25. Dezember 2000. <http://www.cnn.com/2000/HEALTH/12/25/ethics.matters>.
- Kass, N. E.; Taylor, H. A.; King, P. A. (1996): „Harms of Excluding Pregnant Women from Clinical Research: The Case of HIV-Infected Pregnant Women“. *Journal of Law, Medicine & Ethics* 24, S. 36-46.
- Kornblum, A. (1994): „Trial and Error: Should Pregnant Women Be Research Subjects?“. *Environmental Health Perspectives* 102, S. 752-753.
- Küpper, C. (1998): „Informationssystem liefert Entscheidungshilfen für den Arzt. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit“. *Fortschr Med* 116, S. 36-37.
- Lacroix, I.; Damase-Michel, C.; Lapeyre-Mestre, M.; Montastruc, J. L. (2000): „Prescription of drugs during pregnancy in France“. *Lancet* 356, S. 1735-1736.
- Mastroianni, A. C.; Faden, R.; Federman, D. (Hg.) (1994): *Women and health research: ethical and legal issues of including women in clinical studies. Volume 1 and 2*. Washington, DC.
- Medizinproduktegesetz - MPG vom 2. August 1994. BGBl I, S. 1963, geändert durch Erstes Gesetz zur Änderung des Medizinproduktegesetzes (1.MPG-ÄndG) vom 6. August 1998 (BGBl I, S. 2005) und Zweites Gesetz zur Änderung des Medizinproduktegesetzes (2.MPG-ÄndG) vom 13. Dezember 2001 (BGBl I, S. 3586).
- Merkatz, R. B.; Temple, R.; Sobel, S.; Feiden, K.; Kessler, D. A. (1993): „The Working Group on Women in Clinical Trials of New Drugs - A Change in Food and Drug Administration Policy“. *N Engl J Med* 329, S. 292-296.
- Meyer, R. (2000): „Symposium: Deutscher Ärztinnenbund: Nachholbedarf in vielen Bereichen“. *Dt Ärzteblatt* 97, A-3162.

- Mohanna, K. (1997): „Research in pregnancy brings special considerations (letter)“. *BMJ* 315, S. 249-250.
- Mohanna, K.; Tunna, K. (1999): „Withholding consent to participate in clinical trials: decisions of pregnant women“. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 106, S. 892-897.
- Moreno, J. D. (1994): „Ethical Issues Related to the Inclusion of Women of Childbearing Age in Clinical Trials“, in: Mastroianni et al. (1994), Volume 2, S. 29-34.
- Pappworth, M. H. (1967): *Human Guinea pigs: experimentation on man*. London.
- Paulus, W. E. (1999): „Pharmakotherapie in der Schwangerschaft“. *Therapeutische Umschau* 56, S. 602-607.
- Robertson, J. (1994): „Ethical Issues Related to the Inclusion of Pregnant Women in Clinical Trials (I)“, in: Mastroianni et al. (1994), Volume 2, S. 18-22.
- Schaefer, C.; Spielmann, H. (2001): *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. München, Jena.
- Sharpe, V. A. (1999): „Ethical Considerations? A Commentary on ACOG Committee Opinion 213: 'Ethical Considerations in Research Involving Pregnant Women'“. *Women's Health Issues* 9, S. 199-201.
- Sherwin, S. (1994): „Women in Clinical Studies: A Feminist View“, in: Mastroianni et al. (1994), Volume 2, S. 11-17.
- Steinbock, B. (1994): „Ethical Issues Related to the Inclusion of Women in Clinical Trials (II)“, in: Mastroianni et al. (1994), Volume 2, S. 23-28.
- Steering Committee on Bioethics (CDBI) (2001a): „Draft Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research“. Strasbourg, 31. August 2001.
- Steering Committee on Bioethics (CDBI) (2001b): „Draft Explanatory Report to the Draft Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research“. Strasbourg, 31. August 2001.
- Taupitz, J. (2002): *Biomedizinische Forschung zwischen Freiheit und Verantwortung. Der Entwurf eines Zusatzprotokolls über biomedizinische Forschung zum Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarats*. Berlin u.a.
- The National Committee for Medical Research Ethics in Norway (NEM) (2001): „Guidelines for the inclusion of women in medical research“. September 1, 2001. <http://www.etikkom.no/E/women.htm>.
- Thürmann, P.; Steioff, A. (2001): „Drug treatment in pregnancy“. *Int J Clin Pharmacol Ther* 39, S. 185-191.
- Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV) vom 13. Oktober 1976. BGBl I, S. 2905, in der Fassung der Bekanntmachung vom 26. Juli 2001 (BGBl I, S. 1713).
- Walter-Sack, I.; Haefeli, W. (2001): „Klinische Studien: Arzneimittelsicherheit auch für Kinder“. *Deutsches Ärzteblatt* 98, S. A-447.