



## „Intensive“ ethische Herausforderungen

**Randomisierte Studien in der Intensivmedizin**-- Trotz beachtlicher Fortschritte in der Intensivmedizin inklusive der kardiovaskulären Intensivmedizin in den letzten fünf Jahrzehnten, besteht weiterhin ein Mangel an großen randomisierten Studien bei intensivmedizinischen Patienten.

VON PROF. HOLGER THIELE, PROF. STEFFEN DESCH, PROF. UWE ZEYMER

**Kontakt**-- Prof. Dr. med. Holger Thiele, Herzzentrum Leipzig/ Universität Leipzig, holger.thiele@medizin.uni-leipzig.de



**Abb. 1:** Zu entscheiden, ob ein Patient im schweren kardiogenen Schock auf der Intensivstation von einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) profitiert oder nicht, ist schwierig, weil evidenzbasierte Daten aus randomisierten Studien fehlen und auch aufgrund ethischer Herausforderungen schwer zu generieren sind.



PROF. DR. HOLGER THIELE, Leipzig

Wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten, wenden Sie sich gerne an den Autor!

Die Intensivmedizin inklusive der kardiovaskulären Intensivmedizin hat in den letzten 50 Jahren eine enorme Entwicklung genommen. Es gibt aber weiterhin einen Mangel an großen randomisierten Studien bei intensivmedizinischen Patienten, was sich in der hohen Anzahl an Leitlinien-Empfehlungen mit einem Evidenzlevel C (Expertenmeinung) ausdrückt [1]. Da nach Schätzungen mehr als 50 % der auf internistischen Intensivstationen behandelten Patienten ein im Vordergrund stehendes kardiovaskuläres Problem haben, ist die kardiovaskuläre intensivmedizinische Forschung von besonderer Bedeutung.

In Deutschland ist die Durchführung von randomisierten Studien in der Intensivmedizin aber zunehmend schwieriger geworden. Zwar sind Studien nach Medizinproduktegesetz (MPG) und nach Arzneimittelgesetz (AMG) klar geregelt, die Zuordnung einer Studie zu AMG, zu MPG oder aber auch zu sonstigen Studien ist jedoch häufig nicht eindeutig und es erfolgen teilweise divergente Einschätzungen durch unterschiedliche Ethikkommissionen.

### Beispiel ECLS-SHOCK-Studie

In der deutschen Multicenter-Studie ECLS-SHOCK (clinicaltrials.gov identifier: NCT03637205) werden Patienten mit schwerem kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt entweder zu einer va-ECMO (veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung) plus Revaskularisation und optimaler medikamentöser Therapie oder zu alleiniger Revaskularisation und optimaler medikamentöser Therapie randomisiert. Ziel ist es, 420 Patienten mit kardiogenem Schock einzuschließen, der primäre Endpunkt ist die 30-Tage-Mortalität.

Zur Einreichung bei der Ethikkommission der Universität Leipzig sind wir von einer Nicht-AMG, Nicht-MPG-Studie, also einer sogenannten sonstigen Studie oder auch Strategiestudie ausgegangen. Nach erster Evaluation durch die Ethikkommission wurde die Studie aber

als eine MPG-Studie eingeordnet, da ein Medizinprodukt (ECMO) verwendet wird. Weitere Argumente waren, dass eine Randomisierung erfolgt und die Sicherheit und Effektivität eines Medizinproduktes untersucht werden. Durch ein von uns beauftragtes Rechtsgutachten konnten wir die Ethikkommission im Verlauf davon überzeugen, dass es sich bei der Studie nicht um eine MPG-Studie handelt, sondern um eine Strategiestudie. Wesentliche Argumente waren, dass nicht ein spezifisches Medizinprodukt verwendet wird und alle derzeit auf dem Markt befindlichen ECMO-Systeme eine CE-Zertifizierung haben.

Die Einschätzung der Ethikkommission, dass die Randomisierung eine zusätzliche Belastung darstellt und dies eine Einordnung als MPG-Studie nach §23b zur Folge hätte, wurde vonseiten des Rechtsgutachtens klar differenziert eingeschätzt. Eine Randomisierung stellt keine zusätzliche Belastung dar. Es ist vor diesem Hintergrund auch interessant, dass die Ethikkommissionen in Deutschland sehr unterschiedliche Ansichten haben, wann zum Beispiel eine Blutentnahme eine zusätzliche Belastung darstellt; hier gibt es Spannweiten von < 10 bis zu > 100 ml. Allein der Prozess der Bewertung und Genehmigung der Studie bei der Ethikkommission des koordinierenden Investigators hat über sieben Monate gedauert.

Ein weiterer komplexer Aspekt bei der Durchführung von Studien in der Intensivmedizin ist die oft nicht mögliche Aufklärung der Patienten durch das vorliegende Krankheitsbild. Im kardiogenen Schock sind > 90 % der Patienten intubiert und beatmet bzw. durch das Krankheitsbild per se so kompromittiert, dass die übliche Aufklärung für Studienteilnehmer nicht möglich ist. Basierend auf den Vorstudien im kardiogenen Schock, IABP-SHOCK I [2], IABP-SHOCK II [3, 4, 5], und CULPRIT-SHOCK [6, 7], die alle die Leitlinien verändert haben, haben wir auch für ECLS-SHOCK das bewährte Aufklärungsprotokoll mit drei verschiedenen Aufklärungsstufen angewendet:

Bei über  
**50**  
Prozent  
der Intensivpatienten steht ein kardiovaskuläres Problem im Vordergrund.

