

«Spender gefunden, alles klar!» Ethische Aspekte des HLA-Tests bei Kindern im Kontext der Stammzelltransplantation

Christoph Rehmann-Sutter, Sarah Daubitz und Christina Schües^a

^a Institut für Medizingeschichte und Wissenschaftsforschung IMGWF, Universität zu Lübeck

Zusammenfassung

Thema: Der Test auf HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger spielt eine Schlüsselrolle innerhalb des Handlungs- und Entscheidungsablaufs, der zu einer Blutstammzellspende durch ein Kind für ein Geschwister führt. Hämatopoietische Stammzellen können von Kindern aus dem Knochenmark oder aus dem peripheren Blut gewonnen werden. Die Transplantation kann eine lebensrettende Massnahme für eine wachsende Reihe von tödlichen Krankheiten des blutbildenden Systems darstellen. Dieser Beitrag behandelt die ethischen Implikationen des HLA-Tests, speziell seine Stellung im gesamten Kontext der Blutstammzellspende.

Methoden: Analyse von aktuellen Richtlinien und Sichtung der bioethischen Literatur; theoretische Überlegungen zum Handlungsablauf; qualitative Interviews mit betroffenen Eltern; Auswertung nach Grounded Theory und phänomenologischen Ansätzen; Diskussion ethischer Konsequenzen.

Ergebnis: Die Durchführung eines HLA-Tests ist nicht neutral, indem sie bloss abklärt, ob jemand ein «potenzieller Spender» ist. Die HLA-Typisierung selbst richtet die Entscheidung zur Spende je nach ihrem Ergebnis bereits aus: Ist ein Kind medizinisch als potenzielles Spenderkind getestet, dann steht die Entscheidung eigentlich schon fest. Es bzw. sein Körper *wird* für die Schwester oder den Bruder als therapeutische Hilfe zur Verfügung stehen. Der HLA-Test selbst ist eine Entscheidung, die nicht nur beinhaltet, dass man zu einer weiteren Entscheidung (über die Spende) zustimmt, sondern tendenziell bereits zur Transplantation, sofern der Test positiv ausfällt. Dies hat Konsequenzen für die Beschreibung und das Verständnis der zeitlichen Entwicklung der Verantwortungszusammenhänge in diesen speziellen familiären Konstellationen.

Einleitung

Ein Überblicksartikel der *European Group for Blood and Marrow Transplantation* zeigt, dass seit Mitte der 1970er Jahre in wachsender Zahl Stammzelltransplantationen bei Kindern von ihren Geschwistern durchgeführt werden. 2000–2002 waren es laut dieser Zählung europaweit insgesamt über 31 000 Transplantationen an Kindern, ein Teil davon von Geschwisterspendern [1]. Die Stammzelltransplantation ist eine riskante, aber erfolgreiche und wirksame Therapie bei einer Reihe von schweren, oft tödlichen Krankheiten des blutbildenden Systems. Seit der Einführung des immunsup-

primierenden Medikaments *Cyclosporin A* im Jahr 1980 sind die Erfolgchancen besser geworden [2]. Die bekanntesten, mit Stammzelltransplantation behandelbaren Krankheiten sind akute und chronische Formen der Leukämie, Fanconi-Anämie, Myelodysplasie, Lymphome und Thalassämien. Für viele dieser Krankheiten ist die Stammzelltransplantation die einzige mögliche kurative Behandlung.

Um abzuklären, ob für eine Stammzelltransplantation Spender und Empfänger zueinander passen, werden die Varianten des *Human Leukocyte Antigens* (HLA) getestet [3, 4]. Die Gene des HLA-Komplexes auf Chromosom 6 gehören zu den variabelsten Regionen des Genoms. Die körpereigenen HLA-Proteine werden auf der Zelloberfläche als Identitätsmerkmale präsentiert und gelten für das Immunsystem als Erkennungszeichen für «eigen» oder «fremd». Es wird getestet, welche HLA-Gene und Antigene eine Person geerbt hat. Nur wenn die HLA-Blutmerkmale von Spender und Empfänger zueinander passen (*matching up*), ist eine Transplantation von Geweben zwischen Spender und Empfänger möglich, ohne dass es zu Abstoßungsreaktionen kommt. In diesem Beitrag möchten wir die ethischen Aspekte des HLA-Tests im Kontext der pädiatrischen Blutstammzellspende zwischen Geschwisterkindern untersuchen.

Wenn ein erkranktes Kind nur noch mit einer Stammzelltransplantation therapiert werden kann, dann werden üblicherweise die Blutmerkmale der Familienmitglieder getestet, um zu klären, ob eines von ihnen als Spender *medizinisch* in Frage kommt. Diese HLA-Tests werden also auch bei Kindern eingesetzt, um zu sehen, ob sie als Spender von Blutstammzellen für ihre kranke Schwester oder ihren kranken Bruder in Frage kommen [1]. Da die HLA-Merkmale durch beide Elternteile vererbt werden, kommt ein Geschwisterkind wahrscheinlicher in Frage als ein Elternteil, nämlich mit einer Chance von 25%. Es ist medizinisch auch möglich, HLA-Tests nach einer In-vitro-Fertilisation bereits am Embryo durchzuführen, um für ein krankes Geschwister ein «Retterkind» auszuwählen [5].

Die für eine Transplantation begehrten Blutstammzellen befinden sich im Knochenmark oder können durch Mobilisierung auch im peripheren Blut gefunden werden. Knochenmark wird unter Vollnarkose durch eine Punktion des Beckenkamms gewonnen. Periphere

Blutstammzellen werden nach einer 4–6 Tage langen Mobilisierung durch ein Zytokin (G-CSF) durch einen Blutfilterungsprozess (*Apharese*) gesammelt. Kinder werden seltener dieser Prozedur ausgesetzt: Ihre Venen können für die notwendigen Kanülen zu dünn sein, was einen zentralen Venenkatheter erforderlich macht; Langzeitdaten über die Wirkung von G-CSF fehlen; Knochenmark ist bei angeborenen Krankheiten die bessere Stammzellquelle; das Stillsitzen über mehrere Stunden ohne Narkose ist für kleine Kinder kaum möglich. Pro Kilo Körpergewicht kann bei der Knochenmarkentnahme maximal etwa 20 ml Knochenmark-Blut-Gemisch entnommen werden.

