

**Protokoll**

**Teil A.**

**der 13. Sitzung der Themengruppe  
Ethik in der biowissenschaftlichen und medizinischen Forschung**

**am Montag, dem 18.04.05, von 14.00 bis 19.10 Uhr  
im Sitzungssaal PLH 2.501 (Paul-Löbe-Haus)**

**Moderation: SV Dr. Sigrid Graumann**

**Tagesordnung**

**Teil A.**

<b>Tagesordnungspunkt 1 Expertengespräch „Forschung an besonders verletzlichen Probanden- und Patientengruppen“</b>	<b>Seite 3</b>
<b>Verzeichnis der Anlagen</b>	<b>Seite 42</b>

**Teil B.  
(nichtöffentlich)**

**Tagesordnungspunkt 2  
Auswertung des Expertengesprächs**

**Tagesordnungspunkt 3  
Festlegung von Themen und Autoren von Berichtsteilen**

**Verzeichnis der Anlagen**

### **Anwesende Mitglieder:**

SV Rainer Beckmann  
SV Prof. Dr. Bärbel Friedrich  
SV Prof. Dr. Wilfried Härle  
SV Dr. Sigrid Graumann  
SV Prof. Dr. Eberhard Klaschik  
SV Prof. Dr. Reinhard Merkel  
SV Prof. Dr. Dietmar Mieth  
Abg. Thomas Rachel  
SV Prof. Dr. Dr. Heiner Raspe  
Abg. René Rösper  
Abg. Dr. Marlies Volkmer  
Abg. Dr. Wolfgang Wodarg  
SV Dr. Michael Wunder

### **Anwesende Expertinnen und Experten:**

- *Prof. Dr. Joachim Dudenhausen* (Frauenheilkunde und Geburtshilfe)  
Direktor der Klinik für Geburtsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum/  
Campus Benjamin Franklin
- *Prof. Dr. Lothar Engelmann* (Notfallmedizin)  
Sprecher Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin, Zentrum für Innere  
Medizin, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Abteilung für Intensivmedizin Universität Leipzig
- *Prof. Dr. Ulrich Hegerl* (Psychiatrie)  
Sprecher des Kompetenznetzes Depression und Suizidalität, Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-  
Universität München
- *Prof. Dr. Isabella Heuser* (Demenzforschung)  
Klinikdirektorin und Projektleiterin im Kompetenznetz Demenzen, Klinik und Hochschulambulanz für Psychi-  
atrie und Psychotherapie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin
- *Prof. Dr. Michael Obladen* (Neonatologie)  
Direktor der Klinik für Neonatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum/ Campus  
Benjamin Franklin
- *Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen* (Forschung von Nichtärzten)  
Direktor des Instituts Klinische Psychologie und Psychotherapie der Technischen Universität Dresden sowie  
Leiter der Institutsambulanz und Tagesklinik für Psychotherapie der TU Dresden GmbH
- *Prof. Dr. Fred Zepp* (Pädiatrie)  
Sprecher des Pädiatrischen Netzwerkes, Leiter der Kinderklinik der Universität Mainz

Beginn der Sitzung um 14.00 Uhr.

### **Tagesordnungspunkt 1**

#### **Expertengespräch „Forschung an besonders verletzlichen Probanden- und Patientengruppen“**

Zu TOP 1 liegen folgende Unterlagen vor:

- Tischvorlage: Fragenkatalog (Anlage Nr. 1)
- Tischvorlage: Eingeladene Experten (Anlage Nr. 2)
- Tischvorlage: Stellungnahme Prof. Dr. Obladen (TG-For-Mat. 15/51a) (Anlage Nr. 3)
- Tischvorlage: Schriftenverzeichnis Prof. Dr. Obladen (TG-For-Mat. 15/51b) (Anlage Nr. 4)
- Tischvorlage: Stellungnahme Prof. Dr. Wittchen (TG-For-Mat. 15/52) (Anlage Nr. 5)
- Tischvorlage: Stellungnahme Prof. Dr. Engelmann (TG-For-Mat. 15/53) (Anlage Nr. 6)
- Tischvorlage: Stellungnahme Prof. Dr. Dudenhausen (TG-For-Mat. 15/54) (Anlage Nr. 7)
- Tischvorlage: Stellungnahme Prof. Dr. Zepp (TG-For-Mat. 15/55) (Anlage Nr. 8)
- Tischvorlage: Stellungnahme Prof. Dr. Heuser (TG- For-Mat. 15/56) (Anlage Nr. 9)

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Wir fangen jetzt an. Es fehlen zwar noch einige, aber ich fürchte, dass die beiden anderen Themengruppen noch tagen und noch nicht ganz fertig sind. Ich möchte Sie zu unserer heutigen Anhörung ganz herzlich begrüßen und freue mich ganz besonders, dass wir so viele kompetente Experten gewinnen konnten. Ich möchte zunächst ein paar Bemerkungen zur Arbeit der Themengruppe machen, damit Sie den Status unseres Expertengesprächs besser einordnen können. Dies hier ist die Themengruppe Ethik in der biowissenschaftlichen und medizinischen Forschung. Wir beschäftigen uns vor allem mit der medizinischen Forschung an und mit Menschen und hier mit dem Fokus auf patientenorientierter Forschung. Wir sind in der Themengruppe mit der Situation konfrontiert, dass wir in Deutschland keine einheitliche, geschlossene Gesetzgebung zu diesem Feld haben, sondern dass es zum Teil spezielle Einzelgesetze, zum Teil berufsrechtliche Regelungen und zum Teil haftungs- und allgemein zivilrechtliche Regelungen gibt. Das macht die Arbeit nicht einfach. Die Forschungssituation verändert sich permanent. Es ist auch für uns heute hier besonders wichtig zu klären, ob sich Regelungen unter Umständen verändern müssen, wenn sich die Situation verändert, auf deren Grundlagen sie in der Vergangenheit entstanden sind. Wenn man sich die Deklaration von Helsinki in der ursprünglichen Fassung ansieht, ging es vor allem um den Schutz des Lebens und der körperlichen Integrität der Patienten und Probanden. Heute stehen in einem viel stärkeren Maße Persönlichkeitsrechte, der Schutz der Privatsphäre und Ähnliches im Mittelpunkt, beispielsweise in der genetischen Forschung.

Wir haben uns besonders mit den so genannten verletzlichen Patientengruppen beschäftigt: Das erste Papier, das wir geschrieben haben, fokussiert auf die Arzneimitteltestung an Kindern. Im Mittelpunkt unseres Interesses stand anfangs vor allem der Schutz von Minderjährigen. In den Anhörungen, die wir bereits durchgeführt haben, hat sich aber immer wieder herausgestellt, dass es auch in anderen Feldern der Forschung mit verletzlichen Patientengruppen gewisse Probleme gibt, die bisher ebenfalls nicht hinreichend untersucht waren. Wir haben es zum einen auch bei Kindern und bei Minderjährigen nicht nur mit Arzneimitteltests zu tun, sondern auch mit krankheitsorientierter oder grundlagenorientierter Forschung, die nicht über das Arzneimittelgesetz (AMG) oder Medizinproduktegesetz (MPG) geregelt ist.

Und wir haben es mit anderen verletzlichen Patientengruppen zu tun, die eben nicht unbedingt zur Gruppe Minderjährigen gehören. Unsere Arbeit wurde in zwei Richtungen ausgeweitet: zum einen in die Richtung Forschung, die nicht unter AMG oder MPG fällt, und zum anderen hin zu anderen verletzlichen Patientengruppen.

Ihren Sachverstand brauchen wir ganz besonders, um herauszufinden oder besser zu verstehen, wo Probleme in der Forschung liegen, wo Sie praktisch auf Hindernisse stoßen und wo es Schutzlücken in Bezug auf den Schutz dieser ganz speziellen verletzlichen Patientengruppen gibt. Die offenen Fragen, die wir hatten und auch Fragen, die wir vertiefen wollen, haben Sie ja mit dem Fragenkatalog bekommen. Von vielen von Ihnen – da möchte ich mich auch ganz herzlich bedanken – liegen schriftliche Stellungnahmen vor. Trotzdem wollen wir jetzt jedem von Ihnen erst einmal die Gelegenheit geben, acht bis zehn Minuten zu Ihrem speziellen Bereich, zu den Problemen, die in Ihrer Disziplin, in Ihrem Fachbereich vorkommen, kurz Stellung zu nehmen und einige Punkte herauszustellen, die besonders wichtig sind. Wir werden dann intensiv nachfragen. Sie haben auch alle die Liste der eingeladenen Experten, wir machen das einfach in der Reihenfolge, es sei denn, jemand von Ihnen hat nicht so viel Zeit, dann bin ich auch gern dazu bereit, die Liste umzustellen. Dann möchte ich Herrn Prof. Dr. Zepp, den Sprecher des Pädiatrischen Netzwerkes und Leiter der Kinderklinik der Universität Mainz, bitten zu beginnen.

**Experte Prof. Dr. Fred Zepp** (vgl. hierzu auch Präsentation in Anlage Nr. 13): Ich begrüße Sie meine Damen und Herren, mein Name ist Fred Zepp. Im Rahmen der Themenstellung, die Sie heute hier bearbeiten, konzentriert sich mein Beitrag auf Kinder und Jugendliche, gemeinsam mit dem Kollegen Prof. Dr. Obladen, der ein spezielles Patientenkollektiv noch besprechen wird. Aus der Beantwortung der Fragen, die Sie geschickt haben, werde ich punktuell einige Aspekte zur Problematik der Arzneimittel- und Medikamententherapie im Kindes- und Jugendalter darstellen. Ich will darüber hinaus auch noch kurz auf das Pädiatrische Netzwerk eingehen, eine Organisation, eine Initiative des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung, die Sie schon angesprochen haben und deren akademischer Sprecher ich bin.

Die Unsicherheit in der Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter ist vor allem in den letzten fünf oder sechs Jahren in das Zentrum des Interesses gerückt. Eine Reihe von Publikationen befassen sich – in zunehmender Frequenz – mit der Thematik. Ich habe das hier ganz knapp zusammengefasst: Wir haben ein Spektrum von etwa 30-40 % Off-Label-Use<sup>1</sup> in der allgemeinen pädiatrischen Praxis. Das geht hoch – Herr Prof. Dr. Obladen wird darauf sicherlich eingehen – bis zu 90 bis 95 %, wenn wir uns mit den schwerstkranken Menschen auf den Intensivstationen, insbesondere auf den neonatologischen Intensivstationen beschäftigen. Wenn man in die Literatur schaut, ist sowohl den Ärzten – zumindest in Ausschnitten –, aber vor allem der pharmazeutischen Industrie schon lange bewusst gewesen, dass dort Probleme sind. Wir finden Haftungsausschlüsse in den Beipackzetteln von Medikamenten schon seit den sechziger Jahren. Es ist sehr wohl wahrgenommen worden, dass man dieses aus den verschiedensten Gründen nicht adäquat geprüft hat.

Was sind die wesentlichen Aspekte? Auch darauf werde ich nur kurz eingehen. Ich vermute, dass Sie sich mit dieser Frage sicher an der einen oder anderen Stelle beschäftigt haben. Es ist natürlich zum einen die Biologie, die Physiologie des Kindes und Jugendlichen, die eine Rolle dabei spielt. Es ist immer wieder zu lesen: Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Wir haben Unterschiede in der Entwicklung. Wenn wir uns vorstellen, dass sich der Mensch von einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 3000 Gramm in weniger als 16 Jahren auf ein Gewicht von etwa 60 oder 70 Kilogramm entwickelt, dann kann man sich vorstellen, welche biologischen Veränderungen da eine Rolle spielen. Ohne das vertiefen zu wollen, will ich auf

---

<sup>1</sup> Einsatz außerhalb der Zulassung.

eine sehr schöne Arbeit im New England Journal of Medicine aus dem Jahre 2003 hinweisen, in der man das hervorragend nachvollziehen kann<sup>2</sup>. Diese Arbeit hat sich damit beschäftigt, wie sich biologische Qualitäten von Kindern über das Alter ändern. Wenn man – ohne dies im Einzelnen durchgehen zu wollen – die metabolische Kapazität der Leber oder aber die Verteilung von Oberfläche und Volumen betrachtet, dann sieht man, dass wir hier dramatische Entwicklungsveränderungen haben, die nur auf eines hinweisen: Wir können die Daten aus Studien von Erwachsenen nicht einfach auf Kinder extrapolieren und auch innerhalb der Gruppe von Kindern zwischen 0 und 16 oder 18 Jahren gibt es wesentliche Unterschiede. Auch bei Kindern müssen wir einzelne Patienten- und Altersgruppen betrachten und entsprechende Prüfungen durchführen.

Ein anderes Problem in der Kinder- und Jugendheilkunde liegt darin, dass wir ein enormes Feld von seltenen Erkrankungen haben. Es gibt Erkrankungen die nur in bestimmten Altersgruppen auftreten und das führt natürlich dazu, dass es für die pharmazeutische Industrie noch weniger attraktiv ist, dort zu investieren. Aber die Fragestellungen bleiben unverändert bestehen. Eine ganze Vielzahl von Erkrankungen ist genetisch determiniert. In der Datenbank findet man mittlerweile knapp 16.000 genetisch definierte Erkrankungen, von denen ein Großteil sich im Kindes- und Jugendalter realisiert. Wir müssen die Biologie des Kindes betrachten, aber auch die speziellen Krankheitsbilder, die eine Rolle spielen. Wenn man das kleine Kollektiv der Probanden bzw. Patienten, das Kinder und Jugendlichen darstellen, betrachtet, sind sie wirtschaftlich zu wenig interessant, um sich in der Forschung widerzuspiegeln. Wir haben dann noch die ganz seltenen Erkrankungen, also so genannte *orphan diseases*, wo es noch unattraktiver wird und wo man in der Kinderheilkunde hohen Bedarf hat, Fragen zu stellen und Antworten zu suchen. Ich kann hier den Kollegen Prof. Dr. Seyberth aus Marburg noch einmal hervorheben, der sich schon in den letzten Dekaden intensiv damit beschäftigt hat und der dieses Thema immer wieder vorgetragen hat. Er hat dann Anfang 2000 die Schaffung einer Infrastruktur zur Durchführung klinischer Studien bei Kindern und Jugendlichen gefordert. Das bedeutet, geschultes Personal einzustellen, aber auch, die klinische Pharmakologie, eben die Biologie des Kindes, besser zu evaluieren. Dazu gehört natürlich auch ein Teilaspekt Grundlagenforschung. Wenn wir nicht verstehen, wie der Organismus des Kindes funktioniert und in welchen Zeitabschnitten er wie reagiert, dann können wir die Fragen, die wir stellen, auch nicht adäquat und kindgerecht beantworten. Wir glauben auch, dass man jetzt auf dem Weg ist, auf europäischer Ebene zu einer Regulation zu kommen, die dem gerecht wird, dass wir über das nationale Feld hinausgehende, möglicherweise sogar internationale Netzwerkstudien brauchen. Denn manche der Fragen bei seltenen Erkrankungen sind nicht mal in einem Land, das so ist groß wie unseres, zu klären. Ich habe beispielsweise letzte Woche eine seltene Mastozytose gesehen. Davon gibt es statistisch gesehen fünf Fälle pro Jahr in Deutschland: Eine therapeutische Frage würden wir da nie allein klären können.

Kurz zum pädiatrischen Netzwerk, weil ich auch gebeten wurde, dazu etwas zu sagen. Das pädiatrische Netzwerk ist eine Aktivität, die in die Entwicklung der Koordinierungskonzepte für klinische Studien eingebettet ist. Dies ist ein Projekt, das das Bundesministerium für Bildung und Forschung vor fünf Jahren mit dem Ziel auf den Weg gebracht hat, die Infrastruktur und Kompetenz zumindest einiger universitärer Standorte in Deutschland in der Durchführung klinischer Studien zu verbessern. Eingebettet darin hat man das pädiatrische Netzwerk, zur Verstärkung der Infrastruktur, die gezielt auf die Unterstützung der Forschung an Kindern ausgerichtet ist. Die Arbeit erfolgt zurzeit an den Standorten Mainz, Heidelberg, Freiburg, Leipzig, Münster und Köln. Ich habe die Notwendigkeit der multizentrischen Studien im Kindesalter bereits angesprochen: Eine Koordinierungszentrale zur Organisation multizentrischer Studien ist zurzeit in Mainz angesiedelt. Diese Netzwerkstruktur interagiert mit den Koordinierungszentren, sie setzt sozusagen auf diesen auf, und sie ist eingebettet in ein

---

<sup>2</sup> Keams, G. u.a. (2003), Developmental Pharmacology – Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children, New England Journal of Medicine 2003, 349, S. 1157-67.

Praxis- und Kliniknetzwerk mit Lehrkrankenhäusern. Einbezogen sind darin die Themen klinische Pharmakologie, Biometrie, Datenmanagement, Gesundheits- und Pharmaökonomie, klinische Ethnologie, zertifizierte Studienassistenten und Monitoring. Die Einbettung in die Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS) hat den Vorteil, dass man auf mehr Kompetenz zurückgreifen kann als man sonst zur Verfügung hat. Die Standorte sind über Deutschland verteilt, es gibt noch die anderen KKS-Standorte und die kooperierenden Universitäten, wir haben jetzt noch eine ganze Reihe von Lehrkrankenhäusern und über 100 teilnehmende Kinderarztpraxen in der Republik.

Es war die Frage an mich gestellt worden, was das Pädiatrische Netzwerk bisher gemacht hat. Wir haben über 100 Studien bearbeitet, viele Studien auch lokal. Präventivstudien, also Impfstoffstudien, sind etwa 10 % der Studien, die wir dort durchgeführt haben. Sehen Sie das Themengebiet der Kinderheilkunde: An jeder Stelle, wo Sie sich in die Kinderheilkunde vertiefen, werden Sie offene Fragen finden, weil wir eben auf Grund der Spezifität des kindlichen Organismus zu wenig Evidenzen, zu wenig studiengesicherte Daten zur Arzneimitteltherapie im Kindesalter haben. Das hier ist natürlich eine kleine Aktivität. Wir sind gerade zu dieser Zeit in Diskussion mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung, ob die Förderung noch einmal weiter getragen wird. Es kann nur ein Ausgangspunkt sein, denn diese kleine Aktivität von sechs Standorten, löst nicht das Problem, das wir in der Kinderheilkunde haben. Es ist aber sicherlich denkbar, die aktuelle Arbeit als Kristallisationspunkt für zukünftige Projekte anzusehen. Das ist sicherlich hilfreich. So bin ich morgen vor der europäischen Kommission eingeladen, über dieses Projekt in Brüssel zu berichten. Auf dieser Ebene will man das Projekt mit den Engländern, Franzosen, Belgiern und Holländern weiter bewegen.

Zum Änderungsbedarf, den wir aus Sicht der Kinderheilkunde sehen: Zum einen glaube ich, ist es notwendig, durch die öffentlichen Vertreter Aufklärungsarbeit zu leisten über die Notwendigkeit, klinische Studien im Kindesalter und Jugendalter durchzuführen. Ohne diese Untersuchungen werden unsere Kinder und Jugendlichen keine sichere, keine zuverlässige, keine verantwortungsvolle moderne Therapie und Diagnostik und ggf. auch Prävention erhalten. Wir sind aufgerufen, bürokratische, formale Hürden durch Gesetzesnovellierungen anzugehen. Die 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes hat wichtige Punkte angesprochen, aber gerade für die Investigator-initiierten Studien<sup>3</sup> stellt sich ein Riesenproblem bei Übernahme der Sponsorenfunktion z.B. von Universitäten und Kliniken, da diese die Sponsorenfunktion im ganzen Umfang gar nicht erfüllen können. In der Form, in der das AMG jetzt auf den Weg gebracht wurde, wird das Gesetz im Prinzip in wesentlichen Feldern zu einer Einschränkung oder zu einer Verhinderung von nicht kommerziell interessanter Forschung mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten an den Universitäten führen. Wir sind der Meinung, dass die pharmazeutische Industrie – ähnlich wie in den USA – aufgefordert werden muss, Fragestellungen, die pädiatrisch interessant sind aktiv anzugehen. Das müsste mal angepackt werden, beispielsweise über Auflagen zur Arzneimittelzulassung oder ggf. durch andere Anreize, z. B. indem man – wie man es in den USA gemacht hat –, Patentverlängerungen gibt. Wir glauben, dass auch die Kostenträger, die Krankenkassen, einen Beitrag leisten müssen, die sich ja bisher standhaft weigern, dort aktiv zu werden. Denn mit einer Verbesserung von Diagnostik und Therapie wird langfristig auch ein Gewinn für das Gesundheitswesen zu erzielen sein. Investigator-initiierte Studien, Therapieoptimierungsstudien sind lebenswichtig für den Fortschritt in der Heilkunde. Hier ist im Augenblick eine ganze Reihe von rechtlichen Regelungen in Kraft, die dieses verzögern oder verhindern. Ich habe die Sponsorenfunktion schon angesprochen.

Pharmakovigilanz ist ein Thema, das uns noch interessiert, das in Deutschland auch nicht adäquat gelöst ist. Wichtig ist es eben jetzt, die europäische Initiative mit zu tragen, ein pädiatrisches Netzwerk zu bauen und die Durchführung von multizentrischen klinischen Studien im Kindes- und Jugendalter auf den Weg zu bringen. Mein letztes Dia ist ein Appell: Klini-

---

<sup>3</sup> Das sind in der Regel so genannte nicht-kommerzielle Studien.

sche Studien sind aus Sicht der Pädiatrie unverzichtbar, denn wir sind überzeugt, dass auch Kinder einen ethischen Anspruch darauf haben, Arzneimittel zu erhalten, die sich als entsprechend sicher und wirksam erwiesen haben, einen Anspruch auf eine Behandlung mit den besten zur Verfügung stehenden Medikamenten und vor allem auf Teilnahme am Fortschritt der Medizin. Vielen Dank.

