

Der Arzt als klinischer Forscher – ein ethischer Konflikt?

Dr Annette Rid

Senior Lecturer in Bioethics & Society

Kontakt: annette.rid@kcl.ac.uk

Argument

- 1) Ärztliches Handeln und klinische Forschung können ethisch in Konflikt geraten
- 2) Ein prominenter Ansatz zur Lösung dieses Konfliktes, nämlich die notwendige Bedingung der “klinischen Equipoise” für klinische Studien, ist fehlgeleitet
- 3) Die Bedingung der “klinische Equipoise” sollte aber nicht verworfen werden, wie Kritiker argumentieren, sondern anders verstanden werden



Klinische Forschung

Klinische Forschung entwickelt mit systematischen wissenschaftlichen Methoden neue präventive, diagnostische, therapeutische oder palliative Maßnahmen

Klinische Forschung hat einen **hohen gesellschaftlichen Nutzen**

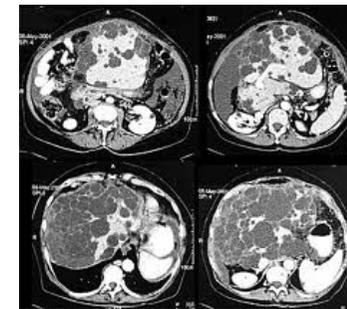
Voraussetzung für medizinischen Fortschritt

Voraussetzung für die sichere und wirksame Behandlung von Patienten

Der gesellschaftliche Nutzen der Forschung begründet *prima facie* eine ethische Pflicht zur Durchführung von klinischer Forschung

Forschungsrisiken

Forschungsinterventionen setzen Studienteilnehmer Risiken aus, um zum Wohl zukünftiger Patienten Wissen zu gewinnen



Ethischer Konflikt in der Forschung

Studienteilnehmer
schützen



Forschung befördern

Individuelles
Wohl



Allgemeines
Wohl



Klinische Studien

Klinische Studien—paradigmatisch Phase 2 & 3 Studien und Phase 1 Studien in der onkologischen Forschung—entfalten sich in einem **klinischem Kontext**

Die Studienteilnehmer sind in der Regel Patienten (abgesehen von nicht-onkologischen Phase 1 Studien, an denen gesunde Probanden teilnehmen)

Viele Studienärzte sind auch behandelnde Ärzte

Klinische Normen für die klinische Forschung?

Da sich klinische Studien in einem klinischen Kontext entfalten, könnte man vermuten, dass klinische Studien von den Prinzipien der klinischen Ethik geleitet werden sollen

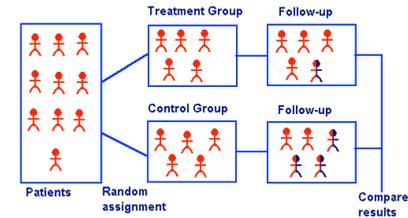
1) Wohltun / Nicht-Schaden

Netto-Nutzen für den individuellen Patienten

Professionelle Durchführung aller Interventionen

2) Respekt vor der Autonomie

Informierte Einwilligung des Patienten



Ethischer Konflikt zwischen Klinik und Forschung

In klinischen Studien werden viele Interventionen durchgeführt, die mit dem klinisch-ethischen Prinzip des Wohltuns / Nicht-Schadens nicht vereinbar sind

Unsicherer Nutzen: Studienmedikation

Ggf. geringerer Nutzen als die Standardbehandlung: Placebokontrollen, Kontrollintervention unterhalb der anerkannten klinischen Standards

Keine personalisierte Behandlung: Randomisierung, Verblindung

Klinisch nicht indizierte Zusatzuntersuchungen: zusätzliche Blutentnahmen, Bildgebung etc. zur Prüfung der Sicherheit/Effektivität von Studienmedikationen

Studieninterventionen sind wissenschaftlich begründet, aber aus klinisch ethischer Perspektive scheinen sie ein Problem darzustellen



Problem aus Sicht des Klinikers

Wie ist es ethisch zu rechtfertigen, dass ein Arzt seine Patienten im Rahmen einer klinischen Studie behandelt?

