

Berta Moritz

Deklaration von Helsinki – Wegweiser oder Ballast?

Declaration of Helsinki – Impact or Burden?

Im Juni 1964 wurde von der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes in Helsinki die Deklaration zu *Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen* verabschiedet. Seitdem ist die in den letzten 45 Jahren mehrfach geänderte „Helsinki-Deklaration“ weltweit zur Grundlage für klinische Studien am Menschen geworden und damit wegweisend für die Forschung am Menschen und für den Schutz von Versuchspersonen in medizinischen Experimenten. Auch wenn das Dokument ob seiner Tragweite als „Dokument der ganzen Menschheit“⁴² gesehen werden kann, wird nun der Bezug darauf in den US-Gesetzen (CFR 312) gestrichen. Dies mag aufs erste erstaunen. Praktisch zeitgleich wurde die mittlerweile 6. Revision des Dokuments (Seoul 2008) vorgestellt. Der nachfolgende Beitrag soll einige Diskussionspunkte des Dokuments beleuchten.

Historisches

Auf den Prinzipien des Nürnberger Codex 1947 und der Deklaration von Genf 1947 wurde 1964 vom Weltärztebund die Helsinki-Deklaration verabschiedet, die zu einer der wichtigsten und international bekanntesten ethischen Richtlinien zur Forschung am Menschen wurde, um klinische Studien in Übereinstimmung mit der Achtung vor den Menschen, ihrer Gesundheit und ihren Rechten durchzuführen. Beachtet wird auch der besondere Schutz gefährdeter Personen, also jener, die wirtschaftlich und gesundheitlich benachteiligt sind, und jener, die nicht in der Lage sind, ihre Zustimmung zu einem klinischen Versuch zu geben oder zu verweigern.

In der 1. Revision 1975 wurde die unabhängige ethische Bewertung von Forschungsvorhaben gefordert. Dies führte dann zur Etablierung der Ethikkommissionen, deren Aufgabe es ist, jede kli-

nische Prüfung am Menschen vorab zu bewerten. Die 4. Revision 1996 scheint auf den ersten Blick eher unbedeutend, sie brachte aber eine wesentliche Änderung mit sich: Im Punkt II.3. kam erstmals eine ausdrückliche Erwähnung placebokontrollierter Studien hinzu. Die 5. Revision im Jahre 2001 richtet sich nicht nur an Ärzte, sondern bezieht alle in der klinischen Forschung tätigen Personen mit ein. Dies führte zu einer völligen Restrukturierung der Deklaration und war Anstoß zu zahlreichen Diskussionen vor und nach der Verabschiedung, wie im Folgenden noch ausgeführt wird. In Seoul 2008 wurde die 6. Revision verabschiedet.

Placebokontrollierte Studien

Im Jahre 1994 konnte in einer in den USA und Frankreich durchgeführten Studie gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit AZT (Zidovine; Retrovir®) die Übertragung von HIV von der Mutter zum Kind drastisch gesenkt werden kann. Somit wurde die AZT Behandlung de facto zum Behandlungsstandard („standard of care“). Mit Unterstützung der WHO und des Centers of Disease Control in den USA wurden auch noch nach 1994 in verschiedenen afrikanischen und südostasiatischen Ländern Studien initiiert, mit dem Ziel, neue Behandlungsmöglichkeiten vergleichend zu Placebo zu testen. Diese wurden nicht vergleichend zu AZT getestet mit der Begründung, dass die AZT-Behandlung aus Kostengründen und aus Gründen der Logistik (Behandlung muss früh in der Schwangerschaft beginnen, intravenöse Behandlung erfordert gute medizinische Infrastruktur) in diesen Entwicklungsländern nicht durchführbar sei. Diese Ungerechtigkeit hatte der Weltärztebund im Visier und fügte 1996 zu Punkt II.3. der Deklaration von

Helsinki „Bei jedem medizinischen Versuch sollten alle Patienten – einschließlich derer einer eventuell vorhandenen Kontrollgruppe – die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten“ den Satz hinzu: „Dies schließt nicht die Verwendung reiner Placebos bei Versuchen aus, für die es *kein erprobtes diagnostisches oder therapeutisches Verfahren* gibt.“ Derselbe ethische Standard muss für Entwicklungsländer und entwickelte Länder gelten. Dieser Passus wurde in der Revision 2001 und nachfolgenden Klarstellungen noch bekräftigt.

