

## **Brauchen wir neue klinisch-ethische Modelle in der medizinischen Forschung?**

### **Das bisherige Modell: Information und Einverständnis**

Die ‚Leitlinien zur Gestaltung der Patienten- bzw. Probandeninformation und der Einverständniserklärung bei genetischen Studien (inkl. Pharmako-Genetik)‘ der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Wien und des AKH der Stadt Wien betreten klinisch und ethisch Neuland und werden die weltweite Diskussion um die Notwendigkeit von klinisch und ethisch effizienteren Modellen der medizinischen Forschung auch über den österreichischen Raum hinaus beeinflussen können [1]. In den letzten 100 Jahren hatte sich das Modell des Schutzes der Patienten und des Interessenausgleichs zwischen Arzt, Forscher und Sponsor auf der einen Seite und Patient oder Proband auf der anderen Seite kaum geändert: ethische und rechtliche Voraussetzung für klinische Studien sind die angemessene Information und das danach gegebene Einverständnis von Patienten und Probanden. Innerhalb eines durch Klinik und Sponsor gesetzten Rahmens von ‚informed consent‘, ‚nonmaleficence‘ und ‚beneficence‘ gab es für Patienten und Probanden nur die zwei vorgegebenen Alternativen: mitmachen oder nicht mitmachen.

Seit den preussischen Instruktionen über neue Therapie und Versuche am Menschen vor über 100 Jahren [2] und den Reichsrichtlinien von 1931 bis zu den letzten Neuformulierungen der Helsinki Deklaration im März 2001 in Pretoria [3] gelten (a) die vorhergehende laienverständliche Information über Ziel und Zweck, über mögliche Gefahren und Nutzen sowie (b) die frei und ohne Zwang gegebene Einwilligung von Patienten und Probanden als sowohl essentielle wie minimale Anforderungen, die an ethisch und medizinisch verantwortliche klinische Forschung zu stellen sind. Seit der rechtlichen und ethischen Umsetzung der Forderungen der Helsinki Deklaration nach ethischer Begutachtung und Begleitung durch ein Kollektivorgan sind unterschiedliche Modelle von Ethikkommissionen oder Review Boards nach nationalem [4] Recht oder transnationalen [5] Richtlinien etabliert worden.

Formal orientieren sich klinische Prüfungen immer noch an dem von Bradford Hill in seinen bahnbrechenden Streptomycin Studien 1946–1948 entwickelten Modell von vier placebokontrollierten Phasen [6]. Die Arbeitsbelastung der zumeist interdisziplinär zusammengesetzten Kommissionen ist enorm, zumal bei Multicenter-Studien [7]. In Frankreich waren nach einer Statistik von 1996 über 865000 Patienten und Probanden [8] in der klinischen For-

schung involviert. Entlastend in diesem Szenarium eines ‚soft paternalism‘ ist die in der Regel den Patienten und Probanden gegebene Option, aus dem Versuch auszusteigen, soweit das ohne damit verbundene Gefährdung möglich ist. Das Recht zum ‚Aussteigen‘ ist in gewisser Weise eine vertragliche Sicherung der Patientenautonomie innerhalb einer ansonsten einseitigen Zustimmung zum ‚Mitmachen‘. Das Modell des ‚informed consent‘ und der begutachtenden Begleitung durch eine Ethikkommission haben gemeinsam zu einem nunmehr routiniert angewandten Verfahren geführt, innerhalb dessen unterschiedliche Interessen zwischen Forschung, Therapie, Verantwortung für den Patienten und Berücksichtigung des Patientenwillens in ein abgewogenes und meist auch gelingendes Verhältnis [8] zueinander gesetzt worden sind.

