

Sonderdruck – Tiré à part



Schweizerische Ärztezeitung
Bulletin des médecins suisses
Bollettino dei medici svizzeri

Offiziellés Organ
der FMH und
der FMH Services

Organe officiel
de la FMH et
de FMH Services

Bollettino ufficiale
della FMH e
del FMH Services

Zur geplanten Revision
der Deklaration
von Helsinki

I. Wildhaber

EMH



FMH
SCHWABE

Editores Medicorum Helveticorum

Zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki*

I. Wildhaber

Zusammenfassung

Klinische Versuche am Menschen sind nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Wissenschaft unverzichtbar und werden dies auch in Zukunft für den medizinischen Fortschritt und die Behandlung bislang nicht therapierbarer Krankheiten wie z.B. AIDS sein. Es ist darum von überragender Wichtigkeit, eine sinnvolle Modernisierung der Deklaration von Helsinki zu überdenken und breit zu diskutieren. Allerdings zeigt die Darstellung der sich stellenden Problemfelder, insbesondere der drei hier diskutierten Punkte der Unterscheidung zwischen therapeutischen und nicht-therapeutischen Versuchen, der Forschung an Einwilligungsunfähigen und der randomisierten Kontrollstudien, dass das Finden und Formulieren einer Lösung keineswegs eine einfache Aufgabe ist. Im Gegenteil: Aus den gemachten Betrachtungen zu allfälligen revisionsbedürftigen Punkten der heutigen Deklaration von Helsinki ergibt sich, dass die Formulierung einer möglichst kurz gehaltenen Deklaration, die gleichzeitig die grundsätzlichen ethischen Prinzipien der Forschung am Menschen definieren sowie gewisse Leitlinien für neue Problemkreise bieten soll, ein ehrgeiziges Projekt darstellt, was noch vieler Diskussionen bedürfen wird. Dieser Beitrag soll einen Anfang für die schweizerische Debatte um eine revidierte Fassung der Deklaration von Helsinki darstellen.

1. Der AMA-Vorschlag, der den Stein ins Rollen brachte

Der Nürnberg-Kodex und die Deklaration von Helsinki bilden das Fundament einer sich stetig häufenden Anzahl von Publikationen zum Thema Forschungsethik. Während der Nürnberg-Kodex in den letzten 50 Jahren unverändert blieb, wurde die Deklaration, welche von der «World Medical Association» (WMA) 1964 in Helsinki adoptiert worden ist, schon einige Male revidiert. Auch heute bestehen wieder Pläne, die Deklaration von Helsinki zu revi-

dieren. Seit knapp zwei Jahren wird der Vorschlag der «American Medical Association» (AMA) zur Revision der Deklaration von Helsinki von zahlreichen Mitgliedsverbänden der WMA mit grossem Engagement erörtert [1]. Dabei wird in erster Linie kritisiert, dass der AMA-Vorschlag internationalen Forschern und Gesetzgebern detaillierte rechtliche Voraussetzungen aufzwingen wolle, welche ihren Ursprung im gesetzgeberischen Klima der USA hätten und deshalb für andere Länder ungeeignet wären. Die jetzige Deklaration von Helsinki habe eine universelle Akzeptanz gewonnen, welche durch grössere Änderungen in Frage gestellt würde, da damit zu rechnen sei, dass viele Länder die so revidierte Deklaration von Helsinki ablehnen würden. Die neueste Version des AMA-Vorschlags zu einer Revision der Deklaration von Helsinki [2] wurde an der 153. Sitzung des Councils des Weltärztebundes in Santiago de Chile am 15. April 1999 vorgestellt. Auch in dieser neuesten Version wurden die Kardinalpunkte, die Anlass zu kritischer Diskussion gaben, beibehalten. Diese Punkte sind u.a. die Aufgabe der Unterscheidung zwischen therapeutischer und nicht-therapeutischer Forschung (IV.1.), die Möglichkeit, dass unter bestimmten, eher unscharf formulierten Bedingungen die Zustimmung einwilligungsunfähiger Forschungssubjekte durch eine Zustimmung der Ethik-Kommission ersetzt werden kann (IV.2.), sowie erleichterte Bedingungen für randomisierte Kontrollstudien (IV.3.). Da die Schweiz bis kürzlich kein Mitglied der WMA war, hat sich die FMH mit der Frage, ob und wie eine Neufassung der Deklaration von Helsinki aussehen soll, kaum beschäftigen müssen. Dieser Beitrag hat deshalb zum Ziel, die Hauptpunkte des Vorschlags für eine Revision der Deklaration von Helsinki aus schweizerischer Perspektive zu betrachten. Dabei will ich mich auf die Diskussion der drei erwähnten Hauptpunkte beschränken. Nach heftiger Debatte zu eben diesen Punkten wurde an der Sitzung des Councils des Weltärztebundes schlussendlich beschlossen, eine Arbeitsgruppe zu berufen, welche Reformvorschläge zur Deklaration geltender Fassung unterbreiten soll. Um dieser Arbeitsgruppe zu helfen, werden die nationalen Ärzteverbände aufgerufen, Experten und andere Gruppierungen zu vernehmlassen.

2. Die bisherigen helvetischen Regelungen zur Forschung am Menschen

Bevor auf die Erneuerungsvorschläge der AMA eingegangen wird, soll kurz rekapituliert werden, durch welche Normierungen die Forschung am Menschen in der Schweiz geregelt wird. Die rechtliche Regelung

* Kurzfassung eines Länderberichts für ein unter dem Patronat der Medizinrechtsinstitute der Universitäten Göttingen und Mannheim/Heidelberg durchgeführtes «Internationales Symposium – Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin – zur geplanten Deklaration von Helsinki» (7.–11. April 1999 in Göttingen), welches zu einem beim Springer-Verlag erscheinenden Sammelband führen wird. Die an diesem Symposium verfassten Schlussthesen sind abgedruckt in WMJ 1999;45:40–1.

