

Die Praxis einer Ethikkommission Reflexionen aus der Erfahrung

Robert DUDCZAK

ZUSAMMENFASSUNG

Ethikkommissionen haben die Aufgabe, Studienprotokolle zu überprüfen. Dabei sind gesetzliche, wissenschaftliche und ethische Aspekte zu beachten. So muß der Respekt der Person, das Gemeinwohl und die Wahrung der Gerechtigkeit eingehalten werden. Das Studienprotokoll muß eine Reihe von Informationen enthalten und sollte die Interessen des Sponsors, des Arztes und des Patienten in einem ausgewogenen Verhältnis vertreten. Der Einverständniserklärung des Patienten oder Probanden soll große Wichtigkeit beigemessen werden. Der Patient kann erst dann seine Zustimmung geben, wenn er zuvor Informationen erhalten, diese verstanden und reflektiert hat und ohne Nötigung oder Zwang seine Teilnahme an der Studie zugesichert hat. Dies macht die Einholung von Einverständniserklärungen zu einem zeitaufwendigen Prozeß; die bloße Unterschrift des Patienten reicht nicht aus. Ethikkommissionen beurteilen gesetzlicherweise derzeit nur klinische Prüfungen, es wäre sinnvoll auch alle anderen kontrollierten klinischen Studien bzw. Forschungsprojekte einem unabhängigen Gremium zur Beurteilung vorzulegen.

Schlüsselwörter: Ethikkommission, klinische Prüfung, Studienprotokoll, Einverständniserklärung.

ABSTRACT

Ethics committees have the task to screen and verify research reports. Special attention must be given to the legal, scientific and ethical aspects. The respect of human dignity, public interest and justice must be strictly observed. The research report must include specific information. The interests of the sponsor, the medical doctor and the patient should be well balanced. The affidavit of the patient must be given great importance. The patient can only give his agreement to take part in the research program when he has been given sufficient information, understood it, and had time to reflect on it without in any way being coerced. To get an affidavit can be a very time consuming process and it can never be replaced by a simple signed document of agreement.

Keywords: Ethics committees, clinical tests, research reports, affidavits

IN Österreich bestanden Ethikkommissionen zunächst nur auf freiwilliger Basis. Für die klinische Prüfung von Arzneimitteln wurde 1983 eine gesetzliche Regelung erlassen (AMG 1983). Danach wurde im Krankenanstaltengesetz die Etablierung von Ethikkommissionen vorgeschrieben, und zwar für die Spitäler, an denen klinische Prüfungen durchgeführt werden (Novelle zum KAG 1988). Die letzte Reglementierung geschah nun durch das Arzneimittelgesetz (AMG von 1994). Erstmals wurden die Zusammensetzung und die Aufgaben einer Ethikkommission definiert, weiters die Aufgaben des Sponsors, des Monitors und des Prüfungsleiters festgelegt.

Aufgaben einer „Ethik-Kommission“ bei klinischen Prüfungen

Die Überprüfung eines Studienprotokolls hat gesetzliche, wissenschaftliche und ethische Aspekte zu beachten. Die Studienprotokolle müssen nicht nur auf die Konformität mit den gesetzlichen Richtlinien hin überprüft werden. Dafür allein wäre eine bürokratische Institution ausreichend. Die Bewertungsaufgabe der Ethikkommissionen betreffen jedoch im Einzelfall auch die Überprüfung der grundsätzlichen Fragestellung, das heißt das Studienziel, und wie dieses erreicht werden soll. Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die Überprüfung jener Prinzipien, die das ethische Fundament und die damit verbundene Legitimation zu den kontrollierten Studien bilden: nämlich den Respekt der Person, das Gemeinwohl und die Wahrung der Gerechtigkeit.

Der *Respekt der Person* verlangt eine Achtung der persönlichen Rechte sowie des Wohlbefindens des Patienten. Der Patient hat ein Recht auf Information, um konsekutiv autonom entscheiden zu können. Alle Informationen, die zur Entscheidungsfindung erforderlich sind, müssen dem Patienten mitgeteilt werden, damit er unter Berücksichtigung der eigenen Wertvorstellungen eine Entscheidung treffen kann. Bei inkompeten-

ten Personen sollte der Bevollmächtigte die früher geäußerten Wertvorstellungen berücksichtigen. War die inkompetente Person bisher nicht in der Lage, solche Wertvorstellungen zu artikulieren, wie etwa im Falle eines Kleinkindes, dann muß die Entscheidung im besten Interesse der inkompetenten Person getroffen werden.

