

## SCHWERPUNKT ETHIKKOMMISSIONEN

---

# Arzneimittelprüfung am Menschen

Gerhart HITZENBERGER

### ZUSAMMENFASSUNG

1. *Es steht außer Diskussion, daß Versuche am Menschen notwendig und wünschenswert sind. Dazu gehören selbstverständlich auch klinische Arzneimittelprüfungen.*
2. *Als ethische Grundlage für solche Experimente dient die Helsinki-Deklaration des Weltärztebundes in der Fassung von Hongkong, September 1989 (siehe Anlage).*
3. *Als wissenschaftliche Grundlage dient die GCP („Good Clinical Practice“ for Trials on Medicinal Products in the European Community“)*
4. *Als gesetzliche Grundlage für Österreich dient das 107. Bundesgesetz, mit dem das Arzneimittelgesetz geändert wird (AMG – Novelle 1993).*

**Schlüsselwörter:** Klinische Arzneimittelprüfung, ethische Grundlagen, gesetzliche Grundlagen

### ABSTRACT

1. *It is beyond discussion that scientific trials in humans are necessary and desirable. This of course involves clinical pharmacological trials.*
2. *The ethical basis for such experiments is the declaration of Helsinki, last edition Hongkong, 1989.*
3. *Scientific basis is GCP ("Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community").*
4. *The legal basis in Austria is the 107. Federal Law (AMG Amendment 1993)*

**Keywords:** Clinical pharmacological trials, ethical basis, legal basis

Max PERUTZ, Nobelpreisträger für Chemie 1962, schrieb:

„In allen Ländern wären viel Krankheit und frühzeitiger Tod verhütbar, wenn Regierungen und Volk gewillt wären, bekanntes Wissen auch anzuwenden. Neue Arzneimittel und Behandlungen können nur entwickelt werden, wenn die Öffentlichkeit gewillt ist, ein gewisses Maß an Gefahr in Kauf zu nehmen. Risiko gleich Null ist nur mit unendlich hohen Kosten zu haben.“

Somit kann gesagt werden, daß die Notwendigkeit des therapeutischen Versuchs, ja des Experiments am Menschen überhaupt, von niemandem geleugnet werden kann, der sich mit diesem Problem ernsthaft und ehrlich beschäftigt hat. In der Präambel zum Nürnberger Codex heißt es: „Die Überzahl des vorliegenden Beweismaterials belegt, daß gewisse medizinische Experimente am Menschen, wenn sie innerhalb ziemlich klar festgelegter Grenzen bleiben, der ärztlichen Ethik entsprechen. Die Befürworter des Menschenversuchs begründen die Ansicht damit, daß solche Versuche für das Wohl der Menschen Ergebnisse erzielen, welche durch andere Methoden oder Studien nicht zu erlangen sind. Sie stimmen jedoch alle überein, daß gewisse Grundprinzipien befolgt werden müssen, um mit moralischen, ethischen und juristischen Grundlagen im Einklang zu stehen.“

Und im Vorwort zur Deklaration von Helsinki heißt es: „Da es unerlässlich ist, daß die Ergebnisse von Laborversuchen auch am Menschen zur Anwendung kommen, um wissenschaftliche Kenntnisse zu erlangen und der leidenden Menschheit zu helfen, hat der Weltärztebund die folgenden Richtlinien für alle in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätigen Ärzte erarbeitet.“ JASPERS (bei P. SCHIMIKOVSKY zitiert) meinte: „Wirksame Praxis kann sicher auf die Dauer nur auf klarste Erkenntnis gründen.“ Er fährt fort: „Dieser Satz besitzt unbestreitbare Gültigkeit bei allen Vorbehalten gegenüber blinder Fortschrittsgläubigkeit; bei aller Fragwürdigkeit experimenteller For-

sung am Menschen hinsichtlich ihrer Notwendigkeit und der Art ihrer Durchführung besteht Konsens darüber, daß Fortschritte gerade oft im medizinischen und verhaltenswissenschaftlichen Gebiet der Forschung gründen, die sich letztlich auf Versuche am Menschen stützen muß.“