Die HLA-Tests waren zuerst antikörperbasierte serologische Untersuchungen, zunehmend werden aber genauere Methoden der Zelltypisierung, Gensequenzierung oder Gentyppisierung angewandt [6]. Sie können routinemässig anhand einer Blutprobe in einem dafür eingerichteten Labor vorgenommen werden. Der Test nützt dem getesteten Kind nichts, schadet ihm aber auch nicht – abgesehen von der Störung durch die Blutabnahme. Die Ergebnisse des HLA-Tests spielen eine Schlüsselrolle innerhalb eines Entscheidungsablaufs, der zur Blutstammzelltransplantation von diesem Kind führen kann. Diese EntnahmeprozEDUREN sind für das Spenderkind mehr als minimal belastend und tragen nicht zu vernachlässigende medizinische Risiken mit sich. Für die betroffenen Familien ist die Situation existentiell belastend und komplex. Sie leben mit der Krankheit des Kindes, mit der Sorge, mit Ängsten, aber auch mit der letzten Hoffnung. In der Schweiz wird die Stammzelltransplantation vom Transplantationsgesetz im Art. 13 geregelt, in Deutschland vom Transplantationsgesetz in § 8a mit Verweis auf das Familiengericht und das Bürgerliche Gesetzbuch.¹ In beiden Ländern ist die kindliche Stammzelltransplantation auf Verwandte ersten Grades eingeschränkt. Das Transplantationsgesetz beider Länder lässt die Spende von nachwachsendem Gewebe von minderjährigen Kindern unter bestimmten Bedingungen zu, zu denen medizinische Vorgaben, Mitspracherecht der minderjährigen Person, sowie Aufklärung und stellvertretende Einwilligung der Erziehungsberechtigten gehören. Abhängig vom Alter des Kindes wird, wie in der Literatur allgemein gefordert, das Kind möglichst weitgehend in den Entscheidungsablauf einbezogen. Aber es kommen heute auch Transplantationen von Spenderkindern vor, die erst ein Jahr alt sind und keineswegs in der Lage sind zuzustimmen (*assent*) oder einzuwilligen (*consent*). Der Fall «Elodie und Noah» wurde in der Schweiz um 2005 in den Medien bekannt, in dem das Retter-

kind Elodie bereits als Einjährige Knochenmark spendete, nachdem aus der Nabelschnur zu wenig Stammzellen zu gewinnen waren [7].

Wenn Ärzte eine Therapie mit Blutstammzellen vorschlagen, dann liegt entweder eine schwere chronische oder eine tödlich Krankheit des blutbildenden Systems vor. Der Test, wer von der Familie medizinisch als Blutstammzellspender in Frage kommt, ist ein Schritt auf dem Weg hin zur Transplantation. Wir möchten nun klären, welche Bedeutung der HLA-Test innerhalb des Entscheidungsablaufs und im Transplantationsprozess im Hinblick auf eine intra-familiäre Stammzelltransplantation hat. Dazu stellen wir theoretische Überlegungen an und stellen Ergebnisse aus einer qualitativen empirischen Pilotstudie mit betroffenen Familien vor.

1. HLA-Tests als besondere Gentests

Es gibt unseres Wissens bisher noch keine Publikation, die sich speziell mit der nicht-medizinischen Rolle und den psychosozialen Implikationen des HLA-Tests bei Kindern aus einer ethischen Perspektive auseinandersetzt. Die Gesetze über Gewebetransplantationen von Minderjährigen weisen weder explizit noch implizit auf die vorgängige HLA-Typisierung hin. Sie gehen von dem körperlich passenden potenziellen Spender aus und setzen dann die Bedingungen für die Gewebespende von Minderjährigen fest, die als eine nichtindizierte und nichttriviale, fremdnützige medizinische Intervention gelten muss und deshalb speziell rechtfertigungsbedürftig ist [8].

Opel und Diekma haben in einer Falldiskussion von 2006 darauf hingewiesen, dass die Spende von Knochenmark in bestimmten Familienkonstellationen dazu führen kann, «to exceed an acceptable level of risk for a nonvoluntary minor» [9, S. 216]. Es sollte deshalb eine minimale Anforderung sein, die Situation und die Befindlichkeit des Kindes ausführlich medizinisch und psychologisch abzuklären. Ziele dieser Abklärung sollten sein: (i) eine hinreichende Gewissheit, dass das Kind durch die Spende keinen Schaden erleiden wird, (ii) sicherzustellen, dass das Kind fühlt, dass es selbst einen Anteil an der Entscheidung hat – «that he or she has some choice in the decision». Diese Abklärung soll idealerweise *vor* der Bestimmung der Gewebekompatibilität erfolgen, um Kinder auszuschliessen, die möglicherweise aus sozialen oder psychologischen Gründen als Spender nicht in Frage kommen. Ist ein Kind erst als potenzieller Spender getestet, dann wird es für das Kind oder ein Elternteil fast unmöglich, sich dem Druck dieses Wissens zu entziehen und gegen eine Spenden- teilnahme zu entscheiden (S. 217). Diese Situation wird aus dem besprochenen Fall besonders deutlich, wo es um die mögliche Spende der 9-jährigen Schwester für ihren 15-jährigen Bruder geht, der an akuter myelogener Leukämie erkrankt ist. Der Bruder sass zum betref-

¹ In Deutschland regelt das Transplantationsgesetz (TPG) die Knochenmarkspende: (<http://dejure.org/gesetze/TPG/8a.html>); die periphere Blutstammzellspende wird durch das Transfusionsgesetz (TFG) geregelt, das aber keinen gesonderten Passus für minderjährige Personen vorsieht. Für die Schweiz gilt: Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen, Art. 13 zum Schutz urteilsunfähiger und minderjähriger Personen (http://www.admin.ch/ch/d/sr/810_21/a13.html).