Fokus heute: Aspekte des Wohltuns / Nicht-Schadens dieser Frage im Hinblick auf den einzelnen Studienteilnehmer

Es gibt eine Vielzahl weiterer ethischer Aspekte (Emanuel / Grady / Wendler 2000)

Gesellschaftlicher Nutzen und wissenschaftliche Validität

Faire Auswahl von Studienteilnehmern

Vertretbares Risiko-Nutzen Verhältnis

Informiertes Einverständnis

Respekt gegenüber Studienteilnehmern



“RCT Dilemma”

Das Problem der ethischen Rechtfertigung stellt sich im Rahmen von individuell randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) besonders deutlich

“The central dilemma concerning randomized clinical trials (RCTs) arises out of some simple facts about causal methodology (RCTs are the best way to generate reliable causal knowledge necessary for optimally-informed action) and a *prima facie* plausible principle concerning how physicians should treat their patients (always do what it is most reasonable to believe will be **best for the patient**).” (Gifford 1986)

Beispiele

- 1) RCT zur Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Johanniskraut im Vergleich zu Sertalin (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI) und **Placebo** bei schwerer Depression
- 2) RCT zur Prüfung eines billigen **Medikaments der 1. Generation** im Vergleich zum teureren Medikament der 3. Generation mit bekanntermassen günstigeren Risiko-Nutzen Profil
- 3) RCT zur Prüfung eines neuen Melanom-Medikaments im Vergleich zur **kaum wirksamen Standardtherapie**, nachdem die Interims-Analyse der Daten vielversprechende Ergebnisse zeigt



Das Konzept der Equipoise

Ärzte sollen ihre Patienten nur dann in einer klinischen Studie behandeln, wenn hinsichtlich der Studieninterventionen “Equipoise” besteht

Equipoise: die jeweils als relevant betrachteten Parteien (z.B. Ärzte, Patienten) sind den Studieninterventionen in einer Studie gleichermassen gewogen (“equally poised”), d.h. es besteht Unsicherheit oder Uneinigkeit darüber, welche der Studieninterventionen den grösseren therapeutischen Nutzen hat

Zugrundeliegende Idee: das Risiko-Nutzen Profil der Studienterventionen ist im Zustand der Equipoise in etwa vergleichbar, sodass sie das Patientenwohl in etwa vergleichbarem Maß befördern



Equipoise-Konzeptionen

Viele Konzeptionen von Equipoise oder verwandten Ideen

Equipoise des behandelnden Arztes (Fried 1974)

Equipoise des Patienten und informiertes Einverständnis (Veatch 2002)

Equipoise des Patienten und des behandelnden Arztes (Peto 1995)

Equipoise der Ärzteschaft („klinische Equipoise“) (Freedman 1987)

Equipoise der Ärzte- und Patientenschaft (Kalawish / Lantos 1997)

Equipoise hinsichtlich der Evidenz (Levine 1986)

Equipoise in der praktischen Umsetzung (Ubel / Silbergleit 2011)

Die zentrale – immer wieder verfeinerte – Konzeption ist die der „klinischen Equipoise“: diese ist auch das Hauptziel von Kritikern und der Fokus heute



Equipoise der Ärzteschaft („klinische Equipoise“)

Unter klinischen Experten besteht Uneinigkeit darüber, ob die Standardbehandlung oder die Studieninterventionen den grösseren therapeutischen Nutzen haben

“There is no consensus within the expert community about the comparative merits of the alternatives to be tested”

“There exists (...) honest, professional disagreement among expert clinicians about the preferred treatment” (Freedman 1987)

Das heisst: die Unsicherheit oder Uneinigkeit unter klinischen Experten ist ein Indikator dafür, dass das Risiko-Nutzen Profil der Studienintervention(en) und der Standardbehandlung *in etwa* vergleichbar sind

Klinische Equipoise als notwendige Bedingung

“[Clinical] equipoise is an ethically necessary condition in all cases of clinical research” (Freedman 1987)

Klinische Equipoise wird von ihren Vertretern als **notwendige ethische Bedingung** für Studieninterventionen angesehen: im Zustand der klinischen Equipoise verstösst der behandelnde Arzt nicht gegen das klinisch-ethische Prinzip des Wohltuns / Nicht-Schadens, da aufgrund der Unsicherheit oder Uneinigkeit unter klinischen Experten die Studienintervention(en) in etwa der Standardbehandlung entsprechen

