

Auf der Suche nach Versuchspersonen für klinische Versuche ...

... braucht es Leitlinien

H. Amstad*

Die weltweit zunehmende Zahl von klinischen Versuchen erfordert eine immer grössere Zahl von Versuchspersonen. Um diese in möglichst kurzer Zeit rekrutieren zu können, greifen immer mehr Sponsoren und Prüfer auf Inserate in Zeitungen und Zeitschriften als Hilfsmittel zurück. Diese Form der Rekrutierung von Versuchspersonen ist nicht unproblematisch und von den einschlägigen Regelungen nur für Ausnahmefälle (z.B. Phase-I-Studien) vorgesehen. Die AG StaR (eine informelle Gruppierung mit Vertretern/-innen von SAMW, Swissmedic, BAG, Ethikkommissionen und Kantonen) legt nachstehend einen Entwurf für Empfehlungen zur Rekrutierung von Versuchspersonen mit Inseraten vor, die sowohl den Sponsoren als auch den Ethikkommissionen als Hilfestellung dienen könnten. Für den Bereich der klinischen Versuche mit Heilmitteln liegt die Kompetenz zum Erlass solcher Empfehlungen bzw. Leitlinien primär bei Swissmedic.

Der Hilferuf war durchaus ernst gemeint: «Patienten dringendst gesucht!» lautete der Titel eines Artikels, den Dr. Peter Kleist, Medical Director der Novartis Pharma Schweiz AG, im Herbst 2000 in der Schweizerischen Ärztezeitung (SÄZ) publizierte [1]. Die dynamische Entwicklung der Arzneimittelforschung habe dazu geführt, dass sich die durchschnittliche Entwicklungszeit von neuen Substanzen nahezu halbiert habe. Dies bringe es allerdings mit sich, dass heute viele klinische Studien unter einem erheblichen Zeitdruck durchgeführt werden müssten. Schlussfolgerung des Autors: «... eine schnelle Patientenrekrutierung ist zu einem wesentlichen Bestandteil und Erfolgsfaktor im Rahmen der klinischen Entwicklung innovativer Arzneimittel geworden.»

Anderthalb Jahre später erschien vom gleichen Autor ein weiterer Artikel in der SÄZ [2]. Darin führte er aus, dass der Einsatz von Zeitungsinseraten eine oft benutzte Massnahme sei, um interessierte Patienten auf klinische Studien aufmerksam zu machen. Seine Schlussfolgerung hier: «Zeitungsinserate haben in den vergangenen Jahren erheblich dazu beigetragen, dass die Schweiz auch heute noch als geeignetes Prüfland angesehen und akzeptiert wird. Oder anders ausgedrückt: nur durch den Einsatz von Zeitungsinseraten wurden ausreichende Patienteneinschlusszahlen erzielt und somit in vielen Fällen

eine erfolgreiche Teilnahme Schweizer Studienzentren an internationalen Forschungsprojekten ermöglicht.» Aufmerksame Zeitungsleserinnen und -leser werden festgestellt haben, dass die Zahl solcher Inserate in den letzten zwei, drei Jahren tatsächlich sprunghaft angestiegen ist.

Zunehmende Zahl von Studien – zunehmender Bedarf an Versuchspersonen

Versuchspersonen für klinische Studien müssen nicht nur in immer kürzerer Zeit gefunden werden, sondern auch in immer grösserer Zahl. Schätzungen zufolge hat allein in den USA im Zeitraum von 1980 bis 1998 die Zahl der Versuche von 14 000 auf 60 000 zugenommen [3]. Das heisst, pro Jahr müssen (bei angenommenen 50–100 Versuchspersonen pro Studie) 3–6 Millionen Versuchspersonen rekrutiert werden – eine gewaltige Aufgabe. Es erstaunt denn auch nicht, dass in den USA ein eigentliches «Patientenrekrutierungsbusiness» entstanden ist. So preist z.B. die Firma «Pharmaceutical Research Plus, Inc.» im Internet (unter www.prpi.com) ihr «Accelerated Patient Recruitment (APR) System®» an und verspricht «Speed and Results».

