

Universitätsklinikum Leipzig A.ö.R.
Multidisziplinäres Zentrum für Intensivmedizin
Prof.Dr.Lothar Engelmann

Leipzig, d. 12.04.2005

DEUTSCHER BUNDESTAG
Enquete-Kommission
„Ethik und Recht der modernen Medizin“
Herrn Rene Röspel
Vorsitzender

Betr.: Beantwortung des Fragenkatalogs zum Expertengespräch am 18.04.2005

Sehr geehrter Herr Röspel,
ich halte mich aus Gründen offenbar notwendiger Informationskompression an die Beantwortung des Fragenkatalogs zum Thema „Bedeutung der Forschung für besonders verletzbare Probanden- und Patientengruppen“.

1. Mein Tätigkeitsfeld ist die Intensivmedizin an einem Universitätsklinikum. Ich bin Leiter des Multidisziplinären Zentrums für Intensivmedizin, bestehend aus 4 Fachbereichen: Anästhesie, Chirurgie, Innere Medizin und Neurochirurgie. Ich selbst bin Internist und Anästhesist. Die Notwendigkeit zur klinischen Forschung in der Intensivmedizin (IM) ergibt sich aus folgenden Gründen:
 - Evidenz-basierte Medizin spielt in der IM eine untergeordnete Rolle
 - IM hat in der Krankenhauslandschaft zunehmende Bedeutung. Es ist zu erwarten, daß bis 40 % der Ressourcen für die IM ausgegeben werden müssen. Klinische Forschung kann zum ökonomischeren Verbrauch der Mittel beitragen.
 - Die Sterblichkeit von Patienten in der IM kann und muß gesenkt werden, besonders gilt das für Erkrankungen mit hoher volkswirtschaftlicher Bedeutung (hohe Inzidenz, hohe Sterblichkeit, hoher Kostenaufwand) wie z.B. Sepsis, akutes Koronarsyndrom u.a.
 - Die Bettenkapazität der IM wird bemessen bleiben. Klinische Forschung muß sich mit der Verkürzung des ICU-Aufenthaltes befassen.In der IM gilt der Grundsatz „Zeit ist Überleben“, will heißen, je früher eine richtige Therapie einsetzt, desto höher ist die Erfolgsrate. Die dazu notwendige klinische Forschung kann nur am akuten Patienten stattfinden.
Schwerpunkte der klinischen Forschung in meinem Bereich sind Sepsis, schwere Pneumonien, Organversagenszustände (Lunge, Kreislauf, Gerinnung) und akuter Myokardinfarkt.
Diesbezüglich durchgeführte und laufende Studien:
 - ISIS-4-, ASSENT-4- und Leipziger prähospitalen Lyse-/facilitated PCI-Studie bei akutem Myokardinfarkt
 - KyberSept-, Selen-, Enhance-, Extend-Studie bei Sepsis
 - Apex-Studie bei Lungenembolie
 - TFP008-Studie bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie
 - diverse Antibiotikastudien .
2. Studien mit Arzneimitteln sind die Selenstudie mit Selen, KyberSept mit Antithrombin, Enhance, Extend und Apex mit rekombinantem aktiviertem Protein C, TFP008 mit rekombinantem tissue-factor-pathway-inhibitor und alle Antibiotikastudien. Die Angebote durch die Industrie für weitere Arzneimittelstudien liegen vor, können aber aus Kapazitätsgründen nicht durchgeführt werden.

Zu Medizinprodukten gab es eine Reihe von Herzschrittmacherstudien. Das Arbeitsgebiet ist jetzt aber an die Kardiologie abgegeben.

Forschung läuft auch außerhalb von Arzneimittel- und Medizinprodukteprüfungen, ist „Investigator“-induziert, d.h. die Fragestellung vom Kliniker veranlasst, der aber in der Regel Verbindung zur Industrie sucht, um die Forschung zu finanzieren.

Zusammenarbeit mit der Industrie gibt es auch auf dem Gebiete der Entwicklung neuer Tests für die exaktere (sensitivere oder spezifischere) Erfassung entzündlicher Reaktionen, wofür Seren von septischen Patienten und Angaben zu deren Entzündungsstatus benötigt und von uns bereitgestellt werden.