Korrespondenz:
lic. iur. Isabelle Wildhaber
Anwältin
Gloor & Christ
Aeschenvorstadt 4
CH-4051 Basel

der Forschung am Menschen blieb in der Schweiz lange Zeit in den Kinderschuhen stecken. Richtlinien zur Forschung am Menschen kamen vom medizinischen Stand selber aus, sei es von internationalen Organisationen wie dem Weltärztebund (Deklaration von Helsinki) oder von der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Letztere adoptierte Anfang der Siebziger Jahre Richtlinien für Forschungsuntersuchungen am Menschen, welche 1981, 1989 und 1997 modifiziert wurden [3]. Die Richtlinien der SAMW und die internationalen, ethischen Grundlagen, auf welche sie verweisen (insbesondere die Deklaration von Helsinki, seit 1993 jedoch auch die CIOMS-Richtlinien [4]), blieben lange die einzigen Regeln auf gesamtschweizerischer Ebene. Sie trugen wesentlich zu einer vereinheitlichten Praxis bei der Forschung am Menschen in der Schweiz bei. Wie so oft im Lande des gelebten Föderalismus waren es auf gesetzlicher Ebene zuerst die Kantone, die sich der Thematik annahmen. Die erste schweizerische Gesetzesnorm zur Forschung am Menschen war Art. 65 der Spitalorganisationsverordnung vom 17. Juni 1980 des Kantons St. Gallen. Diese Bestimmung beschränkte sich auf die Erwähnung des Prinzips der aufgeklärten Einwilligung («informed consent») und einen Verweis auf die Richtlinien der SAMW. Auch andere Kantone, die daraufhin Gesetzesbestimmungen zur Forschung am Menschen einführen, beschränkten sich meistens auf die Übernahme des Textes der SAMW-Richtlinien oder auf einen Verweis auf diese [5].

Im Jahre 1993, nach Inkrafttreten der neuen Verfassungsbestimmung Art. 24^{novies} BV, wurden die ersten Versuche unternommen, die Forschung am Menschen, bzw. gewisse Aspekte davon, auf Bundesebene zu regeln [6]. So trat beispielsweise am 1. Juli 1993 Art. 321^{bis} StGB zum Berufsgeheimnis in der medizinischen Forschung sowie dessen ergänzende Verordnung über die Offenbarung des Berufsgeheimnisses im Bereich der medizinischen Forschung in Kraft. Grund dafür war die Einsicht, dass eine Kontrolle der klinischen Forschung nicht nur einen Beitrag zum defensiven Schutz des individuellen Forschungsobjekts leisten, sondern auch sicherstellen kann, dass die klinische Forschung – im Interesse der Allgemeinheit – unter optimalen Bedingungen durchgeführt wird.

Für klinische Versuche mit Heilmitteln hat die Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) ein Reglement über die Heilmittel im klinischen Versuch vom 18. November 1993 erlassen. Dieses am 1. Januar 1995 in Kraft getretene, gesamtschweizerisch verbindliche Reglement bildet für die Schweiz einen eigentlichen Wendepunkt, auch wenn sein Geltungsbereich auf die Heilmittelforschung beschränkt bleibt. Das IKS-Reglement ist die Antwort der Kantone auf die starke Rechtsvereinheitlichung des Arzneimittelwesens im europäischen Raum. Das Reglement der IKS beruht auf drei Prinzipien: dem Respekt der Guten Praxis der Klinischen Versuche (GCP), der dezentralisierten Evaluation der Forschungsprojekte durch lokale oder regionale Ethik-Kommissionen unter Berücksichtigung kantonaler Kompetenzen, sowie

der Meldung aller geplanten Forschungsprojekte bei der IKS und deren Weiterleitung an die betroffenen Kantone [7]. Da die IKS als «Ersatz-Legislative» aus staatsrechtlichen Gründen nur über eingeschränkte Kompetenzen zur Rechtsetzung verfügt [8], soll in Zukunft ein ordentliches Gesetz das seit mehr als hundert Jahren umstrittene Konkordat der IKS ablösen, dem alle Kantone angehören. Der Entwurf zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 1. März 1999 (Heilmittelgesetz, HMG) sieht vor, die Konkordatsregelungen der IKS zu ersetzen und die Heilmittelkontrolle einem zu schaffenden eidg. Heilmittelinstitut zu übertragen [9].

3. Das Projekt eines eidg. Bundesgesetzes zur Forschung am Menschen

In dem am 30. Oktober 1998 veröffentlichten Bericht der Studiengruppe «Forschung am Menschen» an das Eidg. Departement des Innern wird nun im Interesse einer qualitativ hochstehenden Forschung sowie deren gesellschaftlicher Akzeptanz die Erarbeitung eines Bundesgesetzes über die Forschung am Menschen sowie die baldige Einsetzung einer Eidg. Kommission für biomedizinische Ethik empfohlen [10]. Dieser Bericht verdeutlicht, dass die Schweiz daran interessiert ist, von ihrer «Politik der kleinen Schritte» [11] im Bereich der Humanforschung abzukommen und eine Lösung auf Bundesebene zu finden. Er zeigt den Willen zu einer Lösung, welche die Erlangung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und deren Anwendung in der Praxis unterstützen und fördern soll, jedoch auf der anderen Seite den Schutz des Individuums durch die Schaffung gesetzlicher Richtlinien sowie durch den verstärkten Einbezug der Ethik sicherstellen soll. Ein Bundesgesetz hätte ausserdem den Vorteil, die Entwicklung einer Zweiklassen-Forschung [12] zu vermeiden, welche sich entwickeln könnte, wenn wie bis anhin die Materie kantonale verschieden geregelt ist.

4. Knackpunkte der Revision der Deklaration von Helsinki

4.1 Unterscheidung zwischen therapeutischen und nicht-therapeutischen Versuchen

Zentraler Punkt des Revisionsvorschlags der AMA zur Deklaration von Helsinki ist die gängige Auffassung vieler Forschungsleiter und Ethiker, dass die Unterscheidung zwischen therapeutischer und nicht-therapeutischer Forschung fallengelassen werden soll [13]. § 8 des AMA-Vorschlags erklärt, warum die Unterscheidung in der Deklaration von Helsinki aufgegeben werden solle: «... in the 1960s, as medical researchers developed an increasing reliance on the use of the randomized clinical trial to establish the safety and efficacy of new therapies, the term, «clinical research» was extended to attempt to embrace the conduct of randomized clinical trials. This attempt did not succeed, primarily because randomized clinical

cal trials are not properly categorized as experiments undertaken simply to cure an individual. Rather they are complex activities that invariably include both therapeutic and non-therapeutic components. For this reason, the distinction is no longer used in this Declaration.» In Befürwortung dieser Entwicklung könnte ausserdem argumentiert werden, dass sich die Deklaration von Helsinki sowieso schon seit längerem in Richtung des einheitlichen Ethos für wissenschaftliche Versuche aller Art entwickelt hat, sind doch im Rahmen der Revision aus dem Jahre 1975 die Allgemeinen Grundsätze stark ausgebaut worden, während die spezifischen Richtlinien für therapeutische und nicht-therapeutische Versuche an Umfang abgenommen hatten [14].