fenden Zeitpunkt wegen wiederholten sexuellen Übergriffen auf seine Schwester in einem Jugendgefängnis ein. Das Mädchen war somit gleichzeitig das Opfer und die einzige mögliche Spenderin. Dem HLA-Test kommt aus der Perspektive des Mädchens eine entscheidende Rolle zu, nämlich abzuklären, ob es überhaupt spenden *könnte*. Im besprochenen Fall wurde der Test im Rahmen einer Gesamtabklärung der familiären Situation und der Suche nach einem nichtverwandten Spender sechs Wochen nach der Krankheitsdiagnose vorgenommen. Indem Opel und Diekma auf die Bedeutung des Zeitpunktes der psychologischen Begutachtung in diesem Fall hingewiesen haben, zeigen sie auch die Bedeutung des HLA-Tests: Wenn er positiv ausfällt, kann erstens eine Lage entstehen, in der sich die potenzielle Spenderin dazu gedrängt sieht, der Spende zuzustimmen. Denn ist sie erst als potenzielle Spenderin gefragt, dann hängt das Leben ihres gewalttätigen Bruders scheinbar von ihr ab und nicht mehr nur von seiner Krankheit. Somit wird, zweitens, durch die HLA-Typisierung dem potenziellen Spender oder der potenziellen Spenderin eine neue Bedeutung verliehen: Sie/er wird zum *einzigsten* oder zum *besten Lebensretter*, was ihn oder sie (bzw. die stellvertretenden Erziehungsberechtigten) zur scheinbar *einzigsten richtigen* Entscheidung drängt. Drittens sind der HLA-Test und die Entscheidung zur Spende so aneinander gekoppelt, dass sich die Frage stellt, ob die Beurteilung der Familienkonstellation und eine Mitspracheunterstützung des Kindes durch eine psychologische Betreuung schon *vor* dem HLA-Test beginnen sollte.

Die Unterstützung der gesamten Familie im Falle der medizinischen Notwendigkeit einer Blutstammzellspende wird diskutiert. Wenn von Ärzten als eine (letzte) mögliche Therapie die Blutstammzelltherapie vorgeschlagen wird, dann sind die Eltern sowohl mit einem schwerkranken Kind als auch mit der Aussicht, ein gesundes Kind zu verletzen, konfrontiert. Sie tragen letztendlich die Last dieser Entscheidung. Die *American Academy of Pediatrics* (AAP) hat in ihrem auch in Europa beachteten *Policy Statement* 2010 [10] deutlich darauf hingewiesen, dass ein «Donor Advocate» eingesetzt werden soll, um den Eltern zu helfen, die Situation nicht nur aus der Perspektive des potenziellen Empfängerkindes zu betrachten, sondern auch die Risiken und Nutzen für ihr gesundes Kind, das Stammzellen spenden könnte, abzuschätzen. Der *Spenderanwalt* sollte laut AAP von Anfang an involviert werden, «starting with the decision about whether the minor should undergo HLA testing» [10, S. 398]. Diese Aussage anerkennt die Bedeutung des HLA-Tests innerhalb eines komplexen und zusammenhängenden Entscheidungsablaufs, der nicht erst nach dem HLA-Test beginnt, sondern *vor* diesem einsetzt. Der HLA-Test gehört zur Entscheidung zur Transplantation dazu, insofern ein negatives Ergebnis die Spende medizinisch unmöglich macht und ein positives Ergebnis zur Spende drängt. Somit ist die HLA-Typisierung

im Hinblick auf ein Ja oder Nein zur Spende nicht neutral.

Die AAP hat 2013 neue Empfehlungen über «Genetic Testing and Screening of Children» publiziert [11, 12]. Es ist bemerkenswert, dass die HLA-Tests darin neben diagnostischen Tests, Neugeborenen-Screening, Carrier-Tests, prädiktiven genetischen Tests, Tests im Rahmen von Adoptionen, dem Offenlegen von Testergebnissen und den Internet-Genests als eine der verschiedenen Formen von genetischen Tests bei Kindern behandelt werden. Dieses neue Statement über Genests an Kindern wiederholt die Position, dass *vor* der HLA-Testung eine sorgfältige Erkundung über die psychosozialen, emotionalen und körperlichen Implikationen stattfinden muss. Ein *donor advocate* oder eine Person, die einen ähnlichen Prozess unterstützt, soll von Anfang an eingesetzt werden, um der Familie beratend beizustehen und um die Interessen des Kindes zu schützen (§ 11).

In den gesetzlichen Vorschriften und in der sonstigen Literatur zur Ethik der Stammzelltransplantation wird dem HLA-Test wenig oder gar keine Beachtung geschenkt [13–17]. Letztendlich wird er nur als ein notwendiger Schritt auf dem Weg zur Entscheidung für die Transplantation betrachtet. Es ist ein Schritt, der theoretisch eine Wahl für oder gegen die Spende ermöglicht und *nach sich zieht*. Praktisch scheint es aber – das zeigen auch Interviews –, dass die Transplantation fast selbstverständlich durchgeführt wird, wenn der blutkompatible Spender gefunden ist. Die theoretische Sicht steht einer praktischen Erfahrung gegenüber. Theoretisch ist es so, dass *nur wenn* das Blut eines Kindes kompatibel ist, überhaupt entschieden werden kann und muss, ob es dem Kind in der gegebenen Situation zumutbar ist, einer Stammzellentnahme unterzogen zu werden oder nicht, oder ob man im ablehnenden Fall die unter Umständen ergebnislose und zeitaufwendige Suche nach einem anonymen Fremdspender aus der Spenderdatei in Kauf nimmt.

Der HLA-Test wird in der bisherigen Literatur als genetischer Test verstanden, aus dem in bestimmten Situationen, die nicht vom getesteten Kind abhängen, entscheidungsrelevante Informationen resultieren, die für das getestete Kind wesentliche Folgen haben: Es könnte der potenzielle Spender sein. Die Entscheidungsmöglichkeit zur HLA-Typisierung ist aber die Antwort auf die Möglichkeit der Blutstammzelltherapie und der Auftakt eines kohärenten Ablaufs der pädiatrischen Transplantation. Aus der Perspektive des Spenderkindes beginnt dieser Ablauf mit der Entscheidung zum Test aufgrund der Möglichkeit einer Transplantation und endet mit der Nachuntersuchung nach der Transplantation. Undeutlich bleibt, welche besondere Rolle dem HLA-Test aus der Sicht der Beteiligten innerhalb dieses Ablaufs zukommt. Welche Bedeutung hat der HLA-Test für die Eltern, für das kranke Kind und für das als Spenderkind möglicherweise in Frage kommende Kind? Welche Rolle hat der HLA-Test für andere

Geschwister, die dann möglicherweise nicht in Frage kommen? Wird durch die Entscheidung zum HLA-Test die Entscheidung zur Spende vorweggenommen?