3. Auf allen Gebieten der Diagnostik und Therapie von intensivmedizinisch relevanten Krankheitsbildern, besonders bei Sepsis, bei Antibiotika, blutgerinnungsfördernden und –hemmenden Medikamenten, kreislaufstabilisierenden Maßnahmen u.v.a.m.
4. Off-Label-Use ist die Ausnahme und bedarf bei Kalkulation des Nutzen-Risiko-Verhältnisses immer einer Absegnung durch den Abteilungsleiter oder dessen Stellvertreter, aber ist in der IM nicht zu umgehen. Wenn im Grenzbereich zwischen Leben und Tod der vermeintliche Nutzen und ein minimiertes oder fehlendes Risiko eines Off-Label-Use begründet werden kann, hat dies keine Konsequenzen. Es muß auch die ärztliche Freiheit sein, so zu verfahren.
5. Meine Patienten sind Intensivpatienten, die in der Regel nicht mehr aufklärungs- und zustimmungsfähig sind, weil krankheitsbedingt oder induziert bewusstseinsgestört, letzteres, um notwendige diagnostische oder therapeutische Maßnahmen umsetzen zu können. Für die in diesem Zusammenhang notwendigen Maßnahmen zur Lebenserhaltung oder Abwendung unmittelbar drohender Schädigungen bedarf es keiner Zustimmung. Der Arzt handelt im mutmaßlichen Willen des Patienten, sofern keine anderen und justiziablen Belege vorliegen. Das ärztliche Handeln entsprechend mutmaßlichem Willen des Patienten schließt klinische Studien an diesen Patienten niemals ein.
6. Es besteht regelhaft ein Konflikt, wenn ein nicht-kooperativer Intensivpatient in der Akutphase seiner Erkrankung in eine klinische Studie einbezogen werden soll. Sowohl die Ethikkommissionen als auch die Studien selbst fordern die Zustimmung des Patienten oder dessen vom Amtsgericht beauftragten gesetzlichen Vertreter. Ein solches Verfahren erfordert Antragsstellung, Bearbeitung, Besuch des Patienten durch einen Mitarbeiter und Beschluß und dauert mehrere Tage. Damit sind die knappen Zeitfenster für den Einschluß in die Arzneimittelstudien immer überschritten und der Patient kann nicht in die Studie eingezogen werden. Die Folge ist die geringe Einschlusszahl in solche Studien in Deutschland, das Schließen des jeweiligen Studienzentrums durch den für die Studie meist internationalen advisory board oder das Unternehmen und die Verlagerung in Studienzentren in Ländern mit weniger komplizierten Einschlussformalitäten. Damit wird deutschen Ärzten das Mitwirken am Generieren neuer Erkenntnisse verweigert und den Patienten kommt der meist erhebliche medizinische Nutzen der zu prüfenden Medikamente nicht zugute. Nebenbei gibt es für die Kliniken damit Ausfall von Drittmitteln, die heute dringend erforderlich sind, um den klinischen Betrieb oder die „Investigator“-induzierte Forschung einigermaßen aufrecht zu erhalten.
Der klinische Forscher verliert auch international seine wissenschaftliche Kompetenz und gerät in die wissenschaftliche Isolation.
7. Wenn ein neues Medikament geprüft werden soll, gibt es Studien unterschiedlicher Phasen. Die Phase I befasst sich mit der Verträglichkeit in kleinsten Patientengruppen. Ich selbst habe noch niemals an einer Phase-I-Studie teilgenommen. In der Regel erfolgt diese in den USA, wo die Industrie stärker in ausgewählte Einrichtungen einbezogen ist. Phase-II-Studien befassen sich mit der Sicherheit oder der Dosisfindung eines Medikamentes. Solche Studien sind in der Regel nicht placebokontrolliert. Wenn man von einem verträglichen und wahrscheinlich wirksamen Medikament ausgeht, ist keine Schädigung, eher ein Nutzen für den Patienten zu erwarten. Bei allen meist multizentrischen randomisierten und placebokontrollierten Phase-III-Studien wird im Placeboarm heute gegen die übliche Standardtherapie geprüft.

Das Verumpräparat bringt dem Patienten in der Regel einen erheblichen Nutzen, den man ohne Studienteilnahme dem Patienten nicht gewährleisten könnte. Dazu hat der Arzt immer die Möglichkeit, den Patienten in seiner Medikation zu entblenden, falls dies angeraten oder notwendig erscheint. Ich habe bislang niemals eine Entblindung notwendig gehabt.