**Experte Prof. Dr. Michael Obladen** (vgl. hierzu auch Präsentation in Anlage Nr. 14): Guten Tag meine Damen und Herren. Mein Name ist Michael Obladen. Ich leite die Neonatologie am Virchow-Klinikum und am Klinikum Benjamin Franklin hier in Berlin. Die Neonatologie ist ein Fachgebiet, das angesiedelt ist zwischen der Kinderheilkunde und der Geburtsmedizin, das sich also mit dem kranken Neugeborenen beschäftigt, vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 28. Lebensstag. Das scheint ein relativ kleines Gebiet zu sein, ist aber tatsächlich, weil jedes zehnte Neugeborene nach der Geburt medizinische Hilfe braucht, ein ziemlich aktives Feld. In dieser Zeit spielt sich ungefähr die Hälfte der Säuglingssterblichkeit ab und knapp die Hälfte aller frühkindlichen Behinderungen entstehen. Nachdem Herr Prof. Dr. Zepp schon wesentliche, allgemeine Prinzipien erklärt hat und ich Ihnen auch schon die meisten Fragen schriftlich beantwortet habe, möchte ich nun versuchen, Ihnen erst einmal zwei Forschungsprojekte praktisch darzustellen, damit man einfach einmal das auf den Tisch legt, was da ist: Warum wird denn da überhaupt geforscht, was ist das für eine Sache? Ich möchte zwei herausgreifen aus den fünf Studien, von denen ich denke, dass sie in den letzten 15 Jahren die meisten Fortschritte für die Neugeborenen gebracht haben.

Hier sind fünf Studien aufgezeichnet, an denen wir beteiligt waren, mehr oder minder. In einer waren wir die Studienzentrale, in einer sind wir im Steuerungskomitee. „Curosurf“ war eine Studie, die wurde von Stockholm aus als Investigator-initiierte Studie, d. h. ohne Firma gemacht. In dieser Studie wurde der Ersatz der oberflächenaktiven Substanz in der Lunge entwickelt, jener Substanz, die bei den Frühgeborenen nicht da ist und die überhaupt erlaubt, dass die Kinder atmen können. Das ist schon vor ungefähr 12 oder 13 Jahren gewesen, das überspringe ich also. „Pedia“ [Ibuprofen] ist ein Medikament, das zum Verschluss der Kurzschlussverbindung zwischen der Lungenschlagader und der Körperschlagader dient. Das geht bei den Frühgeborenen schlecht nach der Geburt und man muss ihnen dabei ein bisschen helfen. Die IVH-Drainage-Studie ist eine Studie, die zurzeit von Holland aus geplant wird: Soll man bei einer ausgedehnten Hirnmassenblutung in einem relativ frühem Stadium einen operativen Eingriff machen, um die Entwicklung weiterer Hirnschädigungen zu verhindern, oder soll man lieber den Spontanverlauf eine Weile abwarten. „Frühe versus späte Intervention“ war eine Studie, in der es darum ging, den Frühgeborenen beizubringen, selber Blut zu bilden. Denn zu dem Zeitpunkt, zu dem beim Frühgeborenen die Spontanatmung einzusetzen beginnt, findet noch keine ausreichende Blutbildung statt.

Ich möchte Ihnen zur „Recormon“-Studie und „Hypothermie“-Studie einiges zeigen. Die „Hypothermie“-Studie läuft zurzeit und zwar folgendermaßen: Manche Kinder haben schweren Sauerstoffmangel bei der Geburt oder Blutung oder Schock und ihr Gehirn ist unterversorgt worden. Bis jetzt sieht man dem, was dann passiert, mehr oder minder passiv zu. Der größte Teil des Schadens am Gehirn entsteht aber in den Stunden oder Tagen danach, wenn der Stoffwechsel am Gehirn arbeitet und wenn die angeschlagene Gehirnzelle durch Entzündungsfaktoren noch überrollt wird und langsam oder auch schnell stirbt. In dieser Studie werden Kinder von mehr als 36 Wochen untersucht, die bestimmte Eintrittskriterien haben. Sie werden therapeutisch gekühlt, um den Stoffwechsel in ihrem Gehirn herunterzufahren. Sie werden auf 34 °C gekühlt, über eine Kühlmasse. Das ist die Intervention. Die Kontrollgruppe wird nicht gekühlt. Dann schaut man, wie viele überleben, wie viele kurzfristig oder langfristig eine Gehirnschädigung haben und wie schwer die Gehirnschädigung ist. Also das ist die Intervention: drei Tage Kühlung. Das geht natürlich nur, wenn man die Kinder ruhig stellt. Das muss man bei den Kindern ohnehin meist machen, weil ein sol-

ches Kind, das einen so schweren Sauerstoffmangel gehabt hat, meistens ohnehin sehr schwer krank ist.

Hier sehen Sie ein solches Kind, das wir letzte Woche gehabt haben. Es ist inzwischen von der Beatmungsmaschine abgenommen worden. Es kam aus einer externen Klinik, es hat eine sehr schwere Übersäuerung gehabt, schweren Sauerstoffmangel, es hat gekrampft, es hatte eine flache EEG-Kurve. Das ist das Aggregat, das die Kühlmasse kühlt, auf der das Kind jetzt liegt. Das Kind wird nun drei Tage in eine Art Schlaf versetzt, ähnlich wie man das bei den Herz-Lungen-Operationen in der Anästhesiologie schon seit langem macht. Das ist das Studienprotokoll mit den Eintrittskriterien: entweder ein schlechter APGAR oder anhaltende Ateminsuffizienz oder sehr niedriger pH oder ein hohes Basendefizit plus klinische Zeichen der Enzephalopathie plus pathologisches EEG über mindestens 30 Minuten. Dann geht diese Unterkühlung los. In der Kontrollgruppe wird nicht unterkühlt, aber es wird natürlich sehr sorgfältig aufgepasst, dass diese Kinder nicht aus Versehen überwärmt werden. Es wird der pCO<sub>2</sub>-Wert bei den Kindern – die Kohlensäureüberspannung – im optimalen Bereich gehalten und dann hat man verschiedene klinische Endpunkte: bei sieben Tagen, sechs Monaten, zwölf Monaten, 18 Monaten. Es geht letztlich darum, zu vermessen, wie viele von den Kindern einen Hirnschaden haben, wie schwer der Hirnschaden ist bzw. wie gut es gelingt, ihn zu vermeiden.

Dieses Bild zeigt ein solches Kind mit ungefähr 18 Monaten. Sie sehen, es macht einen ganz fröhlichen und konzentrierten Eindruck, aber es hat eine spastische Diplegie, die Beine sind überkreuzt, es hat also eine Cerebralparese und wenn man sich das Computertomogramm ansieht, merkt man doch, dass eine nicht unbeträchtliche Gehirnatrophie mit Erweiterung der Gehirnräume da ist. So viel zu einer Studie, in die wir zurzeit sehr viel Hoffnung setzen. Es gibt eine weitere, damit konkurrierende Studie, die vor ein paar Monaten publiziert worden ist. Dort hat man aber nicht den Gesamtkörper gekühlt, sondern selektiv über eine Kappe den Kopf. Die beiden Studienzentralen – die Studienzentrale für die Kopfkühlung in Australien und die für die Ganzkörperkühlung in Österreich – stehen in enger Abstimmung miteinander und haben die Protokolle auch so gut miteinander abgestimmt, dass man die beiden Studien miteinander vergleichen kann. In Deutschland machen 15 universitäre und drei nichtuniversitäre Prüfzentren an den Studien zur kontrollierten Hypothermie nach Asphyxie mit. Die Studienzentrale ist in Innsbruck, und wir sind sehr gespannt, wohin es geht.

Sie interessieren sich natürlich nicht im Wesentlichen für physikalische Intervention, das ist etwas, was man außerhalb des AMG machen kann, deswegen können wir an der Studie auch relativ leicht teilnehmen. Sie interessieren sich ja für Medikamentenstudien. Da sieht es bei uns sehr viel problematischer aus. Herr Prof. Dr. Zepp hat ja dazu schon einiges gesagt. Das möchte ich etwas erweitern. Im Bereich der Neonatologie werden Medikamente verwendet, die für Neugeborene nicht zugelassen sind, das weiß ja jeder. Ich habe es für das letzte Jahr für unsere Abteilung ausgerechnet. Das ist jetzt praktisch unser Gebrauch von Medikamenten: Weniger als 2% unserer Medikamenteneinsätze betrifft Medikamente, die überhaupt nicht studiert sind an Neugeborenen und für die es eine Art Überzeugungswissen gibt, dass es vielleicht irgendetwas nützt. Solches Wissen wird abgeleitet von der Behandlung anderer Patienten, z.B. geht die Erythropoetin-Therapie bei Frühgeborenen u. a. auf Erfahrungen mit knochenmarkstransplantierten Patienten zurück. Zur CMV-Virusbehandlung gibt es z. B. null Studien bei Neu- und Frühgeborenen. Man macht es eben so wie bei Knochenmarkstransplantierten und denkt: Vielleicht wird es ja auch etwas nützen. Das ist ein sehr kleiner Teil, wo einfach gar keine Erkenntnis vorhanden ist. Ein viel, viel größerer Teil, – nämlich 58 % des Einsatzes – betrifft Medikamente, für die es sehr wohl Studien an Neugeborenen gibt, die aber aus irgendwelchen Gründen für Neugeborene in Deutschland nicht zugelassen sind. Das sind zum Teil Antibiotika, Schmerzmittel, Kreislaufmittel usw. Also da ist man nicht im luftleeren Raum, sondern da kann man zumindest die Studien lesen – zum Teil über Cochrane-Metaanalysen –, so dass man zum Teil eine recht gute Datenanalyse hat. Eine dritte Gruppe, die 22 % ausmacht, sind Medikamente, die zugelassen sind, aber



eben nicht für die Indikation, für die wir sie brauchen. So ist das Coffein zugelassen zur Behandlung von Ermüdungszuständen, nicht aber zur Behandlung von Atemstillständen bei Frühgeborenen. Das ist aber die breiteste Indikation. Es gibt aber für Behandlungen von Atemstillständen mit Coffein riesenhafte Mengen von Studien. Das Medikament ist sicher, es ist wirksam, es ist seit Jahrzehnten üblich zu verwenden, es kostet auch nur Pfennige. Es wäre völlig absurd, für Coffein bezüglich der Atemstillstände bei Frühgeborenen jetzt eine Zulassungsstudie vorzuschlagen. Dies würde ja letztlich nicht dazu führen, dass man mehr Erkenntnisse hätte, sondern nur dazu, dass es hinterher nicht mehr Pfennige kostet, sondern vielleicht 200 Euro pro Ampulle. Man muss natürlich auch wissen, dass die Zulassung nicht unbedingt jedes Medikament besser macht, aber allemal teurer. Auch sehr hochwirksame Medikamente, wie z.B. „Curosurf“, das vorhin schon einmal genannt wurde und die Lungenbelüftung erlaubt, sind nicht für alle Gruppe von Frühgeborenen zugelassen. Gerade für die Aller kleinsten, die es am bittersten nötig haben, ist es aus irgendwelchen Gründen nicht zugelassen. Ganze 18 % des Medikamenteneinsatzes in meiner Abteilung betreffen Medikamente, die sowohl für die Altersgruppe als auch für die Indikation, für die wir es nehmen, eine Zulassung haben.

Ich möchte Ihnen eine Medikamentenstudie zeigen, an der wir selbst mitgewirkt haben. Wer es genau wissen möchte: ich habe auch die Sonderdrucke von drei multizentrischen europäischen Studien, das ist die Erythropoetin-Studie. Ein Frühgeborenes kann aus verschiedenen Gründen kein Blut bilden: Das Kind bildet selbst kein Blutbildungshormon, es hat zu wenig Eisen, es wächst riesenhaft, dadurch verdünnt das Blut sich. Es verdünnt sich weiter dadurch, dass gewisse Diagnostik gemacht wird. Selbst bei miniaturisierten Laborproben von minimalem Volumen ist die Entnahme von einigen Millilitern Blut für ein Frühgeborenes ein ziemlicher Aderlass. Noch dazu leben beim Frühgeborenen die roten Blutkörperchen kürzer als die von Erwachsenen. Dieses zeigt eines unserer vier Protokolle, die wir gemacht haben mit Erythropoetin (EPO). Das ist übrigens auch das Hormon, das unsere Radfahrer gerne nehmen, um sich für die Tour de France in bessere Form zu bringen. Wir haben hier drei Gruppen gebildet: frühes EPO vom Lebenstag drei an, spätes EPO vom Lebenstag 14 an und dann eine Kontrollgruppe, die kein EPO bekommen hat. Da man EPO schmerzhaft in den Oberschenkel spritzen muss, subkutan oder intramuskulär, war natürlich in der Kontrollgruppe keine Placebogabe möglich. Um das Kind in der Kontrollgruppe weitgehend zu schonen, haben wir eine trickreiche Methode entwickelt, die in diesen Publikationen genau geschildert ist. Wir haben in der Kontrollgruppe eine Täuschungsprozedur für das Team durchgeführt: Wir hatten einen so genannten Dosing-Investigator, der nicht zum Behandlungsteam und nicht zum Studienteam gehörte. Der ging in das Zimmer des Kindes, hat die Tür zugeschlossen, blieb darin fünf Minuten, hat ein Pflaster auf den Oberschenkel geklebt und ging dann wieder heraus. Das Team wusste nicht, ob das Kind EPO bekommen hat oder nicht. Dadurch war es möglich, den Doppel-Blind-Charakter der Studie zu bewahren und trotzdem der Kontrollgruppe nicht schmerzhaft Kochsalz als Placebo subkutan zu spritzen. Das würde bei einem 700 g-Kind nicht wirklich in Frage kommen. Es ist herausgekommen, dass der frühe Einsatz von EPO deutlich wirksamer ist als der späte Einsatz. Wie meistens hat man auch aus dieser Studie im Nebeneffekt eine Erkenntnis gewonnen, die ich Ihnen einmal zeigen will. Das sind 12 Zentren aus der Vierten Europäischen Multicenterstudie und auf der linken Seite ist dargestellt, wie die zentrumsspezifische Transfusionsrate ist. Die schwankt zwischen 13 % und 73 %. Und auf der rechten Seite ist aufgemalt – das hatten wir natürlich ganz genau aufgeschrieben – wie viel Blutverlust die Kinder für die Diagnostik im Labor hatten. Da gibt es riesenhafte Unterschiede: Es gibt Zentren, da wird pro Tag 0,4 ml pro Kilogramm Körpergewicht Blut abgezapft, und es gibt Zentren, da werden pro Tag 2,2 ml pro Kilogramm abgezapft. Ein riesenhafter Unterschied, der letztlich dazu geführt hat, dass man sehr viel Sensibilität entwickelt hat, für strenge diagnostische Indikationen und für die Entwicklung neuer Ultraminiatur-Verfahren zur Blutuntersuchung in den Laboren, damit den Frühgeborenen nicht soviel Blut abgenommen werden muss.

Sie hatten in Frage 17 gefragt, was ich meine, was am AMG geändert werden sollte. Ich denke, das AMG muss grundsätzlich von Geist und Inhalt her geändert werden, wenn Neugeborene überhaupt Zugang bekommen sollen zum wissenschaftlichen Fortschritt in unserem Land. Bereits die Sprache des Arzneimittelgesetzes zeigt, dass es ganz und gar darauf abstellt, das Kind vor den möglichen Gefährdungen durch Forschung zu bewahren und dass es überhaupt nicht darauf zielt, das Kind an den Fortschritten, an den Segnungen der Forschung teilnehmen zu lassen. Erstens: § 40 Abs. 1 AMG fordert mit Verweis auf Art. 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG die Einhaltung der Regeln über die gute klinische Praxis (ICH-GCP-Leitlinien). Diese können im Rahmen einer Investigator-initiierten Studie selbstverständlich nicht eingehalten werden. Das kann vielleicht eine Firma machen, ein einzelner Forscher aber wird das nicht hinbekommen. Die strenge Anwendung der GCP-Regeln bedeutet, dass es jedenfalls für den Bereich, den ich hier vertrete, von einzelnen Kliniken oder einzelnen Klinikapotheken gesteuerte Multicenterstudien nicht geben kann.

Zweitens: § 40 Abs. 2 a AMG – die Aufklärung zum Umgang mit den Daten – ist völlig unakzeptabel. Allein der Teil zum Datenschutz und zur Pseudonomisierung, der vom Gesetz nun vorgeschrieben ist, umfasst fast eine Seite Text. Möglicherweise versteht der normale Bürger diesen Text außerdem nicht. Dieser Aufklärungstext erinnert ja ein wenig an die Texte, die wir aus Kaufverträgen von Gebrauchtfahrzeugen und von Versicherungsverträgen kennen. Das macht die Leute so misstrauisch, dass von ihnen, allein wenn sie diese Datenschutzpassagen lesen, eine Teilnahme eigentlich nicht mehr zu erwarten ist. Ich persönlich habe auch im § 40 Abs. 4 Nr. 1 AMG nicht verstanden, warum ein Arzneimittel nur dann beforscht werden darf, wenn es medizinisch indiziert ist. Denn genau dann, wenn ich weiß, dass es medizinisch indiziert ist, muss ich es ja nicht mehr beforschen. Die ethische Begründung einer Studie ist doch geradezu, dass ich in dem Dilemma bin, zwischen zwei verschiedenen Optionen wählen zu müssen, ohne zu wissen, welche für den Patienten die bessere ist. Nur dann darf ich doch eine Studie machen. § 41 Abs. 2 AMG ist eine absolute Katastrophe, denn für die Kinder gibt es nicht den Passus, im Notfall erst einmal die Intervention zu machen und hinterher die Einwilligung der Eltern für die Teilnahme des Kindes an einer kontrollierten Studie einzuholen. Insofern kann ich den gesamten Bereich des Notfallmedizinischen – z.B. ob ich bei der Geburt, wenn ein Kind nicht richtig atmet, mit Sauerstoff reanimiere oder mit Luft, also ganz wichtige Fragen – nicht erforschen. Ich müsste es nämlich erst einmal machen: Ich kann ja nicht drei oder vier Stunden warten, bis die Frau aus der Narkose aufwacht. Ich könnte eine solche Studie nur machen, wenn ich die Einwilligung der Eltern hinterher nachholen könnte. Wenn sie diese dann nicht geben, könnte ich das Kind eben nicht weiter in der Studie belassen. Eine so genannte aufgeschobene Einwilligung erlaubt uns aber § 41 Abs. 2 nicht, und die bräuchten wir ganz dringend, um den Notfallindikationsbereich überhaupt bearbeiten zu können.

Meine Damen und Herren, in Deutschland findet sehr wenig Forschung für Neugeborene statt. Ich habe Ihnen anhand von zwei Beispielen gezeigt, wie schwierig das ist. In meiner Klinik arbeiten etwas mehr als 20 wissenschaftlich aktive Mitarbeiter. Höchstens ein oder zwei sind naiv genug, sich mit klinischer Forschung überhaupt zu beschäftigen. Die meisten machen etwas Schläueres, obwohl für die klinische Forschung eigentlich ein Riesengebiet da wäre, das man bearbeiten müsste. Aber die Leute sind intelligent, sie haben gelernt, dass sie besser im Labor forschen und besser nicht am Patienten. Warum? Einerseits, weil trotz vielfacher Lippenbekenntnisse die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Bundesministerium für Bildung und Forschung die klinische Forschung – jedenfalls an Neugeborenen – nicht fördert. Es gibt seit Jahrzehnten immer nur Lippenbekenntnisse, aber die klinische Forschung wird nicht gefördert. Zweitens: Die ICH-GCP-Leitlinien machen eine Forschung durch den Investigator fast unmöglich. Drittens: Angesichts des ganz kleinen Marktes, der sich hinterher eröffnet, müssen die Firmen natürlich rechnen: Was muss ich im Lichte der GCP-Leitlinien in die Zulassung eines Medikamentes hineinstecken? Was kann ich damit nachher verdienen? Da liegt ein Missverhältnis vor, das die Firmen davon abhalten wird, solche Sachen für Neugeborene zu studieren.

Das AMG habe ich ja schon einmal gestreift. Da sind Hürden enthalten, die das Durchführen einer Studie maximal erschweren. Wir hatten eine ganz unselige Debatte in den letzten zwei Jahren, ob man überhaupt Geld von einer Firma annehmen darf, für eine klinische Forschung, oder ob man da nicht steuerpflichtig wird bzw. sich nicht der Steuerhinterziehung schuldig macht. Das hat auch wiederum eine ganze Reihe von Leuten abgeschreckt. Die wurden mit Strafe bedroht. Im Deutschen Ärzteblatt fand eine monatelange Diskussion darüber statt, ob es Bestechung oder Vorteilsannahme ist, wenn man eine Studie von einer Firma finanzieren lässt. Ist es eine Dienstpflicht oder ist es eine strafbare Handlung? Das war auch eine Diskussion, die alles andere als hilfreich war. Wir hatten dazu die wunderbare Entscheidung des Bundessozialgerichtes, dass eine Krankenkasse den gesamten stationären Aufenthalt eines Patienten nicht bezahlen muss, wenn dieser Patient in irgendeiner Studie mit einem nicht zugelassenen Medikament gewesen ist, selbst wenn diese Studie nicht im Vordergrund der Gesamtbehandlung gestanden hat. Das war absolut nicht hilfreich, und die Diskussion über diese Entscheidung war noch viel weniger hilfreich. *Last not least*, ich habe ja gesagt, dass die Mitarbeiter intelligent sind. Die bekommen natürlich heraus: Wenn sie an einer klinischen Multicenterstudie teilnehmen, dann bekommen sie nachher eine Fußnote von 44 oder von 200 Teilnehmern an dieser Multicenterstudie in einer Publikation, die den Impactfaktor von 1,8 oder 2,5 hat. Wenn sie aber die Zeit, die sie da hineinstecken, im Labor investieren mit irgendeinem Grundlagenprojekt, dann bekommen sie eine Autorschaft von vier oder fünf Autoren in einem hochkarätigen Journal und bekommen dann fünf oder sechs Impactpunkte für den Artikel heraus. Das ist etwas, was für ihre Karriere sehr viel förderlicher ist, als wenn sie ihre Energie mit klinischer Forschung vergeuden. Es tut mir leid, dass ich so eine defätistische Bemerkung machen muss, aber das ist die Realität. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Vielen herzlichen Dank. Dann kommt jetzt Herr Prof. Dr. Dudenhausen.