2. Empirische Hinweise aus drei Familien

Um Hinweise zu gewinnen, wie Eltern über diese Frage denken und wie sie die Spendensituation für ihr Kind empfanden, sind empirische Untersuchungen mit Betroffenen durchgeführt worden. In einer qualitativen Pilotstudie haben wir bisher drei Elternpaare befragt, weitere sind geplant. Mit Hilfe von Methoden der Grounded Theory und interpretativen phänomenologischen Analyseansätzen möchten wir die Auskünfte der Eltern auswerten und relevante Aspekte in ethische Überlegungen einfließen lassen.²

Die Studie ist retrospektiv angelegt und es wurden narrative, semistrukturierte Interviews in den Familien geführt. Die Eltern wurden durch ihre behandelnden Ärzte kontaktiert und konnten sich bei uns mit der Bitte um Kontaktnahme für ein Interview melden. Die Eltern wurden getrennt gesprochen und gebeten, zunächst ihre Erfahrungen und Ansichten zum gesamten Transplantationsprozess zu erzählen. Wenn sich weitere Fragen ergaben oder bestimmte, vorher als für das Projekt von besonderem Interesse identifizierte Themenbereiche noch nicht abgedeckt waren, wurden diese durch Rückfragen vertieft. Die Familien wurden nach Abschluss der Behandlung gesprochen. Die Transplantation lag bei der ersten Familie 5 Jahre zurück, bei der zweiten 3 Monate und bei der dritten 6 Monate. Die Empfängerkinder waren zum Zeitpunkt der Interviews gesund oder auf dem Wege zur Genesung. Ziel der Pilotstudie ist es, für eine grössere Studie eine geeignete qualitative Forschungsmethodik zu etablieren und auszutesten, wo ihre Grenzen und Schwierigkeiten liegen. Darüber hinaus sind auch die in der Pilotstudie erfassten Erfahrungen der Familien als solche schon aufschlussreich und für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit relevant. Alle Gespräche dauerten zwischen 20 und 90 Minuten, wurden mit einem Diktiergerät aufgezeichnet und komplett transkribiert. Die Analyse wurden in der Arbeitsgruppe besprochen. Im Folgenden werden die Ergebnisse vorgestellt, die sich auf die HLA-Tests und den Kontext einer Knochenmarktransplantation (KMT) beziehen.

Alle drei Elternpaare berichteten, dass ihnen von Seiten der medizinischen Institutionen vermittelt worden sei, sie hätten grosses Glück gehabt, da es sich bei einem Geschwisterkind um einen jederzeit verfügbaren Spender handle. Es gebe Hinweise darauf, dass eine passende familiäre Spende leichte therapeutische Vorteile habe, weil davon auszugehen sei, dass weit mehr als die getesteten HLA-Varianten übereinstimmen und

somit das Risiko für die gefürchtete Graft-versus-Host-Reaktion sinkt. Das entspricht dem aktuellen Wissensstand [19, 20]. Allerdings gibt es auch Stimmen, die sagen, dass die weit häufigste Todesursache bei Leukämien, das Rezidiv, nach Stammzellspenden durch gematchte *Nichtverwandte* seltener auftritt [21, 22].

Die erste Familie ist zum Zeitpunkt der HLA-Typisierung fünfköpfig. Der mittlere Sohn der Familie ist 5 Jahre alt und leidet an einer Form der T-ALL. Sowohl seine 8 Jahre alte Schwester als auch sein 2½ Jahre alter Bruder kommen nach der Typisierung zunächst als Spender in Betracht. Intern entscheiden die Eltern, dass der jüngere Bruder Knochenmark spenden soll, weil sie denken, dass sie ihm im Todesfall des erkrankten Bruders später alles in Ruhe erklären könnten. Doch als die Ärzte einen gewissen Vorteil bei der älteren Schwester sehen, wird diese gefragt und nachdem sie erst ablehnt, will sie nach einem weiteren erklärenden Gespräch ihrem Bruder unbedingt helfen und spenden.

Wie im folgenden Fall geschildert wird, ist nicht immer vorher klar, welche Konsequenzen die HLA-Typisierung haben kann. Wie der Vater der Familie es beschreibt, wolle man nicht an das Schlimme, das passieren kann, denken und erst nachdem die Spende gut verlaufen sei, aufatmen und dankbar sein, dem Spenderkind nicht erklären zu müssen, dass es nicht an seinem Knochenmark gelegen habe, dass das Geschwister gestorben sei. Auf die Frage, wann eine KMT in Betracht gezogen worden sei, antworten die Eltern:

«[...] Also da war auch so eine kleine Unsicherheit. Ist er nun wirklich nicht zurückgegangen mit der Krebsproduktion, oder konnte das nur nicht richtig abgelesen werden? Also es war so alles fragwürdig. Und dann hat man gesagt, man sollte eben eine Knochenmarktransplantation in Betracht ziehen, wenn denn ein Familienspender in Frage kommt. Ein Fremdspender hätte man sich das nochmal überlegt. Halt nur, wenn einer aus der Familie passt und dadurch habe ich das, glaube ich, auch alles gar nicht SO ernstgenommen. Also, ich habe dann gedacht: <Na ja, dann gucken wir jetzt mal, ob einer passt oder nicht.> Und richtig verstanden, was das bedeutet, dass jemand aus der Familie passt, habe ich dann erst, als es soweit war. Als die Ergebnisse kamen, da hatte sich nämlich die ganze Station gefreut, weil beide Geschwisterkinder infrage kamen als Spender. Und die meinten alle, das ist wie ein Sechser im Lotto.» (Mutter, Familie 1)

