

Anmerkungen zur Arbeit einer Ethikkommission

Die öffentlich-rechtlichen Ethikkommissionen haben die Aufgabe, klinische Prüfungen am Menschen und epidemiologische Forschungen mit personenbezogenen Daten unter ethischen und rechtlichen Aspekten zu bewerten und Ärztinnen/Ärzte in berufsethischen und berufsrechtlichen Fragestellungen zu beraten. Demgemäß sind Ethikkommissionen vor Beginn einer klinischen Prüfung zum Schutz von Probanden und Patienten und auch zum Schutz der Allgemeinheit beratend tätig. Sie haben gegenüber den Versuchspersonen eine Verkehrssicherungspflicht (1).

von Günter Hopf, Elisabeth Holtheide und Robert Schäfer

Mit der Neufassung der Bestimmung des § 40 des Arzneimittelgesetzes hat der Gesetzgeber die Kompetenz der öffentlich-rechtlichen Ethikkommissionen erweitert und sie in ihrer Position gestärkt. Auch im Länderrecht (in NRW zum Beispiel § 7 des Heilberufsgesetzes) sind die Aufgaben von Ethikkommissionen neu geregelt worden. Jede Ärztin und jeder Arzt ist nach der Berufsordnung (§ 1 Abs. 4 der Berufsordnung für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte) verpflichtet, "sich vor der Durchführung klinischer Versuche am Menschen durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer medizinischen Fakultät gebildete Ethikkommission über die mit ihrem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten zu lassen."

Zusätzlich wurden Ethikkommissionen nach § 40 Abs. 1 AMG eine neue Aufgabe zugesprochen: sie müssen "über alle schwerwiegenden und unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während einer Studie auftreten und die die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten", unterrichtet werden. In Kommentaren von Vertre-

tern der pharmazeutischen Industrie wird über zu eng gefaßte und den Ablauf von Studien behindernde Voten von Ethikkommissionen geklagt (2,3). Durch zu eng gefaßte Voten sei der "Wirtschaftsstandort Deutschland" in Gefahr. Im folgenden sollen einige Anmerkungen über die Arbeit einer Ethikkommission aus jüngster Zeit die Gründe für das Zustandekommen dieser unterschiedlichen Wertungen der Arbeit der Ethikkommissionen beleuchten.

Monita der Ethikkommission gegen ein Studiendesign werden überwiegend wegen einer ungenügenden Berücksichtigung der Patienten-/Probandeninteressen ausgesprochen. Die folgenden aktuellen Beispiele sollen dies verdeutlichen:

Zu weit gefaßte Einschluß-, zu enge Ausschlußkriterien

Wenn nur Patienten mit koronarer Herzkrankheit in eine Studie eingeschlossen werden, sie in der sogenannten Auswaschphase alle laufenden Medikamente absetzen und ihnen nur noch ein Nitrospray "bei Bedarf" verbleibt, sind Komplikationen wahrscheinlich.

Sie stellen nach Ansicht der Ethikkommission ein schwer vertretbares Risiko dar. Als bedenkliches Beispiel für eine ungenaue bzw. unvollständige Definition von Ausschlußkriterien, durch die Patienten oder Probanden von einer Studie ausgeschlossen werden, kann ein unbegrenztes Höchstalter von Versuchspersonen bei risikoreichen Studien gelten.

Unethische Placebokontrolle bei medikamentös therapierbaren Indikationen:

Die Prüfung eines Medikamentes gegen Placebo spart Kosten, denn die Anzahl der einzuschließenden Patienten kann aus statistischen Gründen klein gehalten werden. Wenn keine andere Therapieart bekannt ist oder eine Placebotherapie keine Risiken für den Patienten birgt, ist gegen einen derartigen Studienplan auch nichts einzuwenden. Ist jedoch bei einer therapiebedürftigen Krankheit eine Standardtherapie bekannt und wird eine Studie über einen längeren Zeitraum geplant, so ergeben sich gegen eine Placebotherapie ethische Bedenken.