Dieser Vorschlag entspricht der Lage in der Schweiz

Die Nicht-Unterscheidung zwischen therapeutischer und nicht-therapeutischer Forschung entspricht den Begriffsbestimmungen der schweizerischen Rechtsordnung. Unter Forschung wird gemäss Glossar des IKS-Reglements jede systematische Untersuchung zur Gewinnung oder Erweiterung von verallgemeinerbaren Erkenntnissen verstanden [15]. Auch die SAMW hat die in ihren Richtlinien für Forschungsuntersuchungen am Menschen von 1989 noch bestehende Unterscheidung in der Neufassung von 1997 aufgegeben. Als Forschungsuntersuchungen gelten nun alle systematischen medizinischen Untersuchungen zur Gewinnung oder Erweiterung von generalisierbaren Erkenntnissen [16]. Die SAMW folgte damit nicht nur den Begriffsbestimmungen des IKS-Reglements, sondern auch denjenigen der «International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects» der CIOMS/WHO [17].

Argumente für die Beibehaltung der Unterscheidung

Es wird oft geltend gemacht, dass die Unterscheidung zwischen therapeutischen und nicht-therapeutischen Versuchen wesentlich sei, weil sonst nicht-therapeutische Versuche auch an Einwilligungsunfähigen gleichermassen möglich würden [18]. Die Voraussetzungen, unter denen es ausnahmsweise zulässig sein kann, unmündige, entmündigte oder urteilsunfähige Menschen als Versuchspersonen einzusetzen, sind seit jeher sehr umstritten [19]. Diese heikle Materie differenziert zu regeln, ist jedoch m.E. nicht abhängig von der Definition von Forschungsversuchen. Eine vernünftige Lösung kann auch auf der Ebene der Risiko-Nutzen-Abwägung und der Regelung der Forschung an Einwilligungsunfähigen gefunden werden. So sieht dies denn auch die Bioethik-Konvention vor, die in Art. 17 unter «Protection of persons not able to consent to research» bei der Risiko-Nutzen-Abwägung den direkten Nutzen für die Gesundheit der betroffenen Person berücksichtigt («direct benefit rule») [20]. Ein Aufgeben der Unterscheidung zwischen therapeutischer und nicht-therapeutischer Forschung in Verbindung mit einer differenzierten Güterabwägung zwischen Risiken und Nutzen für jedes einzelne Forschungsprojekt würde m.E. einige Inkonsistenzen, welche diese Zweiteilung mit sich bringt, beseitigen [21].

Gründe, die für das Fallenlassen der Unterscheidung sprechen

Die Grenzziehung zwischen therapeutischen und nicht-therapeutischen Versuchen ist schwierig, und es ist sehr fraglich, ob das weite Spektrum möglicher Versuche am Menschen überhaupt adäquat in diese beiden Gruppen eingeteilt werden kann. Insbesondere dem Problem der kontrollierten Versuche wird die Unterscheidung kaum gerecht [22]. Therapeutische Versuche setzen zum Teil voraus, dass die Versuchssubjekte zusätzliche, von ihrer Behandlung unabhängige Verfahren in Kauf nehmen müssen. Solche Verfahren sind für die betroffenen Versuchssubjekte nicht-therapeutisch und können Risiken involvieren, die mit der eigentlichen Behandlung nicht zusammenhängen. Nicht-therapeutische Versuche wiederum können den Versuchssubjekten indirekt von Nutzen für ihre Gesundheit sein [23]. Der Begriff «therapeutisch» kann ausserdem sowohl als Bezeichnung für Versuche, die – im Gegensatz zur Grundlagenforschung – beim Menschen angewandte Verfahren zum Inhalt haben, als auch für Versuche, die dem direkten Wohl des Patienten dienen, verwendet werden. Im ersteren Sinn gebraucht, kann es therapeutische Bemühungen geben, die für den Patienten von keinem Nutzen sind, wie die Erprobung neuartiger Operationsmethoden im Terminalstadium von Krebserkrankungen. Auch ethisch gesehen können zwischen therapeutischen und nicht-therapeutischen Versuchen geringere Unterschiede bestehen als zwischen zwei therapeutischen Versuchen [24]. Die Unterscheidung in therapeutische und nicht-therapeutische Versuche birgt schliesslich einige Gefahren in sich. Der Forscher, überzeugt vom therapeutischen Charakter seines Versuchs, kann z.B. in Versuchung geraten, das Hindernis der aufgeklärten Einwilligung durch eine Berufung auf das therapeutische Privileg zu umgehen [25]. Gerade bei Forschungsvorhaben spielt jedoch der «informed consent» eine wichtige Rolle, so dass mit dem therapeutischen Privileg nur zurückhaltend umgegangen werden sollte, wenn dem Patienten die Abgabe einer aufgeklärten Einwilligung nicht zugemutet werden kann [26]. Für die Anwendung des therapeutischen Privilegs sowie für die Bejahung der Entscheidungsfreiheit des Arztes («compassionate use») in der Methode der Therapie ist das Bewusstsein des Arztes, ob er Forschung durchführt oder diejenige Medizin anwendet oder vorschlägt, die nach dem Stand der Wissenschaft indiziert ist. Diese Unterscheidung ist beispielsweise von Relevanz, wenn zwei anerkannte Behandlungsformen gegeneinander verglichen werden sollen. Wird die Indikationsstellung für den konkreten Patienten von der wissenschaftlichen Fragestellung faktisch beeinflusst, so handelt es sich auch dann um eine Forschungsuntersuchung [27]. Eine weitere Gefahr der begrifflichen Zweiteilung besteht darin, dass das unmittelbare Wohl des Patienten in ein *mögliches* oder *künftiges* Wohl uminterpretiert werden könnte, um Versuche den therapeutischen zuordnen zu können [28]. Das Fallenlassen des Begriffs der therapeutischen Forschung würde somit nicht nur Inkonsistenzen ver-

meiden, sondern zudem gleichzeitig die Interessen und Rechte der Versuchssubjekte stärken und ist deshalb aus schweizerischer Sicht zu begrüßen [29].

