

Charité



Klinische Forschung an Neugeborenen

**Stellungnahme für die Enquete – Kommission
„Ethik und Recht in der modernen Medizin“, 18.04.2005**

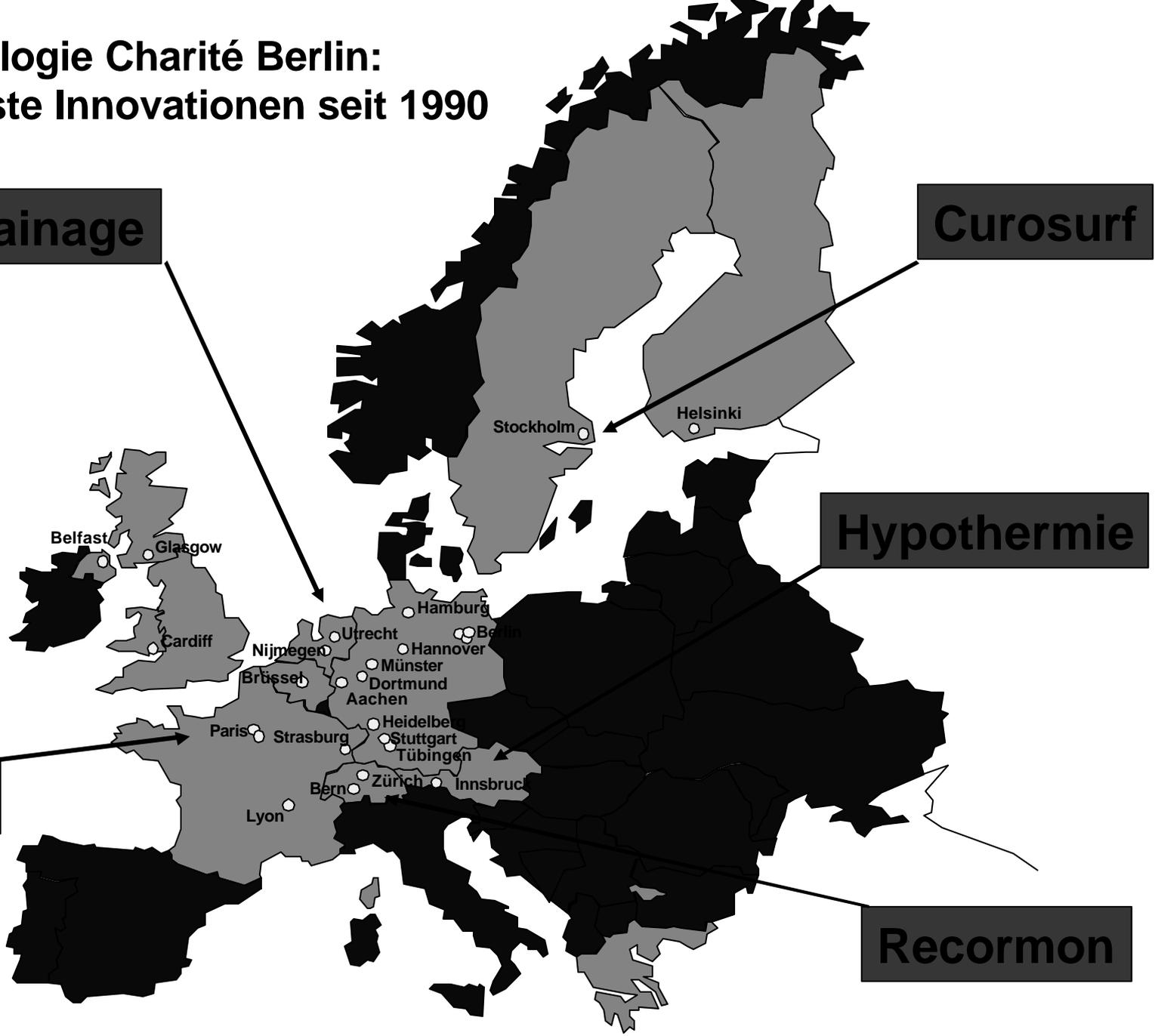
Michael Obladen

Kliniken für Neonatologie, Charité CVK und CBF

Neonatologie Charité Berlin: Wichtigste Innovationen seit 1990