### **Grenzen des bisherigen Modells**

Andererseits ist es immer wieder in einzelnen Fällen zum Versagen dieses klassischen Modells von Information und Einverständnis gekommen. Eine Auswertung von 377 Studien zur Effizienz und Reliabilität des ‚informed consent‘ Modells hat kürzlich auf nicht unerhebliche praktische Probleme bei klinischen Studien und deren ethischer Begleitung aufmerksam gemacht [9]. Aus unterschiedlichen Gründen stößt das bisherige Modell eines ‚soft paternalism‘ von Information und Einwilligung der Patienten für die Diagnose und Therapie und von Patienten und Probanden bei der placebokontrollierten Arzneimittelprüfungen aber auch aus grundsätzlichen Schwierigkeiten heraus an seine Grenzen [10, 11]:

Pharmakogenetische Forschungen zum Arzneimittelstoffwechsel vor allem des Cytochrom P450 Komplexes [12] lassen es naheliegend erscheinen, große Kohorten von Patienten und Probanden und bisherige heuristische quantitative Methoden zu ersetzen durch entsprechend der individuellen Variation des P450 Komplexes präselektierte Patientengruppen für differenzierte Arzneimittelprüfungen zu Interaktionen, Inhibitoren und Rezeptoren und für neue Modelle von qualitativ-quantativer Auswertung für individuelle Arzneimittelverträglichkeit [13, 14]. Das wird zu alternativen Strategien in der klinischen Forschung und bei den sie kontrollierenden und begleitenden klinisch-ethischen Modellen führen [15].

Das Sammeln und Auswerten von Proben für genetische Untersuchungen zu bestimmten Krankheitsbildern führt zu Informationen, die über den Kreis von einwilligenden Patienten oder Probanden hinaus einen

größeren Kreis von Blutsverwandten betrifft, die keine Information bekommen und keine Einwilligung gegeben haben. Neuere Guidelines und Richtlinien gehen auf die hiermit verbundene Problematik leider noch nicht ein [3, 16, 17]. Molekulargenetische Untersuchungen zur Trägerschaft von Krankheiten aber eröffnen für Ratsuchende und Blutsverwandte lebensweltliche Probleme, die über die in der traditionellen klinischen Prüfung gegebene Einwilligung hinausgehen.

Die weitverbreitete Sammlung und Archivierung (DNA banking) von krankheitsspezifischen Gewebe- und Blutproben zusammen mit dazugehörigen Krankenblättern und Epikrisen für noch unklare und zum Zeitpunkt der Sammlung oft nicht einmal spezifizierbare Fragestellungen betritt Neuland, das zur Zeit entweder inkorrekt nach dem alten Modell oder nur unzureichend nach einem unpraktikablen Modell von nachträglich wiederholter (re-consent) oder erweiterter Einwilligung (general consent) mehr schlecht als recht abzudecken versucht wird [18, 19, 20, 21].

Eine nachträgliche Berichterstattung der Studienleiter an die Ethikkommittees erfolgt, obwohl oft gefordert [1, 22, 23], selten oder nie. Auch Nachbegutachtungen [1, 5, 9] werden von den Review Boards kaum zur Auflage gemacht. Ethikkommissionen erhalten insofern auch keine generellen Informationen über die Validität ihrer Arbeit oder die von ihnen gemachten speziellen Auflagen oder Vorschläge.

Vergleichbar den bahnbrechenden Forschungen von Landsteiner vor 100 Jahren zur Entdeckung und Typisierung von Blutgruppen [24] wird die Typisierung nach medikamentenverarbeitenden Enzymen die Arzneimittelforschung revolutionieren und damit zur Voraussetzung einer wirksameren und individualisierten Arzneimitteltherapie führen. Fragen des Datenschutzes sind bei der Bestimmung der individuellen Variation der Verträglichkeit oder Interaktion von Arzneimitteln in ähnlicher Weise von nachgeordneter Bedeutung wie bei der Blutgruppenbestimmung. Natürlich sind Träger bestimmter Blutgruppen benachteiligt, wenn sie in einer Gegend leben, in der die eigene Blutgruppe relativ selten ist. Aber ein solcher Nachteil konnte und kann vernachlässigt werden gegenüber der lebensrettenden Bestimmung der Blutgruppe. Wäre das Genotyping für die Arzneimittelsicherheit nicht ethisch und klinisch ebenso unerlässlich wie die Typisierung nach Blutgruppen? Wie kann es überhaupt zur Diskriminierung führen, wenn individuelle Unterschiede keine Abweichung von einer ‚Norm‘ sind, sondern ‚Variationen‘ wie bei den Blutgruppen [25]. Sollte die genetische Chipkarte für individualisierte Arzneimittelverschreibung nicht ein selbstverständliches Resultat moderner patientenorientierter klinischer und pharmakologischer Forschung sein?