**Experte Prof. Dr. Joachim Dudenhausen:** Guten Tag, mein Name ist Joachim Dudenhausen, ich bin der Geburtsmediziner im Virchow-Klinikum und im Benjamin-Franklin-Klinikum. Ich bin Frauenarzt und beschäftige mich seit nahezu 30 Jahren sowohl wissenschaftlich als auch in der Krankenversorgung ausschließlich mit Geburtshilfe oder Geburtsmedizin. Ich spreche zum Thema Forschung an Schwangeren. Ich rede dabei über eine Gruppe von 720.000 Gebärenden in Deutschland pro Jahr, wobei etwa bei 24 oder 25 % eine medikamentöse oder auch operative Behandlung des Fötus oder der Mutter während der Schwangerschaft stattfindet. Ein großer Teil dieser Therapien ist nach Gesichtspunkten der Evidenzbasierten Medizin (EbM) vielleicht als Level 4 einzustufen. Wir befinden uns im Rahmen der Forschung bei Schwangeren in dem Dilemma, dass der therapeutische Nutzen und das therapeutische Risiko nicht nur die Mutter, sondern zwei Persönlichkeiten trifft, nämlich Mutter und Kind, und dass die Allgemeinheit – und das bezieht die Schwangeren natürlich mit ein – sich auch von seit Jahrzehnten bewährten Medikamenten zurückziehen. Sie wollen sich neuen Ansätzen der operativen oder medikamentösen Therapie gern verweigern, weil sie die Risiken nicht genau kalkulieren können und weil wir sie ihnen auch nicht genau sagen können. Die Erprobung neuer Therapieoptionen – und das betrifft sowohl medikamentöse als auch operative Therapieoptionen – wird mit Zurückhaltung ausgeübt, auch bedingt durch die in allen Waschzetteln nicht immer medizinisch begründbaren Warnhinweise vor der Anwendung in der Schwangerschaft. Häufig wird gerade bei den Anfängen oder dem Vorschlag einer Studienteilnahme nicht so sehr der Wissensgewinn für sich, für andere oder für Dritte in das Zentrum gestellt, sondern die Risikoübernahme, vor allem für das Kind. Diese wird so hoch bewertet, dass an der Studie nicht teilgenommen werden kann. Das gilt sowohl für Verumgruppen als auch für Placebogruppen innerhalb der Studie.

Um Ihnen vielleicht kurz so die Themen zu nennen, in denen in der Geburtshilfe heute geforscht wird, und zwar durchaus international und vergleichbar: Da geht es im Wesentlichen zum einen um eine Vermeidung der Frühgeburt. Sie wissen vielleicht, dass wir in der Bundesrepublik eine Frühgeburtenrate von 7 % haben. Das ist für die industrialisierte Welt relativ viel und könnte gesenkt werden. Wir kommen darauf gleich noch einmal zurück. Es geht dann um eine Vermeidung der Mangelgeburt, also des untergewichtigen Kindes, bedingt durch eine Unterernährung in der Gebärmutter, durch Durchblutungsänderungen der Gebärmutter. Es geht um die Vermeidung der Fehlgeburt. 50 % der Frauen erleben einmal in ihrem Leben eine Fehlgeburt. Das kann – vor allem bei wiederholten Fehlgeburten – eine doch beträchtliche Stigmatisierung darstellen. Es geht um die Vermeidung der intrauterinen Prägung und neonatalen Prägung im Sinne eines später bestehenden metabolischen Syndroms bei 40-jährigen und 50-jährigen. Es geht um die Behandlung von Fehlfunktionen oder auch Fehlanlagen durch intrauterine Therapie und auch die intrauterine chirurgische Therapie. Es geht um die Vermeidung der Hirnschädigungen, die Prof. Dr. Obladen schon in der neonatalen Behandlung angedeutet hat. Ein ganz wichtiges Forschungsthema ist die Behandlung der placentaren Durchblutungsstörung, die Behandlung des Schwangerschaftsbluthochdrucks, also einer Erkrankung in der Schwangerschaft, die aber auch für die Schwangere selbst, für ihr späteres Leben eine wichtige Bedeutung hat.

So könnte ich Ihnen noch eine lange Reihe von Forschungsthemen aufführen, die auch größtenteils Ansätze in der Forschung bieten für eine medikamentöse Behandlung. Darüber hinaus ist die intrauterine Chirurgie, die ja in der öffentlichen Diskussion, in den Printmedien und auch im Fernsehen herausgestellt wird, noch immer im experimentellen Stadium. Es gibt aber auch bestimmte Therapiemaßnahmen, die über die Mutter durchaus den Fötus positiv beeinflussen könnten. Das wären Themen, die einer Forschung zugänglich sind und die untersucht werden könnten, wenn die Bedingungen in Deutschland – worauf ich gleich komme – vielleicht günstiger wären. Auch die Erprobung neuer Medikamentengruppen, z. B. die Behandlung oder die Vermeidung, die Therapie und die Behandlung der drohenden Frühgeburt mit Prostaglandin-Rezeptoren-Antikörpern, ist eine, vom Theoretischen her, sehr attraktive neue Medikamentengruppe, die auch schon teratologisch geprüft ist, die aber in der praktischen Anwendung durchaus noch nicht als *evidence-based* zu bezeichnen ist. Die Evaluation steht aus. Sie haben nach dem Off-Label-Use in meinem Fachgebiet gefragt. Dazu kann ich nur sagen, dass er sehr häufig ist, ungefähr 40 % nach einer groben Schätzung des Medikamentenbedarfs einer pränatalen Krankenstation im letzten Jahr.

Zwei ganz wichtige Beispielen möchte ich Ihnen schildern, wo wirklich unverständlich ist, warum das nicht geändert worden ist. Zu den wesentlichen Mitteln zur rhythmischen Zusammenziehung der Gebärmutter im Sinne von Wehentätigkeit zur Geburtseinleitung gehören die Prostaglandine. Die Prostaglandine sind seit ca. 15 bis 20 Jahren in diesem Zusammenhang zugelassen, und zwar eine spezielle Form der Prostaglandine, das Prostaglandin E2. Weltweit hat sich aber herausgestellt, dass das Prostaglandin E1 genauso gut zum Wehenanregen benutzt werden kann. Es wird z. B. auch zur Aborteinleitung benutzt. Prostaglandin E1 wird aber in Deutschland nicht zugelassen für diese Indikation, weil es unverhältnismäßig billiger ist: Es kostet ungefähr nur ein Hundertstel von Prostaglandin E2. Offensichtlich besteht kein Interesse, einen Zulassungsantrag zu stellen. Auf jeden Fall versuchen die Firmen – bzw. eine Firma, die Prostaglandin E2 in Deutschland vertreibt –, es in jeder Weise zu blockieren. Das ändert nichts an der Tatsache, dass sich die Gabe von Prostaglandin E1 in der geburtshilflichen Praxis zur Geburtseinleitung eigentlich durchgesetzt hat, da es weltweit angewandt wird, sich als erfolgreich erwiesen hat und wenige oder geringere Nebenwirkungen aufweist als das Prostaglandin E2, und es außerdem auch noch oral, also auch als Tablette angewandt werden kann – im Gegensatz zu anderen Medikamenten die intravaginal angewandt werden müssen. Dabei ist natürlich immer vorausgesetzt, dass die Patientin nicht bestimmte Kontraindikationen hat, dass sie über den Off-Label-Use aufgeklärt wird und sie diesem Off-Label-Use zustimmt. Der Informed Consent ist in jedem einzelnen Fall natürlich notwendig.

Ganz Ähnliches gilt für die Behandlung der drohenden Frühgeburt, der vorzeitigen Wehentätigkeit. Es gibt hier zahlreiche Medikamente, deren Wirkung teilweise bewiesen ist und teilweise umstritten. Wenn man nur die Medikamente nimmt, deren Wirkung in diesem Zusammenhang zur Behandlung der drohenden Frühgeburt bewiesen ist, dann haben diese Medikamente fast alle irgendwelche und teilweise beträchtliche Nebenwirkungen. Beispielsweise bei einer von 400 behandelten Frauen können wehenhemmende Medikamente ein Lungenödem auslösen, was ja nun sicherlich behandlungspflichtig und auch lebensgefährlich sein kann. Insofern sind wir Ärzte – und natürlich die Frauen noch viel mehr als die Ärzte – daran interessiert, ein nebenwirkungsärmeres Medikament zu erhalten. Und das gibt es auch. Es ist zur Behandlung des Magengeschwürs in Deutschland zugelassen, aber eben nicht zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit. Es handelt sich um Nifedipin, ein hervorragendes Mittel, international anerkannt als Wehenhemmung, das in Deutschland im Off-Label-Use auch weithin gebraucht wird. Für diese Indikation ist es aber immer noch nicht zugelassen. Da spielen ähnliche ökonomische Interessen eine Rolle.

Sie haben dann nach Alternativen zu evidenzbasierten Studien gefragt. Als erstes muss man da vielleicht anführen, dass es in Deutschland zu dieser Fragestellung Beobachtungsstudien gibt, die vom Embryonalpharmakologischen Institut in Berlin oder im European Network of Teratology gesammelt werden. Dort werden also Fragestellungen über einen Teil der Medikamente und die durch sie verursachten Fehlbildungen gesammelt. Das sind aber keine Studien im Sinne prospektiven Therapiestudien, wie sie z. B. zur Behandlung der Schwangerschaftsvergiftung oder der drohenden Frühgeburt oder des Implantationsschadens nötig wären.

Das Aufklärungsbedürfnis ist bei Schwangeren sehr groß. Die Aufklärung wird meist von Ärztinnen und Ärzten in den Geburtshilfen oder in den Frauenarztpraxen und von Hebammen gemeinsam betrieben. Das Sponsoring von Medikamentenstudien ist eigentlich sehr gering. Die Firmen haben an diesem kleinen Kollektiv von Schwangeren kein großes Interesse. Die Ergebnisse von Studien werden in der Regel veröffentlicht. Beispielsweise haben wir über den Nikotingenuss in der Schwangerschaft Studien oder über die pränatale Diagnostik. Die Ergebnisse solcher Studien haben wir veröffentlicht, und sie stehen auch im Internet, wo sie unter unserer Klinikadresse nachzulesen sind.

Sie haben dann nach den Erfahrungen in den Ethik-Kommissionen gefragt. Ich muss feststellen, dass nach vielen Jahren Ethik-Kommission an unserem Klinikum mittlerweile die Bearbeitung unserer Fragen professionalisiert ist, effizient ist und auch einigermaßen schnell geht. Wenn auch viele Nutzer durch die formalisierten, pedantischen – aus Sicht der Ethik-Kommission sicherlich berechtigten – Nachfragen etwas genervt sind, ändert das nichts an der Tatsache – wie ich glaube –, dass die Wissenschaft, dass die klinische Forschung im Großen und Ganzen durch die Ethik-Kommission an unserer Klinik in den letzten Jahre gewonnen hat.

Sie haben auch nach den Änderungen des AMG gefragt. Ich will mich hier kurz fassen. Unabgesprochen sind wir, Prof. Dr. Michael Obladen und ich, fast einer Meinung. Der Wissensgewinn muss durch das AMG ermöglicht werden, es muss forschungsfreundlicher und nicht schutzfreundlicher werden. Ein ganz wichtiger Punkt ist, glaube ich, dass die Gesetzgebung irgendwie klären muss, wie die Kostenträger, wie die gesetzlichen Krankenkassen in die Finanzierung von Studien mit einbezogen werden. Den Gewinn aus positiven Studien haben die Krankenkassen nämlich auf jeden Fall. Insofern sollten sie auch mit in die Studienfinanzierung eingeschlossen werden. Das ist ja ein Problem, das in der Onkologie und an vielen anderen Stellen der Medizin seit Jahren hin und her geschoben wird und noch immer nicht entschieden ist. Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Vielen Dank. Herr Prof. Dr. Engelmann bitte.

**Experte Prof. Dr. Lothar Engelmann:** Vielen Dank, meine Damen und Herren. Ich möchte Ihren Blick weiter auf die Erwachsenenmedizin lenken und dabei weniger auf die Investigator-initiierte-Forschung als vielmehr auf die klinische Forschung. „Notfallmedizin“ – wie Sie mich vorgestellt haben – ist dabei nicht ganz so richtig, Intensivmedizin sollte vorn stehen, da ich ja seit 30 Jahren Intensivmedizin mache. Das ist insofern für meine Problematik von Bedeutung, als in der Notfallmedizin nicht so sehr viele nicht konsensfähige Patienten vorkommen, aber in der Intensivmedizin nahezu ausschließlich. Wir haben dort das Problem, dass wir in der Akutphase der Behandlung einen nicht zurechnungsfähigen Patienten vor uns haben, der sich meistens unter dem Stress der Erkrankung befindet, meistens schon intubiert ist und unter Narkotisierung steht. Deshalb kann seine Zustimmung zu einer klinischen Studie nicht eingeholt werden.

Warum sind Studien in der Intensivmedizin notwendig? Derzeit ist die Intensivmedizin ein Fach, das vorwiegend noch auf pathophysiologische Vorgänge hin orientiert ist, die der behandelnde Mediziner auch kennen muss und in die er helfend eingreifen muss. Er benötigt ein unglaubliches Maß an klinischer Erfahrung. Das widerspricht der derzeitigen Besetzung der Intensivstationen, die die jüngsten Leute beherbergen, so dass wir schon hier einen Bedarf an klinischen Studien, an evidenzbasierter Medizin haben. Solche Studien haben in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gebracht. Ich denke an die Myokardinfarkt-Studien, die die Sterblichkeit an Myokardinfarkten erheblich gesenkt haben. Ich denke an Sepsis-Studien, die in der Erwachsenenmedizin gelaufen sind, an das akute Lungenversagen und ähnliche, die alle zu einer wesentlichen Sterblichkeitsreduktion geführt haben. Diese Studien, die von der Pharmaindustrie initiiert sind, kreieren zunehmend teure Medikamente – rekombinante Substanzen, die sehr teuer sind. Ich erinnere nur an die ganz aktuelle Sepsistherapie mit Xigris [rekombinantes Protein C], die zusätzliche Kosten von 8.000 Euro pro Patient verursacht. Wir haben es also mit erheblichen Budgetproblemen zu tun. Die Intensivmedizin verbraucht heute schon 20 % und prospektiv vielleicht einmal 40 % der Budgets der Krankenhäuser. Das ist eine sehr teure Medizin, und wir haben ständig unter Kapazitätsproblemen zu leiden, die Betten sind ständig ausgelastet. Mit modernen Medikamenten könnten wir auch kürzere Liegezeiten garantieren, so dass damit die Kapazität, die da vorgehalten wird, vielleicht ausreichen könnte.

Das Problem oder die Notwendigkeit der Forschung in der Intensivmedizin kommen in dem Satz zum Ausdruck, der beim Myokardinfarkt geboren worden: „Time is Myokardium“. Also je schneller ich etwas zum Einsatz bringe, desto mehr Myokard rette ich und damit verbessere ich die Prognose. Das kann man heute auf alle Zustände umsetzen: „Time is perfusion“ – also Zeit ist Durchblutung, und diese Durchblutung muss so schnell wie nur irgend möglich hergestellt werden. Deshalb sind Studien in der Frühphase, also in der Phase, wo Patienten noch nicht zustimmungsfähig sind, dringend erforderlich.

Wie ist die Lage derzeit? Natürlich unbefriedigend, eben wegen dieser Zustimmungsnotwendigkeit, die *de facto* nicht zu realisieren ist, die aber von den Ethik-Kommissionen gefordert wird und die auch von den internationalen Studien gefordert wird, so dass wir bei der derzeitigen Lage weitestgehend von diesen Studien ausgeschlossen sind. D. h. wir können an der Generierung dieses aktuellen Wissens nicht mitwirken. Ich beziehe mich dabei auf die klinische Forschung, die nicht alles ist in der Intensivmedizin, aber ich möchte mich darauf konzentrieren. Wir können deshalb an den internationalen Verbindungen, die diesbezüglich zu knüpfen sind, nicht teilhaben. Wir geraten in die Isolation. Wenn Sie sagen, das interessiert uns nicht so sehr hier, dann sage ich, dies hat auch Auswirkungen auf uns in Deutschland. Denn der Wert der Studienergebnisse, die da in großen internationalen Studien generiert werden, sinkt mit zunehmender Integration von Drittwelt-Studienzentren. Da werden große

Mengen von Patienten integriert, und die Studien hinterlassen dann fragwürdige Ergebnisse. Das ist auch in der besagten Studie, die dieses Xigris, diese 8.000 Euro-Medikation, generiert hat, so gewesen. Also, die Probleme sind echt und ernst, und wir müssen hier eine Lösung herbeiführen. Vielen Dank.

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Ich gebe das Wort an Prof. Dr. Hegerl aus München für den Bereich der psychiatrischen Patienten.

**Experte Prof. Dr. Ulrich Hegerl:** Meine Damen und Herren, ich bin leitender Oberarzt an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Ich arbeite klinisch mit dem Schwerpunkt im Bereich der Depression und leite das Kompetenznetz „Depression und Suizidalität“ und ein europäisches Bündnis gegen Depression, das von der Europäischen Kommission finanziert wird. Ich möchte Ihnen einen Eindruck geben über die Breite der Forschung – wir haben jetzt viel über die Pharmaforschung gehört –, es gibt aber auch viele andere Forschungsbereiche. Zunächst ein Beispiel aus dem Kompetenznetz „Depression und Suizidalität“. Es handelt sich um eine Studie, in der es darum geht, dass man sich um die Patienten kümmert, die häufig beim Hausarzt sind. Sie werden eben in den hausärztlichen Praxen rekrutiert und werden dann fünf Therapiearmen zugeordnet. Hier ist ein Medikamentenarm, der mit einem Placeboarm verglichen wird. Es gibt aber auch einen Psychotherapiearm, der mit einer unspezifischen Kontrollgruppe mit Entspannungsübungen und anderen Elementen verglichen wird. Schließlich gibt es einen fünften Arm, in den die Patienten randomisiert werden und in dem sie wählen können, ob sie lieber eine Psychotherapie oder eine Pharmakotherapie haben wollen. Das ist ein Design einer Studie, die wir durchführen. Ein ganz anderes Beispiel ist das „Nürnberger Bündnis gegen Depression“. Sie hatten ja nach Studien ohne Medikament gefragt, und das ist jetzt einmal eine Versorgungsforschung. Hier geht es darum, durch ein Interventionsprogramm, das wir in Nürnberg gemacht haben, die Versorgung depressiver Patienten zu verbessern. Und um den Effekt evaluieren zu können, haben wir eben Daten aus dem Vorjahr und dann noch Daten aus einer Kontrollregion erfasst. Wir konnten dann eben zeigen, dass die Behandlungen in Nürnberg in den beiden Interventionsjahren zurückgegangen sind. Das waren jetzt zwei Beispiele aus der Forschung, mit der wir zurzeit aktiv sind.

Ich halte – wenn Sie es nicht schon wissen – die Unterscheidung zwischen der Wirksamkeit und der Effizienz für ganz interessant. In unserem Bereich, der Psychiatrie, fließen die meisten Forschungsmittel in die Untersuchung der Effizienz, der Wirksamkeit. Da geht es um die prinzipielle Wirksamkeit. Das sagt immer noch nichts darüber aus, wie denn der Nutzen für die Patienten in der täglichen Anwendung ist – das ist ein weiter Weg. Noch weniger sagen diese Studien etwas zur Kosteneffizienz aus. Ich muss das noch ein bisschen deutlicher machen: Sie sehen hier links die Besserung aufgetragen. Ein Großteil der Besserung im Bereich der Depression zum Beispiel ist durch den Spontanverlauf und durch unspezifische Effekte bedingt. Aber in Medikamentenstudien kann man eben zeigen – und das müssen die Firmen, wenn ein Medikament zugelassen werden soll –, in den Phase-3-Studien vor allem, dass das Verum bei den Depressiven z. B. besser ist als das Placebo. Damit hat man gezeigt, dass es im Prinzip wirksam ist. Aber zu sagen, ob das kosteneffektiv ist, erlauben diese Studien nicht, weil da viel dazwischen ist. In diese Studien werden ganz andere Patienten eingeschlossen als die, die dann der Hausarzt oder der Facharzt im ambulanten Bereich sieht. Die haben andere Diagnosen, einen anderen Schweregrad der Erkrankung, oder sie sind komorbide. Viele Patienten werden auch nicht eingeschlossen in diese Studien, die Durchführung ist anders, die Zuwendung ist anders, in diesen Studien haben die Ärzte oft recht viel Zeit und müssen sehr viel Zeit mit dem Patienten verbringen, es werden viele Skalen ausgefüllt, viele Gespräche geführt, und das ist natürlich für einen Hausarzt gar nicht

möglich. Auch das Setting ist anders, es sind viele, viele Unterschiede, so dass man die Ergebnisse aus diesen Studien nicht generalisieren kann. Also – wie gesagt – das meiste Geld, und ein Großteil der Forschungsmittel kommt aus der Industrie, fließt in diesen ersten Teil, in diese Studien zur Wirksamkeit, weil die Pharmafirmen eben diese Studien machen müssen, um die Zulassung zu erhalten. Deswegen sehe ich durchaus Forschungsbedarf in Bereichen, die sich mehr mit der Effektivität und auch mit der Kosteneffektivität von Behandlungen beschäftigen. Ein weiterer Bereich, der von der Forschung vernachlässigt wird, sind die außeruniversitären Versorgungsbereiche. In den universitären Zentren wird meistens Forschung gemacht mit den Patienten, die auch in diesen Zentren sind. Aber es gibt natürlich viele, viele andere Bereiche, wo auch Patienten sind, mit etwas anders gelagerten Problemen und ganz anderen Behandlungskontexten. Hier sind große Lücken in unserem Wissen. Gerade auch vor dem Hintergrund der Umbauten in unserem Gesundheitssystem gäbe es hier sicherlich Bereiche, wo man auch in sehr sinnvoller Weise die Versorgungsforschung vorantreiben könnte. Ein unverändert wichtiger Bereich ist eben die weitere Aufklärung der Neurobiologie psychiatrischer Erkrankungen. Hier haben wir große Fortschritte gemacht, aber wir sind immer noch nicht so weit, dass wir ganz gezielt auf der neurobiologischen Ebene mit einem klaren Wirkmechanismus kausal eingreifen können.