IVH-Drainage

Curosurf



Stockholm

Helsinki

Belfast

Glasgow

Cardiff

Nijmegen

Brüssel

Paris

Strasbourg

Bern

Lyon

Utrecht

Münster

Dortmund

Aachen

Heidelberg

Stuttgart

Tübingen

Zürich

Innsbruck

Hamburg

Hannover

Berlin

Hypothermie

Pedeia

Recormon



TECOTHERM

TSmed 200

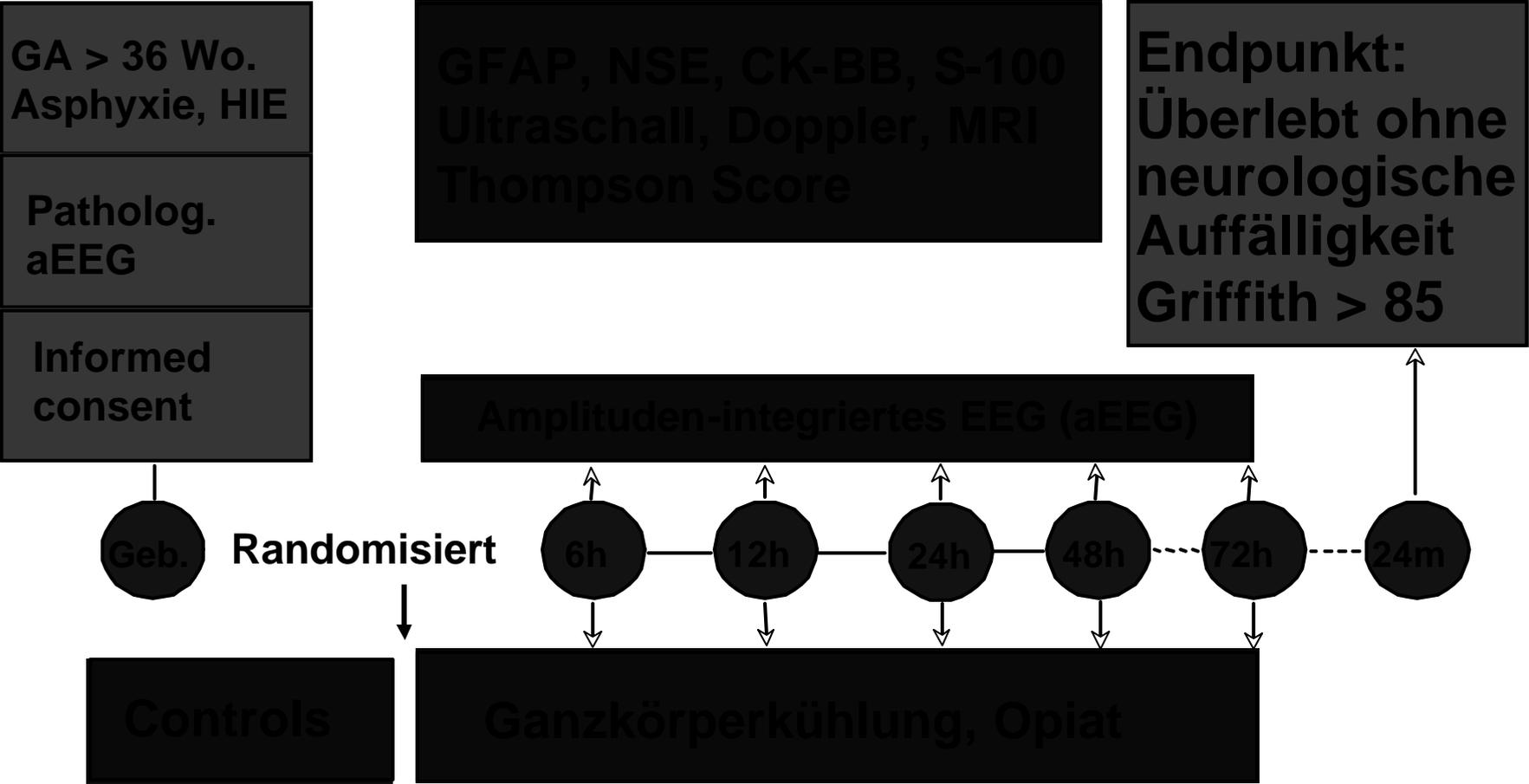