4.2 Forschung an Einwilligungsunfähigen

Das Grundprinzip des «informed consent»

Die Legitimität eines Versuchs beruht auf dem «informed consent», d.h. der freien, ohne Ausübung von Druck oder Zwang erhaltenen Einwilligung des Versuchssubjekts, welche wiederum abhängig ist von einer entsprechenden Aufklärung. Um eine gültige Einwilligung abzugeben, muss der Einwilligende die ihm erläuterten Hintergrundinformationen verstehen und über die in casu adäquate Urteilsfähigkeit verfügen [30]. Der Zweck der Doktrin des «informed consent» ist es, eine Patient-Arzt-Beziehung, welche eine verantwortungsvolle und gemeinsame Behandlungsentscheidung ermöglicht, zu fördern und zu unterstützen [31]. Ist es einem potentiellen Versuchssubjekt aus physischen oder psychischen Gründen nun aber nicht möglich, seinen «informed consent» zu geben, so stellt sich die Frage, ob ein solcher Versuch dennoch legitimiert sein kann. Biomedizinische Versuche bei Einwilligungsunfähigen sind also besonders problematisch. Es ist davon auszugehen, dass die Bereitschaft des Versuchssubjekts, Risiken auf sich zu nehmen, mit der Abnahme des Nutzens für die persönliche Gesundheit sinkt [32]. Die moralische Kontroverse ist demzufolge dort am heftigsten, wo wissenschaftliche Untersuchungen mit Interventionen vorgeschlagen werden, welche für die individuelle Versuchsperson nicht von direktem Nutzen sind. Teilweise wird die Meinung vertreten, dass in diesem Fall Versuche mit Einwilligungsunfähigen niemals gerechtfertigt seien, weil sie deren Würde verletzen würden. Aus den Grundrechten lässt sich eine allgemeine Unzulässigkeit klinischer Prüfungen an Einwilligungsunfähigen aber nicht herleiten [33]. Deshalb sind m.E. solche Versuche unter Einhaltung strenger und transparenter Schutzbestimmungen und unter Respektierung der Menschenwürde der betroffenen Personen vertretbar. Die Forschung an Einwilligungsunfähigen ist sinnvoll, sogar unentbehrlich, weil eine Chance auf Heilung für einige Erkrankungen nur gegeben ist, wenn an anderen Patienten in vergleichbarer Lage geforscht werden kann [34]. Der Nutzen, der aus solchen Versuchen bis heute gewonnen werden konnte, ist denn auch unschätzbar [35].

Die Regelungen zum «informed consent» in der Schweiz

Wie es die SAMW-Richtlinien, welche sich an die detaillierteren CIOMS-Richtlinien anlehnen, festhalten, umfassen die ethischen Grundprinzipien der Gerechtigkeit in der Forschung («justice») sowie des Respekts vor der Person («autonomy») die Bereitschaft, allen Personen mit eingeschränkter Autonomie vermehrten Schutz vor Schädigung oder Missbrauch zu gewähren. In der Schweiz ergibt sich der Schutz der Persönlichkeit vor allem aus Art. 28 Abs. 2 ZGB. Forschungsuntersuchungen am Menschen greifen in das Recht der Persönlichkeit ein und bedürfen folglich einer Rechtfertigung. Bei Eingriffen ohne direk-

ten Nutzen für den Betroffenen ist diese grundsätzlich im überwiegenden öffentlichen Interesse an der medizinischen Forschung und am medizinischen Fortschritt zu sehen [36]. Gemäss den SAMW-Richtlinien besteht die Rechtfertigung bei einwilligungsunfähigen Personen in der Einwilligung der gesetzlichen Vertreter oder, wo solche fehlen, der nächsten Angehörigen. Da der Versuch nicht zum individuellen Nutzen des Einwilligungsunfähigen beiträgt, können diese mit ihrer Zustimmung zu Lasten einwilligungsunfähiger Personen nur geringfügige Belastungen gültig in Kauf nehmen. Bei Einwilligungsfähigen hingegen liegt die Grenze bei denjenigen Forschungsuntersuchungen, welche mit voraussehbaren gesundheitlichen Risiken oder bleibenden Nachteilen verbunden sein könnten. Es bleibt allerdings fraglich, was unter solchen Risiken zu verstehen ist. Richtigerweise muss auf das Mass dieses Risikos abgestellt werden, da wohl bei strenger Betrachtung praktisch alle Forschungsuntersuchungen ein gesundheitliches Risiko enthalten könnten. Gemäss SAMW-Richtlinien muss ausserdem auf den mutmasslichen Willen der einwilligungsunfähigen Versuchssubjekte abgestellt werden. Lehnen diese Forschungsuntersuchungen an ihrer Person in erkennbarer Weise ab, so ist von der Untersuchung Abstand zu nehmen [37]. Forschungsuntersuchungen an Einwilligungsunfähigen kommen ausserdem nur dann in Frage, wenn das Forschungsziel speziell deren Bedürfnisse berücksichtigt (Psychiatrie, Gerontologie, Kindermedizin), und wenn die angestrebten Erkenntnisse nicht ebensogut an weniger schutzbedürftigen Menschen gewonnen werden könnten. Diese Kriterien gelten für alle Arten von Forschungsuntersuchungen an Einwilligungsunfähigen.

Sowohl die SAMW- wie auch die CIOMS-Richtlinien unterscheiden – wie schon erwähnt – nicht zwischen therapeutischen und nicht-therapeutischen Versuchen. Trotzdem geht aus der Regelung der Forschung an Einwilligungsunfähigen klar hervor, dass ein Zusammenhang zwischen dem Nutzen und dem Risiko des individuellen Versuchssubjekts sowie der Wichtigkeit der gewonnenen Erkenntnisse besteht [38]. Das IKS-Reglement und die Bioethik-Konvention unterscheiden zwar bei den Einwilligungsunfähigen zwischen therapeutischen und nicht-therapeutischen Versuchen, sehen jedoch materiell in etwa die gleichen Voraussetzungen wie die SAMW- und die CIOMS-Richtlinien vor.

Die Steine des Anstosses im amerikanischen Vorschlag

Was nun den AMA-Vorschlag für eine revidierte Deklaration von Helsinki angeht, so besteht die Regelung der Forschung an Einwilligungsunfähigen hauptsächlich aus zwei Abschnitten, § 25 zum «Waiver of consent» und § 28 zu den «Subjects who are incapable of valid consent».

Der «waiver of consent» sieht vor, dass die Ethik-Kommission vom «informed consent» befreien kann, wenn das nationale Recht dies vorsieht. Materielle Voraussetzungen sind die folgenden: «Such waiver