Zur Placebofrage, die Sie ja auch angesprochen haben. Das Problem ist hier, dass, wenn wir Patienten in Studien mit Placebo behandeln, das Risiko besteht, dass sie eine weniger effektive Behandlung erhalten, wenn sie im Placeboarm sind. Ein Kritikpunkt ist auch, dass, wenn man eine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigt, dieses dann ja noch nicht heißt, dass das Medikament besser ist, als das, was wir bereits haben. Es besteht also die Sorge, dass man hier nur Me-Too-Präparate produziert. Ein weiterer Einwand ist natürlich das Problem der Einwilligungsfähigkeit bei unseren psychiatrischen Patienten. Dass die Ergebnisse nicht generalisierbar sind, hatte ich bereits erwähnt. Meist sind es Studien zur Wirksamkeit und nicht zur Effizienz, und auch methodische Einwände gibt es gegen Placebostudien. Viele Patienten wissen nämlich, ob sie Placebo haben oder nicht: Wenn beispielsweise das Verum dieses Medikaments Nebenwirkungen hat, dann wissen sie, in welcher Gruppe sie sind, und dann ist der Grundgedanke der Verblindung aufgehoben. Haben wir denn Alternativen zu diesem Placeboansatz? Es wird vorgeschlagen, dass man ein neues Medikament gegenüber aktiven Medikamenten testet. Das macht dann Sinn, wenn wir Medikamenten haben, die eindeutig und sicher wirken, dann wäre das eine Alternative. In vielen Fällen ist es aber so, dass wir z. B. für eine Antidepressiva-Behandlung Medikamente haben, die sich auch in vielen Studien gar nicht vom Placebo abheben. Es mag dann an der Patientenselektion liegen, oder es sind zu wenig Patienten eingeschlossen worden, oder es bestehen andere Probleme der Durchführung. Wenn man also jetzt eine gleiche Wirksamkeit zeigen würde, hätte man das Risiko, dass man ein Medikament zulässt, das in Wirklichkeit doch nicht besser ist als Placebo und das nicht wirkt. Das ist ein Problem, gerade im Bereich der Depression. Man kann fordern, dass man eine Überlegenheit gegenüber den vorhandenen Medikamenten zeigt oder zeigen muss, wenn man ein neues Medikament zulassen will. Ich finde dies eine zu harte Forderung, denn der Fortschritt ist manchmal sehr schleichend, in ganz kleinen Schritten. Es kann durchaus sein, dass gruppenstatistisch ein Medikament gar nicht besser ist als eins, was wir bereits haben. Aber es kann ja für gewisse Untergruppen besser sein. Denn die Realität ist ja so, dass wir häufig eine Behandlung mit Antidepressiva beginnen und warten dann zwei bis vier Wochen – wenn sich nichts tut, stellen wir auf ein anderes Antidepressivum um. Das ist das bewährte, übliche Vorgehen. Viele Patienten, die vorher nicht auf ein Medikament angesprochen haben, sprechen dann auf ein anderes Medikament an, das sich eben auch in gewissen Aspekten unterscheidet. Solch einen kleinen Fortschritt würde man übersehen. Ein weiterer Nachteil ist, dass man größere Fallzahlen braucht. Man muss also viel, viel mehr Patienten in die Studien mit einschließen. Um nämlich gegenüber einem wirksamen Medikament eine noch größere Wirksamkeit nachzuweisen, braucht man sehr viele Patienten, und das hat auch wieder Nachteile, weil man mit potenziell nicht wirksamen Medikamenten behandelt.



Anwendungsbeobachtungen nicht randomisiert-kontrollierter Studien haben auch ihren Stellenwert, aber sie sind sicherlich nicht geeignet, um zu einer klaren Aussage bezüglich einer Wirksamkeit in einer Behandlung zu kommen. Das ist hier noch mal aufgeführt: Quitkin<sup>4</sup> hat es noch einmal etwas pointiert auf den Punkt gebracht. Er hat darauf hingewiesen, dass bei einer Prüfung z. B. eines neuen Antidepressivums etwa 500 Patienten über 6 Wochen unter intensiver klinischer Überwachung behandelt werden. Wenn man das nicht machen würde, ginge man das Risiko ein, ein ineffektives Medikament zuzulassen, dass dann eben in Zukunft 100.000 Patienten unter normalen klinischen Bedingungen erhalten würden. Das muss man immer gegeneinander abwägen. Darum ist mein Votum, dass man zumindest für den Bereich Depression Placebo-kontrollierte Studien braucht. Im Bereich der Schizophrenie ist es ein bisschen anders, denn hier ist die Wirksamkeit der Medikamente eindeutiger, und hier mag es auch sinnvoll sein, die anderen Alternativen zu erwägen. Die Frage, die sich dabei immer stellt, ist: Wie groß sind die Risiken im Placeboarm für die Patienten? Hier gibt es eine sehr schöne Studie, die publiziert worden ist. Da wurden 48.000 Patienten nachanalysiert, die alle in Studien zu Antidepressiva eingeschlossen worden sind. Diese Daten sind von der FDA, der Food and Drug Administration, zur Verfügung gestellt worden. Es kam zu 77 Suiziden. Es ist immer eine der großen Sorgen, dass es mehr Suizide im Placeboarm gibt, und das Ergebnis ist, dass das nicht der Fall ist. Wenn man sich die Zahlen anschaut, ist es numerisch sogar eher günstiger für den Placeboarm. Sie sehen hier SSRF<sup>5</sup>, das ist eine Antidepressivagruppe, und hier eine andere Antidepressivagruppe, es sind vor allem ältere, und Sie sehen hier, dass das Risiko für die, die das Placebo erhalten haben, nach dieser Analyse nicht größer ist. Ich denke, das liegt daran, dass Patienten mit Suizidalität nicht eingeschlossen werden. Wenn sie Suizidalität entwickeln, dann kommt es zum Drop-out aus der Studie, dann wird die Studienteilnahme beendet, und dann ist natürlich auch die Kontrolle sehr intensiv. Sie haben sehr viele Kontakte und auf diesen Aspekt wird sehr sorgfältig geachtet. Ich glaube, es drückt sich hier auch mit aus.

Vielleicht noch etwas ganz Generelles. Bei ethischen Fragen muss man immer unterscheiden zwischen solchen, die man rational lösen kann – und das sind viele –, dann ist es eine Frage der Methodik, etwa die Risiken, den Nutzen zu messen. Aber es gibt auch viele Fragen, die nicht rational lösbar sind. Das ist insbesondere das Abwägen individueller Nutzen und Risiken versus Nutzen und Risiken für die Allgemeinheit oder für eine Gruppe. Ein großer Schwerpunkt ist ja nach der Deklaration von Helsinki auch die Berücksichtigung des Wohlergehens des Individuums. Wenn man sich das einmal durchliest, dann sollte in jeder medizinischen Studie jeder Patient die besten diagnostischen und therapeutischen Verfahren erhalten. Das Interesse der Wissenschaft und Gesellschaft sollte danach niemals über die Durchsetzung des Wohlergehens des Patienten gestellt werden. Wenn man diesen Satz sehr ernst nimmt und als Imperativ auffasst, würde er ja auch Verumkontrollen unmöglich machen. Denn wenn wir ein Medikament haben, von dem wir wissen, dass es einigermaßen wirkt, könnten wir ja auch gar nicht die Studien mit einem anderen Verum machen. Es ist relativ hart formuliert. Aber wenn die Patienten einverstanden sind, ist es ja nach wie vor möglich, Studien durchzuführen, obwohl da ein gewisser Widerspruch für mich besteht. Ich glaube, wir kommen nicht daran vorbei, wenn wir ehrlich sind, dass ohne eine gewisse altruistische Bereitschaft der Patienten Forschung in vielen Bereichen nicht möglich ist. Viele Patienten haben diese Bereitschaft. Viele sagen: Ich habe so gelitten unter meiner Krankheit, und wenn ich etwas dazu beitragen kann, dass der medizinische Fortschritt weitergeht und vielleicht in der Zukunft andere davon profitieren, dann nehme ich auch gewisse Nachteile in Kauf. Soweit meine Ausführungen. Vielen Dank.

---

<sup>4</sup> Quitkin, F. M. (1999), Placebo, Drug-Effects and Study Design: A Clinician's Guide, in: American Journal of Psychiatry, 156, S. 829-836.

<sup>5</sup> Selective Serotonine Reuptake Inhibitors

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Vielen Dank auch an Sie. Kommen wir zur Demenzforschung. Ich freue mich, Frau Prof. Dr. Heuser das Wort zu geben.

**Expertin Prof. Dr. Isabella Heuser** (vgl. hierzu auch Präsentation in Anlage Nr. 11): Ich habe mich jetzt anders entschieden: Damit es nicht redundant wird, werde ich einfach diese Fragen hier abarbeiten und nicht die Powerpoint-Präsentation verwenden. Der Inhalt der Powerpoint-Präsentation ist ohnehin in der Tischvorlage enthalten, die ich ausgeteilt habe. Das brauche ich nicht noch einmal zu wiederholen, zumal sich auch vieles deckt. Nur noch einmal ganz kurz zu meiner Person: Ich bin im Vorstand des Kompetenznetzes „Demenzen“ und betreue dort als Sprecherin das so genannte Therapiemodul. Ich bin also diejenige, die sich um die Therapie kümmert. Das ist in ganz überwiegendem Maße die Pharmakotherapie bei Demenzpatienten und damit ganz überwiegend bei Alzheimerpatienten. Man unternimmt im Kompetenznetz nationale Anstrengungen, um möglichst rasch möglichst viele und innovative Pharmakotherapien bei Patienten mit Alzheimerdemenz zu untersuchen. Ich leite darüber hinaus auch noch die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Charité, Campus Benjamin Franklin, und habe auch noch mit anderen Patienten zu tun. Unter anderem haben wir z. B. versucht – das hat sich durch die Ethik-Kommission etwas schwierig gestaltet – endlich einmal eine Notfallmedizinische psychiatrische Untersuchung bei akut untergebrachten, hochpsychomotorisch erregten schizophrenen Patienten zu initiieren. Das ist etwas, was unbedingt einmal gemacht werden muss, weil unsere psychiatrische Notfallmedizin bei dieser Patientenklientel aus dem vorigen Jahrhundert stammt – und zwar aus der frühen Phase des vorigen Jahrhunderts, und das, obwohl sich mittlerweile schon unheimlich viel getan hat.

Die Frage 1, in welchen Bereichen wir eigentlich forschen, habe ich eigentlich schon beantwortet. Das ist, wie gesagt, der große Bereich der Demenz, es ist aber auch der Bereich der affektiven und schizophrenen Psychosen, dann insgesamt der Psychopharmakologie und der Schlaf- und Umweltmedizin. Das ist ein Spezialgebiet von uns, wenn Sie so wollen. Sowohl Medikamente als auch Medizinprodukte kommen vor. Es wird auch eine große Anzahl von Studien durchgeführt, in denen weder Arzneimittel noch Medizinproduktprüfungen in irgendeiner Weise von Relevanz sind. Dies sind wirklich grundlegende klinische Studien, nämlich Studien zur Ätiologie von Erkrankungen.

Ich möchte hier noch einmal mit allem Nachdruck unterstreichen, was Herr Prof. Dr. Obladen gesagt hat und was dann auch von den anderen Vorrednern immer wieder betont wurde: Die klinische Forschung liegt in Deutschland wirklich am Boden. Die klinische Forschung ist aber die wichtigste Forschung, die es gibt. Denn letztlich muss alles, was aus der Grundlagenforschung kommt, von den Zellen, von der Molekularmedizin bis hin zu den Tieren, am Menschen überprüft werden. Und zwar nicht nur die Medikamente, sondern auch die Ätiologie, d. h. Vorstellungen zu den Erkrankungen. Es ist besonders bei den psychischen Erkrankungen, einschließlich der Demenz, sehr schwierig z. B. Tiermodelle zu haben. Da können wir nur die krudesten Analogien bilden. Wir sind bei der Ätiologieforschung zu allen psychischen Erkrankungen, einschließlich der Demenz, auf die klinische Forschung angewiesen. Wie gesagt: Klinische Forschung ist weitaus mehr, als Medikamente auszuprobieren oder neue Substanzen zu testen. Klinische Forschung hat auch mit der Erforschung der Ätiologie zu tun.

Ein Beispiel möchte ich Ihnen geben. Sie haben vielleicht gehört – da kommt ja praktisch jeden Monat einmal irgendeine Medienhype durch den Blätterwald bzw. durch die Fernsehkanäle –, dass jetzt irgendeine Ursache der Demenz bzw. der Alzheimerdemenz gefunden wurde. Immerhin haben wir 1,6 Millionen Betroffene zurzeit. Die Zahl der Patienten oder Probanden mit leichten kognitiven Störungen ist noch dreimal so hoch. Diese Probanden, die jetzt so um die 60, 55, 50 Jahre alt sind, die leichte kognitive Störungen haben, haben ein

hohes Risiko eine Alzheimerdemenz zu entwickeln – ich brauche Ihnen das alles gar nicht zu erzählen. Auf jeden Fall wird immer wieder gesagt: Wir haben jetzt etwas gefunden gegen die Alzheimersche Erkrankung. Wir wissen wo das herkommt und wie wir es vor allem behandeln können, mal mit Östrogenen, mal mit anti-inflammatorischen Substanzen. Im Moment werden die Statine ganz heiß gehandelt. Diese Untersuchungen oder diese Modelle sind wichtig. Dass Östrogene z. B. neuroprotektiv sind, ist wichtig. Es wurde auch im Tierversuch mehrfach und überzeugend bestätigt. Beim Menschen hat es nicht funktioniert. Bei den anti-inflammatorischen Substanzen, also diesen ganzen Substanzen, die man einnimmt, wenn man Arthritis oder so etwas hat, hat sich in großen retrospektiven, aber auch prospektiven epidemiologischen Studien im Tierversuch bestätigt, dass sie bei Demenzerkrankungen wirksam sind. Nur beim Menschen hat es sich nicht bestätigt. Im Moment sind wir dabei zu überprüfen, wie das bei den Statinen ist, also bei cholesterinsenkenden Mitteln. Ich will damit nur sagen: Wir müssen es letztlich alles am Menschen ausprobieren. Wenn wir auch Ätiologieforschung am Menschen betreiben, nennt man das klinische Forschung. Klinische Forschung auf hohem Niveau ist praktisch in der Bundesrepublik nicht mehr möglich. Da hat der europäische Gesetzgeber wirklich ganze Arbeit geleistet, eine gute klinische Forschung nicht mehr möglich zu machen.

Sie haben gefragt: Wo sehen sie in Zukunft besonderen Forschungsbedarf? Ich sehe für die Demenzforschung, aber auch für die psychiatrische Forschung im Allgemeine, einen ganz wichtigen Schwerpunkt in der genetischen Forschung, und zwar in der Pharmakogenetik. Wie Herr Prof. Dr. Hegerl meine ich, dass wir Patientenuntergruppen identifizieren müssen. Das ist ganz wichtig: Bei der Alzheimerdemenz gibt es Untergruppen. Das gleiche gilt für die Schizophrenie. Es gibt nicht *die* Schizophrenie, es gibt mehrere Untergruppen von Schizophrenien. Die Untergruppen haben möglicherweise eine andere Ätiologie, auch wenn die gemeinsame Endstrecke sicherlich ähnlich ist. Aber eine möglicherweise andere Ätiologie, ein anderer Auslöser, bedingt ein anderes Ansprechen auf Medikamente. Das ist etwas ganz, ganz Wichtiges. Es ist aber besonders schwierig, in Deutschland pharmakogenetische oder überhaupt genetische Forschung am Menschen zu machen. Da besteht ein ungeheures Misstrauen der Ethik-Kommissionen und auch des Gesetzgebers gegenüber den Menschen, den klinischen Forschern – also das sind ja in der Regel Ärzte –, die DNA zur genetischen Forschung asservieren. Insoweit besteht ein großes Misstrauen, dass diese möglicherweise missbräuchlich benutzt werden kann. Das verstehe ich auch. Es muss alles gemacht werden, damit so etwas nicht passiert. Aber es sollte nicht so weit gehen, dass solch wichtige Forschung verhindert wird.

Eine andere Frage war: Wie groß ist der Off-Label-Use von Arzneimitteln in ihrem Bereich? Im Bereich der Demenz ist er relativ groß, ich würde sagen fast 60-70 %. Das liegt unter anderem daran, dass die Antidementiva, die zurzeit auf dem Markt und zugelassen sind, nur für bestimmte Schweregrade, z. B. der Alzheimerschen Demenz zugelassen sind. Es gibt aber Substanzen, da ist es irgendwie klar, dass sie bei einem bestimmten Schweregrad der Alzheimerdemenz natürlich nicht heilend, aber sicherlich krankheitsmodifizierend wirken können. Sie sind aber nicht zugelassen für diesen Schweregrad der Alzheimerdemenz und insofern ist der Off-Label-Use sehr hoch. Wobei wir natürlich dann immer wieder Schwierigkeiten haben, wenn wir die Patienten wieder zurück überweisen an den niedergelassenen Kollegen, der wegen seines Budgetdrucks häufig diese Off-Label-Benutzung gar nicht mehr einsetzen kann. Das ist auch ein Grund, warum gerade Unikliniken und forschende Abteilungen so sehr beliebt sind bei den Patienten. Je aufgeklärter und je bildungsnäher Patienten sind, umso häufiger rufen sie von sich aus bei uns an und fragen nach einem Medikament, ob es eine Studie bei uns gibt etc. Wir verweisen sie dann auf unsere Homepage, wo das aufgelistet ist.

Eine der nächsten Fragen, auf die ich kurz eingehen möchte, ist Frage 7: Wie sehen die Forschungsfragen und Studiendesigns mit besonders verletzlichen Patienten und Probandengruppen im Tätigkeitsfeld konkret aus? Dazu, bzw. zur Frage von Placebo und Verum,

möchte ich nur das noch etwas verstärken, was Herr Prof. Dr. Hegerl sagte: Es gibt die Risiken der Verumgruppe. Das sind in aller Regel unbekannte Nebenwirkungen oder Konsequenzen eines Präparates. Auf der anderen Seite sind ja nirgendwo die Patienten so gesund und so ausgewählt und werden so superintensiv betreut wie in klinischen Arzneimittelstudien, wo es eine Placebo- und Verumgruppe gibt. Worauf auch schon Herr Prof. Dr. Hegerl hingewiesen hat: Das sind natürlich superselektierte Patienten, die nicht das widerspiegeln, was sich sozusagen draußen im richtigen Leben abspielt. Insgesamt gibt es eben auch Risiken einer Placebogruppe. Man darf nicht vergessen, dass Placebo auch ein wirksames Medikament ist, auch in der Demenzforschung, das sehen wir immer wieder. Wenn wir Alzheimerpatienten ein Antidementivum gegeben haben, zeigt ein großer Teil, ungefähr 20-30 %, auch unter Placebo eine erhebliche Verbesserung, die sich natürlich schneller wieder verliert. Aber wir haben erst einmal eine Verbesserung und nach neuer Studienlage wir haben bei 4-15 % auch unerwünschte Nebenwirkungen und brechen aus diesem Grund die Untersuchung ab. Also das Placebo-Verum-Problem ist noch nicht gelöst.

Ich möchte zu einer Frage gehen, zur Frage 13: Wie werden die Risiken und Belastungen der Studienteilnehmer bewertet? Wie werden der Belastungsgrad und die Risikoschwelle während des Studienverlaufs überprüft? Welche Professionen sind beteiligt? Wird der nicht-einwilligungsfähige Erwachsene auch während des Studienverlaufs daraufhin beobachtet oder befragt, wie er die Belastungen selbst erlebt? Selbstverständlich, das ist obligatorisch heute. Es ist so, dass überhaupt gar keine Studie mehr stattfinden darf bei Patienten z. B. mit Demenz – und das ist richtig so –, wo nicht ein so genannter *Caregiver* regelmäßig mit den Patienten zu den Untersuchungen kommen muss. Das ist in der Regel ein Angehöriger, es kann aber auch jemand anderes sein, z. B. der Betreuer aus dem Heim, in dem der Patient untergebracht ist. Er muss sich verpflichten, dass er regelmäßig, in der Regel jede Woche, die Gesundheit und das Wohlbefinden oder überhaupt das Befinden des Patienten beurteilt. Das ist also ganz wichtig, und es ist auch richtig so. Es gibt mittlerweile auch Rating-Skalen, die in der Regel vom Arzt ausgefüllt werden, wo man eben auch bei dementen Patienten deren Verfassung, deren Befinden erfragen kann. Das wird regelmäßig gemacht, das gehört heute zum Standard jedweder Untersuchung an Demenzpatienten.

Auch von mir noch zum Schluss ein Appell, vielleicht zunächst aber noch zu unseren Erfahrungen mit Ethik-Kommissionen: Sie ist ausgesprochen wechselnd. Besonders schwierig wird es mit der Ethik-Kommission, wenn man eine klinische Studie machen möchte, die eine Ätiologiestudie ist, wo also kein Medikament involviert ist, sondern wo pathophysiologische Zusammenhänge untersucht werden sollen und wo irgendwo das Wort Genetik oder Gen oder etwas Ähnliches enthalten ist. Das ist oft sehr, sehr schwierig und da braucht es noch ganz viel Aufklärungsbedarf, Informationen für die Mitglieder der Ethik-Kommission. Ansonsten würde ich mir vom Gesetzgeber wirklich wünschen, dass es ermöglicht wird und nicht noch unmöglicher wird, in Deutschland eine hochqualifizierte klinische Forschung durchzuführen. Denn das zeigen alle Untersuchungen: Patienten, die in klinischen Studien sind, sind Patienten, die einen hohen *benefit* allein schon durch die Teilnahme an Studien haben. Danke schön.

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Vielen Dank wir machen jetzt einige Minuten Pause.

**[Pause]**

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Jetzt möchte ich darum bitten, dass wir weitermachen, da wir schon die Hälfte der Zeit verbraucht haben. Ich muss noch darauf hinweisen, um Nachfragen vorzugreifen, dass die Powerpoint Präsentation von Frau Prof. Dr. Heuser schon vorliegt. Sie lag eben noch nicht vor, sie wird jetzt kopiert und Sie alle bekommen sie gleich. Wir kommen jetzt noch auf den Bereich der Forschung von Nicht-Ärzten zu sprechen.

Dies ist ja, wie wir alle wissen, deshalb von der rechtlichen Seite her problematisch, weil Forschung von Nichtärzten, insbesondere die nicht von AMG oder MPG geregelte Forschung nicht unter die berufsrechtlichen Regelungen der Ärzteschaft fällt. Ich gebe das Wort an Prof. Dr. Wittchen.

