

Stellungnahme der AWMF zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) für ein Medizin- forschungsgesetz (MFG), Stand 17.01.2024

Berlin, 22.02.2024 Die AWMF begrüßt die im Entwurf des MFG geäußerte Absicht, die Rahmenbedingungen für Entwicklung, Forschung und Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten zu verbessern. Die Stärkung der Rahmenbedingungen für die Gesundheitsforschung ist eine langjährige Forderung der AWMF, die u.a. im Positionspapier "Evidenzbasierte Medizin - die Basis einer guten Gesundheitspolitik" 2021 formuliert wurde.

Die AWMF hat jedoch Bedenken hinsichtlich der vorgeschlagenen Einrichtung einer zusätzlichen Ethikkommission (EK) auf Bundesebene. Der Referentenentwurf beschreibt u.E. keine sich daraus ergebende Prozessverbesserung. Zudem sollten Ethikbewertung und Studienfinanzierung strukturell-institutionell klar getrennt bleiben zur Wahrung der Unabhängigkeit. Eine Reform der Arbeit der bestehenden Ethikkommissionen im Sinne einheitlicher Bewertungskriterien und beschleunigter Verfahren erscheint als der bessere Weg, um eine bundeslandübergreifende Umsetzung von Ethikbewertungen zu gewährleisten. Dieses Ziel sollte durch Stärkung der richtliniengebenden Kompetenz des Arbeitskreises der Ethikkommissionen (AKEK) und durch verbindliche Mustertexte sowie Mustervertragsregelungen erreicht werden. Davon würden auch die Investigator-initiierten Studien (IIT) profitieren, die nicht nach AMG oder MDR, sondern nach Berufsrecht von EK begutachtet werden und noch stärker unter der aktuellen Bürokratie leiden als die von der Industrie durchgeführten Studien.

Aus Sicht der AWMF fehlen im aktuellen Referentenentwurf weiterhin wichtige Aspekte für eine gelingende medizinische Forschung. Die Pflicht zur Registrierung von Studien in einem zentralen Register einhergehend mit der Pflicht zur Publikation der Ergebnisse ist umgehend umzusetzen. Außerdem bedarf es einer Harmonisierung des Tierschutzgesetzes, zu dem derzeit das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft einen offensichtlich unabgestimmten Referentenentwurf vorgelegt hat.

Die AWMF wurde am 26.01.2024 um eine Stellungnahme zum Referentenentwurf des BMG und BMUV für ein Medizinforschungsgesetz (MFG) Stand 17.01.2024 mit Frist zum 22.02.2024 gebeten. Die AWMF hat ihrerseits ihre Mitgliedsfachgesellschaften gebeten, bei gesehendem Bedarf zu kommentieren. Die bis einschließlich 22.02.2024 bei der AWMF eingegangenen Stellungnahmen von 22 Mitgliedsfachgesellschaften sind dieser Stellungnahme in Anlage beigefügt (s. Anlage 1). Diese äußern sich auch zu weiteren Aspekten, die wir ebenfalls zu berücksichtigen bitten. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und die Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) schließen sich der Stellungnahme der AWMF an und verzichten auf eine eigene Stellungnahme.

Hintergrund

Das BMG erkennt an, dass der Forschungs- und Entwicklungsstandort Deutschland im internationalen Vergleich an Attraktivität verloren habe. Daher habe die Bundesregierung am 13. Dezember 2023 mit ihrem Strategiepapier „Verbesserung der Rahmenbedingungen für den Pharmabereich in Deutschland“ ein umfassendes Handlungskonzept für den Forschungs- und Produktionsstandort Deutschland beschlossen. Das Medizinforschungsgesetz sei ein wichtiger Teil dieses Handlungskonzepts. Als Ziele werden genannt:

- Bessere Verzahnung des strahlenschutzrechtlichen Anzeige- und Genehmigungsverfahrens von Anwendungen radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung mit den medizinerzeugerrechtlichen Genehmigungs- oder Anzeigeverfahren und den Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln im Sinne des § 4 Absatz 23 AMG und damit eine Entbürokratisierung.
- Die Sicherstellung der Attraktivität des deutschen Arzneimittelabsatzmarktes

Dabei wird explizit insbesondere die pharmazeutische Industrie als Adressatin für Erleichterungen der Rahmenbedingungen genannt. Das Medizinforschungsgesetz sollte nach Auffassung der AWMF unbedingt auch Investigator-Initiierte Studien in den Blick nehmen.

Spezifische Anmerkungen

Zu Artikel 1 Arzneimittelgesetz, §41 c Bundes-Ethik-Kommission und Artikel 2 Änderung des Medizinprodukte-Durchführungsgesetzes, §32a Bundes-Ethikkommission

Die AWMF, wie auch die in ihr organisierte Kommission für Qualitätsentwicklung in Forschung und Lehre, lehnen die Einrichtung einer Bundes-Ethikkommission ab (s.a. Stellungnahmen weiterer Fachgesellschaften). Die in Artikel 1, §41 c genannten Aufgaben in §2 Abschnitt 1-4 können von bisherigen Ethikkommissionen entsprechend einer Spezialisierungszuweisung übernommen werden. Eine zusätzliche Kommission würde die bestehenden Ethikkommissionen schwächen.

Die Harmonisierung der Begutachtung multizentrischer mononationaler Studien sollte durch Handreichungen des AKEK dergestalt geregelt werden, dass das Ergebnis der Prüfung durch die federführende EK verbindlich durch die nachgeordneten EKs übernommen wird und diese nur die Qualifikation ihres lokalen Studienzentrums bewerten müssen.

Die Ausführungen zur Fristverlängerung in Artikel 2 erscheinen nachvollziehbar und können auch für Ethikkommissionen in einzelnen Bundesländern gelten.

Zu § 41d Richtlinien zur Bewertung klinischer Prüfungen durch Ethik-Kommissionen

Die AWMF unterstützt die rasche Erarbeitung und Umsetzung bundeseinheitlicher Richtlinien zur Bewertung klinischer Prüfungen. Vorgeschlagen wird darüber hinaus eine Ombudsstelle bei Konflikten. Zudem sollten bei multizentrischen Studien, in denen z.B. Praxen in verschiedenen Bundesländern teilnehmen, gleiche Regelungen für die GCP-Zertifizierung von Prüfenden gelten.

§ 42d Standardvertragsklauseln für die Durchführung klinischer Prüfungen - Abschnitt 2, 13. Zusatz zu § 77

Eine gewisse Regelungskompetenz des BMG auf Bundesebene ist möglicherweise nötig, um eine Verbindlichkeit der Mustertexte sicherzustellen, die bereits vom MFT erarbeitet wurden. Wir empfehlen, bei Erarbeitung von Standardvertragsklauseln auch IIT (inkl. ambulantes Setting) zu berücksichtigen bzw. entsprechende Sachverständige aufzunehmen. Diese Standardverträge sind bedarfsweise zu überarbeiten.

Eine Chance, die Transparenz von Forschung zu erhöhen, besteht in der Aufnahme der Pflicht zur Protokoll- und Ergebnispublikation der Studien in einem bestimmten Zeitraum.

Änderungsvorschlag: Investigator-Initiated Trails mitberücksichtigen ebenso wie ambulantes Studiensetting in Praxisnetzwerken. In die Klauseln die Aufnahme der Pflicht zu Protokoll und Ergebnisprotokoll integrieren.

§78 Absatz 3a

Nicht nachvollziehbar scheint das Vorgehen, dass pharmazeutische Unternehmen die Möglichkeit erhalten sollen, vertrauliche Erstattungsbeträge bei Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zu vereinbaren. Dieses Vorgehen erscheint wenig transparent und kann nicht nur Kostensteigerungen nach sich ziehen, sondern auch Liquiditätsprobleme von Betroffenen vor Erstattung. Das Vorgehen erzeugt Bürokratie, ist unfair in Bezug auf die europäischen Nachbarn und konterkariert das Wirtschaftlichkeitsgebot jedweder medizinischer Behandlung. Dieser § ist eines Medizinforschungsgesetzes nicht würdig.

Änderungsvorschlag: ersatzlos streichen!

Artikel 3: Änderung des Strahlenschutzgesetzes

Die Änderungen erscheinen nachvollziehbar und es ist begrüßenswert, dass die Genehmigungsverfahren gestrafft werden. Auch hier stellt sich jedoch die Frage, warum eine neue Behörde hinzugezogen werden soll, die erst Kompetenzen aufbauen muss. Zusammenarbeit der Behörden und Straffung von Fristen wären sinnvoller. Im Hinblick auf die klinische Forschung unter Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln (Verwendung als Prüfpräparat bzw. Begleitdiagnostik) verweist die AWMF auf die Stellungnahme der DGN, die ergänzend zu den im Entwurf des MFG dargelegten Änderungen bzgl. der Genehmigungsverfahren beim Bundesamt für Strahlenschutz und beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte anregt, die Rahmenbedingungen, die die Verordnung (EU) 536/2014 (VO) hinsichtlich Radiopharmaka als Prüfpräparate macht, auszuschöpfen. Dies ist derzeit nicht der Fall und behindert Forschung mit Radiopharmaka in Deutschland.

Darüber hinaus verweisen wir auf die Stellungnahme der DEGRO, die aufzeigt, dass eine Klärung der Anwendung von Strahlenhaltigen Verfahren im Rahmen der Heilkunde erforderlich ist

Änderungsvorschlag: siehe Stellungnahme DGN und DEGRO.

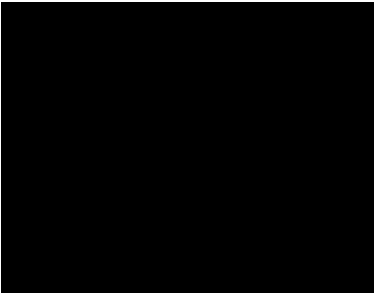
Folgende Aspekte fehlen im aktuellen Referentenentwurf für ein Medizinforschungsgesetz und sollten ergänzt werden:

- Der Verweis auf die EU CTR 536/2014 und die zugehörige CTIS-Plattform als einzubindende Strukturen
- Ein Konzept für ein zentrales Studienregister. Alle klinischen Studien sind hier von Anfang an verpflichtend zu registrieren und die Ergebnisse zu publizieren. Die AWMF verweist hier auf die „All Trials“- Initiative, die sie aktiv unterstützt, sowie auf die Deklaration von Helsinki.
- Die regelmäßige Durchführung eines „Roundtable“ zum Studienstandort Deutschland. (V.a. aus Wissenschaft, Industrie, Ärzteschaft, Aufsichtsbehörden, Ethik-Kommissionen sowie der Bundes- und Landesministerien)
- Eine ressortübergreifende Abstimmung der Überarbeitung des Tierschutzgesetzes auf Bundesebene
- Die verstärkte Information und Einbeziehung von Patient*innen inkl. ein Kommunikationskonzept zu Studienteilnahme.