may be appropriate in research that presents little or not threat to the rights and welfare of research subjects as exemplified by use of anonymous tissue samples for research purposes and in certain other types of research in such fields as epidemiology and policy evaluation. It may also be justified in research in emergency situations in which patient-subjects have temporary or enduring loss of decisional capacity and interventions or procedures must be initiated before informed consent can be obtained from patient-subjects or their legally authorized representatives. In the latter case the research ethics committee may require special procedures to protect the rights and welfare of the research subjects.» In § 25 der neuen Fassung einer revidierten Deklaration von Helsinki werden also – anders als in früheren Fassungen [39] – materielle Voraussetzungen für die Zulassung eines «waiver» genannt. Dieser ist in zwei Situationen möglich, entweder bei einem minimalen Risiko für die betroffene Versuchsperson oder in einer Notfallsituation. Was die zweite Option anbelangt, so sieht das schweizerische Recht im IKS-Reglement, Anhang I (GCP), N. 1.15, eine ähnliche Substitution des «informed consent» durch die Bewilligung einer Ethik-Kommission vor: Versuche in medizinischen Notfallsituationen sind möglich, wenn ein von der Ethik-Kommission bestimmter Arzt sein Einverständnis zu einem Versuch in der Notfallsituation geben kann, und wenn die Zustimmung des gesetzlichen Vertreters bzw. die Ansicht der Angehörigen nicht innert nützlicher Frist eingeholt werden kann. Auch in den Richtlinien der SAMW zu Grenzfragen der Intensivmedizin von 1999 [40] wird im Kommentar zu II.2.2. festgehalten, dass Forschung «... auch an Patienten auf Intensivstation zur Verbesserung ihrer Behandlung und zum Gewinn neuer Erkenntnisse unerlässlich ...» sei. «Forschung an Patienten, bei denen keine Zustimmung («informed consent») eingeholt werden kann, muss auch dann zulässig sein, wenn ihre Ergebnisse auf die Behandlung des betroffenen Patienten keinen Einfluss haben können; dies jedoch nur, sofern den Angehörigen keine grundsätzlichen Vorbehalte des Patienten bekannt sind. In dieser Situation muss das Risiko im Blick auf die Situation des betroffenen Patienten jedoch besonders sorgfältig abgewogen werden.» Ferner soll «beim Einholen der Zustimmung von Patient bzw. von Angehörigen stets ein den Patienten direkt betreuender Arzt anwesend sein.» Bei pädiatrischen Patienten muss gemäss SAMW-Richtlinie ausserdem die Zustimmung der Eltern eingeholt werden. Ein «waiver» in Notfallsituationen erweckt demnach aus schweizerischer Sicht noch keine grundsätzlichen Bedenken. Dasselbe kann aber nicht gesagt werden für die erste Option des «waiver of consent» bei minimalen Risiken. Es wird befürchtet, dass damit Tür und Tor für Forschung an Einwilligungsunfähigen geöffnet würde [41]. Selbst das seit 1997 zum «waiver» geltende US-amerikanische Recht [42], welches v.a. Notfallsituationen anvisiert, sieht zusätzliche Voraussetzungen vor, beispielsweise die Unmöglichkeit, denselben Versuch auch ohne «waiver» durchzuführen oder die Einwilligung des gesetzlichen Ver-

treters des Subjekts einzuholen [43]. Ob man die gegen den «waiver» ausgedrückten Bedenken nun als gerechtfertigt empfindet oder nicht, es bleibt dabei, dass ein «waiver of consent» überhaupt nur möglich ist, wenn es das nationale Recht vorsieht. Den einzelnen Ländern bleibt also der Ausschluss einer solchen Regelung weiterhin offen. Gerade deshalb ist eine Aufnahme dieser umstrittenen Regelung in die Deklaration von Helsinki m.E. nicht unbedingt notwendig.

§ 28 der Vorschläge für eine revidierte Deklaration von Helsinki regeln einerseits den «informed consent» bei Einwilligungsunfähigen und andererseits die Rücksichtnahme auf deren mutmasslichen oder erkennbaren Willen. «For a prospective subject who is legally incompetent, the investigator must obtain informed consent from the legally authorized representative in accordance with applicable law. For prospective subjects who are incapable of valid consent but not adjudicated incompetent, investigators may rely on the permission of a responsible relative or other appropriate person to the extent allowed by applicable law and approved by the research ethics committee. Persons who are partially capable of valid consent should generally be invited to assent to the extent of their capability; such assent should generally be supplemented with the permission of the responsible relative or other appropriate person.» Abgesehen von diesen Grundsätzen werden aber keine weiteren Kriterien für die Zulässigkeit der Forschung an Einwilligungsunfähigen genannt. In Anbetracht der Komplexität und heiklen Thematik der Regelung der Forschung an Einwilligungsunfähigen, die sich schon beim Werdegang der Bioethik-Konvention des Europarats gezeigt hat, scheint mir § 28 zu undifferenziert. M.E. sollten gewisse Voraussetzungen für die Forschung an Einwilligungsunfähigen, so selbstverständlich sie auch klingen mögen, in einer neuen Fassung der Deklaration von Helsinki explizit erwähnt werden, so z.B., dass Versuche an Einwilligungsunfähigen nicht möglich sind, wenn sie nicht auf deren Bedürfnisse zugeschnitten sind, oder wenn sie genauso an weniger schutzbedürftigen Personen vorgenommen werden könnten [44]. Guideline 5 und 6 der CIOMS-Richtlinien zeigen, dass es möglich ist, diese schwierige Materie kurz und prägnant, aber dennoch differenziert und vorsichtig zu regeln.

4.3 Randomisierte Kontrollstudien, insbesondere mit Placebo

Die Tragsäule jeder klinischen Arzneimittelprüfung ist der kontrollierte klinische Versuch. Er hat zum Ziel, die klinische Wirksamkeit und den therapeutischen Nutzen eines neuen Arzneimittels statistisch und damit allgemeingültig zu beweisen. Kontrollstudien bedingen eine randomisierte Zuteilung der Patienten in die Behandlungs- oder Kontrollgruppe. Beim Kontrollpräparat kann es sich um ein Standardmedikament mit bereits nachgewiesener Wirksamkeit für die entsprechende Zielkrankheit oder aber um ein Placebo handeln. Placebo-Kontrollstudien bezwecken, ein zu prüfendes Medikament gegen ein

Leerpräparat zu testen, um die bloss auf der Suggestibilität des Versuchssubjekts beruhenden Auswirkungen von der echten Medikamentenwirkung subtrahieren zu können. Die Zuteilung in die verschiedenen Gruppen erfolgt nach dem Zufallsprinzip. Der grosse Nutzen solcher Studien ist es, den möglichen Einfluss der Beziehung zwischen Arzt und Patient auf den therapeutischen Effekt auszuschalten, und durch die Unkenntnis des Versuchssubjekts den objektiven Wirkungsvergleich zwischen Placebo und Medikament zu ermöglichen [45].

Ethik der randomisierten Kontrollstudien

Die Durchführung randomisierter Kontrollstudien, insbesondere bei Verwendung von Placebos, sind jedoch ethisch umstritten, weshalb für deren medizinische Vertretbarkeit gewisse Punkte beachtet werden müssen [46]. Sie werfen v.a. zwei ethische Probleme auf: die Möglichkeit der Täuschung des unaufgeklärten Patienten [47], sowie des Konflikts zwischen den hippokratischen und den wissenschaftlichen Pflichten [48]. Die Gefahr der Täuschung und das Selbstbestimmungsrecht des Versuchssubjekts erfordern, dass die Einwilligung des Betroffenen in eine Kontrollstudie nur dann als gültig betrachtet wird, wenn er schon im Vorhinein darüber aufgeklärt wurde, dass er in die Kontrollgruppe fallen könnte, und dass dies seinem Arzt unbekannt sein wird.

