

Aus der  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik  
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie,  
Nephrologie, Rheumatologie)

**Hindernisse zwischen Europäischen Staaten bei der  
Datensammlung und dem Datenaustausch bei Forschung  
an seltenen kindlichen Erkrankungen- Systematische  
Literaturanalyse und Patientenperspektive**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Schuller, Sabrina, geb. Kuttelwascher

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Professorin Dr. J. Kümmerle-Deschner  
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-J. Ehni

Tag der Disputation: 02.05.2022

### **Widmung**

Diese Arbeit widme ich meiner Mutter Frau Brigitte Kuttelwascher- Ziemke, Herrn Wolfgang Münz, meinem Mann Marcus Schuller und meinen Kindern Nicolai, Celina und Samuel Schuller, ohne die diese Arbeit für mich nicht durchführbar gewesen wäre.

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	8
1.1 Allgemein .....	8
1.2 Share Projekt .....	9
1.3 Herangehensweise und Projektplanung.....	9
1.4 Ethische Hintergründe.....	10
1.4.1 Allgemeine ethische Grundsätze .....	10
1.4.2 Bedingungen für die Forschung an Kindern .....	12
1.4.3 Besondere Bedingungen bei Forschung mit Biobanken .....	14
2. Methoden.....	18
2.1 Systematischer Literaturüberblick .....	18
2.1.1 Festlegung des Interessensbereichs und der Suchstrategie .....	18
2.1.2 Manuelle Überprüfung der Referenzen („Screening“).....	19
2.1.3 Definition der Hauptthemengebiete .....	19
2.1.3.1 „Nominal group technique“ (NGT).....	20
2.1.3.2 „Practice exercise“ (Praktische Übung).....	20
2.1.3.3 Operationales Vorgehen .....	21
2.1.4 Pretest und endgültige Auswahl der Fragen.....	21
2.1.5 Evidenzlevel.....	22
2.1.6 Bewertung der ausgewählten Artikel und Vergleich der Ergebnisse .....	22
2.1.7 Auswertung des Scoring-Prozesses .....	23
2.1.8 Rechtliche Themen.....	23
2.2 Patientenbefragung .....	24
2.2.1 Theoretische Vorarbeit .....	24

2.2.2	Planung und Durchführung der Datenerhebung .....	24
2.2.3	Datenerfassung und Datenaufbereitung .....	31
2.2.4	Auswertung.....	31
2.2.5	Zusammenfassung der Methodik.....	32
2.3	Empfehlungen .....	33
3.	Ergebnisse .....	35
3.1	Systematischer Literaturüberblick .....	35
3.1.1	Festlegung des Interessensbereichs und der Suchstrategie .....	35
3.1.2	Manuelle Überprüfung der Referenzen (Screening) .....	35
3.1.3	Definition der Hauptthemengebiete .....	37
3.1.3.1	“Nominal group technique” (NGT) .....	37
3.1.3.1	Practice exercise (Praktische Übung) .....	39
3.1.3.2	Operationales Vorgehen .....	40
3.1.4	Pretest und endgültige Auswahl der Fragen.....	41
3.1.5	Evidenzlevel.....	41
3.1.6	Bewertung der ausgewählten Artikel und Vergleich der Ergebnisse .....	43
3.1.7	Auswertung der Bewertungstabelle .....	43
3.1.8	Rechtliche Themen.....	64
3.2	Patientenbefragung .....	69
3.2.1	Theoretische Vorarbeit .....	69
3.2.2	Planung und Durchführung der Datenerhebung .....	69
3.2.3	Datenerfassung und Datenaufbereitung .....	72
3.2.4	Auswertung.....	73
3.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse und Empfehlungen aus der Patientenbefragung .....	85
3.3	Empfehlungen .....	95

4.	Diskussion .....	96
4.1	Hindernisse .....	96
4.1.1	Hindernisse und Probleme der Forscher .....	96
4.1.2	Hindernisse beim Bewertungsprozess.....	97
4.1.3	Patienten bezogenen Hindernisse .....	98
4.2	Empfehlungen .....	99
4.2.1	Grundlegendes Prinzip (Leitgedanke, Leitmotiv) (Empfehlungen1-3) .....	100
4.2.2	Empfehlungen für die Ethikkommission (Empfehlungen 4-7) .....	101
4.2.3	Pädiatrische Prinzipien (Empfehlungen 8-9).....	102
4.2.4	Einverständnis in pädiatrischer Forschung (Empfehlungen 10-14) .....	104
4.2.5	Pädiatrische Daten- und Biobanken (Empfehlungen 15-16).....	109
4.2.6	Austausch von Daten und Proben (Empfehlungen 17-19).....	110
4.2.7	Kommerzialisierung und Zugriff dritter Parteien (Empfehlungen 20-21) .....	113
4.3	Eingrenzung der Arbeit.....	115
4.3.1	Literaturanalyse .....	115
4.3.2	Patientenbefragung .....	115
4.3.3	Empfehlungen.....	116
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick .....	116
5.	Zusammenfassung .....	117
6.	Literaturverzeichnis.....	119
7.	Erklärung zum Eigenanteil .....	125
8.	Veröffentlichungen .....	126
9.	Danksagung.....	126
10.	Lebenslauf .....	127
11.	Anhang .....	128

## **Erklärung der Abkürzungen:**

SHARE	Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe
WP 7	Work Package 7 (Arbeit Gruppe 7)
NGT	Nominal group technique
EK (EB)	Ethikkommission (Ethics board)
SOP	Standard Operating Procedure (Standardvorgehensweise)
CF	Cystic fibrosis (zystische Fibrose)
Ic	Informed consent (Ic)“: Einverständniserklärung
B	Biobank
P	Patientenperspektive, öffentliche Meinung
WMA	World Medical Association

# 1. Einleitung

## 1.1 Allgemein

Rheumatische Erkrankungen bei Kindern sind sehr selten. Die betroffenen Kinder erleiden eine enorme Einschränkung der Lebensqualität, teilweise treten die Erkrankungen in sehr unterschiedlichem und verheerendem Ausmaß auf. Insgesamt gibt es ca. 6000 bis 8000 unterschiedliche seltene Erkrankungen. Um signifikante Daten erheben zu können, eine evidenzbasierte Therapieempfehlung entwickeln zu können und die Gesundheit betroffener Kinder zu fördern, bedarf es daher dringend der Möglichkeit einer internationalen Forschung und somit einer internationalen Proben- und Datensammlung. (EU, 2009, EU, 2013)

Diese internationale Zusammenarbeit ist derzeit sehr schwierig. In den unterschiedlichen Staaten gelten unterschiedliche Gesetze und Regularien. Daher gibt es bei der praktischen Umsetzung immer wieder Barrieren und Hindernisse, die überwunden werden müssen. Dies ist meist sehr zeitintensiv und kostenaufwendig.

Da Kinder nicht mehr länger bezüglich Therapien vernachlässigt werden dürfen („therapeutische Waisen“), ist eine Zusammenarbeit zwischen internationalen Forschern, die nicht durch formelle oder bürokratische Barrieren erschwert oder gar blockiert wird, zwingend notwendig.

Gemeinsame Richtlinien sollen eine länderübergreifende Zusammenarbeit erleichtern. In einer von der Europäischen Union geförderten Initiative sollen diese Richtlinien erstellt werden, an denen sich die Forscher orientieren können. Experten für unterschiedliche seltene Erkrankungen haben Netzwerke entwickelt, um gemeinsame Fragestellungen und Probleme zu bearbeiten. Ziel dieser Initiative ist es, internationale europäische Richtlinien zu verabschieden, die sowohl Patienten als auch ihre Familie schützen. Diese Richtlinien sollen aber auch multizentrische internationale Untersuchungen ermöglichen, um damit weitere signifikante Erkenntnisse zu gewinnen. Diese sollen den Patienten und den betroffenen Familien letztendlich zugutekommen.



## 1.2 Share Projekt

Share ist ein von der Europäischen Union gefördertes Projekt („Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe“). Ziel ist die Förderung und die Ermöglichung von internationaler Zusammenarbeit innerhalb der europäischen Union. Hierdurch soll die Gesundheitsförderung bei pädiatrischen rheumatologischen Erkrankungen, durch die Ermöglichung der Zusammenarbeit der Forscher in unterschiedlichen europäischen Ländern, gestärkt werden.

Im Abschnitt 7 („Work package number 7“) sollen Leitlinien im Sinne eines Best-Practice Regelwerks entstehen, mit deren Hilfen eine Zusammenarbeit internationaler Forschung an seltenen Erkrankungen bei Kindern ermöglicht werden. Mit Hilfe einer systematischen Literaturstudie und diversen Fragebögen bezüglich der Bewertung von Ethikkommissionen, der Aufklärung und Einwilligung der Patienten, der Daten- und Probenansammlungen, ebenso deren Aufbewahrung (Daten- und Biobanken) sowie der Qualitätssicherung im Rahmen von Studienprojekten, sollen europaweit geltende Leitlinien entstehen.

## 1.3 Herangehensweise und Projektplanung

Der erste Teil meiner Arbeit bestand in einer ausgedehnten Literatursuche, hierbei stellte sich schon früh heraus, dass es eine sehr große Menge an Literatur gibt. Allerdings mit der Einschränkung eines deutlich geringeren Ausmaßes bei kindlichen Erkrankungen mit relevanter Aussagekraft bezüglich unseres Aufgabenbereichs. Ebenso wurden die Hindernisse bei aktueller internationaler Forschung identifiziert. Hierbei zeigten sich 3 Hauptbereiche: Hindernisse der Forscher, Hindernisse im Prozessablauf und Hindernisse bei den Patienten.

Die Aufgabe einer weiteren Person bestand im Erstellen eines Fragebogens an verschiedene internationale Ethikkommissionen. Um die Bearbeitung in einer überschaubaren Frist und einer entsprechenden Sorgfalt zu gewährleisten, wurde kein Fragebogen, sondern ein Test-Antrag bezüglich Morbus Behçet und einer entsprechenden Proben- und Datensammlung entwickelt. Parallel wurden

Fragebögen an klinische Forscher versendet und ausgewertet, ebenso wurden deutsche Ethikkommissionen telefonisch interviewt. Dieser zweite Teil der Arbeit wurde von einem anderen Doktoranten bearbeitet und niedergeschrieben.

Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Arbeiten wurden durch alle Mitarbeiter zusammengetragen, ausgewertet und diskutiert. Letztendlich entstand hier eine Rohfassung der Empfehlungen, die durch mich in einem dritten Teil in Form eines Fragebogens für gesunde und betroffene Menschen überprüft (Patientenperspektive) und anschließend mit Juristen und Spezialisten der medizinischen Ethik abgeglichen wurden.

Die hierbei entstandenen Empfehlungen wurden per SurveyMonkey digital an die SHARE-Experten verschickt und anschließend in Form einer „Nominal-Group-Technique“ bei einem erneuten Share Meeting in Rom, Italien, diskutiert und mit einer Zustimmung von mindestens 80 % endgültig verabschiedet.

Teil meiner Dissertationsschrift ist in erster Linie die systematische Literaturanalyse und die Patientenbefragung und deren Einfluss auf die entstandenen Empfehlungen.

## 1.4 Ethische Hintergründe

Die ethischen Hintergründe lassen sich im Abschnitt 7 des Share Projekts in drei Themen unterteilen: Die allgemeinen ethischen Hintergründe, die besonderen Bedingungen für die Forschung an und mit Kindern und die besonderen Bedingungen bei Biobanken.

### 1.4.1 Allgemeine ethische Grundsätze

Damit, wie bereits in der Vergangenheit z.B. während des 2. Weltkrieges geschehen, der Proband nicht einem ungerechtfertigten Risiko bei Forschung ausgesetzt wird, unterliegt medizinische Forschung „ethischen Standards, die eine Achtung vor dem Menschen fordern und sicherstellen und zugleich die Gesundheit und Rechte der Menschen schützen“ (WMA, Deklaration von Helsinki).

Studien und Forschungsprojekte sollen zum Wohle der Patienten sowie zum Erlangen neuer Erkenntnisse und Wissen beitragen. Auf der einen Seite zählen

hierzu Forschungsvorhaben, die dem Probanden direkt nutzen können und somit ein höheres Risiko für den Probanden rechtfertigen, als wenn keine direkter Nutzen für den Probanden selbst besteht. Auf der anderen Seite gibt es jedoch auch Studien, die zukünftigen Patienten einen Vorteil bringen können, oder das Wissen bezüglich einer bestimmten Erkrankung erweitern. Hierbei hat der Proband meist keinen direkten Nutzen, allerdings haben bestimmte Studien trotzdem einen hohen gesellschaftlichen Wert und rechtfertigen somit die Durchführung, wenn auch der Proband hier nicht einem hohen Risiko ausgeliefert werden darf.

Weiterhin muss sichergestellt werden, dass eine Studie von hoher wissenschaftlicher Qualität sein muss, damit erstens signifikante Ergebnisse abgeleitet werden können und zweitens Probanden nicht einem unnötigen Risiko, wie z.B. Datenschutzverletzungen oder wiederholte invasive Probenentnahmen, ausgesetzt werden. Ärzte sind verpflichtet, die nationalen rechtlichen, ethischen und regulatorischen Standards und Normen für das Forschungsvorhaben einzuhalten (WMA, Deklaration von Taipeh)

Ebenso muss jeder Proband vor einer klinischen Studie umfassend über den Sinn und das Ziel einer Studie, die Risiken für den Probanden und sein Recht bezüglich des Rückzuges des Einverständnisses aufgeklärt werden. Denn nur so kann der Proband über eine Teilnahme an der Studie frei entscheiden.

Bei der Auswahl der Probanden ist der Forscher verpflichtet, die Probanden fair auszuwählen und die Rechte der ausgewählten Probanden zu achten. So hat jeder Proband das Recht darauf jederzeit sein zuvor gegebenes Einverständnis zu widerrufen, die Proben und die Daten des Probanden müssen in diesem Fall augenblicklich vernichtet werden. Denn das Ziel der medizinischen Forschung, neues Wissen hervorzubringen, darf niemals über den Interessen und Rechten des einzelnen Probanden stehen (WMA, Deklaration von Helsinki).

Um die zeitliche, physische oder psychische Belastung des Probanden zu rechtfertigen, muss ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegen (Fleischmann, 2021). So ist z.B. bei einem möglichen direkten Nutzen für den

Probanden ein höheres Risiko gerechtfertigt als bei einem nicht direkten Nutzen im Sinne eines gesellschaftlichen Nutzens wie z.B. bei Biobankforschung.

Damit alle ethischen Normen bei einem Forschungsvorhaben gegeben sind, muss ein Forschungsvorhaben vor der Durchführung immer durch eine Ethikkommission geprüft werden. Diese Ethikkommission muss eine transparente und unabhängige Arbeitsweise vorweisen, aus qualifizierten Personen zusammengestellt sein und nach den geltenden Rechtsvorschriften und Gesetzen des Landes, in dem die Forschung durchgeführt wird, beraten. Die Ethikkommission hat das Recht eine laufende Studie zu beaufsichtigen und über die Ergebnisse einer Studie informiert zu werden. Eine Änderung des Versuchsprotokolls bei laufender Studie ist nur mit Zustimmung der Ethikkommission möglich (WMA, Deklaration von Helsinki).

#### 1.4.2 Bedingungen für die Forschung an Kindern

„Medizinische Forschung beruht auf Forschung, die letztlich auch Studien am Menschen beinhalten muss“, so lautet es bereits in der Deklaration von Helsinki in den allgemeinen Grundsätzen (WMA, 2013 Deklaration von Helsinki). Um Forschung am Menschen durchführen zu können, muss der Proband ausreichend aufgeklärt und über das Forschungsprojekt informiert werden. So kann dann eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Forschung gegeben werden.

Dies scheint auch bezüglich Forschung an Probanden, die selbst einwilligungsfähig sind, im Interesse des Probanden durchführbar zu sein. Durch die Entscheidung jedes Probanden selbst, ob er an einem Forschungsvorhaben mitmachen möchte oder nicht, können hier nach ethischen Standards die Gesundheit und die Rechte unter anderem zur Selbstbestimmung jedes Probanden geschützt werden.

Doch wie soll man vorgehen, wenn der Zweck der medizinischen Forschung neue Erkenntnisse hervorzubringen doch die Rechte und Interessen der Probanden gefährden könnten, da die einzelnen Probanden eben nicht selbst

(rechtlich oder geistig) einwilligungsfähig sind? Obwohl es für einen Arzt laut der Deklaration von Helsinki Pflicht ist „sich an medizinischer Forschung“ zu beteiligen und „das Leben, die Gesundheit, die Würde, die Integrität, das Selbstbestimmungsrecht, die Privatsphäre und die Vertraulichkeit persönlicher Daten der Versuchsteilnehmer zu schützen“ wird schnell klar, dass eine Kombination dieser Anforderungen bei Forschung an nicht einwilligungsfähigen Probanden wie z.B. Minderjährigen schwer zu verwirklichen ist. Denn kann eine andere Person, die zwar als gesetzlicher Vertreter eines Probanden gilt, wirklich nach einem Aufklärungsgespräch in allen Bereichen im Sinne des Probanden entscheiden? Und ab welchem Alter muss die Meinung des Kindes unbedingt in den Aufklärungs- und Einwilligungsprozess mit einbezogen werden? Dürfen die Eltern überhaupt zu einer Studie die Einwilligung geben, wenn das Kind diese Studie klar ablehnt?

Als eindeutig belegt kann man sowohl in den rechtlichen Dokumenten als auch in der Literatur das Prinzip der Subsidiarität finden. Dies beinhaltet, dass Studien an Kindern nur dann durchgeführt werden dürfen, wenn vergleichbare Ergebnisse an einwilligungsfähigen und somit volljährigen Probanden nicht erzielt werden können.

Doch auch Kinder, einschließlich solcher mit seltenen Erkrankungen, haben ein Recht darauf, dass sich der Kenntnisstand bezüglich ihrer Erkrankung erweitert, und somit sowohl die Therapieoptionen als auch die Lebensqualität der Erkrankten verbessert werden können. Da ohne informiertes Einverständnis jedoch keine Forschung möglich wäre und jedes Kind ein Recht auf Fortentwicklung des medizinischen Wissens bezüglich seiner Erkrankung hat, muss eindeutig festgelegt werden, in welchem Rahmen diese Aufklärung erfolgen soll und inwieweit die Verwendung der Proben und der Daten in einem für den Probanden sicheren Rahmen ermöglicht werden können. Insbesondere bei seltenen Erkrankungen im Kindesalter müssen, um signifikante Ergebnisse zu erhalten, internationale Forschungen durch einheitliche Normen und Standards gesichert werden.

Hierfür müssen unbedingt Grundsätze wie die Durchführung des Aufklärungsgespräches und der Einwilligungsrahmen, als auch das Einhalten des minimalen Risikos für den Probanden beachtet werden. Sollte bei einer klinischen Studie mit einem direkten Nutzen für den Probanden gerechnet werden können, kann auch ein höheres Risiko für den Probanden noch eine positive Nutzen-Risiko-Relation bedeuten. Allerdings kann und darf das Risiko bei Studien ohne direkten Nutzen für den Probanden nur minimal sein. Dies schließt dann eine invasive Probenentnahme wie z.B. Lumbalpunktionen oder Knochenmarkaspirationen aus, sofern diese lediglich zu Studienzwecken entnommen werden müssten. (Fleischmann et al, 2021)

Des Weiteren muss das Hinzuziehen einer Ethikkommission vor der Durchführung einer Studie beachtet werden. Denn eine vulnerable Personengruppe von minderjährigen Probanden benötigt besonders bei einer seltenen Erkrankung einen besonderen Schutz. Daher sollte hier auch nur Forschung durchgeführt werden, wenn ein vergleichbares Forschungsvorhaben nicht an einer nicht-vulnerablen Gruppe durchgeführt werden kann. Auf der anderen Seite sollen jedoch „Gruppen, die in der medizinischen Forschung unterrepräsentiert sind“ ebenfalls „einen angemessenen Zugang zur Teilnahme an der Forschung erhalten“ (WM, 2013 Deklaration von Helsinki).

#### 1.4.3 Besondere Bedingungen bei Forschung mit Biobanken

Eine Biobank oder Datenbank entspricht einem Lagerungs- bzw. Aufbewahrungsort für menschliches Material (z.B. Blut, Haare, Gewebe) und oder Patientendaten (z.B. Gesundheitsdaten, Alter).

Bereits in der Deklaration von TAIPEH vom 22. Oktober 2016 betonte der Weltärztebund sowohl den Nutzen der Biobanken als auch den Bedarf zur Sicherung der Rechte der Spender der gelagerten Proben. Hierbei sollen die Gesundheitsdaten- und Biobanken mit gemeinschaftlichem Nutzen möglichst wenig eingeschränkt werden, gleichzeitig jedoch müssen die Rechte der

Probanden auf Vertraulichkeit, Privatsphäre und Autonomie bewahrt werden. Denn nur das Beachten dieser Rechte und der vertrauliche Umgang mit den Daten der Patienten kann das notwendige Vertrauen der Patienten stärken und somit die Einverständnissrate zur Teilnahme an Forschung mit Daten- und Biobanken fördern.

Nach den Empfehlungen von Alan R. Fleischmann („Research with children“) ist für die Probenentnahme bei Studienteilnahme ohne direkten Nutzen nur ein minimales Risiko vertretbar. An invasiv entnommenen Proben ist Forschung nur dann möglich, sofern diese im Rahmen einer medizinischen Maßnahme (Diagnostik oder Therapie) entnommen wurden. Daher macht es Sinn, diese Proben nach der Diagnostik nicht zu verwerfen, sondern nach möglichst einheitlichen europäischen Standards zu lagern und für weitere Forschungsvorhaben mit hohem gesellschaftlichem Wert zu nutzen. Damit eine Weiternutzung jedoch erst möglich wird, ist das Einholen eines sogenannten „Broad Consent“ (breites Einverständnis für weitere Forschung) zwingend nötig. Doch dürfen Eltern überhaupt ein solches Einverständnis geben und wenn ja, unter welchen Bedingungen? Muss weiterhin eine Überwachung der zukünftigen Studien durch eine Ethikkommission gewährleistet bleiben?

Bei einer Lagerung der Proben über einen längeren Zeitraum besteht die Möglichkeit, dass sich die diagnostischen und technischen Verfahren im Laufe der Zeit verbessern und ändern, daher kann unter Umständen bei der initialen Aufklärung noch nicht im Einzelnen über zukünftige Studien aufgeklärt werden. Ein volljähriger Proband wird daher vor der Studienteilnahme lediglich über Forschung an den Proben und den Rahmenbedingungen dafür aufgeklärt (Konzept des „Broad Consent“). Doch ein initial nicht einwilligungsfähiger Proband wächst im Laufe der Zeit heran und kann und will immer mehr selbst entscheiden bzw. mitentscheiden. Wie können die Forscher hierbei eine Transparenz der Forschungsziele und Verläufe gewährleisten? Denn nur so haben der Proband und dessen Eltern noch die Möglichkeit von den Studien im Verlauf zu erfahren und können dann bei Bedarf vom Widerrufsrecht jederzeit Gebrauch machen.

Eine selbst einwilligungsfähige Person kann selbständig über die Breite der weiteren Nutzung von Material und Daten entscheiden. Aus Datenschutzgründen hat der Proband hier das Recht auf eine Anonymisierung der Daten zu bestehen. Einem Minderjährigem muss demgegenüber jedoch die Möglichkeit gegeben werden, bei Volljährigkeit selbst über die Lagerung und Weiterverwendung der Proben und Daten zu entscheiden. Wie kann der Forscher bei anonymisierten Daten jedoch ein erneutes Einverständnis einholen? Wenn der Proband im Voraus hierüber aufgeklärt wurde, dann kann der volljährige Proband auch hierüber entscheiden und somit kann auf ein erneutes Einholen des Einverständnisses schon im Vorfeld verzichtet werden. Doch macht dies bei einem Einverständnis, das durch die gesetzlichen Vertreter bei einer heranwachsenden Person gegeben wurde, Sinn? Daraus geht hervor, dass bei Forschung an kindlichen Probanden die Daten niemals ganz anonymisiert werden dürfen. Hier ist eine Pseudonymisierung notwendig, die vor allem auch bei Studien über längere Zeit es möglich macht, klinische Daten zu ergänzen. Hier bleiben jedoch datenschutzrechtliche Risiken weitaus häufiger bestehen als bei einer kompletten Anonymisierung.

Weiterhin ist zu bedenken, dass die genetische Forschung in Zukunft immer einfacher durchzuführen sein wird und Ergebnisse additiv zum eigentlichen Forschungsziel hervorbringen kann. Daher stellt sich bei Biobank-Forschung auch die Frage, ob Zufallsergebnisse dem Patienten mitgeteilt werden sollen. Hat hier zum Beispiel der gesetzliche Vormund ein Recht darauf unbegrenzt genetische Information zu erhalten? Oder hat dieser das Recht, das Erhalten von klinisch relevanten Ergebnissen abzulehnen? Können die Forscher der Mitteilungspflicht bei klinisch relevanten Ergebnissen nachkommen oder übersteigt das eindeutig ihre Handlungsmöglichkeiten?

Außerdem ist es bei minderjährigen Probanden Pflicht, dass bei Biobank - forschung mit Erreichen der Volljährigkeit des Probanden, dessen Einwilligung erneut eingeholt werden muss. Durch eine Pseudonymisierung der Daten scheint



dies möglich zu sein. Doch bedeutet diese erneute aktive Kontaktaufnahme einen enormen Verwaltungsaufwand von Seiten der Biobank Forscher. Ebenso wird klar, dass hier im Verlauf auch die Risiken bezüglich Datenschutzes deutlich größer sind als bei bereits volljährigen Probanden, die eine erneute Kontaktierung zum Einholen der Zustimmung von vornherein selbst ausschließen konnten. Macht es vielleicht Sinn europaweit Leitlinien für Biobanken und deren Verwaltung zu entwickeln, damit multizentrische Studien auch an kindlichen gelagerten Proben bei seltenen Erkrankungen durchführbar werden?

Sowohl bei den allgemeinen ethischen Grundsätzen als auch bei den besonderen Bedingungen bei Forschung an Kindern und mit Biobanken wird klar, dass derzeit multizentrische Biobankforschung eine gravierende Herausforderung für jeden Forscher darstellt. Dies gilt insbesondere bezüglich europaweiter Forschung zur Erweiterung der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse vor allem bei seltenen Erkrankungen von Kindern. Daher sollte mit diesem Teil der Arbeit vor allem eine ausgedehnte Literatursuche durchgeführt werden. Hier sollten bisher geltende ethische Standards, rechtliche Vorschriften und Empfehlungen herausgefiltert werden. In einem zweiten Schritt sollten dann Gruppen von Patienten mit und ohne seltene Erkrankungen und deren Eltern befragt werden. Alle Ergebnisse flossen in die Empfehlungen des Share Projekts WP7 mit ein, die mit der Publikation von Kümmerle- Deschner et al. 2018 veröffentlicht wurden.

## 2. Methoden

### 2.1 Systematischer Literaturüberblick

#### 2.1.1 Festlegung des Interessensbereichs und der Suchstrategie

Die systematische Literaturanalyse orientierte sich an den PRISMA-Richtlinien. (Moher et al., 2010, Hutton et al., 2015). Auf Grund der Angaben der Projektbeschreibung des „Work Package“ 7, wurde der Fokus bei der Literatursuche auf folgende vier Hauptbereiche gelegt:

- „Data & sample collection“
- „Data & sample sharing“
- „Biobanks in Europe“
- „Ethical & legal challenges involving children“

Mit der Hilfe einer Universitäts-Bibliothekarin wurde zuerst die PubMed-Datenbank betrachtet, indem nachfolgenden Mesh-Begriffen gesucht wurde:

- „Biological specimen bank“
- „Information dissemination“
- „Specimen handling“
- „Ethics“
- „Quality improvement“
- „European Union“
- „Europe“

Zudem wurde die Suche weiter differenziert, indem die Mesh-Term Untertitelfunktion mit folgenden Begriffen genutzt wurde:

- „Legislation & jurisprudence“
- „Ethics“
- „Standards“

Um eine vollständige Auswahl der Artikel zu erhalten, wurde zur Gegenprobe eine zusätzliche Suche in der „Web of Science“ durchgeführt.

Um die Ergebnisse einzugrenzen, wurden zuerst alle Duplikate entfernt. Ebenso alle Veröffentlichungen, die nicht auf Englisch oder Deutsch geschrieben wurden, Veröffentlichungen die die Situation in den USA, Kanada, Asien oder Australien behandelten und letztendlich alle Artikel, die vor 1992 veröffentlicht wurden.

Anschließend wurden die Referenzen ausgesucht, die einen Bezug zu einem europäischen Land hatten, in denen dann als letzter Schritt nachfolgende „Keywords“ (Schlüsselwörter) gesucht wurde.

- “Ped OR”
- “Minor OR”
- “Child OR”
- “Adolescent\* OR”
- “Newborn OR”
- “Baby OR”
- “Babies”
- “Legal issues/aspects”

#### 2.1.2 Manuelle Überprüfung der Referenzen („Screening“)

Dann wurden diese Artikel überprüft und die relevantesten Referenzen herausgefiltert.

Diejenigen Artikel, die zwar entsprechende Schlüsselwörter (“keywords”) behandelten, jedoch nicht im inhaltlichen Zusammenhang mit dem Thema standen, wurden entfernt. Weiterhin wurden die Arbeiten aussortiert, die sich nur mit dem Endergebnis von seltenen Erkrankungen beschäftigten und hierfür Daten (auch verteilte Daten/ Proben) benutzten, aber nicht erwähnten, unter welchen Umständen die Daten/ Proben verteilt wurden.

Veröffentlichungen mit fraglicher Relevanz wurden dann verglichen, in einem „Consensus meeting“ unter dem Share-Team diskutiert und anschließend aussortiert oder mit einbezogen.

Einige Artikel nahmen einen größeren Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsauftrages als andere. Zusätzlich zum webbasierten Suchpfad wurden dann diese Referenzen noch von Hand durchsucht, um noch mehr Arbeiten mit hoher Relevanz zu erhalten.

#### 2.1.3 Definition der Hauptthemengebiete

Alle WP7-Teilnehmer trafen sich, um die Hauptdomänen, zu untersuchende Variablen und die Methodik des „Scoringprozesses“ (Durchsuchungsprozess) zu

definieren. Die „nominal group technique“ wurde verwendet, um die Hauptdomänen festzulegen.

Liste der WP7-Teilnehmer (in alphabetischer Reihenfolge):

- Prof. S. Benseler
- A. Eikelberg
- Dr. S. Hansmann
- Dr. I. Haug
- Prof. Dr. J. Kümmerle- Deschner
- S. Schuller

#### 2.1.3.1 “Nominal group technique” (NGT)

NGT (1971 von André L. Delbecq und Andrew Henry van de Ven entwickelt) wird als Ideenfindung in einer Gruppe verwendet. Hierbei leistet jedes Mitglied seinen eigenen Beitrag. Zuerst wird der Themenpunkt, der diskutiert werden soll, festgelegt. In einem zweiten Schritt wird nacheinander jeder Teilnehmer aufgefordert, ein Statement zu diesem Themenpunkt zu geben. Die Teilnehmer können auch eine Runde aussetzen und sich erst wieder in der nächsten Runde einbringen. Die Zeitdauer der Fragerunde wird im Voraus festgelegt. Diese Technik ermöglicht es, eine zahlenmäßig große Menge von Ideen in einer kurzen Zeit zu bündeln.

#### 2.1.3.2 “Practice exercise” (Praktische Übung)

Um die Komplexität des Themas abschätzen zu können, wurde eine praktische Übung durchgeführt.

Handlungsablauf: Jeder Teilnehmer sollte sich ein fiktives Forschungsprojekt ausdenken, das klinische Daten miteinbezieht. Hierfür sollte man festlegen, welches menschliche Gewebe man benötigt, wie man die Proben erhält, was das Forschungsziel ist, wie anonymisiert wird und so weiter. Weiterhin sollte jeder Teilnehmer mögliche Hürden berücksichtigen, die bei der Einreichung des Ethikantrages zur Genehmigung des Forschungsprojekts auftreten könnten.

### 2.1.3.3 Operationales Vorgehen

Mit dem Ziel, hohe Validität und Qualität zu erreichen, wurden alle Fragen in messbare Items übersetzt. Das Ziel war es, praktische und spezifische Fragen zu erhalten, mit denen die Informationen und Statements, die in der Literatur gegeben werden, effektiv zusammengefasst werden konnten.

Beim Betrachten der endgültigen Fragen wurde festgestellt, dass zwei voneinander unabhängige Scoringtabellen benötigt wurden, eine, um die ersten drei Domänen zu erfassen und eine weitere für die öffentliche Meinung.

### 2.1.4 Pretest und endgültige Auswahl der Fragen

Zehn zufällig ausgesuchte Artikel wurden von zwei unabhängigen Prüfern des WP7 bewertet, um die Scoringtabelle nach den folgenden Punkten zu überprüfen:

- Schlüsselfrage: Gibt die Frage eine Antwort auf die Hauptfragen?
- „Redundancy“ (gewollte und nicht gewollte Überlappung): Sind alle Variablen, die im „Consensus meeting“ festgelegt wurden, in den Fragen der Scoringtabelle vertreten?
- Anwendbarkeit: Wie verständlich und anwendbar ist die Scoringtabelle für die Bewerter der Literatur?
- Validität der Fragen (Gültigkeit): Das Ausmaß oder die Aussagekraft der Antwort. Misst die Frage das, was sie messen soll?
- Interrater Reliabilität (Das Ausmaß der Übereinstimmung verschiedener Bewerter)

Die Scoringtabelle wurde an den nötigen Stellen überarbeitet und in die endgültige Version überführt.

Mögliche Varianten waren: „yes/ no/ not applicable“ (ja/ nein/ nicht erwähnt bzw. nicht anwendbar), „frequencies or years“ (Häufigkeit oder Jahre).

### 2.1.5 Evidenzlevel

Während des Pretests wurde schnell erkannt, dass die allgemeingültigen Evidenzlevel für unsere Fragestellung für den Großteil der Artikel nicht anwendbar waren.

Daher wurde dieser Punkt zuerst mit unserer Bibliothekarin und anschließend mit der Cochrane Kollaboration diskutiert.

Die Empfehlung war, nach vorheriger Testung, einen eigenen Evidenzlevel in Anlehnung an wissenschaftlich anerkannte Systeme festzulegen. Dies wurde schließlich in einem weiteren WP-7 Treffen umgesetzt.

### 2.1.6 Bewertung der ausgewählten Artikel und Vergleich der Ergebnisse

Die ausgewählten Veröffentlichungen wurden jeweils unabhängig voneinander von einem zweiten Prüfer bewertet. Anschließend wurde die Bewertung miteinander verglichen. An der zweiten Bewertung waren folgende Prüfer beteiligt:

- A. Eikelberg
- S. Hansmann
- I. Haug
- C. Jäggle

Folgende Maßnahmen wurden festgelegt, um den Bias (Verzerrungen) möglichst gering zu halten:

- Vermeidung des Selektion Bias (Verzerrung): Alle Artikel wurden auf die zweiten Bewerter zufällig aufgeteilt.
- Vermeidung des Information Bias (bei externen Bewertern): Wo nötig, gab es eine kurze Erklärung der Themen und eine telefonische Rücksprache war jederzeit möglich.
- Verminderung des Interviewer Bias: zweifaches Bewerten von unabhängigen Personen, anschließender Vergleich der Ergebnisse und bei Unstimmigkeiten Diskussion bis zur Übereinstimmung.

Das Paper mit dem höchsten Evidenzlevel wurde von allen Mitgliedern unabhängig voneinander bewertet.

### 2.1.7 Auswertung des Scoring-Prozesses

Die Ergebnisse des Scorings wurden mit Windows Excel 2013 ausgewertet und in Tabellen visualisiert. Die Häufigkeiten der Antworten der einzelnen Fragen wurden mit einem zusätzlichen Kreisdiagramm verdeutlicht. Für die Dissertationsschrift wurden die Diagramme in Tabellen überführt.

### 2.1.8 Rechtliche Themen

Während des Scoringprozesses wurde eine Liste der wichtigsten rechtlichen Dokumente sowie nationale und internationale Gesetze, die in den verschiedenen Artikel genannt wurden, entwickelt. Diese Dokumente wurden später diskutiert und analysiert.

## 2.2 Patientenbefragung

### 2.2.1 Theoretische Vorarbeit

Durch die vorangegangene systematische Literatursuche wurde ein Einstieg in die Problematik erarbeitet und einen Überblick über den Stand der Forschung erstellt. Weiterhin wurden die Ergebnisse mit den Arbeiten weitere WP7 Mitglieder verglichen.

Diese Vorarbeiten wurden als eine Hilfestellung bei der Generierung der Hypothesen genutzt, die anhand eines Fragebogens in der Bevölkerung überprüft werden sollte.

### 2.2.2 Planung und Durchführung der Datenerhebung

#### a) Erhebungstechnik:

Als Datenerhebungsverfahren wurde eine Befragung gewählt, die als standardisiertes Interview strukturiert war.

Standardisiertes Interview: Der Interviewablauf wird sehr eng vorgegeben und die befragte Person soll in der Regel ihre Antworten in vorgegebene Antwortkategorien einordnen. Dadurch werden standardisierte Befragungsbedingungen für alle Befragten gewährleistet. (Baur and Blasius, 2014, Kromrey, 2002, Del Greco and Walop, 1987, Eaden et al., 1999)

Die Befragung wurde meist schriftlich durchgeführt, in Ausnahmefällen aber auch persönlich-mündlich (z.B. bei jüngeren Kindern, um verschiedene Gegebenheiten genauer erklären zu können und die Möglichkeit zum Nachfragen zu gewährleisten).