«[...] die einzige Sache möglich ist ein Transplantation. So. Knochenmarktransplantation. Muss unterschreiben das, weil so, das war so, muss unterschreiben die Papier und so [Anm: Aufklärungs- und Einwilligungsbögen für alle medizinischen Eingriffe] und wenn was passiert sowieso, die Krankenhaus geht raus und das ist unsere Entscheidung. Aber ich finde sowieso, für mich das war einfach so, es gibt keine... wenn Chemotherapie funktioniert gar nicht,

² Für den Zusammenhang von empirischen und normativen Aspekten vgl. [18].

wir muss was andere machen. Das heisst Transplantation natürlich. Es ist keine Frage: <Was willst du jetzt?> Ich kann unterschreiben. Natürlich wir unterschreiben das. Aber die Problem, was kann passieren, wenn das nicht, wenn das nicht funktioniert. Aber so was, keine Leute denkt das.» (Vater, Familie 1, Nicht-muttersprachler)

Die nächste Familie hat zwei Söhne. Der grössere, 6 Jahre alte Bruder, hat ebenfalls eine Form der ALL, diesmal allerdings eine Untervariante, die ausschliesslich mit einer Knochenmarktransplantation geheilt werden kann. Der jüngere Bruder ist 3 Jahre alt und passt von seinen HLA-Merkmalen her. In den Interviews wurde thematisiert, dass sie die Entscheidung über die HLA-Typisierung selbst auch nicht bewusst getroffen hätten. Der Automatismus der Krankenhausabläufe sieht beim Bekanntwerden des Misserfolges der bisherigen Therapie vor, dass die gesamte gesunde Restfamilie sich testen lässt. Die Frage, ob denn die Kinder auch wollen, oder ob die Eltern sich vorstellen könnten, ihre Kinder spenden zu lassen, wird nicht gestellt, und nach dem positiven Testergebnis wird ein Termin für die Spende vereinbart. Gefragt, ob sie vorher noch Zeit eingeräumt bekommen hätten, um zu entscheiden, ob ihr Sohn spenden solle, antwortet die Mutter:

«Ja... also wir hatten eigentlich... eigentlich gar keine Wahl (lacht). Das war so vorgegeben. <Ja und jetzt muss er das haben und jetzt prüfen wir sie alle und ah, der passt, super. Weiter geht's.> Also da war nicht gross irgendwie...» (Mutter, Familie 2)

Und auf die Frage, ob weitere Handlungsoptionen in Erwägung gezogen wurden, oder ob klar gewesen sei, dass der Bruder spende, antwortet sie:

«Ja, also im Grunde haben die alle gesagt: <Ah, super! Spender gefunden – alles klar.> Und warum sollen wir jemand Fremdes nehmen, wenn... wenn wir jemanden haben? (lacht)» (Mutter, Familie 2)

Bei der dritten Familie leidet die jüngere Tochter seit ihrer Geburt an einem Immundefekt namens HLH, der in ihrem Fall ohne Knochenmarktransplantation innerhalb kurzer Zeit zum Tode geführt hätte. Im Alter von nicht einmal 5 Monaten erhielt sie das rettende Knochenmark ihrer 4-jährigen Schwester. In dieser Familie beurteilen die beiden Elternteile die Therapie- und Krankenhausabläufe sehr unterschiedlich. Die Mutter war sehr besorgt. Sie sagte, sie hätte seit der Diagnosestellung recherchiert, welche Therapien sich prognostisch wie auswirken würden. Der Vater vertraute den Ärzten vollkommen und wollte nicht zu viel über Nebenwirkungen und Risiken wissen, um sich nicht unnötig beunruhigen zu lassen. Die HLA-Typisierung wurde vereinbart. Als sich dann die ältere Schwester als geeignete Spenderin herausstellte, war die Mutter zunächst skeptisch gegenüber der Bedeutung dieses Testresultats für ihr gesundes Kind. Ihr Mann beschwichtigte sie und gemeinsam beschlossen sie, dass ihr Kind spenden solle. Auf die Frage nach der

Entscheidungsfindung, ob die Schwester spenden solle oder nicht, antwortete sie:

«Nee. Die Frage hat sich uns, oder die Frage hat uns auch keiner gestellt so richtig [...] Und als es dann feststand, dass sie passt, hat uns keiner gefragt: <Wollen Sie das jetzt auch, oder lieber nicht?> Nee. Das stand einfach fest, dass das so gemacht wird, weil das für Luise [das kranke Kind, Anm.] eben die bestmögliche Variante ist.» (Mutter, Familie 3)

Anders als bei den anderen beiden Familien wollte die ältere Schwester aber partout nicht spenden. Zum Teil bezogen die Eltern ihre Ablehnung auf die möglicherweise nicht ganz kindgerechten Erklärungen der Knochenmarkentnahme und der Dringlichkeit der Vorgänge, mit denen sie sich schwer getan und etwas allein gelassen gefühlt haben.

«Ja, das war schwierig. Und da haben wir auch eigentlich gedacht, dass wir da mehr Unterstützung bei kriegen würden, haben wir aber irgendwie gar nicht. [...]» (Mutter, Familie 3)

Dennoch steht für alle fest, dass die Schwester spenden wird. Am Ende darf sie sich ein Spielzeug aussuchen, das sie als Dankeschön bekommt. Der Vater gibt zu, dass er nicht ganz genau wusste, wie eine Knochenmarkentnahme funktioniere; er sei sich aber trotzdem sicher gewesen, dass seine Tochter spenden wird:

«Dann auf einmal wurde gesagt, dass es ein Gendefekt ist, der nur mit 'ner Knochenmarktransplantation heilbar ist, wobei ich persönlich noch nie gewusst hätte, was ne Knochenmarktransplantation ist... Also man hört das zwar immer, aber was das so ist, oder was damit zusammen hängt – keine Ahnung. Und dass es gut wäre, wenn das Geschwisterkind spenden könnte und dass wir uns da doch mal überprüfen lassen sollten, ob sie in Frage kommt. Wobei ich bin auch so ein Mensch, ich mach mir da keine Gedanken da drüber. Ich hatte da gedacht, wir könnten uns alle mal testen lassen, ob wir infrage kommen und die Chancen sind gleich. [...] Ja, haben wir das gemacht, haben gar nicht so viel dem beigemessen und als dann auf einmal rauskam, sie kommt als Spenderin infrage und die Spende ist ne sehr gute Spende, hab ich persönlich gedacht: <Ja. Gut.> Was das letztendlich jetzt nach 'nem dreivierteil Jahr für ein Riesenglück war, das konnte man damals überhaupt nicht fassen, ich zumindest nicht. Ich habe das so hingenommen, als wenn man sagen wollte: <Tja, hat ganz gut gepasst.> Oder... Im Nachhinein ist es natürlich so, dass man sagt: <Das... das ist so enorm, das wird man wahrscheinlich niemals wieder haben – so ein Glück oder so Zufall, dass das eben so ist.>» (Vater, Familie 3)