Aufgrund des zweiten Problems, des Konflikts zwischen hippokratischen und wissenschaftlichen Pflichten, ist der Einbezug eines Versuchssubjekts in eine Kontrollstudie mit der ärztlichen Pflicht, für das Wohl des Patienten zu sorgen, nur vereinbar, wenn durch den allfälligen Entzug einer bekannten wirksamen Behandlung eine Verschlechterung des Leidens, erst recht eine Lebensbedrohung oder auch nur eine wesentliche Verzögerung hinsichtlich Besserung oder Heilung nicht zu befürchten sind [49]. Die gängige Fassung der Deklaration von Helsinki formuliert dies in II.3. so: «Every patient – including those of a control group, if any – should be assured of the best current diagnostic and therapeutic methods» («best proven treatment rule»). Bei randomisierten Kontrollstudien ohne Placebo bedeutet dies, dass es wissenschaftlich unsicher sein muss, welche der zu vergleichenden Versuchsbehandlungen für einen spezifischen Patienten am geeignetsten wäre [50]. Sobald wissenschaftlich bewiesen werden kann, dass eine Behandlung die andere in ihrer Wirksamkeit an einem spezifischen Patienten übertrifft, so ist eine solche Studie nicht mehr zulässig («bona fide null hypothesis»). Für Kontrollstudien mit Placebo bedeutet es, dass Placebo als Kontrolle nicht gerechtfertigt ist, wenn schon ein bekannte und wirksame Standardbehandlung für den Zustand der Versuchsperson, den es auszuforschen gilt, existiert. Diese Grundsätze zu Kontrollstudien insbesondere mit Placebo werden auch in den CIOMS-Richtlinien, Guideline 14, festgehalten, jedoch sind sie mit einer Ausnahmeregelung versehen, wonach in einer Kontrollstudie auf eine bekannte wirksamere Behandlung verzichtet werden kann, wenn die Versuchsperson

damit schon erfolglos behandelt worden ist oder diese kennt und deren Vorteil realisiert, aber darauf willentlich verzichtet [51].

Die Regelung dieser Problematik

durch die schweizerischen SAMW-Richtlinien

Gemäss den SAMW-Richtlinien setzen Placebo-Versuche voraus, dass die Betroffenen über die Führung einer Placebogruppe informiert sind. Da der Einsatz von Placebo bei Patienten bezüglich Planung, Information und Aufklärung eine besonders anspruchsvolle Situation darstellt, sehen die SAMW-Richtlinien zudem vor, dass Ziel und Zweck eines Einbezugs von Patienten in eine Placebogruppe ausführlich dargelegt und wissenschaftlich begründet werden müssen. Eine allfällige Nichtgabe der pharmakologisch als wirksam angesehenen Substanzen muss also ärztlich vertretbar sein. Obwohl nicht explizit erwähnt, so ergibt sich auch hier aus dem Vorrang des ärztlichen Heilauftrags vor dem Forschungsinteresse, dass die Aussicht auf neue wissenschaftliche Erkenntnisse den Verzicht auf wirksame Standardbehandlungen und reelle Genesungschancen nicht rechtfertigen kann. Die pragmatische Formulierung der SAMW lässt jedoch relativ viel Spielraum, um die medizinische Vertretbarkeit der Studie kasuell abzuwägen, indem sie dem sich als schwierig erweisenden Begriff des «best proven treatment» [52] ausweicht.

Die Mitberücksichtigung des lokalen Standards beim «best proven treatment»

Während also die gängige Fassung der Deklaration von Helsinki in II.3. die «best proven treatment rule» festlegt, schränkt § 18 des AMA-Vorschlags zu einer revidierten Deklaration von Helsinki nun diesen Grundsatz ein, indem die «best-proven-treatment»-Regel so umgeändert wird, dass sie die lokale Situation berücksichtigt. Das «best proven treatment» soll sich nach dem nationalen Standard eines Landes richten. «In any biomedical research protocol every patient-subject, including those of a control group, if any, should be assured that he or she will not be denied access to the best proven diagnostic, prophylactic or therapeutic method that would otherwise be available to him or her. This principle does not exclude the use of placebo or no-treatment control groups if such are justified by a scientifically and ethically sound research protocol.» Damit soll den Problemen, die sich bei Regelungen zu Kontrollstudien und Placebo-Studien im Zusammenhang mit Entwicklungsländern ergeben, vermehrte Beachtung geschenkt werden. Dieser Änderungsvorschlag ist deshalb bedeutsam, weil es gerade bei internationalen Kontrollstudien von grundlegender Relevanz ist, ob das Versuchssubjekt die beste erhältliche oder die lokale Therapie erhalten soll. Man denke nur an klinische Versuche mit Impfstoffen gegen AIDS in Entwicklungsländern. Der AMA-Vorschlag folgt mit seiner Bezugnahme auf lokale Umstände der Aufforderung von BLOOM: «I believe that the [Helsinki and CIOMS] guidelines stipulating the best proven therapeutic method and reasonable availability require

clarification and perhaps modification ... [in order to] clarify what is attainable for their implementation in developing countries whose health care resources are severely constrained» [53]. Kritiker dieses lokalen Standards machen demgegenüber geltend, dass die Akzeptanz eines solchen ethischen Relativismus zu einer Ausnutzung von verletzlichen Populationen ärmerer Länder führen könnte, indem Versuchsreihen durchgeführt würden, die im Land des Versuchssponsors als unethisch angesehen werden müssten [54]. Als Lösung zu diesem Dilemma könnte das Abstellen auf den lokalen Standard beispielsweise von der Bedingung abhängig gemacht werden, dass das in Frage stehende Projekt im betroffenen Entwicklungsland von grosser Bedeutung sein muss und nicht den alleinigen Zweck haben darf, Arzneimittel oder Methoden zu prüfen, die primär für das Sponsorland von Interesse sind.