**Experte Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen:** Ich bin Direktor des Instituts für klinische Psychologie und Psychotherapie in Dresden. Das ist eine Einrichtung, die unter anderem auch eine Institutsambulanz und Tagesklinik unterhält, bei der Patienten insbesondere ambulant, zum Teil aber auch stationär behandelt werden. Diese Institution ist verbunden mit einem Ausbildungsinstitut für so genannte psychologische Psychotherapeuten, also Diplompsychologen, die nach Abschluss ihres Studiums mit Schwerpunktbildung das drei- oder fünfjährige Curriculum zum psychologischen Psychotherapeuten absolvieren. Im Rahmen derartiger Einrichtungen findet nun seit vielen Jahren bei verschiedenen Formen psychischer Störungen sehr viel Forschung statt. Wir sind eines der forschungsintensiveren europäischen Institute und deswegen, vermute ich, haben Sie mich auch eingeladen, davon zu berichten, was wir dort tun. Nun möchte ich voranschicken, dass ich aus der Tradition meiner Kolleginnen und Kollegen hier komme, die schon vorgetragen haben. Deshalb kann ich vieles wiederholen. Es ist vieles sehr ähnlich wie im Bereich der Psychiatrie. Wir gehen im Wesentlichen an eine ähnliche Bezugsgruppe heran, nämlich Personen mit psychischen Störungen. Wir unterscheiden uns aber in der Wahl der therapeutischen Mittel und natürlich auch bei einzelnen Störungsgruppen im Hinblick darauf, auf wen wir uns konzentrieren. Eben wurden schon die schweren Depressionen angesprochen. Demenzkranke werden in der Regel im psychiatrischen Bereich stärker gesehen und nicht in der Psychotherapie durch klinische Psychologen.

Was wir in Dresden vor allem bei so genannten verletzlichen Probanden- und Patientengruppen machen, sind folgende Gebiete: Wir arbeiten relativ viel mit posttraumatischen und akuten Belastungsstörungen. Das sind bei uns neben den Kriegstraumatisierten aus anderen Ländern vor allem vergewaltigte Frauen und Frauen, die Gewalt erfahren haben. Dafür gibt es eine Spezialambulanz, die seit vielen Jahren bei solchen Krisen Versorgungsstrategien anbietet. Die zweite große Gruppe sind Jugendliche. Ich erwähne das deswegen, weil wir immer die Frage haben: Wie sieht es mit der Einwilligung der Eltern aus? Wie müssen wir bei den Jugendlichen in der Wahl der Mittel vorgehen? Wie ist es mit der Abstimmung mit anderen mitbehandelnden Institutionen? Diese Fragen betreffen vor allen Dingen Patienten mit schwereren Angststörungen, vor allem aus der Gruppe der Anorexien, und mit schweren gestörten Bulimien. Der dritte Bereich ist die Intervention bei Schwangeren, spezifisch bei Müttern mit psychischen Störungen. Da geht es vor allem um Frühinterventionen bzw. im engeren Sinne – wie Sie nachher sehen werden – auch um Problemfälle, wo sich die Frage stellt: Können wir bei solchen Gruppen überhaupt randomisierte Interventionsstudien durchführen? Zu den besonderen Bereichen, auf die ich kurz zu sprechen kommen möchte, gehören die Patienten mit kognitiven Einschränkungen. Damit meine ich nicht zwangsläufig Demenz, sondern auch Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Krankheitssituation im höheren Alter nicht mehr den Prozeduren so folgen können – allein schon bei der Aufklärung –, wie wir das in der Regel voraussetzen. Wir haben dann einen großen Suchtkrankbereich. Wir sind unter anderem ein Suchtforschungsschwerpunktzentrum. Hier ist vor allem die Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit und speziell die Optimierung durch begleitende Psychotherapien der Forschungsgegenstand. Der letzte Punkt sind die älteren, komorbiden Patienten. Ich habe dazu jetzt nichts herausgearbeitet. Ich dachte, das macht Frau Prof. Dr. Heuser, aber vielleicht können wir darauf in der Diskussion noch zu sprechen kommen.

Was machen wir? Zum einen nehmen wir teil an Zulassungsstudien klassischer Art, auf die ich heute nicht zu sprechen komme, bei Angst und depressiven Störungen. Das machen wir in der Regel in Zusammenarbeit mit Kolleginnen und Kollegen in der Region. Etwas anderes

ist es mit den randomisierten klinischen Psychotherapiestudien, in denen keine Medikamente zum Einsatz kommen. Diese Studien werden in der Regel von öffentlichen Geldgebern finanziert. Also wir werden diesbezüglich vor allem von der DFG, in einem Fall von den National Institutes of Health und im dritten Fall vom BMBF gefördert. Ein weiterer Bereich sind die Transfer- und Praxisforschungen. Es klang in den beiden Beiträgen aus dem Bereich der psychischen Störungen insgesamt an, dass das für uns ein ganz wichtiger Bereich ist. Funktionieren die Therapien, die wir haben, auch unter Routinebedingungen? Da haben wir im Moment zwei Schwerpunkte. Ein Schwerpunkt ist die Substitutionstherapie, und der zweite ist eine aktuelle Studie bei Patienten mit Parkinson-Demenz, bei denen auch die Lebenssituation und die Lebensqualität mit einbezogen werden oder sogar im Vordergrund stehen. Der letzte und sicherlich problematischste Bereich ist die Grundlagenforschung. Wir untersuchen in der klinischen Psychologie häufiger als üblich nicht hoch selektierte Gruppen aus der Bevölkerung. Wir ziehen also allgemeine Bevölkerungsstichproben und verfolgen Menschen mit Risikostatus auch über Jahrzehnte hinweg, um beispielsweise kritische Fragen zur Entwicklungspsychopathologie zu beantworten. Das wird in den letzten Jahren in der Regel auch mit familiengenetischen oder anderen genetischen Studien verbunden. Man versucht also, von den Probanden und den Angehörigen auch entsprechende Laborproben zu bekommen.

Das sind im Wesentlichen die Themen, die wir im Institut bearbeiten. Ich möchte jetzt einmal an einem Beispiel – dem BMBF-Suchtforschungsverbund – deutlich machen, was für Studien darunter fallen. Projekt F1 ist eine gemeindeorientierte Interventionsstudie, d. h. wir gehen an die Verbesserung der Versorgung in einer gegebenen Struktur, arbeiten mit den Versorgungseinrichtungen zusammen und untersuchen die Probanden, intervenieren aber nur über die Einrichtungen, die sie betreuen. Das ist also eine ganz eigenartige Vorgehensweise für Personen, die nur klinische Zulassungsstudien machen. Die Studie F2 ist eine typische präventive oder Frühinterventionsstudie an Alkohol-, Cannabis- und Ecstasy-Usern, bei denen auf Grund von epidemiologischen Untersuchungen Risikoprobanden definiert werden, denen ein Versorgungsangebot gemacht wird. Es wird randomisiert. Die eine Hälfte bekommt das Versorgungsangebot, die andere nicht, und wir schauen nach, ob dieses Versorgungsangebot langfristig zu Veränderungen führt. Das F3 Projekt ist die Neuentwicklung einer Therapie. Es geht um Cannabis-bedingte Störungen. Hier wird eine neue Therapieform in einer randomisierten Vergleichsstudie gegenüber der Kontrollgruppe evaluiert. Soviel nur als Beispiel des Spektrums. Das sind also relativ viele Fragen und auch Methoden, die hier in unterschiedlicher Form kombiniert werden. Ich zeige das hier nur, damit Sie ein wenig Material für die Diskussion haben, falls Sie dort mehr wissen wollen. Ich habe auch Arbeiten mitgebracht, falls Sie sich ein wenig mehr für die Form der Designs interessieren. Keine dieser Studien ist sozusagen eine klassische Zulassungsstudie, und es wichtig hier auch zu sagen, dass selbst die Substitutionsstudie keine klassische Zulassungsstudie ist.

Wie gehen wir bei diesen Studien vor? Wir sind hier in einem Bereich, in dem im Prinzip die normativen Entscheidungen noch weitgehend offen sind. Deswegen haben wir den grundsätzlichen Entschluss gefasst, alle Projekte der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der TU Dresden vorzulegen, also selbst die epidemiologischen Studien, selbst Studien, wo es um eine Anwendungsbeobachtung, um eine grobe Charakterisierung geht. Das hat sich natürlich als mühsam erwiesen, aber auch als sehr konstruktiv. Wir haben viel gelernt dadurch. Ein wesentlicher Punkt ist – da wir auch sehr viel industrielle Drittmittel haben –, dass wir grundsätzlich die industriellen Drittmittel nicht selbst verwalten, sondern das über eine eigene Projektgesellschaft der TU Dresden abwickeln, die für den gesamten Bereich in der Medizin, aber auch für andere Segmente der TU Dresden eine eigene Prüfungs- und Infrastruktur entwickelt hat. Ein Problem haben wir eigentlich nur dadurch, dass in der medizinischen Ethikkommission oft keine Kenntnis dieser Design- und Methodenaspekte vorhanden ist, die wir bei diesen Studien einsetzen. Das ist beispielsweise das Sammeln von repräsentativen Stichproben oder die Frage der naturalistischen Studien, bei denen man post-hoc Kohorten definiert, an denen man dann Vergleiche vornimmt. Das führt immer zu einer ganzen Reihe von verwickelten Diskussionen. Wir haben uns ganz bewusst dieser Diskussion

gestellt, weil wir hoffen, dadurch langsam eine Art Entscheidungsoberfläche operationalisieren zu können, um in Zukunft damit weniger Probleme zu bekommen. Wir haben lange diskutiert, ob wir eine andere Ethikkommission wählen, außerhalb der Medizin, die mehr psychologischen oder sozialwissenschaftlichen Sachverstand hat. Wir haben das aus verschiedenen Überlegungen fallen lassen. Auch dazu könnte ich noch etwas sagen.

Probleme haben wir innerhalb der Ethikkommission eigentlich immer nur bei den bundesweiten Interventionsstudien. Wenn es z. B. um die Implementierung von Rauchentwöhnungsmaßnahmen in Hausarztpraxen geht, wo wir mit 500 bis 600 Praxen arbeiten, da haben wir in der Ethikkommission immer diese Bedenken: Darf diese Ethik-Kommission das im Prinzip für alle Länder genehmigen, oder müssen wir an die einzelnen Ärztekammern herangehen. Das wurde wiederholt sehr kritisch diskutiert. Wenn es derartige Probleme gibt, dann kommt es manchmal zum Abbruch der Studie, weil die Zeit der Bearbeitung in der Ethikkommission so lang ist, dass das zeitliche Förderfenster zugeht. Das ist etwas, was eben schon kritisch angeklungen ist. Konkrete Probleme bei Projekten haben wir bei den familiengenetischen Studien eigentlich jedes Mal. Eine dieser Studien, die im Moment hängt, ist die Folgende: Wir haben gute Nachweise dafür, dass 50 % aller Kinder von Müttern mit einer Angststörung auch in den frühen Jahren auffällig sind und später Angststörungen bekommen, so dass es nahe liegt, dass man bei denen eine gezielte Intervention macht. Hier wurde die Studie oder der Vorschlag von der Ethikkommission blockiert, weil gesagt wurde: Wenn Sie entdecken, dass eine Schwangere eine Angst- oder depressive Störung hat, müssen Sie sie behandeln. Sie können nicht die eine Gruppe nicht behandeln und die andere behandeln. Also diese Studie hängt. Wir versuchen gerade, eine andere Lösung zu erarbeiten.

Ein zweites Problem betrifft bei den naturalistischen Krankheits- und Verlaufsstudien eigentlich fortlaufend die Frage der Mitteilung von kritischen Ereignissen. Wir bekommen natürlich bei diesen Longitudinalstudien Sachen mit, die problematisch sind. Das fängt bei Laborbefunden an, die anzeigen, dass dringend eine Intervention erforderlich ist, und der Hausarzt weiß es nicht. Dürfen wir dann, müssen wir dann intervenieren? Wie ist es, wenn Suizidgefahr droht: Müssen wir, sollen wir intervenieren? Was machen wir vor allen Dingen – und das ist einer der heißesten Punkte bei den Hausarzt-Studien –, wenn der Hausarzt erkennbar Fehler macht? Was tut man in einem solchen Fall? Das sind Probleme, für die wir eine Kommission mit vielen Kollegen regional zusammengerufen haben, die solche Probleme regelmäßig diskutiert und dann zu Fallentscheidungen kommt. Wir verlieren aber bis zu 15 % der Patienten in diesen Studien. Ein zweites Problem bei den Laborproben ist, dass der Tendenz nach die Zentrallabore zur Sicherheit Labormaterial archivieren und dann alle möglichen neuen Forschungsideen mit dem asservierten Material entwickeln, die nicht explizit im eigentlichen Forschungsantrag spezifiziert wurden. Das Problem ist, glaube ich, bei vielen aktuell. Wir haben bei Stichproben von 20-30.000 Patienten und Blutmaterial natürlich unglaubliche Möglichkeiten. Nicht alle sind explizit im Forschungsantrag spezifiziert. Insbesondere die medizinischen Kollegen haben eine sehr starke Tendenz, damit spielerischer umzugehen als wir das in der Psychologie machen würden. Der letzte kritische Bereich betrifft sowohl die Kinder und Jugendlichen wie auch die Älteren: Wann müssen wir die Angehörigen mit einbeziehen? Bei Kindern mit Essstörungen – um es einmal konkret zu machen – geht es oft um Jugendliche, 14 oder 15 Jahre alt, die noch zu Hause wohnen, die eine Behandlung wünschen, und die Eltern wünschen es nicht. Das ist also ein Fall, bei dem in dieser Altersgruppe bei fast jedem dritten Patienten Spannungsfelder auftreten, die gerade in den Studien zu Abbruch und langen Auseinandersetzungen mit Kollegen und Angehörigen führen.

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Ganz herzlichen Dank auch an Sie. Ich bitte um kurze Fragen.

**Abg. Dr. Wolfgang Wodarg:** Ich habe an Herrn Prof. Dr. Zepp eine Frage. Sie haben Studien beschrieben, in denen es um Medikamente, aber auch um Grundlagenforschung geht. In wie weit sehen Sie die Möglichkeit, aufgrund von Grundlagenforschung zu interpolieren und gerade bei niedrigen Fallzahlen bestimmte Dinge nachzuforschen, die dann für Verstoffwechselungen bestimmter Arzneimittel gelten? Wie weit können Sie so etwas machen, und wie häufig machen Sie so etwas? Wie wird so etwas finanziert? Ich weiß nicht, ob Sie das gesagt haben, Herr Prof. Zepp, dass die Europäische Union über die Verlängerung der Laufzeit der Patente die Finanzierung sicherstellen will – das würde hier ja nicht möglich sein, da gibt es ja nichts zu patentieren. Die gleichen Fragen gehen an Herrn Prof. Dr. Obladen.

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Wir nehmen ein paar Fragen zusammen.

**Abg. Dr. Marlies Volkmer:** Ich habe Fragen an Herrn Prof. Dr. Obladen und an Herrn Prof. Dr. Engelmann. Ich war zwar jetzt bei Ihren mündlichen Ausführungen nicht da, aber Ihre schriftliche Stellungnahme habe ich gelesen. Und Herrn Prof. Obladen würde ich gern zu dem Komplex „Risiko und Belastung bei klinischen Studien bei Neugeborenen“ fragen, und zwar zum Problem der Placebostudien. Bei den Neugeborenen, die Sie in klinische Studien einbeziehen, handelt es sich ja wohl immer um kranke Neugeborene, und da hätte ich gern noch einmal gewusst, wie Sie das entscheiden, wann Sie Placebo nehmen. Ich hoffe Sie haben das vorhin nicht mündlich gesagt – sonst sagen Sie einfach, Sie haben schon geantwortet, dann ist das erledigt. Wie kann das Risiko für die Neugeborenen minimiert werden, wann erfolgt eine Entblindung? Und wie kann man die Belastung bei den Neugeborenen während einer klinischen Studie messen oder nachvollziehen?

Dann hätte ich gern etwas gewusst zu dem Komplex „Registrierung von Studien“. Da haben Sie in ihrer schriftlichen Stellungnahme geschrieben, dass Sie zwar dafür sind, die zu registrieren, aber dass Sie ein nationales Register nicht für sinnvoll halten. Da wollte ich Sie fragen: Wenn es international in absehbarer Zeit kein Register für alle Arten klinischer Studien gibt, was wirklich öffentlich zugänglich ist, sind Sie dann für ein nationales Register, quasi als Übergangslösung?

Noch eine Frage: Kann man abgebrochene Studien, die Sie durchführen, im Internet einsehen?

Herrn Prof. Dr. Engelmann wollte ich Folgendes fragen: das große Problem in der Intensivmedizin ist ja die Aufklärung, die Vorsorge, der Bevollmächtigte oder der Betreuer. Da wollte ich doch noch mal fragen: Wie erfolgt das? Da haben Sie eigentlich nur geschrieben, es gibt das Problem mit den Vormundschaftsgerichten, dass es eben so lange dauert. Aber mich würde noch mal interessieren, wie speziell da die Aufklärung erfolgt. Und bieten Sie dem Patienten oder den Vorsorgebevollmächtigten an, sie über das Studienergebnis zu informieren? Bieten Sie das direkt an, wenn derjenige von der Intensivmedizin entlassen ist, oder warten Sie einfach, ob jemand nachfragt?

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Danke. Ich möchte noch einmal darum bitten, dass wir das mit den Fragen kurz machen, sonst fragen wir nur und bekommen keine Antworten mehr. Herr Prof. Dr. Merkel bitte.



**SV Prof. Dr. Reinhard Merkel:** Sie glauben es zwar nicht, aber ich mache es kurz. Ich habe zwei knappe Fragen an Herrn Prof. Dr. Obladen: Sie haben gesagt, bei Medikamenten, die zwar studiert, aber nicht zugelassen sind, werde oft aus irgendwelchen Gründen – der Ausdruck ist zweimal gefallen – die Genehmigung sozusagen verweigert. Können Sie diese irgendwelchen Gründe genauer spezifizieren, die Sie da erwähnt haben?

Die zweite Frage betrifft Ihren Wunsch, dass an § 41 Abs. 2 AMG eine Notfallindikation bei Patienten in der neonatalen Medizin angefügt werden solle analog der Regelung in § 41 Abs. 1 Satz 4. AMG. Heißt das, wenn ich die Frage richtig verstehe, dass solche Notfallinterventionen bei Neugeborenen nicht gemacht werden? Denn das kommt mir ganz unwahrscheinlich vor, dass die unterbleiben, weil eine solche Regelung wie in § 41 Abs. 1 Satz 4 Abs. 2 nicht steht. Ich sage das deshalb, weil es andere Legitimationsnormen gibt, die solche Notfallinterventionen erlauben und dann natürlich den Ärzten als den Garantieverpflichteten gegenüber den Patienten auch gebieten.

**SV Dr. Michael Wunder:** Ich habe zwei Fragen. Das eine ist – zumindest von den ersten sechs Rednern und Rednerinnen zum Ausdruck gebracht – eine Klage über ein forschungsfeindliches Klima und darüber, dass die klinische Forschung sehr darunter leidet. Ich bin etwas überrascht, weil ich nicht immer verstanden habe, gegen wen und für was das eigentlich spricht – ob es der europäische Gesetzgeber ist, der deutsche Gesetzgeber, die Bevölkerung oder die Patienten, die so viele Vorurteile haben. Ich habe es nicht ganz verstanden, worauf das hinausläuft. Deshalb die umgekehrte Frage, weil ich zu denen gehöre, die auf jeden Fall mittelfristig in Deutschland ein Forschungsbegleitgesetz favorisieren würden: Was sollte denn Ihrer Meinung nach der Gesetzgeber zur Forschungsförderung im klinischen Bereich tun? Zählen Sie doch mal ein paar Punkte auf. Das richtet sich an Sie, Frau Heuser, und auch an andere. Also nicht allgemein, sondern was sind denn da die Punkte? Ethikkommission – soll da sozialwissenschaftlicher Sachverstand rein? Dann hätte man sofort eine Regulierung, derer man sich bisher enthalten hat. Umgekehrt klagen Sie über diese dussligen Ethikkommissionen, die alles Mögliche nicht verstehen – Entschuldigung, das ist jetzt ein wenig volksnah zusammengefasst. Also was ist Ihr konkreter Vorschlag?

Das zweite betrifft diese Anhörung selber. Womit wir uns in dieser Legislaturperiode in der Kommission beschäftigt haben, ist tatsächlich nur der Umgang innerhalb des AMG mit den besonderen Probandengruppen aufgrund der europäischen Lage, wenn es um Fremdnützigkeit geht. Zu diesem Thema würde ich gern noch mal aus Ihrer konkreten Praxis hören, ob Sie z. B. finden, dass das, was jetzt im AMG steht, besonders hinderlich im Kinderbereich ist und, wenn ja, warum. Weil es eine Gruppennützigkeit als Legitimationsgrundlage einführt oder ob es bei Ihnen, z.B. Herr Prof. Dr. Hegerl und Frau Prof. Dr. Heuser, darum geht, dass im Erwachsenenbereich diese Ausschlusskriterien hinderlich sind? Dazu würde ich gern mal hören, ob genau diese Bestimmung, dass bei nicht zustimmungsfähigen Probanden in jedem Fall ein Individualnutzen vorhanden sein muss, in Ihren Augen ein Forschungshindernis ist und, wenn ja, was Sie denn zu dessen Umgehung vorschlagen.

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Ich nehme noch eine Frage dazu und dann machen wir eine Antwortrunde.

**SV Prof. Dr. Wilfried Härle:** Meine Frage passt auch genau auf das, was Herr Dr. Wunder gesagt hat. Ich habe das auch so verstanden: Die klinische Forschung liegt am Boden und Schuld sind Europa und der Gesetzgeber. Deswegen habe ich auch nur eine Frage an *to whom it may concern*: Gibt es irgendjemand von Ihnen, der sich überhaupt von einer rechtlichen Regelung in diesem Forschungsbereich etwas Gutes erhofft und im besten Fall hofft, dass es nicht schlechter wird? Von Ihnen habe ich einen Abwehrgestus erlebt, von dem ich nicht das Gefühl hatte, dass er aufgesetzt ist, sondern von ganz tief unten kommt: viel erlebt, viel erlitten, und lasst bitte die Pfoten weg, es kann nur schlimmer werden – Fühlen Sie sich da verstanden oder missverstanden?

