



Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Prof. Dr. J. Pantel • Institut für Allgemeinmedizin
• Theodor-Stern-Kai 7 • 60590 Frankfurt am Main

Deutscher Bundestag
Ausschuss f. Gesundheit

Ausschussdrucksache
18(14)0210(5)
gel. ESV zur öAnhörung am 19.10.
2016_AMG
14.10.2016

Institut für Allgemeinmedizin

Arbeitsbereich Altersmedizin mit
Schwerpunkt Psychogeriatric und
klinische Gerontologie

Leitung:
Prof. Dr. Johannes Pantel

Tel.: 069/63 01-6134
Fax: 069/63 01-6428
E-Mail: pantel@allgemeinmedizin.
uni-frankfurt.de

Stellungnahme anlässlich der öffentlichen Anhörung im Ausschuss für Gesundheit zum Thema „Gruppennützige Forschung an nicht einwilligungsfähigen Menschen“, Deutscher Bundestag, Berlin, 19. Oktober 2016

Im Folgenden möchte ich kurz darlegen, warum ich eine Änderung der bestehenden Gesetzeslage aus Sicht der klinischen Demenzforschung für verzichtbar halte. Insbesondere bin ich überzeugt, dass durch eine Beibehaltung des aktuellen Schutzniveaus medizinische Forschung, die zu *essentiellen* Verbesserungen in der Behandlung demenzkranker Menschen führt, nicht behindert oder gar verhindert wird.

Arzneimittelforschung an Menschen mit Demenz (d.h. an Patienten mit Alzheimer Krankheit oder anderen schweren chronischen Hirnerkrankungen) ist grundsätzlich im Rahmen von drei Forschungssettings möglich und sinnvoll:

1. Wirksamkeitsstudien
2. Diagnostische Studien
3. Pharmakokinetikstudien

Ad 1.

Wirksamkeitsstudien innovativer Arzneimittel finden aktuell ganz überwiegend mit der Indikation „Alzheimer Demenz“ statt, da es sich hierbei mit weitem Abstand um die häufigste Ursache der Altersdemenz handelt. Da rein symptomatisch wirkende Medikamente für die Behandlung der Alzheimer-Demenz bereits seit ca. 20 Jahren zur Verfügung stehen, sind *essentielle* Fortschritte in diesem Bereich vor allem von sogenannten *krankheitsmodifizierenden* Therapieansätzen zu erwarten, die in die Kausalkette der Krankheitsentstehung eingreifen. Solche Therapieansätze werden jedoch insbesondere dann einen über die bisherigen Therapieoptionen hinausgehenden Nutzen erbringen, wenn sie in einem möglichst *frühen* Stadium der Erkrankung eingesetzt werden, da es hier ganz wesentlich darum geht, das Gehirn vor dem schädlichen Einfluss des chronischen Krankheitsprozesses zu schützen bzw. diesen zu unterbinden. In diesem Stadium der Erkrankung sind die Patienten jedoch in der Regel noch

einwilligungsfähig. Das Gleiche gilt auch für andere neurodegenerative Erkrankungen oder für sonstige Enzephalopathien. Entsprechend werden Studien mit innovativen Arzneimitteln, die einen echten therapeutischen Fortschritt beinhalten, sinnvoller Weise bevorzugt nicht an Patienten durchgeführt, die sich bereits in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden, denn hiervon sind keine wesentlichen Fortschritte zu erwarten. Dabei spielt auch eine Rolle, dass sich die neuropathologischen Prozesse bei schwerer Alzheimer-Krankheit allenfalls quantitativ, nicht jedoch qualitativ von den Prozessen bei leicht- oder mittelgradiger Demenz unterscheiden. Sollte die klinische Prüfung derartiger Substanzen eines Tages auch bei schwer Demenzkranken sinnvoll erscheinen (z.B. um eine Zulassung auch für schwer Demente zu erreichen, wenn die Therapie sich in früheren Krankheitsstadien als durchschlagend wirksam erwiesen hätte), so sind Forschungsdesigns anwendbar, bei denen neben der Gruppennützigkeit für den Probanden auch ein Individualnutzen besteht, so dass auch in diesem Szenario keine Gesetzesänderung erforderlich wäre. Im Bereich der *Therapieforschung für Patienten mit schwerer Demenz* zeichnet sich darüber hinaus ab, dass wesentliche Fortschritte in erster Linie von Interventionen zu erwarten sind, die außerhalb des Anwendungsbereiches des AMG liegen. Dabei handelt es sich z.B. um psychosoziale Interventionen und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen, die keinen *kurativen* Ansatz verfolgen (denn eine Heilung ist in diesem Stadium einer bereits schweren Zerstörung des Gehirns ausgeschlossen), sondern dem Bereich der *palliativen* Therapie zuzuordnen sind, insofern sie potentiell das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten fördern und ggf. auch zu einer Linderung psychopathologischer Symptome und zu einer Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus beitragen können. Diese Forschungsinterventionen beinhalten in der Regel ein hohes Maß an persönlicher Zuwendung für den Probanden bei potentiell allenfalls sehr geringfügigen Nachteilen. Daher ist hier in aller Regel ein Individualnutzen für den Probanden gegeben.