Selbst wenn das Präparat in einer Phase-II-Studie zu kurzzeitig oder unterdosiert verabreicht würde, hätte der Patient in der Regel zwar davon keinen Nutzen, aber gegenüber einer Standardtherapie auch keinen Nachteil.

8. In der Intensivmedizin gibt es wenig Evidenz-basierte Daten entsprechend verlässlicher Evidenzgrade (Grad I und II). Geschätzt sind das etwa 5 % des therapeutischen Wissens. Alle anderen 95 % des therapeutischen Wissens werden aus der Erfahrung und dem Wissen um die pathophysiologischen Abläufe generell bei der gegebenen Erkrankung und danach noch zugeschnitten auf den individuellen Patienten geschöpft. Die Heterogenität des Erscheinungsbildes einer Erkrankung ist durch die Individualität des Patienten begründet, so daß z.B. Studien zur Sepsis an sich wohl ohnehin nicht mehr stattfinden werden. Aber immer dringender werden Studien zu ganz exakt definierten Patientengruppen, z.B. auch zur Sepsis, verursacht durch nosokomiale Pneumonie u.a.m., die eine Vielzahl von Studienzentren einbeziehen. Also: Die Problematik des Einschlusses von nicht zustimmungsfähigen Intensivpatienten bleibt oder wächst sogar.
9. Bislang geht der Einschluß in eine Studie nicht an der Zustimmung des Patienten selbst oder dessen vormundschaftsgerichtlich bestimmten Vertreters vorbei.. Obwohl letzteres für Intensivpatienten von den Ethikkommissionen und im Studiendesign gefordert wird, sehen die Vormundschaftsgerichte in Deutschland, so zumindest die Auskunft eines Richters vor 8 Tagen in Leipzig, es nicht als ihre Aufgabe an, wegen einer Studienteilnahme eine Betreuung festzulegen. Die Gerichte werden nur aktiv, wenn eine geplante, nicht zum unmittelbaren Lebenserhalt des Patienten notwendige diagnostische oder therapeutische Maßnahme die Aufklärung und Zustimmung des Patienten oder dessen Vertreters erfordert, dies trifft nicht für eine Studienteilnahme zu. Somit stellt sich der Konflikt sehr skuril dar: Einerseits kann seitens der Ethikkommissionen oder durch Festlegungen im Studiendesign nur ein Patient eingeschlossen werden, der selbst oder dessen Vertreter zugestimmt hat, andererseits sieht sich das Gericht, irgendwo verständlich, nicht in der Pflicht, für eine Studienteilnahme einen Betreuer zu bestimmen.
Der Ausweg im konkreten Fall war, wegen geplanter medizinischer Maßnahmen eine Betreuung zu beantragen und vom Betreuer die Zustimmung zum Einschluß in die Studie zu erhalten. Damit ist den Forderungen der Studie Rechnung getragen und das Vormundschaftsgericht hat nicht in Sachen Studie entscheiden müssen. Alle in allem aber ein Panoptikum und inakzeptabler Zeitverzug !
Ein weiteres Problem wurde kürzlich der klinischen Forschung gegenüber aufgebaut. Über unseren Vorstand erhielten wir unvermittelt die Weisung, alle klinische Forschung unverzüglich einzustellen. Die dafür herangezogene Begründung habe ich Ihnen als Anlage als Fax beigefügt, auch meine Stellungnahme dazu (Anlage 1 bis 3). Derzeit arbeiten wir zwar weiter, aber geklärt ist das Problem nicht.
10. Aufgrund der wegen notwendiger medizinischer Handlungen erforderlichen Betreuungsbeantragung beim Vormundschaftsgericht und der Laufzeit des Antrages dort, konnten wir für viele Patienten die Teilnahme der Patienten an Studien mit hochwirksamen Medikamenten nicht realisieren, was Nachteile für den Patienten, die Klinik und die Wissenschaftslandschaft zur Folge hat. Derzeit stehen wir vor dem Schließen meines Studienzentrums, weil keine Patienten eingeschlossen wurden (TFP008-Studie). Aus meiner Sicht muß eine rechtlich klare Entscheidung gefällt werden, worin entweder die Gerichte es als ihre Aufgabe ansehen, auch in Sachen Studienteilnahme eine Betreuung auszusprechen (erscheint mir aber ziemlich unwahrscheinlich) oder es wird deutschlandweit verfügt, daß die Zustimmung zu einer Studienteilnahme neben dem Patienten selbst auch durch dessen nächste Angehörige erfolgen kann.
11. In der Regel haben alle in der Intensivmedizin durchgeführten klinischen Studien das Ziel, die Sterblichkeit zu reduzieren, die Liegezeit auf der ICU zu verkürzen, damit Fallkosten zu senken,

dringend notwendige Bettenkapazität zu erhöhen und die Fallzahl zu erhöhen. Damit hätten alle am Prozeß Beteiligten Nutzen.