Das Prinzip des *Gemeinwohls* beinhaltet zwei Forderungen:

Nicht zu schaden und maximaler Nutzen bei minimalem Risiko.

Nicht zu schaden würde an sich alle jene Experimente ausschließen, bei denen Interventionen vorgesehen sind, die Unannehmlichkeiten mit sich bringen. Diese Experimente nicht durchzuführen, stünde jedoch im Widerspruch zur zweiten Forderung – Maximierung des Nutzens – und käme einem Versäumnis, das biomedizinische Wissen zu erweitern, gleich. Wenn es also darum geht, maximalen Nutzen mit minimalem Risiko zu verbinden, darf die Teilnahme an einer Studie nur jenen zugemutet werden, die auch einen Nutzen aus der Teilnahme ziehen könnten. Beispielweise wäre die Teilnahme von Gesunden an einer Studie mit dem künstlichen Herzen nicht möglich, auch wenn von theoretischer Seite der Informationsgewinn groß wäre. Das Risiko, in so einem Fall, steht in keinem Verhältnis zum fraglichen Nutzen. Wichtig ist demnach, daß das Studiendesign die möglichen Risiken berücksichtigt und zu minimieren sucht. Die Durchführung einer Studie wäre nicht zulässig, auch wenn der Patient einer Teilnahme zugestimmt hätte, wären die Risiken nicht dem entsprechenden Stand der Wissenschaft so gering als möglich gehalten. Die Haftung in letzter Konsequenz übernimmt zwar der Untersuchungsleiter, die Verantwortung kommt jedoch auch dem Sponsor und dem Überprüfungsgremium zu.

Das Prinzip der *Gerechtigkeit* erfordert, daß eine ausgewogene Verteilung in der Patientenauswahl vorliegt. So dürfen sozial schlechter gestellte Personen nicht bevorzugt in die Studie

eingebunden werden. Ferner muß auch darauf geachtet werden, daß ein Gleichgewicht im Hinblick auf den resultierenden Nutzen besteht. Der Nutzen darf nicht bloß auf der Seite des Untersuchers liegen.

Klinische Prüfung

Vor Beginn einer Studie wird, wie bereits erwähnt, ein unabhängiges Gremium (Ethikkommission) aufgefordert, das Projekt zu beurteilen, wobei vorwiegend folgende Aspekte zu überprüfen sind:

- die sachliche Kompetenz des Sponsors durch das zur Verfügung gestellte Untersuchungsprotokoll. Es müssen ausreichende Unterlagen vorhanden sein, um die Angemessenheit einer allfälligen Kompensation im Schadensfall überprüfen zu können (Versicherungsschutz).
- Informationen über den Prüfer, sowie seine fachliche Kompetenz, die jeweilige Studie durchzuführen. Hier sollte auch beachtet werden, wie die Weitergabe von Informationen an die Mitarbeiter, die an der Studie beteiligt sind, vorgesehen ist. Die fachliche Qualifikation, die ein Prüfer aufweisen muß, wird durch das Gesetz definiert. Da den externen Ethikkommissionen die Prüfer persönlich meist nicht bekannt sind, muß sich deren Beurteilung auf Referenzen stützen.
- Überprüfung der Patientenrechte, samt dem Vorliegen der entsprechenden Einverständniserklärungen.