Die schriftliche Befragung: Der Befragte kann selbst bestimmen, wann er den Fragebogen ausfüllen will und kann die Bearbeitung beliebig unterbrechen und hierüber nachdenken. Durch die Selbstbestimmung und durch die Anonymität der Befragungssituation, gelten die Antworten als „ehrlicher“, „überlegter“ und „durchdachter“. (Hafermalz, 1976, Thoma and Zimmermann, 1996)



Allerdings besteht hier die Gefahr einer Verzerrung der Stichprobe durch Selbstselektion: Personen, die gewohnt sind, schriftlich zu arbeiten oder Formulare auszufüllen, nehmen eher teil als solche, die mit dieser Art der Kommunikation weniger vertraut sind. Ein weiterer Nachteil der schriftlichen Befragung besteht in der außerordentlich großen Schwankungsbreite der Rücksenderate. (Menold, 2015)

Um diesen Nachteil auszugleichen, wurde der Fragebogen in den meisten Fällen persönlich wieder abgeholt.

b) Entwicklung des Erhebungsinstruments:

- Zielsetzung eines Fragebogens

Definition (Porst, 2009):

*„Ein Fragebogen ist eine mehr oder weniger standardisierte Zusammenstellung von Fragen, die Personen zur Beantwortung vorgelegt werden mit dem Ziel, deren Antwort zur Überprüfung der den Fragen zugrundeliegenden theoretische Konzepte und Zusammenhänge zu verwenden. Somit stellt ein Fragebogen das zentrale Verbindungsstück zwischen Theorie und Analyse dar.“*

Bei der Fragebogenerstellung wurde auf eine quantitative (vollständige), sowie eine qualitative (inhaltliche) Übereinstimmung des Fragebogens mit dem Forschungsziel geachtet (angemessene Operationalisierung der festgelegten Hypothesen bzw. Variablen der zugrundeliegenden bisherigen Ergebnisse aus der Literatur und der bisherigen Befragungen):

1. Alle theoretischen Begriffe waren im Fragebogen enthalten, die Frageformulierungen, die Antwortkategorien und die Art der Frage wurden auf ihre Eignung überprüft, die zusätzliche Information wurde valide (gültig) und reliabel (zuverlässig) wiedergegeben.
2. Es wurde darauf geachtet, dass zu erwartende, auch unerwünschte nicht vermeidbare Verhaltensweisen und Reaktionen der befragten Personen („response set“) möglichst kontrolliert werden konnten, indem an einigen Stellen sowohl eine Positivaussage als auch eine Negativaussage eingebaut wurde.

- Kognitionspsychologische Grundlagen der Befragung  
Grundregeln der kooperativen Kommunikation (Grice, 1993):

„Maxim of Quantity“: Nötige Information und Erklärung hinzufügen, unnötige verwerfen.

„Maxim of Quality“: Evidenzbasierte Hypothesen, möglichst objektiv formuliert

“Maxim of Relation“: Gegenstand der Befragung mit hoher Relevanz zur Hypothese

“Maxim of Manner“: Klare und treffende Aussagen, möglichst keine Fremdwörter

Es wurde versucht nach den oben angegebenen Regeln vorzugehen, um zu verhindern, dass die Probanden den gestellten Fragen keinen subjektiven Sinn geben und somit den eigentlichen Sinn der Frage ausblenden und die Bedeutung der Frage verändern.

Zudem kann Information chronisch oder situativ beim Probanden schon verfügbar sein. Chronisch bedeutet, dass die Information im Gedächtnis leicht verfügbar ist, weil man zum Beispiel bereits öfters über die gefragte Thematik nachgedacht hat und sich mit dem Thema beschäftigt hat. Situativ bedeutet, die Information kommt nur unter bestimmten Bedingungen in Erinnerung, etwa durch das Interview selbst. (z.B. aufgrund von Vorfragen oder Einleitungstexten) (Strack, 1994)

- Arten von Fragen

Für den Fragebogen wurden Fragen nach Eigenschaften (Geschlecht, Alter, eigene Kinder, usw.), Einstellungen oder Meinungen („Was denken Sie über...“) und Wissen („Wie gut kennen Sie sich mit Ethikkommissionen aus?“) ausgewählt. Die Fragen waren meist geschlossen und es gab nur eine zulässige Antwort (Einfachnennung).

Geschlossene Frage: Eine begrenzt definierte Anzahl von möglichen Antwortkategorien, in welche die Befragungsperson ihre Antwort eingruppiert muss.

Es wurden auch Negativfragen gestellt, um den „Primacy“ und „Recency effect“ (Tendenz erst bzw. zuletzt genannte Kategorie auszuwählen) zu kontrollieren.

- Fragen- und Antwortformulierungen

Bei der Verbalisierung der Fragen und Antwortkategorien wurde eine Reihe von Faustregeln befolgt, die v.a. explizit und implizit auf Porst (2009) zurückgehen. Die Fragen und Antworten sollten möglichst einfach, kurz und konkret formuliert sein. Sie sollten keine Fremdwörter und unverständlichen Begriffe enthalten, die Befragungsperson nicht überfordern aber auch nicht trivial klingen. Weiterhin sollten die Fragen und Antworten eindeutig sein.

- Festlegung der Skala

Der Beantwortung der gestellten Fragen sollte grundsätzlich messbar sein. Hierbei kann jede kodifizierte Benennung bestimmter Fakten oder Ausprägungen einer manifesten (z.B. Verhalten) oder latenten (z.B. Einstellung) Variablen im Sinne von Symbolen oder Zahlen versehen werden. Das dem Messvorgang zugrunde gelegte Bezugssystem bezeichnet man als Skala.

Die Likert-Skala, nach Rensis Likert, ist ein Verfahren zur Messung persönlicher Einstellungen, die durch so genannte Items abgefragt werden. Die Items sind positiv oder negativ formulierte Aussagen über einen Sachverhalt, zu dem die Befragten Zustimmung oder Ablehnung in mehreren vorgegebenen Abstufungen äußern können. Die vorgegebenen Antwortmöglichkeiten sind so konstruiert, dass der „Abstand“ zwischen den Antwortmöglichkeiten möglichst gleich ist (Äquidistanz).

Die Wahl der Skala fiel auf eine Likert-Skala mit einer ungeraden Anzahl von Skalenpunkten, da es für hilfreich betrachtet wurde, eine formale Mittelkategorie zur Auswahl zu haben. Somit hatten die Befragten auch eine Chance, sich bewusst in der Mitte einzustufen. Zusätzlich wurde noch eine Kategorie konstruiert: „Keine Angabe möglich“, da es auch Themen gab, zu denen wahrscheinlich einige Befragungspersonen keine Angaben machen konnten oder wollten.

Die Skalenwerte stiegen von links nach rechts an, von „trifft zu“ bis „trifft nicht zu“.

- Aufbau des Fragebogens und Fragesukzession

Der Fragebogen sollte mit spannenden, themenbezogenen und die Befragungsperson persönlich betreffenden aber technisch einfach zu bearbeitenden Fragen beginnen, hiermit sollte die Motivation der Teilnehmer gewährleistet werden und die weitere Teilnahme gefördert und eventuell auch erhöht werden.

Die Logik des Befragungsablaufs sollte für die Befragungsperson gut nachvollziehbar sein; Fragen zum gleichen Thema sollten zu Frageblocks zusammengefasst werden. Schwierige oder heikle Fragen sollten eher am Ende der Befragung gestellt werden, damit der Schaden im Falle eines durch die Frage bedingten Interview-Abbruch begrenzt bleibt.

- Befragungshilfen, Filter, Layout

Bestimmte Fragen waren nicht sinnvoll von allen Befragten zu beantworten, daher wurden zwei Varianten des Fragebogens erstellt (eine für Kinder und eine für Erwachsene).

Beim Layout des Fragebogens wurde auf ein einheitliches Präsentationsbild für Frageformulierungen, für Antwortkategorien und für Einleitungstexte geachtet, damit die Befragten keine formalen Schwierigkeiten mit der Beantwortung der Fragen hatten und so die Kooperationsbereitschaft hergestellt werden konnte.

Es wurde ein Einleitungstext formuliert und es gab Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens. Am Ende des Bogens kam eine Dankesfloskel und freier Platz, den die ausfüllende Person nutzen konnte, um eigene Anmerkungen zum Fragebogen zu machen. (Porst, 2009)

c) Art und Realisierung des Pretests

o Stellenwert des Pretests

„Ein Pretest ist in allen Projekten der empirischen Sozialforschung, in denen Fragebogen eingesetzt werden, als unabdingbare Voraussetzung zur Vorbereitung einer Hauptstudie zu bezeichnen“ (Porst, 2009).

Der Pretest sollte eine Vorprüfung unserer wissenschaftlichen Datenerhebung sein, wobei sich die Konzentration auf die Qualität des Erhebungsinstrumentes richtete (Eignung der Fragenstellung, ihre Verständlichkeit und Durchführbarkeit).

Hier sollte sich v.a. Auskunft über folgende Themen ergeben:

- Verständlichkeit der Fragen
- Probleme des Befragten mit seiner Aufgabe
- Interesse und Aufmerksamkeit des Befragten bei einzelnen Fragen
- Interesse und Aufmerksamkeit des Befragten während des gesamten Interviews
- Häufigkeitsverteilung der Antworten
- Reihenfolge der Fragen
- Kontexteffekte (Beeinflussung durch vorangegangene Frage)
- Zeitdauer der Befragung

o Pretest-Verfahren

Zuerst wurde der Fragebogen von weiteren Experten aus unserer Arbeitsgruppe beurteilt. Hier waren folgende Personen beteiligt:

- Sandra Hansmann
- Iris Haug
- Jasmin Kümmerle-Deschner

Anschließend wurde eine Stichprobe mit zehn Personen unterschiedlicher Altersgruppen durchgeführt. Hier kamen vor allem folgende Methoden zum Einsatz:

- Think-aloud-Technik (Retrospective Think Aloud): Hier denkt die Befragungsperson nach der Beantwortung der Frage laut darüber nach, wie ihre Antwort zustande gekommen ist.
- Probing (Comprehension Probing): Nachfrage zum Frageverständnis
- Paraphrasing: Befragungsperson soll die Frage mit eigenen Worten wiederholen

Diese Techniken beschränkten sich v.a. auf die einzelnen Fragen.

Der Fragebogen als Ganzes wurde in einem anschließenden Gespräch mit den Personen besprochen.

#### d) Bestimmung der Population

Da es in der Arbeit vor allem um Forschung an Kindern geht, war es von großem Interesse, Kinder und deren Eltern zu befragen. Daher wurden folgende Personengruppen befragt:

1. Betroffene Kinder
2. Gesunde Kinder
3. Eltern von betroffenen Kindern
4. Eltern von gesunden Kindern

Die vier Gruppen sollten in etwa ähnlicher Häufigkeit befragt werden.

Im Pretest wurde festgestellt, dass es für jüngere Kinder sehr schwierig war, den Fragebogen allein zu bearbeiten, sowohl im quantitativen Bereich als auch im qualitativen. Daher wurde beschlossen, Kinder erst ab 12 Jahren schriftlich zu befragen und bei Jüngeren, von 8-12 Jahren eine persönlich-mündliche Befragung als Kommunikationsform zu wählen.

Die Befragung sollte in absehbarer Zeit durchgeführt werden und sollte aus logistischen Gründen in einem naheliegenden Zentrum für seltene Erkrankungen durchgeführt werden. Dieses Zentrum sollte in einem für Europa repräsentativen Land liegen und hohe gesetzliche Anforderungen (z.B. Datenschutz) an menschlichen Forschungsprojekten v.a. im Kindesalter stellen.

#### e) Durchführung der Hauptstudie

In der Feldphase wurde ein persönlicher Kontakt zu den Probanden gepflegt (Bitte um die Teilnahme, Abholung des ausgefüllten Bogens und Möglichkeit der Rückfrage bei Unklarheiten).

#### 2.2.3 Datenerfassung und Datenaufbereitung

In einem ersten Schritt wurden die Daten in Excel erfasst. Die Kategorien wurden wie folgt verschlüsselt:

Trifft zu:	1
Trifft meistens zu:	2
Trifft teilweise zu:	3
Trifft meistens nicht zu:	4
Trifft nicht zu:	5
Keine Angaben möglich:	9

Die offenen Fragen bzw. Antworten wurden dokumentiert, die Daten bereinigt und in ein mit dem SPSS Auswertungsprogramm zu bearbeitenden Systemfile übersetzt.

#### 2.2.4 Auswertung

Zuerst wurde die Häufigkeitsauszählung von den Fragen über alle Personen durchgeführt (Univariate Analyse). Hierfür wurden die Programme Windows Excel 2013 und SPSS verwendet.

Bei bestimmten Fragestellungen wurden mit SPSS auch die Zusammenhänge zwischen zwei messbaren Variablen analysiert (Bivariate Analyse).

In einem Fall wurde auch der Zusammenhang mittels SPSS zwischen drei messbaren oder latenten Variablen, Eltern oder Kind, betroffen oder gesund und Alter erfasst (Multivariable Analyse).

Die demographischen Daten wurden überwiegend in Säulendiagrammen der absoluten Häufigkeiten zusammengefasst, die multivariante Analyse in einem Boxplot.

Die Auswertung der Antwortkategorien zu den einzelnen Fragen im Hauptteil der Befragung stellten wir mit 3-D Balkendiagrammen dar. Während die

Datenbeschriftung die absoluten Häufigkeiten wiedergibt, wurden die Prozentangaben in X-Richtung aufgetragen. Anschließend wurden die Ergebnisse interpretiert und im Diskussionsteil diskutiert.

### 2.2.5 Zusammenfassung der Methodik

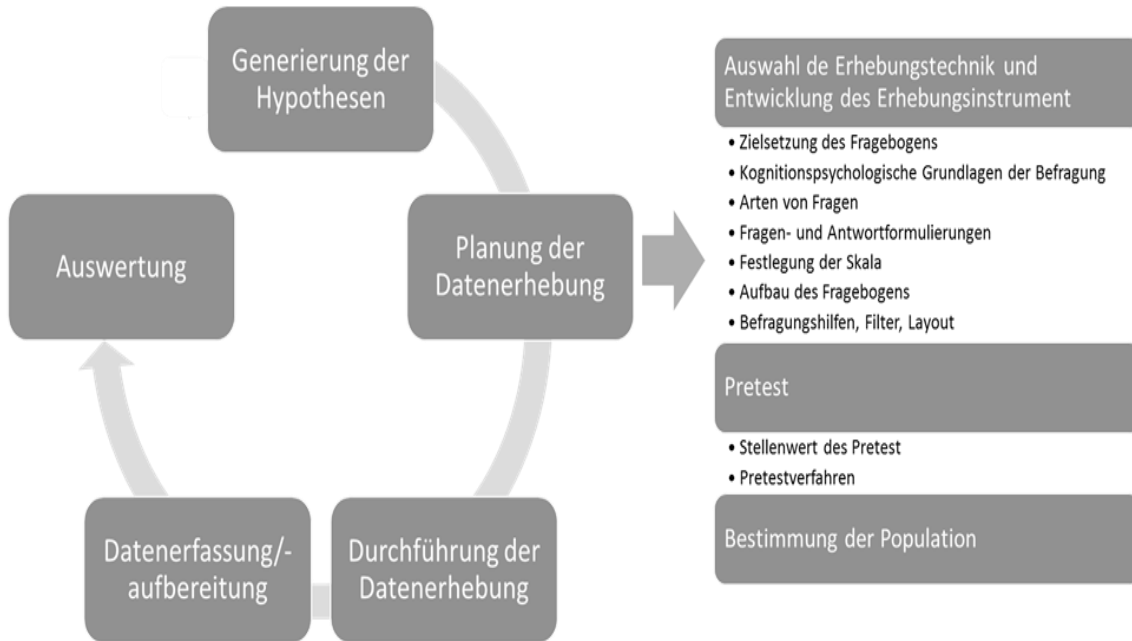


Abbildung 1: Methodik der Patientenbefragung



## 2.3 Empfehlungen

Aus den gesamten Ergebnissen des Literatur Reviews, den weiteren Teilen der Arbeit und der Patientenbefragung, wurden die Empfehlungen endgültig entwickelt. Hierzu gab es mehrere Besprechungen („Net meetings“ und persönlich) mit folgenden Teilnehmern:

Jasmin Kümmerle Deschner

Susanne Benseler

Sandra Hansmann

Iris Haug

Andreas Eikelberg

Sabrina Schuller

Die hieraus entstandenen Empfehlungen wurden verschiedenen Experten vorgestellt, unter anderem

Kristien Hens (Medizinethikerin, Universität Antwerpen, Belgien)

Olga Scheck (Leiterin der Geschäftsstelle der Ethikkommission Tübingen)

David Shaw (Ethik und Medizinrecht, Universität Maastricht, Niederlande)

Das Resultat wurde dann per „Survey monkey“ von den Share Partnern analysiert und bewertet, damit die endgültige Fassung der Empfehlungen letztendlich in einem „Consensus Meeting“ in Rom verabschiedet werden konnte.

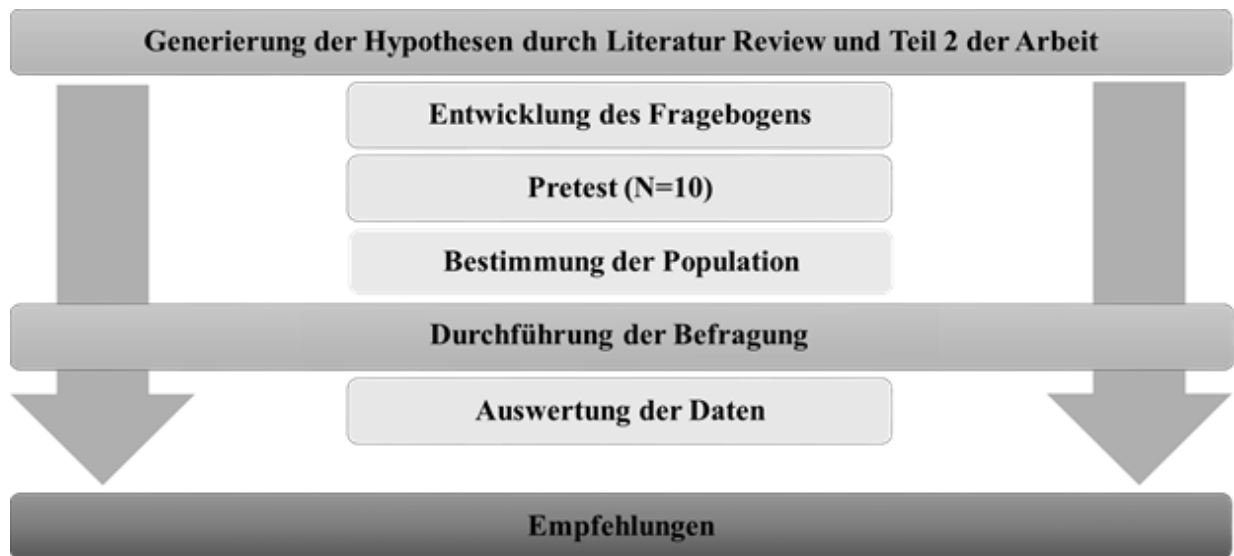


Abbildung 2:

Übersicht des Entstehung -Prozesses der Empfehlungen durch Zusammenführung der Ergebnisse aus der Literatur, der Arbeiten weitere WP7 Mitglieder (Teil 2) und der Patientenbefragung. Anschließend wurden die Empfehlungen in Rom durch die SHARE-Mitglieder zuerst über ein „Survey Monkey“ analysiert und schließlich bei einem „Consensus Meeting“ endgültig abgestimmt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Systematischer Literaturüberblick

#### 3.1.1 Festlegung des Interessensbereichs und der Suchstrategie

Die initiale Suche führte zu folgenden Ergebnissen der verschiedenen Datenbanken:

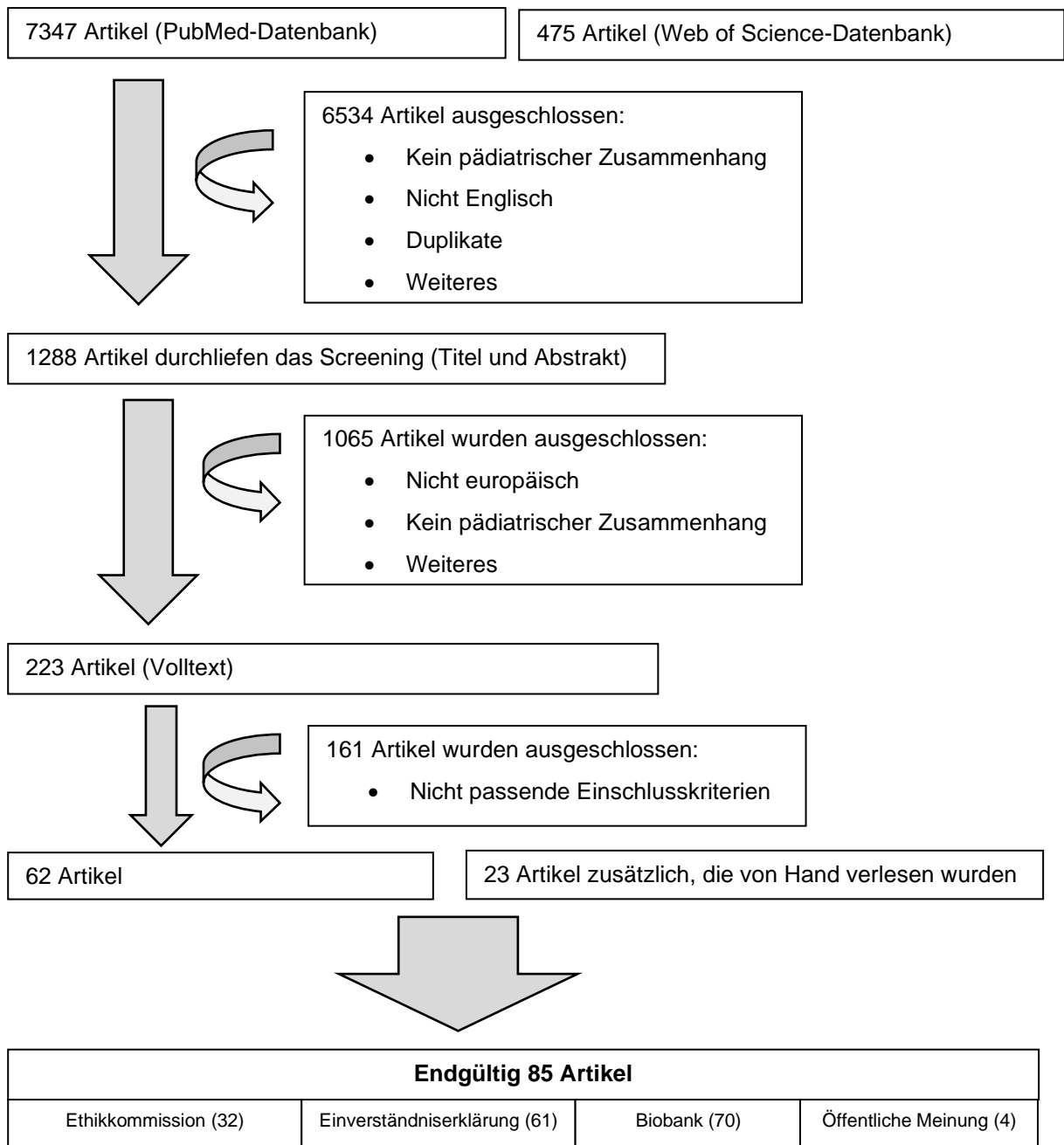
- ✓ 7347 Artikel von "PubMed",
- ✓ 475 Artikel von „Web of Science“

Insgesamt ergaben die Suchen eine Summe von 7822 Artikel.

Um das Ergebnis einzugrenzen, wurden die im Methodik Teil erwähnten Kriterien angewendet. Aus den restlichen 1288 Artikel wurden diejenigen identifiziert, die die Situation in einem europäischen Land darstellen. Die Referenzen wurden letztendlich noch nach den pädiatrischen Schlüsselwörtern (keywords) durchsucht. Schließlich waren noch 223 Artikel übrig, die manuell nach ihrer Tauglichkeit überprüft wurden.

#### 3.1.2 Manuelle Überprüfung der Referenzen (Screening)

Von den 223 Veröffentlichungen passten 161 nicht in die festgelegten Kriterien, das ergaben letztendlich 62 Artikel. Diese und 23 weitere Arbeiten, die in den Querverweisen entnommenen Referenzen als relevant betrachtet wurden, wurden letztendlich in der Bewertungstabelle berücksichtigt (insgesamt 85).



**Abbildung 3:**

Schaubild der Literatursuche. Die Suche beinhaltet die oben erwähnten Suchbegriffe und wurde speziell auf Literatur über Kinder zwischen 0 und 18 Jahren begrenzt.

Von den endgültig gefundenen 85 Artikel beinhalten 32 den Begriff Ethikkommission, 61 sprechen die Einverständniserklärung und 70 Biobanken an. Insgesamt stellten sich vier Publikationen (Studien zur öffentlichen Meinung)

als interessant für die Erstellung des Fragebogens bezüglich der Patientenperspektive heraus.

### 3.1.3 Definition der Hauptthemengebiete

#### 3.1.3.1 “Nominal group technique” (NGT)

Folgende Hauptdomänen wurden als relevant definiert:

- ✓ “Ethical board (E)”: Ethikkommission
- ✓ “Informed consent (Ic)”: Einverständniserklärung
- ✓ “Biobank (collection, storage, shipment, risk and benefit) (B)”: Biobank (Sammlung, Lagerung und Versand von Proben, Nutzen und Risiko)
- ✓ “Patient’s perspective, public opinion (P)”: Patientenperspektive, öffentliche Meinung

Des Weiteren wurden festgelegt, welche Fragen zu diesen Hauptdomänen von Bedeutung sind und in welche Hauptdomänen diese Fragen eingeteilt werden sollen.

**Tabelle 1:** Definition der Hauptdomänen durch eine Praktische Übung.

Frage/Problem	Problem folgendem Bereich zugeordnet			
	Ethik-kommission	Einverständnis-erklärung	Bio-bank	Patient
Gibt es Studien, die sich mit der öffentlichen Meinung beschäftigen?				X
Was ist die öffentliche Meinung in Bezug auf Forschung am Kind?				X
Welche Art Proben darf für Forschung benutzt werden?		X	X	
Wie schmerzhaft/invasiv darf die Probenentnahme sein?			X	
Dürfen Daten und Proben zwischen EU-Ländern ausgetauscht werden?		X	X	
Gibt es eine einheitliche Gesetzgebung in Europa?	X	X	X	
Wird die EU-Gesetzgebung national umgesetzt?	X	X	X	
Ist eine erneute Entscheidung der Ethikkommission zwingend, wenn weitere Studien durchgeführt werden sollen?	X	X		
Muss ein Kinderarzt Mitglied der Ethikkommission sein?	X			
Inwiefern sollte die Zustimmung des Kindes berücksichtigt werden?		X		
Inhalt der Einverständniserklärung (Tragweite, Inhalt und zeitliche Beschränkung)?		X		
Wie wird mit Daten und Proben in einer Biobank umgegangen?			X	
Gibt es ein normiertes Vorgehen bezüglich der ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen zum Datenaustausch?			X	
Bewertung von Datenschutz- und gesundheitlichen Risiken			X	
Gibt es Dokumente, die die Situation in unterschiedlichen Ländern vergleichen?	X		X	
Welche rechtlichen Voraussetzungen herrschen in den unterschiedlichen europäischen Ländern?	X	X	X	
Wie werden die Gesetze in den europäischen Ländern angewandt?	X	X	X	
Welche Rolle nimmt die Ethik-Kommission ein?	X			
Wie wird der Schutz von Patientendaten sichergestellt?			X	
Welche ethischen Voraussetzungen und Herausforderungen existieren?		X	X	
Wann sind Patienten/Kinder reif genug selbst ihr Einverständnis zu geben?		X		

Gibt es eine zentrale Ethik-Kommission? (EU-weit oder länderspezifisch)	X			
Welche Vorschriften gibt es bezüglich der Anonymisierung? Gibt es Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern?		X	X	
Welche Stufe der Anonymisierung ist notwendig, um ausreichenden Datenschutz zu gewährleisten?		X	X	
Welchen Risiken werden Kindern ausgesetzt, wenn man an ihnen forscht?			X	
Ist ein größerer Nutzen möglich, wenn Daten und Proben geteilt werden?		X		
Wie soll mit Ergebnissen umgegangen werden? (Zufallsbefunde und Studienergebnisse)		X		X
Wie soll mit dem Zugang Dritter umgegangen werden?		X	X	

Alle Fragen wurden in der Expertenrunde der WP7 Mitglieder diskutiert und einer einzelnen oder mehreren Hauptdomänen zugeordnet.

### 3.1.3.1 Practice exercise (Praktische Übung)

Durch diese praktische Übung wurde schnell erkannt, welche Herausforderungen und Hürden für die Forscher bei einem Forschungsprojekt aufkamen:

- ✓ „Legal Barriers“ (rechtliche Hürden)
- ✓ „Practical Barriers“ (Praktische Hürden)
- ✓ „Ethical Barriers“ (Ethische Hürden)
- ✓ „Patient related Barriers“ (Patientenbezogene Hürden)

### 3.1.3.2 Operationales Vorgehen

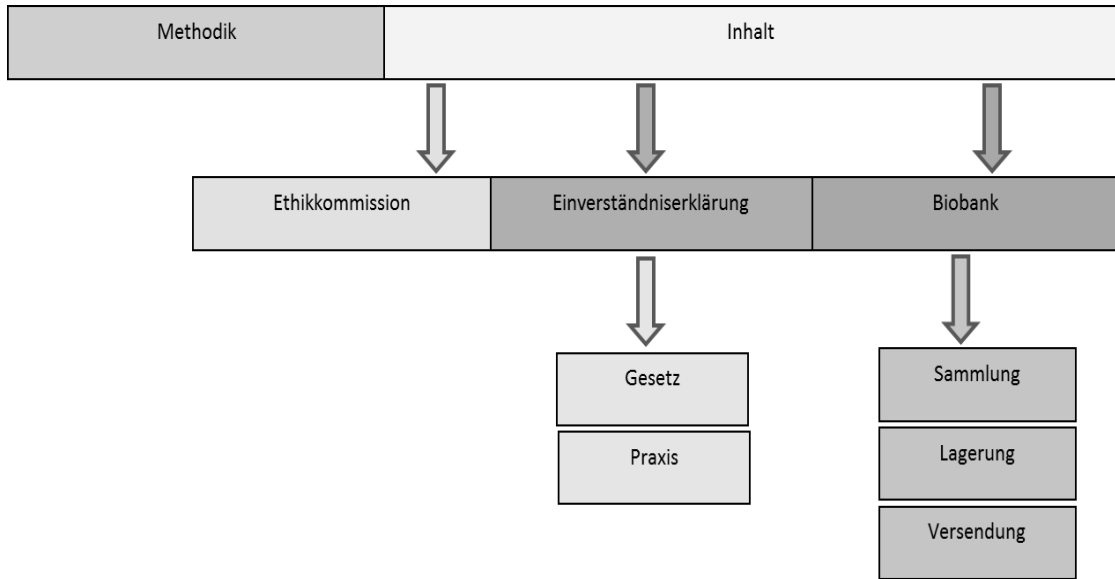


Abbildung 4: Operationales Vorgehen bei der Erstellung der Bewertungstabelle. Übersicht und Einteilung der Bewertungstabelle.

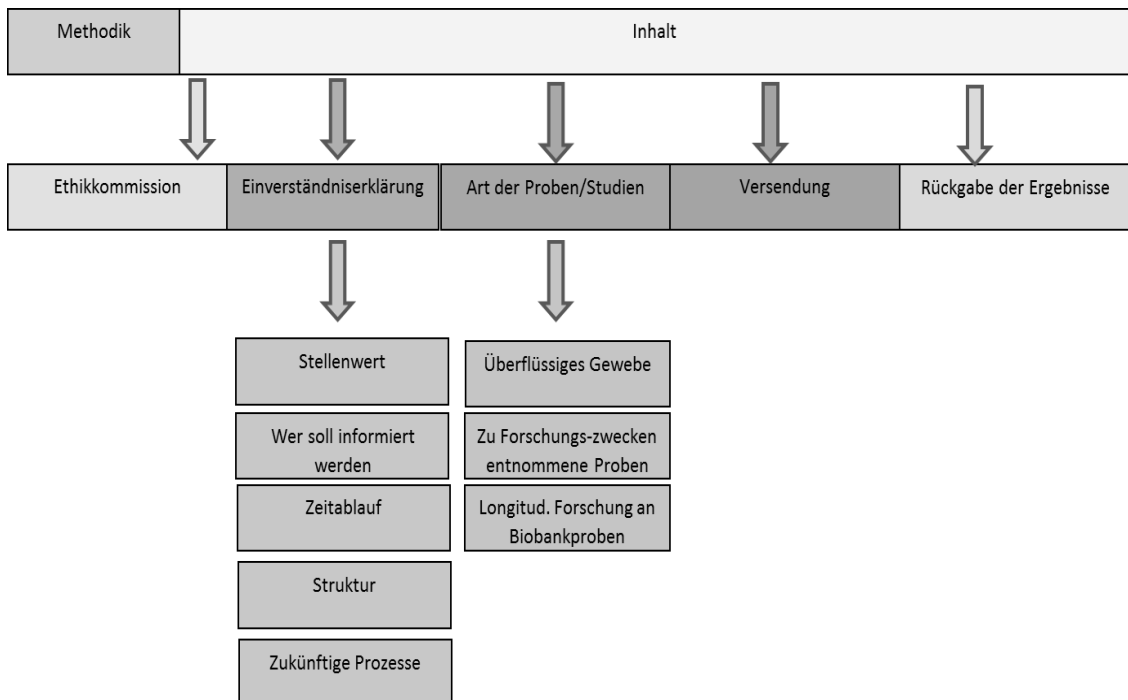


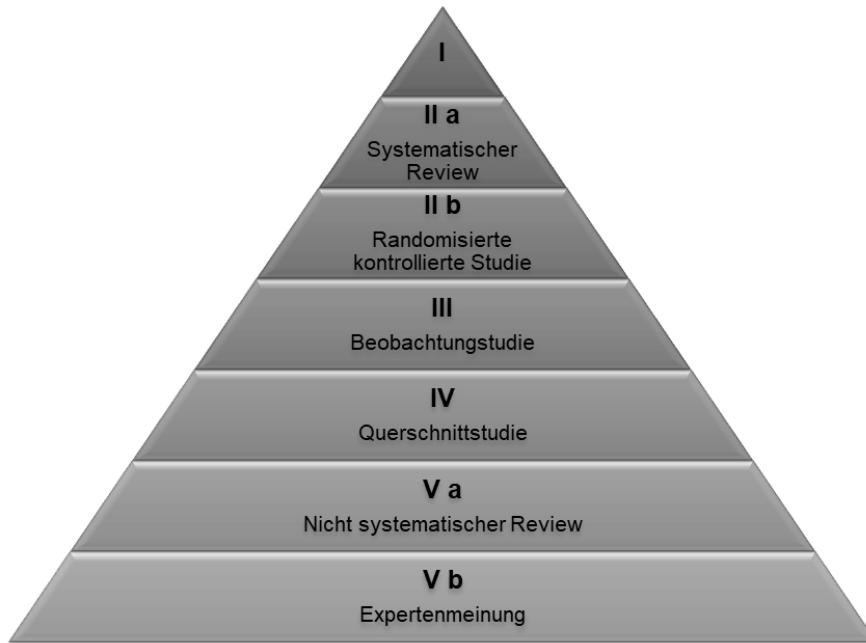
Abbildung 5: Übersicht der Bewertungstabelle: Öffentliche Meinung



### 3.1.4 Pretest und endgültige Auswahl der Fragen

Nach dem Pretest wurden noch einzelne Kategorien für die bewertenden Personen verständlicher erklärt, Fragen ergänzt und teilweise Antwortkategorien vereinheitlicht.

### 3.1.5 Evidenzlevel



Evidenz Level	Studiendesign	Erklärung
<b>I</b>	Internationale gesetzliche Dokumente	Aktuell gültige Dokumente
<b>II a</b>	Systematischer Review	Systematisches Vorgehen (Hypothese)
<b>II b</b>	Randomisierte kontrollierte Studie	Eindeutige Fragestellung, Goldstandard der Studiengestaltung
<b>III</b>	Beobachtungsstudie	Verursachungseffekt
<b>IV</b>	Querschnittstudie	Prävalenzstudie zu einem bestimmten Zeitpunkt
<b>V a</b>	Nicht systematischer Review	Literatur basierte Expertenmeinung
<b>V b</b>	Expertenmeinung	

Abbildung 6a und b: Endgültige Version der modifizierten Evidenzlevel. Der systematische Review entspricht dem Evidenzlevel II a, eine kontrollierte und

randomisierte Studie dem Evidenzlevel II b. Diese konnte allerdings in der durchgeführten Literatursuche nicht identifiziert werden. Die Beobachtungstudie entspricht dem Evidenz Level III usw.

Da die derzeitigen Gesetze unumgänglich sind, wurden die gesetzlichen Dokumente als Level I eingestuft, diese wurden allerdings nicht in der Bewertungstabelle ausgezählt, sondern flossen direkt in die Entwicklung der Empfehlungen ein.

Die Hierarchie der Evidenzlevel ist in Abstimmung mit der Cochrane-Kollaboration entstanden.