W. WUNDT meint, daß die begriffliche Trennung von Heileingriff und Humanexperiment von überragender Bedeutung sei. Sie könnte etwa notwendig sein, um den Rahmen der Kompetenz von Prüfungsausschüssen oder „Ethik-Kommissionen“ genannten Instanzen abzustecken. Dabei spielt natürlich die „therapeutische Absicht“ eine Rolle und das Experiment wird als solches klassifiziert werden müssen, wenn das Motto zur Durchführung der (zukünftige) Nutzen der Allgemeinheit und nicht der Nutzen des Patienten ist.

Hieraus geht schon hervor, daß bei der klinischen Prüfung von Medikamenten am Menschen unterschieden werden muß zwischen solchen, die am freiwilligen gesunden Probanden (vom Gesetz verlangt) durchzuführen sind und solchen, die bei kranken Menschen vorgenommen werden, bei denen dann ein direkter Nutzen zu erwarten ist.

In beiden Fällen muß die Freiwilligkeit gewahrt werden, die ihrerseits wieder auf Aufklärung gründet. Das Problem könnte im Umfang der Aufklärung bestehen, sie soll beim Humanexperiment **ausnahmslos** und **umfassend** sein. Grundsätzlich erforderlich wäre für den Heileingriff und das Humanexperiment eine Aufklärung über das „Was“, über die Tatsache und den Gegenstand des Eingriffes. Schwierigkeiten könnten sich hier im Falle eines kontrollierten therapeutischen Versuches ergeben (vor allem wenn er blind, doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt wird), doch gibt es Möglichkeiten, auch diese Schwierigkeiten aus dem Weg zu räumen und solche Versuche mit ethischen Prinzipien in Einklang zu bringen (siehe unten). Der Gegenstand der Einwilligung darf aber nicht nur der Eingriff als solcher, sondern

auch seine Risiken sein, wobei vor allem der gesunde freiwillige Proband über alle, auch entfernte Risiken aufgeklärt werden muß, nicht nur über eventuelle typische Gefahren.

In Österreich regelt das Arzneimittelgesetz in seiner Novelle von 1993, ausgegeben am 16. Februar 1994, die Durchführung klinischer Prüfungen. Im wesentlichen basiert der neue Gesetzestext auf dem Papier „Good Clinical Practice (GCP)“, welches für die klinische Prüfung von Arzneimitteln in der Europäischen Gemeinschaft erstellt worden ist. Wesentliche Punkte umfassen (siehe auch unten) die allgemeinen Voraussetzungen, die Aufgaben, die Verantwortlichkeiten und die Qualifikation von Sponsor, Monitor und Prüfer, die Qualifikation des Prüfers, die Planung, Durchführung und Auswertung einer klinischen Prüfung, die Aufklärung und Einwilligung des Probanden oder Patienten, die Rolle der Ethik-Kommissionen, den Schutz bestimmter Personengruppen und anderes. Im § 37 heißt es: „Jeder klinischen Prüfung ist ein Prüfplan zugrunde zu legen, der Auswertbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der klinischen Prüfung gewährleistet und alle für die Fragestellung relevanten Kriterien zu enthalten hat.“

Für die Planung ist auch der Biometriker zuständig, der schließlich und endlich die Auswertung der Versuchsergebnisse vornimmt. Ein wesentlicher Schwerpunkt für eine gute Planung besteht darin, bei jedem Behandlungsversuch mit neuen Medikamenten eine Kontrollgruppe mitzuführen, um die Ergebnisse, die mit dem neuen Medikament erhalten wurden, mit denen zu vergleichen, die bereits am Markt sind. Die einzelnen Patientengruppen müssen randomisiert und häufig doppelblind (weder der Patient noch der Prüfer wissen, welches Medikament welcher Patient bekommt) zugeteilt werden. Das kann zu Schwierigkeiten bei der Aufklärung und Einwilligung der Probanden respektive Patienten führen, festgelegt in den Paragraphen 38 und 39 des Arzneimittelgesetzes. Besonders geach-

tet werden muß auch darauf, daß unter der Voraussetzung einer Placeboanwendung auch diese für den Probanden/Patienten eintretende Möglichkeit bekanntgeben werden muß. Für die Ethik-Kommissionen kann die Frage „Placebo ja oder nein“ zu einer schwerwiegenden und schwer zu treffenden Entscheidung werden.