In der Regel wird heute die Wirksamkeit eines neuen Medikamentes gegen eine Vergleichsgruppe mit Standardtherapie getestet. Es ist aber unbestritten, dass Studien, die nur mit Placebogruppen vergleichen, bessere Signale zur Wirksamkeit als Studien mit einer Standardbehandlung in der Vergleichsgruppe liefern. Somit müssen deutlich weniger Patienten behandelt werden, die Studien sind kürzer und kosten weniger. Und natürlich spart sich der Auftraggeber die Kosten für die Standardtherapiegruppe. Auch noch 2001 versuchte daher z. B. die Firma Discovery Labs in Warrington, Pennsylvania, mit dem Produkt Surfaxin – es sollte zur Vorbeugung und Behandlung des Atemnotsyndroms (ANS) bei Frühgeborenen angewendet werden – in Lateinamerika eine Studie durchzuführen, in der Surfaxin gegen Placebo und nicht gegen eine Standardbehandlung (mit einem sogenannten „Surfactant“) getestet werden sollte. Erst durch die Stellungnahme der FDA, die diese Vorgangsweise als ethisch unakzeptabel verwarf, und durch die massive internationale Kritik konnte dies verhindert werden. Die Firma musste die Versuchsanordnung ändern.³

In diesem Punkt ist allerdings auch Vorsicht geboten, da auch negative Folgen für Entwicklungsländer möglich sind. So wurde etwa eine Studie zur Pneumokokken-Impfung in Afrika deshalb vorzeitig abgebrochen, weil in den USA eine Pneumokokken-Impfung (für die dortigen Pneumokokkenstämme) zugelassen wurde und daher die Weiterführung einer placebokontrollierten Studie als möglicherweise nicht ethisch gerechtfertigt erachtet wurde.⁴

Placebokontrollierte Studien werden übrigens auch ausdrücklich von den Zulassungsbehörden gefordert⁵ und sind nicht gleich in Bausch und Bogen als „unethisch“ zu verurteilen. Klar ist aber, dass das Design der klinischen Studie richtig gewählt werden muss, etwa durch Auswahl einer Patientengruppe, die nur leicht erkrankt ist und daher auch ohne Behandlung auskommen könnte⁶, durch die Möglichkeit der Verwendung einer „rescue medication“ bei Nicht-Ansprechen auf die Studienmedikation oder, wie es z. B. in der Onkologie gang und gäbe ist, durch Hinzufügen der experimentellen Therapie zur Standardtherapie. Ferner ist ausreichend belegt, dass sich allein schon die Teilnahme an einer klinischen Studie positiv auswirkt, da Patienten in klinischen Studien meist sehr intensiv und individuell betreut werden und die Studienzentren über große ärztliche Erfahrung in der Behandlung verfügen.

Behandlung nach Ende der Studie?

In den Entwicklungsländern wurden oft klinische Studien mit neuen Medikamenten durchgeführt. Diese standen jedoch den Patienten nach Beendigung der Studie nicht mehr zur Verfügung, sei es, weil sie im jeweiligen Land gar nicht zur Zulassung eingereicht wurden, sei es, weil niemand dafür zahlte: weder der industrielle Sponsor, der meinte, seine Schuldigkeit getan zu haben, noch eine staatliche Gesundheits- und Sozialeinrichtung, die oft einfach gar nicht existiert. Vor diesem Hintergrund wurde in der Version von 2001 eine neue Bestimmung eingeführt: „Bei Beendigung einer Studie sollte gewährleistet werden, dass jeder darin eingeschlossene Patient Zugang zu denjenigen Verfahren erhält, die sich in der Erprobung als die besten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahren erwiesen haben.“ (§ 30) Dies hat jedoch weitere Implikationen, die diskutiert werden müssen: So müsste man allen Versuchspersonen die Studienmedikation (sofern sie sich als überlegen erwiesen hat) so lange wie notwendig zur Verfügung stellen – und das kann ja sogar lebenslang sein –, auch wenn kein Sozialversicherungs-

träger die Kosten übernimmt, ja sogar auch dann, wenn dieses Medikament noch nicht zugelassen ist oder vielleicht wegen Bedenken zur Sicherheit oder fehlender Wirksamkeitsdaten nie zugelassen wird.