### 3.1.6 Bewertung der ausgewählten Artikel und Vergleich der Ergebnisse

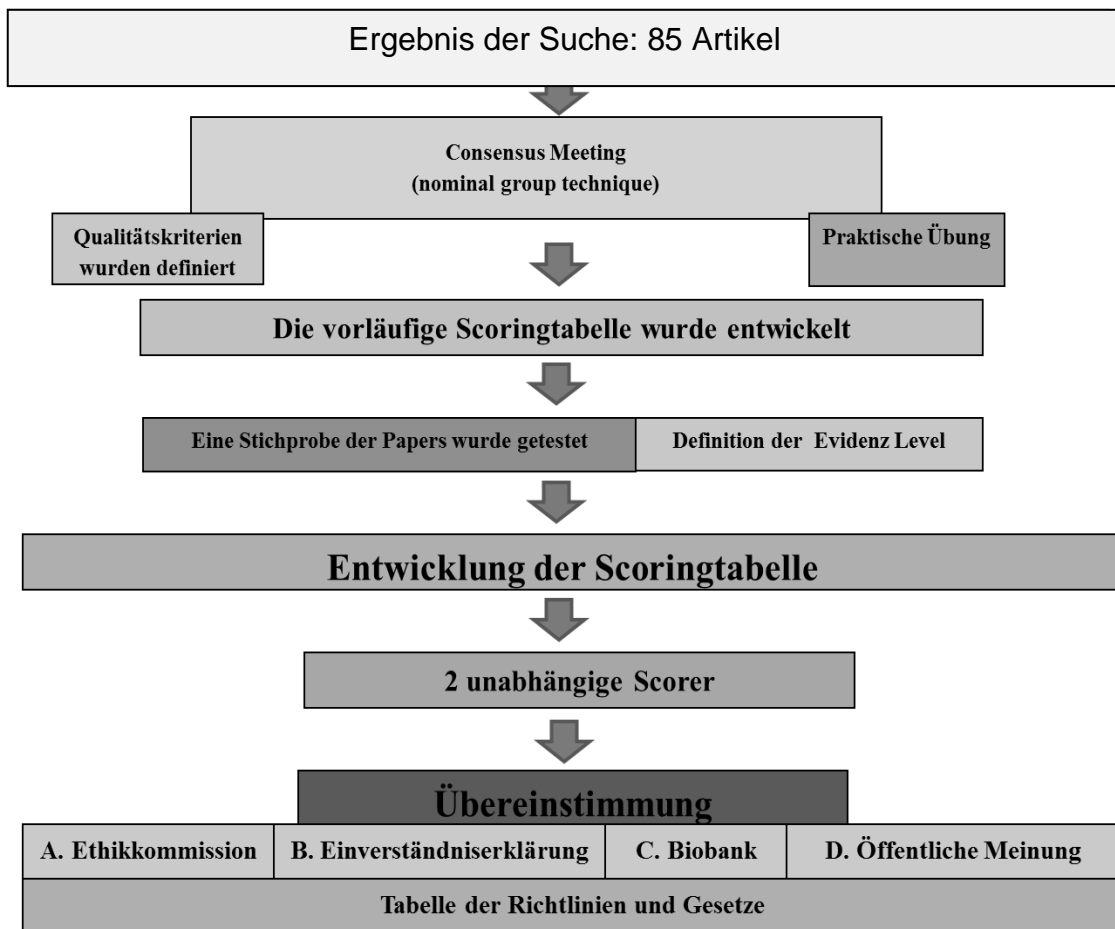


Abbildung 7: Prozess der Literatur Analyse und deren Bewertung: Nach der Entwicklung der Bewertungstabelle und der Definition der Evidenzlevel wurde die Literatur von jeweils zwei Bewertern bewertet und im Falle einer Differenz, nach mündlicher Rücksprache, eine Einigung erzielt. Ebenso wurde parallel eine Tabelle der gültigen Richtlinien und Gesetze erstellt.

### 3.1.7 Auswertung der Bewertungstabelle

Anmerkung: Es wurde eine Antwortkategorie „keine eindeutige Stellungnahme“ festgelegt, die verwendet werden konnte, wenn ein Paper nicht in eine eindeutige „ja“ oder „nein“ Kategorie eingeteilt werden konnte.

In der ersten Zeile der Tabelle befindet sich jeweils ein Hinweis darauf, in wie vielen Veröffentlichungen das jeweilige Thema angesprochen wurde.

## A. Evidenzlevel der bewerteten Literatur

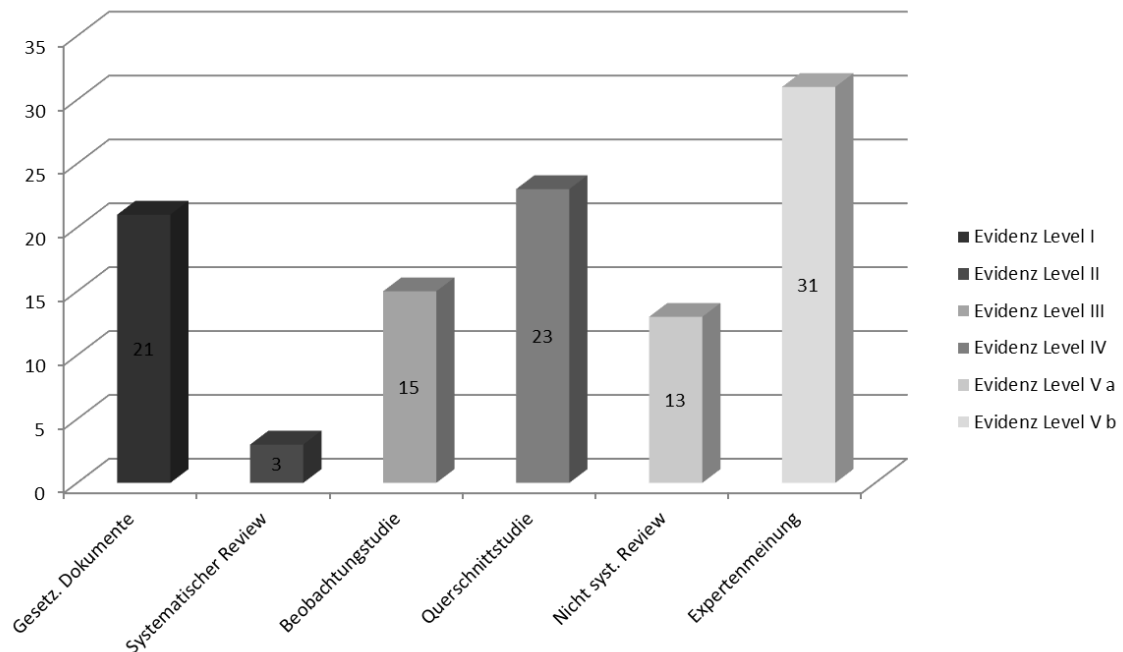


Abbildung 8: Evidenzlevel der Literatur: Es gab auffallend viele Expertenmeinungen und Querschnittstudien und nur wenige systematische Reviews. Die 21 gesetzlichen Dokumente wurden nicht in der Scoringtabelle ausgezählt, diese flossen direkt in unsere Empfehlungen mit ein.

B. Ethikkommission (EK):

a. **Sollte eine Ethikkommission vor dem Aufbau einer Biobank befragt werden?**

**Tabelle 2:** 31 der 42 Artikel, die diesen Punkt behandelten, sprachen sich dafür aus, vor einem Aufbau einer Biobank eine Ethikkommission nach einer Zustimmung zu befragen. Keiner der Autoren äußerte sich widersprüchlich.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	42	49,4 %
nein	43	50,6 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
ja	31	73,8 %	36,5 %
nein	0	0 %	0 %
Keine eindeutige Stellungnahme	11	26,2 %	12,9 %

b. **Welche Art der Ethikkommission (lokal, zentral) wurde vor einem Forschungsprojekt befragt?**

**Tabelle 3:** Nur 15 Artikel (17,6 %) erwähnten, welche Art der Ethikkommission (lokal oder zentral) vor einem Forschungsprojekt befragt wurde. Sechs dieser Autoren legten sich nicht fest.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	15	17,6 %
nein	70	82,4 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
lokal	7	46,7 %	8,2 %
zentral	2	13,3 %	2,4 %
Keine eindeutige Stellungnahme	6	40 %	7,1 %

**c. Soll bei kindlichen Studien ein Pädiater in der Ethikkommission mitentscheiden?**

**Tabelle 4:** Sehr wenige Artikel (<10%) erwähnten, ob ein Pädiater ein Mitglied einer Ethikkommission sein sollte, jedoch gab es keine Gegenstimmen, dass ein Pädiater kein Mitglied der Kommission sein sollte.

<b>Thema erwähnt</b>	<b>Absolute Anzahl</b>	<b>Prozentanteil</b>
ja	6	7,1 %
nein	79	92,9 %

<b>Ergebnis</b>	<b>Absolute Anzahl</b>	<b>Bezogen auf die erwähnende Literatur</b>	<b>Bezogen auf die gesamte Literatur</b>
ja	4	66,7 %	4,7 %
nein	0	0 %	0 %
Keine eindeutige Stellungnahme	2	33,3 %	2,35 %

C. Einverständniserklärung

a. Wer sollte informiert werden und zustimmen?

**Tabelle 5:** 69 (81,2%) Artikel behandelten diesen Punkt. Viel stimmten zu, dass ein Elternteil oder beide Eltern mit der Teilnahme einverstanden sein sollten. Kinder sollten mit in die Entscheidung einbezogen werden, sobald sie reif genug dazu sind. Die Festlegung einer Altersgrenze ist aber nicht möglich.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	69	81,2 %
nein	16	18,8 %

Ergebnis	ja		nein		Keine eindeutige Stellungnahme	
	Absolute Anzahl	Prozent- anteil	Absolute Anzahl	Prozent- anteil	Absolute Anzahl	Prozent- anteil
Beide Elternteile	29	42,0 %	1	1,4 %	39	56,6 %
Ein Elternteil	45	65,2 %	2	2,9 %	22	31,9 %
Kind altersunabhängig	9	13 %	8	11,6 %	52	75,4 %
Kind, wenn alt genug	40	58 %	1	1,4 %	28	40,6 %
Kind, ab einem bestimmten Alter	9	13 %	6	8,7 %	54	78,3 %

b. Bitte setzen sie den Grad der Anonymisierung fest.

**Tabelle 6:** Es besteht eine allgemeine Zustimmung, dass anonymisieren oder verschlüsseln der Proben zum Schutz der Daten durchgeführt werden muss. Einige der Artikel empfahlen verschiedene Möglichkeiten.

Während sich kein Autor einer Veröffentlichung dafür aussprach, keine Kodierung zu verwenden, zeigte sich jedoch auch keine eindeutige Haltung, ob nun komplett anonymisiert oder verschlüsselt werden sollte. Insbesondere wurde angesprochen, dass eine komplette Anonymisierung zwar zum Schutze des Probanden sinnvoll ist, allerdings ist dies bei genetischer Forschung nicht mehr

möglich und verhindert vor allem bei kindlicher Forschung das Einholen eines erneuten Einverständnisses bei Volljährigkeit des Probanden.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	43	50,6 %
nein	42	49,4 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
Anonymisierung	8	18,6 %	9,4 %
Pseudonymisierung	23	53,5 %	27,1 %
Keine Verschlüsselung	0	0 %	0 %
Keine eindeutige Stellungnahme	12	27,9 %	14,1 %

### c. Die Breite des Einverständnisses (Kombinationen waren möglich)

**Tabelle 7:** (1) offenes Einverständnis, (2) begrenztes Einverständnis (z.B. begrenzte Zeit, Lagerungsort), (3) studienspezifisches Einverständnis.

Die Breite des Einverständnisses wird in 45 Artikeln angesprochen. Knapp die Hälfte der Autoren spricht sich für ein offenes Einverständnis aus (unbegrenzte Forschungsmöglichkeiten). 40% sind im Falle von pädiatrischer Forschung nur für ein Studien-spezifisches oder limitiertes Einverständnis, diese sprechen sich also hiermit nicht für eine Lagerung der Proben und Daten von Kindern aus.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	45	52,9 %
nein	40	47,1 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
Unbegrenzt (1)	21	46,7 %	24,7 %
limitiert (2) Aufbewahrungs-Zeitraum oder -Ort	11	24,4 %	12,9 %
Spezifisch (3)	7	15,6 %	8,2 %
Keine eindeutige Stellungnahme	6	13,3 %	7,1 %



**d. Erneutes Einholen des Einverständnisses wird bei Folgendem benötigt:**

**Tabelle 8:** Die Mehrheit der Autoren ist dafür, dass ein Kind bei Volljährigkeit um ein erneutes Einverständnis gebeten wird (73,9 %), ebenso, wenn eine zusätzliche Studie geplant wird (56,5 %).

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	23	27,1 %
nein	62	72,9 %

Ergebnis	ja		nein		Keine eindeutige Stellungnahme	
	Absolute Anzahl	Prozent- anteil	Absolute Anzahl	Prozent- anteil	Absolute Anzahl	Prozent- anteil
Bei Volljährigkeit	17	73,9 %	1	4,3 %	5	21,7 %
Für zusätzliche Forschung	13	56,5 %	0	0 %	10	43,5 %

**e. Welche Ergebnisse der Forschung sollten an den Probanden bzw. seine Eltern weitergegeben werden?**

**Tabelle 9:** 27 Dokumente erwähnen das Thema: Rückgabe von Ergebnissen (zufällige oder geplante) an den Patienten. 88,9 % halten es für wichtig, dass klinisch relevante Ergebnisse an den Probanden weitergegeben werden. 40,8 % der Autoren widersprechen, dass genetische Informationen an die Eltern weitergegeben werden dürfen, während sich kein Artikel gegen eine solche Weitergabe an den volljährigen Probanden selbst ausspricht und 59,3 % sich unschlüssig sind.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	27	31,8 %
nein	58	68,2 %

Ergebnis	ja		nein		Keine eindeutige Stellungnahme	
	Absolute Anzahl	Prozent-anteil	Absolute Anzahl	Prozent-anteil	Absolute Anzahl	Prozent-anteil
Klinisch relevante Befunde	24	88,9 %	2	7,4 %	1	3,7 %
Gesamte genetische Information an die Eltern	3	11,1 %	11	40,8 %	13	48,1 %
Genetische Information an erwachsenes Kind	11	40,7 %	0	0 %	16	59,3 %

**f. Wann soll Widerruf möglich sein? (Kombinationen waren möglich)**

**Tabelle 10:** 41 Artikel erwähnten die Möglichkeit eines Widerrufs des Einverständnisses. Es gibt eine beachtliche Zustimmungquote, dass dies jederzeit möglich sein soll. Keiner widerspricht dem erneuten Einholen des Einverständnisses vor dem Daten- und Proben transfer oder bei Volljährigkeit.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	41	48,2 %
nein	44	51,8 %

Ergebnis	ja		nein		Keine eindeutige Stellungnahme	
	Absolute Anzahl	Prozent-anteil	Absolute Anzahl	Prozent-anteil	Absolute Anzahl	Prozent-anteil
Jederzeit	36	87,8 %	2	4,9 %	3	7,3 %
Vor dem Daten- und Proben transfer	22	53,7 %	0	0 %	19	46,3 %
Bei Volljährigkeit	24	58,5 %	0	0 %	17	41,5 %

## D. Biobank

### a. Sammlung: Nutzen und Risiko von therapeutischer Forschung

**Tabelle 11:** 42 Artikel erwähnten Nutzen-Risiko in klinischen Studien.

Es gibt keine einheitliche Aussage darüber, ob der Nutzen direkt für den Probanden sein muss oder ob auch ein Nutzen für eine vergleichbare Gruppe tragbar ist.

In 52,4 % der Artikel wird gezielt empfohlen, dass nur ein minimales Risiko in kindlichen Studien akzeptiert werden sollte, jedoch widerspricht kein Autor diesem.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	42	49,4 %
nein	43	50,6 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
Direkter Nutzen für den Patienten	5	11,9 %	5,9 %
Nutzen für Patienten mit ähnlicher Kondition	10	23,8 %	11,8 %
Beides	15	35,7 %	17,6 %
Keine eindeutige Stellungnahme	12	28,6 %	14,1 %

Nur minimales Risiko	22	52,4 %	25,9 %
Keine eindeutige Stellungnahme	20	47,6 %	23,5 %

**b. Sammlung: Nutzen und Risiko von nicht-therapeutischer  
Forschung**

**Tabelle 12:** In der Literatur wurde kein gravierender Unterschied zwischen therapeutischer und nicht-therapeutischer Forschung in Bezug auf den Nutzen einer Forschung gemacht.

Man kann aber eine zunehmende Akzeptanz erkennen, dass ein nur minimales Risiko bei nicht-therapeutischer Forschung vorhanden sein darf.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	37	43,5 %
nein	48	56,5 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
Direkter Nutzen für den Patienten	5	13,5 %	5,9 %
Nutzen für Patienten mit ähnlicher Kondition	10	27,0 %	11,8 %
Beides	10	27,0 %	11,8 %
Keine eindeutige Stellungnahme	12	32,5 %	14,1 %

Nur minimales Risiko	24	64,9 %	28,2 %
Keine eindeutige Stellungnahme	13	35,1 %	15,3 %

### c. Prinzip der Subsidiarität (1)

**Tabelle 13:** (1) Die Forschung darf an Kindern nur durchgeführt werden, wenn diese Forschung nicht auch am Erwachsenen durchführbar ist.

Zwar wurde das Thema Subsidiarität nur in ca. ein Viertel der Fälle erwähnt (22,4%), es war dann aber eine eindeutige Haltung zu erkennen, dass dieses Prinzip eingehalten werden muss.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	19	22,4 %
nein	66	77,6 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
ja	19	100 %	22,4 %
nein	0	0 %	0 %
Keine eindeutige Stellungnahme	0	0 %	0 %

### d. Welche Arten von Proben darf für nicht-therapeutische Forschung (z.B. Biobankforschung) genutzt werden? (Kombinationen waren möglich)

**Tabelle 14:** Ca. ein Viertel der Veröffentlichungen gaben Auskunft über diese Frage.

95,2 % gaben keine reine atraumatische Probeentnahme an. Der Autor, der nur die traumatische Entnahme nennt, tut dies in Anlehnung an sein sehr spezielles Forschungsgebiet.

Von den Autoren, die Kombinationen angaben, stimmten drei auch für die Möglichkeit einer traumatischen und acht für die einer atraumatischen Probenentnahme. Ebenso hielten neun dieser Autoren Blut für ein geeignetes Forschungsmaterial.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	21	24,7 %
nein	64	75,3 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
Nur traumatisch entnommene Proben	1	4,8 %	1,2 %
Nur atraumatisch entnommene Proben	1	4,8 %	1,2 %
Nur Blut	7	33,3 %	8,2 %
Kombinationen	9	42,8 %	10,6 %
Keine eindeutige Stellungnahme	3	14,3 %	3,5 %

#### e. Lagerung von Proben und Daten

**Tabelle 15:** 63 Artikel diskutieren diesen Punkt, davon sprechen sich 58 für die Lagerung der Daten und Proben aus. Die Literatur konnte uns keinen Anhaltspunkt über die Dauer der Lagerung geben.

Die 3 Artikel, die gegen eine Lagerung der Daten und Proben sind, fokussierten sich auf private Biobanken und neonatale Screening-Daten.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	63	74,1 %
nein	22	25,9 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
ja	58	92,0 %	68,2 %
nein	3	4,8 %	3,5 %
Keine eindeutige Stellungnahme	2	3,2 %	2,4 %

**f. Sollte eine Biobank standardisiert werden, um die Proben mit hoher Qualität zu verarbeiten?**

**Tabelle 16:** 16 der Artikel behandelten diesen Punkt. 81,2 % davon waren für eine Standardisierung einer Biobank (SOPs) bezüglich der Lagerung von Daten und keiner sprach sich dagegen aus.

Für SOPs bei Lagerung von Proben sprachen sich 100 % positiv aus.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	16	18,8 %
nein	69	81,2 %

**Daten**

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
ja	13	81,2 %	15,3 %
nein	0	0 %	0 %
Keine eindeutige Stellungnahme	3	18,8 %	3,5 %

**Proben**

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
ja	16	100 %	18,8 %
nein	0	0 %	0 %
Keine eindeutige Stellungnahme	0	0 %	0 %

**g. Zugriff von dritten Parteien** (z.B. Arbeitgeber, Versicherungsgesellschaften, usw.)

**Tabelle 17:** 27 Artikel behandelten diesen Punkt, 23 sprachen sich gezielt gegen einen Zugriff dritter auf die Proben und Daten aus (z.B. Versicherungsunternehmer und -geber, usw.)

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	27	31,8 %
nein	58	68,2 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
ja	23	85,2 %	27,1 %
nein	0	0 %	0 %
Keine eindeutige Stellungnahme	4	14,8 %	4,7 %

**h. Sollen die kindlichen Daten/Proben und Daten im Vergleich zu Erwachsenen besonders geschützt werden?**

**Tabelle 18:** Alle Dokumente, die die Frage beantworten, ob kindliche Daten und Proben besonders geschützt werden sollen, stimmen diesem zu. Trotz allem sprechen nur ca. 32,9 % der Artikel diesen Punkt an. Besonderen Schutz fordern die Autoren insbesondere bezüglich der Datensicherheit, des erneuten Einholens des Einverständnisses bei Volljährigkeit und bei weiteren Forschungsvorhaben.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	28	32,9 %
nein	57	67,1 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
ja	28	100 %	32,9 %
nein	0	0 %	0 %



## E. Versenden von Proben

### a. Die Möglichkeit des Versands ist bei folgenden Proben sinnvoll:

**Tabelle 19:** Macht eine Versendung der Proben bzw. der Daten überhaupt Sinn? Sprechen sich die Autoren somit für oder gegen eine internationale Zusammenarbeit aus? Mehr als ein Drittel der Artikel sprechen die Möglichkeit der Versendung der Daten und Proben an, hierbei zeigt sich eine große Übereinstimmung über die Erlaubnis der internationalen Versendung von kindlichen Daten und Proben.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	34	40 %
nein	51	60 %

### Daten

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
ja	32	94,1 %	37,6 %
Keine eindeutige Stellungnahme	2	5,9 %	2,4 %

### Proben

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
ja	30	88,2 %	35,3 %
Keine eindeutige Stellungnahme	4	11,8 %	4,7 %

**b. Zustimmung der Ethikkommission vor dem Versand der Daten/Proben**

**Tabelle 20:** 23 der 24 Dokumente sind sich einig, dass vor der Versendung von Daten und Proben eine Ethikkommission um Erlaubnis gefragt werden soll.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	24	28,2 %
nein	61	71,8 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
ja	23	95,8 %	27,1 %
Keine eindeutige Stellungnahme	1	4,2 %	1,2 %

**c. Sollte der Versand von Daten und Proben bereits in der Einverständniserklärung festgelegt werden?**

**Tabelle 21:** Diese Frage wurde nur bei weniger als 30 % der Artikel erwähnt. Keiner widerspricht der Aussage, dass der Versand der Daten/ Proben bereits in der Einverständniserklärung festgelegt werden soll.

Thema erwähnt	Absolute Anzahl	Prozentanteil
ja	23	27,1 %
nein	62	72,9 %

Ergebnis	Absolute Anzahl	Bezogen auf die erwähnende Literatur	Bezogen auf die gesamte Literatur
ja	19	82,6 %	22,4 %
Keine eindeutige Stellungnahme	4	17,4 %	4,7 %

## F. Öffentliche Meinung

Als Vorarbeit für die Patientenbefragung und um einen Einblick in die bereits durchgeführten Studien zur öffentlichen Meinung zu erhalten, wurden in einer gesonderten Bewertungstabelle vier Studien zur öffentlichen Meinung bewertet. Der Grund hierfür war, dass mehrere Dimensionen aus Übersichtlichkeit Gründen nicht in der allgemeinen Bewertungstabelle dargestellt werden konnten. Folgendes Diagramm gibt einen Überblick über die Anzahl der jeweiligen Studienteilnehmer:

**Tabelle 22:** Bei den ersten drei Studien wurde die Meinung von ca. 80 Personen befragt, die sich aus Kindern, Eltern und Menschen aus dem Gesundheitswesen zusammensetzten. In der vierten Studie wurden 706 Kinder im Alter von sechs bis 14 Jahren befragt.

<b>Titel</b>	<b>Autor</b>	<b>Anzahl der Befragten</b>
Consent to tissue banking for research: qualitative study and recommendations	Carmen Soto et al	79
Informed choice and public health screening for children: the case of blood spot screening	Katrina M. Hargreaves et al	82
Human tissue samples for research. A focus group study in adults and teenagers in Flanders	K. Hens and K. Dierickx	76
Opinions of Children about Participation in Medical Genetic Research	S. van der Pal et al	706

Im Folgenden werden die einzelnen Dimensionen erwähnt.

**a. Ist Forschung an gelagerten Proben und Daten von Kindern nützlich?**

Alle vier Veröffentlichungen stimmten zu, dass Forschung an gelagerten Proben sinnvoll ist (z.B. fundamentale Forschung der Funktion der DNA-Gene und der Entwicklung von Krebszellen).

**b. Einverständniserklärung- Sollten die Eltern ihre Zustimmung geben?**

Tabelle 23: Keiner der Artikel und Artikel sprach sich gegen die Notwendigkeit der elterlichen Zustimmung aus. Hens et al berichtet darüber, dass Teenager es befürworten, dass die Eltern für sie zur Studienteilnahme zustimmen. S. van der Pal stimmt diesem zu, ergänzt jedoch, dass die Kinder trotzdem zusätzlich ab einem bestimmten Alter nach ihrer Haltung befragt werden sollten.

Thema erwähnt	ja	nein
Absolute Anzahl der Studien	3	1

Ergebnis	ja	nein	Keine eindeutige Stellungnahme
Absolute Anzahl der Studien	2	0	1

**c. Wer sollte nach dem Einverständnis fragen? (Kombinationen waren möglich)**

**Tabelle 24:** Aus den Studien geht nicht eindeutig hervor, welche Person nach dem Einverständnis fragen sollte. Dennoch war in der vierten Studie (S. van der Pal) eine Tendenz zu erkennen, dass je jünger die Kinder sind, diese Frage desto relevanter wird und dann bevorzugt eine dem Kind vertraute Person die Aufklärung durchführen sollte.

<b>Thema erwähnt</b>	ja	nein
Absolute Anzahl der Studien	3	1

<b>Ergebnis</b>	eine vertraute Person	Eine Person, die den Probanden medizinisch betreut	Unbekannter Forscher
Absolute Anzahl der Studien	3	2	3

**d. Zeitpunkt der Befragung: Sollte vor der Probenentnahme nach dem Einverständnis gefragt werden?**

**Tabelle 25:** Zwei der drei Patientengruppen bevorzugen es, vor der Probeentnahme gefragt zu werden, eine Gruppe äußert sich neutral.

<b>Thema erwähnt</b>	ja	nein
Absolute Anzahl der Studien	3	1

<b>Ergebnis</b>	ja	nein	Keine eindeutige Stellungnahme
Absolute Anzahl der Studien	2	0	1

**e. Sollte den Familien Bedenkzeit für ihr Einverständnis gegeben werden?**

Beide Studien, die diesen Punkt ansprechen, befürworten, dass den Familien eine Bedenkzeit gewährt werden sollte.

**f. Form der Einverständniserklärung**

Drei der vier Studien sprechen an, dass die Einverständniserklärung in einer verständlichen Sprache sein soll und dass der Proband auch eine schriftliche

Ausfertigung der Erklärung erhalten sollte. Alle drei Artikel stimmen diesen Punkten zu.

**g. Widerruf: Brauchen manche Teilnehmer die Möglichkeit ihr Einverständnis widerrufen zu können?**

Die drei Studien, die dies ansprechen, sind sich einig, dass ein möglicher Widerruf immer nötig sein sollte.

**h. Risiken bei Forschung an gelagerten Proben**

Dass die Hauptrisiken bei Forschung an gelagerten Proben der Datenschutz und eine Stigmatisierung (z.B. durch eine seltene Diagnose) sind, bestätigen zwei der Studien.

**i. Welchen Nutzen sollte eine Studie haben?**

Diese Frage wird in zwei Studien angesprochen. Auf der einen Seite sprechen sie sich dafür aus, dass die Studien zum Nutzen der Wissenschaft durchgeführt werden, auf der anderen Seite aber auch, dass die Studie durchgeführt wird, um diagnostische Information für den Patienten selbst zu bekommen. Diese in sich gegensätzliche Position wird in der Literatur auch als „therapeutisches Missverständnis“ bezeichnet. Es bezeichnet vor allem Verständnisdefizite im Rahmen der vorangegangenen Aufklärung, da hier gemäß der Deklaration von Helsinki über die Ziele der Forschung, die Methoden, die Risiken und Unannehmlichkeiten, die Möglichkeit des Rückzuges des Einverständnisses und vor allem über den erwarteten Nutzen der Studie aufgeklärt werden muss. Geht ein Proband trotz vorheriger Aufklärung ohne direkten Nutzen trotzdem von einem persönlichen Benefit der durchgeführten Studie aus, so spricht man von einem „therapeutischen Missverständnis“.

**j. Welche Forschungsergebnisse bzw. Befunde sollten an den Probanden weitergegeben werden?**

**Tabelle 26:** In allen drei Studien sind die Teilnehmer der Meinung, dass Studienergebnisse, die auf eine behandelbare und präventiv behandelbare Erkrankung hindeuten, auf jeden Fall an den Studienteilnehmer zurückgegeben werden sollte. Eine Studie spricht sich auch dafür aus, dass infektiöse Erkrankungen dem Studienteilnehmer mitgeteilt werden sollten.

Gegen eine Weitergabe von klinisch nicht relevanten Befunden sprechen sich drei der Studien aus.

<b>Thema erwähnt</b>	ja	nein
Absolute Anzahl der Studien	3	1

<b>Ergebnis</b>	Klinisch relevante Ergebnisse	Ansteckende Krankheiten	Nur behandelbare Befunde
Absolute Anzahl der Studien	3	1	3

Zusätzlich kamen zwei Studien zu dem Ergebnis, dass die Mitteilung persönlicher Ergebnisse eine Art Kompensation für den Aufwand durch die Teilnahme an der Studie darstellt.

**k. Überwachung der Forschung durch eine Ethikkommission**

Eine der Studien (Hens et al) erwähnte, dass eine Überwachung von Seiten der Ethikkommission der Biobankforschung sinnvoll sei und welche Spezialisten in dieser Ethikkommission beraten sollten:

- ✓ Juristen
- ✓ Ethiker
- ✓ Laien (nicht medizinisch/ethisch/juristisch; z.B. Eltern)
- ✓ Medizinische Experten
- ✓ Repräsentanten verschiedener Religionen

### 3.1.8 Rechtliche Themen

**Tabelle 27:** Zusammenfassung der geltenden Gesetze und Richtlinien

Nummer	Titel	Thematik	Land	Umsetzung
1	United Nations (UN) Convention on the rights of the child 1989 (based on Declaration of the Rights of the Child)	1.Menschenrechte und Würde jedes Kindes 2.Die Meinung jedes Kindes und das Recht informiert zu werden (Einverständniserklärung)	International 193 Länder	Verbindlich in 193 Ländern
2	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO) 2003 International Bioethics Committee (IBC) International declaration on human genetic data	Einverständniserklärung und Aufklärung SOPs Ethikkommission Datenschutz Lagerung und Versand Nutzen und Risiko Mitteilung der (Zufalls-)Befunde	International 158 Länder	Empfehlungen, nicht verbindlich
3	World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki Last version 2013	1.Konzept der Subsidiarität und des besonderen Schutzes 2.Nutzen für ein Kind mit ähnlicher Kondition 3.Einverständniserklärung 4.Minimales Risiko Datenschutz Nutzen und Risiko Vorgehen bei Einholen des informierten Einverständnisses	International 102 Länder	SOPs medizinische Ethik
4	World Health Organization (WHO) 2003 Genetic databases. Assessing the benefits and the impact on human and patient rights	1.Genetische Datenbanken 2.Patientenrechte	International	Richtlinie



5	Organization of Economic Co-operation and Development (OECD) 2009 Recommendation on Human Biobanks and Genetic Research Databases	1. Einverständniserklärung 2. Strategie beim Vorgehen bei der Aufklärung SOPs Biobank Datenschutz Zugriff dritter Parteien Lagerung und Versand Mitteilung der (Zufalls-) Befunde Aufklärungsprozess Einholen eines erneuten Einverständnisses	International	Richtlinie
6	Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS) 2008 International Ethical Guidelines on Epidemiological Studies	1. Aufklärung und Einverständnis Subsidiarität und besonderer Schutz der Kinder 2. Minimales Risiko 3. Nutzen für ähnliche Kinder Ethische Beurteilung pädiatrischer Biobanken SOPs Ethikkommission Konzept der Subsidiarität und des besonderen Schutzes von Kindern Datenschutz Nutzen und Risiko Zugriff dritter Parteien	International	Richtlinie
7	Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS) 2002 International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects	1. Notwendigkeit des erneuten Einholens des Einverständnisses und Subsidiarität 2. Aufklärung und Einverständniserklärung 3. Niedriges Risiko und Nutzen für ähnliche Kinder	International	Richtlinie
8	Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS) 1991 International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies	1. Mitteilung der (Zufalls-) Befunde	International	Richtlinie
9	Directive 2001/20/EC European normative framework for clinical trials 2001 (Clinical Trials Directive)	1. Konzept der Subsidiarität und des speziellen Schutzes von Kindern 2. Nutzen für Kinder mit gleicher Erkrankung Beurteilung pädiatrischer Biobanken durch die Ethikkommission SOPs Ethikkommission Datenschutz Lagerung und Versand Nutzen und Risiko Aufklärung und Einverständniserklärung Prozess der Aufklärung	Europäisch, seit 2003 nationales Gesetz	Richtlinie

10	Directive 95/46/EC on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data 1995 (Data Protection Directive)	1.Privatsphäre und Menschenrechte SOPs Biobank Datenschutz Widerruf des Einverständnisses	Europa, seit 1998 nat. Gesetz	Richtlinie
11	Directive 2004/23/EC on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells 2004	1.Spende und Lagerung von menschlichem Gewebe SOPs Biobank Datenschutz	Europa, seit 2006 nat. Gesetz	Richtlinie
12	COMMISSION DIRECTIVE 2006/86/EC implementing Directive 2004/23/EC as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells	1.Spende und Lagerung von menschlichem Gewebe 2.Nachteile 3.SOPs Anonymisierung und Verschlüsselung Ethikkommission Datenschutz Lagerung und Versand	Europa, seit 2008 nat. Gesetz	Richtlinie
13	UNESCO (Working group of the International Bioethics Committee (IBC) on Confidentiality and Genetic Data): Report on Confidentiality and Genetic Data. Paris, 30 June 2000. BIO 503/99/CIB-6/GT2/3	Datenschutz Zugriff dritter Parteien Mitteilung der (Zufalls-) Befunde	International	Richtlinie
14	World Health Organization: Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services, Geneva, 1516 December 1997	Zugriff dritter Parteien Lagerung und Versand Nutzen und Risiko Mitteilung der (Zufalls-) Befunde Aufklärung und Zufallsbefunde Aufklärungsprozess	International	Richtlinie
15	Gendiagnostikgesetz - GenDG	SOPs Ethikkommission SOPs Biobank Zugriff dritter Parteien Nutzen und Risiko Mitteilung (Zufalls-) Befunde Aufklärung und Einverständniserklärung Aufklärungsprozess Widerruf des Einverständnisses	Deutschland	Gesetz

16	ICH GCP (ICH = International Conference of Harmonization)	Die Beratung der Ethikkommission über pädiatrische Biobanken SOPs Ethikkommission Konzept der Subsidiarität und des besonderen Schutzes SOPs Biobank Datenschutz Lagerung und Versand Nutzen und Risiko Aufklärung und Einverständniserklärung Aufklärungsprozess Einholen eines erneuten Einverständnisses Widerruf des Einverständnisses	International	Richtlinie
17	Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz)	SOPs Biobank Datenschutz Lagerung und Versand Aufklärung und Einverständniserklärung Aufklärungsprozess	Deutschland	Gesetz
18	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) 2012	Die Beratung der Ethikkommission über pädiatrische Biobanken SOPs Ethikkommission Konzept der Subsidiarität und des besonderen Schutzes SOPs Biobank Nutzen und Risiko Aufklärung und Einverständniserklärung Aufklärungsprozess	Deutschland	Gesetz
19	REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for pediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004	SOPs Ethikkommission Konzept der Subsidiarität und des besonderen Schutzes Lagerung und Versand	International	Verordnung

20	REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC	Einzelnes Einreichungs-Portal Ein Ethik-Komitee pro Mitgliedstaat Beurteilung der Ethikkommission einer pädiatrischen Biobank SOPs Ethikkommission Konzept der Subsidiarität und des besonderen Schutzes bei Kindern SOPs Biobank Datenschutz Nutzen und Risiko Lagerung und Versand Aufklärung und Einverständniserklärung Aufklärungsprozess	International	Verordnung
21	DIRECTIVE 2002/98/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC	SOPs Biobank	International	Richtlinie

## 3.2 Patientenbefragung

### 3.2.1 Theoretische Vorarbeit

Es wurde festgestellt, dass viele der Hypothesen, die bisher generiert wurden, auch von der Bevölkerung bewertet werden konnten. Trotz allem gab es aber auch einige, für die das nicht zutraf. Dies betraf v.a. die Hürden im Prozess, die sich vor allem in einem weiteren Teil der Arbeit (Ethikkommissionsbefragungen) der Arbeit aufzeigten. Dies ist vor allem auf mangelnde Berührungspunkte der Patienten mit dem Einholen eines Ethikvotums vor klinischer Forschung zurückzuführen.

Ansonsten sind die Ergebnisse der theoretischen Vorarbeiten im Einzelnen im Teil „Ergebnisse der Literatur-Analyse“ nachzulesen.

### 3.2.2 Planung und Durchführung der Datenerhebung

#### a) Erhebungstechnik:

Die Befragung wurde meist schriftlich durchgeführt, in Ausnahmefällen aber auch persönlich-mündlich (z.B. bei sehr jungen Teilnehmern).

Die Bereitschaft zur Bearbeitung des Fragebogens war sehr groß, sowohl bei den schon routinierteren betroffenen Kindern und Eltern als auch bei der gesunden Vergleichsgruppe.

