Alles bloß kalkulierbares Risiko? Zustände epistemischer Ungewissheit und ihre möglichen ethischen Implikationen für eine Risiko-Nutzen Bewertung

© Annika Morchner | MHH

Antje Schnarr, B.A. – Dr. phil. Marcel Mertz
AG Forschungs-/Public Health Ethik und Methodologie
Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin

AEM-Online-Jahrestagung | 24.-25.09.2020

Medizinische Hochschule Hannover

Gliederung

1. Hintergrund
2. Methode
3. Epistemische Zustände
   - 3.1 Dimensionen der Ungewissheit
   - 3.2 Epistemische Zustände
4. Folgen/Umgang mit Arten der Ungewissheit
5. Schluss und Ausblick

Hintergrund

Risk-Benefit-Assessment (RBA)

- Abwägung von Risiken und Nutzen (⇨ Wissen)
- Ermöglichung von Shared Decision Making und Informed Consent
- Gerade im Kontext früher klinischer Forschung maßgeblich
- Allerdings: Wissensbasis dort sehr gering

Hintergrund

ABER:
Genügt „Risiko“ für diese epistemische Situation?

„Conventional risk analysis build on a two dimensional concept of risk which is characterized by a **specific harm** and a **concrete probability** that this harm might occur.“ (Genske et al. 2016, S. 129f)

- Was ist, wenn diese Bedingungen **nicht** vorliegen?
  - First-in-Human Trials (z.B. Gentherapie)
  - Frühe Phasen klinischer Forschung (Phase I/II)

Forschungsfragen

- Ist jede Ungewissheit in früher klinischer Forschung gleicher Art?
- Was unterscheidet und charakterisiert verschiedene Arten von Ungewissheit?
- Welche ethischen Implikationen (für RBA) haben verschiedene Arten von Ungewissheit?

» Epistemische Zustände (Arten von Ungewissheit) adäquat beschreiben und bewerten

Methode

Literaturrecherche

- Begriffe: *risk*, *uncertainty*, *ambiguity*, *indeterminacy*
- Multidisziplinär:
  - Medizinethik
  - Risikoforschung
  - Umweltwissenschaften
  - Ökonomie
  - Sozialwissenschaften
  - etc.

Analyse/Systematisierung

- Begriffsanalyse und grafische Abbildung (*Dimensionen von Ungewissheit*)
- Modallogische Analyse und Formalisierung (*epistemische Zustände von Ungewissheit*)

Anwendbarkeit

- Testung durch Praktiker (Gentherapie/Genomeditierung)

Dimensionen von Ungewissheit

1. **Outcome** (Folge)
= Art des Ereignis

2. **Wahrscheinlichkeit**
= des Outcomes

3. **Evaluation**
= Bewertung des Outcomes

4. **Eventuation**
= tatsächliches Eintreten des Outcome (der Folge)

Epistemische Zustände der Ungewissheit

1. Outcome
2. Wahrscheinlichkeit
3. Evaluation
4. Eventuation

Epistemische Zustände der Ungewissheit

Eventuation Uncertainty

Evaluation Uncertainty

Definiteness Uncertainty

Probability Uncertainty

Contingence Uncertainty

Complete Uncertainty

1. Outcome:	ja
2. Wahrscheinlichkeit:	ja
3. Evaluation:	ja
4. Eventuation:	**nein**

Auch mit Wissen um Outcome, Wahrscheinlichkeit und Evaluation
⇨ keine Wissen darüber, welches Outcome faktisch eintreten wird

Epistemische Zustände der Ungewissheit

Eventuation Uncertainty

Evaluation

1. Outcome: ja
2. Wahrscheinlichkeit: ja
3. Evaluation: ja
4. Eventuation: **nein**

Gentherapie (Lentivirial stem and progenitor HSPC gene therapie) gegen Immunkrankheit X-SCID

- O: insertionale Mutagenese, Heilung
- W: bekannt aus vorangegangenen Studien
- E: insertionale Mutagenese kann Leukämie auslösen, Heilung

ntingence
certainty

Complete Uncertainty

Epistemische Zustände der Ungewissheit

Eventuation Uncertainty

Evaluation Uncertainty

Definiteness Uncertainty

Probability Uncertainty

Contingence Uncertainty

Complete Uncertainty

1. Outcome:	ja
2. Wahrscheinlichkeit:	ja
3. Evaluation:	**nein**
4. Eventuation:	**nein**

Wissen um Outcome reicht nicht aus, es braucht auch die Bewertbarkeit des Outcome

