

## Statement zur Klinischen Forschung in der Notfallmedizin und in der Intensivmedizin im Rahmen der Umsetzung der neuen EU Clinical Trials Verordnung

Die VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 vom 16. April 2014 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>) - Clinical Trials Regulation, CTR, – im Folgenden CTR - ,regelt den Rahmen für klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln. Die die CTR ergänzenden nationalen Vorschriften sind im österreichischen Arzneimittelgesetz (AMG), BGBl. I Nr. 8/2022, kundegemacht.

Die klinische Forschung in der Notfallmedizin und Intensivmedizin unterscheidet sich von anderen medizinischen Disziplinen vor allem dadurch, dass es nahezu regelhaft nicht möglich ist vor Beginn die Zustimmung von Patient:innen zur Teilnahme an einer klinischen Studie einzuholen. Die CTR sieht für nicht einwilligungsfähige Patient:innen prinzipiell eine Ablehnung oder Zustimmung zur Studienteilnahme durch eine gesetzliche Vertretungsperson vor. In zeitkritischen Situationen, wie sie in der Notfallmedizin und Intensivmedizin häufig gegeben sind, ist jedoch die zeitgerechte Einholung der Entscheidung der Vertretungsperson meist nicht möglich, woraus sich weitere Fragestellungen ergeben, auf die sich dieses Statement bezieht.

### Notfallforschung:

Der Rahmen der Notfallforschung wird in Artikel 35 CTR geregelt. Es gelten folgende Bedingungen:

- a. Eine klinische Prüfung darf gemäß den o.a. Bestimmungen sowie gemäß § 39 Abs. 2 Arzneimittelgesetz idF BGBl. I Nr. 8/2022 nur durchgeführt werden, **wenn keine Anhaltspunkte dafür bestehen, dass der:die Prüfungsteilnehmer:in die Teilnahme an solchen Prüfungen vor Verlust der Entscheidungsfähigkeit abgelehnt hat.**
- b. **Es gibt wissenschaftliche Gründe für die Erwartung, dass die Teilnahme des:der Prüfungsteilnehmer:in an der klinischen Prüfung unter Umständen einen direkten klinisch relevanten Nutzen für den:die Prüfungsteilnehmer:in zur Folge hat**, mit dem eine nachweisbare gesundheitsbezogene Verbesserung erreicht wird, die das Leiden des:der Prüfungsteilnehmer:in lindert und/oder seine:ihre Gesundheit verbessert, oder mit dem die Diagnose seiner:ihrer Krankheit ermöglicht wird und die klinische Prüfung im Vergleich zur Standardbehandlung der Krankheit nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung für den:die Prüfungsteilnehmer:in.
- c. **Es kann** gemäß den o.a. Bestimmungen sowie gem. § 253 Abs. 3 ABGB iVm § 110 StGB **ausdrücklich ohne Zustimmung eines:einer gesetzlichen Vertreter:in mit der medizinischen Behandlung bzw. mit dem Einschluss in die klinische Prüfung begonnen werden, wenn „Gefahr im Verzug“ vorliegt:** Das heißt, wenn durch die Einholung der Zustimmung eine Verzögerung der medizinischen Behandlung eintreten würde und dadurch eine Gefährdung des Lebens, die Gefahr einer schweren Schädigung der Gesundheit oder starke Schmerzen, eintreten würden.

Bereits im Vorfeld des Inkrafttretens der CTR wurde in der Notfallforschung der Begriff des individuellen Patientennutzens, hier als direkter klinisch relevanter Nutzen für Prüfungsteilnehmer:innen bezeichnet, vielfach diskutiert.

Artikel 35 (1), b) CTR bezieht sich im Besonderen auf den direkten klinisch relevanten Nutzen für Prüfungsteilnehmer:innen in der Notfallforschung:

*„es gibt wissenschaftliche Gründe für die Erwartung, dass die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung unter Umständen einen direkten klinisch relevanten Nutzen für den Prüfungsteilnehmer zur Folge hat, mit dem eine nachweisbare gesundheitsbezogene Verbesserung erreicht wird, die das Leiden des Prüfungsteilnehmers lindert und/oder seine Gesundheit verbessert, oder mit dem die Diagnose seiner Krankheit ermöglicht wird;“*

Da im österreichischen AMG keine weitere spezielle Regelung getroffen wurde, gelten lediglich die Bestimmungen der CTR.

Grundsätzlich sei vorausgeschickt, dass eine Kontrollgruppe bei einer klinischen Prüfung in jeglichem Setting nur dann gerechtfertigt werden kann, wenn Equipoise, also ein ausreichendes Maß an wissenschaftlicher Unsicherheit über die Wirksamkeit einer medizinischen Intervention, besteht. Sollte eine Intervention nachweislich eindeutig besser sein als eine bestimmte Kontroll-Intervention, ist aus ethischer Sicht keine klinische Prüfung mit dieser Kontroll-Intervention zulässig. Gleiches gilt, wenn die Unwirksamkeit gegenüber einer speziellen Kontrolle eindeutig nachgewiesen ist. Dies muss auf jede Form der für eine individuelle Studie gewählten Kontroll-Intervention zutreffen, unabhängig ob Placebo, Standardtherapie, aktive Kontrolltherapie oder eine Add-on Therapie angemessen ist.