Da der Fragebogen persönlich abgeholt wurde, erhielten wir auch eine hohe Rücklaufquote.

#### b) Erhebungsinstrument:

Es stellte sich heraus, dass bei einigen der Befragten, die zur Beantwortung der Fragen nötige Information nicht sofort verfügbar war, da sie sich bisher noch nicht mit dem Thema intensiv beschäftigt hatten. Durch den Einleitungstext war es ihnen aber trotzdem möglich, situative Informationen abzurufen.

#### o Fragen- und Antwortformulierungen

Obwohl wir bei der Verbalisierung der Fragen und Antwortkategorien die Faustregeln verfolgten, die v.a. explizit und implizit auf Porst zurückgehen, stellte

sich heraus, dass der Fragebogen für den einen oder anderen eine große Herausforderung war. Interessanterweise hatten Befragte mit einem höheren Schulabschluss (Abitur) eher Schwierigkeiten, v.a. diejenigen, die von Beruf Ärzte waren.

- Festlegung der Skala

Die Antwortkategorien wurden gut von den Befragten verstanden. Auffällig war, dass in dem letzten Teil des Fragebogens (Vereinheitlichung der Ethikkommissionen) häufiger die Kategorie „keine Angabe möglich“ genutzt wurde. Dies ist vor allem auf eine bis zum Zeitpunkt der Befragung geringe Auseinandersetzung mit diesem Thema zurückzuführen.

- Aufbau des Fragebogens und Fragesukzession

Einige der Befragten vertieften sich bei der Befragung auch in größere Diskussionen und waren sehr motiviert.

Die Logik des Befragungsablaufs war für die Befragungspersonen im Allgemeinen gut nachvollziehbar, die Fragen wurden in folgende Themenblöcke unterteilt:

- ✓ Demographische Daten
- ✓ Generelle Fragen
- ✓ Einverständniserklärung
- ✓ Datenprotektion, Sammlung, Biobank
- ✓ Nutzen und Risiko
- ✓ Ethikkommission

Während der gesamten Befragung gab es keine Interviewer-Abbrüche.

- Befragungshilfen, Filter, Layout

Das Layout und die Einleitungstexte wurden sehr gut angenommen. Einige meldeten zurück, dass sie, auf Grund des mangelnden Vorwissens, ohne diese Einleitungstexte einige Fragen nicht hätten beantworten können.

In einigen Fällen wurde der freie Platz am Ende des Fragebogens genutzt, die Anmerkungen werden in der Diskussion angesprochen.

#### c) Art und Realisierung des Pretests

Im Pretest stellte sich heraus, dass Kinder von acht - zwölf Jahren eine persönliche mündliche Befragung bevorzugen. Da ihr Interesse an den gestellten Fragen sehr groß war, benötigten sie deutlich mehr Information als die Einleitungstexte hergaben.

Ansonsten wurde in Einzelfällen die Verständlichkeit der Fragen verbessert, die Reihenfolge der Fragen verändert, Fragen wurden teilweise in Positivaussagen verändert, dadurch wurden Formulierungen verbessert und Einleitungstexte ergänzt.

Die Zeitdauer der Befragung stellte sich als sehr individuell dar, da bei einigen größere Diskussionen entfachten, die immer mit bewundernswerter Motivation geführt wurden.

#### d) Bestimmung der Population

Die Befragung wurde in Deutschland im Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt (Patienten von Station und Ambulanz (Rheuma, CF) und Tagesstation).

Nicht betroffene Kinder und Eltern gesunder Kinder wurden aus der Region Tübingen befragt.

Die Zusammensetzung der Gruppen teilte sich wie folgt auf:

Betroffene Kinder:	20
Gesunde Kinder:	14
Eltern von betroffenen Kindern:	13
Eltern von gesunden Kindern:	17

Da die Forschung v.a. betroffene Kinder betrifft, war diese Gruppe etwas häufiger vertreten.

Während der Befragung stellte sich heraus, dass das Wissen über Ethikkommissionen eher gering war. Aus diesem Grund befragten wir auch

zusätzlich gesunde Eltern, bei denen Wissen über Ethikkommissionen bereits verfügbar war.

e) Hauptstudie

Der Rücklauf der Befragung lag bei 95,5 % (64 ausgefüllte Fragebogen, 3 wurden nicht zurückgegeben). Die Fragebogen wurden stets komplett bearbeitet.

3.2.3 Datenerfassung und Datenaufbereitung

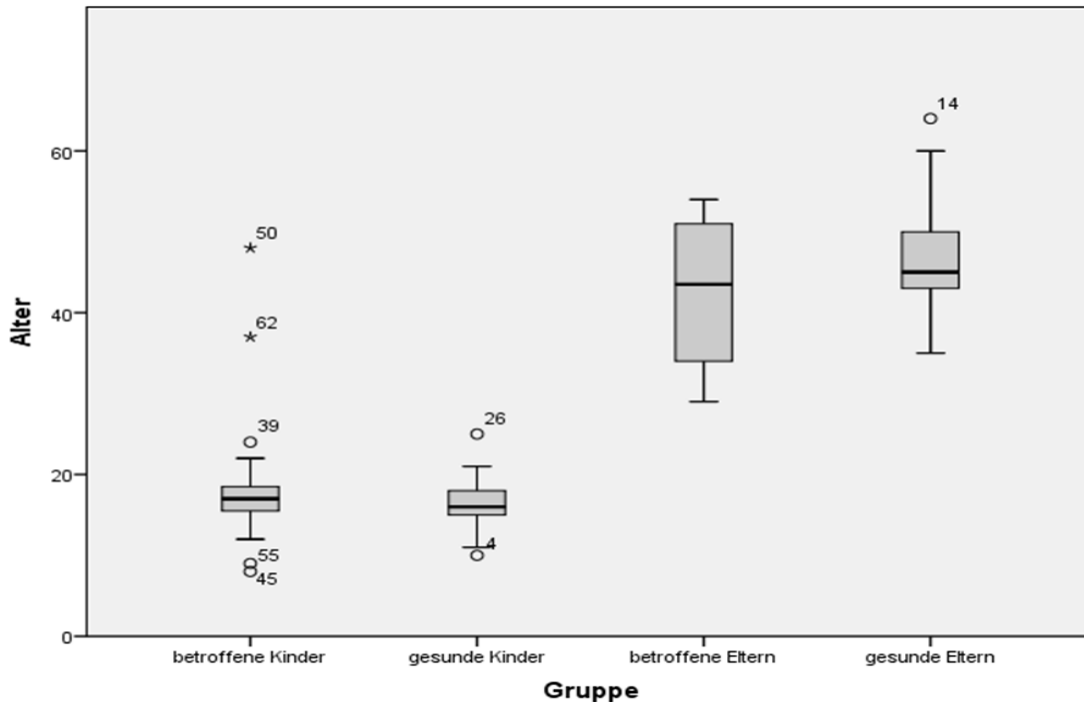
Die Ergebnisse der Umfrage wurden in einer Excel Tabelle zusammengefasst und in Balkendiagrammen wiedergeben. Der initiale Fragebogen ist im Anhang zu finden.



### 3.2.4 Auswertung

#### a) Demographische Daten

Altersverteilung der befragten Gruppen



Die Box wird durch das obere und das untere Quartil begrenzt (mittlere 50 %).

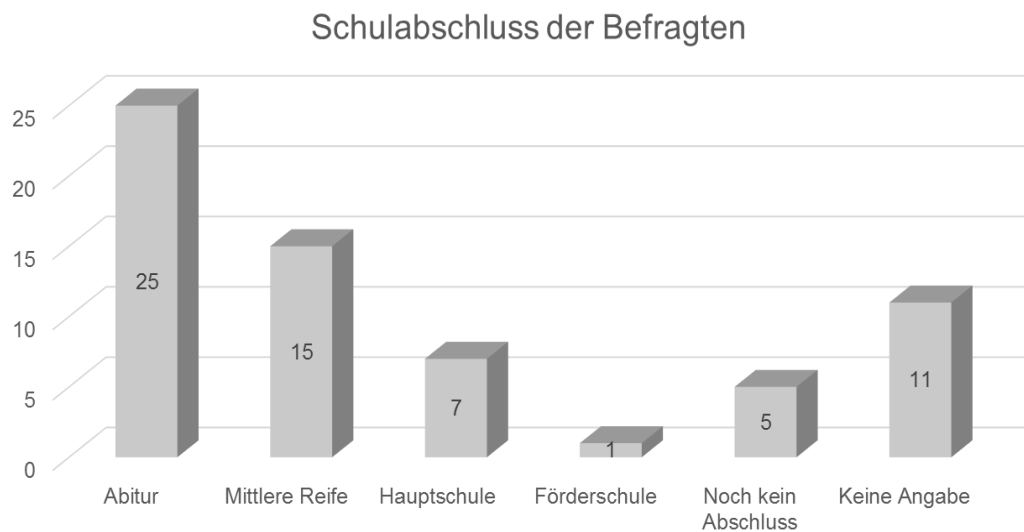
Der Median wird mit der Linie in der Box gekennzeichnet. Die „Whiskers“ (Antennen) reichen vom 1,5-fachen Wert des interquartilen Bereichs.

(McGill R, Turkey JW, Larsen WA. Variations of box plots. Am Stat 1978; 32: 12-16).

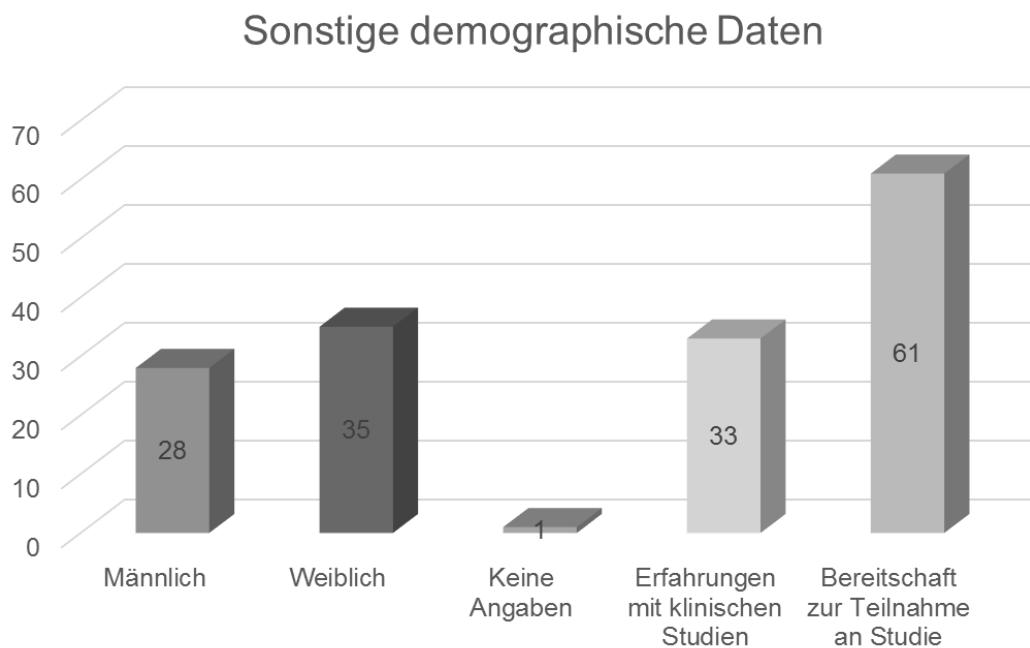
Die Ausreißer, die bis um das 1,5-fache abweichen, sind mit Punkten gekennzeichnet, die bis um das Dreifache abweichen mit Sternen (Simpson RJ, Johnson TA, Amara IA.

The boxplot: an exploratory analysis graph for biomedical publications. Am Heart J 1988; 116: 1663-65)

**Abbildung 9:** Der Median des Alters war innerhalb der Gruppen ähnlich, die Spannweite der betroffenen Kinder war in Einzelfällen deutlich breiter, da eher ältere Betroffene befragt wurden (die Themenauswahl war für jüngere Kinder zu komplex, daher wurden zusätzliche fünf ältere Probanden, die seit der Kindheit an der Erkrankung leiden, befragt).

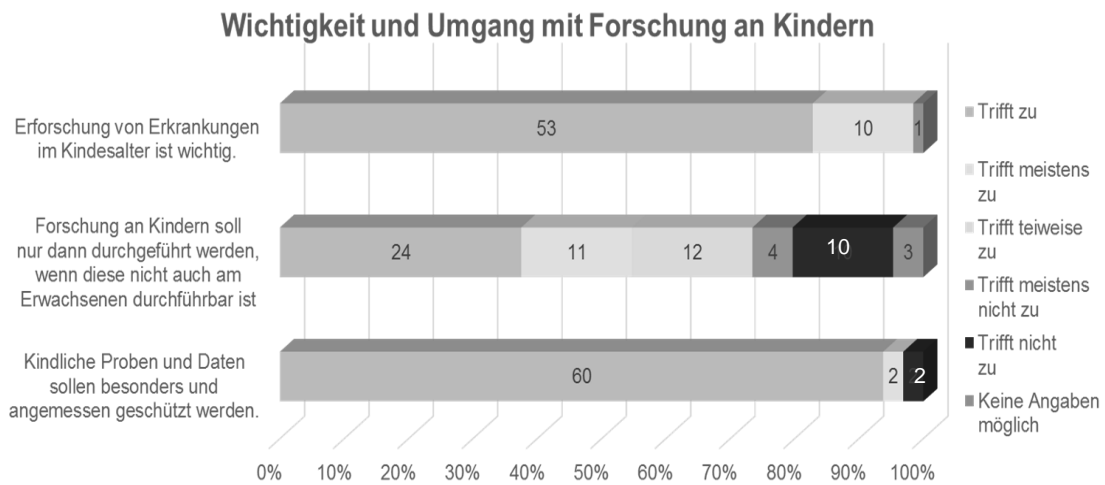


**Abbildung 10:** 40 % der Befragten haben das Abitur, 23 % aktuell die mittlere Reife und 20 % aktuell sonstigen Schulabschluss.



**Abbildung 11:** 28 der Befragten sind männlich (44 %) und 35 weiblich (55 %). 33 der Befragten haben bereits Erfahrung mit klinischen Studien (52 %) und 61 sind prinzipiell bereit an klinischen Studien teilzunehmen (95%).

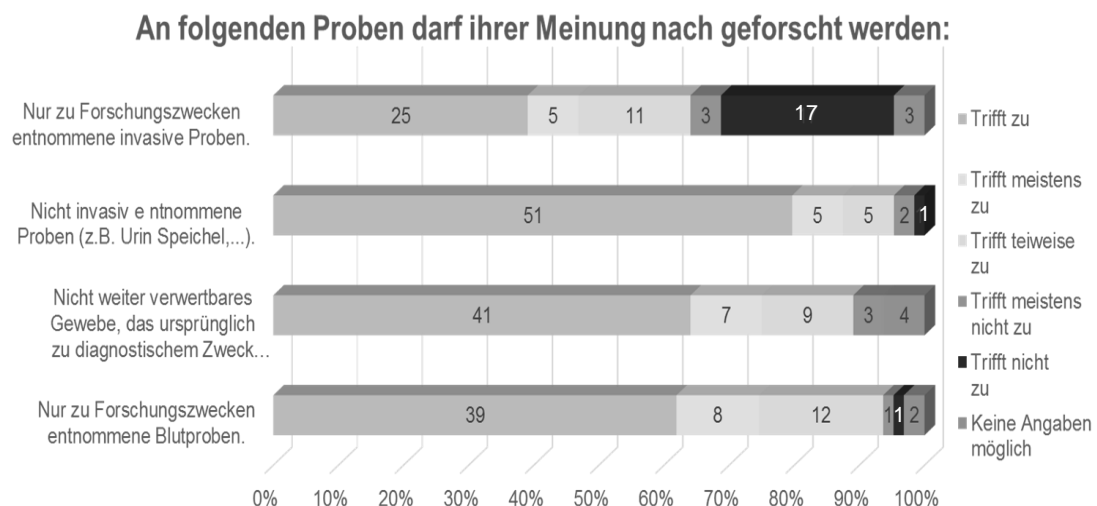
## b) Generelle Fragen



**Abbildung 12:** Die Befragten sind sich einig, dass die Erforschung von Erkrankungen im Kindesalter wichtig ist.

Ca. 55 % sind der Meinung, dass man nur an Kindern forschen soll, wenn die gleiche Forschung nicht am Erwachsenen durchführbar ist. 22 % halten das für nicht wichtig.

Fast alle sind der Meinung, dass kindliche Proben besonders geschützt werden sollen (97%).



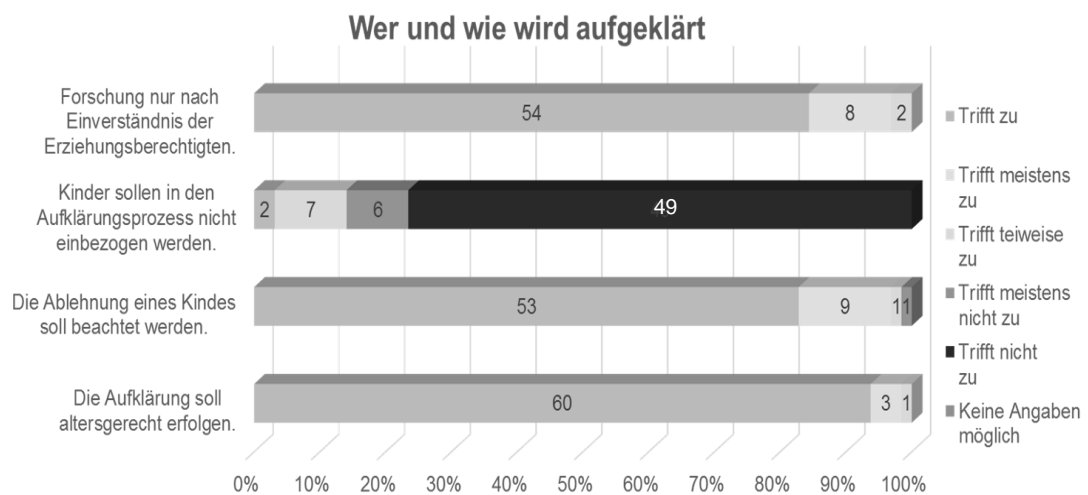
**Abbildung 13:** Im Allgemeinen sind sich die Patienten einig, dass vor allem nicht invasiv entnommene Proben für die Forschung verwendet werden sollen. Aber

auch an nicht weiter verwertbarem Gewebe, das ursprünglich zu diagnostischem Zweck entnommen wurde, darf geforscht werden.

Selbst bei Blutproben, die zu Forschungszwecken entnommen wurden, stimmen sehr viele zu (73 %) und es gibt nur wenig Widerspruch (3%).

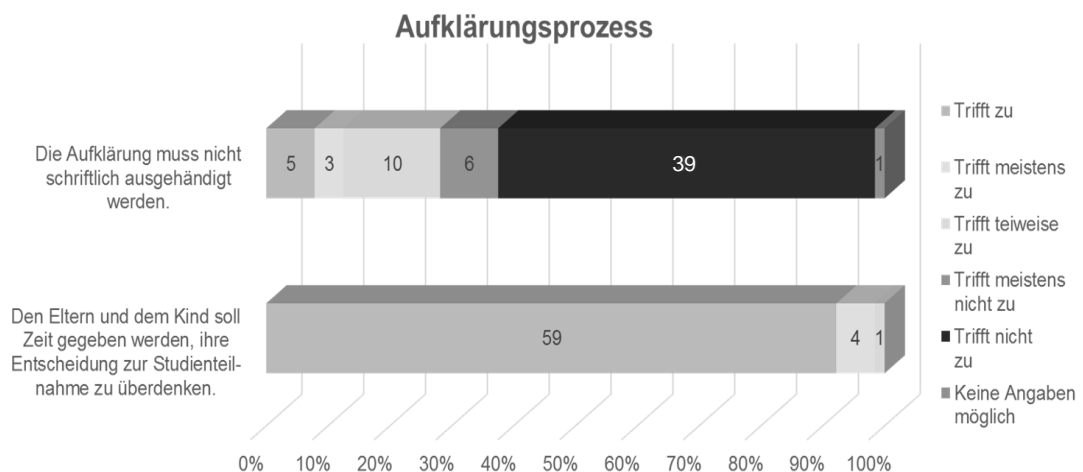
Den größten Widerspruch gibt es bei zu Forschungszwecken entnommenen invasive Proben (31 %)

### c) Einverständniserklärung



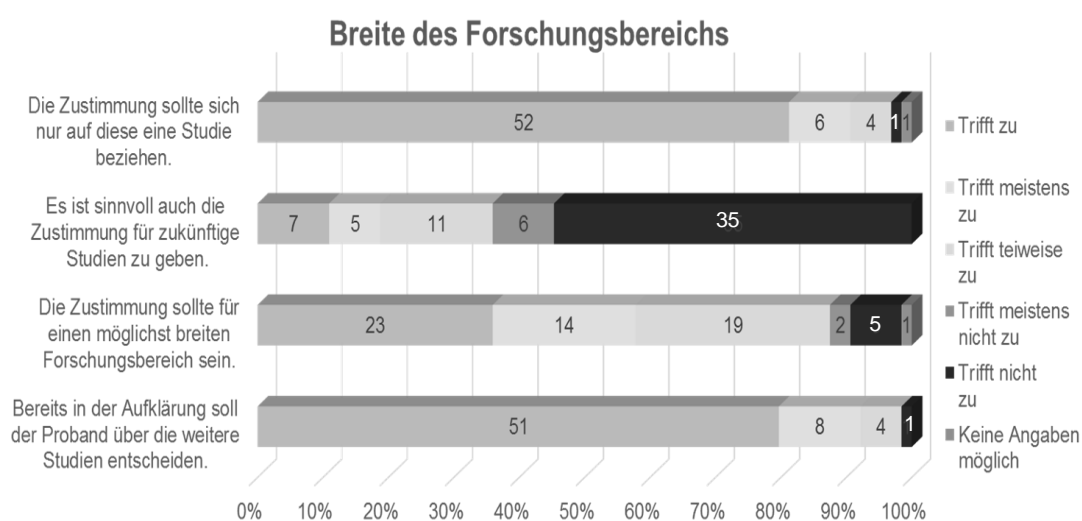
**Abbildung 14:** Die Befragten stimmen zu, dass die Eltern ihr Einverständnis zur Forschung geben sollen. Die Kinder sollen aber auch altersentsprechend aufgeklärt werden und eine kindliche Ablehnung muss von den Forschern und Eltern unbedingt beachtet werden (97% pro)

Es wird explizit abgelehnt, dass Kinder nicht in den Aufklärungsprozess einbezogen werden (86%).



**Abbildung 15:** Einige Befragten gaben an, dass sie es nicht für wichtig halten eine schriftliche Aufklärung ausgehändigt zu bekommen (13 %). Die meisten jedoch widersprechen dieser Aussage (70 %).

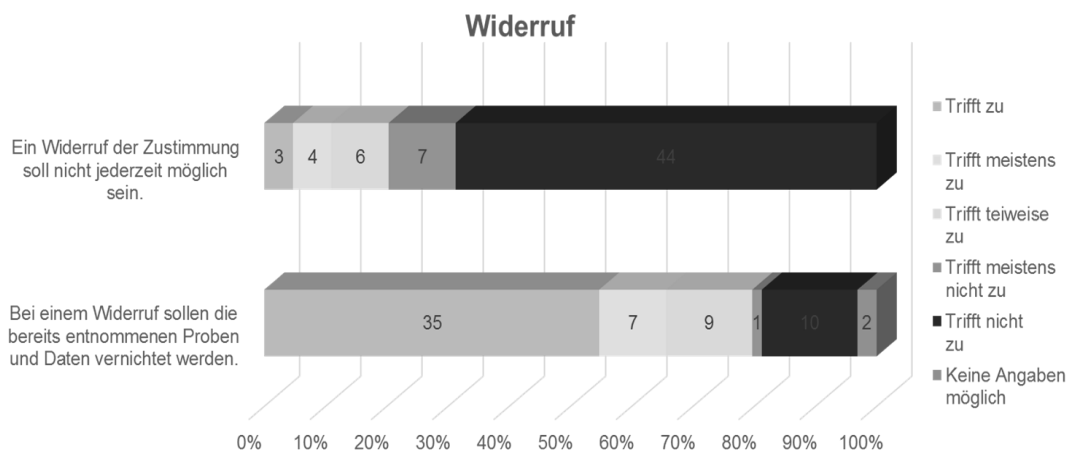
Fast alle halten es für wichtig, dass ihnen für die Entscheidung zur Teilnahme an einer Studie Zeit gegeben werden soll.



**Abbildung 16:** Die meisten sind der Ansicht, dass das Einverständnis sich nur auf diese einzelne Studie beziehen soll (91 %). Interessanterweise sind nicht so viele gegen eine Zustimmung für künftige Studien (nur 64 %).

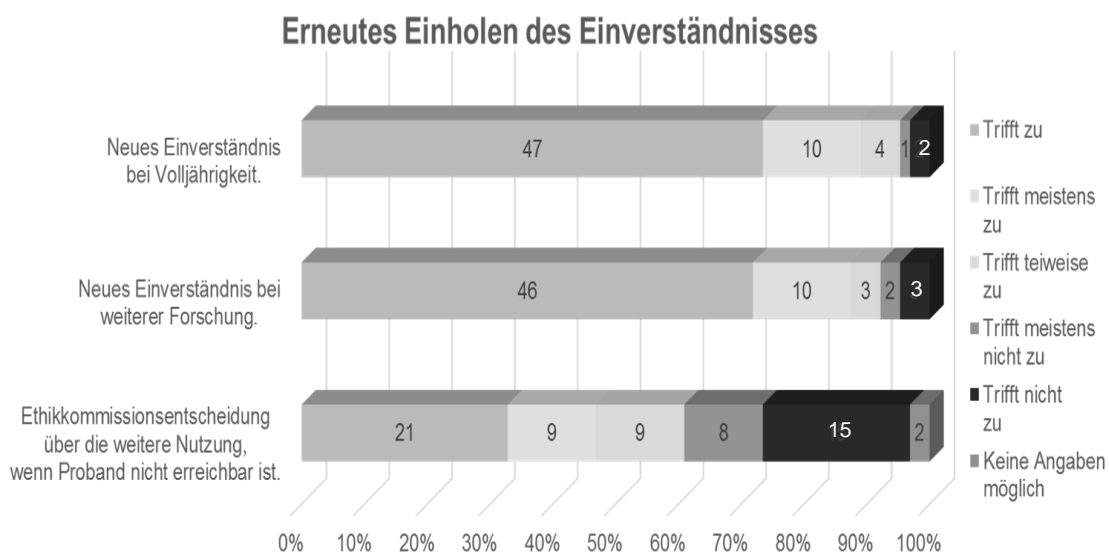
Innerhalb einer klar definierten Studie darf aber die Zustimmung für den Forschungsbereich möglichst breit sein (58 % pro, 11 % contra).

Die Mehrzahl der Befragten will schon in dem Aufklärungsprozess über die Möglichkeit einer weiteren Nutzung der Proben und Daten informiert werden und darüber entscheiden.



**Abbildung 17:** 80% der Befragten sind dagegen, dass ein Widerruf nicht jederzeit möglich sein soll. Nur 11% stimmen dieser Aussage zu.

66 % sind für eine Vernichtung der Proben und Daten nachdem widerrufen wurde, 17 % sprechen sich dagegen aus.

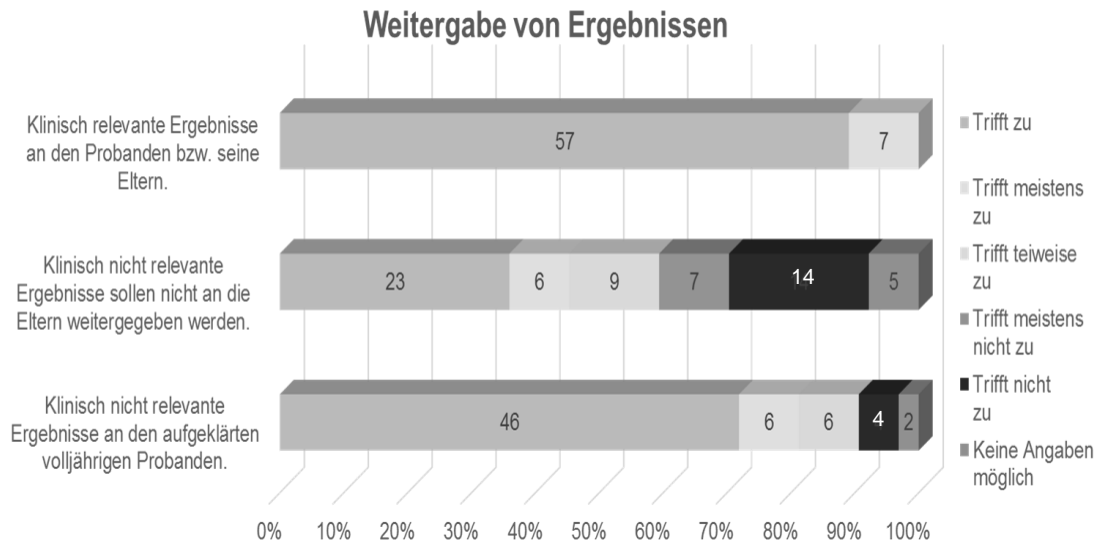


**Abbildung 18:** 89% wollen, dass bei Volljährigkeit ein erneutes Einverständnis eingeholt wird (5% contra).

88% wollen, dass bei weiterer Forschung ein erneutes Einverständnis eingeholt wird (8 % contra).

Dass eine Ethikkommission über die weitere Nutzung der Proben entscheidet, wenn ein Patient nicht mehr auffindbar ist, wird sehr kontrovers gesehen. Zwar sprechen sich 47% der Befragten dafür aus, aber es gibt auch enormen

Widerspruch (36%), wobei sich 17% bezüglich dieser Aussage nicht festlegen wollen („trifft teilweise zu“ oder „keine Angaben möglich“).

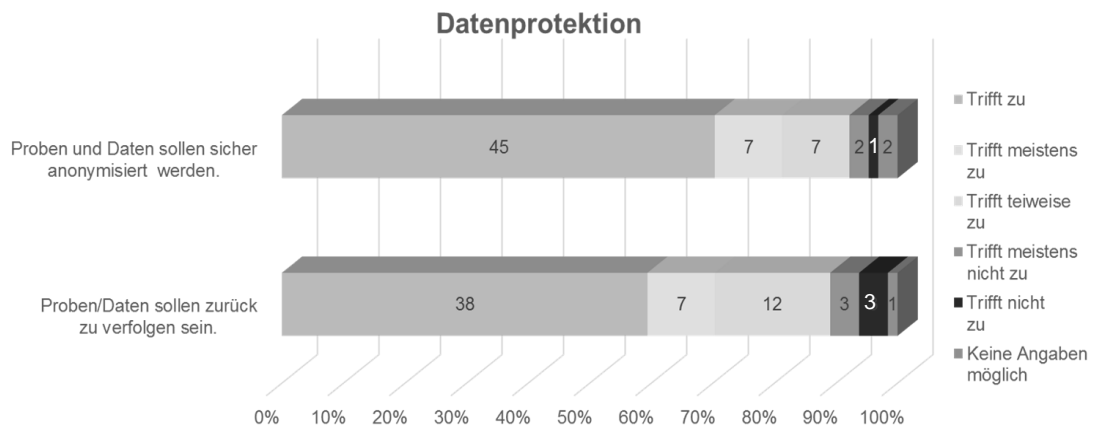


**Abbildung 19:** Auf jeden Fall müssen klinisch relevante Ergebnisse an den Probanden bzw. seine Eltern weitergegeben werden, damit eine Therapie eingeleitet werden kann.

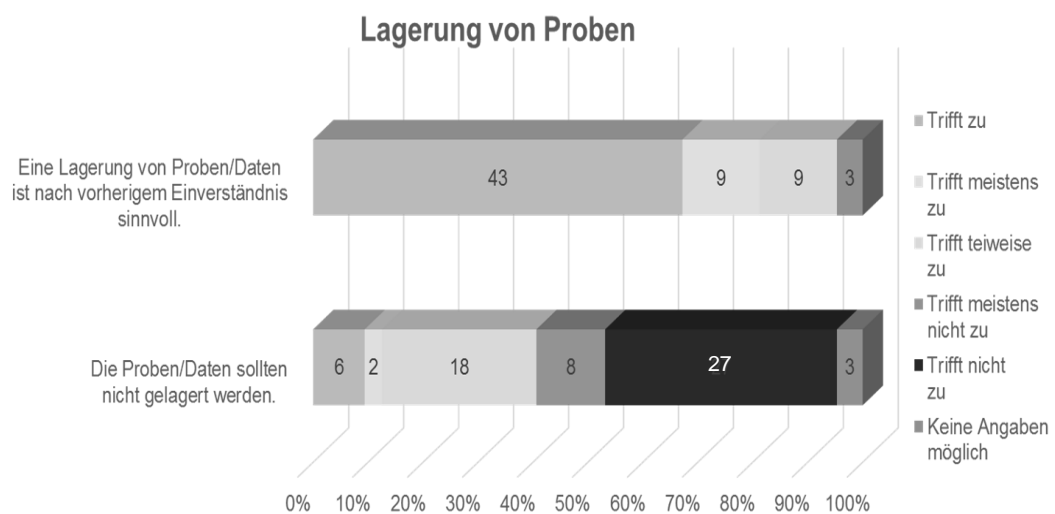
Bei klinisch nicht relevanten Ergebnissen besteht eine große Diskrepanz der Ansichten. 45% sind für eine Weitergabe an die Eltern, 33% sind dagegen und 22% sind sich nicht schlüssig. Trotzdem sprechen sich 55% nicht für eine Weitergabe an die Eltern aus.

Klinisch nicht relevante Ergebnisse sollen aber an den volljährigen Probanden nach vorheriger Aufklärung weitergegeben werden (81% pro, 6% contra).

#### d) Datenprotektion, Sammlung und Biobank

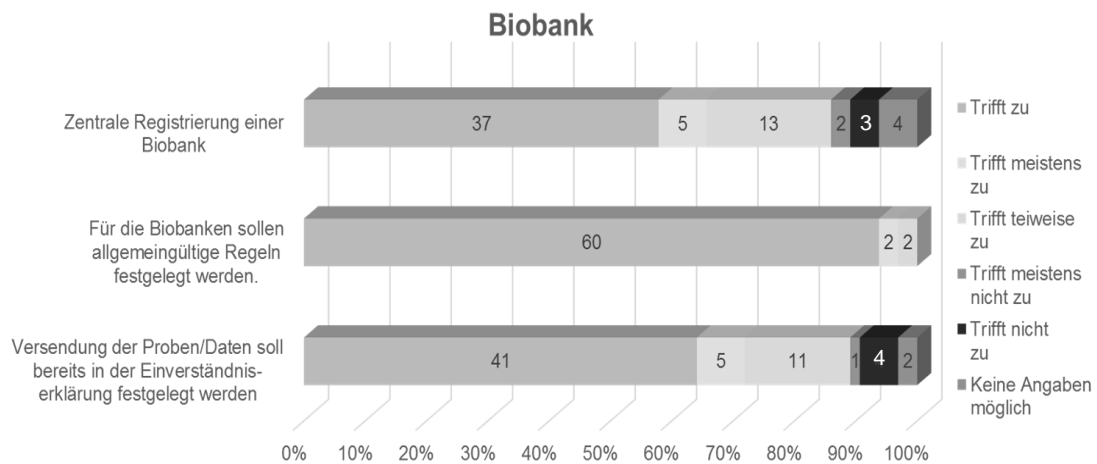


**Abbildung 20:** 81% sprechen sich dafür aus, dass die Daten sicher anonymisiert werden, gleichzeitig sollen die Proben/ Daten auch zurück-verfolgbar sein (70 % pro, 9 % contra), damit z.B. bei Volljährigkeit ein erneutes Einverständnis eingeholt werden kann oder klinisch relevante Ergebnisse an die Eltern bzw. Probanden weitergegeben werden können.



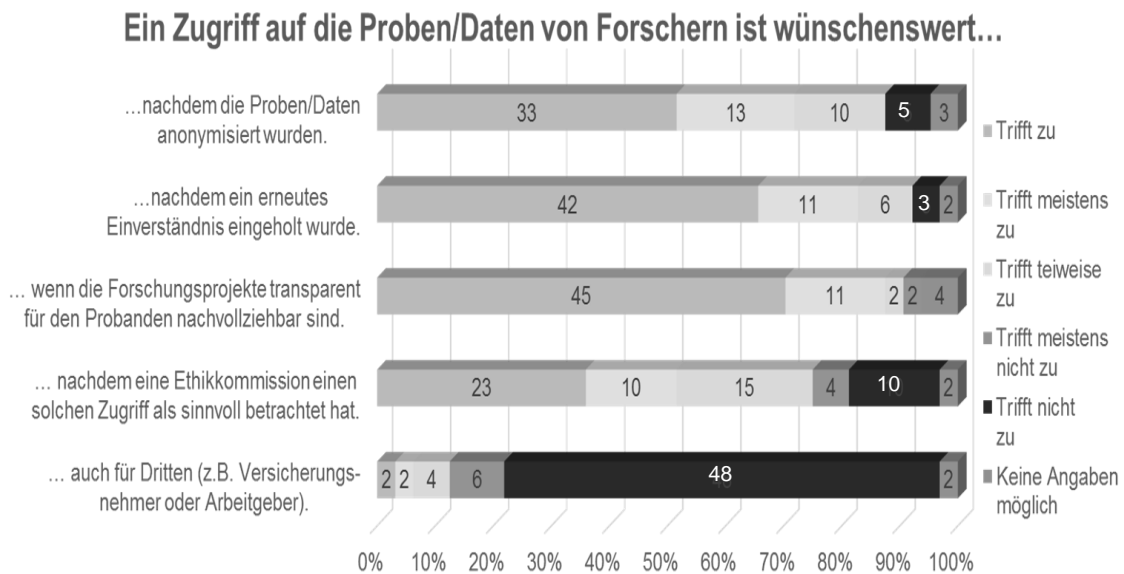
**Abbildung 21:** Obwohl mehrheitlich eine Lagerung der Proben für sinnvoll erachtet wird (81 % pro, 0 % contra), sprechen sich nicht so viele gegen die Negativformulierung dieser Aussage aus (nur 55 %), 33 % sind sich unsicher („trifft teilweise zu“ oder „keine Angaben möglich“).