Das Sammeln von DNA durch Gewebeproben oder auf andere Weise für bestimmte eng umschriebene Krankheiten eröffnet die Möglichkeit ganz oder teilweise genetische Faktoren oder individuelle Variable im Protein- und Enzymstoffwechsel zu identifizieren und nachfolgend neue Modelle für Diagnose oder Therapie zu entwickeln. Die HUGO Arbeitsgruppe des Human Genome Projekt kritisiert das Verfahren, jeweils nur enge und danach im Bedarfsfall weitere nachträgliche Einwilligung bei der klinischen Forschung einzuholen [26]. Bei der Fortschrei-

bung der seit nunmehr 53 Jahren laufenden Framingham Studie ist eine reiche Sammlung von DNA Material erhalten geblieben, das heute ohne ‚informed consent‘ oder ‚re-consent‘ aufgearbeitet werden müsste [27]. Auf der anderen Seite wäre eine universale Einwilligung in alle möglichen, inklusive der jetzt noch nicht absehbaren Nutzungen im Rahmen eines traditionellen Einwilligungsformulars ethisch nicht unbedenklich. Vergleichbare Probleme werden bei der Beratung zu genetischen Erkrankungen oder zu Prädispositionen für Gesundheitsrisiken in der Regel auf individueller Basis mit Patienten angesprochen, bevor es zur Bestimmung genetischer Indikatoren kommt, sowohl was die Ratsuchenden selbst wie auch deren engeren oder weiteren Familienkreis oder die Familienplanung betrifft [28].

Wie eine neuere empirische Untersuchung in Frankreich zeigt, sind Patienten und Probanden übrigens auch schon innerhalb des heutigen Modells eines ‚soft paternalism‘ nicht nur passiv zustimmend, sondern durchaus in der Lage und interessiert, von sich aus die Forschungssituation mitzugestalten: ‚They claimed responsibility for their choices, and showed a real creativity in their manner of living through the research situation. They may be more culturally ready to contract with investigators on an equal basis than is generally conjectured‘ [8:297]. Traditionelle Einverständniserklärungen haben teilweise schon Ansätze einer Vertragsgestaltung. Oft werden Rechte und Pflichten beider Seiten indirekt angesprochen, obwohl es sich der Form nach nur um einseitige Erklärungen von Einwilligung handelt. Vom ethischen Design her steht hinter heute üblichen Einverständniserklärungen teilweise schon unausgesprochen durchaus ein Vertragsmodell, das vom Arzt ein Abwägen zwischen Nutzen und möglichem Schaden den Patienten gegenüber und von Patienten und Probanden Compliance und Vertrauen voraussetzt [23].

### **Das neue Modell: Vertragsgestaltung statt Einverständniserklärung**

Das sich abzeichnende neue klinisch-ethische Modell einer verbesserten vertrauens- und verantwortungsbasierter Interaktion von Forschung, Arzt und Patient/Proband dürfte mehr und mehr einem Vertragsmodell gleichen.

Das genetische Screening in Island wird durch einen (Rahmen-) Vertrag zwischen den Vertretern des Sponsors und den Repräsentanten der Bevölkerung gestaltet [29]. Aus diesem Vertrag kann ein Individuum zwar ‚aussteigen‘, jedoch nicht vermeiden, dass trotzdem individuelle genetische Informationen über Variationen oder Krankheitsprädispositionen indirekt durch Informationen von Blutsverwandten bekannt und genutzt werden könnten. Dieses Modell eignet sich vermutlich nicht zu einer Übertragung auf andere Situationen.

Die Vorinformation an Mitglieder einer eng umschriebenen Patientengruppe innerhalb einer die Therapie begleitenden klinischen Forschung, bei der DNA-Banking auch für noch nicht bestimmbare Fragestellungen oder Untersuchungen erforderlich wäre, könnte so aussehen: ‚Wir bitten Sie um Ihre Mitarbeit bei unseren klinischen Forschungen zur Verbesserung von Diagnose und Therapie. Hierbei sind für uns genetische Informationen wichtig, die mit Ihrer Erkrankung zusammenhängen können oder auch