Über die oben genannten Maßnahmen hinaus empfehlen wir die Förderung der Entwicklung von eTools und digitalen Lösungen (z.B. "case finder", für die Praxisverwaltungssoftware für Pre-Screening, für eCRF mit Schnittstelle zum Praxissoftwaresystem für Datentransfer u.a.), um Prüfenden in den Praxen die Durchführung von Studien zu erleichtern.

Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung: office@awmf.org

Autorinnen und Autoren:



Anlagen

Stellungnahmen von Mitgliedsfachgesellschaften (siehe ZIP-Ordner)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv- & Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler (DGPK)

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNl)

Arbeitsgemeinschaft für Angewandte Humanpharmakologie (AGAH)

Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)

Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie & Therapie (DGKLiPha)

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin (DGPharMed)

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- & Kreislaufforschung (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik & Nervenheilkunde (DGPPN)

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Sehr geehrte [REDACTED]

sehr geehrte [REDACTED],

wir möchten seitens der AWMF noch auf die Problematik von Studien in der Intensiv- und Notfallmedizin

bei akut nicht einwilligungsfähigen Patient*innen aufmerksam machen und übermitteln Ihnen hiermit einen zwischen den betroffenen Fachgesellschaften in Endabstimmung befindlichen Konzeptentwurf sowie ein regional verankertes Modell (Kölner Modell) mit Vorschlägen zur Umsetzung/Verbesserung der aktuellen Situation.

Es wäre sehr gut, wenn diese Aspekte bei der weiteren Ausarbeitung des Medizinforschungsgesetzes Berücksichtigung finden könnten.

Mit besten Grüßen

[REDACTED]

[REDACTED], MPH

stellvertr. Leiterin

AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement

c/o Philipps Universität Marburg

Karl-von-Frisch-Str. 2

35043 Marburg

[REDACTED]

AWMF-Geschäftsstelle

Birkenstr. 67

10559 Berlin

[REDACTED]

[REDACTED]

Betreff: AWMF-Stellungnahme: Referentenentwurf Medizinforschungsgesetz: Verbändebeteiligung (Stellungnahmefrist: 22.02.24)

Sehr geehrte Frau [REDACTED],

die AWMF bedankt sich für die Möglichkeit zur Stellungnahme.

Bitte finden Sie anhängend die Stellungnahme der AWMF sowie die Stellungnahmen von den Mitgliedsfachgesellschaften, die bis heute bei uns eingegangen sind. Personenbezogene Daten haben wir nicht entfernt, da diese erwünscht sind.

Wir bitten um eine kurze Eingangsbestätigung sowohl für die AWMF-Stellungnahme als auch für die Stellungnahmen der Mitgliedsfachgesellschaften, die wir in einer Zip-Datei mitschicken.

Mit bestem Dank und freundlichen Grüßen

[REDACTED]

stellvertr. Leiterin

AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement

c/o Philipps Universität Marburg

Karl-von-Frisch-Str. 2

35043 Marburg



AWMF-Geschäftsstelle

Birkenstr. 67

10559 Berlin



Med Klin Intensivmed Notfmed
<https://doi.org/10.1007/s00063-023-01063-2>
 Eingegangen: 15. Mai 2023
 Überarbeitet: 25. Juli 2023
 Angenommen: 10. August 2023

© The Author(s) 2023

Redaktion
 Michael Buerke, Siegen



Vorschlag für ein Verfahren zur Teilnahme an intensiv- und notfallmedizinischen Studien bei nichteinwilligungsfähigen Patient*innen (Kölner Modell)

M. Kochanek¹ · G. Grass² · B. Böll¹ · D. A. Eichenauer¹ · A. Shimabukuro-Vornhagen¹ · M. Hallek¹ · T. Zander¹ · J. Mertens³ · R. Voltz²

¹ Medizinische Fakultät und Universitätsklinik Köln, Med. Klinik I für Innere Medizin, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Düsseldorf (CIO), Universität zu Köln, Köln, Deutschland

² Ethikkommission der Medizinischen Fakultät, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

³ Amtsgericht Köln, Köln, Deutschland

Zusammenfassung

Bei der Durchführung von klinischen Studien in der Intensiv- und Notfallmedizin bestehen bei nichteinwilligungsfähigen Patient*innen unterschiedliche Ansichten von Mediziner*innen, Ethikkommissionen und Jurist*innen. Durch differente Ansichten über die Teilnahme von nichteinwilligungsfähigen Patient*innen wird damit zusätzlich die Vorbereitung und Durchführung von klinischen Prüfungen erschwert. Mittels entsprechender Literaturrecherche konnte ein Konsensmodell (Kölner Modell) durch klinisch forschende Ärzt*innen, Ethikkommission und Jurist*innen erstellt werden, dass sowohl Patient*innen, den für die Studie wissenschaftlich Verantwortlichen als auch Ethikkommissionen und Betreuungsrichter*innen ein Höchstmaß an Patient*innensicherheit sowie Rechtssicherheit bringt und gleichzeitig wissenschaftliche Forschung ermöglicht.

Schlüsselwörter

Klinische Prüfung · Ethikkommission · Ehegattenvertretungsrecht · Betreuung · Einwilligungserklärung

Einleitung

In den letzten Jahren hat die Forschung im intensiv- und notfallmedizinischen Bereich stark zugenommen. Der großen Bedeutung der Forschung in der Intensiv- und Notfallmedizin stehen ethische Bedenken gegenüber, Studien bei nichteinwilligungsfähigen Patient*innen durchzuführen. In Deutschland bestehen von Mediziner*innen, Ethikkommissionen und juristischer Seite unterschiedliche Ansichten zu Anforderungen im Hinblick auf die Teilnahme von nichteinwilligungsfähigen Patient*innen an wissenschaftlichen Studien. Dies kann etwa bei multizentrischen Stu-

dien in einzelnen teilnehmenden Zentren zu Irritationen führen.

Mit Wirksamwerden der Verordnung (VO) (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (im Folgenden: VO (EU) Nr. 536/2014) werden die Rechtsvorschriften für die Durchführung klinischer Prüfungen in Europa harmonisiert [1]. Diese Rechtsverordnung ist am 31.01.2022 wirksam geworden mit einer Übergangszeit bis zum 30.01.2025. Ein Novum dieser Verordnung ist die nicht mehr ortsgebundene Bewertung der klinischen Prüfung durch die für die Leitung der klinischen Prüfung zustän-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

digen lokalen Ethikkommission, sondern durch eine gemäß Geschäftsverteilungsplan zugeordnete Ethikkommission. Dadurch können differente Ansichten über die Teilnahme von nichteinwilligungsfähigen Patient*innen im intensiv- und notfallmedizinischen Bereich zusätzlich die Vorbereitung und Durchführung von klinischen Prüfungen erschweren. Ziel war es daher, ein Modell zu entwickeln, das sowohl die Patient*innen und den für die Studie wissenschaftlich Verantwortlichen als auch Ethikkommissionen und Betreuungsrichter*innen ein Höchstmaß an Patient*innensicherheit sowie Rechtssicherheit bringt und gleichzeitig wissenschaftliche Forschung ermöglicht. Es kann damit auch ein zusätzliches Instrument in der europäischen Harmonisierung zur Durchführung von klinischen Studien sein.

Methode

Es wurde eine ausführliche Literaturrecherche zum Thema Aufklärung von nichteinwilligungsfähigen Patient*innen für intensiv- und notfallmedizinische Studien durchgeführt. Für die Literaturrecherche wurden nur Publikationen mit dem Thema Intensivmedizin, Notfallmedizin und nichteinwilligungsfähige Patient*innen verwendet. Ausgeschlossen wurden Publikationen zu Patient*innen, die psychiatrisch erkrankt sind oder im Rahmen einer Behinderung eine dauerhafte Betreuung benötigen. Es wurde anschließend eine gemeinsame Arbeitsgruppe bestehend aus Mitgliedern der Ethikkommission der Universität zu Köln, einer Juristin des Amtsgerichts Köln und Studienärzt*innen der internistischen Intensivstation der Uniklinik Köln gegründet, die in regelmäßigen Sitzungen sowohl die vorhandenen wissenschaftlichen Publikationen als auch juristische Ausführungen, Positionspapier bzw. Stellungnahmen zu diesem Thema ausgewertet haben, um auf dieser Grundlage und mit der klinischen Erfahrung in der Durchführung von klinischen Studien in der Intensiv- und Notfallmedizin ein Modell für nichteinwilligungsfähige Patient*innen zu entwickeln.

Ergebnisse

Die Recherche der internationalen Literatur konnte nur eingeschränkt als Informationsquelle genutzt werden [2–5]. Es gibt international teils erhebliche soziale, juristische, administrative und kulturelle Unterschiede in der Bewertung der Studienteilnahme von nichteinwilligungsfähigen Patient*innen. Es wurden zur weiteren Erstellung des Modells hauptsächlich deutschsprachige Artikel und juristische Stellungnahmen berücksichtigt [6–19].

In den ersten Sitzungen der Arbeitsgruppe wurde rasch deutlich, dass durch unterschiedliche wissenschaftliche Untersuchungsmethoden zum Teil sehr unterschiedliche ethische Aspekte und Betrachtungsweisen in die Bewertung einer Studie einfließen.

Grundsätzlich muss für klinische Studien oder andere Forschungsprojekte, die Menschen involvieren, vorab das Votum einer Ethikkommission eingeholt werden (§ 15 Abs. 1 [Muster-]Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung der Beschlüsse des 114. Deutschen Ärztetags 2011 in Kiel); für klinische Prüfungen von Arzneimitteln oder Medizinprodukten bedarf es neben der zustimmenden Bewertung durch die Ethikkommission auch einer Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde. Bei Arzneimittelprüfungen ist die Stellungnahme der Ethikkommission für die Genehmigung durch den Mitgliedsstaat von entscheidender Bedeutung. Damit erfolgt bei allen Studien und klinischen Prüfungen im *ersten Verfahrensschritt* eine Befassung der zuständigen Ethikkommission mit dem Forschungsvorhaben. Diese leistet die Nutzen-Schaden-Abwägung sowie formale Einordnung der Studie gemäß der im Folgenden beschriebenen Klassifikation in Risikokategorien und erteilt nach Beratung ggf. ein positives Votum.