**Abbildung 22:** Eine zentrale Registrierung einer Biobank wird als sinnvoll betrachtet (66 % pro, 8 % contra) und eine Biobank soll entsprechend allgemeingültiger Regeln aufgebaut werden (0 % contra).

Die Möglichkeit einer Versendung der Proben soll bereits in der Einverständniserklärung vom Probanden festgelegt werden (72 % pro, 8% contra).



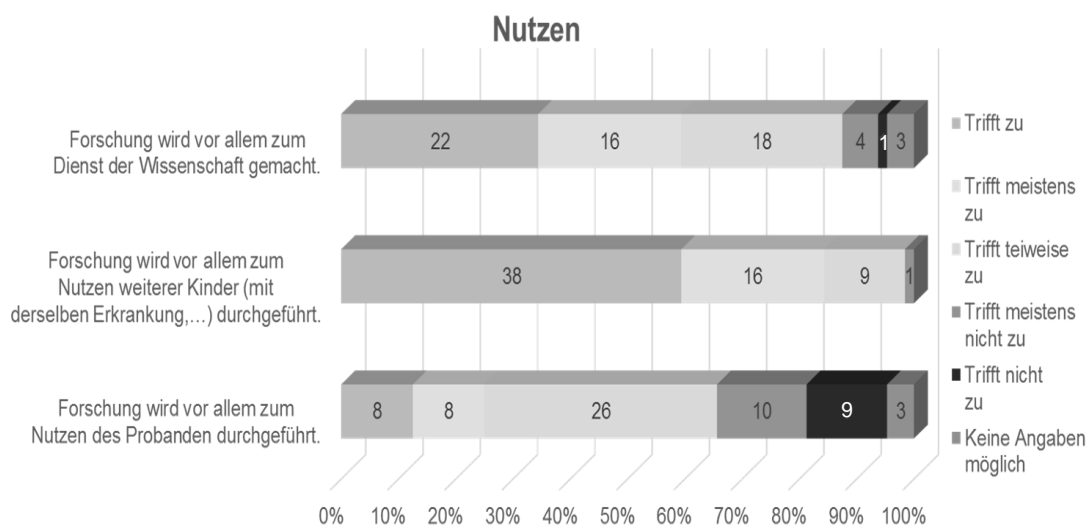
**Abbildung 23:** Im Allgemeinen sind die Befragten der Meinung, dass ein Zugriff auf die Proben/ Daten wünschenswert ist, nachdem sie anonymisiert wurden (72 %), ein erneutes Einverständnis eingeholt wurde (83 %) und das Forschungsprojekt für den Probanden transparent nachvollziehbar ist (88 %).

Interessanterweise sind 48 % der Befragten nicht der Meinung, dass ein solcher Zugriff wünschenswert ist, nachdem eine Ethikkommission einen solchen als

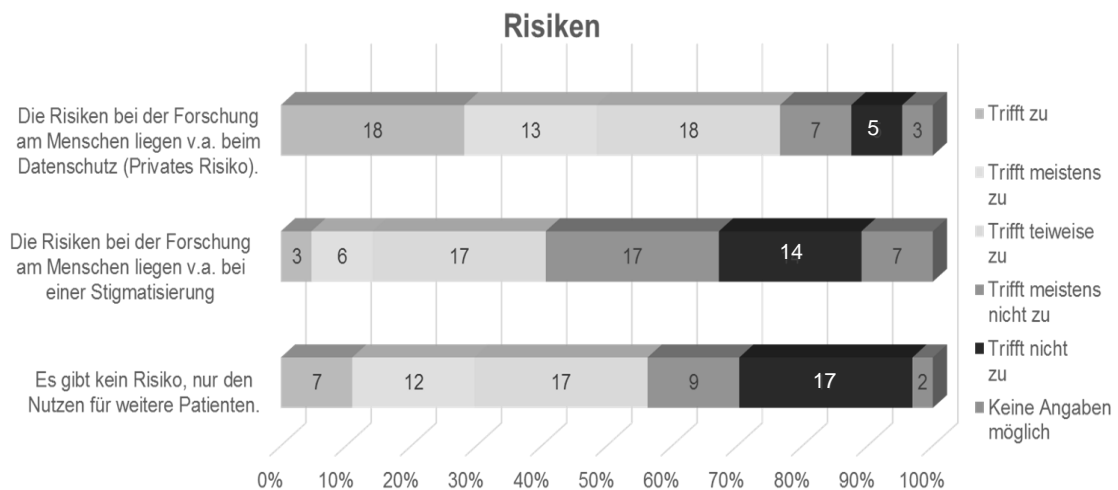
sinnvoll betrachtet. Nur 52 % erachten diese als wichtig. Dies ist vor allem auf das begrenzte Vorwissen der Probanden bezüglich Ethikkommissionen und deren Arbeit zurückzuführen.

Anderen Dritten (Arbeitgebern, Versicherungsnehmern, usw.) soll der Zugriff nicht gestattet werden (84 %).

### e) Nutzen und Risiko



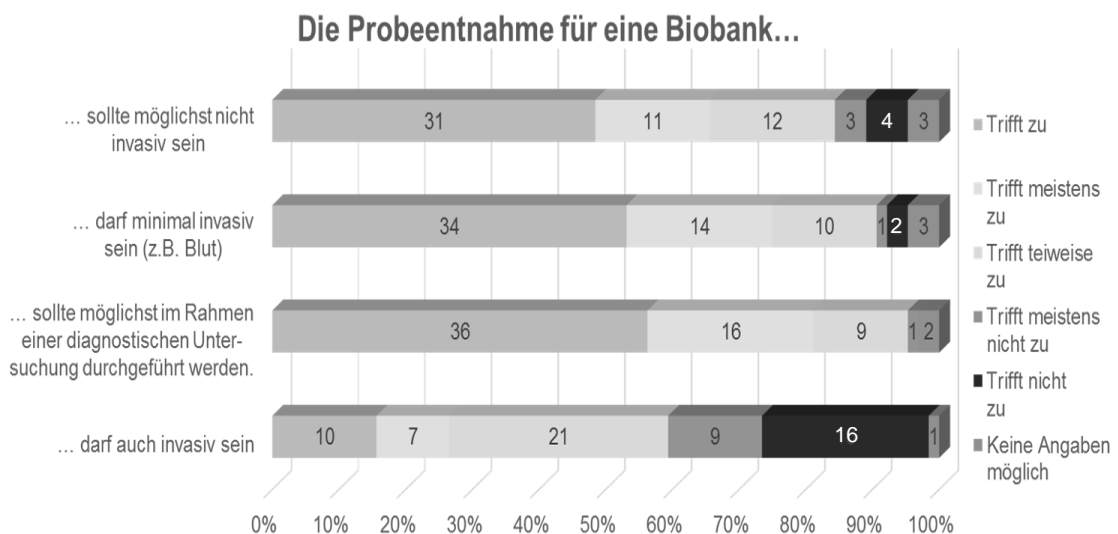
**Abbildung 24:** 59 % sind der Meinung, dass Forschung v.a. in den Diensten der Wissenschaft durchgeführt wird, 84 % v.a. zum Nutzen weiterer Kinder mit derselben Erkrankung. Nur 25 % sind der Meinung, dass Forschung vor allem zum Nutzen des Probanden durchgeführt wird (30% contra). Dies deutet wiederum auf das bereits erwähnte „therapeutische Missverständnis“ hin (Nutzen zum Dienst der Wissenschaft und auch zum Nutzen des Probanden selbst).



**Abbildung 25:** Der Punkt Risiko wird auch sehr kontrovers betrachtet. Zwar betrachten 48% den Datenschutz als hauptsächliches Risiko, gleichzeitig geben aber auch 30% an, dass kein Risiko bestünde. Das Risiko einer Stigmatisierung wird eher als gering betrachtet (14% pro, 41% contra).

In der Freitextantwort wurden noch folgende Punkte als Risiko erwähnt:

- gesundheitliche Beeinträchtigung (sechs Mal),
- Verunsicherung durch unklare Ergebnisse (drei Mal),
- Großer Zeitaufwand,
- Eigentumsrechte,
- Missbrauch von Proben und Information,
- Stress,
- moralische Grenzen der Forschenden,
- Zielkonflikt von ökonomischen Interessen und medizinischem Nutzen
- Verlust des Blickes auf den Probanden als Individuum, hin zum "Versuchsobjekt".

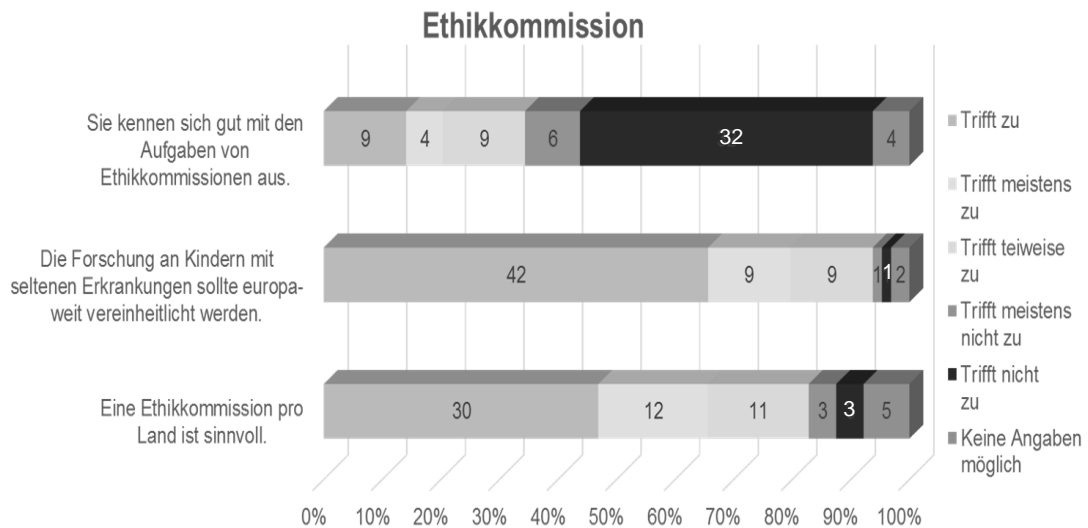


**Abbildung 26:** 66% der Befragten sind für eine möglichst nicht invasive Probeentnahme.

Nur 5% sind gegen eine Blutentnahme zu Forschungszwecken, 81% sind der Ansicht, dass die Probeentnahme möglichst im Rahmen einer diagnostischen Untersuchung sein soll.

Obwohl sich jedoch 39% der Befragten gegen eine invasiv Probeentnahme zu Forschungszwecken aussprechen, stimmen sogar 27% einer invasiven Entnahme zu, während sich 34% nicht eindeutig äußern.

f) Ethikkommission

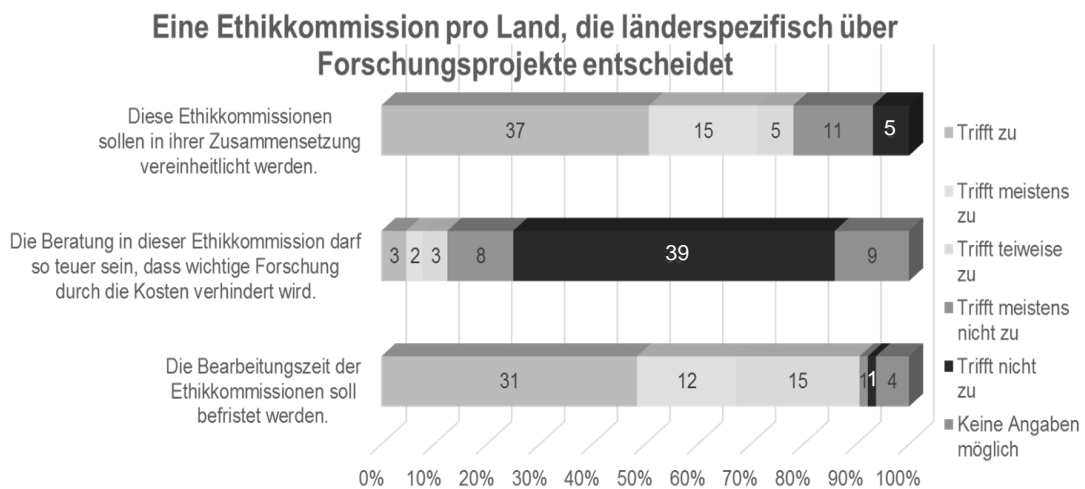


**Abbildung 27:** Die meisten der Befragten kennen sich nicht besonders gut mit Ethikkommissionen aus (59%).

Nur 3% sind gegen eine europaweite Vereinheitlichung der Forschung an Kindern mit seltenen Erkrankungen (80% pro).

91% sprechen sich nicht dagegen aus, dass eine Ethikkommission pro Land genügt (9% contra).

Bei diesem Fragenblock wurde am häufigsten die Kategorie „keine Angaben möglich“ gewählt.



**Abbildung 28:** Die Ethikkommissionen sollen in ihrer Zusammensetzung vereinheitlicht werden (81% pro, 25% contra)

73% der Befragten sind der Meinung, dass die Beratung nicht so teuer sein darf, dass wichtige Forschung dadurch behindert wird. Einige meldeten zurück, dass ihnen die negative Formulierung Schwierigkeiten in der Beantwortung gemacht habe, daher ist die Anzahl wahrscheinlich nicht die wahre (einige hatten die Verneinung nicht wahrgenommen). Bei dieser Frage wurde am häufigsten die Kategorie „keine Angaben möglich“ gewählt.

Um ein zeitnahes Votum der Ethikkommission zu erhalten, soll auch die Bearbeitungszeit der Ethikkommissionen befristet werden (67% pro, 3% contra).

### 3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse und Empfehlungen aus der Patientenbefragung

Bei der Patientenbefragung zeigte sich im Großen und Ganzen eine zufriedenstellende Zustimmung zu den generierten Hypothesen in der vorangegangenen Literatursuche und dem zweiten Teil der Arbeit.

Bei Abweichungen oder deutlicheren Diskrepanzen zu einzelnen Fragestellungen war eine eher weniger drastische und eingrenzende Tendenz der Befragten zu beobachten, als in den Empfehlungen erarbeitet wurden.

In der Patientenbefragung (PP: „Patienten Perspektive“) wurden 4 Gruppen von Personen befragt: gesunde Kinder, Kinder mit seltenen Erkrankungen und jeweils deren Eltern.

Insgesamt zeigte sich innerhalb dieser Gruppen ein einheitliches Bild der persönlichen Einstellungen, lediglich in der Gruppe der Eltern bestand mehr Erfahrung mit Ethikkommissionen.

### Generelle Fragen

Die Befragten sind sich einig, dass Forschung mit und an Kindern wichtig ist und diese somit vor allem bei seltenen Erkrankungen ermöglicht werden soll. Hierin stimmen die Befragten mit der Deklaration von Helsinki überein: „Gruppen, die in der medizinischen Forschung unterrepräsentiert sind, sollten einen angemessenen Zugang zur Teilnahme an der Forschung erhalten“. Denn so müssen vor allem Kinder mit seltenen Erkrankungen nicht mehr länger als „therapeutische Waisen“ betrachtet werden. (Hens, 2013)

Weiterhin ist bei den Befragten eine Tendenz zu erkennen, dass das Subsidiaritätsprinzip eingehalten werden soll. Die meisten sprechen sich dafür aus, dass Forschung nur dann an Kindern erfolgen soll, wenn vergleichbare Ergebnisse nicht an volljährigen Probanden erzielt werden können. Obwohl Einzelnen der Befragten dieses Prinzip nicht unterstützen (22%), kann man in rechtlichen Dokumenten wie z.B. in der Direktive 2001/20 EC, in weltweit geltenden ethischen Richtlinien wie z.B. CIOMS 2008 oder der Deklaration von Helsinki unumstritten die Pflicht zum Einhalten dieses Prinzips erkennen. Daher wurde das Subsidiaritätsprinzip auch in die endgültigen Empfehlungen des Share Projekts WP 7 übernommen (Empfehlung 8: Subsidiaritätsprinzip). Denn durch die elterliche Zustimmung sowie den Mangel an Selbstbestimmungsrecht und geistiger Unreife sind Kinder eine vulnerable Population und benötigen daher besonderen Schutz.

In der Patientenbefragung ist auch klar zu erkennen, dass bei kindlichen Proben und Daten ein besonderer Schutz gewünscht ist (97% der Befragten). Sowohl bei der Speicherung als auch bei der Lagerung der Proben muss bei einer vulnerablen Population von Probanden ein Missbrauch der Daten und Proben ausgeschlossen werden. Weiterhin muss auch bei der Entnahme der Proben die

physische und emotionale Belastung der Minderjährigen auf ein Minimum reduziert werden. Dies ist sowohl im Arzneimittelgesetz (AMG 2012) als auch in den internationalen Richtlinien ICH GCP (International Conference of Harmonization) zu finden. Ergänzt durch die Empfehlungen der Literatur (Hens, 2013) wurde auch dies in den Empfehlungen des Share Projekts WP7 aufgenommen (Empfehlung 9: Pädiatrischer Grundsatz).

### Einverständniserklärung

Bei der Frage, wer das Einverständnis bei Forschung an Kindern geben soll, sind sich die Befragten einig, dass die gesetzlichen Vertreter hierfür verantwortlich sind. Allerdings kann und soll ein Kind in den Aufklärungsprozess altersentsprechend mit einbezogen werden. Die Haltung und Einstellung des Kindes müssen unbedingt in die Entscheidung, ob an einer Studie teilgenommen wird oder nicht, mit einfließen. Dies ist auch in den „Conventions on the rights of the Child 1989“ nachzulesen, denn nur so kann die Autonomie, Würde, Vertraulichkeit und die Privatsphäre jedes einzelnen Heranwachsenden bewahrt werden. Auch in der Deklaration von Helsinki wird festgelegt, dass eine „Ablehnung der potenziellen Versuchsperson“ respektiert werden muss.

Daher wurde in den endgültigen Empfehlungen der Share Projekts des WP 7 mit der Empfehlung 10 die Integration in den Aufklärungsprozess von Minderjährigen dringend empfohlen. Da jedoch der Reifegrad sehr stark vom einzelnen Kind abhängig ist, ist es nicht möglich ein festes Alter anzugeben, ab wann lediglich die Haltung des Kindes bewertet werden soll. Zudem ist nach unterschiedlichen nationalen rechtlichen Bestimmungen kein einheitliches Alter hierfür europaweit festlegbar. Durch ein Miteinbeziehen des Kindes in den Aufklärungsprozess werden die individuelle Autonomie und Entscheidungsfreiheit des Kindes gestärkt. Daher sollten die Eltern zwar als Bevollmächtigte die Kinder schützen, sie sollten aber nicht ein alleiniges Entscheidungsrecht haben, die Meinung und die Haltung der Kinder sollte stets einbezogen werden.

Zur Frage, ob die Aufklärung schriftlich ausgehändigt werden soll, sprachen sich in der Patientenbefragung 13% gegen eine schriftliche Aushändigung aus. Da

bei einer negativ gestellten Frage in einer Befragung jedoch auch die Möglichkeit besteht, falsch positiv zu antworten und 70% der Befragten sich klar für eine schriftliche Aushändigung aussprachen, wurden auch hier mit der Empfehlung 11 empfohlen, die Aufklärung altersgemäß, schriftlich und durch eine kompetente Person durchzuführen. Weiterhin soll die Zustimmung ohne jeglichen zeitlichen oder persönlichen Druck erfolgen und ein Rückzug des Einverständnisses muss jederzeit möglich sein. Wenn ein Rückzug des Einverständnisses erfolgt, so kann eine Einzelperson verlangen, dass jegliche identifizierbare Daten aus einer Gesundheitsdatenbank gelöscht werden und auch das biologische Material entfernt wird (WMA, Deklaration von Taipeh 2016).

Sofern Kinder bei Forschung involviert sind, stellt sich natürlich auch die Frage, ob bei jedem einzelnen minderjährigen Probanden bei Erreichen der Volljährigkeit das Einverständnis erneut vom Probanden selbst eingeholt werden muss. In der Patientenbefragung stimmten 89% der Befragten für ein erneutes Einholen des Einverständnisses bei Volljährigkeit. Dies wird unter anderem auch eindeutig in der WMA Erklärung von Taipeh empfohlen.

Bei Erreichen der Volljährigkeit ändert sich der rechtliche Status des Probanden. Da initial nicht der kindliche Proband zum Forschungsprojekt, sondern die Erziehungsberechtigten zugestimmt haben, ist das Einverständnis zeitlich begrenzt. Die Tatsache, dass ein elterliches Einverständnis bei Erreichen der Volljährigkeit durch den Probanden widerrufen werden kann, geht mit dem „Recht auf eine offene Zukunft“ des Einzelnen einher. Der früher kindliche Proband hat nun volle Autonomie, ist fähig die komplette Dimension der Forschung zu verstehen und kann nun ein informiertes Einverständnis über die weitere Nutzung der Daten und Proben geben.

Doch was ist, wenn der Proband nach mehreren Jahren nicht mehr auffindbar ist? Laut der Erklärung von Taipeh kann in diesem Fall eine Ethikkommission über die Art der weiteren Nutzung der Proben und Daten entscheiden. In der Patientenumfrage sprach sich mehr als ein Drittel der Befragten gegen ein Ethikvotum bei Unauffindbarkeit des Probanden aus (36%). Weniger als die Hälfte der Befragten (47%) sprachen sich in diesem Fall für ein



Entscheidungsrecht einer Ethikkommission aus. Insgesamt muss jedoch erwähnt werden, dass 59% der Befragten angaben, sich nicht gut mit der Arbeit von Ethikkommissionen auszukennen. Daher ist auch eine natürliche Skepsis einzelner gegenüber einer unbekanntem Institution nachvollziehbar.

Mit der Empfehlung 13 (Einholen eines erneuten Einverständnisses) wurde im Einklang mit der Patientenbefragung und den rechtlichen Vorgaben als Ergebnis des Share Projekts WP7 das erneute Einholen die Einverständnisse bei Volljährigkeit empfohlen. Die Empfehlung bei Unauffindbarkeit eine Ethikkommission über die weitere Nutzung der Proben entscheiden zu lassen, orientierte sich im Rahmen des Share Projekts WP 7 an den aktuellen Richtlinien und lediglich der einfachen Mehrheit der Befragten.

Da sich bei Forschung mit Gesundheits- und Datenbanken meist kein direkter Nutzen für den Patienten selbst ergibt, sondern vor allem die Forschung zukünftigen Personengruppen mit ähnlichen Konditionen zu Gute kommt, stellt sich auch die Frage, wie mit klinisch relevanten Zufallsbefunden umgegangen werden soll. Kein einziger der Befragten sprach sich gegen eine Weitergabe von klinisch relevanten Ergebnissen an die Probanden bzw. deren Eltern aus. Auf der anderen Seite sind sich die Befragten bezüglich der Weitergabe von nicht klinisch relevanten Ergebnissen an die Eltern unschlüssig (33% sind für die Weitergabe, 45% sind dagegen und 22% sind sich nicht schlüssig). Hier kann sicherlich auch aufgrund der Fragestellung Unsicherheit entstanden sein (negativ formulierte Frage).

Doch scheint klar zu sein, dass die Weitergabe von klinisch relevanten Ergebnissen zwar als wenig wahrscheinlich betrachtet werden kann, falls dennoch notwendig sollte dies als „Nutzen“ für den Patienten betrachtet werden. Bisher besteht in keinem Regelwerk die Pflicht für einen Forscher klinisch relevante Ergebnisse an den Probanden weiterzugeben. Es scheint jedoch unumstritten, dass der Forscher eine moralische Pflicht gegenüber dem Probanden hat und somit gegenüber dem Probanden als Ausgleich für seine zeitliche, physische und psychische Belastung durch die Teilnahme an einer Studie zur Weitergabe dieser Ergebnisse verpflichtet ist.

Aus diesem Grund wurde mit der Empfehlung 14 über Zufallsbefunde eindeutig die Pflicht zur Weitergabe von klinisch relevanten Ergebnissen (Zufallsbefund) empfohlen. Bei Erwachsenen definiert die Autonomie des Einzelnen und das Recht „zu wissen oder nicht zu wissen“ in welchem Ausmaß die Forscher die Studienteilnehmer informieren. Bei kindlichen Studien darf dies nicht durch eine elterliche Entscheidung ausgeschlossen werden. Hier besteht eine moralische Pflicht für den Forscher die gesetzlichen Vertreter und die Teilnehmer zu informieren, dies gilt für klinisch relevante Forschungsergebnisse als auch für klinisch relevante Zufallsbefunde. Die Ergebnisse sollten von einem klinischen Experten kommuniziert werden (Hens, 2013).

Die Breite des Einverständnisses wurde in der Patientenbefragung ebenso kontrovers gesehen. Auf der einen Seite sprachen sich die Befragten dafür aus, dass die Zustimmung sich nur auf die aufgeklärte Studie beziehen soll (91% pro), auf der anderen Seite jedoch sprach sich ein geringerer Anteil gegen eine Zustimmung für künftige Studien aus (64%). Innerhalb einer Studienabsicht soll jedoch die Zustimmung möglichst breit sein (58% pro, 11% contra). Über die Tatsache, dass bereits in der Aufklärung der Proband entscheiden soll, ob er eine breite Nutzung seiner Proben und Daten zustimmt oder nicht, besteht in der Patientenbefragung ein einheitlicher Konsens (98%).

Mit der Deklaration von Taipeh betont der Weltärztebund den Nutzen von Gesundheitsdaten- und Biobanken. Hier soll jeder Proband individuell über die weitere Nutzung der Proben und Daten im Vorfeld entscheiden. Doch wie können im Fall von kindlicher Forschung die gesetzlichen Vertreter ein zeitlich und inhaltlich uneingeschränktes Nutzungsrecht der Proben und Daten geben?

Mit der Empfehlung 12 (Die Breite des Einverständnisses) wird empfohlen, dass das Einverständnis möglichst breit sein sollte. Hiermit kann bei Kindern mit seltenen Erkrankungen die Möglichkeit zum Proben- und Daten-Austausch mit nationalen und internationalen Forschern gewährleistet werden, sofern der Proband bzw. dessen Eltern vorab in der vereinheitlichten Aufklärung seine Zustimmung gegeben haben. Des Weiteren wird empfohlen, auf eine komplette Anonymisierung der Proben und Daten zu verzichten. Zwar besteht der Wunsch

der Befragten, dass die Proben und Daten sicher anonymisiert werden, die Proben und Daten müssen aber bei kindlichem Probanden weiterhin zurückverfolgbar bleiben (Widerrufsrecht, erneutes Einholen der Zustimmung bei Volljährigkeit, Kontaktaufnahme bei klinisch relevanten Zufallsbefunden). Auf der einen Seite ist daher eine Kontaktaufnahme zum Probanden im Verlauf gewünscht, auf der anderen Seite jedoch erhöht sich die Bedrohung der Datensicherheit mit der Anzahl der Entschlüsselungen der z.B. pseudonymisierten Daten und Proben. Daher trägt ein breites Einverständnis auch indirekt zur Datensicherheit bei zukünftigen wissenschaftlichen Arbeiten bei.

### Sammlung von Gesundheitsdaten- und Biobanken

81% der Befragten sprechen sich für eine Lagerung der Proben und Daten nach vorherigem Einverständnis aus. Dies entspricht den Empfehlungen des Weltärztebundes mit der Deklaration von Taipeh. Weiterhin befürworten die Befragten eine zentrale Registrierung der Biobanken und die Festlegung von allgemeingültigen Regeln, damit unter anderem die Versendung der Proben und Daten nach vorheriger Zustimmung des Probanden erfolgen kann.

Ebenso sollen die Forschungsprojekte transparent und für den Probanden nachvollziehbar sein (88% pro). Auch in der Erklärung von Taipeh wird empfohlen, dass alle „relevanten Informationen über Gesundheitsdatenbanken und Biobanken“ „der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden“.

Weiterhin wird in der Erklärung von Taipeh empfohlen, dass eine „unabhängige Ethikkommission“ „die Einrichtung von Gesundheitsdatenbanken und Biobanken für Forschungs- und andere Zwecke genehmigen“ muss und auch aktiv in die Forschungsvorhaben eingreifen kann. Interessanterweise gibt es hier von Seiten der Befragten erneut Widerspruch: 48% der Befragten sind nicht der Meinung, dass ein Austausch von Proben und Daten nach der Zustimmung von einer Ethikkommission erfolgen soll. Dies ist jedoch auch hier erneut auf das begrenzte Vorwissen zu der Arbeit einer Ethikkommission zurückzuführen.

Mit den Empfehlungen 17 bis 19 des Share Projekts wurde die Vereinheitlichung der Gesundheitsdaten und Biobanken empfohlen. Eine Standardisierung des

Versandes im Einklang mit den internationalen Gesetzen einschließlich aller Begleitformulare ermöglicht einen sicheren, vertraulichen und grenzweiten Austausch von biologischem Material.

Die Vereinheitlichung von Daten fördert die Kompatibilität eines Systems und erleichtert den Austausch der wissenschaftlichen Daten. Standards mit hoher Qualität ermöglichen eine internationale kollaborative Forschung, dies nicht zuletzt mit gesundheitsförderndem Nutzen für zukünftige Generationen. Maßnahmen zur Qualitätssicherung sollten implementiert werden, unter anderem Punkte wie eine angemessene Sicherheit und Vertraulichkeit während der Gründung der Biobank, Lagerung usw. und wo angebracht auch bei dem Transfer der Proben und der Daten beinhalten (2016, WMA).

Als ethischer Standard für klinische Forschung wird stets eine positive Nutzen-Risiko Bilanz vorausgesetzt. Bezüglich des Nutzens von Daten- und Biobanken gaben die Befragten an, dass Forschung vor allem zum Dienst der Wissenschaft (84% pro) und zum Nutzen für weitere Kinder mit ähnlicher oder derselben Erkrankung (98% pro) durchgeführt wird. Trotz dieser Aussage geben allerdings noch 66% der Befragten an, dass Forschung vor allem zum Nutzen der Probanden selbst durchgeführt wird. In der Literatur wird diese gegensätzliche Annahme als „therapeutisches Missverständnis“ bezeichnet. Laut der Deklaration von Taipeh ist Forschung an vulnerablen Gruppen nur dann gerechtfertigt, wenn nicht die gleichen Ergebnisse an einer nicht vulnerablen Gruppe von Probanden erzielt werden können und diese Gruppe in der Lage ist, „aus dem Wissen, den Anwendungen oder Maßnahmen Nutzen zu ziehen, die aus dem Forschungsvorhaben hervorgehen“.

Die Risiken sehen die Befragten vor allem bezüglich des Datenschutzes (48%), aber auch bezüglich Stigmatisierung, Verunsicherung durch unklare Ergebnisse, Ausbeutung im Sinne eines „Versuchsprojektes“ und gesundheitliche Beeinträchtigungen. 66% der Befragten sind für eine nicht invasive Probeentnahme, aber auch eine Blutabnahme zu Forschungszwecken wird befürwortet (91%). 81% sind dafür, dass die Probeentnahme im Rahmen einer

diagnostischen Untersuchung erfolgen soll. Eine positive Nutzen-Risiko Bilanz schließt bei Biobankforschung eine invasive Probeentnahme aus.

Mit der Empfehlung 16 (Probesammlung) wird daher eine bevorzugt nicht invasive Probeentnahme und ein standardisiertes Vorgehen bezüglich Entnahme, Verarbeitung, Lagerung und Versendung der Proben empfohlen.

Bezüglich eines unerlaubten Zugriffes für Dritte (z.B. Versicherungen oder Arbeitgeber) sind sich die Befragten einig: 84% widersprechen einem unerlaubten Zugriff Dritter. Auch in den internationalen Richtlinien CIOMS von 2008 (Council for International Organizations of Medical Science) und UNESCO (Report on Confidentiality and Genetic Data) wird dieser Punkt als unumgänglich erwähnt. Dies wurde mit der Empfehlung 21 (Zugriff dritter Personen) in die allgemeinen Empfehlungen des Share Projekts WP 7 aufgenommen.

Die Forscher bewahren die persönlichen Proben und Daten auf. Sie sind für das Datenschutz- System, für die Vertraulichkeit und für die Legitimation eines Zugangs durch Dritte verantwortlich. Auch wenn eine vollständige Anonymisierung der sicherste Weg zum Schutz persönlicher Daten darstellt, ist dies speziell bei pädiatrischer Forschung nicht durchführbar, da die Möglichkeit eines Widerrufs der Zustimmung, das erneute Einholen des Einverständnisses bei Volljährigkeit und die Mitteilung von klinisch relevanten Ergebnissen nicht gegeben ist. Ebenso muss der Umgang mit den Daten den Standards der generellen europäischen Datenschutz-Verordnung entsprechen.

### Ethikkommission

In den Empfehlungen des Share Projekts WP 7 wurden mit den Empfehlungen 1 bis 7 Empfehlungen bezüglich einer Standardisierung und Zentralisierung der Ethikkommissionen für die Beratung von Forschungsvorhaben bezüglich seltener Erkrankungen bei Kindern erarbeitet. Diese Empfehlungen sind vor allem in Anlehnung an einen weiteren Teil des Share Projekts entstanden.

In der Patientenbefragung konnte aufgrund von mangelndem Vorwissen der Befragten (59% kannten sich nicht mit Ethikkommissionen aus) keine signifikanten Aussagen bezüglich Vereinheitlichung und Zentralisierung erzielt

werden. Ziel war es daher lediglich einen Eindruck über die Grundhaltung der Befragten zu eruieren.

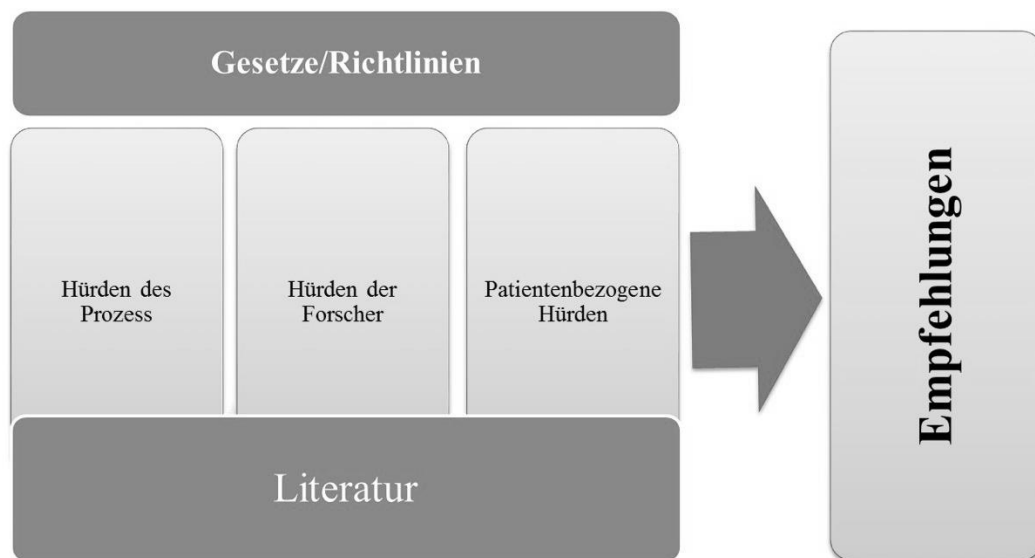
In diesem Rahmen sprachen sich die Befragten eindeutig für die europaweite Forschung an Kindern mit seltenen Erkrankungen aus (89% pro). Des Weiteren sind 91% der Befragten nicht gegen eine zentrale Ethikkommission in Deutschland und 81% sprechen sich für eine Vereinheitlichung der Zusammensetzung aus.

Bei der Frage, ob eine Ethikkommission so teuer sein darf, dass wichtige Forschung durch die Kosten für die ethische Beratung verhindert werden, sprachen sich 73% gegen enorme Kosten aus. Zu beachten ist allerdings, dass dieses Ergebnis sicherlich auch auf die Art der Fragestellung zurückzuführen ist. Wäre gefragt worden: Soll die Beratung der Ethikkommission sorgfältig in einem zeitlich engen Rahmen und mit Bezug auf die aktuellen rechtlichen Vorschriften erfolgen, wäre sicherlich auch eine zustimmende Haltung beobachtet worden. Hierbei wird allerdings auch klar, dass eine ethisch und rechtlich korrekte Beratung auch kostenintensiver sein wird.

Zusammenfassend kam es bei den Befragten auch trotz eingeschränkter Gewichtung der Befragung bei mangelndem Vorwissen bezüglich Ethikkommissionen meist zu der Rückmeldung, dass sie sich nach der Befragung deutlich informierter bezüglich Ethikkommissionen fühlten. Daher hatten viele ein beruhigendes Gefühl bezüglich der ethisch und rechtlich wertvollen Arbeit dieser Kommissionen.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, wie wichtig eine umfassende Aufklärung der Probanden und eine transparente Darstellung der Forschung bzw. der Arbeit einer Ethikkommission ist, damit das Vertrauen der Probanden gestärkt werden kann.

### 3.3 Empfehlungen



**Abbildung 29:** Übersicht über die Entwicklung der Empfehlungen: Hürden des Prozesses und der Forscher wurden v.a. im zweiten Teil der Arbeit bearbeitet, während sich dieser Teil mit der Literatur und den patientenbezogenen Hürden befasst.

Die Empfehlungen sind im Einklang mit gültigen Gesetzen oder in Anlehnung an vergleichbare Gesetze entstanden und stellen somit keinen Konflikt mit den aktuellen Richtlinien dar.

