

Der Patientenwille als oberste Instanz – schwierige Umsetzung in der klinischen Forschung

Online publiziert: 20. Mai 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Eine 27-jährige, gesunde, sportliche junge Frau klagt im April 2013 erstmals über Beschwerden des rechten Beckens. Als Marathonläuferin ist sie es gewohnt, an ihre körperlichen Grenzen zu trainieren, und führt diese Schmerzen auf das intensive Training der letzten Wochen zurück.

Nach einer Trainingspause bleiben die Beschwerden im Becken jedoch bestehen. Sie stellt sich daher ärztlich vor. Zur Abklärung der Symptome wird im März ein MRT des Beckens durchgeführt, dabei zeigen sich unklare Veränderungen im Bereich der rechten Hüfte. Aufgrund persönlicher Gründe wurde eine weitere Abklärung dieses pathologischen Befundes von der Patientin verschoben.

Im September desselben Jahres erfolgte eine bildgebende Verlaufskontrolle. Dabei wurde eine deutliche Größenzunahme der unklaren Raumforderung in der rechten Hüfte festgestellt. Mittels CT-gesteuerter Punktion wurde eine histologische Sicherung unternommen, dabei wurde der Verdacht auf das Vorliegen eines bösartigen Knochentumors – eines Ewing-Sarkoms – gestellt. Leider war das Material nicht ausreichend für eine genauere Diagnostik. Auf Nachdruck ihrer betreuenden Ärzte und ihres Ehemanns erfolgte die offene Probenentnahme: Der Befund bestätigte die Verdachtsdiagnose eines Ewing-Sarkoms in der rechten Hüfte. Erfreulicherweise war in der anschließenden Bildgebung kein Hinweis auf eine Fernmetastasierung zu erkennen.

Die Patientin und ihr Ehemann wurden von den Stationsärzten ausführlich über die bestehende maligne Erkrankung, die Prognose und die Therapiestandards aufgeklärt. 65 % der Patienten, die bei Diagnosestellung keine sichtbaren Metastasen haben, können langfristig geheilt werden.

Die Behandlung dauert ungefähr ein Jahr und besteht zunächst aus 6 Zyklen einer intensiven Kombinations-Chemotherapie, Operation und gegebenenfalls Bestrahlung und einer anschließenden prophylaktischen Chemotherapie, die einen Rückfall verhindern soll. Hierfür gibt es ein standardisiertes Behandlungsprotokoll im Rahmen der Ewing 2008-Studie, das auf Erfahrungen vorangehender Studien (z. B. EURO EWING 99) beruht und anhand dessen die Patienten deutschlandweit entsprechend

ihres Risikoprofils gleich behandelt werden. Das heißt, alle Patienten erhalten zunächst eine Induktionstherapie. Diese ist sehr wichtig, da dadurch das Risiko für das Auftreten von späteren Metastasen deutlich geringer ist. Vorgesehen sind 6 Blöcke VIDE, also eine Polychemotherapie bestehend aus Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid. Danach schließt sich die Operation an. Eine komplette Tumorentfernung ist für die Prognose extrem wichtig. Die Operation dieses seltenen Tumors muss in einem erfahrenen Zentrum erfolgen. Nach der Operation werden die Patienten je nach Tumorgöße und Therapieansprechen in Risikogruppen eingeteilt. Für jede Risikogruppe sieht das Studienprotokoll dann die Randomisierung vor zwischen Standardtherapie und einem experimentellen Arm. So soll die Behandlung auch für zukünftige Patienten optimiert werden.