Damit ist der mögliche Konflikt zwischen ärztlichem Handeln und forschendem Handeln aufgehoben

CONTRA Klinische Equipoise

Argumente gegen die Bedingung der klinischen Equipoise (Miller / Brody 2001)

- 1) Falsches moralisches Fundament
- 2) Überflüssig
- 3) Inkohärent
- 4) Negative Folgen



Franklin Miller



Howard Brody

1) Falsches moralisches Fundament

Die ethische Rechtfertigung der Equipoise-Bedingung beruht auf den Prinzipien der klinischen Ethik, die im Kontext der klinischen Forschung keine Anwendung haben

Das Hauptanliegen der Equipoise-Vetreter ist es, klinische Forschung mit den Prinzipien der klinischen Ethik vereinbar zu machen

Ärztliches Handeln und forschendes Handeln sind aber grundsätzlich verschiedene Aktivitäten, die von unterschiedlichen ethischen Prinzipien geleitet werden

Es ist ein „moralischer Fehler“, die Prinzipien ärztlichen Handelns im Kontext der klinischen Forschung anzuwenden

Klinische Behandlung vs. klinische Forschung

1) Ärztliches Handeln

... zielt darauf, das Wohl des einzelnen Patienten zu befördern

> Klinisch-ethisches Prinzip des Wohltuns / Nicht-Schadens

2) Forschendes Handeln

... zielt auf die Beförderung des allgemeinen Wohls – aber ohne den einzelnen Studienteilnehmer übermässigen Risiken auszusetzen

> Forschungsethisches Prinzip des Wohltuns / Nicht-Schadens

Es gibt auch im Bereich der Forschung Pflichten des Wohltuns gegenüber dem einzelnen Studienteilnehmern (z.B. ancillary care), aber diese sind nicht primär und insgesamt unzureichend verstanden



2) Überflüssig

Die ethische Vertretbarkeit von klinischen Studien kann auch ohne die Equipoise-Bedingung beurteilt werden

Das Konzept der klinischen Equipoise dient dazu, das Risiko-Nutzen Profil von Studieninterventionen in klinischen Studien zu beurteilen: hierfür haben wir bereits die forschungsethischen Prinzipien des Wohltuns / Nicht-Schadens

Ethischer Konflikt in der Forschung

Studienteilnehmer
schützen



Forschung befördern

Individuelles
Wohl



Allgemeines
Wohl



Forschungsethische Prinzipien des Wohltuns / Nichtschadens

Es ist ethisch vertretbar, Studienteilnehmer Forschungsrisiken auszusetzen, wenn ...

- 1) ... die Studien gesellschaftlichen Wert hat
- 2) ... die Risiken für Studienteilnehmer minimiert sind
- 3) ... die **Risiken in einem vertretbaren Verhältnis zum möglichen klinischen Nutzen für die Studienteilnehmer und / oder zum gesellschaftlichen Nutzen der Forschung** stehen
- 4) ... die Risiken in Studien mit nicht-einwilligungsfähigen Studienteilnehmern nur minimal sind, wenn die Studie ihnen keinen möglichen klinischen Nutzen bietet



3) Inkohärent

Die Equipoise-Bedingung macht normative Vorgaben, die mit den forschungsethischen Prinzipien des Wohltuns / Nicht-Schadens im Widerspruch stehen

Die Equipoise-Bedingung schliesst es aus, dass Studienteilnehmern die Standardbehandlung zu Forschungszwecken vorenthalten wird

Die forschungsethischen Prinzipien des Wohltuns / Nicht-Schadens erlauben es, dass die Standardbehandlung zu Forschungszwecken vorenthalten wird solange die Risiken vertretbar sind



3) Inkohärent (Teil 2)

Diese Inkohärenz besteht **zwischen klinischen Studien** und anderer medizinischer Forschung (z.B. natürliche Verlaufsstudien, Phase 1 Studien mit gesunden Probanden)

Sie besteht auch **in klinischen Studien** selbst, die immer auch Interventionen beinhalten, die rein aus wissenschaftlichen Gründen durchgeführt und gerechtfertigt werden können



4) Negative Folgen

Die Equipoise-Bedingung wirkt sich negativ auf die klinische Forschung aus
(z.B. Studiendesign, Studienabbruch)