Die empirische Basis dieses Papers ist zu klein, um allgemeine Aussagen darüber gewinnen zu können, was Eltern *typischerweise* erleben und wie sie die erlebten Situationen als Entscheidungssituationen strukturieren. Doch die exemplarischen Berichte aus den drei familiären Kontexten ergeben bereits Hinweise auf die

Struktur der von den Eltern in dieser Situation erlebten moralischen Problematik. Eine grössere Studie könnte dies weiter differenzieren.

3. Auswertung

Die Interviews bestätigen, dass der HLA-Typisierung im psychosozialen und medizinischen Prozess, der zur Transplantation führt, eine entscheidende Rolle zukommt. Wer sich testen lässt, wird als spendewillig vorausgesetzt. Idealerweise wird vorher abgeklärt, ob alle Familienmitglieder im Falle einer HLA-Kompatibilität auch wirklich bereit wären, zu spenden. Wenn es heisst, man würde nur «geeignete» Spender testen wollen, schliesst dies alle kranken, ablehnenden und zu kleinen Kinder aus. Die Kinder werden so gut es geht in die Entscheidungsfindung eingebunden. Ob ein Geschwisterkind medizinisch zu klein ist, hängt u.a. vom Gewicht des Empfängers ab, denn es wird ein gewisses Volumen an Knochenmark benötigt, um einen Therapieerfolg zu ermöglichen. Der Spender kann also auch ein Jahr alt sein, wenn sein krankes Geschwister nicht wesentlich älter ist. Einwände gegen eine Spende werden aber eher bei grösseren Kindern akzeptiert. Wie oben beschrieben (Familie 3), wird kleineren Kindern gut zugeredet oder es werden grosszügige Geschenke als Belohnung für ein *Ja* versprochen.

Das Alter der potenziellen Spender, die Dringlichkeit der Therapie für den Empfänger und die Komplexität der Materie setzen der aufgeklärten Entscheidung aber zusätzliche Grenzen und machen aus der Zustimmung zur Typisierung *de facto* häufig eine Entscheidung. So wie es die Mutter der zweiten Familie beschreibt, wird von den Zentren manchmal vorausgesetzt, dass alle gesunden Familienmitglieder auch spenden wollen. Die Therapieplanung wird allein dem ärztlichen Personal übertragen, da einerseits die Sorge und das Leid sehr gross sind und andererseits eine Übersicht über die Heilung versprechenden Massnahmen ausserhalb des eigenen Kompetenzbereiches liegt. Für die elterliche Seite bedeutet dies, die nächsten Behandlungsschritte zu ermöglichen, indem Aufklärungsbögen unterzeichnet und Vertrauen in die geplanten Abläufe gesetzt werden. Die mitbetroffenen Entscheidungsträger befinden sich faktisch – also sowohl vor als auch nach der Typisierung – in einer *Situation, in der sie scheinbar keine Wahl haben*. Allerdings sind die Gründe jeweils unterschiedlich: Vor der Typisierung treffen sie die Entscheidung nicht bewusst, weil sie als Selbstverständlichkeit behandelt wird, die als solches noch nicht die Entscheidung zur Spende zu beinhalten scheint. Schliesslich weiss man noch nicht, ob überhaupt eine Entscheidung anstehen wird. Nach der Typisierung gibt es im positiven Fall «kein Zurück» mehr.

Gibt es ein Testergebnis, komme es, wie wir im Gespräch mit involvierten Ärzten erfahren haben, praktisch nicht vor, dass sich eine Familie trotz eines

geeigneten Spenders gegen eine innerfamiliäre Stammzellspende entscheidet. Nach dem Testergebnis wird in der Regel ein Termin für den Eingriff vereinbart. Die Entscheidung, ob ein Kind spenden wird, ist also vorverlegt und hängt unmittelbar mit der Entscheidung zur HLA-Typisierung zusammen.

Um dem Interesse des kindlichen Spenders gerecht zu werden, das in den Händen der um das andere Kind besorgten Eltern liegt, wird der von der AAP geforderte *donor advocate* an einigen Zentren in Deutschland eingesetzt. Am UKSH in Kiel findet zum Beispiel vor der Einwilligung in die Knochenmarktransplantation ein Gespräch statt, bei dem ein zusätzlicher Arzt anwesend ist, der allein auf alle Risiken und Aspekte der Knochenmarkentnahme für den Spender hinweist. Da dieses Gespräch aber *nach* der Typisierung, also mit dem Wissen um einen passenden, verfügbaren Spender stattfindet, wird es von einigen Eltern, wie an anderen Stellen der Interviews deutlich wurde, eher als verwirrend oder störend wahrgenommen. Idealerweise müsste ein solches Gespräch vor der eigentlichen Entscheidung stattfinden – also spätestens vor der HLA-Typisierung oder sogar noch früher. Ob es aber praktisch sinnvoll ist, ein ausführliches Aufklärungsgespräch über die Knochenmarkspende vor die HLA-Typisierung zu verlagern, bleibt zu diskutieren. Der Umfang an Familien, die so über eine Prozedur aufgeklärt würden, die sie nicht betrifft, wäre gross, da nur 25% der Geschwister auch als Spender geeignet sind. Das könnte zu Verunsicherungen führen und wäre aus logistisch-praktischen Gründen schwierig. Zumindest aber sollte vor dem Aufklärungsgespräch über die HLA-Typisierung darauf hingewiesen werden, dass im Falle einer HLA-Identität eine Geschwisterspende in den meisten Fällen fast selbstverständlich erfolgt. Ebenso könnte der grobe Ablauf einer Spende skizziert werden.