Die Patientin wurde über das Studienprotokoll der Ewing 2008 Studie aufgeklärt und willigte nach ausreichender Bedenkzeit in die Studienteilnahme ein. Nach sorgfältiger Vorbereitung der Patientin mit Vorstellung in der Gynäkologie zur Erhaltung des Kinderwunsches auch nach Chemotherapie konnte die Therapie nach Plan mit dem ersten Zyklus nach dem Schema VIDE starten. Bis auf Übelkeit wurde die Therapie zufriedenstellend vertragen. Eine Bildgebung zur Beurteilung des Therapieansprechens zeigte erfreulicherweise eine sehr gute partielle Remission des Initialbefundes im Bereich der rechten Hüfte, so dass ein halbes Jahr nach Start der Therapie die komplette Tumoresektion gelang. Die histopathologische Untersuchung zeigte jedoch ein Ewing-Sarkom mit überwiegend vitalen Anteilen (80–85 %, Regressionsgrad 5). Für die damit verbundene Risikogruppe 2 sieht das Studienprotokoll die Randomisierung zwischen konventioneller Therapie (8 × Chemotherapie nach dem VAI-Protokoll) und dem experimentellen Arm (autologe Transplantation) vor. Diese Randomisierung wurde jetzt jedoch von der Patientin abgelehnt. Die Patientin wünschte sich entschieden die autologe Stammzelltransplantation – also den experimentellen Arm der Studie. Mit ihr und ihrem Ehemann wurde ausführlich und intensiv besprochen, dass experimentelle Therapien in randomisierten Studien geprüft werden müssen, um deren Überlegenheit zum Standard zu beweisen. Bis heute ist der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation nicht geklärt: Es gab eine prospektive Studie – allerdings mit Patienten mit Lungen- und Knochenmetastasen, bei der die autologe Transplantation erreicht hat, dass immerhin 47 % der Patienten nach 5 Jahren keinen Rückfall hatten. Zwei weitere Studien zeigten keinen Vorteil. Daher soll der Stellenwert in dieser Studiengeneration geklärt werden.

Nach intensiven Diskussionen entschieden die Kollegen gemeinsam mit der Patientin, dem Wunsch der Patientin zu folgen und sie analog des experimentellen Armes der Studie zu behandeln. Es war möglich, die Patientin weiterhin im Rahmen der Studie als nicht-randomisierte Beobachtungspatientin zu behandeln – für die eigentliche Studienauswertung fiel die Patientin jedoch heraus. Die Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation wurde komplikationslos durchgeführt. Mit der prophylaktischen Bestrahlung der Tumorregion war die Behandlung dann nach 9 Monaten abgeschlossen.

Bedauerlicherweise erlebte die Patientin schon kurze Zeit später einen Rückfall der Erkrankung im rechten Oberschenkel und trotz Rezidivtherapie einen erneuten Rückfall ein Jahr später mit Fernmetastasen. Sie ist wenige Monate danach verstorben.

Wie sind Therapiepräferenzen von Patienten im Rahmen von klinischen Studien zu werten? War es richtig, dem Wunsch nach experimenteller Therapie der Patientin zu folgen? Haben Patienten auch eine Pflicht, zum Erkenntnisgewinn für nächste Patientengenerationen beizutragen, wenn sie selbst von den Ergebnissen ihrer Vorgänger profitieren?

Kommentar I zum Fall: „Der Patientenwille als oberste Instanz – schwierige Umsetzung in der klinischen Forschung“

Holger Langhof · Daniel Strech

Online publiziert: 23. Mai 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Der Grundkonflikt in dem hier beschriebenen Fall liegt in der Abwägung zwischen den Prinzipien „Förderung valider und sozial wertvoller Forschung“ einerseits und „Respekt individueller Patientenpräferenzen“ andererseits. Die randomisierte Zuteilung von Patienten ignoriert die individuellen Präferenzen der Patienten für oder gegen einen der Studienarme (Standardtherapie versus experimentell) zunächst ganz bewusst, um die Glaubwürdigkeit (interne Validität) der Studienergebnisse zu erhöhen. Es stellt sich jedoch die Frage, ob eine Pflicht zur Randomisierung die Studienvalidität sogar stärker kompromittieren könnte als die Berücksichtigung individueller Patientenpräferenzen. Speziell bei Studien, die nicht verblindet werden können (wie in diesem Fall), könnte man befürchten, dass die Studienergebnisse durch psychologische Begleiteffekte einer starken Erwartungshaltung beeinflusst werden.