Die einzelnen Empfehlungen sind anhand der einzelnen Arbeiten entstanden, die entsprechende Methodik ist jeweils im Anhang der Empfehlungen angegeben, z.B. Verweis auf Patientenfragebogen oder Literatur. Die Empfehlungen im Ganzen können in der Publikation von Kümmerle-Deschner et al von 2018 nachgelesen werden.

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit in Kombination mit den Arbeiten weiterer WP7 Mitgliedern wurden im Rahmen der SHARE-Initiative die ersten europaweiten Empfehlungen für die Vereinheitlichung und somit Ermöglichung der internationalen Forschung an Kindern mit seltenen rheumatischen Erkrankungen erstellt. Hierbei entstanden insgesamt 21 Empfehlungen, die im Anhang zu finden sind. Diese wurden in folgenden Kategorien unterteilt: Grundlegendes Prinzip (Empfehlung 1-3), Empfehlungen für die Ethikkommission (Empfehlung 4-7), pädiatrische Prinzipien (Empfehlung 8-9), Einverständnis in pädiatrischer Forschung (Empfehlung 10-14), pädiatrische Daten- und Biobanken (Empfehlung 15-16), Austausch von Daten und Proben (Empfehlung 17-19), Kommerzialisierung und Zugriff dritter Parteien (Empfehlung 20-21) (Kuemmerle-Deschner et al., 2018).

Diese Empfehlungen wurden auf der Basis der aktuell geltenden Gesetze entworfen und sind die ersten europaweiten Empfehlungen für eine Erleichterung der internationalen Zusammenarbeit von Forschern bei seltenen rheumatologischen Erkrankungen im Kindesalter. Diese Empfehlungen sind der Grundstock für eine europäische Richtlinie für multizentrischer Studien und für das europäische Netzwerk für seltenen Erkrankungen („European Reference Networks (ERNs) for rare diseases“), die aktuell aufgebaut werden.

In den gesamten Arbeiten wurden Hindernisse identifiziert, die zum aktuellen Zeitpunkt eine multizentrische Forschung an pädiatrischen seltenen Erkrankungen enorm erschweren, diese zum Teil auch undurchführbar machen:

### 4.1 Hindernisse

#### 4.1.1 Hindernisse und Probleme der Forscher

Es zeigte sich bereits in Arbeiten weiterer WP7 Teilnehmer, dass sich viele Forscher bei multizentrischer Forschung sich nicht ausreichend informiert bzw. unterstützt fühlen. Dies beinhaltet sowohl die formalen Bedingungen eines Ethikantrags, die sich lokal sehr unterscheiden, als auch die sprachlichen Barrieren bei multizentrischen Studien.



Ebenso kann ein einzelner Forscher, dessen Ziel und Arbeit darin besteht, Leid zu heilen und Lebensqualität zu verbessern, nicht mehrere gesetzliche und teilweise sehr unterschiedliche Grundlagen der verschiedenen Länder kennen. Aus diesen Gründen nehmen die Anträge einen immensen Zeitaufwand der Forscher in Anspruch, dieser steht allerdings dem einen oder anderen Forscher nicht zur Verfügung.

Erschwerend kommt hinzu, dass je nach Ethikkommission die Kosten für die Bearbeitung eines Antrags enorm variieren, sodass auch aus finanziellen Gründen bei entsprechend knappem Budget oder fehlenden Sponsoren die Forschung gravierend behindert oder nicht durchführbar wird.

Ebenso kann die Mitteilung von zufällig diagnostizierten klinisch relevanten Ergebnissen an den Probanden bzw. seinen Eltern sehr zeit- und kostenintensiv sein. Dies gilt auch für das erneute Einholen des Einverständnisses bei Volljährigkeit des Probanden.

Auf genauere Details bezüglich der Hindernisse der Forscher und die Befragung der Forscher wird in weiteren Arbeiten der WP7 Mitglieder eingegangen.

#### 4.1.2 Hindernisse beim Bewertungsprozess

Die Anforderungen und die Bewertungskriterien der einzelnen Ethikkommissionen unterscheiden sich schon innerhalb Deutschlands so drastisch, dass die Forscher gezwungen sind, national verschiedene Anträge zu stellen. Dies zeigte sich europaweit noch viel deutlicher: In einem Land wurde unser Testantrag für eine Forschung zu Morbus Behçet abgelehnt, da eine internationale Daten- und Biobank und dieses Wissen das intellektuelle Eigentum der nationalen Forscher gefährden würde. Natürlich ist es sehr wichtig, dass national nach entsprechenden ethischen Normen über die Teilnahme an einer Studie entschieden werden darf und muss, allerdings sollte dies zentral und in entsprechender Sorgfalt nach nationalen Normen geschehen.

Ebenso zeigte sich in der Ethikkommissionsbefragung in einem weiten Teil der Arbeit eine enorme Varianz der Bearbeitungsfrist. Teilweise wurden einzelne Anträge gar nicht bearbeitet, teilweise zugestimmt, aber auch abgelehnt.

Es ist auch nachvollziehbar, dass eine vollständige und gewissenhafte Prüfung eines Ethikantrages nach den nationalen Normen in einer vorgegebenen Zeitfrist deutlich kostenintensiver ist. Doch darf dies nicht Forschung an Kindern mit seltenen Erkrankungen verhindern.

In der Literatur konnte bis 2016 mit den Empfehlungen des Weltärztebundes (Deklaration von Taipeh) kein europaweites Regelwerk für die Lagerung von kindlichen Proben und Daten gefunden werden, die Verschlüsselung der patientenbezogenen Daten waren bisher ebenso nicht europaweit einheitlich festgelegt worden. Einzelne Richtlinien beschäftigen sich mit diesem Thema (EU, 2013, McHale et al., 2007, WM, 2013). Ein einheitliches Regelwerk speziell für eine multizentrische Forschung an Kindern mit seltenen Erkrankungen steht bisher allerdings aus. Weiterhin ist der Zugriff dritter Parteien problematisch. Dass Versicherungsgeber keinen Zugriff auf genetische Befunde haben dürfen, scheint selbstverständlich zu sein (Birmingham and Doyle, 2009, Budimir et al., 2011, Hansson, 2007, Hens et al., 2009b, Hens et al., 2013), aber in welchem Umfang ein Daten- und Probenaustausch von kindlichen Proben zwischen Forschern europaweit möglich sein kann, ist bisher nicht geklärt.

Die internationale Harmonisierung der Regulierung klinischer Forschung und der Zulassung von Arzneimitteln in mehreren Mitgliedstaaten zeigte sich ebenfalls in der Vergangenheit problematisch. Um eine signifikante Aussage mit entsprechend großen Patientenzahlen zu erhalten und die Beteiligung mehrere Mitgliedstaaten zu fördern, wurde die EU-Verordnung Nr. 536/2014 erlassen (EU, 2014). Hierbei wurde ein zentrales Einreichungsportal EU-weit beschlossen, welches das Antragsdossier an die betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt. Dies soll eine Vereinfachung der Anträge mit sich bringen und einen einheitlichen Informationsstand der Mitgliedstaaten gewährleisten. Auch bei pädiatrischer klinischer Forschung zeigte sich dies als dringend notwendig.

#### 4.1.3 Patienten bezogenen Hindernisse

Damit ein Patient oder der gesetzliche Vertreter des Patienten der Forschung zustimmt, muss er vorher über die Forschung informiert und aufgeklärt werden (Allen et al., 2013, Ashcroft et al., 2003, Hens et al., 2013, Merlo et al., 2007,

Petrini and Farisco, 2011, Stolt et al., 2005, UNION, 2009). Dies gestaltet sich bei einem Kind umso schwieriger, je jünger dieses Kind ist. Erstens ist die Verarbeitung der aufgenommenen Information noch begrenzt möglich, zweitens ist ein Kind noch nicht rechtlich fähig, sein Einverständnis selbst zu geben. Die Eltern werden daher hinzugezogen. Doch dürfen die Eltern ihr Einverständnis über einen Zeitraum geben, in dem das Kind bzw. der Jugendliche zu einem volljährigen Menschen heranwächst und im Verlauf selbst entscheiden darf und kann? Ein erneutes Einholen des Einverständnisses scheint zwingend notwendig zu sein, doch wird dies unmittelbar mit der aus datenschutztechnischen Gründen notwendigen Pseudonymisierung bei der Weitergabe von Proben und Daten massiv erschwert. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob bei genetischer Forschung eine sichere Anonymisierung überhaupt noch möglich ist.

Daher scheint unumgebar zu sein, die Forschung bevorzugt an bereits volljährigen Probanden durchzuführen. Bei bestimmten pädiatrischen Fragestellungen ist dies allerdings nicht umsetzbar, zudem darf ein Kind nicht länger als therapeutischer Weise gesehen werden. Aufgrund der Vulnerabilität der Kinder (Budimir et al., 2011, Hens et al., 2013, Hens et al., 2009c, McHale et al., 2007, Merlo et al., 2007, Waligora et al., 2014) darf bei Forschung an Kindern jedoch ein Kind nur einem minimalen Risiko ausgesetzt werden. Dies beinhaltet sowohl die Entnahme des Materials als auch den Umgang mit den patientenbezogenen Daten. Ein Kind muss bei der Teilnahme an der Forschung unabhängig von seiner nationalen Herkunft gleich geschützt werden und darf nicht größeren Risiken ausgesetzt werden (EU, 2014).

## 4.2 Empfehlungen

Die endgültigen Empfehlungen, die im Rahmen des Share Projekts zu finden sind, sind im Anhang zu finden. Die weitere Diskussion wurde grundlegend in Anlehnung an diese Empfehlungen des Share Projekts Work Package 7 strukturiert.

#### 4.2.1 Grundlegendes Prinzip (Leitgedanke, Leitmotiv) (Empfehlungen1-3)

In den ersten drei Empfehlungen werden vor allem die Hindernisse der Forscher angegangen (Kuemmerle-Deschner et al., 2018). Für diese Empfehlungen waren vor allem die Befragungen der Ethikkommissionen und der Forscher (Teil 2 des Share Projekts) signifikant.

Es zeigte sich in weiteren Teilen der Arbeit, dass eine multizentrische Forschung an seltenen Erkrankungen nur unter sehr erschwerten Bedingungen durchführbar ist. Hier wurde der Testantrag von weiteren Mitgliedern des WP 7 an europäische Ethikkommissionen teilweise bereits beim Einholen des Ethikvotums so stark behindert, dass eine Durchführung fast unmöglich erschien. Da aber vor allem auch Kinder ein Recht darauf haben, nicht länger benachteiligt zu sein (bezüglich Erkenntnisse pädiatrischer seltener Erkrankungen und deren Therapieoptionen), ist eben genau diese multizentrische und internationale Forschung wichtig und muss gefördert werden. (Hens et al., 2013, Lochmuller and Schneiderat, 2010, EU, 2009).

Weiterhin ist zusätzlich Unterstützung der Forschung bezüglich Weiterbildung, Praxisanleitung und auch finanzieller Art in der Erstellung und Durchführung eines Ethikantrages zwingend erforderlich.

Bisher gibt es leider kein einheitlich bindendes Dokument, das europaweit gilt. (Budimir et al., 2011, Godard et al., 2003, Hens et al., 2009a). In Anlehnung an die EU-Verordnung 536/2014, zeigt es sich daher als sehr sinnvoll, eben genau solch ein Regelwerk auch bezüglich seltener Erkrankungen am Kind für europaweite Forschung zu schaffen. Dies könnte sowohl die Weiterbildung der einzelnen Forscher als auch die Durchführung entsprechender multizentrischer Studien enorm vereinfachen und somit eine Basis erschaffen, damit Kinder mit seltenen Erkrankungen nicht mehr länger benachteiligt werden.

#### 4.2.2 Empfehlungen für die Ethikkommission (Empfehlungen 4-7)

Da sich im zweiten Teil der Arbeit bereits zeigte, dass ein und derselbe Ethikantrag bezüglich einer multizentrischen Forschung, bereits in Deutschland unterschiedlich bewertet wurden, ist es nicht verwunderlich, dass ebenso die europäischen nationalen Bewertungen sehr unterschiedlich waren. Genauere Daten hierfür können im Teil 2 der Share Projekts nachgelesen werden. Dies und die Ergebnisse der Forscherbefragung, der Literatursuche und der Befragung der Ethikkommissionen verdeutlichen, dass eine Vereinheitlichung der Ethikkommissionen und deren Organisation dringend notwendig ist. Eine einheitliche und transparente Bewertung fördert das öffentliche Vertrauen und dies ist eine fundamentale Bedingung für erfolgreiche, zielgerichtete und multizentrische Forschung an Kindern (McHale et al., 2007).

Hierunter geht es nicht nur um die Formatvorlagen, den Antragsvorgang, die Fristen und die Bewertungskriterien, sondern unter anderem auch um die Zusammensetzung der Ethikkommission. Sowohl in der EU-Richtlinie 536/2014 als auch in der Literatursuche zeigt sich, dass bei kindlichen Studien ein Pädiater Teil der Ethikkommission sein sollte. (Anastasova et al., 2013, Merlo et al., 2008)

Seit Mai 2018 ersetzt die europäische Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) die bis dahin gültigen EU-Datenschutzlinien von 1995. Auf der eine Seite soll der Studienteilnehmer maximal vor dem Zugriff Dritter geschützt werden (Goodenough et al., 2004, Hansson, 2005), aber auch eine Rückverfolgung soll zu bestimmten Zwecken bei pädiatrischer Forschung möglich bleiben, z. B. für das Mitteilen von klinisch relevanten Ergebnissen oder das erneute Einholen des Einverständnisses bei Volljährigkeit (Anastasova et al., 2013, Ashcroft et al., 2003, Goodenough et al., 2003). Daher kann für die sichere Verschlüsselung der Daten nur eine Pseudonymisierung sinnvoll sein. Zudem muss geklärt werden, ob nur die initiale Gesundheitsdaten- und Biobank Zugriff auf die individuellen Daten der Probanden hat, oder jeder weitere Forscher, der Daten oder Proben von dort erhält.

Zusammenfassend wird ein zentrales, spezialisiertes und elektronisches Ethikportal empfohlen, das den einzelnen Antrag bewerten soll. Hierbei soll es zu einer Minimierung der zeitlichen, fachlichen und finanziellen Belastung der Forscher kommen. Weiterhin soll ein europaweites Votum das öffentliche Vertrauen fördern, ebenso soll aber auch eine weitere nationale zentrale Ethikkommission über die nationale Teilnahme an der Studie entscheiden können. Denn nur so kann vor Ort auf bestimmte Kulturen, Glaubensinhalte und auf bestimmte Gesellschaftsstrukturen Rücksicht genommen werden (EU, 2014).

Bezüglich der Patientenbefragung können hinsichtlich der Empfehlungen 1-7 keine signifikanten Aussagen getroffen werden. Die befragten Personen hatten in der Vorgeschichte zu wenig Erfahrung mit der Arbeit und der Zusammensetzung von Ethikkommissionen. Durch einzelne Fragen konnte lediglich ein Eindruck für die Haltung der Befragten gewonnen werden. Hierbei zeigte sich grundsätzlich keine ablehnende Haltung bezüglich der Zentralisation und Vereinheitlichung der Ethikkommissionen. Bezüglich der Forschung an Kindern waren sich die Befragten jedoch einig: 98% der Befragten gaben an, dass Forschung an Kindern mit seltenen Erkrankungen wichtig ist.

Anmerkung: Im Rahmen des Share Projekts geht es um europaweite/multizentrische Forschung an Kindern. Die Empfehlung einer zentralen und vereinheitlichten Ethikkommission kann daher auch nur für diese Forschungsvorhaben ausgesprochen werden. So macht sicherlich bezüglich eines Forschungsvorhaben an nicht seltenen Erkrankungen weiterhin eine lokale Bewertung der Ethikkommission Sinn.

#### 4.2.3 Pädiatrische Prinzipien (Empfehlungen 8-9)

Entsprechend den Ergebnissen der Literatursuche und den Ergebnissen in der Patientenbefragung lautet die prinzipielle Empfehlung, dass eine weitere Studie, die auch aussagekräftige und signifikante Ergebnisse mit volljährigen Probanden liefert, bevorzugt mit dieser Patientengruppe durchgeführt werden soll. Sollte dennoch eine Studie mit nicht volljährigen Patienten durchgeführt werden,

müssen bei kindlichen Probanden unbedingt besondere Schutzmaßnahmen ergriffen werden.

Das Subsidiaritätsprinzip (Durchführung der Studien bevorzugt an volljährigen Probanden) wird sowohl in der EU-Regulation 536/2014, Art.32 als auch mit breiter Zustimmung in der Literatur angesprochen (Hens et al., 2013, Hens et al., 2011a, Hens et al., 2011c, Pinxten et al., 2009, Martín Uranga et al., 2005). Ebenso sind Kinder aufgrund der noch fehlenden Autonomie eine vulnerable Population, die es gilt, vor Risiken zu schützen. Wenn möglich, sollte daher eine Studie immer bevorzugt mit volljährigen Teilnehmern durchgeführt werden (Budimir et al., 2011, Helgesson, 2005, Hens et al., 2011a, Merlo et al., 2007, Mumford, 1999, WM, 2013).

In der Patientenbefragung zeigte sich, dass ca. 55 % der Befragten der Meinung sind, dass Forschung nur an Kindern durchgeführt werden sollte, wenn diese nicht am Erwachsenen durchführbar ist. Allerdings widersprach auch eine große Anzahl der Befragten (22 %). Dies bestätigt nochmals die eindeutige Haltung (98%), dass prinzipiell Forschung an Kindern sehr wichtig ist und durchgeführt werden sollte.

Weiterhin zeigte sich eine eindeutige Haltung (97%) in der Patientenbefragung, dass kindliche Probanden und deren Proben besonders und angemessen geschützt werden sollten. Hierbei ist nicht nur das direkte Risiko durch die Art der Probeentnahme (invasiv oder nicht invasiv) gemeint, sondern auch das Risiko, das bei der Speicherung und Lagerung der Proben und Daten entsteht, insbesondere auch bei deren Weitergabe. Daher sind sowohl einerseits der Datenschutz als auch eine mögliche Stigmatisierung nicht zu unterschätzen. In der Literatur wird das Thema „minimales Risiko“ zwar angesprochen, allerdings wird dies nicht endgültig definiert (Pinxten et al., 2008, Toccaceli et al., 2014). In der Patientenbefragung zeigte sich eine breite Zustimmung hinsichtlich der Entnahme von nicht invasivem Probenmaterial als auch der Freigabe von Proben, die primär zu diagnostischen Zwecken entnommen wurden. Auffallend war auch eine Zustimmung bezüglich der Blutabnahme primär zu Forschungszwecken (64 % der Befragten).

Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass insbesondere bei genetischer Forschung und bei der Lagerung von Proben und Daten ein nicht zu unterschätzendes Risiko bezüglich der physischen (z.B. durch invasive Probeentnahmen) und psychischen Verletzung von Kindern vorhanden bleibt (Stigmatisierung, Verunsicherung durch unklare Ergebnisse, Missbrauch von Proben, usw.). Daher müssen klare Richtlinien bei der Forschung mit dieser vulnerablen Gruppe gelten und die Forschung sollte so weit wie möglich an Erwachsenen durchgeführt werden.

Weiterhin macht es Sinn, die Meinung der Kinder zusätzlich zu dem Einverständnis der gesetzlichen Vertreter zu beachten, insbesondere auch, wenn es um die Art der Probenentnahme geht. Denn nur ein wirklich informiertes Einverständnis und die Zustimmung der gesetzlichen Vertreter und des minderjährigen Probanden ist die Grundlage eines ethisch vertretbaren Forschungsprojektes.

#### 4.2.4 Einverständnis in pädiatrischer Forschung (Empfehlungen 10-14)

##### Integration von Minderjährigen in den Aufklärungsprozess:

Weiterhin wird empfohlen, Minderjährige immer in den Entscheidungsprozess einzubeziehen, denn nur so kann die Autonomie und die Entscheidungsfähigkeit dieser Personen gestärkt werden. In der Patientenbefragung zeigte eine eindeutige Mehrheit, dass die Minderjährigen ab einer bestimmten Reife zusätzlich aufgeklärt werden sollen (97%). Helgesson et al. betont, dass ein Miteinbeziehen des Kindes zur Einverständnisfindung Respekt gegenüber der kindlichen Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie zeigt. Dies bestätigte sich auch in der Literatursuche. Sowohl in der Literatur selbst (Budimir et al., 2011, Goodenough et al., 2004, Goodenough et al., 2003, Helgesson, 2005, Hens et al., 2011c, Hens et al., 2013, Petrini et al., 2011, van der Pal et al., 2011) als auch in den Gesetzen (EU, 2009, EU, 2014, Pinxten et al., 2008, Sterckx and Van Assche, 2011, UNION, 2009, WM, 2013) ist eine zusätzliche Aufklärung der noch nicht volljährigen Probanden unumstritten. Aber auch hier zeigt sich in den nationalen Gesetzen eine deutliche Differenz der Altersangaben, ab wann ein



Proband aufgeklärt werden muss (7-14 Jahren). Dies wird unter anderem auch damit begründet, dass verschiedene Probanden unterschiedlich schnell reifen. (Deplanque et al., 2009, Mascalzoni et al., 2010) Alles im allem besteht eine sehr große Übereinstimmung, dass die Haltung der Kinder zur Studie immer einbezogen werden sollten (van der Heijde et al., 2015, Pinxten et al., 2009, Holm, 2005, Waligora et al., 2014, Giesbertz et al., 2014, Soto et al., 2012, WM, 2013). Artikel 6 der Europäischen Konventionen der Menschenrechte und der Biomedizin des Europarates lautet: „Die Meinung des Minderjährigen soll in das Einverständnis als entscheidender Faktor alters- und reifeabhängig miteinfließen“.

#### Das Einholen des Einverständnisses

Um die noch minderjährigen Probanden entsprechend aufzuklären, bedarf es einer altersgemäßen, schriftlichen und sprachlich verständlichen Aufklärung in der Landessprache. In der Patientenbefragung spricht sich eine klare Mehrheit dafür aus, dass die Erziehungsberechtigten ihr Einverständnis geben müssen (keine Gegenstimmen), dass die Ablehnung eines Kindes beachtet werden muss (98% der Befragten) und dass der Aufklärungsprozess altersentsprechend erfolgen soll (keine Gegenstimmen). Ebenso soll die Aufklärung durch eine kompetente Person und ohne jeglichen Druck erfolgen (keine Gegenstimmen). Eine Rücknahme des Einverständnisses ohne medizinische oder andere Nachteile soll jederzeit möglich sein (EU, 2009, EU, 2013, EU, 2014, WM, 2013). Dies auch wenn ein Widerruf im Rahmen von internationalen multizentrischen Studien laut Hofmann et al. eventuell nicht möglich ist, da eine vollständige Löschung der individuellen Informationen nicht durchführbar sein kann. Trotzdem muss insbesondere bei Forschung an Kindern ein Widerruf des Einverständnisses (80% der Befragten in der Patientenbefragung) und somit die vollständige Löschung der Proben und Daten gewährleistet werden (66% der Befragten). Hierfür spricht sich auch der Weltärztebund mit der Deklaration von Taipeh aus.

### Einholen eines erneuten Einverständnisses bei Volljährigkeit

Das erneute Einholen des Einverständnisses bei Volljährigkeit wird in der Literatur teils kontrovers diskutiert. Zum einen wird dies als zusätzliche finanzielle Belastung gesehen, zum anderen sind einige der Ansicht, dass eine Überwachung der Studien durch eine Ethikkommission ausreiche. (Wulffraat and Vastert, 2013, Hens et al., 2013)

In der Patientenbefragung zeigte sich, dass eine Kontaktaufnahme zum Probanden selbst gewünscht wird, damit ein erneutes Einverständnis vom volljährigen Patienten selbst gegeben werden kann (siehe Patientenbefragung Abbildung 18). Die Minderjährigen sollen auf Grund ihrer Teilnahme in der Studie keinen Nachteil bezüglich des Rechtes „auf eine offene Zukunft“ haben (Darby, 2013). Dies spiegelt sich zum einen in der Literatur wider (Anastasova et al., 2013, EU, 2014, Godard et al., 2003, Stolt et al., 2005), bedeutet aber auch, dass eine komplette Anonymisierung bei kindlichen Proben von vornherein nicht möglich ist. Vielmehr sollten die Proben und Daten pseudonymisiert werden, denn nur so kann die Datensicherheit bei gleichzeitiger Rückverfolgung der Daten garantiert werden.

Sollte eine Kontaktaufnahme bei Volljährigkeit nicht möglich sein (z.B. durch Umzug, Namensänderungen usw.), macht es Sinn, dass eine Ethikkommission bezüglich der weiteren Nutzung der Proben entscheidet (WMA, 2016: Deklaration von Taipeh). Allerdings wurde dieser Punkt in der Patientenbefragung sehr kontrovers betrachtet: Zwar sprechen sich 47% der Befragten dafür aus, aber es gibt auch auffallend viel Widerspruch (36%), wobei sich 17% der Befragten bezüglich dieser Aussage nicht festlegen wollten. Vermutlich ist dies auf das begrenzte Vorwissen bezüglich Ethikkommissionen zurückzuführen.

### Klinisch relevante Zufallsbefunde

Auch bei klinisch relevanten Zufallsbefunden oder Untersuchungsergebnissen muss eine Rückverfolgung der kindlichen Daten möglich sein (Hens et al., 2011b, Anastasova et al., 2013). Eine Ablehnung durch die gesetzlichen Vertreter diese Ergebnisse zu bekommen, kann nicht durch die Forscher hingenommen werden,

da dies ethisch und moralisch nicht vertretbar ist. Die gesetzlichen Vertreter stehen in der Pflicht, zum Wohle der nicht einwilligungsfähigen Person zu entscheiden und können somit klinisch relevante Ergebnisse nicht zurückweisen. (EU, 2014, Hens et al., 2013). So hat eine volljährige Person das Recht bewusst den Erhalt klinisch relevanter Ergebnisse abzulehnen, doch kann dieses Recht aus moralischen Gründen nicht für die Erziehungsberechtigten eingeräumt werden. Auch in der Patientenbefragung widerspricht keiner der Befragten, dass klinisch relevante Ergebnisse an den Probanden bzw. an dessen Eltern rückgemeldet werden sollen.

Wer diese Ergebnisse dem Patienten und seinen Eltern mitteilt kann man nicht in den internationalen Richtlinien finden (Jackson et al., 2009). Hansson et al. empfiehlt, dass die Mitteilung durch bestimmte Personen mit Fachwissen der Genetik erfolgen soll.

#### Die Breite des Einverständnisses

Um eine optimale Nutzung der Proben zu gewährleisten und das Risiko bei der Entnahme der Proben möglichst gering zu halten, macht die Möglichkeit einer möglichst breiten Zustimmung auch für weitere zukünftige Forschungen Sinn (siehe Teil 2 der Arbeit Forscherbefragung). Auch in der Patientenbefragung sprachen sich 81% der Befragten für eine Lagerung und somit für eine weitere Nutzung der Proben aus. Ob die Proben zu weiteren Forschungen genutzt werden dürfen, soll der Proband bereits in der primären Einverständniserklärung festlegen (72% pro).

Damit die Proben auch zu anderen Forschungen international genutzt werden können, ist eine internationale Vereinheitlichung der Aufklärung dringend nötig. Hier soll der Proband stets die Möglichkeit haben z.B. per „Opt out“ der Weitergabe der Probe zu widersprechen. Dies zeigte sich auch in der Patientenbefragung: In der Patientenbefragung sprach sich zwar eine Mehrheit für eine möglichst breite Zustimmung aus (58%) die Probanden wollen jedoch selbst entscheiden, wie breit diese Zustimmung ist (92%). Vor allem aber in Anbetracht der zukünftigen Weiterentwicklung der medizinischen Forschungsmöglichkeiten ist unter Umständen eine Aufklärung über bestimmte

Forschung in der Zukunft noch nicht zum Zeitpunkt der Probenentnahme möglich und soll auch auf Grund des Einverständnisses durch die Erziehungsberechtigten nicht unbegrenzt sein (Goodenough et al., 2003, Hansson, 2009, Hens et al., 2013, Hens et al., 2009c, Petrini and Farisco, 2011, Polasek, 2013). In der Literatur und den geltenden Regelwerken macht bei breiter Zustimmung von Seiten des Probanden eine zusätzliche Überwachung durch eine Ethikkommission Sinn (ter Haar et al., 2015). Dies steht allerdings im Konflikt mit der Patientenbefragung: Hier äußerten sich 48% der Befragten gegen eine Freigabe der Proben und Daten zur Forschungszwecken nach Zustimmung einer Ethikkommission. Da jedoch 52% der Befragten eine Freigabe der Proben und Daten nach Zustimmung einer Ethikkommission befürworten, macht es Sinn in der Einverständniserklärung die Breite des Einverständnisses festzulegen. Weiterhin ist es empfehlenswert die Arbeit einer Ethikkommission in der Öffentlichkeit zu publizieren und transparent zu gestalten, denn hierdurch kann öffentliches Vertrauen gestärkt werden. Vor allem bei einer breiten Zustimmung zu Forschungszwecken macht eine Überwachung der Forschung durch eine Ethikkommission Sinn und wird auch von den meisten Probanden so gewünscht (Wendler, 2008).

Zusammenfassend wird empfohlen eine Miteinbeziehung der Meinung der Minderjährigen zur Teilnahme an der oder den Studien. Dies setzt voraus, dass eine altersentsprechende Aufklärung, ohne sprachliche Barrieren erfolgen muss. Weiterhin reduziert die Möglichkeit zu einem breiten Einverständnis zum einen das Risiko bei einer erneuten Probenentnahme, auf der anderen Seite ist aus datenschutztechnischen Gründen das Kontaktieren der Probanden für die Forscher sehr zeitaufwendig. Da einem minderjährigen Probanden sein Recht auf eine Selbstbestimmung seiner Zukunft nicht genommen werden darf, ist ein erneutes Einholen des Einverständnisses bei Volljährigkeit unbedingt erforderlich. In Anbetracht der Zustimmung durch die gesetzlichen Vertreter und nicht durch den Probanden selbst ist eine Ablehnung klinisch relevanter Untersuchungsergebnisse zu bekommen moralisch nicht zu akzeptieren.

#### 4.2.5 Pädiatrische Daten- und Biobanken (Empfehlungen 15-16)

In den Empfehlungen 15 und 16 wird auf die Notwendigkeit einer internationalen Vereinheitlichung bezüglich der Transparenz von Biobanken, des Zugriffes auf Proben und Daten und deren Austausch zwischen Forschern und einer zentralen elektronischen Registrierung eingegangen. Da bei Kindern primär nicht invasiv entnommene Proben bevorzugt werden sollen, ist auch ein standardisiertes Vorgehen bei der Entnahme, Verarbeitung, Lagerung und letztendlich beim Versand der Proben notwendig.

In der Patientenbefragung sprach sich eine deutliche Mehrheit für die Entnahme von nicht-invasivem Material aus (84%). Dies bestätigte sich auch in der Literatur: Die Probeentnahme darf nur ein minimales Risiko für den Patienten bedeuten (Eriksson et al., 2008, Hens et al., 2013, WMA, 2013, Wulffraat and Vastert, 2013). Bei der Forschung an Kinder bedeutet minimales Risiko zusätzlich eine Reduktion der entnommen Probenmenge (z.B. Blut bei Entnahme zur klinischen Diagnostik). Daher sind eine schonende Verarbeitung und eine standardisierte Lagerung nicht zu vernachlässigen (EU, 2013, Kuemmerle-Deschner et al., 2018, Knoppers, 2014).

Weiterhin waren 93 % der Befragten dafür, dass allgemeingültige Regeln für Biobanken festgelegt werden sollen, damit die Zusammenarbeit verschiedener Forscher bei entsprechend breiter Zustimmung des Probanden ermöglicht wird. Da zwar die Befragten meist nicht intensiv mit den Bestimmungen zur Lagerung der Proben und der Daten in der Vorgeschichte zu tun hatten, ist dennoch klar, dass die Proben möglichst sorgfältig gelagert und bearbeitet werden sollten. Denn die Weiterverwendung der Proben stellt eine enorme Minimierung des Risikos bei erneuter Entnahme dar (UNION, 2009).

Auch in der Literatur zeigt sich eine große Übereinstimmung bezüglich der Wichtigkeit der Weitergabe und somit Standardisierung der Lagerung und des Versandes (Allen et al., 2013, Balaguer et al., 2006, Birmingham and Doyle, 2009, Chatzipantazi et al., 2004, Douglas et al., 2012, Godard et al., 2003, Goodenough et al., 2003, Hansson, 2007, Hens et al., 2013, Laker, 2006, Polasek, 2013). Denn nur so kann eine internationale Zusammenarbeit der

Forscher ermöglicht werden. Mit der Erklärung von Taipeh des Weltärztebundes wurde auch ein international geltendes Regelwerk bezüglich ethischer Standards für die Forschung mit Gesundheitsdaten- und Biobanken erschaffen. Godard empfiehlt weiterhin eine Kommission, die den internationalen Austausch von Proben und Daten überwacht (Godard et al., 2003).

Zusammenfassend wird nur durch eine Vereinheitlichung der europäischen Biobanken eine adäquate Nutzung der Proben garantiert und ein Austausch dieser kostbaren Ressourcen für weitere Forschung ermöglicht. Hierdurch kann auf Anspruch der noch minderjährigen Patienten das Risiko bei einer Teilnahme in einer Studie sowohl durch die Entnahme der Probe selbst (z.B. geringere Blutmengen bei Kindern und qualitativ hochwertige Lagerung der Proben) als auch durch datenschutzrechtliche Risiken minimiert werden.

#### 4.2.6 Austausch von Daten und Proben (Empfehlungen 17-19)

In den Empfehlungen 17-19 geht es um die Standardisierung der Daten und um ein geeignetes Datenschutzsystem, das einen Widerruf, ein erneutes Einholen des Einverständnisses bei Volljährigkeit und die Möglichkeit einer Kontaktaufnahme zum Patienten bietet, sollten sich klinisch relevante Befunde herausstellen. Weiterhin wird empfohlen ein standardisiertes Vorgehen beim Transfer der Proben und Daten festzulegen, damit ein internationaler Daten- und Probenaustausch ermöglicht wird.

Es ist unumstritten, dass kindliche Proben und Daten im besonderen Maße geschützt werden müssen (siehe Patientenbefragung Abbildung 12). Dass dies der Wunsch der Probanden ist, bestätigt auch Hens et al. in einer Fragebogenstudie (Hens and Dierickx, 2010). Damit dies aber in einem Rahmen stattfindet, in dem trotzdem noch ein Austausch der Proben und Daten möglich ist, müssen entsprechende Bestimmungen europaweit kompatibel sein (siehe auch Teil 2 der Arbeit). Diese Vereinheitlichung wird auch in der EU-Regulation Nr. 536/2014 angesprochen (EU, 2014). Denn nur so kann ein Gesundheit fördernder Nutzen

der Forschung für künftige Generationen sichergestellt werden (Kuemmerle-Deschner et al., 2018).

Eine komplette Anonymisierung stellt auf den ersten Blick die sicherste und für den Patienten schonendste Form des Datenschutzes dar. Dies mag auch bei volljährigen Probanden der Fall sein. Problematisch ist diese Art der Anonymisierung nur dann, wenn es um longitudinale Studien geht oder gar Biobanken, bei denen über viele Jahre die Daten gesammelt werden. (Anastasova et al., 2013, Helgesson, 2005, Helgesson et al., 2010) Hinzu kommt die moralische Verpflichtung der Forscher, dem Patienten klinisch relevante Ergebnisse mitzuteilen oder gar das erneute Einholen des Einverständnisses bei Volljährigkeit (Hens et al., 2013, Kuemmerle-Deschner et al., 2018). Daher kann und darf die Verschlüsselung der kindlichen Proben und Daten nur „pseudonymisiert“ werden. Das heißt, die Zuordnung der Probe zum Patienten muss auch im Verlauf noch möglich sein (Heijde et al., 2014), ohne dass ein Zugriff Unbefugter auf die Daten erfolgen kann. In der Deklaration von Taipeh wird daher vom Weltärztebund empfohlen, bei Biobankforschung „Vorkehrungen zum Schutz von Würde, Autonomie, Privatsphäre und Verhinderung von Diskriminierung“ zu etablieren.

Bezüglich des Risikos bei der Teilnahme an einer Langzeitstudie gaben 48% als hauptsächliches Risiko den Datenschutz an, gleichzeitig geben aber auch 30% an, dass kein Risiko bestünde. Weitere Angaben bezüglich des Risikos waren: Stigmatisierung, gesundheitliche Beeinträchtigungen, Verunsicherung durch unklare Ergebnisse, großer Zeitaufwand, Eigentumsrechte und Missbrauch von Proben und Information und letztendlich moralische Konflikte von Seiten des Forschers.

Letztendlich muss bei einem Forschungsvorhaben eine positive Nutzen- Risiko Bilanz erkennbar sein. Abhängig davon, ob eine Studie einen direkten Nutzen für den Probanden selbst verspricht oder nur einen Nutzen einer vergleichbaren Gruppe, kann die Art der Probeentnahme von nur nicht invasiv bis invasiv variieren (Fleischmann A. R., 2008).

Weiterhin wird in der Literatur sehr häufig das Thema „therapeutisches Missverständnis“ erwähnt (Hens, 2009). Hierbei wird beschrieben, dass viele der Probanden auf der einen Seite zwar der Meinung sind, dass Forschung zu den Diensten der Wissenschaft erfolgt (folglich kein direkter Nutzen), aber auf der anderen Seite auch trotzdem von einem direkten Nutzen ausgehen. Vor allem bei Forschung an Gesundheitsdaten- und Biobanken rechnen viele trotz vorheriger Aufklärung ohne direkten Nutzen für den Probanden, dass sie doch direkt von der Studie profitieren könnten. Auch in der Patientenbefragung konnte dieses Phänomen nachgewiesen werden: 88% der Befragten gaben an, dass Forschung vor allem zum Dienst der Wissenschaft durchgeführt wird. Trotzdem gaben 66% an, dass Forschung vor allem zum Nutzen des Probanden selbst durchgeführt wird (13% jeweils trifft zu und trifft meistens zu, 40% trifft meistens zu). In der Deklaration von Helsinki gilt für Forschung an vulnerablen Gruppen: Diese vulnerable Gruppe sollte „in der Lage sein, aus dem Wissen, den Anwendungen oder Maßnahmen Nutzen zu ziehen, die aus dem Forschungsvorhaben hervorgehen“.