Dennoch wird insbesondere dann nachgefragt, welche Vorteile ein:e Prüfungsteilnehmer:in durch die Teilnahme an einer Studie hat, wenn er:sie in eine Placebo-Gruppe randomisiert wird.

In einem rezenten Umbrella-Review aus 6 Meta-Analysen mit 380 RCT-Vergleichen, wurde der Effekt der Teilnahme an klinischen Studien mit der Nicht-Teilnahme untersucht. Generell zeigte sich ein überwiegender Benefit durch die Teilnahme an klinischen Studien ohne dass dadurch das Risiko erhöht wurde (Amira Bouzalmate-Hajjaj,1 Paloma Massó Guijarro,1,2,3,\* Khalid Saeed Khan,1,4 Aurora Bueno-Cavanillas,1,3,4 and Naomi Cano-Ibáñez1,3,4. Benefits of Participation in Clinical Trials: An Umbrella Review. Int J Environ Res Public Health. 2022 Nov; 19(22): 15368.

Published online 2022 Nov 21. doi: 10.3390/ijerph192215368. PMID: 36430100).

Sind die allgemeinen Voraussetzungen für die Verwendung von Placebos in der Kontrollgruppe erfüllt, ist der direkte klinisch relevanten Nutzen für die Prüfungsteilnehmer:innen auch über die Wirksamkeit von Placebo-Interventionen belegbar. Traditionell fokussiert die Arzneimittelforschung auf den Behandlungseffekt (Treatment-Effekt) einer Prüfsubstanz, der zusätzlich zum Placebo-Effekt auftritt. Die tatsächliche Stärke des Placebo-Effektes ist bei einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie aus der Sicht der Prüfung unerheblich, da dieser in den Vergleichsgruppen im Mittel gleich groß sein sollte. Der Placebo-Effekt gilt in der Quantifizierung des Treatment-Effektes als ‚Störfaktor‘ weil Evidenz vorliegt, dass ‚Placebo‘ tatsächlich wirkt und dieser Effekt daher vom Outcome in der Behandlungsgruppe getrennt werden muss. Der Placebo-Effekt ist hinlänglich bekannt und nachgewiesen (Levine, J. D., Gordon, N. C. & Fields, H. L. The mechanism of placebo analgesia. Lancet 2, 654–657 (1978). /// Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? Nature Reviews Drug Discovery 12, 191–204 (2013) /// The science of the placebo; Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel LW; BMJ Books 2003, London).

Der Placebo-Effekt wurde auch mittels Meta-Analysen bei unterschiedlichen Erkrankungen nachgewiesen. Beispielsweise ist der Effekt einer Placebo-Tablette gegenüber ‚no-treatment‘ in einer Netzwerk-Metaanalyse zu Depressions-Therapien um 44% stärker (Nikolakopoulou A, Chaimani A, Furukawa TA, Papakonstantinou T, Rücker G, Schwarzer G. When does the placebo effect have an impact on network meta-analysis results? BMJ Evid Based Med. 2023 Jun 29;bmjebm-2022-112197. doi: 10.1136/bmjebm-2022-

112197. PMID: 37385716). Aber auch in kardiovaskulären Studien ist der Effekt gut quantifizierbar (Gallone G , Baldetti L, Angelini F, et al. The Placebo Effect on Symptoms, Quality of Life, and Functional Outcomes in Patients With Angina Pectoris: A Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. Can J Cardiol 2022 Jan;38(1):113-122. doi: 10.1016/j.cjca.2021.04.022.). Andererseits ist der Effekt sowohl von der Art der Intervention und des Outcomes (Hróbjartsson A, Gøtzsche P. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. N Engl J Med. 2001 May 24;344(21):1594-602. doi: 10.1056/NEJM200105243442106.), als auch von den Patientenpopulationen abhängig (Janiaud P, Cornu C, Lajoinie A, Djemli A, Cucherat M, Kassai B. Is the perceived placebo effect comparable between adults and children? A meta-regression analysis Pediatr Res. 2017 Jan;81(1-1):11-17. doi: 10.1038/pr.2016.181. Epub 2016 Sep 20.).