Der *zweite Verfahrensschritt* ist eine eventuelle Vorabinformation des zuständigen Amtsgerichts. Dies ist abhängig von der Art der Studie, wobei 3 Kategorien von Studien zu unterscheiden sind (siehe **Abb. 1**). Diese unterscheiden sich danach, ob von der klinischen Routine abgewichen wird und welcher mögliche Nutzen für die einzelnen Patient*innen (abgewo-

gen gegen den möglichen Schaden) zu erwarten ist:

Kategorie I: Studien ohne Schadenspotenzial für das körperliche Wohlergehen der Patientin oder des Patienten

- anonymisierte retrospektive Studien
- pseudonymisierte retrospektive Studien
- prospektive Beobachtungsstudien

Kategorie II: Studien mit möglichem Eigennutzen für Patient*innen

- Studien mit möglichem klinischem Nutzen für die Patientin oder den Patienten bei geringen Belastungen und vertretbarem Schadensrisiko
- klinische Situationen, in denen mit einer hohen Mortalität zu rechnen ist, jedoch eine neue Therapieoption mit vertretbarem Sicherheitsrisiko angeboten werden kann
- Add-On-Studien. Hierbei ist die Anwendung eines Placebos kein Ausschlusskriterium, wenn im Placeboarm die Standardtherapie sichergestellt ist und keine Maßnahmen erfolgen, die über ein minimales Risiko oder eine minimale Belastung hinausgehen (die rechtlichen Voraussetzungen nach VO (EU) Nr. 536/2014: Art. 35 Abs. 1b sind zu beachten)

Kategorie III: Studien ohne möglichen Eigennutzen für Patient*innen

- Erkenntnisgewinn für die Patient*innengruppe steht im Vordergrund der Fragestellung
- nicht klar zu definierender Vorteil für die einzelnen Patient*innen

In diesem zweiten Verfahrensschritt werden *nur die Studien der Kategorie II beim zuständigen Amtsgericht vorgestellt*. Dies dient der Vorabinformation der für die Einrichtung der Betreuung zuständigen Amtsrichterin oder des Amtsrichters. Das Betreuungsgericht hat nicht über die Studie als solche zu entscheiden, könnte z. B. aber an dieser Stelle einwenden, dass die Einrichtung von Betreuungen für diese Studie fraglich erscheint, etwa weil kein möglicher Vorteil für die Patient*innen erkannt werden kann.

Denn nur bei der Kategorie II kann sich die Notwendigkeit einer Betreuungseinrichtung ergeben: Rechtlich ist grundsätz-

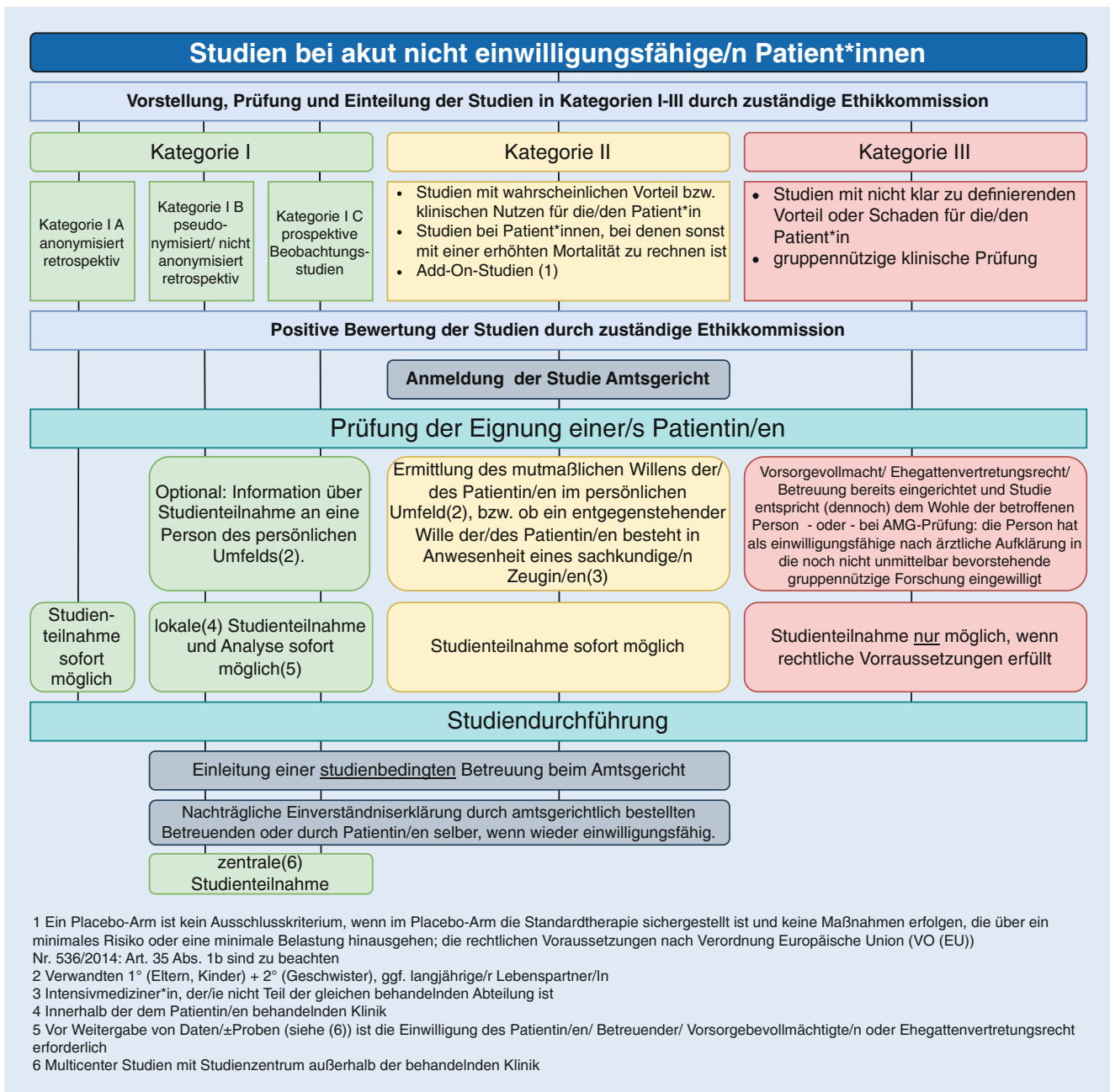


Abb. 1 ▲ Übersicht über die Einteilung der Studien und das weitere Vorgehen bei nichteinwilligungsfähigen Patient*innen in der Intensiv- und Notfallmedizin. Erläuterung siehe Text

lich Voraussetzung für die Teilnahme an einer Studie, dass vor Beginn der Studie die Teilnehmerin oder der Teilnehmer bzw. seine/ihre Vertretung über die Studie aufgeklärt worden ist und einer Teilnahme an ihr zugestimmt hat. Ist dies der Fall, ist eine Involvierung des Betreuungsgerichts nicht nötig. Jedoch ist auch ohne Aufklärung/Zustimmung der Studienteilnehmer*innen/Vertretung gemäß Art. 35 Absatz 1 b) VO (EU) Nr. 536/14 eine Stu-

dienteilnahme möglich, wenn es wissenschaftliche Gründe für die Erwartung gibt, dass die Teilnahme der Prüfungsteilnehmer*innen an der klinischen Prüfung unter Umständen einen direkten klinisch relevanten Nutzen für die Prüfungsteilnehmer*innen zur Folge hat, kein entgegenstehender Wille der betroffenen Person bekannt ist und eine informierte Einwilligung der Patientin oder des Patienten oder seiner gesetzlichen Vertretung nicht

möglich ist. In solchen Fällen ist die Zustimmung der gesetzlichen Vertretung unverzüglich nachzuholen. Gibt es keine*n in diesem Sinne Berechtigte*n, muss das Betreuungsgericht hierfür eine*n Betreuer*in bestellen. Durch die Vorabinformation über die Studie soll das Betreuungsverfahren beschleunigt werden, da die für die Betreuungsbestellung zu klärende Vorfrage, ob eine Teilnahme der Patientin oder des Patienten aufgrund eines zu erwar-

tenden Vorteils möglich ist, bereits vom Betreuungsgericht geklärt werden konnte.

Der *dritte Verfahrensschritt* ist dann der Studieneinschluss von für die Studie geeigneten Patient*innen.

Kategorie I

Mit dieser Kategorie werden Studien erfasst, in denen routinemäßig erhobene klinische Daten retrospektiv ausgewertet werden. Eine Zustimmung der Patientin/des Patienten/seines gesetzlichen Vertreters ist lediglich für die Datenverarbeitung/-weitergabe von nicht anonymisierten patient*innenspezifischen Daten an Dritte von Belang. Ein sofortiger Studieneinschluss der Patientin/des Patienten ist grundsätzlich möglich, wenn die personenbezogenen Daten zunächst nur lokal verarbeitet werden.

Kategorie II

In einem Gespräch mit Verwandten ersten und/oder zweiten Grades oder einem/einer langjährigen Lebenspartner*in soll der mutmaßliche Wille der Patientin/des Patienten hinsichtlich einer Studienteilnahme ermittelt werden. Auch wenn von gesetzlicher Seite ein solches Gespräch nur zum Ziel haben müsste, einen entgegenstehenden Willen zu ermitteln, erscheint es aus ethischen Gründen, aber auch zur Erhaltung des Vertrauensverhältnisses erforderlich, den Willen der Patientin/des Patienten nicht nur negativ, sondern auch positiv zu ermitteln. Dies soll in Anwesenheit einer Intensivmedizinerin oder eines Intensivmediziners stattfinden, die/der nicht Teil des Behandlungsteams ist. Die Studien dieser Kategorie lassen einen Vorteil der Patient*innen erwarten, weshalb eine sofortige Studienteilnahme möglich ist, bevor die Prüfungsteilnehmerin/der Prüfungsteilnehmer bzw. ihre/seine gesetzliche Vertretung zugestimmt hat. Diese ist dann unverzüglich nachzuholen (vgl. Art. 35 Absatz 2V O [EU] Nr. 536/214). Das Besondere an diesem Vorgehen ist der unmittelbare Beginn der Studientherapie. Ein Abwarten auf die Einrichtung einer Betreuung durch das Amtsgericht ist nicht notwendig. Da die Aufklärung über die Studie und die Zustimmung zu der Teilnahme unverzüglich nachzuholen

sind, muss unmittelbar nach Studienbeginn entweder die Patientin/der Patient selbst oder ihre/seine bereits vorhandene gesetzliche Vertretung aufgeklärt werden und zustimmen. Ist dies nicht möglich, weil die Patientin/der Patient auch nachträglich nicht zustimmen kann und eine rechtliche Vertretung nicht besteht, ist zu diesem Zweck eine Betreuung durch das bereits informierte Betreuungsgericht einzurichten.

