

Acta Chirurgica Austriaca. Diskussion und Kommentar zu „Konsentaspekte der Begutachtung klinisch onkologischer Studien“ (F.X. Lackner, Wien), MS 98/076

Evidence based medicine und informed consent in klinischen Studien - ein Widerspruch ?

R.G. Holzheimer, H. Dralle

Klinik für Allgemeinchirurgie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Fortschritt in der klinischen Medizin ~~(Onkologie oder Intensivmedizin)~~ beruht nicht mehr nur auf der gezielten Beobachtung von Krankheitsymptomen sondern, insbesondere seit der Etablierung von „evidence based medicine“, auf den Ergebnissen von randomisierten klinischen Studien. Die rationale wissenschaftliche Begründung ärztlichen Handelns gewinnt an Bedeutung; eine Neubewertung ärztlicher Therapieverfahren unter Integration individueller klinischer Erfahrung mit der externen Evidenz aus systematischer Forschung scheint unumgänglich (1). Ethische Fragen wie die Einwilligung „informed consent“ von Patienten in klinische Studien finden zunehmend Beachtung in der wissenschaftlichen Literatur. Die zunehmende Anzahl von Publikationen zu ethischen Fragen im Zusammenhang mit klinischen randomisierten Studien stellt die Bedeutung von Konsentaspekten der Begutachtung klinischer Studien dar. Lackner weist in seinem Bericht mit Recht auf die besonderen Aspekte des Einverständnisprozesses randomisierter Studien hin. Das Studiendesign zur Untersuchung neuer onkologischer Behandlungsmethoden wird dabei ebenso berücksichtigt wie die Problematik der Aufklärung onkologischer Patienten. Es stellt sich die Frage, wie man die Prinzipien von „evidence based medicine“ und ethische Anforderungen an klinische Studien zusammenführen kann.

AG 1 > „Informed consent“ wird in der Literatur kontrovers diskutiert. 1979 wurde von Zelen der Vorschlag unterbreitet, Patienten ohne Zustimmung zu randomisieren und die Zustimmung nur von den Patienten einzuholen, die in den experimentellen Arm aufgenommen werden (2). In einer neueren Publikation wurde vorgeschlagen, in Notfallsituationen gänzlich auf „informed consent“ zu verzichten (3). Das Ergebnis der weiteren Diskussion hängt wesentlich von der Entwicklung in der Wissenschaft wie auch der Gesellschaft ab(4).

Die Behandlung von „informed consent“ kann als Indikator der Beziehung von klinischer Forschung zu klinischer Routine oder von Medizin zur Gesellschaft betrachtet werden. „Informed consent“ ist daher auch ein wichtiges Instrumentarium für die Verbesserung der Kommunikation von Medizin und Gesellschaft (5). Als Alternative zur randomisierten Studie werden nicht randomisierte Studien diskutiert, deren Ergebnisse nur mit Einschränkungen Gültigkeit haben (6). Bei manchen klinischen Fragestellungen, zum Beispiel der Evaluierung klinischer Routinetherapie, halten es manche Autoren für akzeptabel, Patienten ohne „informed consent“ in eine randomisierte Studie aufzunehmen (7). Es wurden verschiedene Formen der Einwilligung in eine randomisierte Studie untersucht: one-sided informed consent for randomisation (bei Ablehnung erhalten die Patienten Standardbehandlung), two sided informed consent for randomisation (Patienten, die ablehnen, können zwischen Standard und Experimenteller Therapie auswählen), randomised consent to standard treatment (Patienten, die ablehnen erhalten die Standardtherapie) und randomised consent to experimental treatment (Patienten, die ablehnen, erhalten die experimentelle Therapie). Schwere der Erkrankung beeinflussen die Ablehnungsrate erheblich. „Pre-randomisation design“ scheint unwirksam zu sein, wenn z.B. zwei Medikamente mit ähnlicher Wirkung untersucht werden(8). „Cutoff-based clinical trial design“ ist der Versuch ethische und wissenschaftliche Erwägungen bei einer klinischen Studie zu berücksichtigen, wenn es aus ethischen Gründen

unmöglich erscheint, Patienten zu randomisieren (Kontrollgruppe: Krankheit gering; Testgruppe: Krankheit schwer; Randomisierung: Krankheit mittelschwer) (9).

