

Die Revision der Deklaration von Helsinki

Was hat sich geändert?

Einführung

„Mit der Deklaration von Helsinki hat der Weltärztebund eine Erklärung ethischer Grundsätze als Leitlinie für Ärzte und andere Personen entwickelt, die in der medizinischen Forschung am Menschen tätig sind.“ So Punkt 1 in der Einleitung der neuesten revidierten Fassung vom Oktober 2000 in Edinburgh, Schottland. Es handelt sich dabei um die 5. Revision nach der Verabschiedung von der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes in Helsinki, Finnland, im Juni 1964. Die Revisionen erfolgten 1975 (Tokio, Japan), 1983 (Venedig, Italien), 1989 (HongKong), 1996 (Somerset West, Republik Südafrika) und jetzt zuletzt im Oktober 2000 in Edinburgh, Schottland. Änderungen wurden immer deshalb notwendig, weil der Fortschritt der Medizin immer wieder neue ethische Voraussetzungen schafft, denen ärztliches Handeln gerecht werden muß.

Änderungen:

- **Einteilung:** Während in der Fassung der 48. Generalversammlung in Somerset West, Republik Südafrika vom Oktober 1996 nach dem Vorwort eine Unterteilung in *Medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung (Klinische Versuche)* und *Nicht-therapeutische biomedizinische Forschung am Menschen (Nicht-klinische biomedizinische Forschung)* bestand, wurde diese bei der 52. Generalversammlung in Edinburgh, Schottland, vom Oktober 2000 aufgegeben und es folgt nach der Einleitung eine Unterteilung in *Allgemeine Grundsätze für jede Art von medizinischer Forschung* und *Weitere Grundsätze für die medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung*. Oberflächlich betrachtet könnte es sich dabei lediglich um eine Umstellung der Themen handeln, bei näherer Betrachtung fällt jedoch auf, daß zwar der nachgeschaltete Abschnitt über die *medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung* inhaltlich nahezu unverändert beibehalten wurde, jedoch der vorgezogene Abschnitt *allgemeiner Grundsätze für jede Art medizinischer Forschung* deutlich erweitert wurde, und zwar um Abschnitte, die sich in der vorletzten Fassung unter den Allgemeinen Grundsätzen und im Vorwort fanden (Forschung unter allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen, Sorgfalt gegenüber der Umwelt und dem Wohl der Versuchstiere, Niederlegung in einem Versuchsprotokoll, Vorlage bei einer Ethikkommission, qualifiziertes Personal, Nutzen/Risiko-Abwägung, Aufklärung auch bei nicht voll geschäftsfähigen oder einwilligungsfähigen Versuchspersonen).

Die grundsätzliche Unterscheidung zwischen Versuchen, die im Wesentlichen im Interesse des Patienten liegen und solchen, die mit rein wissenschaftlichem ohne unmittelbarem diagnostischem oder therapeutischem Wert für die Versuchsperson sind, ist zwar nicht aufgehoben, jedoch weniger scharf formuliert. Wenn nach der neuen Fassung *jedem medizinischen Forschungsvorhaben am Menschen eine sorgfältige Abschätzung der voraussehbaren Risiken und Belastungen im Vergleich zu dem voraussichtlichen Nutzen für die Versuchsperson oder voranzugehen hat*, ist dies bei gesunden Freiwilligen bei therapeutischen Maßnahmen nicht möglich. Wenn nach der neuen Fassung *medizinische Forschung am Menschen nur durchgeführt werden darf, wenn die Bedeutung des Versuchsziels die Risiken und Belastungen für die Versuchsperson überwiegt*, kann bei gesunden Freiwilligen ein Risiko in Kauf genommen werden, wenn ein hehres Versuchsziel in Aussicht steht.

- **Eigennützigkeit / Fremdnützigkeit:** Mit der nicht mehr strikten Unterteilung in „Klinische Versuche“ und „Nicht-klinische biomedizinische Forschung“ ging auch die Formulierung im Vorwort der früheren Fassung: „Bei der biomedizinischen Forschung am Menschen muß grundsätzlich unterschieden werden zwischen Versuchen, die im wesentlichen im Interesse des Patienten liegen und solchen, die mit rein wissenschaftlichem Ziel ohne unmittelbaren diagnostischen oder therapeutischen Wert für die Versuchsperson sind“ verloren. Man geht somit bei der neuen Fassung nicht mehr von der Hoffnung auf Eigennützigkeit für den Patienten aus und mutet ihm - wie der gesunden Versuchsperson - ein gewisses Maß an Fremdnützigkeit zu.

