

Neue Wege im kritischen Umgang mit aktuellen Fragen der klinischen Forschung

M. Hübschen

Die Bedeutung placebokontrollierter Arzneimittelstudien wird innerhalb der Ärzteschaft und auch in der breiten Öffentlichkeit sehr kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite werden zur Begründung der Notwendigkeit solcher Studien überzeugende wissenschaftliche und methodologische Argumente angeführt, auf der anderen Seite stehen der Durchführung solcher Studien nachvollziehbare ethische Vorbehalte gegenüber. Dies führt zu einem Interessens- und Gewissenskonflikt für in der medizinischen Forschung tätige Personen. Betroffen sind hiervon sowohl klinisch tätige Ärzte, Schwestern und Pfleger in wissenschaftlich orientierten Spitälern und psychiatrischen Diensten als auch rein wissenschaftlich tätige Ärzte, z. B. in der pharmazeutischen Industrie.

Auch die Bewertung solcher Studien im Einzelfall durch unabhängige Instanzen, den Ethikkommissionen, ist sicherlich schwierig. So haben diese Instanzen darüber zu wachen, dass gemäss der Deklaration von Helsinki die Rechte des Individuums nicht den Interessen des medizinischen Fortschritts und/oder den Interessen der Gesellschaft untergeordnet werden. Seit 1996 ist zudem in der Deklaration von Helsinki verankert, dass jede neue Behandlungsmethode gegen die beste derzeit zur Verfügung stehende Methode getestet werden sollte. Der Vergleich gegen Placebo sei nur dann vertretbar, wenn keine anerkannten Behandlungsmethoden existieren [1]. Für die Behandlung der meisten psychiatrischen Erkrankungen stehen aber mittlerweile Substanzen zur Verfügung, die für die meisten Patienten Hilfe bieten. Aber viele Patienten brechen, unter anderem aufgrund der unerwünschten Wirkungen, die Behandlung vorzeitig ab und bei schätzungsweise 5–25% der Patienten kann auch mit dem mittlerweile beträchtlichen Argumentarium der zur Verfügung stehenden Be-

handlungsmethoden kein voll befriedigender Therapieeffekt erzielt werden [2]. Deshalb erscheint es als eine ethische Verpflichtung, zur erfolgreichen Entwicklung wirksamerer, verträglicherer und sicherer Arzneimittel beizutragen. Die für die Zulassung neuer Medikamente zuständigen Behörden, wie die amerikanische FDA (Food and Drug Administration) oder die europäische EMA (European Agency for the Evaluation of Medical Products), verlangen aber in den meisten psychiatrischen Indikationen zur Validierung der durchgeführten Untersuchungen auch Studien gegen Placebo [3–5]. Dem tragen die weltweiten Entwicklungsprogramme der forschenden pharmazeutischen Industrie zwangsläufig Rechnung, d. h. einige der durchgeführten internationalen klinischen Studien vergleichen die neue Substanz nicht nur gegen eine anerkannte medikamentöse Therapie, sondern auch gegen Placebo.

Im Oktober 2000 wurde die fünfte Revision der Deklaration von Helsinki in Edinburgh verfasst und verabschiedet. Sie weist einige deutliche Änderungen zu der vormals gültigen Fassung auf. So zeigt sie deutliche Verbesserungen und eindeutigeren Regelungen hinsichtlich des Schutzes und der Rechte von Patienten, insbesondere von besonders vulnerablen Patientengruppen (Kinder, nicht einwilligungsfähige/unmündige Patienten, wirtschaftlich benachteiligte Patienten). Die nun gültige Fassung der Deklaration postuliert eine ständige Bereitschaft, die nach heutigem Wissensstand besten Methoden durch kontinuierliche Forschung und Entwicklung weiter zu optimieren (Artikel 6, Absatz A, «Introduction» [6]). Die generelle Ablehnung placebokontrollierter Studien, mit Ausnahme der Indikationen, für die keine anerkannten Methoden existieren, bleibt bestehen (Artikel 29, Absatz C, «Additional principles for medical research combined with medical care» [6]). Obschon im Wortlaut des Artikels kaum Änderungen eingetreten sind, wiegt dieser Artikel 29 durch das neue Selbstverständnis der Verfasser dieser fünften Revision schwerer: Von vielen Kommentatoren unbenutzt wurde der Untertitel von «Empfehlungen für Ärzte in der biomedizinischen Forschung am Menschen» zu «Ethische Prinzipien für medizinische Forschung am Menschen» abgewandelt. Während die bisher gültigen Fassungen der Deklaration von Helsinki sich «nur» als eine «Richtlinie» verstanden und die nationalen Rechtsprechungen akzeptierten [letzter Abschnitt der Einleitung der bisher gültigen Fassung der Deklaration], verstehen die Verfasser* die nun gültige Form der Deklaration als ein uneingeschränkt, global gültiges Regelwerk, das «durch keine nationalen ethischen, gesetzlichen oder regulatorischen Anforderungen» eingeschränkt werden dürfe (Artikel 9, Absatz A, «Introduction» [6])!