12. Ich habe nie von me-too-Produkten gehört.
13. In einigen aktuell durchgeführten Studien besteht für den Patienten ein minimales, dennoch gegebenes Blutungsrisiko. Bei einer Risiko-Nutzen-Abwägung muß der Nutzen eindeutig überwiegen. Diese Überlegungen hat der Studienarzt vor Einschluß des Patienten abzuwägen und dem Betreuer darzustellen. Alle Studienpatienten werden täglich einem sehr aufwendigen klinischen und laborativen Monitoring unterzogen, was auch aufwendig zu dokumentieren ist. Alle möglicherweise mit dem Medikament zusammenhängenden von der Erfahrung der Norm abweichenden Verläufe sind als AE (adverse events) oder SAE (serious adverse events) der Studienzentrale unverzüglich zu melden. Daneben hat der Studienarzt immer die Möglichkeit, die Studie zu beenden oder zu entblinden. Im allgemeinen gilt, daß auch die Patienten unter Plazebo eine niedrigere Sterblichkeit haben als Patienten die bei gleicher Erkrankung in die Studie nicht einbezogen wurden, weil der Studienpatient eine erheblich stärkere Zuwendung in der täglichen klinischen Praxis erfährt als der Nicht-Studienpatient. Bezüglich der Belastungen des Studienpatienten in der Intensivmedizin beziehen sich in der Regel auf Blutentnahmen, die ohnehin auch in der klinischen Routine erfolgen oder im aufwendigeren Falle im Zustand der ausreichenden Analgosedierung, in dem er sich ohnehin wegen der Schwere des klinischen Zustandes und der damit routinemäßig verbundenen therapeutischen Maßnahmen befindet.
14. In den letzten o.g. immunmodulatorischen Therapien in der Sepsis kam es zu Blutungen in einem Prozentsatz um 5 %, d.h. Studienmedikament-induzierten Blutungen zwischen 1 und 2 %. Dies waren in der Regel minor bleedings ohne therapeutische Konsequenz. Bei einem unserer Patienten in der Enhance-Studie kam es zu einer Einblutung in ein frisches ischämisches Hirnareal (unmittelbar vorangegangener Schlaganfall, der zu keiner erkennbaren neurologischen Symptomatik geführt hatte, weil der Patient tief sediert und beatmet wurde), die zum Studienabbruch und zur Meldung als SAE veranlasste. Der Patient überlebte das Ereignis, verstarb aber später im septischen Schock, der weder durch das Medikament noch das Blutungsereignis bedingt war.
15. Die Ethikkommissionen nehmen ihre Arbeit sehr ernst, erteilen Auflagen im Interesse der Patienten und fordern die Einsetzung eines Vormundes, sofern der Patient nicht aufklärungsfähig ist. Die Entscheidungszeit könnte verkürzt werden.
16. s. Pkt. 9
17. Die Durchführung klinischer Studien ist unerlässlich und wird in der Intensivmedizin immer mit dem Problem des nicht aufklärungs- und einwilligungsfähigen Patienten verbunden sein. Die Entscheidung sollte, sofern sich die Gerichte für nicht zuständig erklären, dem nächsten, verfügbaren Angehörigen übertragen werden. Denkbar wäre auch, analog zur Hirntodkommission zu verfahren und drei voneinander unabhängige Ärzte entscheiden zu lassen. Es wäre auch denkbar, die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI) ein Konsenspapier erarbeiten zu lassen.
18. Ich gehe völlig konform damit, daß zur gesetzlichen Pflicht gemacht werden sollte, Studien in einem öffentlich zugängigen Register registrieren zu lassen und nicht nur positive, sondern auch negative Studienergebnisse zu publizieren. Dies löst aber unser Problem nicht.
19. Das geht im klinischen Alltag unter. Ich habe auch noch keinen Patienten kennengelernt, der das hätte wissen wollen.

Prof.Dr.L.Engelmann
Multidisziplinäres Zentrum für Intensivmedizin
Leiter