nicht. Die Forschung kann längere Zeit dauern und wir werden möglicherweise mit Fragen konfrontiert werden, die wir heute noch nicht kennen oder vermuten. Wenn Sie wollen, werden wir Sie oder auch Ihre Familie über den Fortgang unserer Arbeiten informieren, vor allem bei Ergebnissen, die für Sie oder Ihre Familienangehörigen zur Erhaltung von Gesundheit oder Behandlung von Krankheit wichtig sind oder sein könnten. Wir versichern Ihnen, dass wir die Regeln des Datenschutzes beachten werden und bieten Ihnen an, gemeinsam diese Einzelheiten (in Vertragsform) festzulegen. Wir wollen ebenfalls festlegen, dass Sie oder von Ihnen bevollmächtigte Personen Ihres Vertrauens jederzeit das Recht haben, die Zusammenarbeit zu beenden und auch die Vernichtung von Blut- oder Gewebeproben zu verlangen' [11]. Solche vorbereitenden Gespräche sind in der genetischen Beratung vor der Durchführung von molekulargenetischen Tests ärztlich und ethisch selbstverständlich und schließen auch oft schon vorweg die Diskussion über die mögliche Relevanz der Untersuchung für Blutsverwandte ein. Was ist eigentlich ethisch und klinisch anders bei klinischen Forschungen zu bestimmten Krankheiten und deren möglichen genetischen oder proteomischen Prädispositionen oder Implikationen?

In einer Vertragsgestaltung müssten vor allem die folgenden Aspekte angesprochen und gestaltbar sein: (1) Umfang und Grenzen des Einverständnisses für die Benutzung von Daten, DNA-Proben und DNA-Banking; (2) Umfang und Grenzen der weiteren Information von Patienten und Probanden über positive oder negative Ergebnisse der Studie, inklusive des ‚Rechts auf Nichtwissen‘; (3) Umfang und Grenzen der Weitergabe von Informationen an Blutsverwandte; (4) Art und Weise des Datenschutzes, ob offen, kodiert, anonymisiert oder anderweitig verabredet. Ist es biometrisch ohne Schaden für das Projekt nicht durchaus möglich, innerhalb einer Studie individuell unterschiedliche Vertragsgestaltungen vorzunehmen?

Wie könnten die Möglichkeiten der informationellen Selbstbestimmung mündiger Bürgerinnen und Bürger in der Teilnahme an der klinischen Forschung besser genutzt werden als durch eine behutsame Überleitung zu einem Partnerschaftsmodell von ‚patient autonomy‘ und einer vertrauensbasierten Kommunikation (communication-in-trust) und Kooperation (cooperation-in-trust) zwischen mündigen Laien und verantwortungsbewussten Forschern und Ärzten? Ein Wandel von grundsätzlicher Bedeutung auch für den klinisch-ethischen Rahmen der medizinischen Forschung deutet sich an. Die neueren Guidelines der WHO [5], des European Forum for Good Clinical Practice [16], die EU Directives zu Klinischen Prüfungen von 2001 [17] und auch die kürzlich revidierte Helsinki Deklaration [3] orientieren sich leider immer noch an dem alten paternalistischen Modell und bleiben insofern hinter den Perspektiven der Leitlinien der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Wiener Universität [1] zurück.

