

**Der steinige Weg zur EbM in der Intensivmedizin:
Studien an nichteinwilligungsfähigen Patienten
Kommentare aus der Sicht einer Ethikkommission**

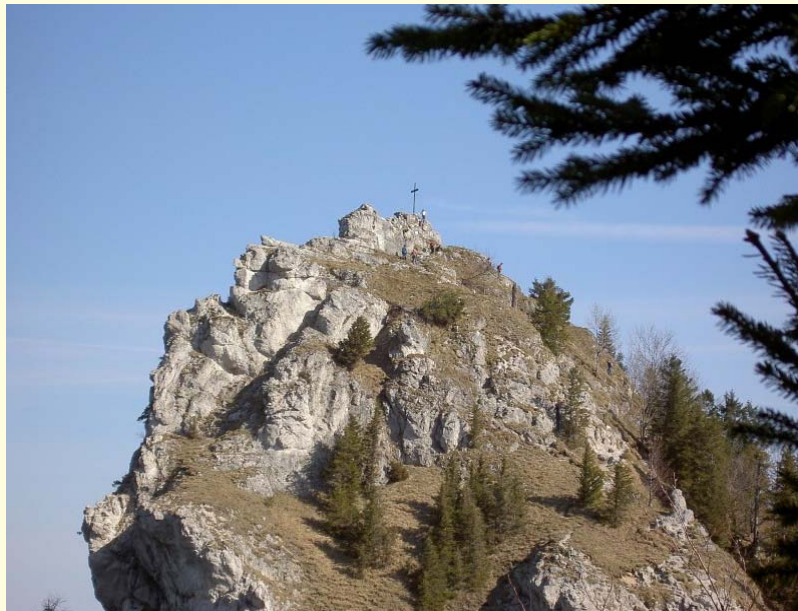


Angelika Hüppe & Heiner Raspe
Institut für Sozialmedizin, Universität zu Lübeck

8. Jahrestagung des DNEbM e.V., Berlin 23.03.06

Das Ziel im Blick

Wir brauchen klinisch-evaluative Forschung in der Intensivmedizin.



Wir wünschen uns klinische Studien, die valide, praxisfähige Ergebnisse zur Effektivität intensiv-medizinischer Diagnostik und Therapie erbringen.

Wo möglich, sollten prospektive kontrollierte randomisierte Studien durchgeführt werden.

Die Glaubwürdigkeit medizinischer Forschung in der Öffentlichkeit darf dabei nicht aufs Spiel gesetzt werden.



Stolpersteine auf dem Weg

Jede klinische Forschung muss sich legitimieren.

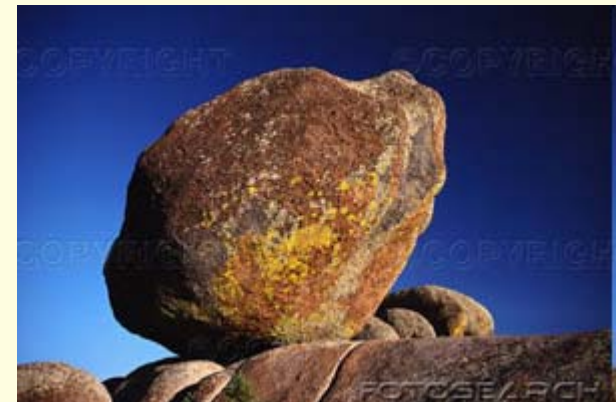
7 Rechtfertigungsmomente lassen sich benennen:¹

- wissenschaftliche Relevanz (f. Medizin), praktische Relevanz (f. Heilkunde)
- wissenschaftliche Validität
- gerechte („fair“) Auswahl der Studienteilnehmer
- Respekt (Schutz Privatsphäre, Widerruf möglich, Information)
- **vertretbare Nutzen-Schaden-Bilanz**
- **informierte Einwilligung (informed consent)**
- unabhängige Begutachtung (durch EK)

¹ nach Emanuel EJ et al. What makes clinical research ethical? JAMA 2000, 283:2701-11

Ein Stolperstein: informed consent

- Forschung mit und an Nichteinwilligungsfähigen ist in D ein heikles Thema, kontrovers und emotional diskutiert („Einwilligungssurrogate“, „solidarische Duldungspflicht“)
- Nichteinwilligungsfähige Personen benötigen besonderen Schutz ihrer individuellen Rechte, Sicherheit, ihres Wohlergehens
- Rechtliche Rahmenbedingungen uneinheitlich, schwer zu durchschauen
- **Grundproblem Intensiv/Notfallmedizin:**
Inwieweit ist ein „waiving consent“ = „forsche erst, frage später“ möglich?