Wenn zum Beispiel in einer Studie zur Verbesserung von Hirnleistungsstörungen eine Gruppe von Patienten über mehr als ein Jahr mit Placebo behandelt wird, andererseits aber eine Unverzichtbarkeit einer medikamentösen Therapie in diesem Indikationsgebiet bei anderen Gelegenheiten wie zum Beispiel bei der Diskussion über die sog. "Positivliste" herausgestellt wird, so muß auf diesen Widerspruch hingewiesen werden.

Zu weite Haftungsausschlüsse

Bei der Prüfung von Kontrazeptiva mit niedriger Dosierung der Wirkstoffe soll die Patientin/Probandin das Risiko des möglichen Auftretens einer Schwangerschaft alleine tragen, ohne ausreichend darauf hingewiesen zu werden. Eine Konzeption ist bei diesen Studien nicht unwahrscheinlich, wenn weitere Kontrazeptionsmaßnahmen durch das Studiendesign ausgeschlossen werden.

Unzureichende Informationen

Zur sachgemäßen Beurteilung einer Studie benötigt eine Ethikkommission

umfassende Unterlagen über alle anzuwendenden Arzneimittel. Wenn in einer Studie mit drei unterschiedlichen Arzneimitteln nur zwei mit ausreichenden Unterlagen belegt werden, kann man dies nicht als ausreichend ansehen.

Wenig geeignete Vergleichsmedikation

Nur Studien, in denen gegen einen Arzneistoff aus der gleichen Substanzklasse geprüft wird, erlauben einen direkten Vergleich der Prüfsubstanz zu anderen mit ähnlichem chemischen Aufbau und können den Innovationswert zum Beispiel von "Me-too"-Präparaten nachweisen. Wenn neue Arzneistoffe gegen Stoffe aus anderen Substanzklassen oder gegen Stoffe geprüft werden, deren therapeutischer Stellenwert nicht mehr dem aktuellen Stand medizinischer Erkenntnisse entspricht, so werden diese Studien dadurch weni-

ger aussagekräftig und können ethische Bedenken hervorrufen.

Mangelnde Qualifikation der Prüfarzte

Nach den Empfehlungen der Europäischen Union (Good Clinical Practice) sollen sowohl der Sponsor als auch eine Ethikkommission prüfen, ob der Prüfarzt in Hinblick auf die geplante Studie fachlich qualifiziert ist. In einem extremen Beispiel waren bei einer großen multizentrischen Studie knapp ein Drittel der Prüfarzte (ca. 55) nicht qualifiziert.

Folgende **formale Mängel** werden bei eingereichten Studien immer wieder moniert:

Versicherungsschutz:

- Die gesetzlich vorgeschriebene Versicherungssumme von 1000000.- DM

pro Patient oder Proband wird nicht erreicht.

- Die Versicherung ist abgelaufen oder gekündigt worden.
- Die Versicherung wird als Haftpflichtversicherung geführt und nicht als Probandenversicherung: Damit entsteht dem Geschädigten eine erhöhte Nachweispflicht im Schadensfall.
- Der Versicherungsnehmer ist eine andere Person oder Firma als die, die die Studie durchführt.
- Name und Anschrift der Versicherung und die Nummer des Versicherungsscheines werden dem Patienten/Probanden nicht genannt, so daß er seine Ansprüche im Schadensfall nicht direkt beim Versicherer anmelden kann.

Patientenaufklärung und -einwilligung

- Die Aufklärung über Wesen, Bedeutung und Tragweite einer Studie er-

folgt unvollständig, zum Teil sogar irreführend.

- Die Absätze, in denen der Patient/Proband seine Einwilligung zur Aufzeichnung und Weitergabe seiner Daten geben soll, werden entsprechend den datenschutzrechtlichen Bestimmungen nicht hervorgehoben oder gesondert aufgeführt.
- Die Einwilligungsfähigkeit wird, zum Beispiel in Studien mit geriatrischen Patienten, nicht hinreichend geprüft.
- Der Umfang und der Zweck der Einsicht in die vertraulichen Patientenunterlagen wird nicht genau definiert.
- Das Recht des Patienten/Probanden wird übergangen, im Notfall auch sofort – ohne Konsultation des Prüfarztes – einen Arzt seiner Wahl aufzusuchen.
- Auf mögliche unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen und erlaubte/unerlaubte Begleitmedikation wird nicht ausführlich genug und in verständlicher Sprache hingewiesen.
- Statt internationaler Freinamen werden Handelsnamen angegeben.