*Hans-Martin Sass*

#### Literatur

1. Mannhalter C, Druml C, Singer EA (2002) Leitlinien zur Gestaltung der Patienten- bzw. Probandeninformation und

- der Einverständniserklärung bei genetischen Studien (inkl. Pharmako-Genetik). Wien Klin Wochenschr 113: 867–869
2. Sass HM (1997) The Nuremberg Code, German law, and prominent thinkers. JAMA 277/9: 709
3. The Declaration of Helsinki revised and revisited (2001) The EFGCP News [Newsletter of the European Forum for Good CLinical Practice], Summer 2001, 5–17
4. Krankenanstaltengesetz [KAG] (1993) Bundesgesetzblatt 1957/1. idF 1993/801.- Arzneimittelgesetz [AMG] (1996) Bundesgesetzblatt 1996/379.- Medizinproduktegesetz [MPG] (1996) Bundesgesetzblatt 1996/657
5. World Health Organization [WHO] (2000) Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research. Geneva: WHO.- deutsche Übersetzung: Arbeits-Richtlinien für Ethik-Kommissionen, die biomedizinische Forschungsprojekte begutachten; Copyright: Forum Österreichischer Ethikkommissionen 2000 [http://www.who.int/tdr/publications/publications/ethics.htm]
6. Sass HM (1989) Ethics of drug research and drug development Arzneimittelforschung/Drug Res 39/II 8a: 1041–1047
7. Druml C, Svolba G, Singer EA, Bonkovsky FO, Bauer P (1999) Twenty years of the ethics committee of the medical faculty of the University of Vienna. An interim report. Wien Klin Wochenschr 111/24: 1019–1026
8. Amiel P, Mathieu S, Fagot-Largeault A (2001) Acculturating human experimentation: an empirical survey in France. J Med Philos 26/3: 285–298
9. Sugarman J, McCrory DC, Powell D, Krasny A, Adams B, Ball E, Cassell C (1999) Empirical research on informed consent. Hastings Center Report. Special Supplement Jan/Febr 1999: S1–S42
10. Sass HM (1998) Genotyping in clinical trials. Journal of Medicine and Philosophy 23: 288–296
11. Sass HM (2001) A 'contract model, for genetic research and health care for individuals and families. Eubios J Asian and Intern Bioethics 11/5: 130–132
12. www.drug-interaction.com (2001) Cytochrome P450 Drug Interaction Table
13. Kleeberg U, Froetschl (2001) Pharmakogenetik und Polymorphismen. Chance für eine individuelle Pharmakotherapie? Klinikarzt 30/2: 43–48
14. Kraehenbuehl S (2001) Cytochrom P450 oder Plasmaproteine. Klinische Bedeutung für unerwünschte Arzneimittelinteraktionen. Klinikarzt 30/2: 54–58
15. Kuhlmann J (1999) Alternative strategies in drug development: clinical pharmacological aspects. Intern J Clin Pharmacol Ther 37/12: 575–583
16. European Forum for Good Clinical Practice (1997) Guidelines and Recommendations for for European Ethics Committees, revised edition. Brussels: EFGCP
17. Singaray N (2001) Regulation of clinical trials in the European Union: new regime. Intern J Pharm Med 15: 121–123
18. Powers M (1994) Privacy and the control of genetic information. In: Frankel MS, Teich A (eds) Genetic Frontier, Washington AAAS, 77–100
19. Sherman E, Annas GJ (1994) Generic consent for genetic screening. N Engl J Med 330/22: 1611–1613
20. Sugarman J et al (1999) Empirical research on informed consent. Hasting Center Report. Special Supplement Jan/Febr
21. Wells RJ, Biesecker LG, Wilfond BS, Sherman E, Annas GJ (1994) Generic consent for genetic screening: letters and response. N Engl J Med 331/15: 1024–1025

22. Kielstein R, Sass HM (1974) Ethik in der klinischen Forschung. Zentrum Medizinische Ethik, Bochum
23. Meyer FP, Sass HM (1998) Klinische Forschung 2000. Zentrum Medizinische Ethik, Bochum
24. Gröger H (2001) Karl Landsteiner. Wien Klin Wochenschr 113: 770–775
25. Sass HM (1995) Some cultural and ethical reflections on molecular genetic risk assessment. Proceedings of the International Bioethics Committee 1994, vol. II, Paris: UNESCO
26. HUGO Ethics Committee Statement on DNA Sampling (1998) Control and Access. March 1998
27. Kolata G (2000) Boston University founds a company to sift landmark heart data. New York Times, June 17: A9
28. Kielstein R, Sass HM (2000) Genetics: ethical issues in kidney disease. Ethics and the kidney. In: Levinsky NG (ed) Oxford University Press, Oxford, pp 167–182
29. McInnis MG (1999) The ascend of a nation: genetics and Iceland. Clinical Genetics 55: 234–239

**Schlüsselwörter:** Einwilligungserklärung, Einwilligungsvertrag, Datenschutz, Ethikkommission, Familienverantwortung, Klinische Prüfung, genetische Untersuchungen, Pharmakogenetik, genetische Untersuchungen.

Korrespondenz: Hans-Martin Sass, Senior Research Scholar, Kennedy Institute of Ethics, Georgetown University, Washington, DC 20057, U.S.A., Zentrum für Medizinische Ethik, Ruhr-Universität, D-44780 Bochum, Bundesrepublik Deutschland, E-mail: SassHM@aol.com