28.1

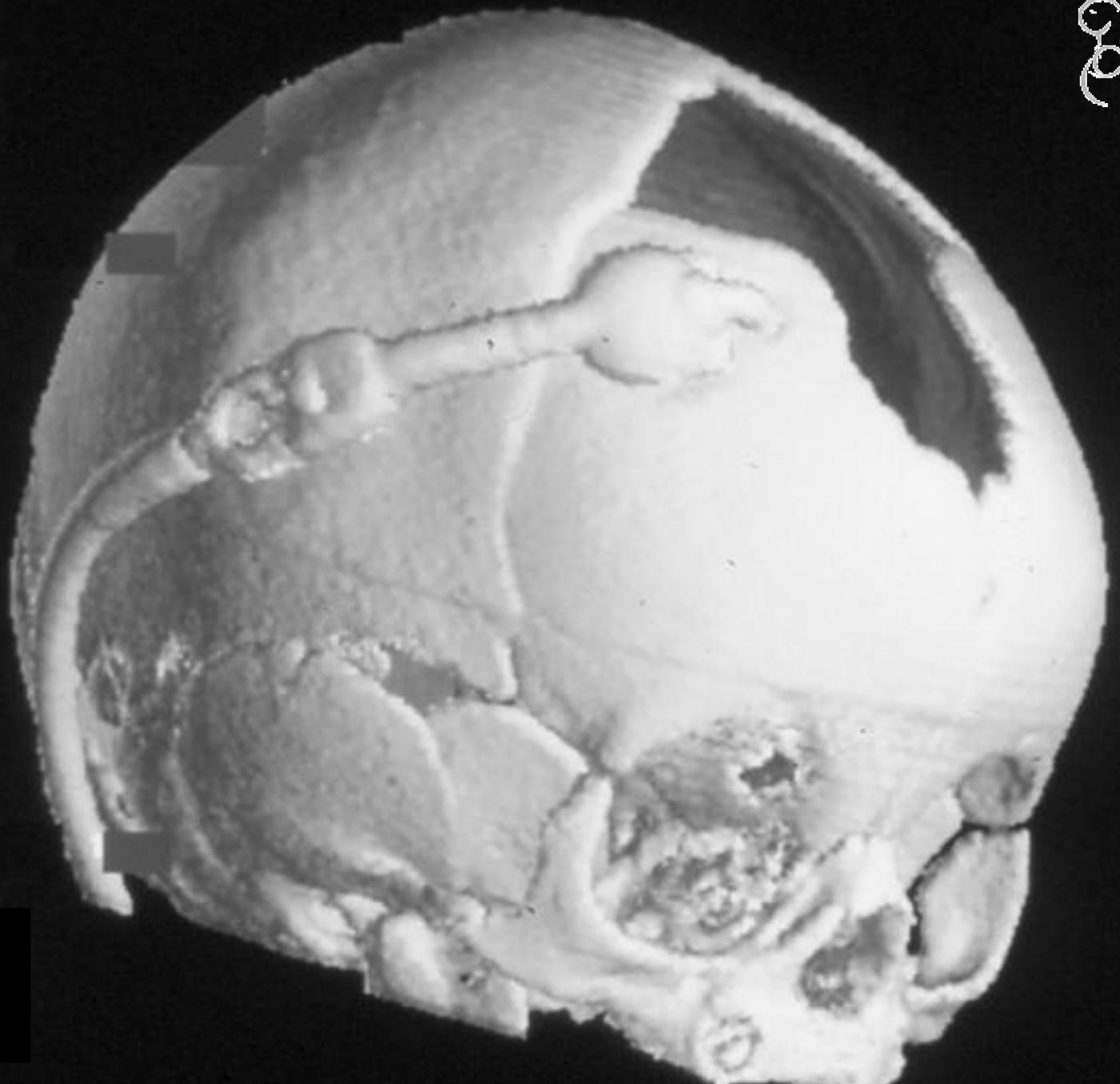
370

MultiTrace 2

CE

Kontrollierte Hypothermie nach Geburtsasphyxie





Hypothermie nach Geburtsasphyxie bei reifen Neugeborenen

Einfluss
(≥ 1)

Apgar <5 mit 10 min, oder
anhaltende Ateminsuffizienz, oder
UA*pH < 7.00, oder BE ≥ 16 mmol/L

+

Klin. Zeichen der