### „Für und wider“ die placebokontrollierten Studien

Während im Arzneimittelgesetz der Begriff „Placebo“ nicht explizit erwähnt wird, findet er sich im GCP an einigen Stellen, so im Abschnitt 1.12: „Wenn ein Patient/Proband in die Teilnahme einwilligt, nach ausführlicher Erklärung der Studie (einschließlich Ziel, erwartetem Nutzen für sich selbst und/oder für andere Vergleichsbehandlung/Placebo, Risiken und Unannehmlichkeiten und, wenn zutreffend, Erläuterung alternativer anerkannter medizinischer Standardtherapien), soll seine Einwilligung in angemessener Form festgehalten werden.“

Im Anhang steht unter Kapitel 3: „Definition klinischer Prüfungen“, im Abschnitt b, Phase II, folgendes: „Die Studien werden bei einer begrenzten Anzahl von Patienten und oft in einem späteren Entwicklungsstadium als vergleichende Studien (z.B.: Placebo-kontrolliert) durchgeführt.“

Im Kapitel 6, Punkt 7, Abschnitt b: „Beschreibung der Behandlung der Kontrollgruppe (N) oder im Kontrollzeitraum (Placebo, andere Arzneimittel, usw.)“

Hier ist also die Anwendung von Placebo als Möglichkeit vorgesehen.

Im August 1994 erschien im „New England Journal of Medicine“ ein Artikel unter dem Namen: „The Continuing Unethical Use of Placebo Controls“ von ROTHMAN und MICHELS.

In der Einleitung wird in diesem Aufsatz wiederum auf die Deklaration von Helsinki

verwiesen und zwar besonders auf folgenden Punkt: „Bei jedem medizinischen Versuch sollte sichergestellt sein, daß alle Patienten – einschließlich derer einer eventuell vorhandenen Kontrollgruppe – die beste bewährte diagnostische und therapeutische Methode zur Verfügung gestellt erhalten.“ Damit wäre nach Meinung der Autoren die Verwendung eines Placebos nicht erlaubt, wenn eine „bewährte“ therapeutische Methode existiert.

Des weiteren wird auf eine Reihe von Studien eingegangen, welche in den letzten Jahren publiziert wurden und die gegen diesen Kernsatz der Helsinki Deklaration verstießen. Die Autoren des genannten Artikels polemisieren auch gegen die Politik der Food and Drug Administration (FDA), welche auch heute noch für fast alle Studien Kontrollgruppen mit Placebo verlangt.

Letzten Endes kommen die Autoren zu dem Schluß, daß es „in gewissen Situationen“ akzeptabel wäre, ein Placebo einzusetzen, wenn eine akzeptierte Methode nicht besser als dieses wäre. In jedem Fall müsse aber eine Rechtfertigung für seine Verwendung angegeben werden und diese Rechtfertigung müßte von den Prüfern, den Gesundheitsbehörden, den Sponsoren, den Ethik-Kommissionen und Herausgebern von medizinischen Zeitschriften erbracht werden.

So sinnvoll diese Überlegungen zur Anwendung von Placebo auch sind, ist die Situation in Wirklichkeit doch schwieriger: Der Annahme, daß eine placebobehandelte Gruppe eine schlechtere Ausgangsposition hätte, als eine solche, die mit einem aktiven Medikament behandelt wird, kann einerseits durch eine ganze Reihe von bereits früher publizierten Versuchen widersprochen werden. So haben GREGORY et al eine Studie über den Einfluß von Glukokortikoiden auf den Verlauf von schwerer Virushepatitis durchgeführt, bei der sich ergab, daß Patienten, die Methylprednisolon erhielten, eine höhere Mortalität aufwiesen, als solche, denen ein Placebo verabreicht wurde.