Selbst wenn sich das «best proven treatment» nun nach lokalen Massstäben richten würde, so bliebe weiterhin das Prinzip erhalten, dass eine Studie immer wissenschaftlich vertretbar sein muss. Der AMA-Vorschlag drückt dies in § 18 durch die Bedingung aus, «if justified by a scientifically and ethically sound research protocol». Was genau unter einem solchen Protokoll zu verstehen ist, bleibt offen. Auch die in § 19 erwähnte Beurteilung von Placebo-Studien nach der «Basis ihrer Effizienz» scheint reichlich vage: «When the outcome measures are neither death nor disability, placebo or other no-treatment controls may be justified on the basis of their efficiency.» Heisst das, dass gestützt auf die Effizienz Kontrollstudien erlaubt sind, solange sie nicht zu Tod oder Behinderung führen? Es ist zweifelhaft, ob mit diesen Beschreibungen die bedeutsame Risiko-Nutzen-Abwägung genügend konkret umgesetzt wird.

Referenzen

- 1 Vgl. nur die kritischen Beiträge in Bull Med Eth 1998; 136/3:3-4; Bull Med Eth 1999;146/3:3-5; Lancet 1999; 353:1285; Br Med J 1999;318:1293; Doppelfeld E. WMA: Die Nagelprobe. DÄBl 1999;96:A1400-2; Brennan TA. Proposed Revision to the Declaration of Helsinki – Will they weaken the Ethical Principles Underlying Human Research? N Engl J Med 1999;341:527-31.
- 2 WMA document: 17.C/Rev1/98, abgedruckt in Bull Med Eth 1999;157/4:18-22.
- 3 Neueste Fassung publiziert in: Schweiz Ärztezeitung 1997; 78:1585-92.
- 4 International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), Genf 1993. Diese Richtlinie kann bei der CIOMS bestellt werden (Internet: www.who.int/ina-ngo/ngo/ngo011.htm).
- 5 Die Verweisung kann bei Nicht-Spezifizierung des Namens der Richtlinie zu Problemen führen, weil mehrere Richtlinien Aspekte der biomedizinischen Forschung regeln, vgl. dazu: Sprumont D. Réflexions sur la réglementation des recherches sur l'être humain. plädoyer 1994;12/2:46-53.
- 6 Relevante Normen auf Bundesebene sind auch der Entwurf 1996 eines Fortpflanzungsmedizingesetzes (BBl 1996 III 205, 296ff), der Entwurf 1999 eines Heilmittelgesetzes (Internet: www.admin.ch/bag/heilmitt/gesetz/d/index.htm), sowie der Vorentwurf 1998 eines Humangenetikgesetzes (Internet: www.admin.ch/bj/vernehm/genom/vorent-d.pdf).
- 7 Méroz JC, Sprumont D. Le Règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique. Schweiz Ärztezeitung 1994;75:674-6.
- 8 So kann die IKS einige Probleme im Zusammenhang mit Medikamenten im Versuchsstadium nur teilweise oder überhaupt nicht regeln, z.B. die zivilrechtliche Haftung des Sponsors und des Prüfers oder das Honorar des Prüfers. Deshalb müssen die Kantone bei der Umsetzung der GCP auf kantonaler Stufe mitwirken.
- 9 Botschaft zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 1. März 1999 (HMG), BBl 1999 IV 3453, sowie Internet: www.admin.ch/bag/heilmitt/gesetz/d/index.htm.
- 10 Pressemitteilung, Informationsdienst des EDI, 30. Oktober 1998; Forschung am Menschen: Gendiagnostik, Gentherapie, Bericht der Studiengruppe «Forschung am Menschen», Bern EDMZ 1998, 39ff.
- 11 Sprumont D. Réflexions sur la réglementation des recherches sur l'être humain. plädoyer 1994;12/2:46-53.
- 12 Sprumont D. Réflexions sur la réglementation des recherches sur l'être humain. plädoyer 1994;12/2:46-53 («recherche à deux vitesses»).
- 13 Vgl. dazu «Background Document for the AMA Proposed Revision of the WMA Declaration of Helsinki», 17.CRev/97/B, 1.
- 14 So Schaupp W. Der ethische Gehalt der Helsinki-Deklaration. Eine historisch-systematische Untersuchung der Richtlinien des Weltärztebunds über biomedizinische Forschung am Menschen. Frankfurt a.M./Bern: Peter Lang; 1993. S. 324ff.
- 15 Anhang II des Reglements über die Heilmittel im klinischen Versuch vom 18. November 1993. Im Anhang I des Reglements, der Guten Praxis der Klinischen Versuche (GCP), wird zwischen therapeutischen und nicht-therapeutischen Versuchen zwar differenziert, aber lediglich um die Kriterien für die Zulässigkeit der Forschung an Einwilligungsunfähigen zu definieren, siehe Sprumont D. De l'éthique au droit: La réglementation des recherches sur l'être humain dans l'ordre juridique suisse. Cahiers médico-sociaux 1995;39:133-54.
- 16 Schweiz Ärztezeitung 1997;78:1585-92 (1586 Fn. 2). Ebenso § 5 des AMA-Vorschlags.
- 17 Sprumont D. La protection des sujets de recherche notamment dans le domaine biomédical. Bern: Stämpfli; 1993, 33 Fn. 31: «Même si les directives CIOMS mentionnent ultérieurement la différence ... consacrée par la déclaration d'Helsinki, celle-ci n'a pratiquement aucune portée. En effet, les directives CIOMS s'appliquent sans distinction à tout type de recherches.»
- 18 Vgl. statt vieler: Deutsch E. Deutsche Stellungnahme zum Vorschlag der AMA zur Revision der Revidierten Deklaration von Helsinki. Wird im Sammelband von Springer zum Symposium erscheinen [*].
- 19 Vgl. schon Katz J. Experimentation with Human Beings. New York: Russell Sage Foundation: 1972. p. 955ff; Deutsch E. Das Recht der klinischen Forschung am Menschen. Frankfurt a.M./Bern: Peter Lang; 1979. S. 52ff; Guilloid O. Le consentement éclairé du patient, Autodétermination ou paternalisme? Neuchâtel: P. Attinger; 1986. p. 199ff.
- 20 Draft convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine. Directorate of Legal Affairs, Dir/Jur (96) 7, Strasbourg 1996; Explanatory report to the convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine. Directorate of Legal Affairs, Dir/Jur (97) 5, Strasbourg 1997.

