

# Studien an akut nicht- einwilligungsfähigen Patienten...

aus medizinischer Sicht

PD Dr. med. Frank Bloos  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Jena



In den nächsten **20 Minuten...**

## **DAS ZIEL:**

- 1** Zeigen, dass **Studien an akut nicht-einwilligungsfähigen Patienten wichtig** sind.
- 2** Die **ethischen und medizinischen Probleme** bei Studien an dieser Patientengruppe diskutieren.

Einen **Konsens** innerhalb des Arbeitskreises erreichen.

# Studien sind einwilligungspflichtig

## Fest verankerte Prinzip

### **Deklaration von Helsinki**

Studienteilnahme muss freiwillig sein und ist zustimmungspflichtig.

### **Arzneimittelgesetz**

AMG § 40 (2): „Der betroffene Patient ist durch einen Prüfer ... aufzuklären.“

# das funktioniert aber nicht immer...



# Julia's Kampf gegen Sepsis



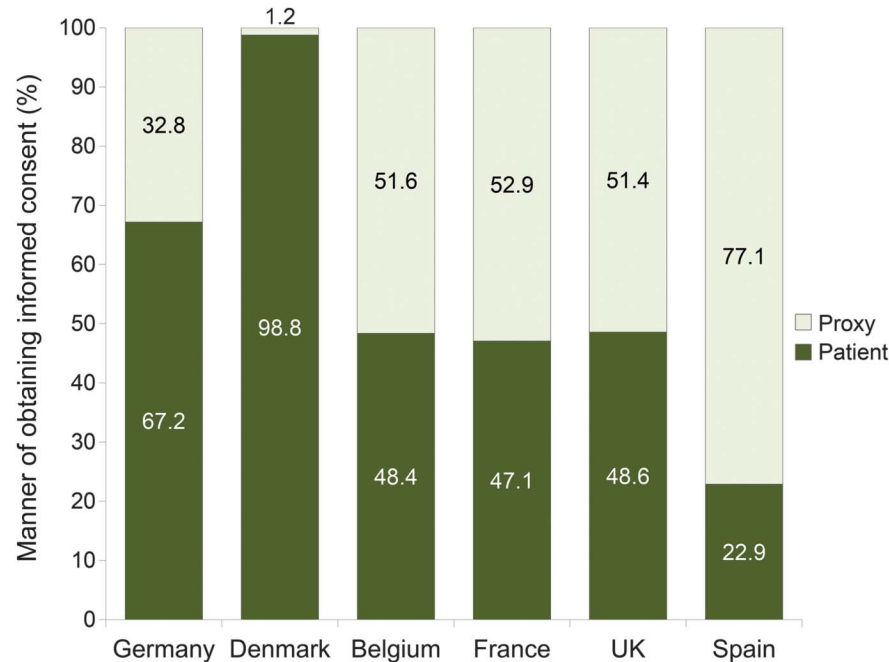
- Vorstellung Hausärztin bei „Grippe“
- Alarmierung Notarzt
- Künstliches Koma; Leber- und Nierenversagen
- Influenza A
- Pleuraempyem (Streptokokken)
- 18 Tage Koma
- 10 Operationen

# Klinische Studien bei diesen Patienten, muss das sein?



# Beispiel Schlaganfall: Akut-nicht einwilligungsfähige Patienten repräsentieren ein eigenständiges Krankheitsbild

## Art des Einverständnisses



NIH Stroke Scale bei Aufnahme

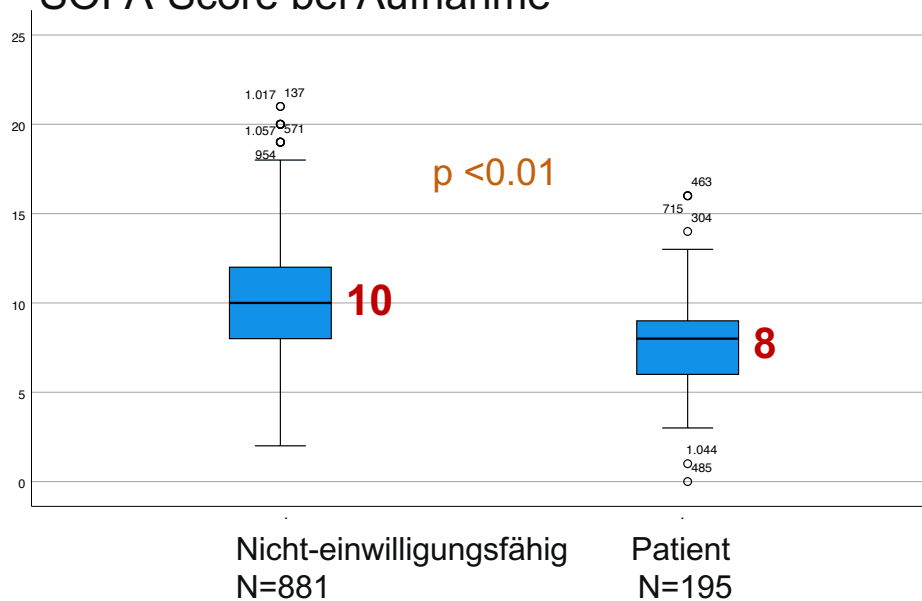
Patient: **5** (3-7)