Kategorie III

Hier ist eine Studienteilnahme nur möglich, wenn hierzu eine berechtigte Vertretung der Patientin/des Patienten der Studienteilnahme zustimmt. Hierzu ist etwa eine erteilte Vorsorgevollmacht oder die Voraussetzungen des seit dem 01.01.2023 geltenden Ehegattenvertretungsrechts zu prüfen. Eine gesetzliche Betreuung hätte den (mutmaßlichen) Willen der Patientin/des Patienten zu beachten. Kritisch wird in diesen Fällen auch vom der gesetzlichen Vertretung zu prüfen sein, ob die Teilnahme dem Wohl der betreuten Person entspricht.

Diskussion

Durch die VO (EU) Nr. 536/2014 besteht nicht nur ein Harmonisierungsbedarf beim Antrag auf Genehmigung von klinischen Prüfungen allgemein, sondern insbesondere auch bei den zuständigen Ethikkommissionen. Durch das hier aufgeführte Modell wird versucht, sowohl den rechtlichen Aspekten, dem Patient*innenschutz, als auch der klinischen Forschung in diesem neuen Umfeld gerecht zu werden. Hierdurch soll sowohl der Ethikkommission als auch den Forschenden ein Leitfaden für die Bewertung bzw. Planung von klinischen Studien an die Hand gegeben werden.

Bisher gab es schon einige Initiativen bzw. Modelle für Verfahren zur Teilnahme an intensiv- und notfallmedizinischen Studien bei nichteinwilligungsfähigen Patient*innen. Das „Gießener Modell“ beinhaltet die Einholung der Meinung einer/eines beliebigen an der klinischen Prüfung nicht beteiligten Mediziner*in [20]. Das „Heidelberger Verfahren“ sieht vor: Auch akut nichteinwilligungsfähige Patient*innen sollten nach § 41 Abs. 3

AMG a.F. unterliegen (Schutzvorschriften zugunsten Einwilligungsunfähiger und § 41 Abs. 1 AMG a.F.). Zur Not sollte eine Eilentscheidung durch einen Betreuungsrichter*in [15, 21] getroffen werden. Das „Münsteraner Modell“ sieht vor in dem besonderen Fall einer Einwilligungsunfähigkeit aufgrund eines Notfalls, dass dies geregelt wird durch das AMG in § 41 Abs. 1 S. 2 und 3. Nach Anwendung der für den jeweiligen Notfall indizierten, schulmedizinischen Behandlungsverfahren dürfen diese Patient*innen an einer klinischen Prüfung teilnehmen, wenn die Voraussetzungen (s.a. [22]) eingehalten werden. Es wird grundsätzlich keine Entscheidung einer Vertretung benötigt (sofern ein solcher nicht bereits vor dem Notfall vorhanden und im Notfall erreichbar ist). Die Ethikkommission hat hierbei eine zentrale steuernde Funktion.

In einer Publikation von den Kolleg*innen Weimann et al. über den Einschluss von Intensivpatient*innen in klinischen Studien werden die ethischen, rechtlichen und organisatorischen Probleme aus interdisziplinärer Sicht herausgearbeitet und diskutiert [23]. Hier werden die unterschiedlichen Arten von klinischen Studien gut definiert und dienen als Grundlage für unsere Einteilung. Die Autor*innen vertreten die Meinung, dass ein Studieneinschluss im Patient*inneninteresse auch dann gerechtfertigt ist, wenn die zu prüfende therapeutische Intervention für sich allein nicht lebensrettend ist, aber im therapeutischen auf Heilung ausgerichteten Gesamtkonzept günstige Effekte für die Patientin/den Patienten erwartet werden dürfen. Dies gilt sogar für Kontrollpatient*innen, da unter kontrollierten Studienbedingungen häufig eine bessere Standardbehandlung durchgeführt wird [24]. Das in der Publikation vorgeschlagene Modell des Kompetenznetzwerks Sepsis (SepNet) sieht bei nichteinwilligungsfähigen Patient*innen, die keine Betreuung haben, das unabhängige Konsiliararztverfahren vor. Dieser bestätigt schriftlich die Nichteinwilligungsfähigkeit der Patientin oder des Patienten, die Dringlichkeit der Studienteilnahme sowie den möglichen Nutzen für die Patientin oder den Patienten in der Kombination mit einer Einrichtung einer Eilbetreuung. Ausführlich werden in dem Manuskript

die Vorteile, aber auch Nachteile dieses Modells diskutiert. Im Gegensatz zu dem von uns vorgestellten Modell hat sich eine Eilbetreuung in vielen Amtsgerichten bzw. Betreuungsgerichten nicht realisieren lassen oder war zeitlich so verzögert, dass eine Studienteilnahme nicht mehr möglich war. Zudem hat eine zunehmende Anzahl von Ethikkommissionen nicht den möglicherweise vorhandenen Nutzen einer Studienteilnahme, sondern die Ermittlung des vermutlichen Willens der Patientin oder des Patienten in den Vordergrund gestellt.

In unserem Kölner Modell wurde versucht, klare Definitionen für unterschiedliche Studienarten (retrospektive Studien, prospektive Studien, Phase-I- bis -III-Studie bzw. gruppennützige Forschung) für die Einteilung in die Kategorien I bis III zu benennen, um so eine differenzierte Betrachtung für den Einschluss nichteinwilligungsfähiger Patient*innen zu machen. Die meisten Studien können in der Regel eindeutig zugeordnet werden. Unklare Studienarten müssen dann mit der Ethikkommission und der zuständigen Studienleitung in eine der 3 Kategorien zugeordnet werden. Hier gibt es noch keine konkreten Verfahrensanweisungen, allerdings halten wir die Anzahl dieser nicht eindeutig zuordbaren Studien für sehr gering.

In Studien der Kategorie I werden routinemäßig erhobene klinische Daten retrospektiv ausgewertet. Eine Zustimmung der Patient*innen/der gesetzlichen Vertretung ist lediglich für die Datenverarbeitung/-weitergabe von nichtanonymisierten patient*innenspezifischen Daten an Dritte vorgesehen.

Dass es unterschiedliche Rechtsauffassungen für Studien der Kategorie II und III gibt, zeigt die vorhandene Literatur zu diesem Thema. In der Beurteilung von Uni.-Prof. Dr. jur. Thomas Gutmann (Lehrstuhl für Bürgerliches Recht, Rechtsphilosophie und Medizinrecht, Universität Münster) stellt er fest, dass ein studienbedingter Einschluss von nichteinwilligungsfähigen Patient*innen möglich ist, wenn er dem mutmaßlichen Willen der Patient*innen entspricht (§ 630d Abs. 1 Satz 4 BGB). Dieser ist in der Regel über Angehörige ersten und zweiten Grades oder langjährige Lebenspartner*innen zu ermitteln.

Ob Angehörige oder die Lebenspartnerin oder der Lebenspartner in der Lage sind, eine Entscheidung über eine Studienteilnahme abzugeben, ist Gegenstand einiger internationaler Untersuchungen. In diesem Zusammenhang untersuchten Gigon et al., wie sich die Invasivität einer Studie auf die Entscheidung darüber auswirkt, wer die Zustimmung erteilen soll und wie die informierte Zustimmung erfolgen soll [2]. Bei der Entlassung von der Intensivstation wurden Patient*innen und Angehörige nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, ob sie die Vignette einer nichtinvasiven oder einer invasiven Studie erhalten, und jede Vignette enthielt Fragen zu einer/einem bewusstlosen Patient*in und einer/einem Patient*in bei Bewusstsein. Es wurden 185 Patient*innen und 125 Familienangehörige eingeschlossen. Die Invasivität der Studie hatte keinen Einfluss auf die Entscheidung der Befragten, wer die Einwilligung geben sollte, aber die invasivere Studie veranlasste die Befragten eher dazu, mehr als eine Person in den Einwilligungsprozess einzubeziehen, und die Akzeptanz einer aufgeschobenen oder 2-stufigen Einwilligung nahm ab. In einer weiteren Beobachtungsstudie untersuchten Potter et al. Patient*innen, die an der NICE-SUGAR-Studie („normoglycemia in intensive care and survival using glucose algorithm regulation“) teilgenommen haben, über die „verzögerte Einwilligung“, die in dieser Studie eingesetzt wurde [3]. Die NICE-SUGAR-Studie war eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie, die in Australien, Neuseeland und Nordamerika durchgeführt wurde. Sie untersuchten 298 der NICE-SUGAR-Teilnehmer*innen (79% Antwortquote), von denen bei 27% der Teilnehmer*innen eine verzögerte Einwilligung und von 72% eine Ersatz Einwilligung eingeholt wurde. Von diesen Teilnehmern*innen hätten 96% an NICE-SUGAR teilgenommen, wenn sie vor der Einschreibung gefragt worden wären, und 82% hätten die Person, die tatsächlich in ihrem Namen zugestimmt hat, als erste Wahl angegeben. Die Autor*innen kamen zu dem Schluss, dass der in NICE-SUGAR angewandte Einwilligungsansatz, einschließlich der verzögerten Einwilligung, wenn keine Ersatzperson zur Verfügung stand, für die große Mehrheit der Studienteilnehmer*innen akzeptabel war. Untersuchun-

gen aus Deutschland liegen diesbezüglich nicht vor. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die soziokulturellen Unterschiede innerhalb Europas und Australiens/Neuseelands in dieser Frage nicht sehr ausgeprägt sind und eine Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse statthaft ist.

Damit sind für Studien der Kategorie II vorgesehene Befragungen der Angehörigen ersten und zweiten Grades sowie langjähriger Lebensgefährt*innen über den mutmaßlichen Willen der Patientin/des Patienten aus unserer Sicht ausreichend. Anders sieht es bei Studien der Kategorie III aus. Hier hat die Patientin/der Patient keinen Vorteil durch die Teilnahme an der Studie bzw. kann sogar Schaden davontragen. Ebenfalls gilt dies für gruppennützige Forschung, die allerdings in der Intensivmedizin selten ist.

Neu in der Bewertung ist das Ehegattenvertretungsrecht (§ 1358 BGB), das seit dem 01.01.2023 gilt. Nach bis dahin geltendem Recht konnten Ehegattin bzw. Ehegatten weder Entscheidungen über medizinische Behandlungen für ihre*n nicht mehr selbst handlungsfähige*n Partner*in treffen noch diesen im Rechtsverkehr vertreten, solange sie nicht als gesetzliche*r Betreuer*in bestellt wurden oder zuvor von der/dem Ehepartner*in bevollmächtigt wurden. In diesem neuen Gesetz ist es möglich, dass eine gegenseitige Vertretung von Ehegatten in Angelegenheiten u.a. der Gesundheitspflege besteht. Das Ehegattenvertretungsrecht gilt nicht, wenn sich die Ehepartner in Trennung befinden bzw. getrennt leben, bei Ablehnung des Vertretungsrechts durch die/den vertretene*n Ehegatten*in und wenn es eine schon offiziell bestellte Vertretung/Betreuung gibt und es keinen Ausschlussgrund für das Vertretungsrecht gibt. Mit dieser seit 2023 bestehenden Möglichkeit ergibt sich für die Durchführung von klinischen Studien im intensivmedizinischen Bereich eine deutliche Vereinfachung für den Einschluss von nichteinwilligungsfähigen Patient*innen.