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Ich bitte um die Antworten

**Experte Prof. Dr. Fred Zepp:** Ich greife erst einmal die Frage auf, die direkt an mich gerichtet war. Die Frage, ob man aus der Grundlagenforschung in die klinische Forschung herübermarschieren kann. Das ist der Traum jedes Grundlagenforschers, dass man gewissermaßen ein biologisches Modell formuliert, idealerweise in den Computer eingibt und dann quasi alles simulieren kann, was biologisch so alles passieren kann. Ich weiß ja nicht, wo wir noch hinkommen, aber das ist zum jetzigen Zeitpunkt noch ein Traum. Also die Grundlagenforschung benötigen wir natürlich, um zu verstehen, wie die Biologie eines Kindes ist – und die Biologie eines Frühgeborenen ist anders als die eines Neugeborenen und so weiter und so fort, bis in das Kleinkindesalter und zum jungen Erwachsenen. Da gibt es ganz viele Aspekte, zum Beispiel Theophyllin oder Coffein – das hat Herr Prof. Dr. Obladen vorhin angesprochen – werden im Kleinkindesalter viel schneller metabolisiert als beim Erwachsenen, d. h. da würden Sie wider Erwarten höhere Dosen einsetzen müssen. Oder die ...säure [unverständlich] – ein Antikonvulsivum. Ein Medikament, das dem Erwachsenen relativ wenig Probleme bereitet, aber im Kleinkindesalter und im Säuglingsalter kann es schwerste Leberschädigungen hervorrufen. D. h., wir können natürlich ein bisschen über die Pharmakodynamik oder Pharmakokinetik aus der Grundlagenforschung ableiten, dadurch kalkuliert man ja schon prospektiv mögliche Konzentrationen oder Dosisfindungen. Das enthebt einen jedoch nicht von der Pflicht, das in Studien zu prüfen, vor allem kann man die Aspekte Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern nicht aus der Grundlagenforschung bzw. Forschung mit Erwachsenen erschließen. Und es gibt den großen Forschungsbereich Pharmakogenetik, d. h. selbst bei einem Individuum, einer bestimmten Altersgruppe, gibt es hohe Variabilitäten, die man in der Vielfalt heute noch gar nicht überschauen kann. Das wäre der Punkt.

Wer würde das bezahlen? Grundlagenforschung in der Medizin muss nach meiner Überzeugung Verbesserungen von Diagnostik, Therapie und Prävention zum Ziel haben. D.h., sie kann nicht nur Selbstzweck sein, und insofern glaube ich, benötigen wir den Schritt zur klinischen Forschung. Die Grundlagenforschung wird natürlich im Wesentlichen durch öffentliche Förderungsinstitutionen oder durch die Universitäten gefördert. Diese Forschung wird zunehmend schwieriger, weil zunehmend weniger Mittel verfügbar sind. Die klinisch angewandte Forschung wird dort, wo sie möglicherweise zu zulassungsrelevanten Entscheidungen und Produkten führt, zum Teil durch die pharmazeutische Industrie finanziert. Das ist sicherlich nicht ausreichend, weil es nachvollziehbar ist, dass diese Industrie natürlich auf ihre Produkte fokussiert und jetzt nicht alle Probleme, die man in der Medizin oder Biologie betrachten würde, oder seltene Probleme lösen will. D. h. ich weiß nicht, ob man das regulieren muss. Aber man muss möglicherweise Anreize schaffen, und der Punkt ist – was Herr Prof. Dr. Obladen und andere angesprochen haben –, dass in unserem Wertekanon Grundlagenforschung im universitären Konzept im Augenblick einfach höher angesehen wird. Wir vergessen, und das ist ein gesellschaftliches Problem, dass von der Grundlagenforschung

irgendwo der Weg zum Patienten sein muss oder zum Menschen, der eine Präventivmaßnahme wahrnehmen will. Wenn wir das nicht als ein wertvolles Stück Forschung wahrnehmen, ist das in der Tat ein gesellschaftliches Problem, das wir auch nicht regulieren können – da hilft nur die Schaffung eines entsprechenden Bewusstseins. Ohne ein solches Bewusstsein verlieren wir dort ein Stück Möglichkeit oder auch Interesse der Forscher und Forscherinnen. Da kann man natürlich schon etwas machen, ohne zu regulieren, indem Sie einfach Anreize schaffen, indem die forschungsfördernden Institutionen wie die DFG oder das BMBF nicht nur Lippenbekenntnisse abliefern, sondern sich mal tatsächlich dranmachen, wie es z. B. in den USA passiert, solche Forschungsfragestellungen auch adäquat aufzugreifen und umzusetzen. Aber das ist ein Problem der Gesellschaft – und von uns Forschern natürlich auch, weil wir ja die Werte mittragen. Daran müssen wir alle arbeiten.

In der Kinderheilkunde haben wir ein Riesenproblem, weil wir ein historisch gewachsenes, großvolumiges Unwissen haben, und das sind Dinge, die die pharmazeutische Industrie nie mehr aufarbeitet. Das sind auch Produkte, die schon seit 20 Jahren auf dem Markt sind. Die haben ja keine Patentsicherheit mehr, die nur für Neuentwicklungen möglich ist. In den USA hat die FDA schon erhebliche – ich glaube 400 – Produktfragen in der Pädiatrie aufgegriffen, die man entsprechend in Studien übergeleitet hat. Das ist mehr, als wir erwarten können. Davon profitieren wir ja am Ende auch. Ich meine, die Europäische Union wird sich überlegen müssen, ob Forschungsinitiativen von staatlichen Institutionen ein wirksames Instrument sind. Ich bin kein Gesundheitsökonom, aber man kann sich vorstellen, dass es ein Instrument ist. Ein pharmazeutisches Unternehmen wird nur da tätig werden, wo es vielleicht auch einen eigenen Nutzen sieht. Wir müssen eben nicht mehr regulieren. Es ist vielmehr so, dass die Europäische Union Vorgaben macht, die in nationale Gesetze umgesetzt werden, und unser Land muss aufpassen, dass es nicht überreguliert. Da entstehen nämlich die Hindernisse und Hemmnisse. Die Frage ist: Was hat man in der 12. AMG-Novelle von den europäischen Vorgaben umgesetzt? Es gibt in der Pädiatrie jetzt für therapeutische Arzneimittelstudien die Möglichkeit der gruppennützigen Forschung. Aber da gibt es natürlich das große Spektrum Präventivmedizin, das ausgeklammert wurde. Wir werden in den neonatologischen Patientengruppen z. B. Impfstoffe, Präventivmaßnahmen oder ernährungsbedingte Präventivkonzepte nie in dem Umfang prüfen können, wie es notwendig wäre, wenn wir nicht den Aspekt des Gruppennutzens im Gedächtnis behalten. Das heißt, da werden wir von älteren Säuglingen oder reifen Neugeborenen zum Risikopatienten kommen, um das zu machen, und wenn wir dieses ausklammern, dann werden wir diese Fragen nicht beantworten. Die kleinen frühgeborenen Risikopatienten haben einen viel höheren Anspruch auf die Präventivmaßnahmen, weil sie viel gefährdeter sind als ein reifes Kind. Das sind Lücken, und ich sehe eine ganze Reihe von Problemen in einer erheblichen Überregulierung in diesem Lande.

**Experte Prof. Dr. Michael Obladen:** Herr Dr. Wodarg, Sie hatten gefragt, wie weit man interpolieren kann. Meine Antwort darauf heißt: überhaupt nicht. Wenn ich ein Neu- oder Frühgeborenes habe, dann ist der Stoffwechsel noch nicht mal von Woche zu Woche vorausberechenbar, sondern man muss es einfach messen. Was jetzt ein 28-Wöcher, der heute eine 95%ige Überlebensrate hat, mit einem bestimmten Medikament anfängt – wie lange der Spiegel hochbleibt, wann er wieder abfällt, welche Dosis ich brauche, in welchen Intervallen ich das Medikament wieder geben muss – das kann ich nicht aus Erwachsenen- oder aus Tierversuchen herleiten. Ich muss die Pharmakokinetik messen. Ich will ein leicht verstehbares Beispiel nennen, wie vor ein paar Jahren durch eine kontrollierte Studie gerade noch eine größere Katastrophe abgewendet wurde: Es geht um das Medikament Dexamethason, welches man benutzt hat, um die kleinen Frühgeborenen vom Beatmungsgerät abzubringen. Das hat wunderbar funktioniert. Vorher, ohne Dexamethason, mussten die Kinder wochen- und monatelang am Respirator hängen, bis ihre Lungen völlig kaputt waren, und mit diesem Medikament gelang es innerhalb von 48 Stunden, die Kinder von Respirator

zu entwöhnen. Man hat sich gefreut. Gott sei Dank hat man diesen Effekt im Rahmen von kontrollierten Studien gemessen. Was man nicht geahnt hat: Dieses Steroidhormon hat hochgradig in den Stoffwechsel des sich differenzierenden Gehirns eingegriffen. Diese Kinder haben noch kein reifes Gehirn, die haben noch keine richtige Gehirnrinde. Die Hirnreifung findet erst statt, während sie bei uns in Behandlung sind. Man hat herausgefunden, dass 40 % von diesen Kindern hinterher eine Cerebalparese hatten, einen schweren Hirnschaden. Hätte man das nicht im Rahmen von kontrollierten multizentrischen Studien mit Follow-up-Programm studiert, dann hätte man die nächste Contergankatastrophe gehabt, so dass es auch eine Sicherheit für die Kinder ist, wenn man das in kontrollierten Studien macht.

Zu Frau Dr. Volkmers Frage: Risiko und Belastung hängen natürlich sehr hochgradig von der Art der Studie ab. Das kann man nicht allgemein beantworten. In manchen Studien ist das Risiko höher, und in manchen ist es geringer. Mir kommt es absurd vor, wenn ein Studienantrag gleich kompliziert ist, egal ob ich an einer Studie teilnehme, die eine frühe versus eine späte Intervention bei Hirnmassenblutung vergleicht, und wenn ich z. B. 1 ml Muttermilch auf den Leptin-Gehalt untersuchen möchte. Wenn die Frau 1 ml Milch hergibt, damit wir ein bestimmtes Hormon darin messen, halte ich das für eine relativ kleine Belastung. Sowohl für die Frau als auch für das Kind, dem ich 1 ml Milch wegnehme. Aber ob ich einen Schlauch in den Kopf eines Kindes lege und die Blutungen rauslasse oder besser nicht, oder ob ich das früh mache und vielleicht geht die Blutung von selber weg, oder ob ich es spät mache, und vielleicht ist das Hirn dann schon geschädigt – das ist eine schrecklich schwierige Überlegung. Von Studie zu Studie ist es hochgradig unterschiedlich. Ich selber habe noch niemals an einer Studie teilgenommen – und ich muss auch ehrlich sagen, ich habe auch noch nie von einer Studie gehört – in der man während der Planungsphase geglaubt hat, dass das Risiko für das Baby größer als der individuelle Nutzen gewesen wäre. Ich habe allerdings Studien erlebt, wie die vorher genannte Dexamethason-Studie, wo man hinterher gelernt hatte: Hoppla, das war ein Risiko, von dem du vorher gar nicht gewusst hast.

Über Placebo habe ich vorher gesprochen. Ich gebe ihnen drei Sonderdrucke mit. Wir haben eine schöne Methode erfunden, wie man die Injektion in der Kontrollgruppe vermeiden kann, durch eine so genannte *sham procedure*. Man braucht dazu ein drittes Team: Behandlungsteam, Studienteam und einen *dosing investigator*. Der *dosing investigator* geht in den Raum hinein, alle anderen gehen raus, und er macht irgendetwas an dem Kind, klebt ihm ein Pflaster drauf, und niemand anderes weiß, was geschehen ist. Damit hat man dem Kind die Injektion erspart, und die Studie bleibt trotzdem doppelt geblendet. Man kann das organisieren, es ist nur aufwändig.

Den Komplex „Registrierung“ hatten sie angesprochen. Ich habe dazu eine Folie gezeigt. Keine relevante Studie an Neugeborenen, *sorry to say*, ist in den letzten 20 Jahren in Deutschland geplant worden, von Deutschland allein aus durchgezogen worden. Wir sind Importeure, wir importieren das, was andere Länder erforschen. Es ist absolut kalter Kaffee, ein nationales Studienregister für Neugeborenenstudien zu machen. Wir lesen die Studien aus der ganzen Welt, wir publizieren auch selber international, und ich würde mich nicht wohl fühlen, wenn ich wüsste, in Deutschland wird die gleiche Studie, die ich hier plane, nicht von einem anderen auch geplant. Das wäre mir ehrlich gesagt egal. Interessant ist, was machen die in Schweden, was machen die in Australien, in Holland und in der Schweiz, also in jenen Ländern, wo die Neugeborenenforschung ein höheres Niveau hat als bei uns? Das nationale Studienregister bringt es überhaupt nicht. Man muss das global haben. Es könnten auch mehrere Register sein, sofern nur eine Studie überhaupt irgendwo registriert ist. Das Internet macht es ja möglich hineinzugucken. Wenn ich die Editoren der führenden Zeitschriften richtig verstanden habe, ist das Problem ja gelöst, und ab September nimmt niemand mehr eine Publikation an, die nicht vorab registriert war.

Zu den abgebrochenen Studien: Ich habe es einmal erlebt, dass eine Studie aus Sicherheitsgründen abgebrochen wurde. Die wurde aber publiziert. Ich glaube nicht, dass viele abgebrochene Studien in Schubladen enden. Das ist so eine besondere Sache, wenn eine Studie abgebrochen wird, dass natürlich das allein das Publizieren wert ist.

Herr Merkel, vielleicht hatte ich mich unklar geäußert. Selbstverständlich wird eine Notfallintervention immer gemacht, und selbstverständlich gibt man dem Kind nach bestem Wissen und Gewissen jegliche Chance, in der Notfallsituation eine Notfallbehandlung zu erhalten. Ich hatte hier aber über Studien gesprochen. Eine Studie zu einer Notfallintervention ist doch nicht möglich, wenn ich nicht vorher die Eltern fragen darf: Soll ich das Baby mit Sauerstoff reanimieren oder mit Luft? Alle neuere Literatur zeigt, dass wahrscheinlich Sauerstoff für das sich entwickelnde Gehirn toxisch ist. Früher glaubte man, der Hirnschaden kommt vom Sauerstoffmangel. Jetzt merkt man: Viel von dem Hirnschaden kommt vom Sauerstoff. Wie soll ich das machen? Das kann ich nur durch eine randomisierte Studie ordentlich prüfen, und ich kann auch nicht drei Stunden warten, bis die Frau aus der Narkose wach ist. Ich kann das Kind bei der Geburt nicht in eine kontrollierte Studie aufnehmen, randomisieren und hinterher die Eltern fragen: Ist euch das Recht? Das erlaubt unser Arzneimittelgesetz nicht. Aber natürlich werde ich nach bestem Wissen bei dem Kind die Therapie machen, wie sie mir optimal erscheint. Keinem Kind wird eine Therapie vorenthalten, weil sie nicht zugelassen ist. Wenn das anders verstanden wurde, habe ich mich unklar ausgedrückt. Ich darf nicht randomisieren, wenn ich nicht vorher die Einwilligungserklärung der Eltern habe. Im AMG ist bei den Minderjährigen der entsprechende Paragraph, der bei den Erwachsenen steht, gerade weggelassen. Unsere Ethikkommission hat mich belehrt, dass eine nachgeholtte Einwilligung gemäß AMG nicht geht.

**SV Prof. Dr. Reinhard Merkel:** Was darüber hinaus noch legitimationsbedürftig ist, das verstehe ich nicht recht. Der Gewinn für die Forschung besteht doch darin, das Resultat der medikamentösen Intervention festzuhalten. Wenn Sie das Medikament ohnehin geben, weil ein Notfall vorliegt, verstehe ich gar nicht, welche Fragen da noch offen bleiben.

**Experte Prof. Dr. Michael Obladen:** Alle Fragen bleiben offen. Denn Forschen bedeutet ja Arbeiten unter Studienprotokoll. Wenn ich kein Protokoll habe, sondern irgendetwas mache, dann ist das *compassionate treatment*, und wenn ich nach Protokoll arbeite, ist es Forschung. Im ersteren Fall kann ich es einfach so tun, im zweiten Fall muss ich durch die Ethikkommission, muss randomisieren und eine Kontrollgruppe haben. Wann immer ich unter Protokoll arbeite, ist es Forschung, und wann immer ich ohne Protokoll arbeite, ist es *standard treatment*.

Herr Wunder hatte gefragt, gegen wen oder was die Kritik gerichtet ist. Eigentlich gar nicht gegen irgendjemand. Ich glaube auch nicht, dass wir ein besonders forschungsfeindliches Klima in Deutschland haben. Wir haben in Deutschland ein kinderfeindliches Klima, wir ignorieren Kinder, wir finden Kinder nicht wichtig. Die Länder, die ich vorhin nur gestreift habe – Schweden, Finnland, Holland, die Schweiz –, die haben auf ganz vielen Gebieten zum Kind ein positiveres Verhältnis. Das können sie messen. Die haben dem auch in ihrer Forschung einen höheren Wert zugemessen und in vielen anderen Bereichen des öffentlichen Lebens.

Zur Fremdnützigkeit hatten wir einiges gesagt. Gott sei Dank erlaubt die AMG-Novelle zumindest die Gruppennützigkeit. Fremdnützigkeit spielt bei uns keine Rolle. Ich kann mir nicht vorstellen, wie ein gesundes Neugeborenes ein Proband sein könnte. Das habe ich auch noch nie gehört. Bei uns gibt es ohnehin nur Studien an kranken Neugeborenen, und wenn Interventionen gemacht werden, dann hat man die Wahl: Mache ich die Intervention nach

Literaturstand, oder mache ich die Intervention unter Protokoll mit einer Fragestellung? In 99 % der Fälle mache ich sie nach Literaturstand und ganz selten unter Protokoll.

Zur Frage von Prof. Dr. Härle: Ich habe keine Antwort. Ich glaube, dass man aus dem Dilemma nur herauskommt, wenn man grundsätzlich die Einstellung zum Kind und die Einstellung zu der Bedrohung durch die Forschung überdenkt. Und wenn man sich dem Gedanken nähert, die Forschung könnte dem Kind auch etwas nützen. So lange man die Forschung nur als etwas versteht, das das Kind bedroht, ist das AMG, so wie ist, in Ordnung. Es schützt das Kind. Aber es schützt es so radikal, dass zumindest in Deutschland niemand am Kind, das heißt für mich für das Kind, forschen will. Es ist zu riskant, es bringt zu wenig Prestige, niemand will es finanzieren, es wird bedroht, es steht unter Strafe, es ist hochgradig formalisiert, und letztlich, wenn ich mich durchgebissen habe, zwei Jahre eine Multicenterstudie gemacht habe, bekomme ich einen kleinen Bruchteil von 1,8 Impact-Punkten, das ist kein Anreiz – warum sollte ich das machen? In diesen Spiegel muss man schauen. Er ist sehr hässlich, und ich erwarte mir von einer noch weitergehenden Regulierung gar nichts.

**Experte Prof. Dr. Joachim Dudenhausen:** Herr Prof. Dr. Härle hatte die Frage gestellt, gegen wen sich diese Welle der Kritik richtete. Sie richtete sich nicht nur gegen den Gesetzgeber in der Bundesrepublik und auch nicht nur gegen den Gesetzgeber in Europa. Ich glaube, dass es eine Frage des gesellschaftlichen Verhaltens ist, auch des Verhaltens von Fakultäten und Universitäten. Das BMBF hatte zusammen mit der DFG und dem Wissenschaftsrat eine Arbeitsgruppe eingerichtet zur Zukunft der medizinischen Fakultäten, an der ich teilgenommen habe. Wenn man da überlegt, mit welchen Maßnahmen wissenschaftliche oder klinische Forschung an Fakultäten zu kämpfen haben... Das wird sich vielleicht in der Zukunft ändern, durch andere Ausbildungswege, z. B. einen geteilten Ausbildungsweg der praktischen Mediziner auf der einen Seite und der wissenschaftlichen Mediziner auf der anderen Seite. Das hat alles Haken und Ösen, aber für die klinische Forschung ist das von Vorteil. Ich glaube auch, dass das eine Frage des gesellschaftlichen Verhaltens ist. Ich würde das nicht wie Prof. Dr. Obladen formulieren, dass wir nicht nur kinderfeindlich sind und kinderfreundlicher sein müssen, sondern wir müssen auch forschungsfreundlicher werden. Wenn ich das recht verstanden habe, was heute Morgen der Kanzler ausgeführt hat, geht das in die gleiche Richtung: dass man nicht immer nur die Reglementierungen, sondern sich auch die Chancen der Innovation überlegen sollte.

Ähnliches gilt für Studienregister. Die großen Journale der Medizin haben sich geeinigt, ich habe das mit unterschrieben, dass wir nur noch vorher angemeldete Studien veröffentlichen wollen. Das ist viel wirkungsvoller als ein Register auf nationaler und internationaler Ebene.

Herr Dr. Wunder, Sie haben nach Individual- und Gruppennutzen gefragt und nach dem Abwägen. Es gibt nicht nur in medikamentöse Forschung, sondern auch Untersuchungen zum klinischen Vorgehen. Es kann nicht bei jedem Mitglied dieser Gruppe ein Individualnutzen festgestellt werden. Ein Beispiel: Wenn sie herausbekommen wollen, wie man bei Zwillingsschwangeren, bei der ein Kind sehr viel Fruchtwasser und das andere kein Fruchtwasser hat, vorgehen sollte: durch Fruchtwasserpunktion oder durch medikamentöse Intervention? Das müssen sie an Zwillingsschwangeren erforschen, die eine punktieren, die andere nicht punktieren, sondern ihr Medikamente geben. Es kann durchaus sein, dass einer von den Zwillingen – oder vielleicht beide Zwillinge – in der einen Gruppe dadurch keinen individuellen Vorteil haben. Man könnte so eine Studie, wenn man einen Individualnutzen haben will, gar nicht beginnen. Ich glaube, dass wir solche Fragen unter kontrollierten Bedingungen klären können müssen, völlig unabhängig davon, ob es eine Medikamentenstudie oder eine Procederestudie ist.

**Experte Prof. Dr. Lothar Engelmann:** Frau Dr. Volkmer hatte nach der Aufklärung bei intensiv- und Notfallpatienten gefragt. Diese Patienten sind wegen ihrer Bewusstseinslage nicht aufklärungs- und nicht zustimmungsfähig. Wir benötigen dafür einen Vormund. Der Vormund muss beim Gericht beantragt werden. Das dauert lange. Es kann ein Eilantrag gestellt werden, den bekommt man auch recht schnell. Stelle ich diesen Antrag nur auf die Einbeziehung in eine Studie, wird kein Gericht reagieren. Das ist nicht die Obliegenheit eines Gerichtes, über eine Studienteilnahme zu entscheiden, sie entscheiden nur über medizinische Sachverhalte. So ist mir das ganz konkret passiert. Ich musste also eine medizinische Indikation vorschützen, um mit einem Eilantrag einen Betreuer zu kriegen und damit die Studienteilnahme realisieren zu können.