Proxy: **11** (7-17)

Thomalla G. Neurology 2017

# Beispiel Sepsis: akut-nicht einwilligungsfähige Patienten sind schwerer krank

## SOFA-Score bei Aufnahme



28 Tage-Sterblichkeit

Patient: **17.4%**

$p < 0.01$

Andere: **28.9%**

Bloos F. SISPCT-Trial. JAMA Intern Med. 2016

Klinische Studien

# Abgehängtes Deutschland

Bei der translationalen klinischen Forschung existieren in Deutschland im internationalen Vergleich erhebliche Defizite, die während der Pandemie besonders deutlich zutage getreten sind. Deshalb appellieren klinisch Forschende, zu deren Überwindung zeitnah die notwendigen Maßnahmen umzusetzen.

# Studien bei diesen Patienten sind wichtig

- Medizinische Versorgung soll auf der Grundlage der bestmöglich verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz erfolgen.
- Ständige Weiterentwicklung der Medizin außerhalb der Intensivmedizin
- Forschungsbedarf kann nicht anders gedeckt werden
- Verzicht auf Forschung = Diskriminierung dieser Patientengruppen

# Wie können nicht-einwilligungsfähige Patienten eingeschlossen werden?

## Gesetzliche Vertreter

### Betreuer

gerichtlich eingesetzt

### Vorsorgebevollmächtigte

benannt via Patientenverfügung

**Problem:** In der Akutsituation oft nicht verfügbar

# In der Notfallsituation ist ein Studienbeginn auch ohne Einverständnis möglich.

- AMG §40(2): „Der betroffene Patient ist durch einen Prüfer ... aufzuklären.“



- AMG §41(1): Kann die Einwilligung wegen einer **Notfallsituation** nicht eingeholt werden, so darf eine Behandlung, die ohne Aufschub erforderlich ist, um das **Leben** der betroffenen Person **zu retten**, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern, umgehend erfolgen. Die Einwilligung zur weiteren Teilnahme ist einzuholen, sobald dies möglich und zumutbar ist.

# Studien bei vulnerablen Gruppen (EU-Verordnung)

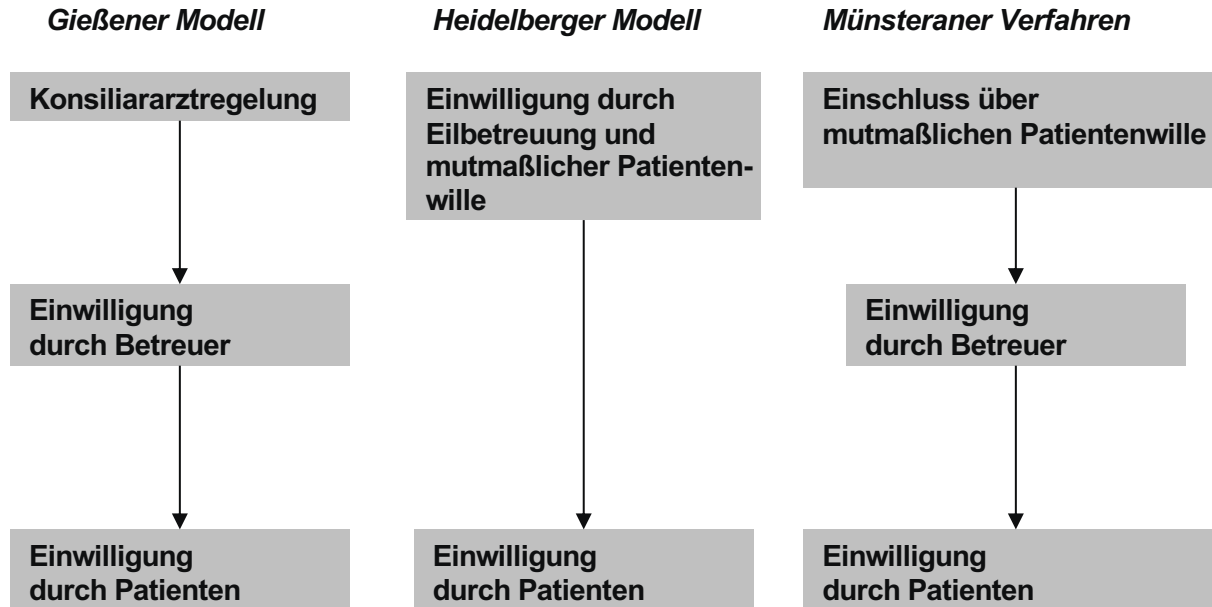
Prüfungsteilnehmer	Direkter Nutzen	Gruppennutzen
Einwilligungsfähige	ja	ja
Nicht-Einwilligungsfähige	ja	ja*
Minderjährige	ja	ja
Notfallsituation	ja	nein
Schwangere	ja	ja
Stillende	ja	ja