Noch ein Stolperstein: Abwägung Nutzenchancen & Schadenrisiken

- Keine Studie wird dadurch zu einer ethisch vertretbaren Studie, dass eine Person sich bereit erklärt, daran teilzunehmen.
- Abwägung der Nutzenchancen (NC) und Schadenrisiken (SR) durch Ethikkommission ist als eine Art „Filter“ vorgeschaltet. Verlangt wird ein vertretbares Verhältnis von NC und SR.
- Bei nichteinwilligungsfähigen Studienteilnehmern werden erhöhte Anforderungen hinsichtlich Art und Verhältnis von NC und SR gestellt.



3 - STUFEN - TAXONOMIE



Konsequenzen der Durchführung / Teilnahme
an einer klinischen Studie

Nutzen-
chancen

Schaden-
risiken

Eigennutzen

Gruppennutzen

Fremdnutzen

Eigenschaden

Gruppenschaden

Fremdschaden

*

*

*

*

*

*

*

- Studienbezug:
(direkt, indirekt, kollateral)

- Relevanz:
(relevant bis wenig relevant)

- Ausmaß:
(minimal bis erheblich)

- Eintrittswahrscheinlichkeit:
(selten bis häufig)

- Eintrittsbeginn:
(früh, leicht o. stark verzögert)

- Nachhaltigkeit:
(kurz-, mittel-, langfristig)

1. Stufe

2. Stufe

3. Stufe

Fallbeispiel 1 - Arzneimittelstudie

Erwachsene Patienten auf Intensiveinheit für Schwerbrandverletzte, bei Aufnahme bereits intubiert und beatmet;

Teilnahme der nichteinwilligungsfähigen Patienten an einer prospektiven randomisierten Studie zur Wirksamkeit von niedrig dosiertem Erythropoetin (EPO) auf die Wundheilung möglich?

IG erhält Standardtherapie + EPO,

KG erhält Standardtherapie + Placebo

Fallbeispiel 1

„waiving consent“ möglich?

- **Regelungslücke in der Richtlinie 2001/20/EG (Art. 3-5)**
„But it simply forgot to address this issue, did not mention emergency and did not foresee any waiver of consent“
(Lemaire 2005)
- daher kontroverse Meinungen zur Auslegung des AMG:
 - nein** Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters (AMG § 41 Abs.3 Nr.2) zwingende Voraussetzung (z.B. C. v. Dewitz 2006)
oder
analoge Anwendung von AMG § 41 Abs.1 S. 2 und 3 auf
 - ja** Minderjährige und nichteinwilligungsfähige Erwachsene möglich (mutmaßliche Einwilligung) (z.B. A. Spickhoff 2006)

Kurzer Blick über den Kanal

In Großbritannien (UK) wurde ein Amendment (vom 12.12.2006) zu den Clinical Trials Regulations von 2004 formuliert, das den Einbezug von Notfallpatienten in klinische Arzneimittel-Prüfungen ermöglicht, vorausgesetzt die EK stimmt dem Vorgehen zu.

siehe dazu:

Clinical trials in emergency situation. New guidance allows patients to be enrolled without prior consent. BMJ 2007 334:165-6

Zurück zu Fallbeispiel 1

Anforderungen des AMG an „Nutzen-Schaden-Analyse“

- Für kranke, volljährige Nichteinwilligungsfähige soll die klinische Prüfung mit
 - ▶ „möglichst wenig“ potenziellem Eigenschaden verbunden sein
 - ▶ der potenzielle Eigennutzen soll den potenziellen Eigenschaden überwiegen oder es soll gar kein Risiko eines Eigenschadens bestehen (siehe AMG § 41 Abs. 3 Nr. 1)
- Nach dem Betreuungsgesetz §1901 BGB ist der Betreuer dazu verpflichtet, „zum Wohle des Betreuten“ zu entscheiden, d.h. maßgebend für seine Entscheidung ist der zu erwartende "direkte Vorteil" für den Betreuten.