- 21 Vgl. dazu ausführlich Levine RJ. Ethics and Regulation of Clinical Research. 2. Aufl. Baltimore/München: Urban und Schwarzenberg; 1986. S. 8ff; Levine RJ. A Concluding, and Possibly Final, Exchange about «Therapy» and «Research». IRB 1982;4/1:10-1.
- 22 Levine RJ. The Need to Revise the Declaration of Helsinki. N Engl J Med 1999;341:531-4.
- 23 Mappes TA, DeGrazia D. Biomedical Ethics. 4. Aufl. New York: McGraw-Hill; 1996, 194; Evans D, Evans M. A Decent Proposal, Ethical Review of Clinical Research. Chichester: John Wiley; 1996. p. 43f.
- 24 Vgl. Schaupp W. Der ethische Gehalt der Helsinki Deklaration. Eine historisch-systematische Untersuchung der Richtlinien des Weltärztebunds über biomedizinische Forschung am Menschen. Frankfurt a.M./Bern: Peter Lang; 1993. p. 224ff.
- 25 Sprumont D. La protection des sujets de recherche notamment dans le domaine biomédical. Bern: Stämpfli; 1993, 69ff; Sprumont D. De l'éthique au droit: la réglementation des recherches sur l'être humain dans l'ordre juridique suisse. Cahiers médico-sociaux 1995;39:133-54. Giesen D. Civil Liability of Physicians for New Methods of Treatment and Experimentation: A Comparative Examination. Med L Rev 1995;3:22-52.
- 26 Zum Stand der Diskussion des therapeutischen Privilegs in der Schweiz siehe Wiegand W. Die Aufklärungspflicht und die Folgen ihrer Verletzung. In: Honsell H, Hrsg. Handbuch des Arztrechts. Zürich: Schulthess; 1994. S. 119-213 (143ff).
- 27 Vgl. Truog RD, Robinson W, Randolph A, Morris A. Is Informed Consent Always Necessary for Randomized, Controlled Trials? N Engl J Med 1999;340:804-7.
- 28 Vgl. auch Gutteridge F, Bankowski Z, Curran W, Dunne J. The structure and functioning of ethical review committees. In: Bankowski Z, Howard-Jones N (ed.). Human experimentation and medical ethics. XVth CIOMS Round Table Conference. Genf 1982. 200-25.
- 29 Vgl. dazu Sprumont D. La protection des sujets de recherche notamment dans le domaine biomédical. Bern: Stämpfli; 1993, 35: «De manière générale, l'utilisation du terme *recherche thérapeutique* aboutit à un relâchement des exigences auxquelles est soumise la recherche».
- 30 Vgl. Hewlett S. Consent to clinical research – adequately voluntary or substantially influenced? J Med Ethics 1996; 22:232-7.
- 31 Verheggen FWSM, Wijmen FCB. Myth and reality of informed consent in clinical trials. MedLaw 1997;16:53-69.
- 32 Knessl J. Medizinische Ethik aus heutiger Sicht. Basel: Birkhäuser; 1989. S. 75f.
- 33 Elzer O. Die Grundrechte Einwilligungsunfähiger in klinischen Prüfungen. MedR 1998;16:122-8.
- 34 Vgl. statt vieler: Fischer J. Wo das Einwilligungskriterium zur Diskriminierung führt – Zur fremdnützigen Forschung an nichteinwilligungsfähigen Personen. Schweiz Ärztezeitung 1999;80:1110-3.
- 35 Vgl. Lederer SE, Grodin MA. Historic Overview: Pediatric Experimentation. In: Grodin MA, Glantz LH (ed.). Children as Research Subjects: Science, Ethics, and Law. New York/Oxford: Oxford University Press; 1994. S. 3-25.
- 36 So auch §15 des AMA-Vorschlags: «The risks of all other procedures and interventions (without direct health-related benefit) must be justified in terms of the anticipated benefit to society».
- 37 Es sei denn, sie würden «receive therapy for which there is no medically-acceptable alternative», siehe CIOMS-Richtlinien, Guideline 5, 20 und Guideline 6, 22.
- 38 Siehe CIOMS-Richtlinien, Guideline 5, 20 und Guideline 6, 22: «... the investigator must ensure that the degree of risk attached to interventions that are not intended to benefit the individual subject is low and commensurate with the importance of the knowledge to be gained.»
- 39 Z.B. 17.CRev/97/A.
- 40 SAMW. Medizinisch-ethische Richtlinien zu Grenzfragen der Intensivmedizin. Schweiz Ärztezeitung 1999;80:2134-8.
- 41 Vgl. statt vieler: Brennan TA. Proposed Revision to the Declaration of Helsinki – Will they weaken the Ethical Principles Underlying Human Research? N Engl J Med 1999; 341:527-31.
- 42 21 C.F.R. §50. 24(a) (1997).
- 43 Davis AM. Exception from Informed Consent for Emergency Research: Drawing on Existing Skills and Experience. IRB 1998;20/1:1-8; Frost N. Waived Consent for Emergency Research. Am J Law Med 1998;24:163-83.
- 44 So auch Art. 17 Abs. 1 Ziff. iii der Bioethik-Konvention.
- 45 Knessl J. Medizinische Ethik aus heutiger Sicht. Basel: Birkhäuser; 1989. S. 77ff.
- 46 De Deyn PP, D'Hooge R. Placebos in clinical practice and research. J Med Ethics 1996;22:140-6.
- 47 Vgl. Levine RJ. The Use of Placebos in Randomized Clinical Trials. IRB 1985;7/2:1-4.
- 48 Schafer A. The ethics of the Randomized Clinical Trial. In: Beauchamp TL, LeRoy W (ed.). Contemporary Issues in Bioethics. 3. Aufl. Belmont: Wadsworth Publishing; 1989. p. 441-7.
- 49 Schreiber HL. Rechtliche Grenzen für die Zulässigkeit der Placebo-Anwendung. In: Hippus H (Hrsg.). Das Placebo-Problem. Stuttgart/New York: Fischer; 1986. S. 11-22.
- 50 Irrgang B. Grundriss der medizinischen Ethik. München/Basel: Reinhardt; 1995. S. 163; Peto R, Baigent C. Trials: the next 50 years. Br Med J 1998;317:1170-1. Ebenso §19 des AMA-Vorschlags: «The central ethical and scientific justification for conducting a controlled clinical trial ... is that there is within the expert clinical community genuine uncertainty or otherwise irreconcilable controversy as to which of the two or more interventions or procedures to be compared is superior.»
- 51 CIOMS-Richtlinien, Guideline 14, 39.
- 52 Zu den Schwierigkeiten des Terms «best proven treatment» siehe Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. N Engl J Med 1994;331:394-8.
- 53 Bloom BR. The Highest Attainable Standard: Ethical Issues in AIDS Vaccines. Science 1998;279:186-8.
- 54 Vgl. zur Diskussion Angell M. The Ethics of Clinical Research in the Third World. N Engl J Med 1997;337:847-49; Varmus H, Satcher D. Ethical Complexities of Conducting Research in Developing Countries. N Engl J Med 1997;337:1003-5; Benatar SR. Imperialism, research ethics and global health. J Med Eth 1998;24:221-2; Levine RJ. The «best proven therapeutic method» standard in clinical trials in technologically developing countries. IRB 1998;20/1:5-9.