Zusätzlich sind auch Richtlinien zum internationalen EU-weiten Versand der Proben nötig. Dieser sollte den nationalen Gesetzen entsprechen und entsprechende Begleitformulare sollten erstellt werden, damit der Transfer der Proben und Daten nach Zustimmung des Probanden komplikationslos erfolgen kann (Wulffraat and Vastert, 2013, Godard et al., 2003, Hens et al., 2013, Cambon-Thomsen et al., 2007). Denn besonders bei seltenen Erkrankungen ist es besonders wichtig, durch die internationale Zusammenarbeit eine möglichst große Anzahl von Patienten zu rekrutieren, damit signifikante Erkenntnisse gewonnen werden können (Groot et al., 2017). In der Patientenbefragung sprachen sich die Befragten dafür aus, die Zustimmung für einen Proben- oder Datentransfer bereits bei der initialen Aufklärung einzuholen (72% pro).

Zusammenfassend ist eine internationale Zusammenarbeit zwischen Forschern nur mit standardisierten Bestimmungen bezüglich der Sammlung und Lagerung von Proben möglich. Hierbei muss immer bei Forschung an kindlichen Proben



gewährleistet sein, dass die Daten auf der einen Seite sicher verschlüsselt sind, aber auf der anderen Seite durch eine Datenschutz- beauftragte Person auch zurück verfolgbar bleiben. Dies zum einem, damit auch klinisch relevante Ergebnisse den Patienten erreichen, zum anderen aber auch, dass ein Widerruf bzw. ein erneutes Einholen des Einverständnisses bei Volljährigkeit möglich ist. Zusätzlich ist eine Vereinheitlichung des Transfers der Proben und Daten zwingend notwendig, nur so kann sichergestellt werden, dass auch Kinder mit seltenen Erkrankungen von zukünftiger Forschung profitieren können.

4.2.7 Kommerzialisierung und Zugriff dritter Parteien (Empfehlungen 20-21)  
Da es sich bei Forschungen an Proben einer Biobank um eine Forschung handelt, von der vor allem die Allgemeinheit profitiert, sollte kein finanzieller Hintergrund genau diese Forschung blockieren. Weiterhin muss aber auch der Austausch von Proben und Daten stets durch eine Ethikkommission überwacht werden. Ein Zugriff von Dritten (z.B. Versicherungsgeber) darf auf keinen Fall erfolgen.

In weiteren Teilen der Arbeit stellte sich sehr rasch heraus, dass unabhängig von dem finanziellen Hintergrund der Studie teilweise die Kosten für eine Ethikberatung sehr teuer waren. Damit ein ethisch korrektes und rechtlich legitimes Votum einer Ethikkommission allerdings auch in einem zeitlich begrenzten Raum erfolgen kann muss auch mit entsprechenden Kosten gerechnet werden. Ob diese dann von den Forschern selbst, den Investoren einer Studie oder vom Staat subventioniert werden sollten, muss im Einzelfall entschieden werden. Klar bleibt dennoch, dass die anfallenden Kosten in keiner Weise Forschung so blockieren dürfen, dass diese nicht mehr durchgeführt werden kann. Nach dem Prinzip der Menschenrechte von 1948 soll es „zum Austausch des wissenschaftlichen Fortschrittes und des daraus resultierenden Nutzens“ kommen.

Besonders wichtig ist das öffentliche Vertrauen in die Forschung, nur so kann eine rege Teilnahme der Probanden gewährleistet werden und gegen eine

voreingenommene falsche Haltung der Menschen gegenüber Forschungsprojekten entgegen gewirkt werden (Hens et al., 2013, van der Pal et al., 2011, Westra et al., 2011). Vor allem in Anbetracht der aktuellen und zukünftigen Möglichkeiten bezüglich der genetischen Aufschlüsselung, ist sehr verständlich, dass bestimmte Ängste bei mangelnder Aufklärung und Transparenz der Forschung bei den Probanden entstehen können. In der Patientenbefragung stimmten 91 % der Befragten dafür, dass ein Austausch von Proben und Daten dann erfolgen kann, wenn Forschungsprojekte transparent und für den Probanden gut nachvollziehbar sind.

Ein Zugriff dritter unbefugter Parteien darf auf keinen Fall laut Hens et al. erfolgen können (Hens et al., 2013). Hierfür stimmten ebenfalls die Befragten in der Patientenbefragung.

„Medizinischer Fortschritt beruht auf Forschung, die letztendlich auch Studien am Menschen beinhalten muss“ und „Gruppen, die in der medizinischen Forschung unterrepräsentiert sind, sollten einen angemessenen Zugang zur Teilnahme an der Forschung erhalten“, so steht es in der Deklaration von Helsinki.

Daher sollten finanzielle Hürde bei seltenen Erkrankungen möglichst vermieden werden. Weiterhin muss sichergestellt werden, dass keine unbefugte Person Zugang zu kindlichen Proben und Daten bekommt, wodurch der Proband selbst benachteiligt werden könnte.

Der entscheidende Punkt ist es jedoch, dass jeder Patient bzw. deren Erziehungsberechtigten bis zur Volljährigkeit selbst über die weitere Nutzung und somit den Austausch der Proben entscheiden soll. Nur durch dies und eine möglichst große Transparenz der aktuellen Forschung wird die Bereitschaft zur Teilnahme an einer oder mehreren Studien gefördert. Und nur durch eine große Anzahl Freiwilliger ist es möglich signifikante Untersuchungsergebnisse zu bekommen und somit das Wissen über die Gesundheitsförderung und Gesundheitserhaltung weltweit zu erweitern.

## 4.3 Eingrenzung der Arbeit

### 4.3.1 Literaturanalyse

Aufgrund der sprachlichen Barriere konnten in der Literaturanalyse nur deutsch- oder englischsprachige Publikationen betrachtet werden. Ebenso war es nicht möglich, die nationalen geltenden Gesetze im Einzelnen genauer zu untersuchen. Betrachtet wurden auch hier vor allem nur englische (meist europa- oder weltweit geltende Dokumente) und deutsche Gesetze. Fraglich bleibt hier also, ob bestimmte Teile der Empfehlungen in allen Mitgliedstaaten angewendet werden können.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass aufgrund der Gültigkeit der aktuell geltenden Gesetze, diese als Evidenzlevel I gewertet wurden. Die Geschichte zeigt allerdings auch hier, dass bei entsprechendem Wandel der Gesellschaft eine Veränderung, gegebenenfalls eine neue Festlegung der Gesetze, möglich und auch nötig ist. Trotz allem mussten aber zum Zeitpunkt der Arbeit die aktuell geltenden Gesetze beachtet werden.

### 4.3.2 Patientenbefragung

In der Befragung wurden nur deutsche Patienten und Ihre Eltern befragt. Und die Universitätsstadt Tübingen wurde als repräsentativ für Europa angenommen. Fraglich bleibt hier jedoch, ob die Ansichten, die Wünsche und die Gefühle der Patienten in allen europäischen Mitgliedstaaten diesen entsprechen. Ebenso sind nur Patienten mit rheumatologischer Grunderkrankung befragt worden, für eine Übertragung der Empfehlungen auf andere seltene Erkrankungen im Kindesalter wäre auch hier eine Ausweitung der Befragung wünschenswert. Weiterhin war bei der Befragung der Patienten auffällig, dass sich nur sehr wenige vor der Befragung bereits mit dem Thema Ethikkommission beschäftigt hatten. Fraglich bleibt, ob bei breiterem Vorwissen über die Arbeit und die Zusammensetzung der Ethikkommissionen doch eine regionale Bewertung der Anträge der Forscher gewünscht worden wäre.

### 4.3.3 Empfehlungen

Die Empfehlungen sind nach entsprechend gründlicher Vorarbeit aller Arbeiten des Share Projekts und folgender Beratung im Expertenkomitee der SHARE-Mitglieder entstanden. Bei der endgültigen Abstimmung der Empfehlungen waren allerdings keine Patientenvertreter anwesend. Möglicherweise wären die Empfehlungen mit diesen eventuell anders ausgefallen. Gegebenenfalls wurden einzelne für Patienten wichtige Dinge nicht berücksichtigt.

Weiterhin ist anzumerken, dass die Empfehlungen nur mit einem über das europäische Recht informierten Juristen abgestimmt wurden. Unbeantwortet bleibt, wie die Rückmeldungen gewesen wären, wenn Juristen der verschiedenen Mitgliedstaaten befragt worden wären.

## 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Trotz aller Begrenzungen dieser Arbeit konnte letztendlich eine sehr hohe Notwendigkeit der multizentrischen Forschung belegt werden, insbesondere bei seltenen kindlichen rheumatischen Erkrankungen. Die internationale Forschung muss unbedingt gefördert werden und darf nicht länger behindert werden. Nur so kann ein Wissenszuwachs bezüglich der Erkrankung, therapeutischen Optionen und die Gesundheitsförderung der betroffenen Kinder gewährleistet werden. Die unter anderem mit dieser Arbeit entstandenen Empfehlungen sollen künftig multizentrische rheumatologische pädiatrische Forschung ermöglichen und fördern. Nur so können die Forscher der europäischen Union die Entwicklung innovativer Therapieoptionen sichern. Als weiteres Ziel wäre zukünftig ebenfalls eine Übertragung auf weitere pädiatrische Fragestellungen bezüglich seltener Erkrankungen außerhalb der Rheumatologie denkbar.

Auch wenn die Implementierung der Empfehlungen und die Übertragung auf weitere Erkrankungsbereiche eine Herausforderung für künftige Arbeiten stellt, sollen hiermit in der Zukunft schließlich die Kinder nicht mehr als therapeutische Waisen betrachtet werden müssen.

## 5. Zusammenfassung

Kinder werden viel zu häufig als „Waisen der Medizin“ gesehen. Der Grund hierfür liegt darin, dass Forschung an pädiatrischen selten Erkrankungen und die Fortentwicklung deren Therapieoptionen unter anderem auf Grund der internationalen Diskrepanz der Gesetze und der Vulnerabilität der Kinder, fehlende einheitliche Sprache und uneinheitlicher Bewertung der Ethikanträge dramatisch erschwert wird. Da signifikante Ergebnisse allerdings nur bei multizentrischer Forschung an seltenen Erkrankungen zu erwarten sind, ist eine internationale Kollaboration der Forschung dringend nötig und muss gefördert werden.

Aktuell gibt es bisher noch kein EU-weit geltendes einheitliches Regelwerk für die Forschung, die Lagerung und den Austausch von Proben, an dem sich Forscher orientieren können. Da viele Forscher durch die ethischen Bestimmungen an der Forschung behindert werden und Kinder jedoch ein Recht auf ein Fortschreiten der Medizin und der Therapieoptionen auch bei seltenen Erkrankungen haben, ist eine Vereinheitlichung der Ethikkommissionen hinsichtlich Forschung an seltenen Erkrankungen unumgänglich.

Diese Arbeit wurde von der Europäischen Union gefördert, um den aktuellen Stand der Situation zu beleuchten und Empfehlungen für ein Regelwerk zu erarbeiten, damit Forschung in Zukunft auch multizentrisch inklusiv der Lagerung und der Wiederverwendung von Proben möglich werden kann. Hierfür wurden eine systematische Literaturanalyse und mehrere Fragebögen entwickelt. In einem anderen Teil der Arbeit wurden vor allem auf die Prozess-Hindernisse und die optimale Vorgehensweise bei der Antragsstellung eingegangen. Dieser Teil der Arbeit dokumentiert die Literaturanalyse und rundet die Empfehlungen mit der Patientenbefragung ab.

In der Literatur zeigte sich eine sehr große Bandbreite vorhandener Literatur, meist aber von niedrigem Evidenzlevel, Studien gab es zu diesem Thema nur selten, auch wenig systematische Übersichtsarbeiten. Die Arbeit zeigte sich sehr herausfordernd, unter anderem da eine Einengung des Interessenbereiches nur schwer möglich war, aber auch, da sich regionale Unterschiede bezüglich der geltenden Gesetze und Verordnungen herausstellten. Ein EU-weites Regelwerk, das die Lagerung, Wiederverwendung und den Austausch von kindlichen Proben regelt, ist bisher nicht definiert.

Nachdem die Ergebnisse des Test-Antrags (Morbus Behçet), der Telefoninterviews und der Befragung der klinischen Forscher mit den Ergebnissen der Literatur verglichen, diskutiert und ausgewertet wurden, entstanden im Rahmen der Arbeitsgruppe SHARE WP7 die Empfehlungen, um die identifizierten Hürden in Zukunft zu bewältigen. Diese wurden primär in Form eines Patientenfragebogens überprüft, um somit auch insbesondere auf die

Vorstellungen, Wünsche und Ideen der Patienten einzugehen. Hierbei zeigte sich vorwiegend eine deutliche Zustimmung und ein zufriedenes Annehmen der Empfehlungen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse aus beiden Teilen der Doktorarbeit wurden Hindernisse identifiziert und Empfehlungen, diese zu bewältigen ausgearbeitet. Anschließend wurden die Empfehlungen mit ethischen Experten überarbeitet und durch einen Juristen auf Legalität im europäischen Rahmen überprüft.

Letztendlich wurden über die Empfehlungen im Rahmen der SHARE Mitglieder diskutiert und abgestimmt. Die endgültigen Empfehlungen setzen sich aus folgenden Themengebieten zusammen:

- Grundlegendes Prinzip (Leitgedanke, Leitmotiv) (drei Empfehlungen)
- Empfehlungen für die Ethikkommission (vier Empfehlungen)
- Pädiatrische Prinzipien (zwei Empfehlungen)
- Einverständnis zu pädiatrischer Forschung (fünf Empfehlungen)
- Pädiatrische Daten- und Biobanken (zwei Empfehlungen)
- Austausch von Daten und Proben (drei Empfehlungen)
- Kommerzialisierung und Zugriff dritter Parteien (zwei Empfehlungen)

Da bisher keine EU-weite Empfehlungen für multizentrische Forschungsprojekte mit internationalen Daten- und Probenaustausch existieren, sind dies die ersten ihrer Art. Ein einheitliches Regelwerk bezüglich legaler und ethischer Aspekte ist unabdingbar, ebenso wie eine evidenzbasierte Implementierung dieser.

Nur so kann vermieden werden, dass Kinder, insbesondere bei seltenen Erkrankungen, weiterhin als „Waisen der Medizin“ behandelt werden. Die Tür in eine Zukunft mit neuen, lebensverändernden Entdeckungen und neuartigen therapeutische Optionen kann geöffnet werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- ALLEN, J., MCCARTHY, P., DEMPSEY, E. M. & HOURIHANE, J. O. 2013. Guthrie cards in Republic of Ireland. Irish public would prefer legislation to protect Guthrie card archive rather than destroy it. *BMJ*, 347, f5232.
- ANASTASOVA, V., MAHALATCHIMY, A., RIAL-SEBBAG, E., ANTO BOQUE, J. M., KEIL, T., SUNYER, J., BOUSQUET, J. & CAMBON-THOMSEN, A. 2013. Communication of results and disclosure of incidental findings in longitudinal paediatric research. *Pediatr Allergy Immunol*, 24, 389-94.
- ASHCROFT, R., GOODENOUGH, T., WILLIAMSON, E. & KENT, J. 2003. Children's consent to research participation: social context and personal experience invalidate fixed cutoff rules. *Am J Bioeth*, 3, 16-8.
- BALAGUER, J., CANETE, A., COSTA, E., OLTRA, S., HERNANDEZ, M. & CASTEL, V. 2006. Tumour banks in pediatric oncology. *Clin Transl Oncol*, 8, 884-8.
- BAUR, N. & BLASIUS, J. 2014. Frageformulierung. In: R, P. (ed.) Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung. Springer VS.
- BIRMINGHAM, K. & DOYLE, A. 2009. Ethics and governance of a longitudinal birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 23 Suppl 1, 39-50.
- BUDIMIR, D., POLASEK, O., MARUSIC, A., KOLCIC, I., ZEMUNIK, T., BORASKA, V., JERONCIC, A., BOBAN, M., CAMPBELL, H. & RUDAN, I. 2011. Ethical aspects of human biobanks: a systematic review. *Croat Med J*, 52, 262-79.
- CAMBON-THOMSEN, A., RIAL-SEBBAG, E. & KNOPPERS, B. M. 2007. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur Respir J*, 30, 373-82.
- CHATZIPANTAZI, P., ROY, K. M., CAMERON, S. O., GOLDBERG, D., WELBURY, R. & BAGG, J. 2004. The feasibility and acceptability of collecting oral fluid from healthy children for anti-HCV testing. *Arch Dis Child*, 89, 185-7.
- DARBY, R. J. 2013. The child's right to an open future: is the principle applicable to non-therapeutic circumcision? *J Med Ethics*, 39, 463-8.
- DEL GRECO, L. & WALOP, W. 1987. Questionnaire development: 1. Formulation. *Cmaj*, 136, 583-5.
- DEPLANQUE, D., BIRRAUX, G., BERTOYE, P. H., POSTAIRE, E. & ROUND TABLE N DEGREES, G. X. 2009. Collections of human biological samples for scientific purposes. Why do current regulation need to be clarified and how? *Therapie*, 64, 259-67.
- DOUGLAS, C. M., VAN EL, C. G., FAULKNER, A. & CORNEL, M. C. 2012. Governing biological material at the intersection of care and research: the use of dried blood spots for biobanking. *Croat Med J*, 53, 390-7.
- EADEN, J., MAYBERRY, M. K. & MAYBERRY, J. F. 1999. Questionnaires: the use and abuse of social survey methods in medical research. *Postgrad Med J*, 75, 397-400.
- ERIKSSON, S., HOGLUND, A. T. & HELGESSON, G. 2008. Do ethical guidelines give guidance? A critical examination of eight ethics regulations. *Camb Q Healthc Ethics*, 17, 15-29.

- EU 2009. COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02). In: Union E.
- EU 2013. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION on setting up the Biobanks and Biomolecular Resources Research Infrastructure Consortium (BBMRI-ERIC) as a European Research Infrastructure Consortium. In: Union E.
- EU 2014. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. *Official Journal of the European Union*.
- FLEISCHMANN A.R. 2021. Research With Children.eBook Collection EBSCOhost
- GIESBERTZ, N. A., BREDENOORD, A. L. & VAN DELDEN, J. J. 2014. Clarifying assent in pediatric research. *Eur J Hum Genet*, 22, 266-9.
- GODARD, B., SCHMIDTKE, J., CASSIMAN, J. J. & AYME, S. 2003. Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective. *Eur J Hum Genet*, 11 Suppl 2, S88-122.
- GOODENOUGH, T., WILLIAMSON, E., KENT, J. & ASHCROFT, R. 2003. 'What Did You Think about That?' Researching Children's Perceptions of Participation in a Longitudinal Genetic Epidemiological Study. *Children & Society*, 17, 113-125.
- GOODENOUGH, T., WILLIAMSON, E., KENT, J. & ASHCROFT, R. 2004. Ethical protection in research: including children in the debate.
- GRICE, H. P. 1993. *Logik und Konversation*, Frankfurt am Main Suhrkamp.
- GROOT, N., DE GRAEFF, N., MARKS, S. D., BROGAN, P., AVCIN, T., BADER-MEUNIER, B., DOLEZALOVA, P., FELDMAN, B. M., KONE-PAUT, I., LAHDENNE, P., MCCANN, L., ÖZEN, S., PILKINGTON, C. A., RAVELLI, A., ROYEN-KERKHOF, A. V., UZIEL, Y., VASTERT, B. J., WULFFRAAT, N. M., BERESFORD, M. W. & KAMPHUIS, S. 2017. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 76, 1965-1973.
- HAFERMALZ, O. 1976. Schriftliche Befragung — Möglichkeiten und Grenzen. Wiesbaden: Gabler Verlag.
- HANSSON, M. G. 2005. Building on relationships of trust in biobank research. *J Med Ethics*, 31, 415-8.
- HANSSON, M. G. 2007. For the safety and benefit of current and future patients. *Pathobiology*, 74, 198-205.
- HANSSON, M. G. 2009. Ethics and biobanks. *Br J Cancer*, 100, 8-12.
- HEIJDE, D., ALETAHA, D., CARMONA, L., EDWARDS, C., KVIEN, T., KOULOUMAS, M., MACHADO, P., OLIVER, S., WIT, M. & DOUGADOS, M. 2014. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Annals of the rheumatic diseases*, 74.
- HELGESSION, G. 2005. Children, longitudinal studies, and informed consent. *Med Health Care Philos*, 8, 307-13.



- HELGESSION, G., MATS, G., HANSSON, J., LUDVIGSSON, U. & SWARTLING, U. 2010. What parents find important when participating in longitudinal studies: Results from a questionnaire. *Clinical Ethics*, 5.
- HENS, K. & DIERICKX, K. 2010. Human tissue samples for research. A focus group study in adults and teenagers in Flanders. *Genet Couns*, 21, 157-68.
- HENS, K., NYS, H., CASSIMAN, J.-J. & DIERICKX, K. 2011a. Risks, Benefits, Solidarity: A Framework for the Participation of Children in Genetic Biobank Research. *The Journal of pediatrics*, 158, 842-8.
- HENS, K., NYS, H., CASSIMAN, J. J. & DIERICKX, K. 2009a. Biological sample collections from minors for genetic research: a systematic review of guidelines and position papers. *Eur J Hum Genet*, 17, 979-90.
- HENS, K., NYS, H., CASSIMAN, J. J. & DIERICKX, K. 2009b. Genetic research on stored tissue samples from minors: a systematic review of the ethical literature. *Am J Med Genet A*, 149A, 2346-58.
- HENS, K., NYS, H., CASSIMAN, J. J. & DIERICKX, K. 2011b. The return of individual research findings in paediatric genetic research. *J Med Ethics*, 37, 179-83.
- HENS, K., NYS, H., CASSIMAN, J. J. & DIERICKX, K. 2011c. The storage and use of biological tissue samples from minors for research: a focus group study. *Public Health Genomics*, 14, 68-76.
- HENS, K., VAN EL, C. E., BORRY, P., CAMBON-THOMSEN, A., CORNEL, M. C., FORZANO, F., LUCASSEN, A., PATCH, C., TRANEBJAERG, L., VERMEULEN, E., SALVATERRA, E., TIBBEN, A., DIERICKX, K. & GENETICS, P. O. T. E. S. O. H. 2013. Developing a policy for paediatric biobanks: principles for good practice. *Eur J Hum Genet*, 21, 2-7.
- HENS, K., WRIGHT, J. & DIERICKX, K. 2009c. Biobanks: oversight offers protection. *Science*, 326, 798-9; author reply 799.
- HOLM, S. 2005. Informed Consent and the Bio-banking of Material from Children. *Genomics, Society and Policy*, 1.
- HUTTON, B., SALANTI, G., CALDWELL, D. M., CHAIMANI, A., SCHMID, C. H., CAMERON, C., IOANNIDIS, J. P., STRAUS, S., THORLUND, K., JANSEN, J. P., MULROW, C., CATALA-LOPEZ, F., GOTZSCHE, P. C., DICKERSIN, K., BOUTRON, I., ALTMAN, D. G. & MOHER, D. 2015. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*, 162, 777-84.
- JACKSON, C., DIXON-WOODS, M., TOBIN, M., YOUNG, B., HENEY, D. & PRITCHARD-JONES, K. 2009. Seeking consent to tissue banking: a survey of health professionals in childhood cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 18, 391-400.
- KNOPPERS, B. 2014. Framework for responsible sharing of genomic and health-related data. *The HUGO Journal*, 8, 3.
- KROMREY, H. 2002. Datenerhebungsverfahren und -instrumente der empirischen Sozialforschung. In: Empirische Sozialforschung. Uni-Taschenbücher. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften.
- KUEMMERLE-DESCHNER, J. B., HANSMANN, S., WULFFRAAT, N. M., VASTERT, S. J., HENS, K., ANTON, J., AVCIN, T., MARTINI, A., KONÉ-

- PAUT, I., UZIEL, Y., RAVELLI, A., WOUTERS, C., SHAW, D., ÖZEN, S., EIKELBERG, A., PRAKKEN, B. J., RUPERTO, N., HORNEFF, G., CONSTANTIN, T., BERESFORD, M. W., SIKKEN, M., FOSTER, H. E., HAUG, I., SCHULLER, S., JÄGLE, C. & BENSELER, S. M. 2018. Recommendations for collaborative paediatric research including biobanking in Europe: a Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77, 319-327.
- LAKER, M. F. 2006. The Human Tissue Act: implications for clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem*, 43, 427-30.
- LOCHMULLER, H. & SCHNEIDERAT, P. 2010. Biobanking in rare disorders. *Adv Exp Med Biol*, 686, 105-13.
- MARTÍN URANGA, A., CONCEPCIÓN MARTÍN ARRIBAS, M., JAEGER, C. & POSADAS, M. 2005. Outstanding ethical-legal issues on biobanks. An overview on the regulations of the Member States of the Eurobiobank project. *Revista de derecho y genoma humano = Law and the human genome review / Cátedra de Derecho y Genoma Humano/Fundación BBV-Diputación Foral de Bizkaia*, 103-14.
- MASCALZONI, D., JANSSENS, A. C., STEWART, A., PRAMSTALLER, P., GYLLENSTEN, U., RUDAN, I., VAN DUIJN, C. M., WILSON, J. F., CAMPBELL, H., QUILLAN, R. M. & CONSORTIUM, E. 2010. Comparison of participant information and informed consent forms of five European studies in genetic isolated populations. *Eur J Hum Genet*, 18, 296-302.
- MCHALE, J., HABIBA, M., DIXON-WOODS, M., CAVERS, D., HENEY, D. & PRITCHARD-JONES, K. 2007. Consent for childhood cancer tissue banking in the UK: The effect of the Human Tissue Act 2004. *The lancet oncology*, 8, 266-72.
- MENOLD, N. 2015. Schriftlich-postalische Befragung *GESIS – Leibniz Institut für Sozialwissenschaften*.
- MERLO, D. F., KNUDSEN, L. E., MATUSIEWICZ, K., NIEBROJ, L. & VAHAKANGAS, K. H. 2007. Ethics in studies on children and environmental health. *J Med Ethics*, 33, 408-13.
- MERLO, D. F., VAHAKANGAS, K. & KNUDSEN, L. E. 2008. Scientific integrity: critical issues in environmental health research. *Environ Health*, 7 Suppl 1, S9.
- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J. & ALTMAN, D. G. 2010. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*, 8, 336-41.
- MUMFORD, S. E. 1999. Children of the 90s: ethical guidance for a longitudinal study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 81, F146-51.
- PETRINI, C. & FARISCO, M. 2011. Informed consent for cord blood donation. A theoretical and empirical study. *Blood Transfus*, 9, 292-300.
- PETRINI, C., LOMBARDINI, L., PUPELLA, S., NANNI COSTA, A. & GRAZZINI, G. 2011. Collection, storage, and allogeneic use of cord blood: informed consent form used by the italian biobank network. *Biopreserv Biobank*, 9, 273-8.

- PINXTEN, W., DIERICKX, K. & NYS, H. 2008. The implementation of Directive 2001/20/EC into Belgian law and the specific provisions on pediatric research. *Eur J Health Law*, 15, 153-61.
- PINXTEN, W., DIERICKX, K. & NYS, H. 2009. Ethical principles and legal requirements for pediatric research in the EU: an analysis of the European normative and legal framework surrounding pediatric clinical trials. *Eur J Pediatr*, 168, 1225-34.
- POLASEK, O. 2013. Future of biobanks - bigger, longer, and more dimensional. *Croat Med J*, 54, 496-500.
- PORST, R. 2009. Fragebogen. *Ein Arbeitsbuch*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften.
- SOTO, C., TARRANT, C., PRITCHARD-JONES, K. & DIXON-WOODS, M. 2012. Consent to tissue banking for research: qualitative study and recommendations. *Arch Dis Child*, 97, 632-6.
- STERCKX, S. & VAN ASSCHE, K. 2011. The new Belgian law on biobanks: some comments from an ethical perspective. *Health Care Anal*, 19, 247-58.
- STOLT, U. G., HELGESSON, G., LISS, P. E., SVENSSON, T. & LUDVIGSSON, J. 2005. Information and informed consent in a longitudinal screening involving children: a questionnaire survey. *Eur J Hum Genet*, 13, 376-83.
- STRACK, F. 1994. Zur Psychologie der standardisierten Befragung : kognitive und kommunikative Prozesse. Berlin: Springer.
- TER HAAR, N. M., OSWALD, M., JEYARATNAM, J., ANTON, J., BARRON, K. S., BROGAN, P. A., CANTARINI, L., GALEOTTI, C., GRATEAU, G., HENTGEN, V., HOFER, M., KALLINICH, T., KONE-PAUT, I., LACHMANN, H. J., OZDOGAN, H., OZEN, S., RUSSO, R., SIMON, A., UZIEL, Y., WOUTERS, C., FELDMAN, B. M., VASTERT, S. J., WULFFRAAT, N. M., BENSELER, S. M., FRENKEL, J., GATTORNO, M. & KUEMMERLE-DESCHNER, J. B. 2015. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*, 74, 1636-44.
- THOMA, M. & ZIMMERMANN, M. 1996. Zum Einfluß der Befragungstechnik auf den Rücklauf bei schriftlichen Umfragen: experimentelle Befunde zur 'Total-Design-Methode. 141-157.
- TOCCACELI, V., SERINO, L. & STAZI, M. A. 2014. Informed consent, and an ethico-legal framework for paediatric observational research and biobanking: the experience of an Italian birth cohort study. *Cell Tissue Bank*, 15, 579-90.
- UNION, C. O. T. E. 2009. COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. *Official Journal of the European Union*
- VAN DER HEIJDE, D., ALETAHA, D., CARMONA, L., EDWARDS, C. J., KVIEN, T. K., KOULOUMAS, M., MACHADO, P., OLIVER, S., DE WIT, M. & DOUGADOS, M. 2015. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis*, 74, 8-13.

- VAN DER PAL, S., SOZANSKA, B., MADDEN, D., KOSMEDA, A., DEBINSKA, A., DANIELEWICZ, H., BOZNANSKI, A. & DETMAR, S. 2011. Opinions of children about participation in medical genetic research. *Public Health Genomics*, 14, 271-8.
- WENDLER, D. Research with biological samples. e Book Collection, the Oxford Textbook of Clinical Research Ethics
- WALIGORA, M., DRANSEIKA, V. & PIASECKI, J. 2014. Child's assent in research: age threshold or personalisation? *BMC Med Ethics*, 15, 44.
- WESTRA, A. E., WIT, J. M., SUKHAI, R. N. & DE BEAUFORT, I. D. 2011. Regulating "higher risk, no direct benefit" studies in minors. *Am J Bioeth*, 11, 29-31.
- WMA. 2013. Declaration of Helsinki.
- WMA 2016. Deklaration von Taipei
- WULFFRAAT, N. M. & VASTERT, B. 2013. Time to share. *Pediatr Rheumatol Online J*, 11, 5.

## 7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie, Abteilung Rheumatologie

Unter der Betreuung von

Frau Professor Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Prof. Kümmerle-Deschner in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Sandra Hansmann, Betreuerin und Frau Prof. Dr. med. Susanne Benseler, Betreuerin.

Die Studien, die im Methodik-Teil der Dissertationsschrift aufgeführt wurden, wurden von mir, unterstützt durch folgende Personen bearbeitet:

Literaturstudie: Suche und Scoring: Diese Arbeit wurde in Unterstützung (zweite Bewertung der Veröffentlichungen) mit Frau Dr. Hansmann, Dr. I. Haug und Andreas Eikelberg durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte stets eigenständig durch mich.

Patientenperspektive: Fragebogenerstellung, Durchführung und Auswertung eigenständig durch mich, ebenso war ich für den Einfluss dieser Umfrage auf die endgültigen Empfehlungen verantwortlich.

Bei den weiteren Studien im Rahmen des Projektes (Test-Antrag, Fragebogen Forscher, Empfehlungen, usw.) war ich im Rahmen der Arbeitsgruppe SHARE WP7 beteiligt. Weiterhin erstellte ich selbst, unterstützt durch Dr. I. Haug die erste Version der Empfehlungen, die dann durch die Experten der Share Gruppe modifiziert und verabschiedet wurden.

Ich versichere, das Manuskript selbständig unter Anleitung durch Frau Professor Kümmerle-Deschner sowie Frau Dr. med. Hansmann verfasst zu haben und keine weiteren als die von mit angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 28.12.2020

## 8. Veröffentlichungen

Im Rahmen der Dissertation erfolgte eine Veröffentlichung 2018 in den „Annals of the Rheumatic Diseases“ unter dem Titel:

„Recommendations for collaborative paediatric research including biobanking in Europe: A Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE initiative)“ (Kuemmerle-Deschner et al., 2018)

Diese Veröffentlichung wurde von Frau Professor Dr. med. Kümmerle-Deschner als Erstautorin, Frau Professor Dr. med. Susanne Benseler als Letztautorin und mir selbst als Mitautorin verfasst.

## 9. Danksagung

Zuerst möchte mich bei meiner Doktormutter Frau Professor Dr. med. Jasmin Kümmerle Deschner für die Überlassung des Themas und zusätzlich bei meinen Betreuerinnen Frau Professor Dr. med. Susanne Benseler und Frau Dr. med. Sandra Hansmann für die fachliche und wissenschaftliche Unterstützung und gute Zusammenarbeit bedanken. Weiterhin möchte ich mich auch bei Herrn Professor Dr. phil. Ehni für die wertvollen und hilfreichen Tipps zur Fertigstellung der Arbeit bedanken.

Ebenso danke ich meiner Betreuerin Dr. Iris Haug und Herr Andreas Eikelberg für die nette, freundliche und gute Zusammenarbeit, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinem Mann Marcus und meinen Eltern für die ständige Unterstützung und jegliche Hilfe, bedanken. Meinen Kindern (Nicolai, Celina und Samuel) danke ich für ihre Rücksichtnahme und die Geduld bei der Durchführung der Arbeit von ganzem Herzen.