Die Kritik der Equipoise-Bedingung ist nicht nur eine Frage der Konsistenz,
sondern sie hat wichtige Folgen für das Design und die Durchführung
von klinischen Studien

Sie die Durch- bzw. Weiterführung von Studien aus, die nach den
forschungsethischen Prinzipien des Wohltuns / Nicht-Schadens
gerechtfertigt wären

Kein „*anything goes*“: die forschungsethischen Prinzipien erlauben nur
vertretbare Forschungsrisiken

Beispiele

- 1) RCT zur Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Johanniskraut bei Depression im Vergleich zu Sertalin (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI) und **Placebo**
- 2) RCT zur Prüfung eines billigen **Medikaments der 1. Generation** im Vergleich zum teureren Medikament der 3. Generation mit bekanntermassen günstigeren Risiko-Nutzen Profil
- 3) RCT zur Prüfung eines neuen Melanom-Medikaments im Vergleich zur **kaum wirksamen Standardtherapie**, nachdem die Interims-Analyse der Daten vielversprechende Ergebnisse zeigt



Johanniskraut-Studie (Hypericum Depression Trial 2002)

Studienergebnis: kein signifikanter Unterschied zwischen Johanniskraut, Sertalin und Placebo

Ohne Placebo-Kontrolle wäre es bei gleicher Wirksamkeit von Johanniskraut und Sertalin nicht möglich gewesen zu unterscheiden, ob 1) beide klinisch wirksam oder 2) beide klinisch unwirksam sind

Dies ist auf die stark fluktuierenden Symptome und Placeboeffekte bei Depression zurückzuführen

Das heisst: zu Forschungszwecken kann es notwendig sein, einigen Studienteilnehmern die Standardbehandlung vorzuenthalten



Risiken der Placebogabe bei Depression

Metaanalyse der Daten von klinischen Studien mit experimentellen Antidepressiva

99,213 Studienteilnehmer (Stone et al 2009)

19,639 Studienteilnehmer (Khan et al 2000)

Geringe Besserung der depressiven Symptome: 31% bei Placebo vs. 41% bei experimentellen Antidepressiva oder Standardbehandlung

Kein signifikant erhöhtes Risiko für Suizid und Suizidversuch: Risikoanstieg von 0-3 pro 1000 Studienteilnehmer im Placeboarm

Beispiele

- 1) RCT zur Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Johanniskraut bei Depression im Vergleich zu Sertalin (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI) und **Placebo**
- 2) RCT zur Prüfung eines billigen **Medikaments der 1. Generation** im Vergleich zum teureren Medikament der 3. Generation mit bekanntermassen günstigeren Risiko-Nutzen Profil
- 3) RCT zur Prüfung eines neuen Melanom-Medikaments im Vergleich zur **kaum wirksamen Standardtherapie**, nachdem die Interims-Analyse der Daten vielversprechende Ergebnisse zeigt



Konflikt über klinische Equipoise

Grund des Konflikts sind verschiedene Auffassungen über die moralische Relevanz der klinischen Equipoise (KE)

Equipoise-Vertreter: KE ist eine *notwendige Bedingung* für ein vertretbares Risiko-Nutzen Profil von Studieninterventionen

Equipoise-Kritiker: KE ist keine *notwendige Bedingung* und sollte als ethisches Beurteilungskriterium komplett verworfen werden

Fehlschluss der Equipoise-Kritiker: klinische Equipoise ist keine *notwendige Bedingung* [richtig] und sollte als ethisches Beurteilungskriterium komplett verworfen werden [falsch]

Lösungsvorschlag

Klinische Equipoise (KE) ist eine *hinreichende* Bedingung für ein vertretbares Risiko-Nutzen Verhältnis von Studieninterventionen