Bei klinischen Versuchen ist das übliche Arzt-Patienten-Verhältnis auf den Kopf gestellt: Während normalerweise der Patient den Arzt braucht, ist beim klinischen Versuch der Arzt auf den Patienten angewiesen. Und während der kurativ tätige Arzt verpflichtet ist, dem Patienten die optimale individuelle Therapie anzubieten, ist dies bei einem Forschungsvorhaben aus verschiedenen Gründen häufig nicht möglich. Einerseits ist jeder Vorstoss in medizinisches Neuland naturgemäss mit zusätzlichem Risiko verbunden, andererseits stehen wissenschaftlich-methodische Gründe einer individuellen Behandlung vielfach im Wege [4]. Aus diesem Grund weisen sämtliche internationalen Regelungen und nationalen Gesetzesvorschriften dem Schutz der Versuchspersonen bei klinischen Versuchen einen grossen Stellenwert zu [5].

* H. Amstad verfasste diesen Artikel im Auftrag der AG StaR. Die AG StaR (Arbeitsgruppe «Standardisierung und Registrierung») ist eine informelle Gruppierung mit Vertretern und Vertreterinnen von SAMW, Swissmedic, BAG, Ethikkommissionen und Kantonen. Die AG StaR bemüht sich, die Ethikkommissionen in ihrer Arbeit zu unterstützen, indem sie unter anderem einheitliche Formulare zur Einreichung von Gesuchen entwirft, Interpretationshilfen für Gesetze und Reglemente verfasst und Vorschläge für Leitlinien unterbreitet.

Korrespondenz
Dr. med. Hermann Amstad
SAMW
Petersplatz 13
CH-4051 Basel

E-Mail: h.amstad@samw.ch

Rekrutierung von Versuchspersonen: ein ethisch heikler Bereich

In letzter Zeit sind vermehrt Stimmen laut geworden, die befürchten, dass angesichts der markanten Zunahme von klinischen Versuchen der Schutz der Versuchspersonen nicht mehr adäquat gewährleistet werden kann [6–8]. Diese Furcht hängt unter anderem damit zusammen, dass die Ethikkommissionen – nach eigenen Angaben [9] – an die Grenze ihrer Belastbarkeit gelangt sind und sich nicht in der Lage fühlen, von ihnen genehmigte Versuche in regelmässigen Abständen zu überprüfen, wie dies in der ICH-Leitlinie zur «Guten Klinischen Praxis» unter 3.3.3. vorgesehen ist [10].

Einer der ethisch heiklen Bereiche bei der Durchführung einer Studie ist die Rekrutierung der Versuchspersonen und – damit zusammenhängend – die Einholung des «Informed Consent» [11, 12]. In der Schweiz kam es vor einigen Jahren zum Skandal, als sich herausstellte, dass eine Forschungsinstitution systematisch Versuchspersonen aus Osteuropa für Studien rekrutierte. Die Arbeitsgruppe, welche von der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) mit der Aufarbeitung dieser Affäre beauftragt worden war, stellte in ihrem Schlussbericht folgendes fest [13]: «Faktisch ist die Rekrutierung der Probanden die erste Etappe des Vorgehens zur Einholung der Zustimmung der künftigen Teilnehmer an einem Versuch. Daher ist es von entscheidender Wichtigkeit, sich zu versichern, dass das Rekrutierungsverfahren der Würde und der Rechte der Versuchspersonen gebührend Rechnung trägt.»

Das «US Department of Health und Human Services» hat im Zusammenhang mit der Rekrutierung von Versuchspersonen vor kurzem drei «Hauptprobleme» formuliert [14]:

- Aushöhlung des «Informed Consent» (z. B. irreführende Informationen in Zeitungsinserten; Druck auf potentielle Studienteilnehmerinnen/-teilnehmer; ungebührliche finanzielle Anreize);
- Gefährdung der Vertraulichkeit von Patientendaten (z. B. Wunsch nach Schaffung eines öffentlich zugänglichen Versuchspersonenregisters zur erleichterten Rekrutierung von Versuchspersonen);
- Einschluss von ungeeigneten Versuchspersonen (um die nötige Anzahl Versuchspersonen in der vorgeschriebenen Zeit zu finden).