Unabhängig von diesen studieninternen Verzerrungspotentialen könnte die Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) dadurch geschmälert werden, dass potentiell einschlussfähige Patienten die Studienteilnahme aufgrund der Randomisierung ablehnen. Auch könnten Studienteilnehmende, welche aufgrund der Randomisierung einem nicht-präferierten Studienarm zugeteilt werden, die Studie verhältnismäßig oft und früh verlassen (verzerrende drop-out Rate). Für eine ethische Bewertung des Falles sind deshalb empirische Aussagen zum konkreten Ausmaß dieser Verzerrungspotentiale und ihrer Korrekturmöglichkeiten relevant und werden im Folgenden erörtert:

Die Akzeptanz der Randomisierung bei Patienten, die der Teilnahme an einer randomisiert-kontrollierten Studie (RCT) zugestimmt haben, variiert deutlich. In

MPH H. Langhof (✉) · Prof. Dr. Dr. D. Strech
Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin, Medizinische Hochschule Hannover,
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland
E-Mail: langhof.holger@mh-hannover.de

27 untersuchten Studien lag diese Akzeptanz zwischen 26 und maximal 88 % und in 14 der 27 Studien unter 50 % [1]. Hinsichtlich der Baseline-Charakteristika fanden sich in den untersuchten Studien jedoch nur geringfügige Unterschiede zwischen Patienten, die einem randomisierten bzw. dem präferierten Studienarm zugeteilt wurden, sodass die Autoren nicht von bedeutenden Auswirkungen auf die externe Validität ausgehen. Eine weitere Metaanalyse fand Hinweise darauf, dass die standardisierten Effektstärken von Patienten, welche im Rahmen von RCT's ihre präferierte Therapie erhielten, größer waren als die von Patienten, welche nicht ihre Präferenztherapie erhielten bzw. welche keine Präferenz hatten. Die Stärke des Effekts war mit 0,162 (95 % CI 0,011–0,314; $P = 0,036$) zwar eher gering, sollte aber im Verhältnis zu den sonstigen Effektstärken einer Studie im Hinblick auf das Outcome gesehen werden. Um diese Effekte und ihre Implikationen für die interne Validität kontrollieren zu können, schlugen die Autoren vor, bereits vor der Randomisierung die Patientenpräferenzen zu erfassen und zu dokumentieren, um sie bei späteren Auswertungen berücksichtigen zu können [3]. Ähnliche Ergebnisse finden auch Swift und Callahan und empfehlen eine kollaborative Entscheidungsfindung in RCT's, wenn Patienten eindeutige Präferenzen haben [4]. Zu diesen Aussagen sei jedoch einschränkend angemerkt, dass die zitierten Metaanalysen nicht die Spezifika onkologischer Studien berücksichtigen (z. B. eine vermutlich überproportionale Präferenz für experimentelle Therapien gegenüber der Standardtherapie sowie der eher geringe Placeboeffekt der Prüfsubstanzen).

Trotzdem legt der aktuelle Forschungsstand die Vermutung nahe, dass in dem hier beschriebenen Fall der nicht-randomisierte Einschluss der Patientin in den experimentellen Arm (gemäß ihrer Präferenz) einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die Studienauswertung gehabt hätte. Bei entsprechend hoher Gewichtung der Durchführbarkeit von Studien mit Rekrutierungsproblemen könnte man so auch ethisch für die Behandlung der Patientin im experimentellen Arm durch ein adaptives Studiendesign argumentieren. Idealerweise wäre dies aber bereits vor Studienbeginn geklärt worden, um Verzerrungspotentiale durch eine angepasste Zuteilung anderer Studienteilnehmer zu schmälern.