## 10. Lebenslauf

# 11. Anhang

Nr.	Titel	Autor	Veröffentlichung	Journal	Evidenzlevel	Inhalt				
						Ethik-kommission	Einverständis-erklärung	Biobank-Sammlung	Biobank-Lagerung	Biobank-Versand von Proben und Daten
1	Guthrie cards in Republic of Ireland. Irish public would prefer legislation to protect Guthrie card archive rather than destroy it	J. Allen, P. McCarthy, E. M. Dempsey and J. O. Hourihane	2013	BMJ	IV		X		X	
2	Communication of results and disclosure of incidental findings in longitudinal paediatric research	Anastasova, V. Mahalatchiy, A. Rial-Sebbag, E. Anto Boque, J. M. Keil, T. Sunyer, J. Rousquet, J.	2013	Pediatr Allergy Immunol	III				X	
3	Children's consent to research participation: social context and personal experience invalidate fixed cutoff rules	Ashcroft R.E., Goodenough T., Williamson E., Kent J.	2003	The American Journal of Bioethics	Vb		X			
4	Tumour banks in pediatric oncology	J. Balaguer, A. Canete, E. Costa, S. Oltra, M. Hernandez and V. Castel	2006	Clin Transl Oncol	IV		X		X	X
5	Ethics and governance of a longitudinal birth cohort	Birmingham, K. Doyle, A.	2009	Paediatr Perinat Epidemiol	III		X			
6	Ethical aspects of human biobanks: a systematic review	D. Budimir, O. Polasek, A. Marusic, I. Kolcic, T. Zemunik, V. Boraska, A. Jeronjic, M. Boban, H. Campbell and I. Rudan	2011	Croat Med J	Ila		X	X	X	X
7	Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks	Cambon-Thomsen, A. Rial-Sebbag, E. Knoppers, B. M.	2007	Eur Respir J	III					
8	The feasibility and acceptability of collecting oral fluid from healthy children for anti-HCV testing	P. Chatziantazi, K. M. Roy, S. O. Cameron, D. Goldberg, R. Welbury and J. Bagg	2004	Arch Dis Child	IV		X	X		
9	Collections of human biological samples for scientific purposes. Why do current regulation need to be clarified and how?	D. Deplanque, G. Birraux, P. H. Berthoye and E. Postaire	2009	Therapie	Vb		X		X	X
10	Governing biological material at the intersection of care and research: the use of dried blood spots for biobanking	C. M. Douglas, C. G. van El, A. Faulkner and M. C. Cornel	2012	Croat Med J	Vb			X	X	
11	Retained human tissues: a molecular genetics goldmine or modern grave robbing? A legal approach to obtaining and using stored human samples	I. Ellis, G. Mannion and A. Warren-Jones	2003	Med Law	Vb		X	X	X	X
12	Do ethical guidelines give guidance? A critical examination of eight ethics regulations	Eriksson, S. Högglund, A. T. Helgesson, G.	2008	Camb Q Health Ethics	IV		X	X	X	X
13	Pediatric HIV BioBank: a new role of the Spanish HIV BioBank in pediatric HIV research	I. Garcia-Merino, N. de Las Cuevas, J. L. Jimenez, A. Garcia, J. Gallego, C. Gomez, D. Garcia and M. A. Munoz-Fernandez	2010	AIDS Res Hum Retroviruses	IV		X	X	X	X
14	Clarifying assent in pediatric research	N. A. A. Giesbertz, A. L. Bredenoord and J. J. M. van Delden	2014	European journal of human genetics : EJHG	Va		X			X
15	Ethical and legal aspects of placental/cord blood banking and transplant	Gluckman, E. Eurocord Network, Organisation	2000	Hematol J	Vb		X	X	X	X
16	Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective	Godard, B. Schmittke, J. Cassiman, J. J. Ayme, S.	2003	Eur J Hum Genet	III		X	X	X	X
17	Ethical protection in research: including children in the debate	Goodenough, Trudy Williamson, Emma Kent, Julie Ashcroft, Richard	2004	Researchers and their "subjects"	IV		X	X	X	X



Nr.	Titel	Autor	Veröffentlichung	Journal	Evidenzlevel	Inhalt				
						Ethik-kommission	Einverständiserklärung	Biobank-Sammlung	Biobank-Lagerung	Biobank-Versand von Proben und Daten
18	"What Did You Think about That?" Researching Children's Perceptions of Participation in a Longitudinal Genetic Epidemiological Study	Goodenough, Trudy Williamson, Emma Kent, Julie Ashcroft, Richard	2011	Children and Society	III		X	X	X	X
19	Ethics and biobanks	Hansson, M. G.	2009	Br J Cancer	III		X	X	X	X
20	Building on relationships of trust in biobank research	Hansson, M. G.	2005	J Med Ethics	Vb		X		X	X
21	For the safety and benefit of current and future patients	Hansson, M. G.	2007	Pathobiology	Vb		X		X	X
22	The ethics of biobanks	Hansson, S. O.	2004	Camb Q Healthc Ethics	Vb		X			
23	Views on data use, confidentiality and consent in a predictive screening involving children	Helgesson, G. Swartling, U.	2008	J Med Ethics	IV		X		X	X
24	Children, longitudinal studies, and informed consent	Helgesson	2005	Medicine, Health Care and Philosophy	Va		X	X	X	
25	What parents find important when participating in longitudinal studies: Results from a questionnaire	Helgesson, Gert Mats, G. Hansson, Johnny Ludvigsson, Ulrica Swartling, Ulrica	2010	Clinical Ethics	IV		X	X	X	
26	Biological sample collections from minors for genetic research: a systematic review of guidelines and position papers	K. Hens, H. Nys, J. J. Cassiman and K. Dierickx	2009	Eur J Hum Genet	II a		X	X	X	X
27	Genetic research on stored tissue samples from minors: a systematic review of the ethical literature	K. Hens, H. Nys, J. J. Cassiman and K. Dierickx	2009	Am J Med Genet A	Ila		X	X	X	X
28	Children, biobanks and the scope of parental consent	K. Hens, J. J. Cassiman, H. Nys and K. Dierickx	2011	Eur J Hum Genet	III		X	X	X	X
29	Children and biobanks: a review of the ethical and legal discussion	K. Hens, E. Levesque and K. Dierickx	2011	Human Genetics	III		X	X	X	X
30	Developing a policy for paediatric biobanks: principles for good practice	K. Hens, C. E. Van Et, P. Borry, A. Camborn-Thomsen, M. C. Cornel, F. Forzano, A. Lucassen, C. Patch, L. Tranebjærg, E. Vermeulen, E.	2013	Eur J Hum Genet	III		X	X	X	X
31	Human tissue samples for research. A focus group study in adults and teenagers in Flanders	K. Hens and K. Dierickx	2010	Genet Couns	IV		X	X	X	
32	The storage and use of biological tissue samples from minors for research: a focus group study	K. Hens, H. Nys, J. J. Cassiman and K. Dierickx	2011	Public Health Genomics	IV		X	X	X	X
33	An exploratory survey of professionals on the use of stored tissue samples from minors for genetic research	Hens, K. Snoeck, J. Nys, H. Cassiman, J. J. Dierickx, K.	2010	Genet Mol Res	IV		X		X	X
34	Risks, Benefits, Solidarity: A Framework for the Participation of Children in Genetic Biobank Research	K. Hens, H. Nys, J. J. Cassiman and K. Dierickx	2011	Journal of Pediatrics	Va		X	X	X	X
35	The return of individual research findings in paediatric genetic research	K. Hens, H. Nys, J. J. Cassiman and K. Dierickx	2011	J Med Ethics	Va		X	X	X	X

Nr.	Titel	Autor	Veröffentlichung	Journal	Evidenzlevel	Inhalt				
						Ethik-kommission	Einverständis-erklärung	Biobank-Sammlung	Biobank-Lagerung	Biobank-Versand von Proben und Daten
36	Biobanks: oversight offers protection	Hens	2014	Science	Vb		X	X	X	X
37	Broadening consent-and diluting ethics?	Hofmann, B.	2009	J Med Ethics	Va		X	X	X	X
38	Informed consent and the biobanking of material from children	Holm	2005	Genomics, society and politics	Vb		X	X		
39	Seeking consent to tissue banking: a survey of health professionals in childhood cancer	C. Jackson, M. Dixon-Woods, M. Tobin, B. Young, D. Heney and K. Pritchard-Jones	2009	Eur J Cancer Care (Engl)	IV		X		X	X
40	The Generation R Study Biobank: a resource for epidemiological studies in children and their parents	V. W. V. Jaddoe, R. Bakker, C. M. van Duijn, A. J. van der Heijden, J. Lindemans, J. P. Mackenbach, H. A. Moll, E. A. P. Steegers, H. Tiemeier	2007	European Journal of Epidemiology	III		X			X
41	Methodological and ethical issues in conducting qualitative research with children and young people: a literature review	Kirk, S.	2007	Int J Nurs Stud	III		X	X	X	X
42	The Human Tissue Act: implications for clinical biochemistry	M. F. Laker	2006	Ann Clin Biochem	Vb		X	X		
43	Engaging with children in research: Theoretical and practical implications of negotiating informed consent/assent	Lambert, V. Glacken, M.	2011	Nurs Ethics	III		X	X	X	X
44	Biobanking in rare disorders	Lochmuller, H. Schneiderat, P.	2010	Adv Exp Med Biol	Vb					X
45	A national registry for juvenile dermatomyositis and other paediatric idiopathic inflammatory myopathies: 10 years' experience; the Juvenile Dermatomyositis National (UK and Ireland)	Martin, N. Krol, P. Smith, S. Murray, K. Pilkington, C. A. Davidson, J. E. Wedderburn, L. R. Mascialoni, D.	2011	Rheumatology (Oxford)	IV		X	X	X	X
46	Comparison of participant information and informed consent forms of five European studies in genetic isolated populations	Janssens, A. C. Stewart, A. Pramstaller, P. Gyllenstein, U. Rudan, I. van Duin, C. M.	2010	Eur J Hum Genet	Vb		X	X	X	X
47	Accountability, Governance and Biobanks: The Ethics and Governance Committee as Guardian or as Toothless Tiger?	McHale, Jean	2011	Health care analysis : HCA : journal of health philosophy and	Va		X		X	X
48	Consent for childhood cancer tissue banking in the UK: the effect of the Human Tissue Act 2004	J. McHale, M. Habiba, M. Dixon-Woods, D. Cavers, D. Heney and K. Pritchard-Jones	2007	Lancet Oncol	Va		X	X	X	X
49	Ethics in studies on children and environmental health	D. F. Merlo, L. E. Knudsen, K. Mutusiewicz, L. Nabroj and K. H. Vahakangas	2007	J Med Ethics	Va		X		X	X
50	Scientific integrity: critical issues in environmental health research	Merlo, D. F. Vahakangas, K. Knudsen, L. E.	2008	Environ Health	Va		X	X	X	X
51	Children of the 90s II: challenges for the ethics and law committee	Mumford, S. E.	1999	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed	Vb		X		X	

Nr.	Titel	Autor	Veröffentlichung	Journal	Evidenzlevel	Inhalt				
						Ethik-kommission	Einverständis-erklärung	Biobank-Sammlung	Biobank-Lagerung	Biobank-Versand von Proben und Daten
52	Children of the 90s: ethical guidance for a longitudinal study	Mumford	1999	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999	Vb		X	X	X	X
53	Storage policies and use of the Danish Newborn Screening Biobank	B. Norgaard-Pedersen and D. M. Hougaard	2007	Journal of Inherited Metabolic Disease	Vb		X	X	X	X
54	Biological specimen banks in neonatal screening	B. Norgaard-Pedersen and H. Simonsen	1999	Acta Paediatr Suppl	Vb		X	X	X	X
55	Biobank research and ethics: the problem of informed consent in Polish biobanks	J. Pawlikowski, J. Sak and K. Marczewski	2011	Archives of Medical Science	IV		X			
56	Informed consent for cord blood donation. A theoretical and empirical study	Petrini, C. Farisco, M.	2011	Blood Transfus	IV		X	X	X	X
57	Collection, storage, and allogeneic use of cord blood: informed consent form used by the Italian biobank network	Petrini, C. Lombardini, L. Pupella, S. Nanni Costa, A. Grazzini, G.	2011	Biopreserv Biobank	Vb		X	X	X	
58	Common criteria among States for storage and use of dried blood spot specimens after newborn screening	C. Petrin, A. Olivieri, C. Corbetta, R. Cerone, G. D'Agnoles and A. Bompiani	2012	Ann Ist Super Sanita	Vb		X		X	
59	Ethical and legal considerations regarding the ownership and commercial use of human biological materials and their derivatives	Petrini, C.	2012	J Blood Med	Va		X	X	X	X
60	The Implementation of Directive 2001/20/EC into Belgian Law and the Specific Provisions on Pediatric Research	Wim Pinxten, Kris Dierickx	2008	European Journal of Health Law 15 (2008) 153-161	Vb	X	X	X		
61	Ethical principles and legal requirements for pediatric research in the EU: an analysis of the European normative and legal framework surrounding pediatric clinical trials	Pinxten, Dierickx, Nys	2009	Eur J Pediatr	Vb	X	X	X	X	X
62	Future of biobanks - bigger, longer, and more dimensional	Polasek, O.	2013	Croat Med J	Va		X	X	X	X
63	Research on leukaemia cells surplus to diagnostic needs in children	M. M. Reid	1994	J Med Ethics	Vb	X	X	X	X	X
64	Issues of patient consent: a study of paediatric high-dependency care	Rushforth, K. McKinney, P. A.	2005	Br J Nurs	Va		X		X	X
65	Paediatric biobanks: opinions, feelings and attitudes of parents towards the specimen donation of their sick children to a hypothetical biobank	Salvaterra, E. Locatelli, F. Strazzer, S. Borgatti, R. D'Angelo, G. Lenzi, L.	2014	Pathobiology	IV		X	X	X	X
66	Pediatric Biobanking: A Pilot Qualitative Survey of Practices, Rules, and Researcher Opinions in Ten European Countries	E. Salvaterra, R. Giorda, M. T. Bassi, R. Borgatti, L. E. Knudsen, A. Martinuzzi, M. Nobile, U. Pozzoli, G. P. Ramelli, G. I. Reni, D.	2012	Biopreservation and Biobanking	IV		X		X	
67	Towards a new era of tissue-based diagnosis and research	N. J. Sebire and M. Dixon-Woods	2007	Chronic Illn	Va	X	X	X	X	X

Nr.	Titel	Autor	Veröffentlichung	Journal	Evidenzlevel	Inhalt				
						Ethikkommission	Einverständiserklärung	Biobank-Sammlung	Biobank-Lagerung	Biobank-Versand von Proben und Daten
68	Consent to tissue banking for research: qualitative study and recommendations	C. Soto, C. Tarrant, K. Pritchard-Jones and M. Dixon-Woods	2012	Arch Dis Child	IV		X		X	X
69	The new Belgian law on biobanks: some comments from an ethical perspective	Sterckx, S. Van Assche, K.	2011	Health Care Anal	Vb		X		X	X
70	Attitudes to bioethical issues: a case study of a screening project	Stolt, U. G. Liss, P. E. Svensson, T. Ludvigsson, J.	2002	Soc Sci Med	IV	X	X	X	X	X
71	Information and informed consent in a longitudinal screening involving children: a questionnaire survey	Stolt, U. G. Helgesson, G. Liss, P. E. Svensson, T. Ludvigsson, J.	2005	Eur J Hum Genet	IV	X	X	X	X	X
72	Minors and informed consent: a comparative approach.	Stultiens, Borry	2007	Eur J Health Law. 2007 Apr;14	III		X	X		X
73	Parental authority, research interests and children's right to decide in medical research – an uneasy tension?	Swartling, Ulrica Helgesson, Gert G Hansson, Mats Ludvigsson, Johnny	2008	Dataset	IV		X		X	X
74	Split views among parents regarding children's right to decide about participation in research: a questionnaire survey	Swartling, U. Helgesson, G. Hansson, M. G. Ludvigsson, J.	2009	J Med Ethics	IV	X	X	X	X	X
75	Issues and experience around the Paediatric Register of Inflammatory Bowel Disease	Taylor, L. Casson, D. Platt, M. J.	2003	Arch Dis Child	Vb		X	X	X	X
76	Informed consent, and an ethico-legal framework for paediatric observational research and biobanking: the experience of an Italian birth cohort study	Toccaelli, V. Serino, L. Stazi, M. A.	2014	Cell Tissue Bank	III	X	X	X	X	X
77	Biobanks for non-clinical purposes and the new law on forensic biobanks: does the Italian context protect the rights of minors?	P. Tozzo, R. Pegoraro and L. Caenazzo	2010	J Med Ethics	V b			X		
78	Outstanding ethical-legal issues on biobanks. An overview on the regulations of the Member States of the Eurobiobank project	Martin Uranga, Amelia Concepción Martin Arribas, M. Jaeger, Cécile Posadas, Manuel	2005	Book chapter	Vb		X		X	X
79	Research ethics in the post-genomic era	Vahakangas, K.	2013	Environ Mol Mutagen	III	X	X		X	X
80	Opinions of Children about Participation in Medical Genetic Research	S. van der Pal...	2011	Public Health Genomics	IV		X	X		X
81	Child's assent in research: age threshold or personalisation?	Waligora, M. Dranseika, V. Piasecki, J.	2014	BMC Med Ethics	Vb	X	X			X
82	Regulating "higher risk, no direct benefit" studies in minors	Westra, A. E. Wilt, J. M. Sukhai, R. N. de Beaufort, I. D.	2011	Am J Bioeth	Vb		X	X	X	X
83	Competent for confidence at 12 years of age?	Wheeler, R.	2012	Arch Dis Child	Vb		X			

Nr.	Titel	Autor	Veröffentlichung	Journal	Evidenzlevel	Inhalt				
						Ethik-kommission	Einverständis-erklärung	Biobank-Sammlung	Biobank-Lagerung	Biobank-Versand von Proben und Daten
84	Children as means and ends in large-scale medical research	Williams G.	2012	bioethics	Vb		X	X		
85	Conducting research with children: The limits of confidentiality and child protection protocols	Williamson, Emma Goodenough, Trudy Kent, Julie Ashcroft, Richard	2005	Children & Society	Vb	X	X	X	X	X

## Fragebogen:

### 1 Umfrage SHARE, WP 7

#### Umfrage zu den Schwierigkeiten bei der Erforschung von seltenen Erkrankungen am Kind

Lieber Teilnehmer,

Es gibt 6000 bis 8000 unterschiedliche seltene Erkrankungen, in Europa sind etwa 30 Millionen Menschen von einer dieser Erkrankung betroffen. Aufgrund der Seltenheit jeder einzelner dieser Erkrankungen wäre es wünschenswert, Daten von Patienten auch aus anderen Ländern auswerten zu können, um sowohl Diagnostik als auch mögliche Therapieoptionen weiter zu entwickeln.

Dies ist momentan schwierig, da es in den verschiedenen Ländern unterschiedliche Gesetze und Regularien gibt. Daher gilt es bei der praktischen Umsetzung immer wieder Barrieren und Hindernisse zu überwinden. Gewünscht ist eine Zusammenarbeit, die nicht durch formelle oder bürokratische Barrieren erschwert oder gar blockiert wird.

Gemeinsame Richtlinien sollten eine länderübergreifende Zusammenarbeit erleichtern. In einem von der EU geförderten Projekt sollen diese Richtlinien erstellt werden, an denen sich die Forscher orientieren können. Experten zu den unterschiedlichen seltenen Erkrankungen haben Netzwerke entwickelt, um gemeinsame Fragestellungen und Probleme zu bearbeiten. Ziel dieser Initiative ist es, internationale Richtlinien zu verabschieden, die sowohl Patienten als auch ihre Familien schützen. Diese Richtlinien sollen aber auch multizentrische internationale Untersuchungen ermöglichen, um damit weitere Erkenntnisse zu gewinnen und diese den Patienten und Familien zu Gute kommen zu lassen.

Unsere mehrköpfige Arbeitsgruppe steht unter der Leitung von Priv. Doz. Dr. Jasmin Kümmerle-Deschner und würde gerne mehr über den Standpunkt von betroffenen und gesunden Kindern und deren Eltern erfahren.

Wir wären daher sehr dankbar, wenn du dir ein paar Minuten für die Beantwortung der folgenden Fragen Zeit nehmen könntest.

Deine Arbeitsgruppe

Bitte beantworten Sie folgende Fragen!			
Demographische Daten	In welchem Jahr bist du geboren?		
	Bisheriger höchster Schulabschluss?		
	Bist du männlich oder weiblich?	männlich <input type="radio"/>	weiblich <input type="radio"/>
	Hast du bereits Erfahrung mit klinischen Studien (z.B. bereits teilgenommen)	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
	Bist du grundsätzlich bereit an einer Studie teilzunehmen?	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
	Leidest du selbst unter einer chronischen/seltenen Erkrankung?	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
	Leidet jemand anderes in deiner Familie unter einer chronischen/seltenen Erkrankung?	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>

<i>Passendes bitte ankreuzen!</i>		Trifft zu	Trifft meistens zu	Trifft teilweise zu	Trifft meistens nicht zu	Trifft nicht zu	Keine Angabe möglich
Generelle Fragen	Erforschung von Erkrankungen im Kindesalter ist wichtig.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Forschung an Kindern soll nur dann durchgeführt werden, wenn diese nicht auch am Erwachsenen durchführbar ist.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Kindliche Proben und Daten sollen besonders und angemessen geschützt werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<b>An folgenden Proben darf deiner Meinung nach geforscht werden:</b>						
	Nur zu Forschungszwecken entnommene gewebsverletzende Proben (z.B. Biopsien)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nicht invasiv (nicht gewebsverletzend) entnommene Proben (z.B. Urin Speichel, Haare, Nägel,...).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nicht weiter verwertbares Gewebe, das ursprünglich zu diagnostischem Zweck entnommen wurde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nur zu Forschungszwecken entnommene Blutproben.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Um bei einer Studie teilzunehmen, muss der Studienteilnehmer (Proband) zuerst über diese Studie aufgeklärt werden (z.B. über Ziel der Studie, Risiken für den Probanden, Umgang mit Daten,...). Nach der Aufklärung darf der Studienteilnehmer entscheiden, ob er an dieser Studie mitmachen will oder nicht. Bei Studien an Kinder müssen auch die Eltern informiert werden, die dann letztendlich über die Teilnahme entscheiden.

Wie bewertest du hinsichtlich dieses informierten Einverständnisses folgende Aussagen:

<i>Passendes bitte ankreuzen!</i>		Trifft zu	Trifft meistens zu	Trifft teilweise zu	Trifft meistens nicht zu	Trifft nicht zu	Keine Angabe möglich
Wer und wie wird aufgeklärt	Die Teilnahme eines Kindes bei einer Studie ist nur nach vorherigem Einverständnis der Erziehungsberechtigten möglich.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Kinder sollen in den Aufklärungsprozess <b>nicht</b> einbezogen werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Sollte das Kind die Teilnahme in einer Studie ablehnen, soll dies von den Eltern und dem Forscher beachtet werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Die Aufklärung soll altersgerecht erfolgen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Die Aufklärung muss <b>nicht</b> schriftlich ausgehändigt werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Aufklärungsprozess	Den Eltern und dem Kind soll Zeit gegeben werden, ihre Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Die Zustimmung sollte sich nur auf diese eine Studie beziehen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Es ist sinnvoll auch die Zustimmung für zukünftige noch nicht bekannte Studien zu geben.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Die Zustimmung sollte für einen möglichst breiten Forschungsbereich bezüglich einer klar definierten Studie sein.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Bei der Aufklärung soll eine weitere Nutzung der Proben und Daten angesprochen werden und der Proband soll die Möglichkeit haben, bestimmte Forschung auszuschließen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Ein Widerruf der Zustimmung soll <b>nicht</b> jederzeit möglich sein.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Bei einem Widerruf sollen die bereits entnommenen Proben und Daten vernichtet werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reconsent und Rekontakt	Die Einverständniserklärung sollte direkt vom Kind bei Volljährigkeit erneut eingeholt werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Sollte an den gelagerten Proben/Daten weitere Forschung möglich sein, muss ein erneutes Einverständnis des Probanden eingeholt werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Kann der Proband für ein erneutes Einverständnis nicht erreicht werden, soll die Ethikkommission über die weitere Nutzung der Proben/Daten entscheiden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Weitergabe von Ergebnissen	Klinisch relevante Ergebnisse sollen an den Probanden bzw. seine Eltern weitergegeben werden, um eine Therapie einleiten zu können.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Klinisch <b>nicht</b> relevante Ergebnisse sollen nicht an die Eltern weitergegeben werden (z.B. genetische Veranlagung zu einer Erkrankung, die eventuell auftreten könnte, aber nicht vorbeugend behandelt werden kann.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Klinisch <b>nicht</b> relevante Ergebnisse können auf Wunsch an den aufgeklärten volljährigen Probanden weitergegeben werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Bereits entnommenes menschliches Gewebe wird häufig in sogenannten Biobanken gelagert. Diese Lagerung macht es möglich, dass weitere Forscher Zugriff auf das anonymisierte (personenbezogene Daten werden unkenntlich gemacht) Gewebe haben können und somit nicht überflüssiges Gewebe verworfen werden muss.

Wie bewertest du folgende Aussagen?

<i>Passendes bitte ankreuzen!</i>		Trifft zu	Trifft meistens zu	Trifft teilweise zu	Trifft meistens nicht zu	Trifft nicht zu	Keine Angabe möglich	
Sammmlung	Eine Lagerung von Proben/Daten ist nach vorherigem Einverständnis sinnvoll, da keine weiteren Studienteilnehmer rekrutiert werden müssen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Die Proben/Daten sollten nicht gelagert werden, weil sie nur für die spezielle Fragestellung benutzt werden sollen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Solch eine Biobank sollte zentral registriert werden, damit viele verschiedene Forscher auf bereits vorhandenes Gewebe zurückgreifen können und keine neuen Proben entnehmen müssen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Datenprotektion	Proben und Daten sollen sicher anonymisiert werden (personenbezogene Daten wurden unkenntlich gemacht).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Proben/Daten sollen zurück zu verfolgen sein (z.B. damit klinische relevante Ergebnisse übermittelt werden können und damit ein erneutes Einverständnis bei Volljährigkeit eingeholt werden kann).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Biobank	Für die Biobanken sollen allgemeingültige Regeln festgelegt werden (z.B. Datenschutz, Registrierung,...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	<b>Ein Zugriff auf die Proben/Daten von Forschern ist wünschenswert...</b>							
	...nachdem die Proben/Daten anonymisiert wurden (personenbezogene Daten wurden unkenntlich gemacht).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	...nachdem ein erneutes Einverständnis eingeholt wurde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	... wenn die Forschungsprojekte transparent für den Probanden nachvollziehbar sind.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	... nachdem eine Ethikkommission einen solchen Zugriff als sinnvoll betrachtet hat.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	... auch für Dritten (z.B. Versicherungsnehmer oder Arbeitgeber).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Die Möglichkeit einer Versendung der Proben/Daten soll bereits in der Einverständniserklärung festgelegt werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

Bei jeder Studie gibt es für den Probanden Risiken, aber auch einen Nutzen.

Wie bewertest du folgende Aussagen?

Passendes bitte ankreuzen!		Trifft zu	Trifft meistens zu	Trifft teilweise zu	Trifft meistens nicht zu	Trifft nicht zu	Keine Angabe möglich	
Nutzen	Forschung wird vor allem zum Dienst der Wissenschaft gemacht.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Forschung wird vor allem zum Nutzen weiterer Kinder (mit derselben Erkrankung,...) durchgeführt.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Forschung wird vor allem zum Nutzen des Studienteilnehmers durchgeführt.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Risiken	Die Risiken bei der Forschung am Menschen liegen v.a. beim Datenschutz (Privates Risiko).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Die Risiken bei der Forschung am Menschen liegen v.a. bei einer Stigmatisierung (einen Menschen aus bestimmten Gründen benachteiligen und herabsetzen, indem man ihn schlechter als andere Menschen behandelt.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Die Risiken bei der Forschung am Menschen liegen v.B.... (bitte Freitext einfügen!)							
	Es gibt kein Risiko, nur den Nutzen für weitere Patienten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	<b>Die Probeentnahme für eine Biobank:</b>							
	... sollte möglichst nicht invasiv sein (z.B. Haare, Urin,...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	... darf minimal invasiv sein (z.B. Blut)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	... sollte möglichst im Rahmen einer diagnostischen Untersuchung durchgeführt werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
... darf auch invasiv sein (z.B. Rückenmarkspunktion, Gewebeentnahme...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

Ein Forscher muss bisher in jedem Land (teils mehrere verschiedene) Ethikkommissionen befragen, die sehr unterschiedlich in ihrer Zusammensetzung und Arbeitsweise sind. Auch die formalen Bestimmungen einer Ethikkommission unterscheiden sich deutlich.

Daher ist es sehr mühsam für einen Forscher, eine Studie über seltenen Erkrankungen bei Kindern durchzuführen. Verbindliche Richtlinien bezüglich gesetzlicher Vorschriften und ethischen Aspekten sind gefordert.

<i>Passendes bitte ankreuzen!</i>		Trifft zu	Trifft meistens zu	Trifft teilweise zu	Trifft meistens nicht zu	Trifft nicht zu	Keine Angabe möglich	
Vereinheitlichung	Ich kenne mich mit den Aufgaben von Ethikkommissionen gut aus.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Die Forschung an Kindern mit seltenen Erkrankungen sollte europaweit vereinheitlicht werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Es ist sinnvoll <b>eine</b> zentrale Ethikkommission <b>pro Land</b> einzurichten, die dann länderspezifisch das Forschungsobjekt über kindliche Erkrankungen überprüft.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	<b>Was haltest du von dieser Idee eine Ethikkommission pro Land einzurichten, die länderspezifisch über Forschungsprojekte entscheidet, die in mehreren Ländern durchgeführt werden müssen?</b>							
	Diese Ethikkommissionen sollen in ihrer Zusammensetzung (Anzahl der Mitglieder und Art der Experten) vereinheitlicht werden (z.B. bei kindlichen Studien soll ein Pädiater mitentscheiden, ein Genetiker bei genetischer Forschung, mindestens ein Laie, ein Jurist,...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Die Beratung in dieser Ethikkommission darf so teuer sein, dass wichtige Forschung durch die Kosten verhindert wird.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Die Bearbeitungszeit der Ethikkommissionen soll befristet werden, um einen möglichst zeitnahes Votum der Ethikkommission zu gewährleisten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Hast du noch Anmerkungen oder gibt es sonst noch etwas in Bezug auf Forschung am Kind bei seltenen Erkrankungen, das du uns gerne mitteilen möchtest?

Anmerkungen	

Vielen Dank für deine Teilnahme an der Umfrage!

## **Empfehlungen:**

### **A: Grundlegendes Prinzip (Leitgedanke, Leitmotiv)**

**Empfehlung 1:** Forschung an Kindern sollte unterstützt werden, vor allem die Kooperation der Forscher, multizentrische Datensammlungen, -lagerungen und der Austausch von biologischem Material. Die Kooperation der Forscher ermöglicht neue Erkenntnisse bei kindlichen Erkrankungen und sichert die Weiterentwicklung der Therapie von Kindern mit seltenen Erkrankungen.

**Empfehlung 2:** Ermöglichung von Unterstützung (zusätzliche Unterstützung) pädiatrischen Forschern sollten Trainingsmöglichkeiten zur Forschung angeboten werden, sie sollten Zugang zu Praxisanleitungen, Beratungen und finanziellen Unterstützungen erhalten und es sollten zeitliche Richtlinien festgelegt werden, damit pädiatrische Forschung effektiv durchgeführt werden kann. Institutionelle Ressourcen für die Entwicklung von Forschungsprotokollen, Unterstützung bei Übersetzungen, Einreichen des Ethikantrags und Anleitung bei der Forschung sollten etabliert werden.

### **Empfehlung 3: Entsprechendes Gesetz als Rahmenbedingung**

Bisher existiert kein entsprechendes Gesetz zur internationalen Zusammenarbeit der Biobanken. Ein Rahmenwerk (WHO, ICH, EMA, FDA oder ähnliches) sollte verabschiedet werden, damit die rechtlichen und ethischen Hürden bei internationaler Forschung bewältigt werden. Es sollten einheitliche Richtlinien für den internationalen verbindlichen Versand von biologischen Proben festgelegt werden.

### **B: Empfehlungen für die Ethikkommission**

#### **Empfehlung 4: Zentrale Ethikkommission**

Jede multizentrische Studie bei Kindern soll von einer zentralen europäischen Ethikkommission überprüft werden. Jede zusätzliche Studie muss nochmals

national beraten werden und bedarf Ihrer Zustimmung. Die Überprüfung soll alle ethischen Aspekte unter anderem auch den Datenschutz erfassen.

### **Empfehlung 5: Standardisierung und Transparenz**

Für die Anträge europaweiter multizentrischer Forschungen am Kind sollte ein standardisiertes Antragsdossier, welches elektronisch an ein zentrales EU-Portal gesendet wird, geschaffen werden. Die Überprüfung der Ethikkommissionen sollte transparent und elektronisch verfolgbar sein.

### **Empfehlung 6: Zentrale Zuständigkeit**

Das zentrale EU-Portal soll zügig die Anträge auf die Einhaltung von formalen EU- Standards überprüfen. Jeder Antrag einschließlich Zeitfristen soll zentral überwacht werden. Die Anträge sollen an eine zentrale, nationale, federführende Ethikkommission überliefert werden, welche die pädiatrische Forschung und die Lagerung kindlicher Proben und deren spezifischen ethischen Aspekte überprüfen soll. Nach Zustimmung dieser federführenden Ethikkommission, sollen die anderen zentralen und nationalen Ethikkommissionen der betroffenen Mitgliedstaaten rasch über die Zustimmung der Teilnahme ihrer Nation beraten.

### **Empfehlung 7(1): Die Kompetenz der Mitglieder der Ethikkommissionen**

Jede nationale Ethikkommission für pädiatrische Forschung und Lagerung deren Proben sollte nach einheitlichen Standards vorgehen.

Mitglieder: Jede Kommission muss unabhängige Experten bezüglich der Forschung am Kind, Laien (nicht professionelle Vertreter von Patienten-/ Eltern-Organisationen oder der Gesellschaft) und falls erforderlich, solche mit speziellem Fachwissen (z.B. Humangenetiker), um spezifische Anforderungen zu überprüfen, vorweisen.

### **Empfehlung 7(2): Unterstützung und Übersichtlichkeit**

Ethikanträge: Jedes Komitee sollte Unterstützung, klare Anweisungen und Fortbildungskurse anbieten um die Forscher zu unterstützen.

Die Anweisungen und Anträge sollten in einer einfachen und allgemein verständlichen Sprache geschrieben sein.

Gebühren: Verwaltungsgebühren sollten ausschließlich bei nicht akademischer Forschung erhoben werden. Wenn diese erhoben werden, sollten die Gebühren kein Hindernis für die Forschung darstellen.

### **C: Pädiatrische Prinzipien**

#### **Empfehlung 8: Subsidiaritätsprinzip**

Eine Studie, die auf alle Altersgruppen übertragbare Ergebnisse liefert, sollte bevorzugt bei Erwachsenen durchgeführt werden.

#### **Empfehlung 9: Pädiatrischer Grundsatz**

Kinder sollten besondere Schutzvorkehrungen erhalten, wenn sie in Studien involviert werden, bei den Daten gespeichert und Proben gelagert werden.

### **D: Einverständnis in pädiatrischer Forschung**

#### **Empfehlung 10: Integration von Minderjährigen**

Das freiwillige und altersgerechte informierte Einverständnis muss von den gesetzlichen Vertretern und/ oder vom Minderjährigen je nach den internationalen Richtlinien (ICH, WHO, ...) eingeholt werden, bevor die Daten und Proben zu Forschungszwecken gesammelt werden. Die Minderjährigen sollten in den Prozess des Einverständnisses einbezogen werden. Diejenigen, die den vollständigen Umfang der Aufklärung adäquat verstehen und sich ihre eigene Meinung bilden können, sollten selbst über eine Zustimmung oder eine Ablehnung entscheiden dürfen.

#### **Empfehlung 11: Das Einholen des Einverständnisses**

Die Aufklärung des Kindes und der Erziehungsberechtigten soll altersgemäß, schriftlich und von einer kompetenten Person in der offiziellen Landessprache des Probanden erfolgen. Den Kindern und den Erziehungsberechtigten soll für die Zustimmung bzw. Ablehnung genug Zeit gegeben werden. Ein Rückzug des Einverständnisses soll jeder Zeit möglich sein.

### **Empfehlung 12: Die Breite des Einverständnisses**

Prinzipiell sollte das Einverständnis möglichst breit sein und zukünftige Studien bzw. die Möglichkeit zum Proben- und Daten-Austausch mit nationalen und internationalen Forschern ermöglichen. Ebenso soll dieses breite Einverständnis die Möglichkeit einer Kontaktaufnahme zum Einholen eines erneuten Einverständnisses beinhalten.

Um internationale Forschung zu ermöglichen, muss die Aufklärungen dringend international vereinheitlicht werden. Der Proband soll die Möglichkeit haben, einzelne Aspekte auszuschließen (z.B. Proben- und Datentransfer).

### **Empfehlung 13: Einholen eines erneuten Einverständnisses**

Die aufgrund des Alters noch nicht einverständnis-berechtigten Kinder sollen bei Erreichen der Volljährigkeit zum Einholen eines erneuten Einverständnisses kontaktiert werden. Die Forscher sollten sich bemühen die weitere Nutzung der Daten und Proben zu klären. Im Falle eines nicht Auffindens der Person sollte eine Ethikkommission über die weitere Nutzung entscheiden.

### **Empfehlung 14: Zufallsbefunde**

Die Forscher sollten sich mit den entsprechenden Experten austauschen und die Patienten bzw. dessen gesetzliche Vertreter über klinisch relevante Ergebnisse informieren. Sollte dieser Austausch, insbesondere von einem Teilnehmer oder seinen Eltern nicht gewünscht werden, ist dies ein Grund für einen Ausschluss aus der Studie.

## **E: Pädiatrische Daten- und Biobanken: Grundlegende Prinzipien**

### **Empfehlung 15: Grundstruktur der Bio- und Datenbanken**

Die Grundstruktur für kollaborative Daten- und Biobanken muss eine einheitliche Unternehmensführung beinhalten. Aspekte wie Transparenz, angemessener Zugriff auf Daten und Proben, aber auch die Eigentümerschaft, Veröffentlichungsrechte, Gebühren und der Austausch der Proben sollen definiert sein. Ebenso muss die Kompatibilität geprüft werden. Die Abkommen

zwischen den Forschern zu Daten- und Probenaustausch sollten sorgfältig ausgearbeitet und schriftlich festgehalten werden. Die Forscher sollten einen nachhaltigen Zukunftsplan entwickeln. Biobanken sollten zentral und elektronisch registriert sein.

#### **Empfehlung 16: Probensammlung**

Nicht invasive Probenentnahme sollte bei Kindern bevorzugt werden. Um eine hohe Qualität der Proben zu gewährleisten, soll ein standardisiertes Vorgehen (SOPs) bei der Entnahme, Verarbeitung, Lagerung und bei der Versendung der Proben definiert und eingehalten werden.

#### **F: Austausch von Daten und Proben**

##### **Empfehlung 17: Vereinheitlichung der Daten**

Kollaborative Datenbanken sollten verfügbare Mittel zur Vereinheitlichung von Daten etablieren, den Zugriff auf die Daten standardisieren, eine hohe Qualität und Dokumentation der Daten sichern und den Daten- Austausch regulieren.

##### **Empfehlung 18: Datenschutz**

Die Forscher sollten ein dem Stand der Technik entsprechendes Datenschutz-System einführen. Die Verschlüsselung der Daten und Proben sollte auch beim Widerruf der Zustimmung, Einholen einer erneuten Zustimmung und bei der Überbringung von klinisch relevanten Ergebnissen gewährleistet sein. Eine sichere Zuordnung der Proben und Daten muss etabliert werden.

##### **Empfehlung 19: Standardisierung vom Daten- und Probenaustausch**

Proben-Transport soll in standardisierten Verpackungen und mit standardisierter Kennzeichnung, Transfer-Dokumenten, Grenzvorschriften und Sendungsverfolgung erfolgen. In der Einverständniserklärung muss eine Zustimmung zum Datenaustausch gegeben worden sein.



## **G: Kommerzialisierung und Zugriff dritter Parteien**

### **Empfehlung 20: Gebühren und Leistungszuzahlungen**

Biobanken sollten etabliert werden, um medizinisches Wissen zu optimieren. Daher sollte die Verfügung der Proben und der Daten kostenlos sein; der Versand und die Prozesskosten sollten durch das anfordernde Forschungsteam gedeckt werden. Die Probanden und deren Eltern sollten keine Zahlungen erhalten.

### **Empfehlung 21: Zugriff dritter Personen**

Bevor Daten oder Proben an dritte Personen weitergegeben werden dürfen, muss eine Zustimmung einer Ethikkommission eingeholt werden. Regelmäßige Information über Biobanken an die Öffentlichkeit ist ein wichtiger Punkt, um öffentliches Vertrauen in die Forschung zu wecken.