Als anderes Beispiel möge die Studie von O' DONOGHUE et al an Patienten mit Morbus Crohn herangezogen werden, die mit Azathioprin ein halbes Jahr behandelt worden waren und anschließend randomisiert entweder Azathioprin weiter oder aber ein Placebo erhielten.

Nur bei 5 % der Patienten, die Azathioprin weiter erhalten hatten, trat ein Rezidiv auf, dagegen bei 42 % in der Placebogruppe; allerdings starb ein Patient unter Azathioprin an Panzytopenie, aber keiner in der Placebogruppe.

Hier wäre also das Risiko einer potentiellen Toxizität gegen den Heilungseffekt abzuwägen.

Bradford HILL et al (der übrigens einleitend im oben genannten Artikel über den unethischen Gebrauch von Placebokontrollen zitiert wird) zeigten in einem therapeutisch kontrollierten Versuch mit langfristiger Anwendung von Antikoagulantien bei zerebrovaskulären Erkrankungen, daß diese Substanzen keinen Schutz gegen Rezidive erzielten, daß aber das Risiko zerebraler Blutungen damit stieg.

Eine ähnliche in den USA unternommene Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil bei den Patienten, die Antikoagulantien erhielten, vermehrt Hämorrhagien auftraten (Veterans Administration Cooperative Study Group). Damit steht, wie F. GROSS es ausdrückte, „zu Beginn solcher Prüfungen die Verantwortung, die als vorteilhaft angesehene Behandlung wegzulassen, am Ende die Verantwortung, sie überhaupt noch durchzuführen“.

Auch aus erkenntnistheoretischer Sicht muß der strikten Ablehnung des Placebo widersprochen werden: Placebo ist kein „Nichts“, Placebo *w i r k t*, wenn auch nicht auf pharmakologischer Basis; dies geht aus einer überwältigend großen Anzahl von Studien hervor, so z.B. solchen, in welchen Ergebnisse eines Verumeffektes in unkontrollierten Studien jenen placebokontrollierter Studien gegenübergestellt werden (siehe Tabelle 1, zitiert bei MAGOMETSCHNIGG). Daraus ergibt sich, daß Placebo offenbar selbst in einem hohen Prozentsatz wirksam wird. SPITZY weist darauf hin, daß bei

Studie mit (bei)	unkontrolliert	kontrolliert
Chlorpromazin	60	38
Antidepressiva	65	29
Alkoholismus	95	0
Antirheumatika	62	12
Portocavalier Shunt	75	0

TABELLE 1: POSITIVE ERGEBNISSE IN PROZENT

spielsweise das „Nichts“ des Placebo mit dem „Nichts“ des Schmerzes vergleichbar ist; während nämlich der Schmerz physiologisch ein „Nichts“ sei, nämlich nur aus Reiz und Reizantworten (Erregungspotentialen, Endorphinausschüttungen, Transmitterwechsel, etc.) bestehe, ohne daß (z.B.: durch EEG-Potentiale) ein Substrat für die Schmerzempfindung auszumachen wäre, wird das „Nichts“ des Placebo offenbar zu „Etwas“. Es wird durch das „Behandlungsdrama“ (MAGOMETSCHNIGG) dem Placebo eine Wirksamkeit eingegeben, was über Faktoren wie Erwartungshaltung, Suggestion, Einbildung, etc. ablaufen könnte.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Kritik von BRODY an der Definition des Placebos durch GRÜNBAUM hingewiesen. Es wird festgestellt, daß die Rolle symbolischer Vorgänge, der Einbildungskraft, des Glaubens und von Emotionen im Heilungsprozeß seit langem bekannt ist.