Studienprotokoll

Aufgrund der unterschiedlichen Ausbildung und Herkunft der Mitglieder einer Ethikkommission, sollte das Protokoll, zumindest dessen wesentliche Teile, in einer auch für den Laien verständlichen Sprache abgefaßt werden. Aussagefähige Ergebnisse erlaubt nur eine

gute, der Zielsetzung adäquate Studienplanung. Das zu beurteilende Studienprotokoll soll folgende Informationen enthalten:

- Zielsetzung der Studie und deren Begründung
- Definition des Hauptkriteriums
- Die Begründung, warum sich gerade dieses Kriterium zur Erreichung des Prüfziels eignet.
- Zeitaufwand, Dauer der Studie
- Charakterisierung des Arzneimittels
- Nebenwirkungen der Prüfsubstanz
- Bei Placebostudien, Begründung warum Placebo
- Die Definition der Zielpopulation
- Die Anzahl der Personen, die untersucht werden sollen
- Die Ein- und Ausschlusskriterien
- Die Art und Weise, wie die Patienten ausgewählt werden
- Die Beziehung der Patienten zum Studienleiter
- Das Randomisierungsverfahren
- Ob Information des Hausarztes vorgesehen
- Möglicher Nutzen für den Patienten bzw. andere
- Mögliche Risiken und Unannehmlichkeiten
- Mögliche alternative Behandlungen
- Art und Anwendung der Prüfsubstanz
- Begleittherapie
- Vorgehen im Fall einer Dekodierung
- Vorgesehene Dokumentation
- Vorgesehene Auswertung
- Angaben zum Versicherungsschutz
- Angaben zur Wahrung der Vertraulichkeit
- Wie wird das Einverständnis eingeholt
- Einverständniserklärung

Ein Studienprotokoll beinhaltet dreierlei Interessen:

Die des Sponsors, des Arztes und des Patienten. Die Interessensverteilung sollte ausgewogen sein.

Der Sponsor erhofft sich eine Basisinformation oder eine Antwort auf eine Behandlungshypothese. Diese Antwort sollte so rasch wie möglich kommen, ferner will er den Kostenaufwand gering halten. Grundsätzlich soll die

Reputation des Sponsors nicht nur unter den Ärzten, sondern auch bei der Bevölkerung gefördert werden, im Anschluß an die Studie erwartet er sich auch finanzielle Erfolge.

Der Arzt hat eine Doppelrolle. Einerseits muß er um das Wohlergehen seines Patienten besorgt sein, andererseits ist er versucht, neue Behandlungsstrategien zu finden. Dabei kann ein Wertekonflikt zwischen seiner Funktion als „Heiler“ und als „Forscher“ entstehen.

Der Patient will so rasch wie möglich behandelt werden. Um dies zu fördern, könnte es sein, daß er seinem behandelnden Arzt einen Gefallen erweisen will. Es ist auch zu berücksichtigen, daß sich der Patient in einem Abhängigkeitsverhältnis zum Arzt befindet. Im Gegensatz dazu besteht für den gesunden Probanden allein der finanzielle Anreiz.

Um einseitige Bevorzugungen zu vermeiden, müssen sich die Mitglieder der Ethikkommission bewußt diese verschiedenen Interessen vor Augen führen. Dies ist auch beim Arzt-Patienten-Gespräch mit einem allfälligen Kandidaten für die Studienteilnahme zu berücksichtigen. Im Studienprotokoll ist anzuführen, wie die Patienten ausgewählt werden, und wie deren Beziehung zum Studienleiter ist. Diese Informationen sind wichtig, um ausschließen zu können, daß unbeabsichtigter Druck auf die Patienten ausgeübt wird. Sollte der Patient von einem nicht primär in die Studie involvierten Arzt (Hausarzt) zugewiesen werden, ist auch dieser zu informieren. Neue Erkenntnisse während der Studie müssen dann auch an den Hausarzt weitergeleitet werden. Aufgrund des anzunehmenden Vertrauensverhältnisses zwischen dem Patienten und seinem Hausarzt sollte letzterem eine Beratungsfunktion für den Patienten zuerkannt werden. Die Auflistung der Risiken und Nebenwirkungen, die mit der Teilnahme an der Studie verbunden sind, müssen in einer für den Laien verständlichen Weise übermittelt werden. Weitere Informationen bezüglich der Art und Anwendung der Prüfsubstanz und der unzulässigen Begleittherapie sind erforderlich. Die Anzahl der allfällig vor-

gesehen Blutabnahmen ist anzugeben, diese sollten aber auf ein Minimum beschränkt werden. Angaben über die vorgesehene Kompensation und Angaben über Maßnahmen zum Schutz des Patienten, falls er einen Schaden erleidet, sind ebenso erforderlich. Hinzuweisen ist auch auf die Vertraulichkeit der erhobenen Daten, die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Möglichkeit des Ausscheidens aus der Studie ohne nachteilige Folgen für die weitere Betreuung und Behandlung.