Bedenken löst in diesem Zusammenhang die Tatsache aus, daß für fast alle oben genannten Beispiele mindestens ein uneingeschränkt positives Vorvotum einer anderen Ethikkommission bereits vorlag. Nach Überzeugung der Autoren spricht dies gegen eine ungeprüfte wechselseitige Anerkennung der Voten anderer Ethikkommissionen. In einem Artikel einer Tageszeitung (4) wird u.a. die enge Verflechtung zwischen Kontrolleuren und Kontrollierten, die mangelnde öffentliche Transparenz und die fehlende Aufsicht über die Kommissionen kritisiert. Die Kritik ist in weiten Teilen etwas polemisch und überspitzt, sie macht jedoch die möglichen Folgen deutlich, wenn Ethikkommissionen ihren Auftrag nur ungenügend erfüllen: den Ruf nach mehr staatlicher Kontrolle und nach einer Einbindung von Laien. Ob dies allerdings die wissenschaftliche Arbeit der Ethikkommissionen fördert, bleibt zumindest zweifelhaft.

Kritikwürdig ist ebenfalls der neue Entwurf einer Verordnung über die Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen (Klin-PrüfV); er scheint etwas zu überhastet erstellt worden zu sein (5). So ist es zum Beispiel problematisch, die fachlichen Qualifikationen eines Prüfarztes nicht näher zu beschreiben (§ 5) oder die Fürsorgepflicht für den Patienten abzuwägen gegen "ein allgemeines Verlangen nach therapeutischem Fortschritt" (Anmerkungen zu § 8). Weiterhin soll nur der Prüfleiter das Votum der für seinen Sitz zuständigen Ethikkommission einholen (§ 6). Das neue Entwurfspapier der europäischen Kommission zu Good Clinical Practice sieht demgegenüber vor, daß in multizentrischen Studien die Meinungen der für das jeweilige Prüfzentrum zuständigen Ethikkommission eingeholt werden muß (6). Der Verordnungsentwurf sollte geplante europäische Regelungen übernehmen und noch einmal gründlich überarbeitet werden.

Alle genannten Gesetze und Verordnungen verfolgen das Ziel, den Probanden oder Patienten zu schützen. Dieses Ziel sollten Ethikkommissionen und auch deren Kritiker nicht aus den Augen verlieren. Nur durch sorgfältige Arbeit läßt sich dieser Schutz verwirklichen, und konstruktiv-kritische Beiträge können ihm dienen.

Anschrift der Verfasser:

*Ärztammer Nordrhein
Ethik-Kommission für klinische Versuche am Menschen und epidemiologische Forschung mit personenbezogenen Daten*

*Dr. med. Günter Hopf, Ass. Elisabeth Holtheide, Dr. med. Robert Schäfer
Tersteegenstr. 31*

40474 Düsseldorf

Literatur

1. E. Deutsch, Die Bildung von Ethikkommissionen nach § 40 AMG, VersRecht vom 1.2.1995, 121-126
2. D.M. Caird et al., Bewertung der Zusammenarbeit mit Ethik-Kommissionen aus Sicht der Fachgesellschaft der Ärzte in der Pharmazeutischen Industrie, Pharm. Ind. 1995; 57: 100
3. N. Clemens, Klinische Arzneimittelprüfung in strengen Guidelines geregelt, Ärzte-Ztg. Nr. 164 v. 1.9.1995
4. M. Rollin, Konferenz der Kittel, Die Woche vom 17.8.1995
5. K.H. Kimbel, Kommt jetzt die "Tele-Ethik", Ärzte-Ztg. Nr. 150 vom 14.8.1995
6. European Commission, Concept Paper on a Directive on the Implementation of Good Clinical Practice and Clinical Trials, III/5608/95 rev.