Auch in der westlichen Medizin war der aufgrund seiner Erfahrung tätige Praktiker immer mit der Rolle psychologischer Prozesse in der Heilkunst befaßt und BRODY meint, daß es ein Fehler gewesen sei, diese Überlegungen aus der heutigen Medizin auszuklammern.

Die derzeitige Betrachtung und Ausschließung von Placeboeffekten beruht demnach auf der Dominanz einer biologisch reduktionistischen Methode, die notwendigerweise symbolische Prozesse ausschließt.

Tatsache ist, daß das Placebo in der gewählten Indikation, und nur in dieser, einen Kopiereffekt auslöst, sozusagen die Kopie eines in dieser Indikation verwendeten Verums dar-

stellt. Damit ist es kein „Therapeuticum universale“, es entfaltet seine Wirksamkeit nur auf jene Befindlichkeitsstörung, gegen die es eingesetzt wurde.

Von KOFLER wurde das Phänomen der „Toxikopie“ beschrieben, durch welches Menschen, die vermeintlichen Schadstoffen ausgesetzt sind, zahlreiche Symptome entwickeln, die für tatsächlich Exponierte charakteristisch sind.

Dasselbe gilt in der klinischen Behandlung mit Placebo für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die häufig ähnlichen Charakters sind wie jene, die durch das entsprechende Verum ausgelöst werden. Tabelle 2 gibt das Nebenwirkungsprofil von Placebo beim Menschen wieder (MEZEY, zitiert bei MAGOMETSCHNIGG).

Delirium
Tinnitus
Blässe
Übelkeit
Photosensibilität
Rektalgie
Dysphagie
Schweißausbrüche
Schwindel
Bauchschmerz
Schlaflosigkeit
Herzschmerz
Dysmenorrhoe
Euphorie
Kältegefühl
Kopfschmerzen
Parästhesie
Psychoneurose
Rashes
Dysurie
Sehstörungen
Herzklopfen
Rotsehen

TABELLE 2: PLACEBO – NEBENWIRKUNGSPROFIL

In klinischen Prüfungen wird es schwer fallen, die – pharmakologische – Wirksamkeit von Verum gegenüber derjenigen von Placebo herauszuarbeiten, da auch bei der Verwendung einer pharmakologisch wirksamen Substanz der Placeboeffekt, nämlich der Kopiereffekt, immer bedacht werden muß. Daraus muß der Schluß gezogen werden, daß eine einfache Subtraktion: „Verumwirkung minus Placebowirkung“ zur Herausarbeitung der erstgenannten nicht möglich ist, sondern daß schließlich nur ausgesagt werden kann, daß in einer placebo-kontrollierten Stichprobe z.B. 40 % Responder beobachtet werden, während in der Verumgruppe z.B. 60 % die positiven Effekte zeigen.

Eine besondere Situation, in welcher die Verwendung eines Placebo unbedingt notwendig ist und die bisher nicht genügend bedacht wurde, entsteht dann, wenn in Phase I, aber auch in späteren Phasen, die Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfaßt werden soll.

Da diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen (siehe oben) auch unter Placebo auftreten können, kann eine relativ sichere Zuordnung ihres Auftretens zu einem neuen Wirkstoff nur unter Placebokontrolle erfolgen. Dies kann im übrigen auch für Phase III-Studien gelten, in denen durch einen Vergleich mit einer etablierten Behandlungsmethode zwar eventuelle Unterschiede der Qualität und/oder Quantität von Arzneimittelwirkungen festgestellt werden können, diese aber nicht notwendig auf das neue Arzneimittel zu beziehen sind, solange nicht eine placebo-kontrollierte Vergleichsgruppe mitläuft.

Wie auch immer, eines muß festgehalten werden:

Placebo ist nicht ein „Nichts“, sondern eine (wenn auch nicht auf pharmakologischer Basis) wirksame Entität.

Seine Anwendung darf daher nicht grundsätzlich abgelehnt werden.