4. Konklusionen

Sowohl theoretische Erwägungen als auch die empirischen Beispiele haben ergeben, dass die Durchführung eines HLA-Tests nicht neutral oder belanglos ist, da sie nicht nur abklärt, ob jemand als Spender in Frage kommt oder nicht. Die HLA-Typisierung richtet die Entscheidung je nach ihrem Ergebnis bereits aus: Ist ein Kind medizinisch als potenzielles Spenderkind getestet, dann steht die Entscheidung zur Spende eigentlich schon fest. Es bzw. sein Körper wird für die Schwester oder den Bruder als therapeutische Hilfe zur Verfügung stehen. Der HLA-Test gibt *de facto* eine Entscheidung vor, die nicht nur beinhaltet, dass einer weiteren Entscheidung (über die Spende) zugestimmt wird, sondern dass man tendenziell mit der Entscheidung zum HLA-Test der Transplantation selbst zugestimmt – vorausgesetzt der Test fällt positiv aus.

Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, dass die Eltern eine sukzessive Folge von Entscheidungs-

szenarien durchlaufen, die im Voraus nicht miteinander verbunden werden. Werden die Erfahrungsberichte miteinbezogen, wird deutlich, dass die Eltern kaum den Eindruck hatten, Entscheidungen getroffen zu haben. Dies ergibt sich aus der Bedürftigkeit des kranken Kindes und der moralischen Ausweglosigkeit, sofern es zur verwandten allogenen Blutstammzelltransplantation entweder keine oder nur schlechtere Alternativen gibt. Die Spendenpraktiken und die damit gemachten Erfahrungen zeigen, dass sich «Entscheidungen» mehr ergeben als dass sie getroffen werden. Das ist nicht grundsätzlich falsch. Wenn aber die Entscheidungen der Erziehungsberechtigten für die ethische und juristische Rechtfertigung von Spenden minderjähriger Personen zentral sind, dann kann die Diskrepanz zwischen Praxis und Theorie nicht einfach hingenommen werden. Weitere Studien und Überlegungen müssen bevorzugte Lösungswege ausarbeiten. Es gibt zur Auflösung der Diskrepanz zwischen Theorie und Praxis grundsätzlich zwei Wege: Entweder müsste für die Eltern und das Kind ein wirklicher Entscheidungsspielraum eröffnet werden, der auch die Möglichkeit beinhaltet, eine Spende abzulehnen. Das hiesse, die Praxis zu ändern und der Theorie anzupassen. Oder das gewählte Ideal der Entscheidung als *freie Wahl* zwischen zwei symmetrischen Optionen (Spenden/Nichtspenden) erweist sich als dieser Situation nicht angemessen und müsste durch das Ideal der Entscheidung als *Verantwortungsübernahme* für die richtige Option abgelöst werden. Daraus würden Änderungen in der Theorie als auch für die Praxis resultieren. Beide Lösungsansätze hätten Konsequenzen für die Gestaltung des Entscheidungsprozesses. Weitere Studien sollten die entsprechenden, jeweils unterschiedlichen Aufgaben eines Spenderanwalts, der im Rahmen der Entscheidungsfindungen Spenderkinder sowie Eltern und Ärzte berät, klären und dabei die Position des potenziellen Spenderkindes stärken. Auch die Verantwortungsbereiche innerhalb der familiären Fürsorgebeziehungen und innerhalb der Arzt-Familien-Beziehung müssten neu überdacht werden. Es stellt sich eine ethische Herausforderung für diese Beziehungen, die durch das Thema der stellvertretenden und möglichst freien Entscheidung des Kindes nicht abgedeckt ist.³ Gentests, zu denen die HLA-Tests letztlich gehören, eröffnen sehr unterschiedlich gelagerte und komplexe Entscheidungs- und Dilemmasituationen. Sie können nicht in einem einzigen Modell dargestellt werden. Die Akteure stehen vor ethischen Herausforderungen, in denen sie nicht nur das Richtige tun müssen, sondern erst herausfinden, was das Richtige ist – auch wenn es im konkreten Betroffenheitskontext so erscheint, als ob es *eigentlich* gar keine Wahl gäbe.

3 Es kann hier nur angedeutet werden, dass sich damit eine theoretisch-methodische Frage eröffnet, nämlich die, ob und wann die intuitive moralische Evidenz, die sich aus einer situativen Konstellation ergibt, übernommen werden soll, und woraus sich dieses Sollen für das responsive moralische Subjekt ergibt.

Dank: Diese Studie wurde ab 2012 von der Thyssen Stiftung gefördert (Az.10.12.1.018). Wir danken Prof. Karl-Peter Ringel für eine Anschubfinanzierung 2011–2012, Lina Busch für Auskünfte aus den Experteninterviews im Rahmen ihrer medizinischen Dissertation, zwei anonymen Gutachtern für wichtige Hinweise, vor allem aber den betroffenen Eltern, die sich als Interviewpartner zur Verfügung gestellt haben.

Interessenkonflikt: Es bestehen für die Autorinnen und den Autor in Bezug auf diese Studie keine Interessenkonflikte.

Abstract

Topic: In the decision-making procedures, which lead to blood stem cell transplantation from a child to a sibling, HLA compatibility testing plays a key role. Stem cells from children can be retrieved from bone marrow or from peripheral blood. Transplantation can be a life-saving treatment for a growing number of deadly diseases of the haematopoietic system. This paper unfolds the ethical implications of HLA testing, in particular its role in regard to donation.

Methods: Analysis of recent guidelines and review of bioethical literature; theoretical considerations about the decision-making procedures; qualitative interviews with parents; interpretation using Grounded Theory and phenomenological approaches; discussion of ethical significance.

Result: The decision about HLA testing is not neutral in regard to donation. It does not just establish whether a sibling is a «potential» donor. Depending on the result, HLA typing presets the decision for donation. Once a child is tested as a medically suitable donor, the decision to donate is clear. The child, resp. its body, will be available as remedy for his sister or brother. The HLA test itself represents the decision, which not only implies to accept to take a further decision (about donation), but, in tendency, also to agree to transplantation, if the test is positive. This has implications for the appropriate understanding of the temporal development of moral responsibilities in this special family context.