Allerdings ist die aktuelle Meinung von Intensivmediziner*innen, Ethiker*innen und Jurist*innen zum Ehegattenvertretungsrecht teilweise sehr different und Gegenstand von Diskussionen. Hauptsächlich geht es um die Frage, ob das

Ehegattenvertretungsrecht auch für den Fall einer Studie greift oder ob hier eine neue Situation vorliegt. Explizit findet die Teilnahme an einer Studie und die Zustimmung durch das Ehegattenvertretungsrecht keine Erwähnung [25]. Ethiker*innen und Mediziner*innen sehen hier eine mögliche Überforderung der Ehepartnerin/des Ehepartners, in einer besonders emotional belastenden Situation eine Entscheidung über eine Studienteilnahme zu treffen. Zuständige Amtsgerichte sehen unterschiedliche Ermessensbereiche und mitunter keinen Unterschied zwischen einem Behandlungsvertrag (wie es im Gesetz steht) und einem z.B. Studien(einschluss-)Vertrag und lassen demnach die letztendliche Entscheidung offen oder aber wenden in den meisten Fällen das Ehegattenvertretungsrecht an. Zumal bislang in vielen Fällen in der Vergangenheit der Ehepartnerin/dem Ehepartner auch die medizinische Betreuung zugesprochen wurde.

Bei einwilligungsunfähigen Patient*innen ist gemäß § 630d Abs. 1 S. 2 BGB die Einwilligung eines hierzu Berechtigten einzuholen, soweit nicht eine Patient*innenverfügung nach § 1827 Abs. 1, S. 1 BGB die Maßnahme gestattet oder untersagt. Bei Vorliegen der Voraussetzungen des Ehegattennotvertretungsrechts wird der vertretende Ehegatte oder Ehegattin in diesem Sinne zum Berechtigten, der die Einwilligung erteilen kann. Dieser ist allerdings auch dann, wenn keine Patient*innenverfügung vorliegt, an den (mutmaßlichen) Willen des Vertretenen gebunden. Dies dürfte im Regelfall in den Fällen der Kategorie I/II gegeben sein; in der Kategorie III ist dies unwahrscheinlich, aber nicht von vornherein ausgeschlossen. In jedem Fall beachtlich ist § 1829 BGB soweit die begründete Gefahr besteht, dass der Patient durch die ärztliche Maßnahme stirbt oder einen schweren und länger dauernden gesundheitlichen Schaden erleidet.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist aus unserer Sicht das enge zeitliche Fenster für einen Studieneinschluss der Patientin/des Patienten. Je nach Studie in Kategorie II beträgt dieses nur wenige Stunden. Je nach Tageszeit und Wochentag oder an Feiertagen bedeutet dies einen er-

heblichen organisatorischen Aufwand. Ebenfalls gibt es erhebliche Unterschiede in der Bearbeitungsdauer bzw. Schnelligkeit an deutschen Betreuungsgerichten. Durch die Vorabinformation und der „nur“ studienbedingten Betreuungseinrichtung kann der administrative Aufwand deutlich verringert werden, da zusätzliche Aspekte des sonst üblichen Betreuungsverfahrens ausgeblendet werden können. Sowohl im Ehegattenvertretungsrecht als auch in der studienbedingten Betreuungseinrichtung sind die Berechtigungen des/des vertretenden Ehepartner*in bzw. der dann bestellten Betreuungsperson u.a. nur auf medizinische Einwilligungserklärung und Behandlungsverträge (§§ 630a ff BGB und §§ 611 ff BGB i.V.m, SGB V und LandesKKH-G sowie SGB IX und SGB XI) beschränkt.

Was ist anders im Vergleich zu den Modellen aus Gießen, Heidelberg und Münster? In dem neuen Kölner Modell wurden die neuen europäischen Verordnungen ([EU] Nr. 536/2014) und das Ehegattennotvertretungsrecht aufgenommen. Zum anderen wurde bewusst Wert darauf gelegt, dass nicht alle Studien gleich sind und eine differenzierte Bewertung in unterschiedliche Kategorien im Vorfeld stattfinden muss. Anonymisierte retrospektive Datenanalysen haben sicherlich einen anderen Stellenwert wie randomisierte placebokontrollierte Studien.

Ein bundesweiter Einsatz eines einheitlichen Modells wäre wünschenswert, um eine Harmonisierung in der Durchführung von Studien bei nichteinwilligungsfähigen Patientinnen und Patienten zu bekommen. Insgesamt sehen wir mit dem hier vorgestellten Kölner Modell eine gute Möglichkeit im Zusammenhang mit klinischen Studien, die notwendigen Schutzmaßnahmen für gefährdete Patient*innen bei gleichzeitig praktikabler juristischer Umsetzung zu beachten und umzusetzen. Damit kann eine zeitnahe und effiziente Forschung durchgeführt werden, die valide und verallgemeinerbar ist, um die Ergebnisse für alle kritisch kranken Patient*innen und ihre Familien in Deutschland zu verbessern. Auch durch die neuen Erfordernisse der EU-Verordnung 536/2014 steht mit dem Kölner Modell ein Verfahren zur Verfügung, das Eingang in die tägliche Praxis finden könnte.

Korrespondenzadresse

M. Kochanek, MD

Medizinische Fakultät und Universitätsklinik Köln, Med. Klinik I für Innere Medizin, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Düsseldorf (CIO), Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
matthias.kochanek@uk-koeln.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Kochanek, G. Grass, B. Böll, D.A. Eichenauer, A. Shimabukuro-Vornhagen, M. Haltek, T. Zander, J. Mertens und R. Voltz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor*innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. EU-Verordnung 536/2014 – AKEK – Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen. <https://www.akek.de/aktuelle-hinweise/eu-verordnung-536-2014/>. Zugegriffen: 20. Jan. 2023
2. Gigon F, Merlani P, Chenaud C, Ricou B (2013) ICU research: the impact of invasiveness on informed consent. *Intensive Care Med* 39:1282–1289. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2908-x>
3. Potter JE, McKinley S, Delaney A (2013) Research participants' opinions of delayed consent for a randomised controlled trial of glucose control in intensive care. *Intensive Care Med* 39:472–480. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2732-8>
4. Chenaud C, Merlani P, Verdon M, Ricou B (2009) Who should consent for research in adult intensive care? Preferences of patients and their relatives:

- a pilot study. *J Med Ethics* 35:709. <https://doi.org/10.1136/jme.2008.028068>
5. Dahlberg J, Eriksen C, Robertsen A, Beitland S (2020) Barriers and challenges in the process of including critically ill patients in clinical studies. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 28:51. <https://doi.org/10.1186/s13049-020-00732-x>
 6. Dick AFW, Encke A, Schuster HP (1996) Forschung und Ethik in der Notfallmedizin Empfehlungen eines Workshops. *Anaesthesist* 45:413–419. <https://doi.org/10.1007/s001010050275>
 7. Hansen H-C, Drews R, Gaidzik PW (2008) Zwischen Patientenautonomie und ärztlicher Garantenstellung. *Nervenarzt* 79:706–715. <https://doi.org/10.1007/s00115-008-2444-z>
 8. Prüß H, Köhler S, Müller S (2020) Autoimmune Enzephalitiden – diagnostischer und therapeutischer Entscheidungsbaum aus psychiatrischer, neurologischer und ethisch-juristischer Sicht. *Nervenarzt* 91:122–130. <https://doi.org/10.1007/s00115-019-00802-1>
 9. Biermann E (2019) Einwilligung nach Aufklärung – ein juristisches Update. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 54:457–473. <https://doi.org/10.1055/a-0821-6736>
 10. Neubauer H, Wetterling T, Neubauer W (1994) Einwilligungsfähigkeit bei älteren, vor allem dementen und verwirrten (deliranten) Patienten. *Fortschr Neurol Psychiatr* 62:306–312. <https://doi.org/10.1055/s-2007-999061>
 11. Klein SJ, Voithofer C, Ganner M et al (2021) Nicht einwilligungsfähige Patienten in der Intensiv- und Notfallmedizin. *Wien Klin Mag* 24:4–11. <https://doi.org/10.1007/s00740-020-00374-w>
 12. Bundesärztekammer (2019) Hinweise und Empfehlungen zum Umgang mit Vorsorgevollmachten und Patientenverfügungen im ärztlichen Alltag. *Jahrb Wiss Ethik* 24:335–354. <https://doi.org/10.1515/jwiet-2019-0014>
 13. Pramann O (2017) Einwilligung des Patienten. Rechtliche Details, die Ärzte kennen sollten. *Dtsch Arztebl* 114:2
 14. Rittner C (2007) Ein Modell für die Forschung am einwilligungsunfähigen (bewusstlosen) Notfallpatienten. *MedR* 25:340–344. <https://doi.org/10.1007/s00350-007-1949-y>
 15. Steiner T, Walter-Sack I, Taupitz J et al (2008) Ethische und juristische Aspekte beim Einschluss nicht einwilligungsfähiger Patienten in Akuttherapiestudien. *Dtsch Med Wochenschr* 133:787–792. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1075648>
 16. Einschluss von Notfallpatienten in klinischen Studien. <https://www.medizin.uni-muenster.de/ek/ethik-kommission/rechtliche-sonderthemen/nicht-einwilligungsfaeheige/einschluss-von-notfallpatienten-in-klinischen-studien.html>. Zugegriffen: 23. Febr. 2022
 17. Studien an akut nicht-einwilligungsfähigen Patienten ... aus juristischer Sicht. <https://www.akek.de/wp-content/uploads/Vortrag-Gutmann.pdf>. Zugegriffen: 19. Jan. 2023
 18. Ehegattenvertretung BÄK. <https://www.bundesaeztekammer.de/service/muster-formulare>. Zugegriffen: 19. Jan. 2023
 19. Gesetz zur Reform des Vormundschafts- und Betreuungsrechts. https://www.bmj.de/SharedDocs/Gesetzgebungsverfahren/DE/Reform_Betreuungsrecht_Vormundschaft.html. Zugegriffen: 19. Jan. 2023
 20. Habermann (2000) Therapeutische Prüfungen an Nicht-Einwilligungsfähigen im Eilfall – ethisch geboten und rechtlich zulässig? *NJW*
 21. Brückner UB, Brockmeyer NH, Gödicke Petal (2010) Einbeziehung von volljährigen einwilligungsun-

Proposal for participation in intensive care and emergency medicine studies for patients unable to give informed consent (Cologne Model)

When conducting clinical trials in intensive care and emergency medicine, physicians, ethics committees, and legal experts have differing views regarding the inclusion of patients who are incapable of giving consent. These different views on the participation of patients who are not capable of giving consent also complicate how clinical trials are prepared and conducted. Based on the results of a literature search, a consensus model (Cologne Model) was developed by physicians performing clinical research, ethics committees, and lawyers in order to provide patients, those scientifically responsible for the study, ethics committees, and probate (guardianship) judges with a maximum of patient safety and legal certainty, while simultaneously enabling scientific research.

Keywords

Clinical trials · Ethics committee · Spousal representation law · Guardianship · Informed consent

- fähigen Notfallpatienten in Arzneimittelstudien. *MedR* 28:69–74. <https://doi.org/10.1007/s00350-009-2576-6>
22. <https://www.medizin.uni-muenster.de/ek/ethik-kommission/rechtliche-sonderthemen/nicht-einwilligungsfaeheige/einschluss-von-notfallpatienten-in-klinischen-studien.html>. Zugegriffen: 28.6.2023
 23. Weimann A, Kern BR, Löffler M et al (2013) Der Einschluss von Intensivpatienten in klinische Studien. *Med Klin Intensivmed Notfallmed* 108:303–310. <https://doi.org/10.1007/s00063-012-0153-7>
 24. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al (2006) A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 333:15. <https://doi.org/10.1136/bmj.38875.675486.55>
 25. https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/_1358.html. Zugegriffen: 25.7.2023

ENTWURF

Positionspapier zur Sicherstellung der Teilnahme von akut nicht einwilligungsfähigen Patienten an klinischer Forschung (klinische Prüfungen nach Arzneimittel- (CTR/AMG), Medizinproduktegesetz (MDR, IVDR, MPDG), sonstige interventionelle und nicht interventionelle Studien sowie Forschungsdatensammlungen)

- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
- Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen (AKEK)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCh)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin (DGIIN)
- Deutsche Gesellschaft für Interdisziplinäre Notfall- und Akutmedizin e.V. (DGINA)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS)
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC)
- Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin e.V. (DGNi)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Pulmonologie e.V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Thorax- und Herzchirurgie e.V. (DGTHG)
- Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V. (DGU)
- Deutsche Rat für Wiederbelebung e.V. (GRC)
- Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG)
- Deutsche Sepsis-Gesellschaft (DSG)
- Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. (DSH)
- Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet)
- Technologie und Methodenplattform für die vernetzte Medizinische Forschung e.V. (TMF)

Hintergrund und Ziel

Patienten, die einen Unfall erleiden oder zum Beispiel in Folge eines akuten Schlaganfalls, eines plötzlichen Herztods oder eines septischen Schocks akut erkranken, erleiden eine akute Bewusstlosigkeit und sind damit akut nicht mehr einwilligungsfähig. Allerdings besteht gerade für diese Notfallpatienten mit unterschiedlichen akuten Erkrankungen, die mit einem plötzlichen Verlust der Bewusstlosigkeit und damit Verlust der Einwilligungsfähigkeit einhergehen, ein immenser Forschungsbedarf.

Da prinzipiell eine Teilnahme an einer klinischen Prüfung oder Studie auf einer wirksamen Einwilligung beruht, wurde bislang ein Betreuer eilbestellt, der dann als gesetzlicher Vertreter in die Teilnahme an einer klinischen Prüfung oder Studie eingewilligt hat.

Seit Januar 2023 existiert das Ehegatten-Notvertretungsrecht (§ 1358 BGB), bei dem nun der Ehegatte als Vertreter in Untersuchungen des Gesundheitszustandes, in Heilbehandlungen oder ärztliche Eingriffe einwilligen oder diese untersagen, sowie sämtliche erforderlichen Verträge (inkl. Behandlungsverträge) abschließen kann. Ist ein Ehegatte vorhanden, wird die Beantragung einer gesetzlichen Eilbetreuung von den Betreuungsgerichten mit Verweis auf das Ehegatten-Notvertretungsrecht nun abgelehnt.

Unter welchen Voraussetzungen das neue Ehegatten-Notvertretungsrecht auch im Kontext klinischer Studien gelten kann, wird von den Ethikkommissionen und Aufsichtsbehörden aktuell unterschiedlich entschieden. Dies kann dann jedoch zu einer Situation führen, in der es keinen Rechtsvertreter gibt, der den Patienten in Fragen einer Studienteilnahme vertreten kann. Dies stellt insbesondere dann ein schweres Problem für die Wahrung der Patientenrechte dar, wenn ein Patient gemäß §40b (5) AMG zunächst ohne Einverständniserklärung in eine Studie aufgenommen wurde.

Gerade vor dem Hintergrund, dass jetzt schon bei der translationalen klinischen Forschung in Deutschland im internationalen Vergleich erhebliche Defizite existieren, die während der COVID-19 Pandemie besonders deutlich zutage getreten sind^{1,2}, besteht zur Sicherstellung der Teilnahme von akut nicht einwilligungsfähigen Patienten aufgrund akuter Bewusstlosigkeit an klinischer Forschung dringender Handlungsbedarf. Insbesondere sind akut nicht einwilligungsfähige Notfallpatienten nicht nur als vulnerable Gruppe besonders zu schützen, sondern sollen andererseits auch nicht gegenüber Einwilligungsfähigen benachteiligt werden, wenn es um den Zugang zu erfolgversprechenden Behandlungsmaßnahmen unter Studienbedingungen geht.

Das Ziel des Positionspapiers ist es, auf der Grundlage kürzlich publizierter Empfehlungen (u.a. Handreichung des Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen (AKEK), Kölner Modell³) mögliche Wege zur Sicherstellung der Teilnahme von akut nicht einwilligungsfähigen Notfallpatienten in Folge akuter Bewusstlosigkeit nach einem Unfall oder akuter Erkrankung an klinischer Forschung aufzuzeigen.

Klinische Relevanz

Die Entscheidung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung nach Arzneimittel- (CTR/AMG) oder Medizinproduktegesetz (MDR, IVDR, MPDG) sowie an sonstigen (nicht-)interventionellen Studien beruht auf einer wirksamen informierten, freiwilligen und selbstbestimmten **Einwilligung**.

Notfallpatienten, die aus unterschiedlichen Gründen eine akute Bewusstlosigkeit erleiden, sind zu einer informierten Einwilligung **akut nicht fähig**, beispielsweise als Folge

- eines akuten Schlaganfalls,
- einer akuten kardiopulmonalen Reanimation,
- einer schweren Verletzung nach Unfall,
- eines septischen Schocks,
- eines kardiogenen Schocks,
- einer akuten Bewusstseinsstörung (z.B. Schädel-Hirn-Trauma, Krampfanfalls, Enzephalitis), oder
- anderer akuter Ursachen, die akut versorgt werden müssen.

Aber gerade für diese Notfallpatienten mit unterschiedlichen akuten Erkrankungen, die mit einem **akuten Verlust der Bewusstlosigkeit und damit Verlust der Einwilligungsfähigkeit** einhergehen, besteht ein immenser Forschungsbedarf. Alle aufgelisteten Erkrankungen beinhalten ein kritisches Zeitfenster von Minuten bis Stunden für die Initiierung und/oder Optimierung einer Therapie, sodass entsprechende klinische Forschung bezüglich des Zeitpunkts eines Studieneinschlusses ebenfalls zeitkritisch ist. Gerade bei den erwähnten Erkrankungen und Verletzungen, die akut zu einer Einwilligungsunfähigkeit führen, kann aber aufgrund des dynamischen Krankheitsgeschehens auch ein hoher Grad an Nutzen und häufig Therapieerfolg erzielt werden.

Sollte jedoch vor allem in der Frühphase der Erkrankung eine Einwilligung notwendig sein, aber nicht eingeholt werden können, würde eine Vielzahl von Notfallpatienten zukünftig keinen Zugang mehr zu klinischen Prüfungen und Studien erhalten. In der Folge könnten viele Wissenslücken bezüglich der Versorgung dieser akut erkrankten Notfallpatienten nicht oder nur unzureichend geschlossen werden.

Laut der Deklaration von Helsinki sollten gerade auch *„Gruppen, die in der medizinischen Forschung unterrepräsentiert sind (Anmerkung: hierzu gehören die akut nicht einwilligungsfähigen Notfallpatienten), ... einen angemessenen Zugang zur Teilnahme an der Forschung erhalten“* (§ 13). Es gilt zudem: *„Medizinische Forschung mit einer vulnerablen Gruppe (...zu denen akut nichteinwilligungsfähige Patienten zu zählen sind) ist nur gerechtfertigt, wenn das Forschungsvorhaben auf die gesundheitlichen Bedürfnisse oder Prioritäten dieser Gruppe reagiert und das Forschungsvorhaben nicht an einer nicht-vulnerablen Gruppe durchgeführt werden kann“* (§ 20)⁵.

Vertreter (Bevollmächtigter/ Ehegatte)

Ist der Patient akut nicht einwilligungsfähig, so stellt sich in einem 1. Schritt die Frage, ob der Patient im Vorfeld eine Vorsorgevollmacht ausgestellt hatte, so dass der **Bevollmächtigte** für die Teilnahme an einer klinischen Prüfung/Studie aufgeklärt wird und für die Teilnahme des Patienten stellvertretend einwilligt.

Existiert in der Akutsituation kein Bevollmächtigter, so greift seit Januar 2023 das Ehegatten-Notvertretungsrecht (§ 1358 BGB). Der **Ehegatte** bzw. der in eheähnlicher Gemeinschaft lebende Partner einer eingetragenen Partnerschaft vertritt den erkrankten Ehegatten und darf in Untersuchungen des Gesundheitszustandes, in Heilbehandlungen oder ärztliche Eingriffe einwilligen oder diese untersagen, sowie sämtliche erforderlichen Verträge (inkl. Behandlungsverträge) abschließen.

Durch die Anwendung des neuen Ehegatten-Notvertretungsrechts ist die Notwendigkeit der eiligen Beantragung eines gesetzlichen Betreuers deutlich seltener geworden. Dies war und ist auch Zweck des Ehegatten-Notvertretungsrechts.

Unter der Voraussetzung der ärztlichen zeitkritischen Akutversorgung, der Eilbedürftigkeit und der weitreichenden definierten Vertretungsrechte sollte das Verständnis sein, dass der Ehegatte den akut nicht einwilligungsfähigen Ehegatten auch im Rahmen der Aufklärung und Einwilligung bei klinischen Studien vertritt. Unterstützend ist hierbei zu beachten, dass die Teilnahme an einer klinischen Studie als eine „Heilbehandlung“ oder als ein „ärztlicher Eingriff“ im Sinne des § 1358 Abs. 1 Nr. 1 BGB einzuordnen ist, und dass die Behandlung oder Eingriff im Rahmen der klinischen Prüfung im Zusammenhang mit „der das Vertretungsrecht auslösenden Bewusstlosigkeit oder Erkrankung“ stehen.

Im Übrigen müssen für die Studieninformation und den zeitkritischen Einwilligungsprozess gegenüber dem Bevollmächtigten oder Ehegatten der individuellen Situation entsprechend angepasst mehr Zeit für eine wirksame Information und eine freiwillige und selbstbestimmte Einwilligung gegeben sein, z.B. wenn der Ehegatte im höheren Alter ist.

Eine Studieneinwilligung nach Ehegatten-Notvertretungsrecht wird auch entsprechend der Handlungsempfehlungen des **Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen (AKEK)**⁷ unter folgenden Voraussetzungen unterstützt:

- Die Einwilligungsunfähigkeit resultiert aus der akuten Erkrankung (die im Rahmen der Studie behandelt / untersucht werden soll).
- Die Entscheidung über die Studienteilnahme kann nicht aufgeschoben werden, bis der Patient wieder einwilligungsfähig ist.
- Die Studienteilnahme bietet für den Patienten die Chance auf einen möglichen Eigennutzen.
- Die Studienteilnahme ist an den Wünschen bzw. dem mutmaßlichen Willen des Patienten auszurichten.

Vor diesem Hintergrund darf ein gesetzlicher Betreuer, der bereits vor der akuten Erkrankung und akuten Einwilligungsunfähigkeit als gesetzlicher Vertreter eingesetzt worden war, nicht in den Studieneinschluss einwilligen.

Schutzkriterien

Der Einschluss akut nicht einwilligungsfähiger Patienten in klinische Studien ist an eine Reihe von Schutzkriterien geknüpft (u.a. Menschenrechtsübereinkommen 1997⁶). Hierzu zählt insbesondere, dass das Selbstbestimmungsrecht auch für nicht einwilligungsfähige Personen gilt. Liegen also Hinweise zur Willensäußerung des Patienten vor, die gegen einen Studieneinschluss sprechen, darf kein Studieneinschluss erfolgen.

Grundsätzlich muss für jede klinische Studien vorab das Votum einer Ethikkommission eingeholt werden. Die zuständige Ethikkommission leistet sodann eine Nutzen-Risiko-Abwägung, also welcher mögliche Nutzen ist für den einzelnen Patienten abgewogen gegen den möglichen Schaden zu erwarten.

Der Großteil der klinischen Forschung lässt sich hinsichtlich potenziellem Eigennutzen und Schadenspotential einer der zwei nachfolgenden Kategorien zuordnen.

1) Studien ohne Eigennutzen/ ohne Schadenspotenzial für das körperliche Wohlergehen des Patienten (Kein Risiko)

Für **Studien ohne Eigennutzen/ ohne Schadenspotenzial** (u.a. prospektive Beobachtungsstudien, Registerstudien, Forschungsdatensammlung) ist die Zustimmung eines Vertreters (Bevollmächtigter/ Ehegatte) einzuholen.

Ist ein Einverständnis weder über einen Vorsorgebevollmächtigten noch über den Ehegatten möglich (z.B. weil Bevollmächtigter/ Ehegatte nicht bekannt oder nicht verfügbar sind, oder weil der Ehegatte das Recht der Notvertretung nicht übernehmen möchte), ist auch ohne Aufklärung/Zustimmung eines Vertreters eine Studienteilnahme entsprechend dem **Konsiliararzt-Verfahren („Gießener-Modell“)**⁹ möglich. Hierbei wird die Meinung eines beliebigen an der Studie nicht beteiligten Mediziners eingeholt werden, der schriftlich die Nichteinwilligungsfähigkeit des Patienten und die Dringlichkeit der Studienteilnahme bestätigt.

Parallel zum Studieneinschluss sollte eine studienbedingte Betreuung initiiert werden, um innerhalb weniger Tage eine nachträgliche Einverständniserklärung durch den dann amtsgerichtlich bestellten Betreuer einzuholen, wobei der administrative Aufwand verringert werden kann, da die Berechtigungen der dann bestellten Betreuungsperson u. a. nur auf medizinische Einwilligungserklärung und Behandlungsverträge beschränkt sind und zusätzliche Aspekte des sonst üblichen Betreuungsverfahrens ausgeblendet werden (Abbildung 1).

Darüber hinaus müssen bei den nicht-interventionellen Register- und Kohorten-Studien sowie „Health Databases and Biobanking“ (gemäß WMA Declaration of Taipei) besondere Aspekte der Datenschutzgesetzgebung (DSGVO, insb. Art. 9(2) lit a und j, Art 89), BGDS (§§2, 27) und

Landesgesetze) sowie die Schweigepflicht (§203 StGB) berücksichtigt werden, so dass für die Weitergabe von Daten und/oder Bioproben die Einwilligung des Patienten/ Vorsorgebevollmächtigten/ Betreuers/ oder Ehegatten erforderlich ist.

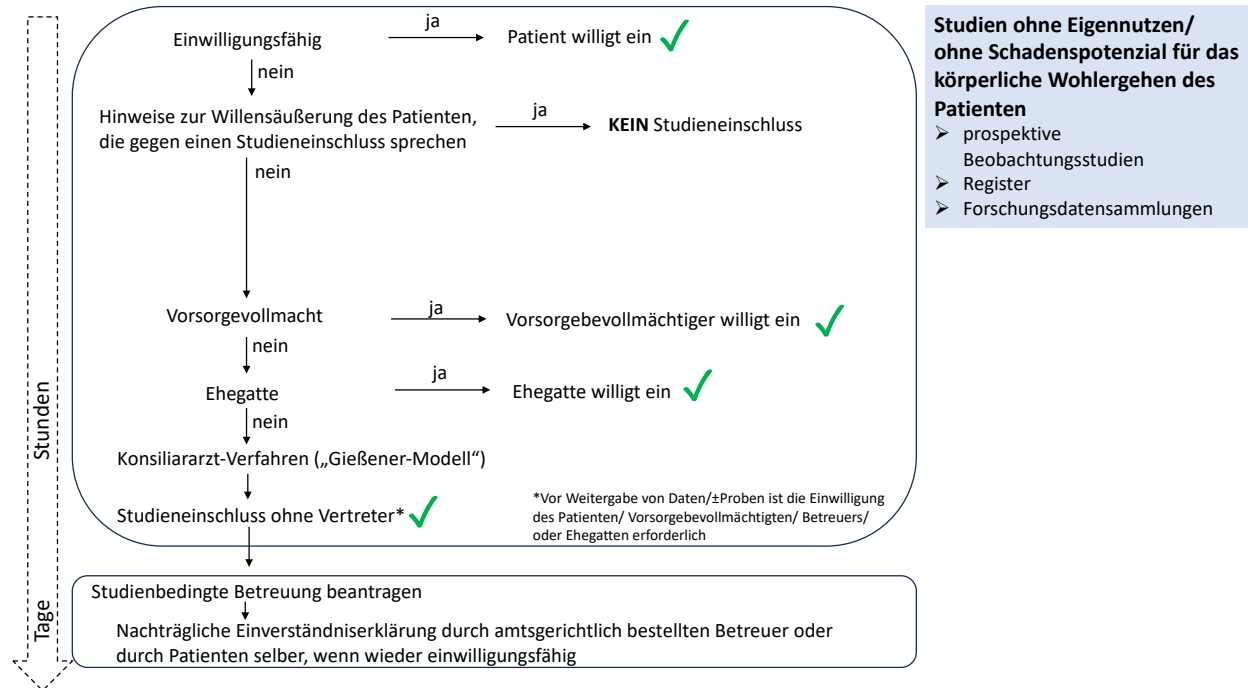


Abbildung 1: Flowchart zur Teilnahme von akut nicht einwilligungsfähigen Patienten an **klinischen Studien ohne Eigennutzen/ ohne Schadenspotenzial** für das körperliche Wohlergehen des Patienten.

2) Studien mit möglichem Eigennutzen für den Patienten und vertretbarem Schadensrisiko

Für **Studien mit möglichem Eigennutzen und vertretbarem Schadensrisiko** (u.a. klinische Prüfungen nach Arzneimittel- (CTR/AMG) und Medizinproduktrecht (MDR, IVDR, MPDG), sonstige interventionelle Studien) muss die verfügbare Zeit bis zu einem Studieneinschluss berücksichtigt werden.

In sehr zeitkritischen Situationen, beispielsweise während einer kardiopulmonalen Reanimation oder während der initialen Versorgung eines hämorrhagischen/kardiogenen/septischen Schocks, also wenn „jede Minute zählt“, können entsprechend dem **Münsteraner-Modell**⁸ akut nicht einwilligungsfähige Notfallpatienten ohne Einwilligung in klinischen Prüfungen/Studien eingeschlossen werden. Zu beachten sind die speziellen Vorgaben bei klinischen Prüfungen von Arzneimitteln im Artikel 35 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 sowie im AMG § 41 Abs. 1 S. 2 und 3, bei klinischen Prüfungen von Medizinprodukten im Artikel 68 der EU-Verordnung 2017/745 sowie Artikel 64 der EU-Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVDR).

Die folgenden Erwägungen gelten sinngemäß auch für sonstige klinische Studien.

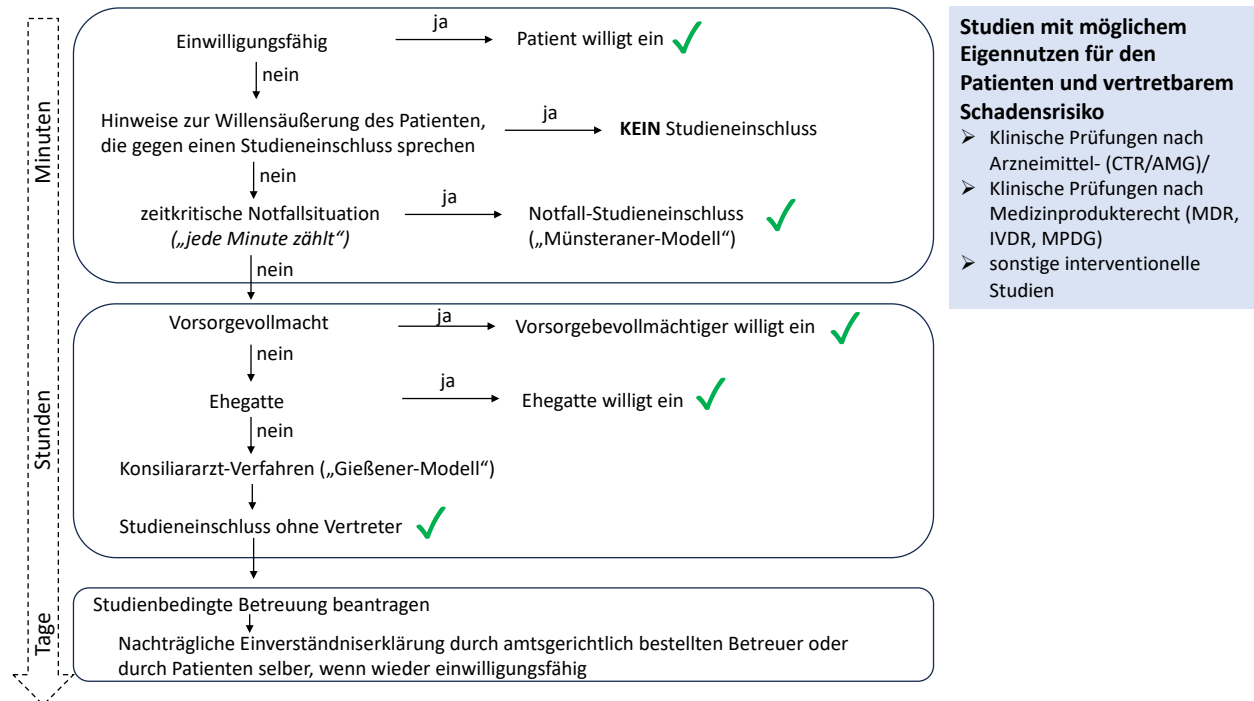
- Die klinische Prüfung steht in direktem Zusammenhang mit dem klinischen Zustand.
- Die klinische Prüfung kann aufgrund ihrer Art ausschließlich in Notfallsituationen durchgeführt werden.
- Die klinische Prüfung stellt im Vergleich zur Standardbehandlung der Krankheit nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung für den Patienten dar.
- Die Teilnahme an der klinischen Prüfung hat unter Umständen einen direkten klinisch relevanten „Eigennutzen“ für den Patienten (z.B. gesundheitsbezogene Verbesserung, Linderung von Leiden, bessere Diagnose).
- In einer Notfallsituation darf eine unaufschiebbare diagnostische oder therapeutische Maßnahme ohne Einwilligung durchgeführt werden, wenn sie dem mutmaßlichen Willen des Patienten entspricht (§ 630d Abs. 1 Satz 4 BGB).
- Die Einwilligung durch einen Dritten ist in der Notfallsituation grundsätzlich nicht möglich, da die für die Behandlung zur Verfügung stehende Zeit nicht ausreicht, um im Vorfeld dem gesetzlichen Vertreter alle Informationen bereitzustellen und eine vorherige Einwilligung nach Aufklärung von diesem einzuholen.
- Bei Erwachsenen, die grundsätzlich einwilligungsfähig wären, aber aufgrund der konkreten Notfallsituation akut nicht einwilligungsfähig sind, und die Einwilligung wegen der Notfallsituation nicht eingeholt werden kann, darf eine Behandlung, die ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern, umgehend erfolgen (AMG § 41 Abs. 1 Satz 2 und 3). Unter „Behandlung“ fallen auch Interventionen im Rahmen von klinische Prüfungen nach Arzneimittel- (CTR/AMG) und Medizinprodukterecht (MDR, IVDR, MPDG) sowie sonstige interventionelle Studien.
- Die Einwilligung des Patienten zur weiteren Teilnahme ist einzuholen, sobald dies möglich und zumutbar ist (§ 41 Abs. 1 Satz 3 AMG).

Beträgt die verfügbare Zeit bis zu einem Studieneinschluss eher Stunden statt wenige Minuten, beispielsweise während der Weiterversorgung im operativen Bereich oder auf der Intensivstation, soll entsprechend dem **Konsiliararzt-Verfahren („Gießener-Modell“)**⁹ die Meinung eines beliebigen an der klinischen Prüfung/Studie nicht beteiligten Mediziners eingeholt werden, der schriftlich die Nichteinwilligungsfähigkeit des Patienten, die Dringlichkeit der Studienteilnahme sowie den möglichen Nutzen für den Patienten bestätigt.

Liegen keine Hinweise zur Willensäußerung des Patienten vor, die gegen eine Studieneinschluss sprechen, kann der Studieneinschluss erfolgen. Nach dem Studieneinschluss muss die Einwilligung durch einen neu einzusetzenden gesetzlichen Betreuer (bzw. durch den Patienten, sobald er wieder einwilligungsfähig ist) nachgeholt werden (Abbildung 2).

Neben Studien mit möglichem direktem klinischem Nutzen für den Patienten bei geringen

Belastungen und vertretbarem Schadensrisiko gehören hierzu auch klinische Situationen, in denen mit einer hohen Letalität zu rechnen ist, jedoch eine neue Therapieoption mit vertretbarem Sicherheitsrisiko angeboten werden kann, oder wenn im Placeboarm die Standardtherapie sichergestellt ist und keine Maßnahmen erfolgen, die über ein minimales Risiko oder eine minimale Belastung hinausgehen (VO (EU) Nr. 536/2014: Art. 35 Abs. 1b). Ohnehin kann allein eine Studienteilnahme in der Placebo-/Kontrollgruppe zu einem Vorteil in der Behandlung des Patienten führen.⁴



Studien mit möglichem Eigennutzen für den Patienten und vertretbarem Schadensrisiko

- Klinische Prüfungen nach Arzneimittel- (CTR/AMG)/
- Klinische Prüfungen nach Medizinproduktegesetz (MDR, IVDR, MPDG)
- sonstige interventionelle Studien

Abbildung 2: Flowchart zur Teilnahme von akut nicht einwilligungsfähigen Patienten an klinischen Studien mit möglichem Eigennutzen für den Patienten und vertretbarem Schadensrisiko.

Fazit

In verschiedenen Fachdisziplinen gibt es einen relevanten Anteil an Notfallpatienten, die einen akuten Verlust des Bewusstseins erleiden. Für die Initiierung und/oder Optimierung einer Therapie besteht häufig ein kritisches Zeitfenster, sodass entsprechende klinische Prüfungen/ Studien bezüglich des Zeitpunkts eines Studieneinschlusses ebenfalls zeitkritisch sind. Akut nicht einwilligungsfähige Notfallpatienten müssen als vulnerable Gruppe besonders geschützt werden. Allerdings dürfen akut nicht einwilligungsfähige Notfallpatienten gegenüber Einwilligungsfähigen nicht benachteiligt werden, wenn es um den Zugang zu

erfolgsversprechenden Behandlungsmaßnahmen unter Studienbedingungen geht.

Voraussetzung für einen Studieneinschluss ist die Einwilligung durch einen entsprechenden Vertreter, der bislang eine vom Betroffenen bevollmächtigte Person war. Mit Inkrafttreten des neuen Ehegatten-Notvertretungsrecht kommt dem Ehegatten im Bereich der Gesundheitsorge die Vertreterrolle zu, der auch im Rahmen der Aufklärung und Einwilligung von klinischer Forschung stellvertretend den akut nicht einwilligungsfähigen Ehegatten vertreten und den mutmaßlichen Willen bekunden sollte. Die Beantragung eines gesetzlichen Betreuers ist inzwischen deutlich seltener geworden.

Ist ein Einverständnis über keinen Vertreter möglich, so kann der Einschluss in eine klinische Studie ohne Schadenspotenzial direkt erfolgen, wenn gleichzeitig eine studienbedingte Betreuung beantragt und nachträglich die Einverständniserklärung durch den dann amtsgerichtlich bestellten Betreuer eingeholt wird. Der Einschluss in eine klinische Prüfung/Studie mit möglichem Eigennutzen und vertretbarem Schadensrisiko kann ohne Einverständniserklärung bei sehr zeitkritischen Situationen, beispielsweise während einer kardiopulmonalen Reanimation entsprechend dem Münsteraner-Modells, und bei weniger zeitkritischen Notfallsituationen entsprechend dem Konsiliararzt-Verfahren (Gießener-Modell) mit jeweils nachträglicher Einverständniserklärung durch einen amtsgerichtlich bestellten Betreuer erfolgen.

Referenzen:

1. Reinhart K, Bauer M, Riedemann N, et al. Klinische Studien - Abgehängtes Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*. 2022;119:A706-7.
2. Schießler S, Weibel S, Popp M, Reis S, Meybohm P. Randomisiert kontrollierte Studien in der COVID-19-Pandemie in Deutschland und der Welt: klassisches oder flexibles Studiendesign? *Anästh Intensivmed*. 2022;63:490-5.
3. Kochanek M, Grass G, Böll B, et al. [Proposal for participation in intensive care and emergency medicine studies for patients unable to give informed consent (Cologne Model)]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. Sep 29 2023;doi:10.1007/s00063-023-01063-2
4. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. Jul 01 2006;333(7557):15. doi:10.1136/bmj.38875.675486.55
5. Weltärztebund (WMA). WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. 2013.
6. Council of Europe. Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin. 1997.
7. Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen. Handreichung des AKEK zum Ehegattennotvertretungsrecht nach § 1358 BGB. Accessed 07.01.2024, https://www.akek.de/wp-content/uploads/Handreichung-Ehegattennotvertretungsrecht_beschlossene-Fassung.pdf
8. Ethik-Kommission Medizinische Fakultät Münster. Einschluss von nicht-ENTWURF Positionspapier zum Studieneinschluss akut nicht einwilligungsfähiger Patienten (V2 vom 25.02.2024)

einwilligungsfähigen Notfallpatienten in klinische Studien - Das Münsteraner Modell. Accessed 07.01.2024, <https://www.medizin.uni-muenster.de/ek/ethik-kommission/rechtliche-sonderthemen/nicht-einwilligungsfaehige/einschluss-von-notfallpatienten-in-klinischen-studien.html>

9. Habermann E, Lasch H, Gödicke P. Therapeutische Prüfungen an Nicht-Einwilligungsfähigen im Eilfall – ethisch geboten und rechtlich zulässig? *Neue Juristische Wochenschrift*. 2000:3389.

Anmerkung: Die gewählten Begriffe Patient, Bevollmächtigter, Vertreter, Betreuer, Ehegatte gelten für alle Geschlechter.