## ARZNEIMITTELPRÜFUNG UND GESETZ

Wie bereits oben erwähnt, regelt das Arzneimittelgesetz in seiner Novelle von 1993, ausgegeben am 16. Februar 1994, die Durchführung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen.

Im Zusammenhang mit Fragen der Ethik sei im folgenden auf die wesentlichen Abschnitte dieses Gesetzes eingegangen:

In den Begriffsbestimmungen betreffend klinische Prüfungen regelt der § 2a deren Definition: „Klinische Prüfung“ ist eine systematische Untersuchung eines Arzneimittels an Versuchspersonen, die mit dem Ziel durchgeführt wird

1. Wirkungen zu entdecken oder zu verifizieren,
2. unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu identifizieren und
3. Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Ausscheidung des Arzneimittels zu untersuchen,

um damit die Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des Arzneimittels sicherzustellen. Es fällt auf, daß bereits hier der Begriff „Versuchspersonen“ fällt, die für die entsprechenden Nachweise herangezogen werden: Dabei wird vor allem auf die „Unbedenklichkeit“ hingewiesen, die daher definitionsgemäß erst durch den Versuch als solchen bestimmt werden kann. Dabei regelt § 2, Ziffer 17, den Begriff der „Versuchsperson“ insofern, als darunter ein gesunder Proband oder ein Patient, an dem eine klinische Prüfung durchgeführt wird, „zu verstehen ist“. Um die Rechte und die Integrität der an einer bestimmten klinischen Prüfung teilnehmenden Versuchspersonen ausreichend zu schützen, ist im Gesetz vorgesehen (§ 2, Ziffer 5), daß Ethik-Kommissionen zu gründen sind, deren Aufgabe es ist, zu beurteilen, ob die erwähnten Rechte und die Integrität bestehen. Diese Ethik-Kommissionen sollen nach dem entsprechenden Absatz aus medizinischen Experten, „anderen“ Experten und Laien zusammengesetzt sein.

Der dritte Abschnitt des Gesetzes ist eigentlich jener, welcher die klinische Prüfung in allen Details regelt:

Der § 29, Ziffer 1 sieht vor, daß „bei der Planung, Anlage und Durchführung klinischer Prüfungen die gesundheitlichen Risiken und Belastungen für die Versuchsperson so gering wie möglich zu halten sind“. Im § 29, Ziffer 2 wird festgehalten:

„Die klinische Prüfung von Arzneimitteln darf nur durchgeführt werden, wenn die Risiken, die mit ihr für die Versuchspersonen verbunden sind, gemessen an der zu erwartenden Bedeutung des Ergebnisses der Prüfung für die Medizin vertretbar sind und die nicht auszuschließende Gefahr einer Beeinträchtigung der Gesundheit dieser Versuchsperson

1. nicht erheblich ist oder
2. überwogen wird von dem von der Anwendung des Arzneimittels zu erwartenden Vorteil für ihre Gesundheit“.

Hieraus geht klar hervor, daß nicht nur der einschlägig kranke Patient, der ja von der Anwendung eines neuen Arzneimittels unter Umständen profitieren könnte, sondern auch ein gesunder Proband (selbstverständlich auf Basis der Freiwilligkeit und der entsprechenden Honorierung, etc.) zu der Prüfung herangezogen werden kann, welcher selbst keinerlei gesundheitlichen Nutzen aus dem klinischen Versuch ziehen wird. Hier wird der nicht ganz mit Inhalt erfüllte Begriff der „zu erwartenden Bedeutung des Ergebnisses der Prüfung für die Medizin“ eingeführt. Dies bedeutet, daß auch die Allgemeinheit ein Recht auf die Verbesserung medizinischer Methoden hat, für welche sich Proband oder Patient zur Verfügung stellen sollen, sofern die mögliche Beeinträchtigung der Gesundheit nicht erheblich ist.