- **Plazeboeinsatz:** Wie bei der älteren Fassung ist in der Revision *die Verwendung von Plazebos nicht ausgeschlossen, wenn es kein erprobtes prophylaktisches, diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt*. Das Problem liegt in der Definition erprobter Verfahren. Bei früher (auch) fiktiv zugelassenen Medikamenten z.B. kann nicht unbedingt von einem erprobten Verfahren ausgegangen werden. Beim Vergleich mit diesen Medikamenten ergibt sich nicht unbedingt Wirksamkeit und eine valide Nutzen/Risiko-Relation. Es erhebt sich die Frage, ob durch den Vergleich mit nicht gesicherter Wirksamkeit von Medikamenten größere Nachteile entstehen als bei der Verwendung von Plazebos. Auch ist der Nachweis von Wirksamkeit beim Vergleich zweier Verfahren (klinische Äquivalenzstudien) gegenüber plazebokontrollierten Studien erschwert.

- **Forschung an nicht voll Geschäftsfähigen und eingeschränkt Einwilligungs-fähigen:** Schon in der Fassung von Somerset West vom Oktober 1996 wird ausgeführt, daß *bei nicht voll geschäftsfähigen und körperlich und geistig behinderten Versuchspersonen biomedizinische Forschung nur möglich ist, wenn der gesetzliche Vertreter bzw. Personensorgeberechtigte aufgeklärt wurde und zugestimmt hat.*
In der neuen Fassung wird diese Forderung dahingehend erweitert, daß *diese Personengruppe nicht in die Forschung einbezogen wird, es sei denn, die Forschung ist für die Förderung der Gesundheit der Population, der sie angehören, erforderlich und kann nicht mit voll geschäftsfähigen Personen durchgeführt werden.*
Hier wird das Problem berührt, daß der Ausschluß nicht geschäfts- oder einwilligungsunfähiger Patienten, wie z.B. Minderjährige, Bewußtlose oder Demente dazu führt, daß der Fortschritt der Medizin bei diesen Patienten nicht stattfindet.

- **Bedeutung der Ethikkommission:** Nach der älteren Fassung sollte das Versuchsprotokoll einem *besonders berufenen, vom Forschungsteam und vom Sponsor unabhängigen Ausschuß zur Beratung, Stellungnahme und Orientierung vorgelegt werden, wobei davon ausgegangen wird, daß dieser Ausschuß gemäß den Gesetzen oder Bestimmungen des Landes, in welchem der Versuch durchgeführt werden soll, anerkannt ist.*
Die neue Fassung erweitert dahingehend, daß *das Versuchsprotokoll gegebenenfalls zur Genehmigung der Ethikkommission vorgelegt werden muß und daß die Ethikkommission das Recht hat, laufende Versuche zu überwachen, daß sie über den Versuchsablauf informiert wird, insbesondere über während des Versuchs auftretende ernste Zwischenfälle und der Forscher Informationen über Finanzierung, Sponsoren, institutionelle Verbindungen, potentielle Interessenkonflikte und Anreize für die Versuchspersonen vorzulegen hat.*

- **Aufklärung:** Nach der neuen Fassung *muß jede Versuchsperson nicht nur über Absicht, Durchführung, erwarteten Nutzen und Risiken des Versuchs, sowie über möglicherweise damit verbundene Störungen des Wohlbefindens, sondern auch über Geldquellen, eventuelle Interessenkonflikte, institutionelle Verbindungen des Forschers unterrichtet werden.*

Nach der neuen Fassung kann die Einwilligung, *wenn die schriftliche nicht möglich ist, auch nicht-schriftlich erfolgen, wenn sie formell dokumentiert und bezeugt wird.* Auch wird betont, daß *der Arzt sich zu vergewissern hat, daß die Versuchsperson diese Informationen verstanden hat und erst danach die freiwillige Einwilligung nach Aufklärung einzuholen hat.*

Nach der neuen Fassung sind auch *die Pläne aller Studien der Öffentlichkeit zugänglich zu machen.* Diese Regelung dürfte nicht ohne weiteres umsetzbar sein.