mögliche strengere nationale Regeln bleiben unberührt



\* §40b (4) AMG: gruppennützige Arzneimittelforschung mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen ist nur zulässig, wenn der Prüfungsteilnehmer seiner Einbeziehung in die Forschungsmaßnahme zuvor in einer Vorausverfügung zugestimmt hat.

# In Deutschland sind aktuell verschiedene mehrstufige Verfahren in der Anwendung



# Ethikkommissionen bewerten Forschung an akut nicht-einwilligungsfähigen Patienten sehr unterschiedlich

## *Frequently asked questions*

### beteiligte Ethikkommissionen

#### **Einwilligungsfähigkeit**

Studie auf einwilligungsfähige Patienten beschränken.

#### **Konsiliararzt**

keine rechtskräftige Einwilligung

#### **Einschluss ohne Einverständnis**

keine Rechtsgrundlage

#### **Notfall**

Ist die Dringlichkeit gegeben?

# Wir brauchen einen nationalen Konsens

- Die zuständige Ethikkommission wird nach einem Geschäftsverteilungsplan zugeteilt.
- Damit erhalten Ethikkommissionen eine nationale Bedeutung
- Ethische Bewertung zum Umgang mit dieser vulnerablen Patientengruppe variiert deutlich.

# Das Problem der Eigennützigkeit

- Das eigene gesundheitliche Wohlergehen des Patienten
- Möglicher gesundheitlicher Nutzen
  - ▶ diagnostische, präventive und therapeutische Maßnahmen im Rahmen von wissenschaftlichen dienen der Behandlung von Patienten.
- Strengere Interpretation nach Wehage:
  - ▶ Ein mit der Teilnahme an der Studie verbundener gesundheitlicher Nutzen liegt nur dann vor, wenn der Studienteilnehmer **diesen gesundheitlichen Nutzen ohne Teilnahme an der Studie nicht erlangen würde.**

# Wie gehen wir mit Investigator-initiierten Studien um?

- Beispiel: Randomisierte Placebo-kontrollierte Studie zu Selen
- Leitlinien-Empfehlung trotz schwacher Datenlage
- Studienteilnahme: 50% Chance auf Selen  
Keine Studienteilnahme: Behandlung mit Selen
- Die Studie war negativ; Leitlinien-Empfehlung wurde entfernt

# Besondere Situationen

- Patient verstirbt vor Einrichten der Betreuung
- Können Biomaterialien von Verstorbenen verwendet werden, wenn keine Einwilligung eingeholt werden konnte?
- Patient bleibt nicht-einwilligungsfähig

# Was machen wir mit Studien im nicht-regulierten Bereich?

- Wichtige Datengrundlage für Entwicklung klinischer Studie
- Observationsstudie  
Verwendung von Daten
- Biomaterial-Banken  
Verwendung von Biomaterialien
- Interventionsstudien  
Einwilligungsprozesse wie bei AMG-Studien?

# Beispiel GenoSept: Genom-weite Assoziierungsstudien in der Sepsis

## Rahmenbedingungen

- EU-Projekt mit positivem Ethikvotum in 14 Ländern
- Partielles Votum in 3 Ländern: 3 von 15 deutschen Intensivstationen nahmen nicht teil
- Portugal lehnte Teilnahme komplett ab

## Gründe der Ablehnung

- Genetische Forschung bei nicht-einwilligungsfähigen Patienten
- Blutentnahme bei nicht-einwilligungsfähigen Patienten
- Einverständniserklärung durch gesetzliche Vertreter
- Versand von Proben ins Ausland
- Zweifel bezüglich Anonymisierung
- Unautorisierte Nutzung genetischer Daten / kommerzielle Nutzung?

# Was ich mir wünsche...

## Die Vision

### **Konsens**

Akut-nicht einwilligungsfähige Patienten können prinzipiell in klinische Studien.

### **Festlegung von Eckpunkten**

Bewertung Dringlichkeit und Eigennutz

### **Positionspapier**

AKEK gemeinsam mit medizinischen Fachgesellschaften (DGAI, DIVI)

### **Weitere Zusammenarbeit**