Die Akzeptanz von „informed consent“ unterscheidet sich in verschiedenen Studienberichten erheblich. 20-40% der befragten Ärzte in Schweden halten eine Randomisierung vor der Einwilligung des Patienten in die Studie für akzeptabel. 45% der Ärzte fürchten daß die Patienten ihre Einwilligung zurückziehen, wenn sie vollständig informiert sind (10). Dies wird durch einen Bericht aus Dänemark bestätigt, der auf die Diskrepanz zwischen der Anzahl von Patienten, die in randomisierte Studien aufgenommen werden, und den Patienten, die auswertbar sind, hinweist. „Informed Consent“ ist eine der Hauptursachen, daß Patienten nicht in randomisierte Studien aufgenommen werden (11). In einer Umfrage bei Patientinnen, die an einer klinischen Studie teilnahmen, wollten die meisten über alle Aspekte der Studie informiert werden (12).

Bei Würdigung der Bedeutung von „informed consent“ darf aber nicht überschen werden, daß auch andere Faktoren wie Studiendesign, Dokumentation, Teilnehmerate, „withdrawals“ oder „follow-up“, Monitoring von Sicherheit und Wirksamkeit einer Substanz, die zeitgerechte Beendigung der Studie, Publikation und die wissenschaftliche Qualität einer Studie erhebliche ethische Bedeutung haben (13). Die Anforderungen an klinische Studien sind gestiegen. Richtlinien zur Publikation von randomisierten klinischen Studien wurden vor kurzem verabschiedet und werden bereits von vielen Journals angewendet (CONSORT Consolidation of Standards for Reporting Trials). Design, Studiendurchführung, Analyse und Studienreport müssen danach in den meisten Studien erheblich verbessert werden, um dem Ziel der

„evidence based medicine“ gerecht zu werden (14).

Die klinische Forschung ist im Umbruch begriffen. Es zeichnen sich neue Entwicklungen in klinischen Studien ab. Die Einbeziehung der Patienten und ihrer Familienangehörigen ist dabei ein wichtiger Schritt, um auch die gesellschaftliche Akzeptanz von klinischen Studien zu erhalten und zu verbessern. Lackner stellt mit seinem Artikel indirekt auch die Frage, ob die deutsche universitäre Medizin in Struktur, Selbstverständnis, Personalausstattung vorbereitet ist, eine Schrittmacherrolle bei den sich abzeichnenden Veränderungen in der klinischen Forschung zu übernehmen.

Literatur

1. Antes G. Evidence-Based Medicine. Internist. 1998;39:899-908
2. Zelen M. A new design for randomized clinical trials. N Engl J Med 1979;300:1242-1245
3. Birox MH, Lewis RJ, Oslon CM, Runge JW, Cummins RO, Post N. Informed consent in emergency research. Consensus statement from the Coalition Conference of Acute Resuscitation and Critical Care Researchers. JAMA 1995, 273: 1283-1287
4. Ellenberg SS. Informed consent: protection or obstacle? Some emerging issues. Control Clin Trials 1997;18:628-36
5. Tognoni G, Geraci E. Approaches to informed consent. Control Clin Trials 1997;18:671-7
6. Kirklin JW, Blackstone EH, Naffel DC, Turner ME. Influence of study goals on study design and execution. Control Clin Trials 1997; 18: 488-93
7. Winkler RA, Krumholz JA, Kester AD, O'Neil RT, Fup P. Fitting a routine health care activity into a randomized trial: an experiment possible without informed consent? J Clin Epidemiol 1997; 50: 435 - 9
8. Gallo C, Perrone F, De Placido S, Giusti C. Informed versus randomised consent to clinical trials. Lancet 1995; 346: 1060 - 1064
9. Cappelleri JC, Trochim WM. Ethical and scientific features of cutoff-based designs of clinical trials: a simulation study. Med Decis making 1995; 15: 387-94)
10. Lynoe N, Sandlund M, Jacobsson L. Clinical cancer research – some aspects on doctors' attitudes in informing participants. Acta Oncol 1996; 35: 749 - 54
11. Blichert-Toft M, Mouridsen H, Andersen KW. Clinical trials. Semin Surg Oncol 1996; 12: 32-8
12. Maslin A. A survey of the opinions on „informed consent“ of women currently involved in clinical trials within a breast unit. Eur J Cancer Care 1994;3: 153 - 62
13. Lumley J, Bastian H. Competing or complementary? Ethical considerations and the quality of randomised trials. Int J Technol Assess Health Care 1996; 12: 247 - 63
14. Bentzen SM. Towards evidence based radiation oncology: improving the design, analysis, and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy. Radiother Oncol 1998; 46: 5 -18