Die Frage ist nur: Ist das im gesetzlichen Bereich eine Besserung, die ich fordere? Es gibt im Moment keine gesetzliche Regelung, und wenn das so ist, dann muss man auch anerkennen, dass man mehr Vertrauen in die Ärzte setzt, die solche Entscheidungen im Wohle des Patienten zu fällen haben. Da ist die gesamte Diktion der Öffentlichkeit, die der Ärzteschaft entgegengebracht wird, absolut dagegen. Wir sind die Deppen der Nation. In der Presse gibt es ständig Kampagnen, die das Vertrauen der Ärzte untergraben, und dann können wir solche Probleme nicht lösen.

Eine nächste Frage war, ob die Patienten über die Studienergebnisse in der Intensivmedizin aufgeklärt werden. Das ist in der Regel nicht der Fall. Die internationalen Studien haben eine Laufzeit von zwei, drei, vier Jahren. Da hat sich das Schicksal des Patienten schon lange entschieden. Entweder ist er an seinem schweren Leiden mit einer kurzen Überlebenszeit verstorben, oder er ist nicht mehr daran interessiert, das Ergebnis zu wissen. Es hat bisher keiner gefragt, wie das Studienergebnis gewesen ist.

**Experte Prof. Dr. Ulrich Hegerl:** Die Behinderung der Forschung ist weniger das Problem, sondern das sind andere Sachen. Das ist der Datenschutz, der vieles, was spannend und wichtig wäre, verhindert. Das sind im Augenblick ganz konkret zwei Studien, die an der Rechtsabteilung der Universität hängen, die ihre Arbeit bei uns äußerst gründlich macht. Das eine ist eine Multicenter-Studie, mit der andere Zentren längst begonnen haben, und wir starten erst, wenn das letzte Komma stimmt. Dann ist die Rekrutierungszeit zu Ende. Das Studienzentrum ist gefährdet und muss dann einfach schließen.

Zur 12. AMG-Novelle: Man hat das Gefühl, es ist alles ein bisschen komplizierter geworden. Aber vieles ist auch gut. Generell ist die Qualität der klinischen Forschung in den letzten Jahren sehr, sehr gut geworden. Das ist ein toller Fortschritt in diesem Bereich. Es gibt einige kleinere Punkte, wo ich etwas ändern würde. Es ist zu überlegen, ob man die Untergruppe der Investigator-initiierten-Studien herausnehmen könnte, solche, die nicht so problematisch sind. Hier sollte man die ganzen Anforderungen reduzieren, um es der nicht industriege-sponsorten Forschung etwas leichter zu machen. Der andere Punkt ist, dass die Berichtspflicht zu *adverse events* noch nicht so ganz klar ist. Es ist so, dass bei nicht zugelassenen Medikamenten auch aus ganz anderen Studien und in anderen Ländern alle Nebenwirkungen an die Ethikkommissionen und die Behörden berichtet werden müssen. Aber in Deutschland scheint es so zu sein, dass BfArM-Mitarbeiter darauf bestehen, dass dies auch für zugelassene Medikamente geschieht. Und das ist momentan ein Punkt, wo noch Unklarheit und vielleicht die Tendenz besteht, bei uns in Deutschland noch darüber hinaus zu gehen. Das ist die *detailed guidance* von der EU. Die hat gesagt, dass man für nicht zugelassene Medikamente eine weitere Berichtspflicht hat. Das BfArM will das auch auf zugelassene Medikamente ausdehnen. Das sind die einzigen Punkte, die mir aufgefallen sind. Ich war darüber erstaunt. Denn ich hatte eigentlich das Grundgefühl, dass wir mit Regelungen zuwachsen und uns nicht mehr bewegen können. Aber wenn man sich überlegt, was man

konkret ändern will, wird es schwierig. Frau Heuser vielleicht haben Sie konkrete Vorschläge?

**Expertin Prof. Dr. Isabella Heuser:** Nein, das Problem ist ja auch nicht das AMG, bis auf den Bereich der Investigator-initiierten Studien, die eigentlich nicht mehr möglich sind. Wir haben früher gern industrieunabhängige Fragestellungen bearbeitet, die in der Regel innovativ waren. Das ist nicht mehr möglich. Ich kann keine Haftung übernehmen, und ich kann nicht Kosten für irgendwelche Verblindungen übernehmen. Das geht nicht. Insofern besteht Nachbesserungsbedarf. Ich stimme dem zu, was Prof. Dr. Dudenhausen sagte. Es ist mehr ein gesellschaftliches Klima, da braucht es besonders viel Aufklärung. Auch bei den Ethikkommissionen. Die Studien werden dann nicht mehr in Deutschland gemacht. Ich möchte betonen, klinische Studien sind nicht nur Medikamentenstudien. Klinische Studien sind auch Ätiologiestudien, und die sind wichtig. Das ganze Desaster mit den Östrogenen und dem Alzheimer wäre nicht passiert, wenn man sehr viel frühzeitiger klinische Studien gemacht hätte und nicht, wie hier in Deutschland, so ein Klima verbreitet wäre. Grundlagenforschung ist gut. Wenn man die noch ohne Tiere macht, ist sie noch besser, dann ist es etwas ganz Heiliges. Das ist der Gral der Weisheit. Wenn man allerdings klinische Studien macht, dann begibt man sich in dieses Feld der Versuchskaninchen, da kriegt man diesen Hautgout, und das ist ein gesellschaftliches Problem. Das ist auch etwas, was Politiker mit zu verantworten haben. Natürlich auch wir, die wir klar machen müssen, wie wichtig klinische Forschung ist.

Es ist immer wieder für mich interessant zu erleben, dass insbesondere Gebildete, z. B. Kollegen, zu uns kommen und sagen, habt ihr eine Studie? Sie kommen von sich aus, auch um an einer nicht eigennützigen Studie teilzunehmen, wo es um Ätiologie geht. Weil sie sagen: Gut, Sie haben mir geholfen, Sie haben mir die Studie erklärt, ich habe davon Vorteile, ich weiß viel mehr Bescheid, und natürlich gebe ich Ihnen Nervenwasser, ich stimme einer Nervenwasserpunktion zu, oder ich gebe Ihnen DNA. Es ist ein Problem der gesellschaftlichen Akzeptanz, dieses Hautgout, und die Vorstellung, dass Menschenversuche und alles, was geht, im Labor gemacht wird. Das stimmt einfach nicht und ist nicht wahr. Die letzte Nagelprobe ist die klinische Forschung, und die muss erleichtert werden. Man muss ein Fundament schaffen, und es ist Aufgabe auch der Politiker zu sagen, nicht jeder klinischer Forscher ist ein Frankenstein.

**Experte Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen:** Ich möchte aus Zeitgründen nur auf die Frage der Ethikkommission eingehen und unterstreichen, dass klinische Forschung der Standortfaktor ist, und der ist in den letzten Jahren abgebröselst. Wir haben keine gute klinische Forschung mehr, die Kompetenzen dafür sind weggebröselst, und daran haben auch Ethikkommissionen Schuld. Ich möchte zusammenfassen, wo wir hier, so glaube ich, einig sind: Es gibt Ethikkommissionen, die konstruktiv sind und uns unterstützen, und es gibt Ethikkommissionen, die die Forschung behindern. Dort gibt es Willkür und Verzögerung, und es gibt unerträgliche Erfahrungen, die wir wohl alle gemacht haben. Es geht so weit, dass ich in bestimmten Fragen weiß, in welche Ethikkommission ich gehe. Ich gehe mit bestimmten Projekten in die Ethikkommission, weil es da in zwei Monaten durchgeht und ich genau weiß, würde ich es an einem anderen Ort machen, würde ich damit scheitern, und zwar grandios scheitern. Das ist diese Willkür, die z. T. auch durch die Unklarheit im gesetzlichen Bereich befördert wird. Wenn man da klarer rankäme und eingrenzen könnte, wäre das sehr wünschenswert. Ich persönlich habe gute Erfahrungen mit meiner Ethikkommission. Aber wenn da der Vorsitz wechselt, weiß ich auch nicht, was passiert. Es ist eine Peinlichkeit, dass wir bei Multicenterstudien manchmal die Situation haben, dass in Europa alle durch die Beurteilung durch sind und nur zwei Deutsche halten alles auf. Das passiert regelmäßig und darf nicht sein, das ist nicht einzusehen.



**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Wir haben noch vier Fragen. Bitte alle in einem Durchgang, dann schaffen wir das in einer Diskussionsrunde. Frau Prof. Dr. Friedrich und dann Herr Beckmann bitte.

**SV Prof. Dr. Bärbel Friedrich:** Ich möchte noch mal auf die klinische Forschung zu sprechen kommen. Herr Prof. Dr. Zepp, ich glaube nicht, dass die DFG hier nur Lippenbekenntnisse abgegeben hat. Sie hat eine engagierte Stellungnahme zur klinischen Forschung verfasst. Sie hat klinische Forschergruppen eingerichtet auch in Zeiten, wo die Mittel knapp waren. Aber die DFG kann natürlich auch nichts gegen Datenschutz, Ethikkommissionen, AMG-Novellierungen tun. Das gehört dazu. Ich war Herrn Prof. Dr. Dudenhausen sehr dankbar, dass er noch einen weiteren Aspekt angeführt hat, und zwar die Ausbildung unserer Mediziner.

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Frau Friedrich, können Sie bitte eine Frage stellen.

**SV Prof. Dr. Bärbel Friedrich:** Das ist sehr schwierig. Ich bin dabei, das zu formulieren, aber ich möchte das noch einmal, Sie erlauben bitte, ganz klarstellen. Das haben meine Vordner auch getan. Sie haben gesagt, dass wir da eine Besserung zu erwarten haben, dass wir dann Forschungsmediziner haben, die sich diesem Problem widmen können. Sind Sie da zuversichtlich?

Dann habe ich noch eine Frage. Herr Prof. Dr. Zepp, Sie haben die multizentrischen Studien dargestellt, darunter waren auch Vaccine-Studien. Und Herr Prof. Dr. Obladen, Sie haben uns sehr eindrucksvoll die Komplexität der Studien an Kindern dargestellt. Meine Frage ist: Wie sind diese Studien standardisiert? Sie sprachen von Hausarzt-Studien. Gerade bei Vaccine-Studien – wir hatten eine andere Anhörung – ist es offensichtlich möglich, dass Kinderärzte solche Studien machen und dass es da Komplikationen gibt. Gibt es einen Standard, z. B. für diese multizentrischen Studien?

**SV Rainer Beckmann:** Ich weiß nicht, ob ich vielleicht das Thema etwas verlasse, aber mich würde interessieren, ob es Placebo-Studien gibt, denn als das Nonplusultra der Forschung gilt die Placebo-kontrollierte Studie. Es wurde mehrfach erwähnt, dass 20, 30, manchmal sogar mehr Prozent der Fälle der Placebos Wirkungen zeigen, sogar Nebenwirkungen, weswegen Studien abgebrochen werden müssen. Was wirkt, wenn kein Wirkstoff vorhanden ist? Wird das erforscht, und zu welchen Ergebnissen kommt man da?

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Ich habe selbst zwei kurze Fragen. Das betrifft noch einmal eine unserer zentralen Fragen, nämlich die gruppen- und die fremdnützige Forschung. Die meisten Beispiele, die Sie genannt haben, waren in dem Bereich, den ich als eigennützige Forschung bezeichnen würde. Die wirft keine grundsätzlichen Probleme auf, solange sie den entsprechenden Kriterien genügt. Jetzt ist durch die AMG-Novelle in der Arzneimittelprüfung die gruppennützige Forschung zulässig. In allen anderen Bereichen, d. h. in der ätiologischen Forschung im pädiatrischen Bereich, haben wir keine Regelung

dazu. In diesen anderen Bereichen, in denen Sie auch mit nicht einwilligungsfähigen Patienten zu tun haben, haben wir keine Regelungen dazu. Meine Frage ist: Gibt es dadurch explizite Forschungshindernisse?

Meine zweite Frage: Die Gruppennützigkeit in der AMG-Novelle ist auf kranke Kinder begrenzt, gesunde Kinder dürfen nicht einbezogen werden. Was mich interessieren würde, ist, ob Sie als Vergleichsgruppen, beispielsweise in der genetischen Forschung wird das immer wieder genannt, gesunde Kinder brauchen?

**SV Prof. Dr. Dr. Heiner Raspe:** Ich würde Ihnen gerne die Botschaft geben, dass vielen von uns Ihre Kritik klar ist, ich als einer Ihrer Kollegen und Vorsitzender einer Ethikkommission in Lübeck kann das gut verstehen. Aber Sie verpassen eine Chance, wenn Sie über das Klima reden und nicht konkrete Vorschläge machen. Das nur zur Einleitung.

Zu dem, was gerade gesagt oder gefragt worden ist: Wie ist das mit diagnostischen Studien? Wenn Sie diagnostische Validierungsstudien nehmen, ist es klar, keiner profitiert davon, nur der Test wird validiert. Sie wissen, wer krank und gesund ist. Sie sind a priori gruppennützig, wenn überhaupt. Und das ist die Frage, die sich an alle richtet: Ist das für Sie ein Problem, und sehen Sie dort Regelungsbedarf?

An Prof. Dr. Obladen würde ich gern die Frage richten: Gibt es alternative Designs, die Sie für Ihre Sauerstoff-Problematik sehen, die keine randomisierten kontrollierten Studien erfordern, vielleicht eine Cluster-Randomisierung, die Ausnützung von Clustern, d.h., dass die eine Klinik es so macht und die andere anders. Also, gibt es Alternativen für randomisierte klinische Studien?

Prof. Dr. Heuser würde ich gerne fragen: Was ist bei den Genstudien bei Ihnen so schwierig? Das kann ich wirklich nicht nachvollziehen. Vielleicht schildern Sie das, was bei Ihrer Ethikkommission problematisch ist: Warum sind Genstudien so schwierig? Ich kann kein Problem erkennen, auch nicht in der Einbeziehung von gesunden Kontrollpersonen.

Und Prof. Dr. Wittchen würde ich gerne etwas fragen, was uns beschäftigt hat und Sie nicht kommentiert haben: Wir sehen eine Schutzlücke für Probanden oder Patienten bei Studien, die von Psychologen, Soziologen, Ökonomen, Pädagogen etc. durchgeführt werden, die keine Universitätsangehörigen sind und, weil sie keine Ärzte sind, keine berufsrechtliche Regelung haben. Klassisches Beispiel ist die Forschung an Reha-Kliniken, die nicht universitätsgebunden sind: Psychologen machen die Studien, die Ärztekammer ist nicht zuständig. Ist das für Sie auch ein Problem? Sehen Sie dort möglicherweise Regelungsbedarf?

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Noch eine ganz kurze Frage von Dr. Wolfgang Wodarg.

**Abg. Dr. Wolfgang Wodarg (SPD):** Als Bundesgesetzgeber machen wir nur die Arzneimittelgesetzgebung, d. h. nur bei klinischen, pharmakologischen Studien haben wir Regelungskompetenz in der Umsetzung der Europäischen Richtlinie. Vor diesem Hintergrund möchte ich wissen: Wenn Sie jetzt Protokolle konzipieren, welche anderen Regeln Sie dann noch berücksichtigen, außer denen, die sich die Forschungsgemeinschaft selbst gibt und die Ärzteschaft als eigene Berufsregeln hochhält? Inwieweit ist die Lage in den Bundesländern, die ja sonst noch Regelungen für die Ethikkommissionen schaffen können, sehr unterschiedlich?

Tauschen sie sich aus? In den Ländern gibt es unterschiedliche Forschungsregeln. Das ist ja gar nicht immer die Politik hier in Berlin, sondern wir haben ja nur für einen ganz kleinen Bereich etwas geregelt. Deshalb die Frage: Wonach richten Sie sich? Wen fragen Sie denn sonst noch so? Gibt es da Debatten mit den Landesregierungen?

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Dann machen wir jetzt die Antwortrunde und gleichzeitig die Schlussrunde. Ich schlage vor, dass wir einmal anders herum anfangen. Herr Prof. Dr. Wittchen, bitte.

**Experte Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen:** Zu Herrn Prof. Raspes Frage nach der Forschung von Nichtärzten, die nicht an eine Universität angebunden sind: Ich weiß es nicht, ich mache keine derartigen Studien. Wenn Sie bei uns keine Zulassung haben, können Sie keine Studien machen. Wir haben hier im Prinzip eine relativ klare Situation: Entweder sind es ärztliche oder nichtärztliche Psychotherapeuten oder aber Psychotherapeuten mit einer entsprechenden Zulassung, die unter Anweisung von anderen arbeiten. Mir ist natürlich aus der Vergangenheit klar, dass es da eine Historie gibt. Mir ist auch klar, dass es im Sinne von Rentenversicherungsträger-Studien weiter gepflegt wird, aber auch in vielen anderen Bereichen, im Suchtsektor beispielsweise. Ich persönlich habe das bisher niemals als problematisch erlebt, weil diese Einrichtung eigentlich immer unter einer Leitung steht, die das mitverantwortet. Ich werde mir das einmal genau anschauen. Ich habe keine Problemfälle in diesem Zusammenhang gesehen, und ich selbst mache solche Forschung nicht.

**Expertin Prof. Dr. Isabella Heuser:** Ja. Herr Prof. Dr. Raspe, Sie hatten gefragt, wo wir konkrete Probleme mit genetischen Studien haben. Wir haben gar keine Probleme damit, aber unsere Ethik-Kommission hat damit riesige Probleme. Wir haben alle Bedenken, alles, was man beachten muss, speziell bei pharmakogenetischen Studien, die wir machen, ausgeräumt. Wir haben einen Raum, wo niemand außer dem Studienarzt hinein kann. Natürlich benutzen wir das mittlerweile patentierte Pseudonymisierungsverfahren, so dass man das asservierte Material nicht persönlich zurückverfolgen kann, aber der Patient z. B. nachträglich verlangen kann, dass sein DNA-Material vernichtet wird. Das ist alles klar. Das haben wir so bei unserer Ethik-Kommission eingereicht und haben – das ist nun eine Unterstellung meinerseits – den Eindruck, dass die irgendwie vermutet haben, dass das Teufelswerk ist, was wir da tun, weil wir so gründlich waren. Sie hat uns extreme Schwierigkeiten gemacht, z. B. wollte sie uns nicht gestatten, dass wir die Patienten phänotypisieren. Das muss man machen, sonst kann man keine pharmakogenetische Studie machen. Dazu kommen etwas merkwürdige Anregungen, wie man Wissenschaft betreiben soll. Wir haben das mittlerweile zusammengestellt. Wir sind auch nicht die einzige Arbeitsgruppe, die Klagen hat. Wir haben das an unseren Dekan und den Vorstandsvorsitzenden der Charité weitergegeben, Herrn Prof. Dr. Ganten, der ja auch mal Vorsitzender einer Ethik-Kommission hier in Berlin gewesen ist. Wir hoffen, dass sich da jetzt etwas tut.

**SV Prof. Dr. Dr. Heiner Raspe** Das ist ein lokales Phänomen?

**Expertin Prof. Dr. Isabella Heuser:** Nein, es ist nicht nur ein lokales Phänomen. Wie ich höre, gibt es auch andere Ethik-Kommissionen. Besonders dramatisch muss es in Berlin sein. [Unverständliche Zwischenfrage.] Es ging um Probleme mit dem Datenschutz.

Dann hatten Sie nach diagnostischen Studien gefragt. Wir wünschen uns da schon etwas mehr – wie soll ich sagen? – Vertrauen. Auf gar keinen Fall noch mehr Regulierung. Bitte nicht. Diagnostische Verfahren haben in aller Regel, wenn überhaupt, einen Gruppenwert. Das wird den Patienten ja auch so gesagt.

**SV Prof. Dr. Dr. Heiner Raspe:** Nach Rechtslage sind kontrollierte diagnostische Studien bei nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen und Kindern im Augenblick nicht zulässig. Das stört Sie nicht? Oder doch?

**Expertin Prof. Dr. Isabella Heuser:** Doch, das stört mich sogar sehr. Diagnostische und therapeutische Studien gehören ja zusammen. Ja, das brauchen wir. Das stört uns sehr. Aber wie gesagt: nicht so viel regulieren. Ich glaube, das waren die Fragen, die ich zu beantworten hatte.

**Experte Prof. Dr. Ulrich Hegerl:** Zu Ihrer Frage nach den Placebos. Zweifellos gibt es einige Untersuchungen zu der Frage, was denn der Mechanismus von Placebos sei, aber es sind sehr, sehr wenige. Es ist die gleiche Situation wie auf dem gesamten Feld. Die meisten Mittel fließen in die Zulassungsstudien, und da zielt das Interesse nicht auf die Wirksamkeit des Placebos. Deswegen wird da auch wenig Energie hineingesetzt, zumal diese Forschung methodisch sehr schwierig ist. Aber es gibt ja Untersuchungen, die das Ausmaß der Zuwendung und andere Aspekte berücksichtigen. Noch größer ist dieses Problem unspezifischer Effekte in der Psychotherapie, denn hier weiß man im Grunde bisher nicht, ob die Effekte der Psychotherapie nicht zu 100 % Placebo-Effekte sind. Denn man kann nicht verblinden und hat deswegen das Problem, dass sowohl der Patient als auch der Therapeut weiß, was der Patient für eine Behandlung erhält. Das Problem ist im Bereich der Psychotherapie also noch verschärfter.

In dem Bereich, den ich überblicke, sehe ich kein Beispiel für eine diagnostische Studie, die jetzt daran scheitern würde, dass hier die Gruppennützigkeit, aber nicht die Eigennützigkeit gegeben ist. So etwas ist mir nicht bekannt. Das mag in anderen Bereichen anders sein, ich habe da keinen kompletten Überblick.