* erstmalig waren in Edinburgh auch medizinische Laien beteiligt.

Korrespondenz:
Michael Hübschen, MD
Novartis Pharma Schweiz AG
Südbahnhofstrasse 14d
CH-3001 Bern

Da die regulatorischen Auflagen der FDA und EMEA aber nun einmal unter bestimmten Bedingungen plazebokontrollierte Studien zur Zulassung von Medikamenten verlangen, verschärft sich der bereits bestehende Konflikt durch die nun gültige Fassung der Deklaration. Die FDA hat schon zu verstehen gegeben, dass sie sich in ihrer Aufgabe durch die Deklaration nicht einschränken lassen wird: für die FDA bestehen keine Alternativen zu diesen Studien, insbesondere in der frühen Entwicklung einer neuen Substanz.

So wurde offensichtlich verpasst, einen Konsens zwischen den verschiedenen Interessengruppen herbeizuführen und einen für alle Beteiligten gangbaren Weg zu finden. Dabei wäre es auch anders möglich gewesen: Im Vorfeld der 5. Revision der Deklaration in Helsinki fand am 15. Juni 2000 in Zürich ein Symposium statt, auf dem ethische Fragen zu plazebokontrollierten Studien in der Psychiatrie diskutiert wurden. Dieses Symposium konnte und sollte selbstverständlich nicht eine Antwort auf alle schwierigen Fragen in diesem Konflikt suchen und finden. Aber es sollte einen neuen Weg im Umgang mit den bestehenden Fragen anbieten. So wurde mit diesem Symposium erstmalig in der Schweiz eine Plattform geschaffen, auf der Repräsentanten der verschiedenen Interessengruppen offen diskutieren konnten. Praktisch tätige und forschende Psychiater, Vertreter der Ethikkommissionen, Repräsentanten der forschenden Pharmazeutischen Industrie sowie auch Angehörige von Patientenorganisationen kamen zusammen, um die genannten Fragen anzugehen. Ein wesentlicher Erfolg dieses Symposiums bestand darin, dass der Umgang mit den jeweiligen Positionen der anderen Interessengruppen von Verständnis geprägt war.

Es bleibt zu hoffen, dass auch auf internationaler Ebene ein solcher Austausch möglich werden wird, um den Fortschritt in der medizinischen Entwicklung nicht durch allzu einseitige Betrachtungsweisen zu

gefährden. Die Wissenschaft braucht eine Kontrolle durch unabhängige ethische Institutionen. Diese Kontrollinstanzen können aber nur dann ihrer Aufgabe gerecht werden, wenn sie grundlegende Kenntnisse der aktuellen wissenschaftlichen Möglichkeiten und Probleme besitzen. Ein generelles Verbot einer wissenschaftlich anerkannten Methode, die, zum Wohle aller, wirksame von unwirksamen Medikamenten unterscheiden soll, ist nur dann sinnvoll, wenn auch Alternativen zu dieser Methode aufgezeigt werden können.

Literatur

- 1 World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997;277(11):925-6.
- 2 Kennedy E, Song F, Hunter R, Clarke A, Gilbody S. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000440.
- 3 The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Human Medicines Evaluation Unit, Committee for Proprietary Medicinal Products. Concept paper on the revision of the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) note for guidance on medicinal products for the treatment of depression. London; 1998. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/051897en.pdf>
- 4 The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Human Medicines Evaluation Unit, Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the clinical investigations of medicinal products in the treatment of schizophrenia. London; 1998. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055995en.pdf>
- 5 The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Human Medicines Evaluation Unit, Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the clinical investigations of medical products for the treatment of bipolar disorder. London; 1999. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/056798en.pdf>
- 6 World Medical Association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000;284(23):3043-5.