### FAZIT

- ▲ Am Beispiel der intensivmedizinischen Studie ECLS-SHOCK, zeigen sich die Herausforderungen, für dieses schwierige Patientenkollektiv evidenzbasierte Daten zu generieren.
- ▲ Bürokratie und teilweise widersprüchliche Bewertungen verschiedener Ethikkommissionen in Deutschland behindern zeitnahe Entscheidungen.
- ▲ Zu fordern sind qualitativ hochwertige Bewertungsverfahren für Strategiestudien, die vereinfachte, beschleunigte und professionellere Prozesse ermöglichen.

- 1. Bei nicht aufklärbaren Patienten schätzen zwei unabhängige Ärzte den möglichen Patientenwillen und die Einschließbarkeit des Patienten ein.
- 2. Nachträgliche ausführliche Aufklärung des Patienten bzw. des gesetzlich bestellten Betreuers im Verlauf.
- 3. Kurzform der Aufklärung für noch begrenzt einwilligungsfähige Patienten.

Dieses Vorgehen für nicht aufklärbare Patienten nach dem Konsil-Arzt-Modell, wurde für die ECLS-SHOCK-Studie nach dem Gießener Modell adaptiert, um der besonderen Sorgfaltspflicht der Aufklärung dieser besonders vulnerablen Patienten nachzukommen.

### Besondere Herausforderungen

Die Einordnung der Studie als Nicht-AMG/Nicht-MPG-Studie birgt aber auch wieder besondere ethische Herausforderungen in sich. Bei der Einordnung nach AMG oder MPG gibt es eine federführende Ethikkommission, die nach Abstimmung mit den anderen Kommissionen innerhalb von Zeitvorgaben ein Votum erstellt, dem sich alle Ethikkommissionen im Regelfall anschließen. Bei einer Strategiestudie ist das bei den meisten Ethikkommissionen in Deutschland nicht der Fall. Nur wenige Ethikkommissionen in Deutschland schließen sich entsprechend ihrer Geschäftsordnung bei Multizenterstudien der erstberatenden Ethikkommission an.

Bei ECLS-SHOCK hat das nun dazu geführt, dass in Deutschland mehr als zehn Monate nach dem Erstvotum der Ethikkommission in Leipzig noch nicht alle Ethikkommissionen der beteiligten mehr als 50 Zentren ein abschließendes Votum gegeben haben. Teilweise reichen die Einschätzungen von initial ethischer Ablehnung der Studie bis zu Einschätzungen, dass in diese Studie nur aufklärbare Patienten eingeschlossen werden können. Ebenso haben wir in Deutschland durch die unterschiedlichen Interpretationen der Aufklärung für die Patienten mehr als 15 verschiedene – teils massiv von der initialen Aufklärung abweichende – Aufklä-

rungstexte. Interessanterweise wurde von einigen Ethikkommissionen, die auch in den Vorgängerstudien IABP-SHOCK II oder CULPRIT-SHOCK die Aufklärungsvarianten genehmigt haben, das gleiche Vorgehen in ECLS-SHOCK jetzt abgelehnt. Von einigen Ethikkommissionen wurden sogar teils relevante Änderungen im Studienprotokoll gewünscht, um eine Genehmigung der Studie vornehmen zu können. Dass das bei einer Multizenter-Studie nicht möglich ist, sollte eigentlich selbstverständlich sein. Neben diesen Aspekten gibt es multiple andere Aspekte, die Studien und insbesondere intensivmedizinische Studien in Deutschland zunehmend komplexer machen:

- Regulatorische Anforderungen bei Studien nach MPG oder AMG oder auch Nicht-AMG/Nicht-MPG,
- Komplexität des ethischen Begutachtungsprozesses,
- Problem der Aufklärung bzw. meist nicht möglichen Aufklärung von Intensivpatienten,
- Heterogenität und Komplexität der kardiovaskulären Krankheitsbilder mit nachfolgend fehlender Generalisierbarkeit („one size does not fit all“),
- nicht ausreichende Forschungsförderung,
- nicht optimal ausgebildete Netzwerke für kardiovaskulär intensivmedizinische Forschung,
- teilweise Trennung der internistisch kardiovaskulären Intensivmedizin bzw. z.T. anästhesiologisch betreuten Intensivmedizin und der Inneren Medizin/Kardiologie,
- limitierte Anzahl der intensivmedizinischen kardiovaskulären Forscher bzw. der Förderung durch die Universitäten.

Die oben nur in Teilen ausgeführten Herausforderungen bei der ethischen Bewertung und Begutachtung einer Studie, sollten Anlass sein, das Verfahren der Bewertung von Studien in Deutschland zu überdenken, um eine qualitativ hochwertige Bewertung zu erreichen bei gleichzeitiger Vereinfachung und Professionalisierung der Prozesse.

Für die ECLS-SHOCK Studie haben wir fast alle Hürden genommen. So wurde eine wesentliche Forschungsförderung durch die Else-Krüner-Fresenius-Stiftung und die Deutsche Stiftung für Herzforschung eingeworben und mehr als 50 Zentren in Deutschland haben ihre Teilnahme zugesagt. Die ersten Patienten wurden eingeschlossen und die Rekrutierungsrate steigt durch die weitere Initiierung von Zentren langsam an ■

Literatur beim Verfasser