In der Hierarchie der einzelnen Abschnitte klinischer Prüfungen (Phase I – IV) steht zu unterst: „Die klinische Prüfung an gesunden Probanden.“ Nur wenn Ergebnisse solcher Prüfungen vorliegen (§ 29, Absatz 3, Ziffer 1),

darf die Prüfung am einschlägig Kranken weitergeführt werden. Einzige Ausnahme wäre der Fall, daß die Prüfung am gesunden Probanden kein aussagekräftiges Ergebnis erwarten läßt. Die letzte Novelle des Arzneimittelgesetzes bringt bezüglich Abgrenzung von Proband und Patient in § 29, Absatz 3, Ziffer 2 eine wesentliche Änderung gegenüber den vorhergehenden Fassungen des Gesetzes:

Hier steht, daß „eine klinische Prüfung am Patienten auch dann durchgeführt werden darf, wenn eine bestimmte Erkrankung der Versuchsperson Voraussetzung dafür ist, daß ein für die im Prüfplan festgelegte Fragestellung relevantes Ergebnis zu erwarten ist.“ Dies bedeutet, daß auch Kranke, wie gesunde freiwillige Probanden für Prüfungen herangezogen werden können, z.B.: Patienten mit Niereninsuffizienz, bei denen die Ausscheidungsbedingungen eines neuen Medikamentes überprüft werden sollen.

Zu den allgemeinen Voraussetzungen gehört auch die Aufgabe des Arzneimittelbeirates. War früher für jede Erstanwendung in Österreich ein Gutachten des Arzneimittelbeirates einzuholen, wurde dies in der letzten Fassung des Gesetzes dahingehend abgeändert, daß nur dann ein solches Gutachten einzuholen ist, wenn ein Arzneimittel in Österreich klinisch geprüft wird, für das noch keine „aussagekräftigen Ergebnisse von klinischen Prüfungen“ vorliegen. Diese aussagekräftigen Ergebnisse können auch in anderen Ländern als in Österreich generiert worden sein.

Bei Betrachtung des Kapitels „Aufgaben, Verantwortlichkeiten und Qualifikation von Sponsor, Monitor und Prüfer“ fällt auf, daß der Begriff des „Prüfungsleiters“ aus den früheren Fassungen gefallen ist und daß in der neuen Fassung nur vom klinischen „Prüfer“ gesprochen wird. Dieser Prüfer muß seine Eignungskriterien (§ 35, Absatz 1, Ziffer 1 – 3) dem Bundesministerium für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz sowie dem Sponsor nachweisen.

Der § 36 (Ziffern 1 – 11) regelt umfassend die Aufgaben des klinischen Prüfers. Zu diesen Paragraphen ist ergänzend hinzuzufügen, daß der Gesetzgeber nur denjenigen als klinischen Prüfer anerkennt, welcher die klinische Prüfung selbst durchführt und nicht etwa einen Klinikchef oder Abteilungsvorstand eines Krankenhauses, der die klinische Prüfung vom Sponsor zwar übernimmt, sie dann aber an einen ihm nachgereihten Arzt weitergibt.

Der § 38, Absätze 1+2 beschäftigt sich mit der „Aufklärung“ und der „Einwilligung“. Absatz 1 besagt: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf nur durchgeführt werden, wenn die Versuchsperson durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist und die Versuchsperson ihre Einwilligung hiezu erteilt hat. Die Einwilligung ist nur dann rechtswirksam, wenn die Versuchsperson geschäftsfähig und in der Lage ist, Wesen, Bedeutung, Tragweite und Gefahren der klinischen Prüfung einzusehen und ihren Willen danach zu bestimmen.“

Der § 39, Absatz 1 besagt, „daß Aufklärung und Information sowohl mündlich als auch schriftlich gegeben werden müssen. Diese Information muß auch klarstellen, daß die Ablehnung, an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder das Ausscheiden aus der klinischen Prüfung zu einem beliebigen Zeitpunkt ohne nachteilige Folgen insbesondere für die weitere medizinische Versorgung der Versuchsperson bleibt.“