Einverständniserklärung

In einer kontrollierten Studie sind hinsichtlich der Planung und Vorbereitung zwei Teile von Wichtigkeit: der wissenschaftliche Teil und der sich daraus konsekutiv ergebende patientenbezogene. Was den Patienten betrifft, so muß dieser ausreichend informiert werden. Daß hat legale und ethische Aspekte. Die Teilnahme an der Studie verpflichtet jedoch auch den Patienten zu einer studienkonformen Mitarbeit, die eine wesentliche Voraussetzung für die Qualität der Ergebnisse ist. Wesentliche Bedeutung im Rahmen einer klinischen Prüfung kommt auch der Einverständniserklärung zu. Die englischsprachige Bezeichnung „informed consent“, die sogenannte informierte Zustimmung, widerspiegelt besser, wie diese Einverständniserklärung verstanden werden soll. Der Patient hat Informationen erhalten, hat diese verstanden und reflektiert und hat ohne Nötigung und Zwang der Teilnahme an der Studie zugestimmt. Folgende Elemente sind also im „informed consent“ enthalten: Die Offenlegung, das Verstehen, die Freiwilligkeit, die Kompetenz und die Zustimmung. Die informierte Zustimmung schützt die freie Meinungsäußerung und respektiert die individuelle Autonomie. Zusätzlich muß jedoch auch noch die Beurteilung des Protokolls durch ein unabhängiges Gremium (Ethikkommission) zum vollkommeneren Schutz des Patienten eingeholt werden.

Diese Einverständniserklärung, so muß unterstrichen werden, ist nicht durch das bloße Unterzeichnen eines Papiers sichergestellt. Eine echte Zustimmung setzt voraus, daß sie aufgrund des Verstehens von relevanten Informationen zustande gekommen ist. Es sei wiederholt, daß eine solche Zustimmung nicht aus einer Zwangssituation heraus zustande kommen darf. Die den Patienten zur Verfügung gestellte Information muß in einer für den Laien verständlichen Sprache abgefaßt sein. Durch Rückfragen ist sicherzustellen, daß der Patient/Proband die vorgelegte Information tatsächlich verstanden hat. Daher dürfen keine Informationen zurückgehalten oder mißverständliche Formulierungen verwendet werden. Würde man beispielsweise den Terminus „neue effektive Therapie“ verwenden, müßte gegebenenfalls auch zum Ausdruck gebracht werden, daß diese Hypothese erst untersucht wird. Auch müssen Manipulationen unterlassen bleiben, wie etwa das Erwecken von unbegründeten Hoffnungen. Nur in Ausnahmefällen kann auf den „informed consent“ verzich-

tet werden. Dies bedarf einer ausreichenden Begründung und ist nur dann zulässig, wenn das Risiko tatsächlich minimal ist.

Alle diese geforderten Bedingungen rund um die Einholung der Einverständniserklärung machen diese zu einem zeitaufwendigen Prozeß.

Ethikkommissionen sind gesetzlicherweise derzeit nur aufgerufen, klinische Prüfungen zu beurteilen. Sinnvollerweise werden auch alle kontrollierten klinischen Studien bzw. Forschungen einem unabhängigen Gremium zur Beurteilung vorgelegt. Es sollte dies als erster Schritt einer weiteren Optimierung im Spitalwesen betrachtet werden. Möglicherweise werden auch in Österreich, so wie in den USA, zusätzliche Ethikkommissionen oder der sogenannte „Ethicist“ etabliert, die nicht zur Beurteilung klinischer Prüfungen herangezogen werden, sondern dem Arzt bei schwierigen Entscheidungen beratend zur Seite stehen.

Es wäre auch sinnvoll die Grundphilosophie, die von den jeweiligen Personen einer Ethikkommission vertreten wird, öffentlich bekannt zu machen.