

Forschungsethik am Scheideweg?

Peter Kleist

Mit eher leisen Tönen hat der Weltärztebund im Oktober 2008 eine revidierte Fassung der Deklaration von Helsinki verabschiedet [1]. Da sie als fundamentale ethische Leitlinie für die Forschung am Menschen indirekt das Schicksal von weltweit Millionen Teilnehmern an wissenschaftlichen Studien beeinflusst, lohnt sich ein Blick auf die wesentlichen Änderungen.

Der neue Paragraph 19 fordert unmissverständlich, dass jede klinische Studie vor Einschluss der ersten Versuchsperson in einem öffentlichen Register zu erfassen ist. Eine Differenzierung nach Studienphasen findet nicht statt, d.h. die Registrierung gilt auch für Phase-I-Studien, und schützenswertes geistiges Eigentum wird nicht thematisiert. Somit bleibt abzuwarten, ob die alte Diskussion zu Anforderungen der Studienregistrierung neu entfacht oder ob der Paragraph 19 in seiner radikalen Forderung einfach ignoriert werden wird.

Mit den Paragraphen 32 und 33 haben die Klarstellungen aus den Jahren 2002 und 2004 Aufnahme in den Text der Deklaration von Helsinki gefunden. Sie betreffen den Einsatz von Placebo in klinischen Studien und die medizinische Versorgung der Patienten nach Studienende. Regelungen hierzu gab es bereits in vorausgehenden Fassungen der Deklaration. Diese stiessen jedoch auf erheblichen Widerstand. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat immer am Prinzip des gegenüber Placebo-abgestützten Wirksamkeitsnachweises neuer Arzneimittel festgehalten; die pharmazeutische Industrie empfand die Notwendigkeit der Weiterbehandlung nach Studienabschluss als Behinderung der Arzneimittelforschung. Der Weltärztebund sah sich genötigt, Klarstellungen zur Annäherung der unterschiedlichen Positionen herauszugeben. Das wiederum warf die Frage auf, ob die Deklaration von Helsinki fortan den Schutz des Individuums zugunsten des wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Nutzens der Forschung und deren Finanzierbarkeit partiell aufgeben würde.

In Bezug auf den neuen Paragraphen 33 mag diese Vermutung zutreffen. Hintergrund des ethischen Mandats, für Versuchspersonen auch nach einer Studie zu sorgen, ist das Prinzip der Gerechtigkeit: Es darf nicht sein, dass neue Therapien an den Armen der Welt erprobt werden, der medizinische Fortschritt anschliessend jedoch nur den Reichen zu Gute kommt – im Hinblick auf eine zunehmende Verlagerung der globalen klinischen Forschung in Schwellenländer eine brisante Problematik. Zwar fordert Paragraph 33, dass Teilnehmer an einer Studie über deren Ergebnisse zu informieren sind und von den medi-

zinischen Vorteilen der untersuchten Therapien profitieren sollen; dies kann jedoch auch durch «andere angemessene bzw. nutzbringende Versorgungsmaßnahmen» geschehen.

Der Interpretationsspielraum hierfür ist gross. Gross sind aber auch die Kosten in Verbindung mit einer unter Umständen lebenslangen Therapie. Selbst industrieunabhängige Vertreter befürchten eine Behinderung der Entwicklung neuer Arzneimittel, wenn dies gefordert würde – insbesondere bei solchen Erkrankungen, die schwerpunktmässig die armen Länder betreffen [2].

Wenig Spielraum für Kompromisse bietet hingegen der neue Paragraph 32: Placebo-Vergleiche sind ausschliesslich dann erlaubt, wenn keine wirksame Behandlung existiert. Ausnahmen gelten nur, wenn zwingende und wissenschaftlich stichhaltige methodologische Gründe den Einsatz von Placebo erfordern und Patienten keinerlei Risiko einer ernsthaften oder irreversiblen Schädigung ausgesetzt werden. Der Paragraph schliesst mit dem Satz, dass «eine extreme Vorsorge zur Vermeidung eines Missbrauchs zu treffen ist».