Epistemische Zustände der Ungewissheit

Eventuation Uncertainty

Evaluation Uncertainty

Definiteness Uncertainty

Probability Uncertainty

Contingence Uncertainty

Complete Uncertainty

1. Outcome:	ja
2. Wahrscheinlichkeit:	**(nein)**
3. Evaluation:	ja/**nein**
4. Eventuation:	**nein**

Wahrscheinlichkeiten sind nicht exakt bestimmbar, aber Orientierung ist gegeben

Epistemische Zustände der Ungewissheit

Eventuation Uncertainty

Evaluation Uncertainty

Definiteness Uncertainty

Probability Uncertainty

Contingence Uncertainty

Complete Uncertainty

1. Outcome:	ja
2. Wahrscheinlichkeit:	**nein**
3. Evaluation:	ja/**nein**
4. Eventuation:	**nein**

Größere Ungewissheit, da Wahrscheinlichkeiten unbekannt sind und somit Gesamtsituation schwieriger einzuschätzen ist

Epistemische Zustände der Ungewissheit

Eventuation Uncertainty

Evaluation Uncertainty

Definiteness Uncertainty

Probability Uncertainty

Contingence Uncertainty

Complete Uncertainty

1. Outcome:	**(nein)**
2. Wahrscheinlichkeit:	**nein**
3. Evaluation:	ja/**nein**
4. Eventuation:	**nein**

Nur geschätztes oder kein Wissen um Outcome schließt Evaluation nicht aus

Epistemische Zustände der Ungewissheit

Eventuation Uncertainty

1. Outcome: **(nein)**
2. Wahrscheinlichkeit: **nein**
3. Evaluation: ja/**nein**
4. Eventuation: **nein**

CCR5 Mutationen durch CRISPR/CAS9

- O: kein genaues Wissen, was durch CCR5 Mutationen ausgelöst wird, HIV-Immunisierung
- W: kein Wissen der Wahrscheinlichkeit
- E: Wissen, dass Folgen negativ sein können (z.B. Anfälligkeit für West-Nil-Virus)

Contingence Uncertainty

Complete Uncertainty

Epistemische Zustände der Ungewissheit

Eventuation Uncertainty

Evaluation Uncertainty

Definiteness Uncertainty

Probability Uncertainty

Contingence Uncertainty

Complete Uncertainty

1. Outcome:	**nein**
2. Wahrscheinlichkeit:	**nein**
3. Evaluation:	ja/**nein**
4. Eventuation:	**nein**

Ungewissheit, was ungewiss ist: „We don‘t know what we don‘t know“ (Wynne 1992, S. 202)

Umgang mit Begriffssystem

- welche Regel kann angewendet werden -

	Even-tuation	Evaluation	Definiteness	Probability	Contingence	Complete
Bay'ersche Regel[1]	✓		(✓)	(✓)		
Hurwitz Kriterium[1]	✓	(✓)	✓	✓		
Precautionary Principle[2]	(✓)	✓	✓	✓	(✓)	(✓)
Bootstrapping[2]	(✓)	✓	✓	✓	(✓)	

Epistemische Zustände müssen korrekt identifiziert werden, um angemessen beurteilt werden zu können und ethische Implikationen sichtbar zu machen

1= festes Ziel
2 = offenes Ziel

Schluss

Theoriebildung

- Vier Dimensionen / sechs distinkte epistemische Zustände der Ungewissheit
- Präzisere Beschreibung (was genau wird nicht gewusst?)
- Ermöglicht Überlegungen zu ethischen Implikationen (Entscheidungslogik, ethische Prinzipien/Kriterien)

Anwendung

- Dimensionen und Zustände der Ungewissheit können auf Praxisfälle (frühe klinische Forschung) angewendet werden

Schluss

Theoriebildung

- Vier Dimensionen / sechs distinkte epistemische Zustände der Ungewissheit
- Präzisere Beschreibung (was genau wird nicht gewusst?)

Schnarr A, Mertz M (2020, in review) Calculated risk? States of uncertainty and their implications for risk-benefit assessment for somatic gene therapy and genome editing trials. *Journal of Medicine & Philosophy*

- Dimensionen und Zustände der Ungewissheit können auf Praxisfälle (frühe klinische Forschung) angewendet werden

Ausblick

Risk-Benefit-Assessment und Informed Consent

- Genaue Bestimmung des Zustands der Ungewissheit
- Anwendung passender Entscheidungslogiken und ethischer Kriterien je nach Zustand ⇨ Nachfolgeprojekt
- Erhöhung Ehrlichkeit und Transparenz in
  - Risiko-Nutzen-Abwägung Studienplanung/Ethikkommission
  - Risiko-Nutzen-Abwägung für einzelne Proband*innen
  - Kommunikation von Ungewissheit/Risiken/Nutzen im IC-Prozess (bisher unzureichend; vgl. Kahrass et al (in review))

Quellen

- Genske, A., and S. Engel-Glatter. 2016. Rethinking risk assessment for emerging technology first-in-human trials. *Medical Health Care and Philosophy* 19: 125-39.
- Wynne, B. 1992. Uncertainty and Environmental Learning. Reconceiving Science and Policy in the Preventive Paradigm. *Global Environmental Change* 2: 111-27.
- Kahrass, H., S. Bossert, C. Schürmann, D. Strech. 2020(in review). Details of Risk-Benefit Communication in Informed Consent Documents for Phase I/II Trials: a Conceptual and Empirical Status-Quo Analysis. *Clinical Trials*.