Der Absatz 2 lautet: „Wenn eine Versuchsperson nach umfassender Aufklärung in die Teilnahme einwilligt, muß ihre Einwilligung in schriftlicher Form festgehalten werden. Die Einwilligung muß datiert, entweder mit der persönlichen Unterschrift der Versuchsperson, oder vor einem Zeugen abgegeben werden, der die Einwilligung durch seine Unterschrift bestätigt.“

Die Einwilligung muß in jedem Fall mit eigenhändiger Unterschrift gegeben werden, wenn für die Versuchsperson mit der klinischen Prüfung kein Nutzen verbunden ist.“

Ein wesentlicher Punkt ist Absatz 3 des § 39, der die Möglichkeit regelt, daß Patienten in eine Studie aufgenommen werden dürfen, die nicht in der Lage sind, persönlich ihre Einwilligung zu geben. Dies ist dann denkbar, „wenn die zuständige Ethik-Kommission grundsätzlich damit einverstanden und der Prüfer aufgrund seines Wissens und seiner Erfahrung der Überzeugung ist, daß der aus der Teilnahme an der klinischen Prüfung für die Gesundheit des Patienten zu erwartende Erfolg mit einer zugelassenen und verfügbaren Arzneispezialität nach dem Stand der Wissenschaften voraussichtlich nicht erzielt werden kann.“

Ein wesentlicher Punkt hinsichtlich der klinischen Prüfung und ethischer Überlegungen besteht im „Schutz bestimmter Personengruppen“, welcher durch die §§ 42-45 geregelt wird. Dies betrifft minderjährige Personen, die infolge einer psychischen Krankheit oder geistigen Behinderung ihren Willen nicht selbst bestimmen können, Schwangere, Präsenzdienner und Personen, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung angehalten sind.

Grundsätzlich ist bei den meisten dieser Personengruppen die Durchführung einer klinischen Prüfung unter gewissen Voraussetzungen, die im Gesetz genau geregelt werden, möglich. Die einzige Ausnahme ist die Prüfung an Präsenzdiennern, die unter keinen Umständen durchgeführt werden darf.

#### Literatur

1. BRADFORD HILL, A., MARSCHALL, J. and SHAW, D.A.: „Cerebrovascular disease: Trial of long term anticoagulant therapy“, Brit. Med. J. 1962/2, 1003
2. BRODY, H., In „Placebo“, Guilford Press, New York – London 1985
3. GREGORY, P.B., KNAUER, C.M., KEMPSON, R.L. and MILLER, R.: „Steroid therapy in severe viral hepatitis: A double-blind, randomized trial of methylprednisolone versus placebo“. New England J. Med. 294, 1976
4. GRÜNBAUM, A., In „Placebo“, Guilford Press, New York – London 1985
5. KOFLER, W. and WONGPHANICH, M.: „Tokikopie“ So-



- zialmedizinische Werkstattberichte, O.S. Printing House, Co., Ltd. Bangkok, 8/1988
6. MAGOMETSCHNIGG, D., „Placebo aus der Sicht des klinischen Pharmakologen“, WMW, im Druck
  7. O'DONOGHUE, D.P., DAWSON, A.M., POWELL-TUCK, J., BROWN, R.L. and LENNARD-JONES, J.E.: „Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease“, Lancet 1978/2, 955
  8. ROTHMAN, K.J. and Karin B., MICHELS: „The Continuing Unethical Use of Placebo Controls“, New England J. Med, 331, 394, 1994
  9. PERUTZ, M.: In: „Ging's ohne Forschung besser?“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H., Stuttgart, 1982
  10. SCHIMIKOWSKI, P.: In: „Experiment am Menschen. Zur strafrechtlichen Problematik des Humanexperiments“, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1980
  11. WUNDT, W.: Zitiert in „Der Versuch am Menschen“, Spitzzy, Hitzenberger, Lau (Herausgeber), S. 105, Maudrich, Wien, München, Bern, 1984