Enzephalopathie

+

Pathol. EEG /
a EEG ≥ 30 min

randomisiert
mit ≤ 5,5 Std

Hypothermie 34°, 3 Tage, Morphin,
pCO₂ bei beatmeten Kindern im
Bereich 40-60 mmHg halten

VS

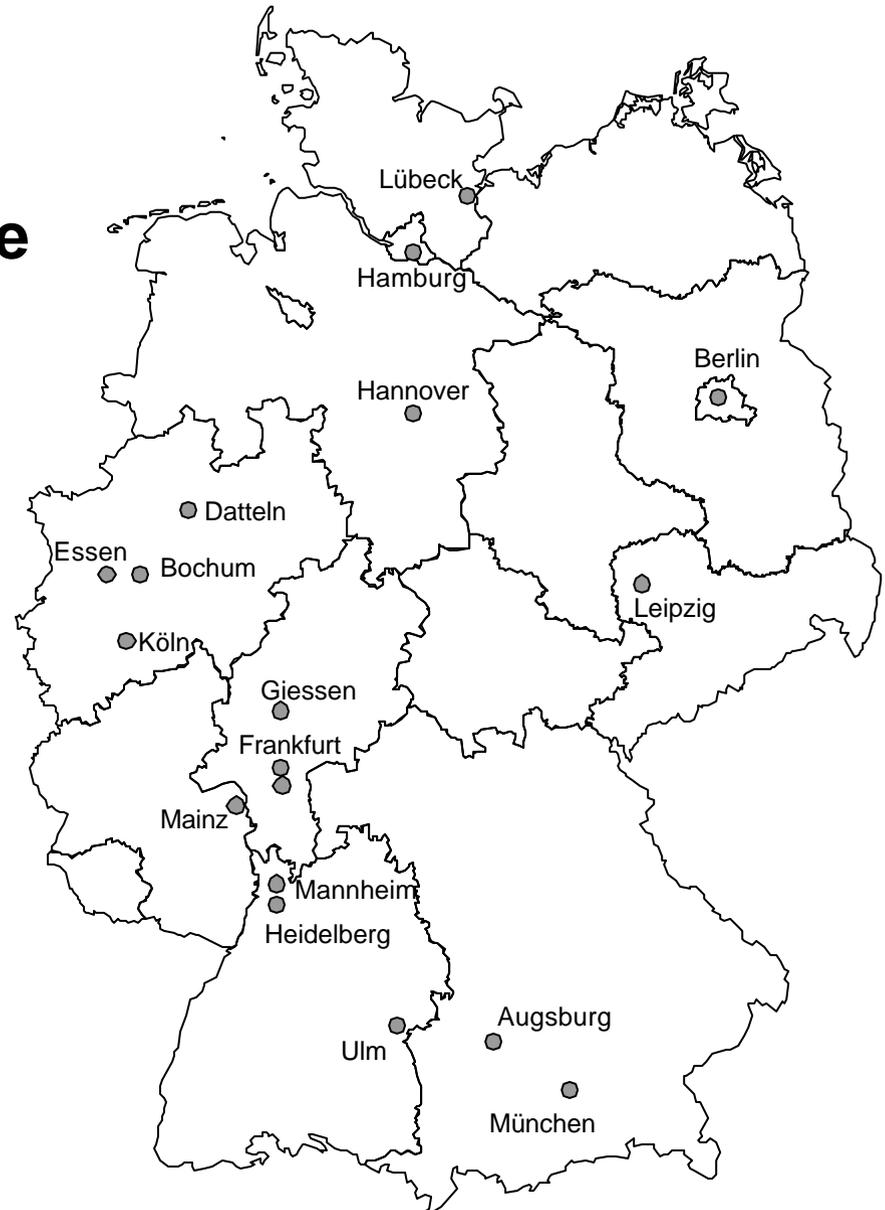
Keine Hypothermie, Fieber vermeiden,
Morphin, pCO₂ bei beatmeten Kindern
im Bereich 40-60 mmHg halten