Résumé

Sujet: Le test de compatibilité HLA entre le donneur et le receveur joue un rôle clé dans le cadre de la décision de procéder à un don de cellules souches entre un enfant et son frère ou sa sœur. Les cellules souches peuvent être prélevées chez l'enfant à partir de la moelle osseuse ou du sang périphérique. La transplantation est une intervention qui peut permettre de sauver la vie d'un patient atteint des différentes maladies mortelles touchant le système hématopoïétique. Cet article analyse les questions éthiques posées par le test HLA et plus particulièrement le rôle de ce test dans le cadre de la transplantation de cellules souches.

Méthodes: Analyse des directives actuelles et de la littérature en bioéthique; analyses théoriques de la procédure décisionnelle; entretiens avec les parents concernés; analyse et interprétation à partir de l'approche proposée par la *Grounded Theory* et l'approche phénoménologique; discussion des conséquences éthiques.

Résultat: Le recours au test HLA pour déterminer si une personne est un «donneur potentiel» n'est pas neutre. Le typage HLA, selon son résultat, contient en soi la réponse à la question de la donation: lorsqu'un enfant est médicalement considéré comme donneur potentiel, la décision relative à la donation est déjà prise. L'enfant, et plus précisément son corps, sera utilisé pour le traitement thérapeutique de son frère ou de sa sœur. Le test HLA porte en soi une décision qui sous-entend non seulement qu'une autre décision (de donation) a déjà été formulée, mais encore que la décision de transplantation, dans l'hypothèse dans laquelle le test est positif, a déjà été prise. Ceci a des conséquences pour la description et la compréhension du développement temporel des responsabilités dans ces configurations familiales particulières.

Korrespondenz

Christoph Rehmann-Sutter
 Institut für Medizingeschichte und Wissenschaftsforschung
 IMGWF
 Universität zu Lübeck
 Königstrasse 42
 D-23552 Lübeck

E-Mail: rehmann[at]imgwf.uni-luebeck.de

Eingang des Manuskripts: 25.3.2013
 Eingang des überarbeiteten Manuskripts: 7.7.2013
 Annahme des Manuskripts: 8.7.2013

Referenzen

1. Miano M et al. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2007; 39: 89–99.
2. Thiel G. Living donation. The medical situation in Switzerland in 2003. In: Swiss National Advisory Commission on Biomedical Ethics (NEK-CNE). Opinion Nr 6/2003 – On the Regulation of Living Donation in the Transplantation Law. Bern: NEK-CNE, 2003: 11–16 (www.nek-cne.ch).
3. Marsh S G et al. Nomenclature of factors of the HLA System, 2004. *Tissue Antigens*. 2005; 65 (4): 301–369.
4. Aversa F et al. Transplantation of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donor with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1186–1193.

5. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, Strom C, Kuliev A. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA*. 2001; 285 (24): 3130–3. doi:10.1001/jama.285.24.3130.
6. Hurley C K. DNA-based typing of HLA for transplantation. In: Lefell M S, Donnenberg A D., Rose N R, eds: *Handbook of Human Immunology*. Boca Raton: CRC Press, 1997: 521–555.
7. Rehmann-Sutter C. Embryoselektion zur Gewebespende? Fälle von PID-HLA und ihre Analyse in individual- und sozialemthischer Perspektive. *Ethica*. 2007; 15: 115–143.
8. Schmidt-Recla A. Kontraindikation und Kindeswohl. Die «zulässige» Knochenmarkspende durch Kinder. *GesR*. 2009; (11):565–572.
9. Opel DJ, Diekma, DS. The Case of A.R.: The Ethics of Sibling Donor Bone Marrow Transplantation Revisited. *The Journal of Clinical Ethics*. 2006; 17 (3): 207–219.
10. American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics. Policy Statement – Children as Hematopoietic Stem Cell Donors. *Am J Pediatr*. 2010; 125 (2): 392–404.
11. American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics, Committee on Genetics and the American College of Medical Genetics and Genomics Social, Ethical, and Legal Issues Committee. Policy Statement – Ethical and Policy Issues in Genetic Testing and Screening of Children. *Am J Pediatr*. 2013; 131 (3): 620–622.
12. Ross L F et al. Technical report: ethical and policy issues in genetic testing and screening in children. *Genetics in Medicine*. 2013; online advance publication. doi:10.1038/gim.2012.176.
13. Pentz R. et al. The ethical justification for minor sibling bone marrow donation, A case study. *The Oncologist*. 2008; 13: 148–151.
14. Ross L. F. The ethics of hematopoietic stem cell donation by minors. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2009; 163 (11): 1065–1066.
15. Kesselheim J.C., Lehmann L.E. Is blood thicker than water? Ethics of hematopoietic stem cell donation by biological siblings of adopted children. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*. 2009; 163 (5): 413–416.
16. Joffe S. Protecting the rights and interests of pediatric stem cell donors. *Pediatric Blood Cancer*. 2011; 56: 517–519.
17. Schües C., Rehmann-Sutter C. Hat ein Kind eine Pflicht, Blutstammzellen für ein krankes Geschwisterkind zu spenden? *Ethik Med*. 2013; 25: 89–102. doi 10.1007/s00481-012-0202-z.
18. Rehmann-Sutter C, Porz R, Scully J L. How to Relate the Empirical to the Normative. *Toward a Phenomenologically Informed Hermeneutic Approach to Bioethics*. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*. 2012; 21: 436–447. doi:10.1017/S0963180112000217.
19. Gustafsson Å, Remberger M, Winiarski J et al. Unrelated bone marrow transplantation in children: outcome and a comparison with sibling donor grafting. *Bone Marrow Transpl*. 2000; 25: 1059–1065.
20. Weisdorf DJ, Anasetti C, Antin JH et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matched sibling donor transplantation. *Blood*. 2002; 99: 1971–1977.
21. Gassas A, Sung L, Saunders EF et al. Graft-versus-leukemia effect in hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: significantly lower relapse rate in unrelated transplantations. *Bone Marrow Transpl*. 2007; 40: 951–955.
23. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K et al. Equivalent Survival for Sibling and Unrelated Donor Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Tr*. 2007; 13: 601–607.