Da jedoch in dem beschriebenen Fall das Studiendesign eine Präferenzfassung und -berücksichtigung nicht vorsieht, war eine weitere Studienteilnahme der Patientin ausgeschlossen. Daraus ergibt sich die Frage, ob es ethisch vertretbar war, der Patientin eine experimentelle Therapie zukommen zu lassen, deren Outcome ungewiss und die als Therapie außerhalb klinischer Studien nicht zugelassen ist. Relevant ist hierbei die primäre Intention der behandelnden Ärzte: Durch die Entscheidung, die Patientin aus der Studienauswertung auszuschließen, rückt das Forschungsinteresse in den Hintergrund und die Therapie in den Vordergrund, sodass es sich um einen individuellen Heilversuch handelt. Selbst wenn die Behandlung mit Unsicherheit versehen ist und mögliche, unbekannte Gefahren beinhaltet, kann es in Fällen einer schweren, letal verlaufenden Erkrankung legitim sein, einem Patienten auf diese Weise eine Therapieoption als „ultima ratio“ zu bieten [2].

Ein weiteres, hier nicht näher ausgeführtes Problemfeld ergibt sich vor dem Hintergrund, dass die Rekrutierung ausreichend vieler Studienteilnehmer ohnehin oft schwierig ist. Durch eine zunehmende Behandlung von Patienten mit noch nicht zugelassenen Therapien außerhalb von Studien könnten zukünftig immer weniger

Patienten bereit sein, an Studien teilzunehmen. Es müsste also sichergestellt und deshalb auch evaluiert werden, dass Vorgehensweisen wie in diesem Fall gut begründbare Ausnahmefälle bleiben.

Grundsätzlich verdeutlicht das Fallbeispiel, dass Konflikte zwischen individuellen Patientenpräferenzen, interner und externer Validität sowie Rekrutierungsbarrieren Implikationen für die Studiendurchführung und -auswertung bergen. Diese sollten wenn möglich bereits bei der Planung beachtet werden und machen ggf. eine Anpassung des Studiendesigns erforderlich.

Literatur

1. King M, Nazareth I, Lampe F et al (2005) Conceptual framework and systematic review of the effects of participants' and professionals' preferences in randomised controlled trials. *Health Technol Assess* 9:1–186 (iii–iv)
2. Langhof H, Strech D (2016) Off-label use, compassionate use und individuelle Heilversuche: ethische Implikationen zulassungsüberschreitender Arzneimittelanwendungen. In: Erbguth F, Jox RJ (Hrsg) *Praktische Ethik der Neuromedizin*. Springer, Berlin Heidelberg (in Druck)
3. Preference Collaborative Review Group (2008) Patients' preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis. *BMJ* 337:a1864
4. Swift JK, Callahan JL (2009) The impact of client treatment preferences on outcome: a meta-analysis. *J Clin Psychol* 65:368–381

Kommentar II zum Fall: „Der Patientenwille als oberste Instanz – schwierige Umsetzung in der klinischen Forschung“

Anne F. Streng-Baunemann

Online publiziert: 25. Mai 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Wie sind Therapiepräferenzen von Patienten im Rahmen von klinischen Studien zu werten? Körperlich invasive Humanexperimente (i. e. Versuchsbehandlungen, bei denen das Forschungsinteresse das ggf. auch vorhandene Heilungsinteresse überwiegt), unterfallen den Körperverletzungsdelikten, weshalb deren Zulässigkeit u. a. eine – durch das verfassungsrechtlich verbürgte Selbstbestimmungsrecht gebotene – Einwilligung voraussetzt [4], die im Regelfall durch den Probanden erteilt werden muss und jederzeit frei und formlos widerrufbar ist. Dies gilt nicht nur bei entsprechender Regelung für gesetzlich geregelte Studien (vgl. § 40 Abs. 1 Nr. 3, Abs. 2 S. 3 Arzneimittelgesetz AMG), sondern auch für unregelte Humanexperimente [4], da die Einwilligung ein allgemeiner Rechtsgrundsatz [2] ist.