Endpunkte

- Mit 7 Tagen: Lebt ja / nein, Thompson score, Schädel - Sonographie
- Mit 6 Monaten: Lebt ja / nein, Entwicklung, Neurostatus
- Mit 12 Monaten: Eltern - Fragebogen (R-PDQ)
- Mit 18 Monaten: Körpermaße, Griffiths Skalen motorisch / sozial / Hören / Sehen / Handlung / Gesamt-EQ; Palisano motorische Behinderung (1-9)

Multicenterstudie 2003-5

Kontrollierte Hypothermie zur Verminderung der ZNS-Schädigung nach schwerer Geburtsasphyxie



**15 universitäre,
3 nichtuniversitäre
Prüfzentren,
Studienzentrale
Innsbruck**

3. Wo sehen Sie für die Zukunft besonderen Forschungsbedarf?

Obladen: Im Bereich der Notfallversorgung (z.B. beste Wiederbelebungstechnik bei der Geburt), der optimalen Sauerstoffversorgung von Frühgeborenen, der Verhinderung von Gehirnschäden bei Frühgeborenen und im Bereich tradierter Pflorgetechniken (Stichwort "sanfte" Pflege). Um Studien zur Verminderung der Gehirnschädigung durchführen zu können, müssen auch Messinstrumente (Untersuchungsverfahren) entwickelt werden, die es erlauben, Gehirnschädigungen frühzeitiger und zuverlässiger zu erkennen als heute möglich. Der Zulassungsforschung für off-label-Medikamente messe ich demgegenüber eine untergeordnete Bedeutung zu.

Frage 4: Off-label-use bei Neugeborenen, Charité 2004

Gruppe	%	Beispiele
Nicht zugelassen, keine Studien	< 2	Erythromycin, Flutide-Inhalation, Ganciclovir, Varitect
Nicht zugelassen, aber studiert	58	Aciclovir, Ambisome, Aquasol, Diflucan, Dolantin, Dobutamin, Dopamin, Indocid, Meronem, Morphin
Mit Einschränkung, zugelassen	22	Clinoleic (>28 Wo), Coffein (Ermüdung), Curosurf (>700 g), Pedeia (<34 Wo), Phenobarbital (Sgl.), Recormon (>750g), Retrovir (oral)
Zugelassen für neonat. Indikation	18	Aminopäd, Ampicillin, Claforan, Gentamycin, Piperacillin, Synagis, Vigantolette, Vancomycin