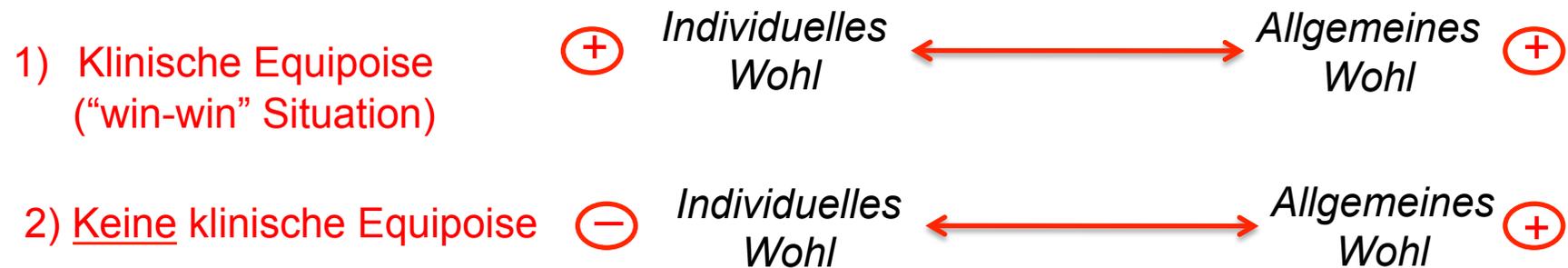
1) Wenn KE besteht

... ist das Risiko-Nutzen Profil der Studieninterventionen und Standardbehandlung in etwa vergleichbar

... hat die Studie gesellschaftlichen Nutzen, denn sie reduziert die Unsicherheit oder Uneinigkeit unter klinischen Experten

2) Wenn KE nicht besteht

... können die Risiken von Studienintervention, die nicht durch einen möglichen therapeutischen Nutzen aufgewogen werden, durch den gesellschaftlichen Nutzen der Studie gerechtfertigt sein



Der Arzt als klinischer Forscher

Ein ethischer Konflikt zwischen ärztlichem Handeln und klinischer Forschung besteht nur scheinbar: beides sind verschiedene Tätigkeiten, in denen die Prinzipien des Wohltuns / Nicht-Schadens unterschiedlich spezifiziert werden

Klinische Studien können mit den klinisch-ethischen Prinzipien des Wohltuns / Nicht-Schadens vereinbar sein (“win-win”) – *aber aus ethischer Perspektive muss das nicht so sein*

Natürlich kein „*anything goes*“: die ethische Vertretbarkeit von klinischer Forschung ist an eine Vielzahl von Kriterien gebunden, und das Konzept der klinischen Equipoise kann bei deren Verständnis helfen



Probleme in der Umsetzung

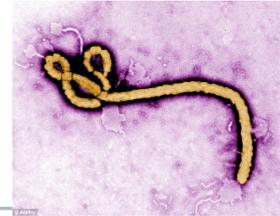
1) Auf ärztlicher Seite

Probleme mit dem Rollenwechsel und / oder kognitive Dissonanz

Schwierigkeiten mit dem informierten Einverständnis („Ich bin ihr Arzt, spreche jetzt aber zu Ihnen als klinischer Forscher...“)

2) Auf Seite der Studienteilnehmer

Fehlwahrnehmung von klinischen Studien als klinische Behandlung („*therapeutic misconception*“): viele Studienteilnehmer glauben, dass eine Studienteilnahme ihnen persönlich nutzen wird – und oft unterschätzen sie aus diesem Grund die Risiken und überschätzen den möglichen therapeutischen Nutzen der Studieninterventionen



Aktuelle Frage

Wie sollen klinische und forschungsethische Prinzipien des Wohltuns / Nicht-Schadens in klinischen Notsituationen spezifiziert werden, in denen vielfache Unsicherheiten bestehen?

Beispiel Ebola-Epidemie von 2013-16

Schwankened Mortalität zwischen 30-90%

Nutzen der Standardbehandlung umstritten

Grosse Unsicherheit bezüglich der Studieninterventionen



D- Wiederholung von Studien

Die Durchführung von Studien trotz “eindeutiger” Ergebnisse ist durch die Equipoise-Bedingung ausgeschlossen, kann aber vertretbar sein

1) *Bestätigung von Forschungsergebnissen*

Die unabhängige Bestätigung von Forschungsergebnissen ist ein Fundament wissenschaftlichen Arbeitens

2) *“Macht der Daten”*

Auf politische oder institutionelle Prozesse hat wissenschaftliche Evidenz oft einen besonderen Einfluss: es kann gerechtfertigt sein, nochmals oder klarer zu zeigen, was eigentlich bekannt sein sollte