Die übliche Form der Patientenrekrutierung bei einem klinischen Versuch besteht darin, dass ein Prüfungsarzt geeignete Patienten in seiner Praxis bzw.

auf seiner Abteilung auf ein mögliches Mitmachen anspricht. Die GCP-Leitlinien sehen explizit diese Form vor, wenn sie – unter dem Stichwort «Angemessene Ressourcen» (4.2.1.) – vom Prüfer verlangen, «dass [er] die erforderliche Anzahl geeigneter Prüfungsteilnehmer innerhalb des vereinbarten Zeitraums rekrutieren» kann. Sowohl die (damalige) IKS als auch die Ethikkommissionen nahmen deshalb die in den letzten Jahren zunehmende Zahl von Patientensuchinseraten mit Unbehagen zur Kenntnis. In Zeitungen im Einzugsbereich von Untersuchungszentren ist es gängige Praxis, durch Inserate Personen z. B. mit Osteoporose, allergischem Asthma oder Arthrose aufzufordern, sich bei einem Call-Center für einen klinischen Versuch zu melden. Teilweise war dabei ein eigentlicher Wildwuchs zu beobachten mit Inseraten, die auch Werbung enthielten, oder solchen, die weder von einer Ethikkommission noch von der IKS gesehen bzw. genehmigt worden waren.

Die Notwendigkeit von Leitlinien ist unbestritten

Diese Situation veranlasste die Arbeitsgruppe «Klinische Forschung» der Schweizerischen Gesellschaft für Chemische Industrie (SGCI), im Sinne einer Selbstregulierung von sich aus Leitlinien für die Verwendung von Patientensuchinseraten auszuarbeiten und der IKS vorzulegen. Die Arbeitsgruppe «Standardisierung und Registrierung» (AG StaR), eine informelle Gruppierung mit Vertretern und Vertreterinnen von SAMW, IKS/Swissmedic, BAG, Ethikkommissionen und Kantonen, wurde daraufhin von der IKS gebeten, zu diesem Entwurf Stellung zu nehmen.

Bei ihrer Diskussion und bei der Formulierung ihres eigenen Vorschlages für Empfehlungen ging die Arbeitsgruppe davon aus,

- a. dass klinische Forschung notwendig ist und sie Wissen, Prestige und Arbeitsplätze generiert;
- b. dass die klinische Forschung in der Schweiz nicht *unnötig* reglementiert werden sollte, weil sonst die Gefahr besteht, dass sie abwandert;
- c. dass aber das Vertrauen der Öffentlichkeit eine Voraussetzung für klinische Forschung ist; Leitlinien sind in diesem Sinne als vertrauensbildende Massnahme zu verstehen und notwendig [15].

Die AG StaR kam nach längerer Diskussion (und unter Berücksichtigung der oben skizzierten Überlegungen) zum Schluss, dass die Rekrutie-

zung von Versuchspersonen mit Inseraten die Ausnahme bleiben bzw. auf jene Fälle beschränkt werden sollte, bei denen mit der üblichen Form unmöglich genügend Versuchspersonen gefunden werden können (z.B. Phase-I-Studien mit gesunden Versuchspersonen, Studien mit Patienten, deren Beschwerden in der Regel der Selbstmedikation unterliegen [z.B. leichte Verdauungsstörungen, Wadenkrämpfe], oder klinische Versuche bei seltenen Krankheiten).

Das Hauptargument, weshalb Zeitungsinserte zur Patientenrekrutierung auch in anderen Fällen sinnvoll und notwendig seien, besteht laut Dr. Kleist darin, dass sonst Schweizer Kliniken mangels Versuchspersonen an vielen internationalen Studien nicht mehr teilnehmen könnten. Die Schweiz wird diesbezüglich allerdings nie in einen Wettbewerb mit anderen Ländern treten können – allein die Stadt New York hat mehr Einwohner als die gesamte Schweiz ... Verschiedene Klinikchefs sehen die Chance des Forschungsstandortes Schweiz denn auch nicht darin, 50 Versuchspersonen zu einer internationalen Multizenterstudie mit mehreren Tausend Teilnehmern beisteuern zu können, sondern in der anspruchsvollen, qualitativ hochstehenden Bearbeitung von neuen und spezifischen Fragestellungen.