Die FDA war nie glücklich über eine Einschränkung Placebo-kontrollierter Studien und hat aus diesem Grund die seit 1996 revidierten Fassungen der Deklaration von Helsinki nicht mehr anerkannt. Im Gegenteil: Ende April 2008 publizierte die FDA eine eigene neue Regelung: Studien ausserhalb der USA, welche nicht amerikanischem Recht unterliegen, die aber der Behörde später zur Erlangung einer Arzneimittelzulassung vorgelegt werden, dürfen zukünftig unter Umgehung der Deklaration von Helsinki durchgeführt werden [3]. Die Regelung trat ebenfalls im Oktober 2008 in Kraft. Bisher waren ausländische Studien entweder gemäss den lokalen gesetzlichen Bestimmungen oder der Deklaration durchzuführen, je nachdem welche Anforderungen den besseren Patientenschutz gewährleisteten. Jetzt werden die Standards der Guten Klinischen Praxis (GCP) von der FDA als ausreichend erachtet.

Die nun «weltweit exportierte» Herabstufung der Helsinki-Deklaration öffnet der FDA noch mehr Türen, Placebo-kontrollierte Studien einfordern zu können. Unzweideutig ist, dass die FDA verschärften ethischen Prinzipien und diesbezüglichen internationalen Vereinbarungen nicht Folge leisten will [4]. Den Versuchspersonenschutz lockern zu wollen, wird von der FDA vehement dementiert; es ginge allein um die Beseitigung von Inkonsistenzen mit der amerikanischen Gesetzgebung. In den USA selbst ist das Problem auch von geringerer Natur, bestehen

doch mit einer strikten Gesetzgebung zur Wahrung der Personenrechte und mit effektiven Überwachungsmaßnahmen wirksame Gegenregulationen. Es ist jedoch bedenklich, dass einer Verlagerung der klinischen Forschung in andere Teile der Welt, in denen sich (unzureichend kontrollierbare) ethische Standards und handfeste wirtschaftliche Interessen gegenüber stehen, zusätzlich von behördlicher Seite Vorschub geleistet wird.

Die inzwischen weltweit anerkannten GCP-Standards [5], auf die sich die FDA beruft und die erklärterweise ihren Ursprung in der Deklaration

von Helsinki haben, machen hauptsächlich technische Vorgaben zum Versuchspersonenschutz und zur Sicherung der Datenqualität; ethische Prinzipien formulieren sie jedoch nicht aus. Diese Funktion nehmen grundsätzlich ethische Leitlinien ein, allen voran die Deklaration von Helsinki. Somit haben sich die wichtigsten Regelwerke für die klinische Arzneimittelforschung bis anhin sinnvoll ergänzt. Doch die jüngsten Entwicklungen deuten darauf hin, dass sich die Arzneimittelforschung zukünftig einseitig ausrichten könnte und dass sich GCP-Standards und ethische Prinzipien auseinander bewegen.

Korrespondenz:
Dr. med. Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3–5
CH-3053 Münchenbuchsee
peter.m.kleist@gsk.com

Literatur

- 1 World Medical Association Declaration of Helsinki. Sixth revision at the 59th WMA General Assembly in Seoul, October 2008.
[http://infomed.mdse.de/sindbad.nsf/e5dd8ac4f4c857f8c12571e700442be2/75521880dc4739dc12574ee00376317/\\$FILE/DoH_6Rev_SEOUL_2008-10.pdf](http://infomed.mdse.de/sindbad.nsf/e5dd8ac4f4c857f8c12571e700442be2/75521880dc4739dc12574ee00376317/$FILE/DoH_6Rev_SEOUL_2008-10.pdf).
- 2 Normile D. Clinical trials guidelines at odds with U.S. policy. *Science*. 2008;322:516.
- 3 Federal Register, 21 CFR Part 312. Final Rule der Food and Drug Administration vom 28. April 2008.
- 4 Lurie P, Greco DB. US exceptionalism comes to research ethics. *Lancet*. 2005;365:1117–9.
- 5 International Conference on Harmonisation (ICH). E6 Guideline for Good Clinical Practice, June 1996. www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf.