

**Stellungnahme**  
**zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit**  
**für einen Entwurf eines**  
**Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer**  
**Vorschriften**  
**der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und**  
**Notfallmedizin e.V. (DIVI)**

---

### Kommentare zum Text des Referentenentwurfs

§40b (4) sollte an die Ausführungen des Artikels 31 der EU V 536/2014 und des Artikels 35 der EU Verordnung 536/2014 adaptiert werden:

- Artikels 31 der EU V 536/2014 enthält die Vorgaben „Klinische Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern“.
- Artikels 35 der EU V 536/2014 enthält die Vorgaben „Klinische Prüfungen in Notfällen“

### Begründung

Besonders in der Intensiv- und Notfallmedizin ist ein großer Anteil der Patienten nicht einwilligungsfähig. Dies betrifft vor allem die Patienten mit einer besonderen Erkrankungsschwere, also Patienten die ggf. essentiell vom medizinischen Fortschritt profitieren würden. Hinzu kommt, dass Patienten häufig bei einem akuten Notfall (z.B. Reanimation, Schädelhirntrauma, Schlaganfall, Herzinfarkt) nicht einwilligungsfähig sind, das Überleben gerade aber bei diesen intensivmedizinischen- und/oder notfallmedizinischen Krankheitsbildern von neuen Pharmakotherapien verbessert werden könnte.

**Die Formulierung des §40b(4) im vorliegenden Referentenentwurf erlaubt klinische Studien an nicht einwilligungsfähigen Person wie folgt:** „Eine klinische Prüfung darf an einer nicht einwilligungsfähigen Person im Sinne des Artikel 2 Nummer 19 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 nur durchgeführt werden, wenn wissenschaftliche Gründe vorliegen, die erwarten lassen, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung **einen direkten Nutzen für die betroffene Person** zur Folge hat, der die Risiken und Belastungen einer Teilnahme an der klinischen Prüfung überwiegt.“

**Die Formulierung des §40b(4) im vorliegenden Referentenentwurf würde also so genannte „Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)“ in der Intensivmedizin und Notfallmedizin an nicht einwilligungsfähigen Patienten nicht mehr erlauben.**

**Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)** sind experimentelle Studien, bei denen die Patienten nach einem Zufallsverfahren auf die Therapie- bzw. die Kontrollgruppe verteilt („Randomisierung“) und auf das Auftreten der festgelegten Endpunkte **in den einzelnen Gruppen** (keine Untersuchung mit dem Primärziel eines direkten Nutzens für die betroffene Person) nachbeobachtet werden. Ganz wesentlich ist dabei die Frage, ob ein Patient mit der Anwendung einer „neuen“ pharmakologischen Therapie „einen wirklichen Vorteil“ hat, als ohne Anwendung dieser „neuen Pharmakotherapie“. Das kann aber nur aus dem Vergleich zwischen mindestens zwei Möglichkeiten geschlossen werden. Dieses „RCT-methodisch“ so erzielte Ergebnis erlaubt eine kausale Aussage in dem Sinne, dass die Wahrscheinlichkeit für ein bestimmtes Ergebnis durch die Behandlung verändert wird. Eine derartige Aussage ist mit einem einzelnen Patienten nicht zuverlässig möglich [1].

Zum Beispiel konnte nur durch RCTs auch an nichteinwilligungsfähigen Patienten in der Intensivmedizin der fehlende Nutzen der Gabe von Hydroxyethylstärke (HES) bei septischen Patienten und gleichzeitig erhöhtem Risiko eines akuten Nierenversagens nachgewiesen werden [2-4]. Diese RCTs haben zu einem völligen Neuverständnis der Therapie mit HES geführt. Das hat dazu geführt, dass der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Oktober 2013 den Einsatz zu hydroxyethylstärkehaltigen Infusionslösungen (HES) neu bewertet hat: „HES sollte bei Patienten mit Sepsis, bei kritisch kranken Patienten sowie bei Patienten mit Verbrennungen nicht mehr angewendet werden, weil die Anwendung bei diesen Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenschäden und Mortalität assoziiert ist“.

Ein weiteres Beispiel [4] zeigt die Wichtigkeit von RCTs in der Notfallmedizin. Stub und Kollegen konnten zeigen, dass Sauerstoff bei Patienten mit unkomplizierten STEMI zu einer Verschlimmerung des Myokardinfarkts führen kann. 6 Monate nach Herzinfarkt war das Infarktareal bei Patienten in der Sauerstoffgruppe fast 50% größer als das in der Luftgruppe. Ein unkritischer Einsatz von Sauerstoff bei Patienten mit unkompliziertem Herzinfarkt ist also gefährlicher als Raumluft!

**Diese RCTs wären nach der aktuellen Formulierung des §40b (4) nicht möglich, es würden weiter Sepsispatienten durch die Gabe von HES und Herzinfarktpatienten durch eine unkritische Sauerstoffgabe geschädigt. Ergebnisse von Studien an anderen Patientengruppen sind nicht übertragbar.**

**Dies sind nur zwei Beispiele dafür, welche hohe Bedeutung RCTs auch, oder gerade an der Gruppe nicht einwilligungsfähiger Patienten in der Intensiv- und Notfallmedizin haben. Daher schlagen wir eine Öffnung unter engen regulatorischen Auflagen auf der Basis von kritischen Einzelfallentscheidungen vor, wie Sie in der EU-V 536/2014 für nicht einwilligungsfähige Patienten oder im Referentenentwurf für Minderjährige vorgesehen sind.**

## Referenzen

1. Windeler J, Antes G, Behrens J et al. Randomisierte kontrollierte Studien: Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. Dtsch Arztebl International 2008; 105: 565-
2. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008; 358: 125-139
3. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 2012; 367: 1901-1911
4. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012; 367: 124-134
5. Stub D, Smith K, Bernard S et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2015; 131: 2143-2150