- **Verzicht auf Aufklärung:** Während in der Fassung von Somerset West (1996) nur ausgeführt wird, daß *bei Verzicht auf Aufklärung die besonderen Gründe für dieses Vorgehen in dem für den unabhängigen Ausschuß bestimmten Versuchsprotokoll niedergelegt werden sollten,* wird in der neuen Fassung von Edinburgh (2000) weiter ausgeführt, daß *bei Nichteinholung der Einwilligung, einschließlich des ermächtigten Vertreters oder der vorherigen Einwilligung die Forschung am Menschen nur erfolgen darf, wenn der physische/geistige Zustand, der die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung verhindert, ein notwendiger charakteristischer Faktor für die Forschungspopulation ist. In dem Protokoll ist festzuhalten, daß die Einwilligung zur weiteren Teilnahme an dem Forschungsvorhaben so bald wie möglich von der Versuchsperson oder dem gesetzlich ermächtigten Vertreter eingeholt werden muß.*

- **Weiterbehandlung:** Während in der Fassung von 1996 die Weiterbehandlung der Patienten am Ende des Versuchs nicht geregelt ist, sollten nach der neuen Fassung *alle Patienten, die an dem Versuch teilgenommen haben, die sich in der Erprobung am wirksamsten erwiesenen prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahren erhalten.* Dies dürfte jedoch nicht möglich sein, wenn z.B. ein Medikament noch nicht zugelassen ist und der Versuch zur Zulassung vorgenommen wurde. Ein compassionate use-Verfahren, in dem einzelne Patienten mit dem noch nicht zugelassenen Medikament weiterbehandelt werden können, existiert in der Bundesrepublik Deutschland nicht. Eine Möglichkeit zur Weiterbehandlung besteht nur in der Fortführung der Studie.

- **Stellung des Arztes:**

Obwohl die Deklaration vom Weltärztebund erstellt wurde, richtet sie sich nicht nur an Ärzte.

So wird in der Einleitung ausgeführt, daß es sich bei der Deklaration um „ *eine Erklärung ethischer Grundsätze als Leitlinie für Ärzte und andere Personen*“ handelt, wobei nicht die Patienten, sondern wohl alle diejenigen gemeint sind, die in der medizinischen Forschung tätig sind. Bei den allgemeinen Grundsätzen für jede Art von medizinischer Forschung darf medizinische Forschung am Menschen „ *nur von wissenschaftlich qualifizierten Personen und unter Aufsicht einer klinisch kompetenten, medizinisch ausgebildeten Person durchgeführt werden.*“ Unter klinisch kompetenten, medizinisch ausgebildeten Personen sind nicht nur Ärzte zu verstehen, sondern unter diese Definition fallen auch z.B. Krankenschwestern oder Studienassistenten, d.h. Studien könnten auch unter der Aufsicht von Nicht-Ärzten durchgeführt werden.

Bei den weiteren Ausführungen, die sich auf die Nichtdurchführung und das Abbrechen der Studie wegen Risiken beziehen oder es sich um die Einholung nach Aufklärung und Abhängigkeit der Versuchsperson vom Arzt handelt, wird der Arzt benannt.

Studien können somit auch von Nichtärzten durchgeführt werden, bei kritischen Situationen hingegen, in denen Risiken auftreten können, ist der Arzt gefragt. Auch wird der Arzt genannt, wenn es sich um medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung handelt.

In der früheren Fassung war nur der Arzt oder ärztliche Forscher aufgeführt worden!

- **Veröffentlichung der Ergebnisse:** Sowohl in der früheren als auch in der letzten

Fassung ist der (Arzt) Forscher verpflichtet, bei der Veröffentlichung die (Befunde) Ergebnisse genau wiederzugeben und daß Berichte über Versuche, die nicht in Übereinstimmung mit den in dieser Deklaration niedergelegten Grundsätzen durchgeführt wurden, nicht zur Veröffentlichung angenommen werden sollten.

In der neuen Fassung wurde erweitert, *daß sowohl die Verfasser als auch Herausgeber von Veröffentlichungen ethische Verpflichtungen haben und daß positive aber auch negative Ergebnisse veröffentlicht werden müssen oder der Öffentlichkeit anderweitig zugänglich gemacht werden. In der Veröffentlichung müssen aber auch die Finanzierungsquellen, institutionelle Verbindungen und evtl. Interessenkonflikte dargelegt werden.*

Mit der erweiterten Fassung möchte man dem Problem näher kommen, daß bei Publikationen meist ein Bias zugunsten positiver Ergebnisse besteht und manche Publikation durch finanzielle Unterstützung gewisser Interessengruppen gefördert werden

Kommentar:

Im Vorfeld der Revision der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki wurden Befürchtungen laut (Dtsch.Ärzteblatt 97, Heft 23, A-1587 und Dtsch.Ärzteblatt 97, Heft 34-35, A-2205), daß in der neuen Fassung keine Unterscheidung mehr zwischen therapeutischer und nichttherapeutischer Forschung gemacht werden sollte, ein möglicher Nutzen als Rechtfertigungsgrund für den betroffenen Patienten nicht mehr zwingend vorgeschrieben wird, unter bestimmten im Protokoll niederzulegenden Bedingungen nach Billigung durch die Ethikkommission von der Einholung des „informed consent“ abgesehen werden kann und wissenschaftliche Versuche an Nichteinwilligungsfähigen möglich werden sollten.