Die AG StaR möchte ausserdem daran erinnern, dass die Rekrutierung von Versuchspersonen Bestandteil des Einholens der Einwilligung der Versuchspersonen ist (siehe dazu [13]) und deshalb im Protokoll aufgeführt werden muss, das der zuständigen Ethikkommission für klinische Versuche und den Kontrollbehörden unterbreitet wird. Dies bedeutet namentlich, dass mit der Rekrutierung von Versuchspersonen erst begonnen werden kann, nachdem das Forschungsprojekt von der zuständigen Ethikkommission umfassend beurteilt und von den Kontrollbehörden registriert wurde.

In ihrem «Vorschlag für Empfehlungen» (siehe Kasten) hat die Arbeitsgruppe allgemeine und spezifische Bedingungen formuliert, die aus ihrer Sicht erfüllt sein müssten, damit solche Inserate von den zuständigen Instanzen akzeptiert werden könnten. Es wird Sache von Swissmedic sein, für den Bereich der klinischen Versuche mit Heilmitteln in absehbarer Zeit solche Empfehlungen oder Leitlinien zur «Suche von Versuchspersonen mit Inseraten» zu erlassen – dies nicht als weitere bürokratische Hürde, sondern als Hilfestellung beim gemeinsamen Bemühen, den Schutz der Versuchspersonen umfassend zu gewährleisten.

Literatur

- 1 Kleist P. Patienten dringendst gesucht! Schweiz Ärztezeitung 2000;81:2448-50.
- 2 Kleist P, Baier S, Pfister K. Seite 23, oben rechts: «Leiden Sie unter allergischem Asthma?» Schweiz Ärztezeitung 2002;83:656-9.
- 3 Martin JB, Kasper DL. In whose best interest? Breaching the academic-industrial wall. N Engl J Med 2000;343:1646-9.
- 4 Baumgartner H. Die Ethikkommissionen und ihre Entscheidungen als Vorgabe für ärztliches Handeln. In: Diendorfer G (Hrsg.). Medizin im Spannungsfeld von Ethik, Recht und Ökonomie. Berichte der 4. Österreichischen Medizinrechtstage. Linz: Trauner Universitätsverlag; 2000.
- 5 Sprumont D, Béguin M-L. La nouvelle réglementation des essais cliniques de médicaments. Bull Méd Suisses 2002;83:894-906.
- 6 Ellis GB. Keeping research subjects out of harms' way. JAMA 1999;282:1963.
- 7 Woodward B. Challenges to human subject protections in US medical research. JAMA 1999;282:1947-52.
- 8 Shalala D. Protecting research subjects – what must be done. N Engl J Med 2000;343:808.
- 9 Bericht von der 3. Tagung der Präsidenten von Ethikkommissionen. SAMWbulletin Nr. 2, Mai 2002.
- 10 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guideline for Good Clinical Practice. <http://www.ifpma.org/pdfifpma/e6.pdf>.
- 11 DeRenzo EG. Coercion in the recruitment and retention of human research subjects, pharmaceutical industry payments to physician-investigator, and the moral courage of IRB. IRB 2000;22(2):1-5.
- 12 Miller FG, Shorr AF. Advertising of clinical research. IRB 1999;21(5):1-4.
- 13 Arbeitsgruppe «Reglementierung der klinischen Versuche»: Schlussbericht an die Direktion der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel. Bern, September 2000.
- 14 Department of Health and Human Services' Office of Inspector General. Recruiting Human Subjects. Pressures in Industry-Sponsored Clinical Research. Juni 2000, www.dhhs.gov/progorg/oei.
- 15 Kelch RP. Maintaining the public trust in clinical research. N Engl J Med 2002;346:285-7.