4. europäische rhEPO Multizenterstudie

rhEPO 3 x 250 IE/kg/Woche

Enterales Eisen 3 - 9 mg/kg/Tag für Transferrinsättigung 30 - 80%

rhEPO 3 x 250 IE/kg/Woche

Enterales Eisen 3 - 9 mg/kg/Tag für Transferrinsättigung 30 - 80%

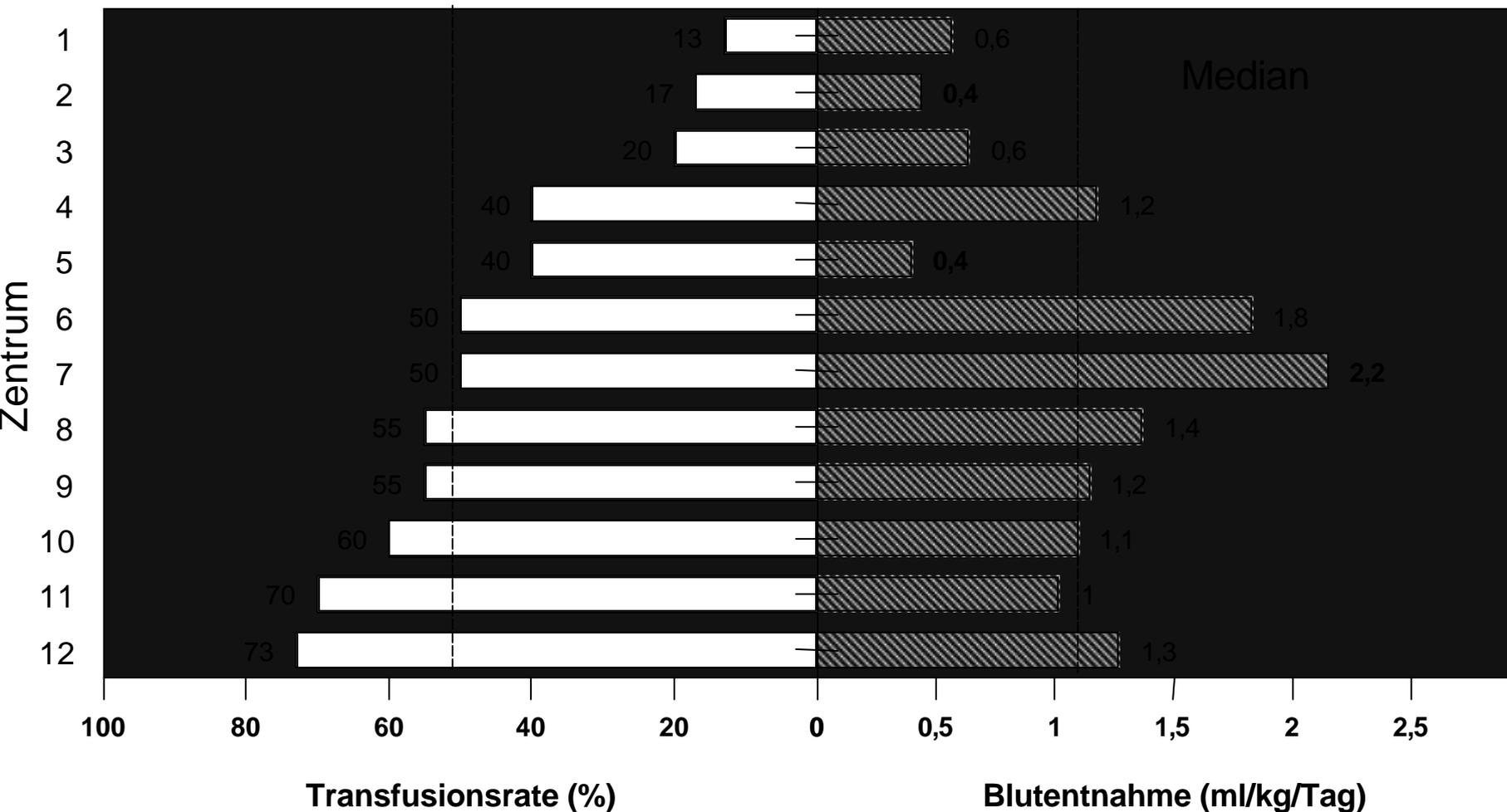
kein rhEPO

Enterales Eisen 3 - 9 mg/kg/Tag für Transferrinsättigung 30 - 80%

Nebeneffekt



Transfusionsrate und diagnostischer Blutverlust in den 12 Zentren der 4. Europ. Erythropoietinstudie