Dies rief nicht nur die industriellen Sponsoren auf den Plan, die eine Kostenexplosion befürchteten, sondern bereitete auch den Gesundheitsbehörden Probleme. Denn Medikamente, die nicht zugelassen sind, dürfen ja nur innerhalb einer klinischen Studie oder in einem „Compassionate Use“ Programm [im Deutschen etwas unglücklich mit „Therapieversuch“ übersetzt] an Patienten verabreicht werden. Aber Compassionate Use-Programme können nur dann durchgeführt werden, wenn das Zulassungsverfahren bereits läuft. Zudem wird gerade die Frage, ob ein neues Medikament vorteilhaft ist, ja erst im Zulassungsverfahren geprüft und festgestellt. Das kann erst Monate oder Jahre nach einer klinischen Studie geschehen.

Die Lage ist deshalb alles andere als einfach: Was z. B. tun, wenn der behandelnde Arzt für einen bestimmten Patienten dieses Medikament als vorteilhaft einschätzt und seinen Patienten weiterbehandelt, unter Bezugnahme auf diesen Paragraphen? Muss die klinische Studie dann offen bleiben, um diesen Patienten weiterbehandeln zu können? Doch gerade der Abschluss einer klinischen Studie ist meist unabdingbar für die Einreichung zur Zulassung. Wenn die Überlegenheit und Wirksamkeit klar gegeben ist, wird der Sponsor sich häufig dazu entschließen, eine Nachfolgestudie für die bereits behandelten Patienten durchzuführen. Doch was passiert, wenn der Vorteil nicht statistisch belegbar ist, sondern nur individuellen Patienten zugute kommt? Wie kann eine Weiterbehandlung dann gerechtfertigt werden?

Der Text in der Version von 2008 bringt nun eine differenzierte Sicht: „Bei Beendigung der Studie haben Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, das Recht, über die Ergebnisse der Studie informiert zu werden und Vorteile zu genießen, die sich daraus ableiten, zum Beispiel, Zugang zu Behandlungen zu erhalten, die sich in der klinischen

Studie als vorteilhaft (beneficial) erwiesen haben, oder eine andere entsprechende Behandlung oder Vorteile“ (§ 33).⁷ Dies sollte in Verbindung gelesen werden mit der Klarstellung zur Helsinki-Deklaration aus dem Jahr 2004, dass „Vereinbarungen darüber, dass die Versuchsteilnehmer nach dem Versuch die im Versuch erprobten Verfahren bzw. eine andere geeignete Behandlung erhalten, im Versuchsprotokoll festgehalten werden sollten, damit die Ethikkommission diese Vereinbarung bei seiner Prüfung berücksichtigen kann.“

Diese Revision löst nicht alle Probleme, auch nicht jene von Studien in Entwicklungsländern, und es bleibt die Frage, ob diese durch Richtlinien und Erklärungen alleine überhaupt zu lösen sind. Dennoch wird so die Akzeptanz dieser Revision durch Gesundheitsbehörden und Industrie größer sein. Die Europäische Kommission zitiert auch in neueren Dokumenten stets die Version aus 1996, nicht jene von 2001. Es bleibt abzuwarten, ob die Seoul-Version von 2008 nun als Standard herangezogen werden wird.

Sicht der FDA: Der Bezug auf „Good Clinical Practice“ genügt

Allerdings hat die US-Gesundheitsbehörde FDA inzwischen von der Helsinki-Deklaration Abstand genommen. Bislang galt für Studien, die außerhalb der USA durchgeführt wurden und für ein Zulassungsverfahren in den USA Verwendung fanden, dass sie in Einklang mit der Helsinki-Deklaration durchgeführt sein müssen. Die FDA bezog sich dabei zwar auf die Version von 1989, in der es aber noch keinen Bezug auf placebokontrollierte Studien gab – aber immerhin. Im Jahr 2007 kündigte die FDA jedoch an, den Hinweis auf die Helsinki-Deklaration zu streichen und durch den Hinweis auf die Richtlinie der *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) zur *Good clinical Practice*⁸ zu ersetzen. Diese Richtlinie bietet genügend Stützpunkte für eine ethisch hochwertige Studiendurchführung. Allerdings werden in der ICH-Richtlinie einige Punkte

nicht behandelt, die in der Deklaration von Helsinki enthalten sind, wie etwa die Einschränkungen zu placebokontrollierten Studien, den Hinweis, dass klinische Studien insbesondere in Entwicklungsländern der dortigen Patientenpopulation nützen sollen, und die Forderung nach Veröffentlichung des Studiendesigns und der Ergebnisse.⁹