Rekrutierung von Versuchspersonen mit Inseraten

Vorschlag der AG StaR für Empfehlungen

Allgemeine Bedingungen

1. Die Art der Rekrutierung darf sich nicht auf eine therapeutische Beziehung auswirken.
Erlaubt ist somit eine Rekrutierung mit Inseraten grundsätzlich nur für Studien mit gesunden Freiwilligen (z. B. Versuche der Phase I) oder für spezielle Studien, z. B. solche zur Beurteilung von Präventionsmassnahmen, Studien mit Patienten, deren Beschwerden in der Regel der Selbstmedikation unterliegen, oder solche bei Patienten mit einer seltenen Krankheit (orphan disease).
2. Die Art der Rekrutierung darf nicht ausschliesslich auf wirtschaftlichen Erwägungen beruhen.
3. Eine Rekrutierung mit Inseraten ist nur gestattet, wenn es praktisch unmöglich ist, die Zahl der im Protokoll vorgesehenen Versuchspersonen im dafür zur Verfügung stehenden Zeitraum zu rekrutieren.
Gemäss Punkt 4.2.1. der ICH-Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP) muss der Prüfer vor Beginn der Studie darlegen, dass er die erforderliche Anzahl Versuchspersonen innerhalb des im Protokoll vermerkten Zeitraums rekrutieren kann.
4. Der Prüfer trägt die Verantwortung für die Rekrutierung der Versuchspersonen (vom Screening bis zum Einschluss der Versuchspersonen).
5. Ein Übertragen der Aufgaben des Prüfers (nicht aber seiner Verantwortung) an Externe ist möglich (siehe Art. 10, Abs. 2, Bst. n der Verordnung über Klinische Versuche), die folgenden Elemente müssen jedoch der zuständigen Ethikkommission zur Beurteilung unterbreitet werden:
 - Liste der Beauftragten;
 - abschliessende Liste der übertragenen Aufgaben;
 - «standard operating procedures» (SOP), einschliesslich der Kontrollverfahren.

Bevor die Ethikkommission die Prüfung der ethischen Vertretbarkeit einer Rekrutierung von Versuchspersonen mit Inseraten aufnimmt, hat sie sich zu vergewissern, dass alle oben genannten Bedingungen vollumfänglich erfüllt sind. Nach dieser ersten Überprüfung sind folgende *spezifischen Bedingungen* zu untersuchen:

1. Punkte, die im Inserat erwähnt werden müssen:

- a. Es handelt sich um ein Forschungsprojekt (und nicht um eine Behandlung).
- b. Für gesunde Freiwillige oder Freiwillige mit dem Gesundheitsproblem X besteht die Möglichkeit, an diesem Forschungsprojekt mit dem Ziel Y teilzunehmen.
- c. Die Freiwilligen können nicht mit einem direkten Nutzen für ihre Gesundheit rechnen (falls dies zutrifft).
- d. Die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien.
- e. Die Daten werden vertraulich behandelt und ohne ausdrückliche Einwilligung der Freiwilligen vernichtet, wenn diese nicht in den Versuch eingeschlossen werden.
- f. Adresse oder Telefonnummer der Kontaktperson (Call-Center).

2. Punkte, die im Inserat nicht erwähnt werden dürfen:

- a. Jede Form von Werbung zum Heilmittel, das im Versuch getestet wird.
- b. Antworten an Chiffre.
- c. Angabe von Ärzten oder von Unternehmen, die das Behandlungsprodukt herstellen oder verkaufen.
- d. Direkter Nutzen für die Gesundheit der Versuchspersonen.
- e. Werbung für die allgemeine Teilnahme an Forschungsprojekten mit Angabe einer Adresse oder Telefonnummer für Interessierte.

3. Vorgehen beim ersten Kontakt (am Telefon)

- a. Abschliessende Liste der Fragen zu den Einschluss- und Ausschlusskriterien und zu den persönlichen Daten der anrufenden Person (ausschliesslich «geschlossene» Fragen, d.h. die möglichen Antworten müssen enthalten sein).
- b. Vorgehen, wenn die anrufende Person Zusatzinformationen verlangt oder Fragen über ihre Gesundheit stellt.
- c. Mit dem Fragebogen soll abgeschätzt werden, ob die anrufende Person im Hinblick auf einen Einschluss in die Studie einen Termin beim Arzt erhält (die Person darf nicht allein aufgrund des Anrufs in die Studie eingeschlossen werden).
- d. Vorgehen, wenn die anrufende Person in jedem Fall über die Fortsetzung des Versuchs informiert werden möchte (z. B. die Gründe, weshalb sie nicht an der Studie teilnehmen kann).
- e. Information, dass die Daten der anrufenden Person vernichtet werden, wenn diese einer Aufbewahrung nicht ausdrücklich zugestimmt hat.

Der zweite Kontakt muss immer durch einen Prüfer erfolgen.