Für das Fallbeispiel 1 bedeutet das ...

- waiving consent wäre möglich, doch hier nicht erforderlich, da die Zeit besteht, eine Betreuung einzurichten

- Nutzen-Schaden-Analyse

Chance auf Eigennutzen übertrifft Risiko Eigenschaden („eigennützige“ Forschung), Risiko Eigenschaden gering

Betreuer wie EKmitglieder müssen sich fragen, ob betreute Person der zufälligen Zuweisung einer Behandlung zugestimmt und ob ihr eine 50 %ige Chance (in die IG zu kommen) ausgereicht hätte.

En passant: Klinische Prüfung nach MPG

- **Waiving consent**: „Der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters bedarf es solange nicht, als eine Behandlung ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern, und eine Erklärung über die Einwilligung nicht herbeigeführt werden kann“ (MPG §21 Nr. 3 S.2).
- **Nutzen/Schaden/Analyse**: nach MPG §21 Nr. 1 muss bei Nichteinwilligungsfähigen (egal ob volljährig oder minderjährig) Chance auf direkten Eigennutzen gegeben sein.

Fallbeispiel 2

Patienten mit intrakranieller Drucksteigerung durch Liquorzirkulations- oder Liquorresorptionsstörung benötigen temporäre Anlage einer externen Ventrikeldrainage.

Vergleich von zwei unterschiedlichen Ventrikelkathetern (beide CE-zertifizierten) hinsichtlich durch sie ausgelöster bakterieller Infektionen

Ist randomisierte Zuweisung nichteinwilligungsfähiger Patienten zu Katheter A (mit Silber beschichtet) oder Katheter B (aus Silikon) möglich?

Fallbeispiel 2

außerhalb der Spezialgesetze

- D hat kein Gesetz zur medizinischen Forschung, außerhalb der Spezialgesetze Rechtsunsicherheit (Auslegungsspielraum)
- Übereinkommen Menschenrechte und Biomedizin mit Zusatzprotokoll biomedizinische Forschung des Europarates von D nicht gezeichnet (§ 19 Forschung in klinischen Notfallsituationen)
- entweder entscheidet Betreuer (Betreuungsgesetz) oder Waiving consent: Rückgriff auf „mutmaßliche Einwilligung“ (gesetzlich nicht geregelt)

Für das Fallbeispiel 2 bedeutet das

- **Waiving consent möglich,**
 - fehlende Alternative zur Forschung mit Einwilligungsunfähigen (Subsidiarität)
 - **Clinical equipoise (community uncertainty) liegt vor**
“Genuine uncertainty on the part of the expert clinical community about the comparative merits of two or more treatments for a defined group of patients or population” (Freedman 1987)
 - Einsatz der Katheter in der Praxis bislang „zufällig“
- **Abwägung Nutzenchancen und Schadenrisiken vertretbar**
 - kein Risiko eines direkten Eigenschadens, Studienteilnahme mit nur geringen Belastungen verbunden (Nachbefragung)
 - keine Chance auf direkten Eigennutzen, jedoch relevanter Gruppennutzen und Fremdnutzen (für Heilkunde)

Wegweisung durch steinigies Gelände

- EKn tragen durch Förderung ethisch verantwortbarer Forschung zu Akzeptanz und Vertrauen in der Gesellschaft bei, ihr Ziel ist nicht, Forschung zu behindern
- EK rechtzeitig in Studienplanung einbeziehen, ihr Beratungsangebot (wissenschaftlich, ethisch, rechtlich) nutzen (seit 1988 Beratungspflicht in ärztlicher Berufsordnung)
- AG „Forschung an nicht einwilligungsfähigen (Notfall)-Patienten“ des AK medizinischer Ethikkommissionen arbeitet an Harmonisierung des Vorgehens der über 50 EKs in D.

**„Wann wir schreiten Seit an Seit ...
... fühlen wir, es muss gelingen“**



Danke für Ihre Aufmerksamkeit !