Was hat die FDA bewogen, aus der Helsinki-Deklaration auszusteigen? Einen Grund nennt die Behörde selbst: Die Revision der Helsinki-Deklaration entziehe sich nämlich der Kontrolle der FDA: „We noted that the Declaration is a document that is subject to change independent of FDA authority and, therefore, could be modified to contain provisions that are inconsistent with U.S. laws and regulations“¹⁰ Die Entscheidung der FDA bedeutet eine Liberalisierung der Helsinki-Kriterien. Sie möchte den Herstellern künftig die Möglichkeit eröffnen, ihre klinischen Studien unter Umgehung der Helsinki-Deklaration durchzuführen, sofern die Studien außerhalb der USA durchgeführt werden. Sie wären dann nur an die Prinzipien gebunden, auf die sich Zulassungsbehörden und Industrie gemeinsam verständigen wollen. Nature kritisierte diese Haltung in seinem Editorial vom Mai 2008: “The FDA risks sending a message that ethical considerations are expendable when research subjects live half a world away.“¹¹ Die Gesetzesänderung ist in den USA seit Ende Oktober 2008 in Kraft.

Schlussbemerkung

Die Helsinki-Deklaration hat wesentlich dazu beigetragen, ethische Grundprinzipien in der klinischen Forschung zu implementieren, und ist auch weiterhin ein wichtiger Wegweiser.¹² Da es aber auch Aufgabe der Politik ist, ethische Grundsätze gesetzlich zu verankern, ist der Schritt der FDA, die Helsinki-Deklaration zu verlassen, bedenklich. Die Politik kann andererseits nicht die moralisch-ethische Verantwortung des Einzelnen ersetzen: Nur dann, wenn jeder in der Forschung Tätige seine ethische Verantwortung wahrnimmt und umsetzt, kann ethisches Handeln gelingen.

Referenzen

- 1 Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki, Empfehlungen für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind, 1964, Stand 2004: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/92Helsinki.pdf>
- 2 Konferenz in Brasilien 2000, zitiert in Human D., Fluss S., *The World Medical Association's Declaration of Helsinki: historical and contemporary perspectives*, 5th draft (2001) auf www.wma.net
- 3 *Trials on trial*, Nature (2008); 453: 427-428
- 4 Nuffield Council on Bioethics, *The ethics of research related to healthcare in developing countries - a follow-up Discussion Paper based on the Workshop held in Cape Town, South Africa 12th - 14th February 2004*, Nuffield (2005)
- 5 z. B. in der von den USA, Europa und Japan verabschiedeten Richtlinie: ICH Topic E 10 Choice of Control Group in Clinical Trials; *Note for guidance on choice of control group in clinical trials* (CPMP/ICH/364/96)
- 6 Hier sei verwiesen auf den Gastkommentar von Siegfried Kasper in der Wiener Zeitung vom 23. Dezember 2008: „Keine Korruption bei Antidepressiva-Tests“, als Stellungnahme zu Vorwürfen im Buch Weiss H., *Korrumpierte Medizin. Ärzte als Komplizen der Konzerne*, Kiepenheuer & Witsch, Köln (2008)
- 7 „...At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.“ (Übersetzung ins Deutsche durch die Autorin, da noch keine offizielle Übersetzung vorliegt.)
- 8 ICH Guideline E6 Guideline for Good Clinical Practice, 1996, zu finden z. B. auf www.ich.org, www.emea.europa.eu
- 9 Kimmelman J. et al., *Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials*, Lancet (2009); 273: 13-14
- 10 Federal Register, Volume 73, Number 82, Docket No. 2004N-0018, veröffentlicht am 21. April 2008, www.regulations.gov (Zugriff Jänner 2009)
- 11 Nature, siehe Ref. 3
- 12 Goodyear M. D. E. et al., *The declaration of Helsinki: Mosaic tablet, dynamic document, or dinosaur?*, Br Med J (2007); 335: 624-625

Dr. Berta Moritz, CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV
Hanglössgasse 4/1-3, A-1150 Wien
Berta.Moritz@cesar.or.at