Für das spezielle Setting der Notfallmedizin liegen keine aussagekräftigen Studien vor, allerdings ist das menschliche Bewusstsein nicht die einzige Voraussetzung für einen Placebo Effekt (Muñana KR, Zhang D, Patterson EE. Placebo effect in canine epilepsy trials. J Vet Intern Med. 2010 Jan-Feb;24(1):166-70. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0407.x.). Auch wirken hypnotische Suggestionen während einer Vollnarkose auf den Narkosemittelbedarf, wie in einer großen Meta-Analyse nachgewiesen werden konnte (Rosendahl J, Koranyi S, Jacob D, Zech N, Hansen E. Efficacy of therapeutic suggestions under general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials BMC Anesthesiol. 2016; 16: 125. Published online 2016 Dec 22. doi: 10.1186/s12871-016-0292-0. PMID: 28007033). Wäre hingegen eine Placebo-Wirkung bei fehlender Entscheidungsfähigkeit wissenschaftlich ausgeschlossen, bräuchte man konsequenterweise in diesem Setting gar keine Placebo-kontrollierte Studien. Dieser Beweis über das Fehlen einer Placebo-Wirkung ist jedenfalls nicht erbracht, und es gibt einen breiten wissenschaftlichen Konsens über die prinzipielle Notwendigkeit eines Placebos auch im Notfall-Setting.

**Zusammenfassend sieht dieses Statement daher auch die Verabreichung eines Placebos in der Kontrollgruppe im Einklang stehend mit der Forderung, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung unter Umständen einen direkten klinisch relevanten Nutzen für die Prüfungsteilnehmer:innen zur Folge hat.**

### **Intensivforschung:**

Bezüglich der Intensivforschung sind zwei Gruppen von Patient:innen zu unterscheiden (in allen Fällen nicht einwilligungsfähig):

Patient:innen, bei denen die Forschungsfrage Maßnahmen betrifft, die unmittelbar mit der Abwendung einer „Gefahr in Verzug“ zu tun haben:

**Für diese zeitkritische Intensivforschung treffen die oben beschriebenen Voraussetzungen der Notfallforschung ebenso zu.**

Patient:innen bei denen die Forschungsfrage Maßnahmen betrifft, die nicht unmittelbar mit der Abwendung einer „Gefahr in Verzug“ zu tun haben:

Für diese nicht-zeitkritische Intensivforschung gilt Artikel 31 CTR. Grundvoraussetzung ist lt. Artikel 31 (1), Abs a) die *Einwilligung nach Aufklärung des gesetzlichen Vertreters*. Artikel 31 (2) (*direkter Nutzen für den Prüfungsteilnehmer*) ist nicht wirksam, da dieser in § 39 AMG auf nationaler Ebene (*Schutz spezifischer Personengruppen*) nicht explizit genannt ist. Für den möglichen Studieneinschluss ist also der sog. „Gruppennutzen“, d.h. der Nutzen für die

repräsentierte Bevölkerungsgruppe, ausreichend, auf den § 39 Abs. 2 AMG ausdrücklich Bezug nimmt.

Für die nicht-zeitkritische Intensivforschung wäre also eine frühzeitige Beantragung einer Erwachsenenvertretung erforderlich. Die Erwachsenenvertretung hat die Pflicht, Entscheidungen im Sinne des Wohls der vertretenen Patient:innen zu treffen. Nach § 253 Abs 1 Satz 2 und 3 ABGB hat sich der:die Erwachsenenvertreter:in dabei vom Willen des:der Vertretenen leiten zu lassen. Wenn also keine Anhaltspunkte dafür bestehen, dass der:die Prüfungsteilnehmer:in die Teilnahme an solchen Prüfungen vor Verlust der Entscheidungsfähigkeit abgelehnt hat (s.o.), ist im Zweifel ist davon auszugehen, dass der:die Vertretene eine medizinisch indizierte Behandlung wünscht.

**Für die nicht-zeitkritische Intensivforschung empfiehlt dieses Statement daher, bei Studieneinschluss eine Erwachsenenvertretung zu beantragen und studienbezogene Maßnahmen zum gegebenen Zeitpunkt zu beginnen, auch wenn die Bestellung (z.B. aus administrativen Gründen) dann noch nicht erfolgt ist.**

Abschließende Anmerkungen:

1) Dieses Statement kann analog auf die VERORDNUNG (EU) Nr. 2014/745 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, Artikel 68 Lit b) (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0745-20230320>), sowie auf die VERORDNUNG (EU) Nr. 2014/746 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, Artikel 64 Lit b) (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0746-20230320&qid=1702459248645>) bezogen werden. Siehe dazu auch Medizinproduktegesetz 2021, Fassung vom 13.12.2023 (<https://www.ris.bka.gv.at/geltendefassung.wxe?abfrage=bundesnormen&gesetzesnummer=20011580&ShowPrintPreview=True>).

2) Dieses statement empfiehlt dringend diese für AMG- & MPG-Studien geltenden Richtlinien nicht auf die Erforschung von intensivmedizinischen Methoden (Sprichwort Bundles) anzuwenden. Hier ist - wie bisher - der „Gruppennutzen“ im Sinne eines Benefits durch die Teilnahme an klinischen Studien (s.o.) anzuführen.