Frage 17: AMG - Änderungsbedarf seitens Gesetzgeber

§ 40 (1): Die Anwendung der GCP-Regeln muss Ausnahmen zulassen für nicht Industrie-gesponsorte Studien. Hier ist ihre Einhaltung (besonders Monitoring) nicht finanzierbar.

§ 40 (2a), 1-4: Die Aufklärung zum Umgang mit den Daten muss vereinfacht werden.

§ 40 (4), 1: Warum kann ein Arzneimittel nur untersucht werden, wenn es medizinisch indiziert ist? Die ethische Begründung für eine Studie ist doch geradezu, dass man nicht weiss, welches die bessere Option ist.

§ 41 (2): Hinzufügen einer Notfall-Indikation mit nachgeholter Einwilligung für Minderjährige analog §41 (1) Satz 4.

10. Welche wichtige Forschungsvorhaben können derzeit aufgrund von Schutzstandards oder aus anderen Gründen nicht verfolgt werden? Gibt es alternative Wege, die gewünschten Erkenntnisse zu erlangen?

Obladen: Der gesamte Bereich der Notfallversorgung (z.B. Reanimation mit Maske und Beutel, mit Sauerstoff oder Luft, kreislaufwirksame Medikamente oder Volumenzufuhr) bleibt seit langem unbearbeitet. Ausserdem praktisch alle Fragen, an denen die Industrie kein Interesse hat. Erleichterungswege wären Orphan-Drug status, verlängerter Patentschutz und "putative", nachgeholte Einwilligung analog zu AMG § 41, Satz 1, Absatz 4. Defizite der klinischen Forschung an Neugeborenen müssten analysiert und durch gezielte Forschungsförderung behoben werden. Grosse Multicenterstudien sind durch die GCP-Richtlinien sehr teuer geworden und -jedenfalls in Deutschland- an Neugeborenen nicht mehr durchzuführen.

8. Welche methodische Alternativen zum Goldstandard der evidenzbasierten Medizin gibt es für Ihren Forschungsbereich und wie schätzen Sie diese ein?

Obladen: Es gibt keine ernstzunehmende Alternative. Gerade bei Neugeborenen wurde Jahrhunderte lang unkontrolliert herumprobiert, was den Terminus "Ammenmärchen" generiert hat. Unkontrollierte Beobachtungsstudien, Expertenmeinungen oder Konsensusstatements haben ein beträchtliches Irrtumspotential. Gerade bei Neugeborenen hat unkontrollierter Einsatz neuer Verfahren grosse Katastrophen ausgelöst (Sauerstoff-Retinopathie, Sulfisoxazol-Kernikterus, Contergan-Dysmelie usw.). Der Fortschritt in der Neonatologie in den letzten Jahrzehnten wäre ohne den Goldstandard prospektiver, randomisierter, multizentrischer Studien nicht möglich gewesen. Kürzlich wurde eine grössere Katastrophe verhindert, als sich Dexamethason (hocheffektiv zur Entwöhnung vom Beatmungsgerät) als Auslöser schwerer Hirnschädigung erwies. Wäre die Einführung von Dexamethason unkontrolliert erfolgt, so hätten Tausende von Neugeborenen eine Hirnschädigung erlitten. Auch Metaanalysen (z.B. Cochrane Collaboration) sind nur möglich, weil es randomisierte Studien gibt.

**Klinische
Forschung**

**Labor-
Forschung**

- Finanzierung
- GCP -Richtlinien
- Markt + Zulassung
- Arzneimittelgesetz
- Steuerpflicht
- Vorteilsnahme
- BSG-B3-KR21/03R
- Impact -Faktor