Der Wunsch der Patientin, nach dem experimentellen Arm der Studie behandelt zu werden und nicht gemäß dem Studienprotokoll, war als wirksamer Widerruf ihrer Einwilligung in die Studienteilnahme auszulegen und daher verbindlich. Zudem lag hierin das Verlangen nach einem Heilversuch (i. e. Versuchsbehandlung mit überwiegendem Heilungsinteresse), der unter den sogleich dargestellten Voraussetzungen zulässig ist (siehe 2. Frage).

War es richtig, dem Wunsch der Patientin nach experimenteller Therapie zu folgen? Bei Fehlen einer Standardbehandlung sind (bei lebensbedrohlich Erkrankten) Heilversuche – die als ärztliche Heileingriffe nach ständiger Rechtsprechung¹ tatbestandliche Körperverletzungen darstellen – anerkanntermaßen [1, 3] *zulässig* oder

Dr. jur. A. F. Streng-Baunemann (✉)
Institut für deutsches, europäisches und internationales Strafrecht und Strafprozessrecht,
Friedrich-Ebert-Anlage 6-10, 69117 Heidelberg, Deutschland
E-Mail: streng@jurs.uni-heidelberg.de

¹ Ständige Rechtsprechung seit Reichsgericht für Strafsachen (RGSt), Amtliche Sammlung der Entscheidungen des Reichsgerichts für Strafsachen, Band 25, S 375 (380).

sogar *geboten* (i. e. keine strafbare Körperverletzung), sofern hierfür ex ante eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung spricht, der Patient – nach ausführlicher Aufklärung – eingewilligt hatte (die Einwilligungssperre des § 228 Strafgesetzbuch StGB greift bei lebensbedrohlichen Erkrankungen selbst bei konkreten Lebensgefahren nicht ein) und der Arzt *lege artis* handelt.

Unter diesen Voraussetzungen dürfte ein Heilversuch nicht nur bei Fehlen einer Standardbehandlung zulässig sein, sondern auch, wenn – wie hier – eine Standardbehandlung existiert [3].²

Dies folgt aus dem Selbstbestimmungsrecht des Patienten, das als Abwehrrecht ein Verfügungsrecht über den eigenen Körper gewährt, welches dem Patienten nicht nur ein Behandlungsveto bezüglich bestimmter oder aller (lebenserhaltender) Therapien garantiert, das eine ärztliche Strafbarkeit wegen Totschlag durch Unterlassen ausschließt.³ Nach heute herrschender Meinung [1, 5] erzwingt das Selbstbestimmungsrecht sogar die Zulässigkeit von indikationslosen Eingriffen (Schönheits-OPs, Lebendorganspende), sofern der Patient in diese – ausführlich aufgeklärt – einwilligt: Aufgrund des verfassungsrechtlich verbürgten Verfügungsrechts über den eigenen Körper müsse bei einem Patienten, der aufgrund seiner Definition seiner Interessen eine teilweise vorübergehende Schädigung (wolle), das Schadensvermeidungsprinzip der Pflicht zur Beachtung des Patientenwillen weichen; der Patient könne die körperbezogenen Schutzvorschriften außer Kraft setzen [5]. Wenn aber das Selbstbestimmungsrecht es gebietet, dass der Patient indikationslose – also gesundheitlich nur nachteilige – Eingriffe legitimieren kann und eine Lebensverlängerung sogar ganz verweigern, dann folgt hieraus umso mehr das Recht zur Legitimierung eines (die obigen Voraussetzungen – positive Kosten-Nutzen-Abwägung etc. – erfüllenden) Heilversuchs, dessen Überlegenheit/Unterlegenheit gegenüber dem Standard noch nicht nachgewiesen ist. Das gilt – zumindest bei Einwilligungsfähigen – auch bei konkreten Lebensgefahren des Heilversuchs, wenn dieser begründete Chancen auf ein sichereres oder längeres Überleben bietet als die Standardbehandlung [3]. § 228 Strafgesetzbuch StGB greift nicht ein.