Vielleicht noch eine ganz kurze Anmerkung zu den Ethik-Kommissionen. Nur so ein paar Gedanken: Wir haben, glaube ich, ca. 52 Ethik-Kommissionen in Deutschland. Die haben alle unterschiedliche Regeln. Wenn man jetzt eine Studie macht, ist diese große Anzahl von Ethikkommissionen natürlich viel komplizierter, z. T. verlangen sie Geld, z. T. müssen bestimmte Dokumente beigegeben werden. Ja, wir müssen zahlen für unsere Ethik-Kommission. Das ist inzwischen so aufwändig geworden, und die Anforderungen sind so hoch, dass die Kommissionen eine Aufwandsentschädigung für ihre Arbeit brauchen. Das leuchtet schon ein. Das machen viele Leute ehrenamtlich.

Ein Gedanke, den man vielleicht einmal zu Ende denken könnte – ich will das nur anreißen – , ist, dass es ja Studien gibt, die sich mit Spezialproblemen beschäftigen, von mir aus Notfallmedizin. Müssen denn alle 52 Ethik-Kommissionen Experten zu allen Themen sein? Sind sie ja auch nicht. Man könnte für bestimmte Spezialthemen auch bestimmte Ethik-

Kommissionen als Hauptansprechpartner benennen. Ich weiß nicht, ob das eine zusätzliche Regulierung wäre oder eine Verbesserung. Aber das wäre ein Gedanke, den man sich vielleicht einmal durch den Kopf gehen lassen kann. Vielen Dank.

**Experte Prof. Dr. Lothar Engelmann:** Wenn ich da gleich noch einhaken dürfte: Die Ethik-Kommissionen könnten es sich viel leichter machen, denn in den GCP-Empfehlungen der EU steht, dass die Ethik-Kommissionen und der Prüfer die Teilnahme an einer Studie bei Nichtzustimmungsfähigen erklären kann, wenn die Teilnahme dem Wohlergehen und Interesse des Teilnehmers dienlich ist. Es ist hier nirgends gefordert, dass das einer vormundschaftsgerichtlichen Zustimmung bedarf. Aber alle ziehen sich auf diese Position zurück.

Zu der Placebo-Geschichte: Dass man überhaupt zur Bedeutung eines Placebos Studien treiben kann, höre ich jetzt zum ersten Mal. In der Intensivmedizin gibt es eigentlich keine Placebo-Studie, sondern es ist immer die übliche Standardtherapie, gegen die geprüft wird. Und gruppennützige Forschung gibt es in der Intensivmedizin sicherlich immer, denn das Ergebnis ist ein statistisches Ergebnis, und das ist gruppennützig, und der Einzelne kann dadurch Vorteile oder Nachteile haben. Danke.

**Experte Prof. Dr. Joachim Dudenhausen:** Frau Prof. Dr. Friedrich, Sie hatten mich gefragt, wie ich die Möglichkeit der Ausbildung der Ärzte in der Zukunft sehe und ob der Vorschlag eines dualen Fortbildungsweges umsetzbar ist. Ich kann nur sagen, dass die großen Wissenschaftsorganisationen wie der Wissenschaftsrat, der Medizinische Fakultätentag und das Bundesministerium sowie einige Fakultäten grundsätzlich hinter der Idee eines solchen dualen Fortbildungsganges stehen. Ich glaube, dass das kommt. Ob ich das noch erleben werde, weiß ich nicht. Aber das wird sicherlich über kurz oder lang Realität werden. Anders wird sich die klinische Forschung in Deutschland nicht etablieren lassen.

Ich darf noch zu der Frage der Gruppen- oder Individualnützigkeit darauf hinweisen, dass die Schwangeren da ein kleiner Sonderfall sind. Die Schwangeren sind einwilligungsfähig, die Föten sind nicht einwilligungsfähig. Aber im Augenblick ist, glaube ich, in Deutschland die Tendenz vorhanden, den Status des Fötus zu ändern, was in Amerika schon in vollem Gange ist. [Unverständlicher Zwischenruf.] Natürlich kann die Schwangere zustimmen, aber sie stimmt ja für ihren Fötus zu, und Sie wissen vielleicht auch, dass eine Schwangere sich wesentlich schädlich verhalten kann. Es gibt in Amerika bereits entsprechende Urteile. Die Entwicklung scheint in Deutschland – ich muss sagen: Gott sei Dank – vielleicht nicht im Gange zu sein. Also ist dieses Problem bei den Schwangeren nicht gegeben. Insofern sind wir einer Meinung.

**Experte Prof. Dr. Michael Obladen:** Zur Frage nach der Alternative zu randomisierten, verblindeten, kontrollierten Studien: Die Empathie der betreuenden Pflegekräfte, gegenüber dem Kind, das sich in Intensivpflege befindet, und auch die Akzeptanz und das Vertrauen der Eltern, wirkt natürlich zurück auf die übrigen Betreuer. Je nachdem, ob man die innere Einstellung hat: „Das Kind hat eine gute Chance, das kommt auf jeden Fall durch“, oder ob man eher eine resignative Grundeinstellung hat: „Das wird nicht gut gehen“. Die objektive Chance des Kindes hängt tatsächlich sehr stark von der Grundhaltung der Betreuer ab. Daher kann ich mir vorstellen, und dazu gibt es auch Daten, dass es in der Neonatologie einen großen Unterschied macht, ob die Pflegekräfte und die Eltern wissen, ob das Kind die neue Therapie oder die Standardtherapie erhält. Wegen dieses Einflusses von Pflegekräften und Eltern auf das Kind würde ich immer schon eine kontrollierte Studie haben wollen, bei der nicht bekannt ist, in welcher Gruppe das Kind ist.

Dr. Graumann hatte nach Gruppennützigkeit und Eigennützigkeit gefragt. Fremdnützigkeit hatte ich ja vorhin schon beantwortet. Fast alle Studien sind ja insofern gruppennützig, als man das Ergebnis erst am Ende erfährt und der Code normalerweise nicht gebrochen wird, so dass das einzelne Kind, selbst wenn die einzelne Maßnahme theoretisch von Nutzen sein könnte, relativ wenig von diesem Nutzen hat, da man ja während des laufenden Protokolls die Therapie nicht modifiziert. Vielmehr ist die Studie normalerweise geschlossen, und es wird dann entblindet, und dann kommen irgendwann die Daten heraus. Das Ergebnis der Studie wird in den seltensten Fällen online ausgewertet, sondern man macht höchstens einen *safety stop* in der Mitte, um herauszukriegen: Ist in der Behandlungsgruppe z. B. die Sterblichkeit höher? Dann würde man die Studie abbrechen. Ansonsten ist es ein ziemlicher Studienkiller, wenn man online auswertet oder wenn man zu viele Interim-Analysen macht. Denn dann entsteht eine *self-fulfilling prophecy*, und dann ist das ganze Ergebnis auseinander geschraubt.

Die Bildung von Kontrollgruppen gesunder Neugeborener ist aus zwei Gründen schwierig. Das hatten Sie gefragt. Der eine ist: Aus ethischen Gründen darf man an einem gesunden Neugeborenen eigentlich nur ganz wenig und eigentlich gar nichts Invasives machen. Es gibt noch einen zweiten Grund: Man kriegt sie auch gar nicht. In solchen Perinatalzentren, wie wir eines gemeinsam leiten, wo aus gutem Grunde Hochrisikogeburten stattfinden, kommen so richtig risikofreie Geburten gar nicht vor. Jetzt aber aus einem anderen Geburtshaus eine risikofreie Kontrollgruppe zu generieren, wäre wieder nicht gut vergleichbar. Das ist also ganz problematisch.

Prof. Dr. Dr. Raspe hatte nach der Diagnostik gefragt. Da kenne ich Schwierigkeiten, die nichts mit dem AMG zu tun haben. Denn wir haben ein fast ebenso schönes Medizinproduktegesetz, und darin sind auch wunderbare Dinge geregelt, wann man in Deutschland ein z. B. in den USA oder in Holland neu entwickeltes Gerät verwenden darf. Das darf man nämlich dann verwenden, wenn es eine deutsche Zulassungsmarke oder wenigstens ein europäisches CE-Zeichen hat. Fast immer haben neu entwickelte Geräte zunächst diese Zeichen nicht. Das ist ja völlig normal, denn dann sie neu. Erst wenn sich ein Markt anbietet, wo man sagt: „Da lohnt es sich zu verkaufen“, holen sich die Firmen diese Medizinproduktegesetz-Bescheinigung. Ich habe das selbst erlebt. Zwei Jahre lang habe ich versucht, den Maastricht Cerebral-Function-Monitor bei uns einzusetzen. Ich bin gescheitert. Es ist letztlich daran gescheitert, dass sich niemand fand, der die Probandenversicherung abschließen wollte, weil ich die Benutzung dieses fix und fertig entwickelten Gerätes in Berlin nur im Rahmen eines Studienprotokolls hätte ermöglichen können. Verantwortlich war zwar nicht das AMG, sondern das MPG, ist aber genauso blöd. Das Gerät wurde nicht eingesetzt bei uns.

Ich kenne keine Alternative zu randomisierten kontrollierten Studien, denn gerade aus Sicherheitsgründen würde ich für eine Therapiestudie an Neugeborenen nicht nur obligat eine Kontrollgruppe fordern, sondern auch obligat eine Langzeitnachuntersuchung. Das sind die beiden ehernen Pfeiler. Wir haben in der Neonatologie so furchtbares Lehrgeld bezahlt: Sulfonamide, Chloramphenicol, Contergan, Sauerstoffretinopathie: viele, viele schreckliche Katastrophen. Die kamen alle zustande, wenn neue Therapien entweder ohne Kontrollgruppe oder ohne Langzeituntersuchung oder ohne beides eingeführt wurden. Das würde ich mich nicht trauen. Das wäre mir viel zu gefährlich, eine neue Therapie zu machen ohne Kontrollgruppe und ohne *follow-up*.

Das Medizinproduktegesetz kommt bei uns bei neuer Diagnostik ins Spiel. Ich habe noch ein anderes bei der Diagnostik, das ist das diagnostische Blutvolumen. Ich kann einem kleinen Kind nicht beliebig viel Blut abzapfen. Das ist doch völlig klar, da bin ich limitiert. Das habe ich ja vorhin anhand der Frühgeborenenanämie dargestellt. Sicherlich muss man limitieren, wie viel Blut einem Baby nur aus Forschungsgründen abgezapft werden darf. Das ist ein Risiko für das Kind, dem geht es nicht besser, ich kann nicht sagen: „Aus Forschungsgrün-

den nehme ich das jetzt ab“, und hinterher muss es dann transfundiert werden. Das ist ein echtes ethisches Problem.

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Herr Prof. Dr. Zepp bitte.

**Experte Prof. Dr. Fred Zepp:** Bevor ich Ihre Frage beantworte, werfe ich einen ganz kurzen Blick zu Frau Prof. Dr. Friedrich. Da bin ich sicherlich missverstanden worden, wenn das so aufgefasst wurde, dass ich DFG-Schelte betreibe. Das sicherlich nicht. Mit Freude haben wir die Stellungnahme zur klinischen Forschung gelesen. Auf der anderen Seite müssen wir mehr umsetzen. Wir haben verschiedene Aspekte gesehen, warum das so ist. Nur ein Beispiel: Wenn jetzt in einem *Joint Venture* das BMBF und die DFG ein Projekt für klinische Studien auf den Weg bringen mit vergleichsweise geringem Budget, ungefähr 180 wissenschaftliche Einrichtungen einen Antrag schreiben lässt, nach ungefähr einem Jahr 40 Einrichtungen aufruft, einen Antrag zu stellen, um dann vielleicht nach einem weiteren Jahr acht zu fördern, wie ich höre – soll ich Ihnen sagen, was ich zu meinen jungen Forschern an meinem Standort gesagt habe? Da schicken wir nie mehr etwas hin. Das ist nicht kompetitiv. D. h., da müsste man bessere Werkzeuge finden. Ich sage nicht, es ist schlecht, was geschieht, weil es ja überhaupt angegangen worden ist, aber es ist wie viele Dinge verbesserungswürdig.

Es gab eine Frage zu den Standards für klinische Studien im Kindesalter oder speziell für Impfstoffstudien. Das ist jetzt im AMG geregelt. Es gibt keine seriöse Studie in Deutschland, die nicht den ICH-GCP-Standards folgt. Das gilt natürlich auch u. a. für Impfstoffstudien. Mit anderen Worten: Anders wäre es gar nicht denkbar, dass Sie so eine Studie durchführen könnten und dass Sie die Studienergebnisse irgendeiner Zulassungsbehörde vorlegen könnten. In unserem Umfeld in Mainz gibt es sehr viele Impfstudien, weil auch Prof. Schmidt dort ist, und wir haben FDA-Audits gehabt. Die Frage ist also: Wie ist das Protokoll geschrieben? Das ist festgelegt, die Regeln sind bekannt. Das ist jetzt auch im AMG formalisiert gefordert, dass man den ICH-GCP Normen folgt.

Die Arbeitsleistung der niedergelassenen Kollegen darf man nicht unter den Scheffel stellen, Auch niedergelassene Internisten, Kinderärzte oder wer auch immer nehmen an Studien teil. Wir haben Studien durchgeführt mit 20.000 Teilnehmern. Wir würden das nie an einer Universitätsklinik abarbeiten können und diese Fragen beantwortet bekommen, wenn die niedergelassenen Kollegen nicht teilnehmen würden. Entscheidend ist ein qualitativ gutes Monitoring, das dafür sorgt, dass alle teilnehmenden Studienzentren und Ärzte die ICH-GCP-Regeln einhalten. Insofern noch einmal: Dagegen, dass im AMG ICH-GCP gefordert ist, wehrt sich niemand von uns. Das ist wichtig, denn das führt zur Sicherheit von Probanden, gesunden oder kranken oder auch Kindern und Jugendlichen. Der Punkt ist einfach: Wenn die Gesellschaft das fordert, muss man auch die Institutionen, die Forschung betreiben, also die Universitäten oder großen Kliniken, in die Lage versetzen, diesen Regeln zu folgen. Ein Pharmaunternehmen kann das. Eine Universität – das steht auch in meiner Ausführung –, die eine Sponsorfunktion übernehmen soll, muss eine ganze Reihe formaler Leistungen erfüllen. Ich sage mal, diejenigen mit Koordinierungszentren für klinische Studien können das vielleicht noch, weil sie jetzt eine Infrastruktur haben, die das übernehmen könnte. Das bedeutet ja Probandensicherheit, gegen die sich niemand wehrt. Aber das muss bezahlbar sein. Und das ist in den Haushalten der Universitäten oder der Länder nicht enthalten. Oder z. B. bei Therapieoptimierungsstudien in der pädiatrischen Onkologie: Wenn wir ein Präparat nehmen, das für Erwachsene zugelassen ist, kann die Konzentration für die Anwendung bei Kindern zu hoch sein. Wenn wir durch unsere Klinikapotheke eine neue Applikation machen lassen – d. h., wir lassen es mörsern und nehmen den Wirkstoff und führen

ihn in die Kapsel neu ein – ist das nach dem AMG ein neues Produkt. Und das fordert, dass im Prinzip die Universität oder die Klinik alle toxikologischen Daten und so weiter, die eigentlich nur der Hersteller hat, liefern müssten. Das kann keine deutsche Universität. Das ist eben das Ende der Therapieoptimierungsstudien, wenn man diesen Dingen folgt, was wir immer wieder beklagen. Ich will sagen: Der Schutz des Teilnehmers an der Studie ist ein ganz wichtiges Gut. Keiner in der Medizin ist dagegen. Wir folgen diesen Regeln gerne, wenn man einfach die Universitäten in die Lage versetzt, sie umzusetzen. Es geht um finanzielle Ressourcen, die man auch bereitstellen muss, sowie um Kompetenz und Know-how, um diesen Regeln zu folgen können. Wir wollen also nicht weniger Sicherheit für unsere Probanden, damit das noch einmal ganz deutlich gesagt ist!

Herr Beckmann hat zu Placebo-kontrollierten Studien gefragt. Das ist kommt in der Kinderklinik eher selten vor, weil wir in der Regel das neue Therapieverfahren mit der Standardtherapie, also mit der etablierten Therapie vergleichen oder eine Add-on-Therapie<sup>6</sup> durchführen. Wenn es therapeutische Konzepte sind, für die es keine Alternative gibt – nehmen wir einmal eine angeborene Stoffwechselstörung an, für die bisher keine Therapie verfügbar ist – dann wird es Placebo-kontrollierte Studien geben können. Das ist in Deutschland sicherlich schwieriger. Meistens finden Placebo-kontrollierte Studien dann in den USA oder Skandinavien statt, weil wir einfach eine andere Wahrnehmung von Placebo-kontrollierten Studien haben. Aber grundsätzlich ist es möglich, Placebo einzusetzen in den Situationen, wo es bisher keine Therapie gegeben hat.

Und Frau Dr. Graumann, Sie haben nach dem Gruppennutzen gefragt. Ja, im AMG wird gruppennützige Forschung mit kranken Kindern, also für Therapiekonzepte ermöglicht. Aus Sicht der Pädiatrie oder aus meiner Sicht ist das definitiv zu wenig. Ich glaube, ich spreche für viele, die sich mit diesen Fragen beschäftigen, denn Präventivmaßnahmen, z. B. Impfstoffe, spielen eine wichtige Rolle. Ich gebe ein Beispiel: Ich bin ja auch in der Ständigen Impfkommision, und wir haben dort die Pneumokokken-Impfung für Deutschland, die in den USA alle Kinder erhalten, diskutiert, sind aber aus verschiedenen Gründen zu dem Schluss gekommen, sie nicht allgemein zu empfehlen. Es wurde gesagt: „Wenn wir es schon aus anderen Gründen nicht für alle Säuglinge in Deutschland empfehlen, lasst es uns wenigstens für die Hochstrisikogruppe, nämlich die Frühgeborenen und die Risikosäuglinge empfehlen.“ Und die Neonatologen haben gesagt: „Das wäre eine ganz üble Entscheidung, denn für die wurde es ja gar nicht geprüft.“ Stimmt, das ist nur eine kleine Subpopulation in den Tausenden von Neugeborenen und Säuglingen, bei denen es geprüft wurde. Das ist schwierig, da gibt es immer Fragen. Es gibt auch eine ganze Reihe anderer Präventivmaßnahmen, wo es zur Debatte steht. Und Diagnostik betrifft das natürlich auch. Also, ich sage mal, da ist eine Einschränkung gemacht worden, die nach meiner Wahrnehmung in der Umsetzung europäischer Vorgaben nicht unbedingt notwendig gewesen wäre. Das engt sicherlich die Möglichkeiten, die man da hat, noch etwas ein.

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Ich möchte nur noch kurz zurückfragen, weil gerade aktuell diskutiert wird, ob man in der ätiologischen Forschung, vor allem in der genetischen Forschung mit Stoffwechselkrankheiten, gesunde Kinder einbeziehen muss: Haben Sie Beispiele dazu, wo es tatsächlich unbedingt notwendig ist oder man praktisch nicht mit Daten von Erwachsenen oder sonstigen Krankheitsdaten arbeiten kann, die man ohnehin schon hat?

---

<sup>6</sup> Hier wird in der Kontrollgruppe zusätzlich zur Standardmedikation ein Placebo gegeben.



**Experte Prof. Dr. Fred Zepp:** Ja, Impfstoffstudien sind z. B. Studien, die man auch an gesunden Kindern durchführt. Da sollen sie ja sogar gesund sein, um den Effekt wahrzunehmen. Präventivmaßnahmen würden wir ja auch Gesunden anbieten wollen, nicht nur bei Infektionspräventivmaßnahmen. In der Ätiologieforschung – ohne dass Stoffwechselerkrankungen meine persönliche Expertise wären – ist es aber aus meiner Sicht denkbar, dass man bestimmte Fragestellungen in einer gleichaltrigen Kontrollgruppe von Gesunden untersuchen müsste, um die Fragen zu beantworten. Die Physiologie eines Kindes ändert sich erheblich zwischen der Geburt oder gar vorgeburtlichen Stadien und dem jungen Erwachsenenalter, so dass Sie unter Umständen dort keine Aussage bekommen, wenn Sie nicht einen gesunden, normalen Organismus dieser Altersgruppe zu untersuchen.

**Moderatorin SV Dr. Sigrid Graumann:** Ich darf mich im Namen der Themengruppe ganz herzlich bei Ihnen bedanken. Sie haben uns sehr weiter geholfen, und in einigen Fragen sind wir, denke ich, auch konkret ein Stück weiter gekommen. Ich habe noch eine ganz kleine Bitte an Sie alle: Können wir uns, falls wir noch einmal ganz spezifische Rückfragen zu Ihren Statement haben, noch einmal mit Ihnen in Verbindung setzen? Das wäre einfach für uns weiterhin hilfreich, da wir jetzt an dem Thema unmittelbar weiterarbeiten werden. Ganz herzlichen Dank noch einmal!

Unterbrechung der Sitzung um 17.00 Uhr.

Dr. Sigrid Graumann

**Verzeichnis der Anlagen:**

- Anlage Nr. 1 Tischvorlage: Fragenkatalog
- Anlage Nr. 2 Tischvorlage: Eingeladene Experten
- Anlage Nr. 3 Tischvorlage: Stellungnahme Prof. Dr. Obladen (TG-For-Mat. 15/51a)
- Anlage Nr. 4 Tischvorlage: Schriftenverzeichnis Prof. Dr. Obladen (TG-For-Mat. 15/51b)
- Anlage Nr. 5 Tischvorlage: Stellungnahme Prof. Dr. Wittchen (TG-For-Mat. 15/52)
- Anlage Nr. 6 Tischvorlage: Stellungnahme Prof. Dr. Engelmann (TG-For-Mat. 15/53)
- Anlage Nr. 7 Tischvorlage: Stellungnahme Prof. Dr. Dudenhausen (TG-For-Mat. 15/54)
- Anlage Nr. 8 Tischvorlage: Stellungnahme Prof. Dr. Zepp (TG-For-Mat. 15/55)
- Anlage Nr. 9 Tischvorlage: Stellungnahme Prof. Dr. Heuser (TG- For-Mat. 15/56)
- Anlage Nr. 10 Statement / Antwort auf Fragenkatalog Prof. Dr. Heuser (TG-For-Mat. 15/56a)
- Anlage Nr. 11 Präsentation Prof. Dr. Heuser (TG-For-Mat. 15/56b)
- Anlage Nr. 12 Stellungnahme Prof. Dr. Hegerl
- Anlage Nr. 13 Präsentation Prof. Dr. Zepp
- Anlage Nr. 14 Präsentation Prof. Dr. Obladen