Eine grundsätzliche Unterscheidung zwischen Versuchen, die im wesentlichen im Interesse des Partienten liegen und solchen, die mit rein wissenschaftlichem Ziel ohne unmittelbaren diagnostischen oder therapeutischen Wert für die Versuchsperson sind, ist nach der Revision nicht mehr formuliert worden.

Nach der neuen Fassung findet sich im zweiten und dritten Abschnitt: „Allgemeine Grundsätze für jede Art von medizinischer Forschung“ kein Hinweis, daß im Sinn einer Eigennützigkeit sich ein Vorteil für die Versuchsperson ergibt.

Im dritten Abschnitt: „Weitere Grundsätze für die medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung“ ist nur ausgeführt, daß Vorteile, Risiken und Belastungen eines neuen Verfahrens gegenüber denjenigen der gegenwärtig besten Methoden abzuwägen sind.

Allerdings ist in der Einleitung der neuen Fassung der Arzt verpflichtet, die Gesundheit der Menschen zu fördern und zu erhalten und er soll bei der Ausübung seiner ärztlichen Tätigkeit ausschließlich im Interesse des Patienten handeln.

Mit der neuen Fassung ist also die Eigennützigkeit für den Patienten weniger betont und wird ihm auch eine Fremdnützigkeit zugemutet. Die Hintergründe für diese Entscheidung könnten sein, daß ein Vorteil bei immer kleiner werdenden Therapieerfolgen weniger gut voraussehbar sind und oft nicht in der Wirksamkeit und Verträglichkeit bestehen, sondern z.B. in einer verbesserten Pharmakokinetik mit günstiger Applikation.

Wissenschaftliche Versuche am Nichteinwilligungsfähigen sind nach der neuen Fassung nur möglich, wenn eine Einwilligung nach Aufklärung vom gesetzlich ermächtigten Vertreter eingeholt ist.

Diese Personengruppe sollte nur in die Forschung einbezogen werden, wenn sie die Gesundheit der Population fördert und nicht an voll geschäftsfähigen Personen durchgeführt werden kann. Hier ist daran gedacht worden, daß bei Ausschluß von Nichteinwilligungsfähigen diese evtl. vom Fortschritt der Medizin ausgeschlossen werden.

Bei Placebo ist problematisch, daß es nur bei nicht erprobten Verfahren eingesetzt werden kann, wobei das erprobte Verfahren nicht definiert ist.

Die Bedeutung der Ethikkommission wurde nach der neuen Fassung aufgewertet, da sie Versuchsprotokolle nicht nur genehmigt, sondern auch Versuche überwacht.

Die Aufklärung wurde durch die Revision um die Information über Geldquellen, evtl. Interessenkonflikte und institutionelle Verbindungen des Forschers erweitert.

Auch wird durch die revidierte Fassung die Weiterbehandlung garantiert und die Veröffentlichung der Ergebnisse forciert.

Die Stellung des Arztes wird allerdings in der neuen revidierten Fassung der Deklaration des Weltärztebundes geschwächt, da danach auch unter Aufsicht von Nicht-Ärzten Studien durchgeführt werden können.

Aus Sicherheitsgründen und der Komplexität der Medizin sollten Ärzte stets in der Planung und Durchführung an entscheidender Stelle einbezogen sein. Denn nur Ärzte verfügen über das für eine Studie notwendige Wissen und die Erfahrung, die Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie, Diagnose und Therapie von Krankheitsbildern umfaßt. Nur aufgrund dieses Wissens läßt sich die richtige Wahl des Studientyps und -designs, die passende Randomisierung, Möglichkeit der Verblindung, begründete Formulierung der Einschlusskriterien, die fachgerechte Definition von Ausschlusskriterien, die Bestimmung klinisch relevanter Endpunkte, die Wahl sensitiver und spezifischer Untersuchungsmethoden, der mögliche klinisch relevante Therapieeffekt bzw. der klinisch irrelevante Äquivalenzbereich, der zur richtigen Fallzahlbestimmung notwendig ist, vornehmen.

Der Arzt ist aber auch gefordert, wenn es um die Deutung von Symptomen, Bestimmung des Therapieeffektes, Einschätzung von Nebenwirkungen und damit über die Weiterführung bzw. den Abbruch der Studie beim einzelnen Patienten oder bei der gesamten Studie geht.