Um sicherzustellen, dass die Wahl des Heilversuchs anstelle der Standardtherapie Ausdruck des Selbstbestimmungsrechts des Patienten ist, bestehen jedoch gesteigerte Aufklärungspflichten. Der Arzt muss den Patienten aufklären über: (1.) den *experimentellen Charakter der Behandlung*, (2.) die *Möglichkeit unbekannter Risiken/Nebenwirkungen*, (3.) *Risiken und Nebenwirkungen* der Neulandbehandlung, wenn sich entsprechende Vermutungen so weit verdichtet haben, dass sie zum Schutz des Patienten in die Entscheidungsfindung einbezogen werden müssen und (4.) die *Existenz von standardgemäßen Alternativen* sowie über *Vor- und Nachteile* der jeweiligen Therapie.⁴ Außerdem muss der Arzt die Risiken der Neulandbehandlung ständig überprüfen und ggf. (bei entsprechendem Patientenwillen) die Behandlung ändern [3].⁵

² Zum Zivilrecht: Bundesgerichtshof (BGH) N Jurist Wochenschr 2006, 2477 ff.

³ BGH N Jurist Wochenschr 2010, 2963 ff.

⁴ BGH N Jurist Wochenschr 2006, 2477, 2478 f..

⁵ BGH N Jurist Wochenschr 2007, 2767.

Vorliegend sind alle soeben dargestellten Anforderungen erfüllt. Aufgrund des Gebots der verfassungskonformen Auslegung des Strafrechts ist die Durchführung des – durch das Selbstbestimmungsrecht legitimierten – Heilversuchs daher *zulässig*: Weder ist die hierin liegende Körperverletzung strafbar, noch liegt ein – an dem Verzicht auf die (ggf. effektivere) Standardtherapie anknüpfender – Totschlag durch Unterlassen vor.

Eine *Pflicht* zur Durchführung eines Heilversuchs dürfte wegen der Verfügbarkeit der Standardtherapie jedoch abzulehnen sein. Denn bei fehlender Indikation sind Ärzte – aufgrund ihrer Berufsfreiheit und der allgemeinen Handlungsfreiheit – zur Behandlungsverweigerung berechtigt, zumal das Selbstbestimmungsrecht als Abwehrrecht keinen Anspruch auf bestimmte Behandlungen gibt.⁶

Haben Patienten auch eine Pflicht, zum Erkenntnisgewinn für die nächste Patientengeneration beizutragen, wenn sie selbst von den Ergebnissen ihrer Vorgänger profitiert haben? Nein, es existiert keine derartige *Rechtspflicht*, da die Teilnahme an Humanexperimenten eine Einwilligung voraussetzt, die im Regelfall nur durch den Probanden erteilt werden kann und jederzeit frei und formlos widerrufbar ist (siehe näher 1. Frage).

Literatur

1. Eser A (2014) § 223, Indikation zu Heilzwecken; Einwilligungsmöglichkeiten bei mangelnder Indikation. In: Schönke A, Schröder C (Hrsg) StGB. Kommentar, 29. Aufl. C. H. Beck, München
2. Freund G (2013) § 40 AMG, Inhalt und Ratio der Regelungen. In: Münchener Kommentar zum StGB. Kommentar, 2. Aufl. C. H. Beck, München
3. Lipp V (2015) Heilversuch und medizinische Forschung. In: Laufs A, Katzenmeier C, Lipp V (Hrsg) Arztrecht, 7. Aufl. C. H. Beck, München
4. Oswald K (2010) Heilversuch, Humanexperiment und Arzneimittelforschung. In: Roxin C, Schroth U (Hrsg) Handbuch des Medizinstrafrechts. Richard Boorberg Verlag, Stuttgart, S 669–727
5. Schroth U (2010) Ärztliches Handeln und strafrechtlicher Maßstab. In: Roxin C, Schroth U (Hrsg) Handbuch des Medizinstrafrechts. Richard Boorberg Verlag, Stuttgart, S 21–50
6. Taupitz J (2000) Gutachten A für den 63. Deutschen Juristentag Leipzig. C. H. Beck, München, S A 23–A 27

⁶ BGH N Jurist Wochenschr 2003, 1588 (1593), in Anlehnung an [6].