Ad 2.

Bei einem Teil *diagnostischer Studien* werden Substanzen in den Körper eingebracht (z.B. radioaktive Tracer oder Kontrastmittel). Sie fallen daher unter das AMG. Auch hier gilt, dass wesentliche Fortschritte ganz überwiegend von Studien aus dem Bereich der *Frühdiagnostik* zu erwarten sind, denn je früher eine Demenz diagnostiziert wird, desto besser können krankheitsmodifizierende Therapieansätze wirken (s.o.). Diagnostische Fragestellungen die man *ausschließlich* unter Einschluss schwer dementer nicht-einwilligungsfähiger Patienten beantworten könnte, sind auch von den Befürwortern einer Gesetzesänderung bisher nicht überzeugend dargestellt worden. Auch diesbezüglich ist also keine Gesetzesänderung erforderlich.

Ad 3.

Bei *Pharmakokinetikstudien* werden Arzneimittel in den Körper eingebracht, um die Dynamik der Aufnahme (Resorption), Verteilung und Ausscheidung (Elimination) einer Substanz zu untersuchen. Sie können insbesondere zur sicheren Anwendung eines Medikamentes beitragen. Die Pharmakokinetik eines Medikamentes wird insbesondere durch die Funktion von Leber und Niere, genetische Dispositionen, Verhältnis von Muskel und Fettmasse, internistische Begleiterkrankungen etc. bestimmt und weniger durch Gehirnstoffwechselprozesse im engeren Sinne. Die Korrelation zwischen der Schwere der Demenz (und damit der Einwilligungsfähigkeit) und der Pharmakokinetik ist daher nicht notwendigerweise sehr eng (z.B. können bei einem Patienten mit leichtgradiger Demenz die Leber- oder Nierenfunktion schon deutlich gestört sein, während diese bei einem Patienten mit schwerer Demenz noch intakt ist). Auch hieraus ergibt sich, dass sinnvolle und zu wichtigen Fortschritten führende pharmakokinetische Forschung in ausreichender Form bei (noch) einwilligungsfähigen Patienten durchgeführt werden kann. Fragestellungen, die sich *ausschließlich* mit nicht-

einwilligungsfähigen Patienten untersuchen lassen, sind bisher nicht überzeugend dargelegt worden.

Abschließend möchte ich noch eine Bemerkung zur *Praktikabilität* der zur Diskussion stehenden Regelungen machen. Diese bezieht sich auf die Tatsache, dass klinische Studien, die zu einem essentiellen Erkenntnisfortschritt im Sinne der evidenzbasierten Medizin führen sollen, relativ große Fallzahlen an Probanden benötigen. Es darf jedoch bezweifelt werden, dass es mithilfe der vorgeschlagenen Regelungen gelingen kann, entsprechend hohe Fallzahlen zu erzielen. Daher wird hier eine Regelung diskutiert, von der selbst das KKS-Netzwerk, einer der stärksten Befürworter einer Gesetzesänderung, annimmt, dass diese „die Evidenzlage für die Anwendung von Arzneimitteln bei den Betroffenen Patientengruppen nicht verbessern wird“, da es die Regelung für nicht praktikabel hält. Darüber hinaus lässt sich eine Vorab im Zustand der noch vorhandenen Einwilligungsfähigkeit (ggf. nach ärztlicher Beratung/Aufklärung) verfasste Verfügung keinesfalls mit einer Vorabverfügung bzgl. medizinisch etablierter Behandlungsmaßnahmen vergleichen. Viele z.T. schwerwiegende Nebenwirkungen von innovativen Arzneimitteln zeigen sich erst im fortgeschrittenen Stadium der klinischen Entwicklung (Phase II, Phase III). Ein Beispiel hierfür ist etwa das Auftreten von Hirnentzündungen, Hirnblutungen (microbleeds) und Hirnödemen bei einem Teil der immunologisch basierten Arzneimitteln gegen Alzheimer-Demenz (z.B. Impfstudien, passive Immunisierung gegen Abeta). Hier besteht also zwischen dem Zeitpunkt, in dem eine Person eine Vorverfügung verfasst, und dem Zeitpunkt, in der sich diese Person als Proband in der Studie befindet, eine erhebliche, schwer kalkulierbare *Wissens- bzw. Informationslücke*. Dies eröffnet einen nur schwer zu kontrollierenden „Graubereich“, der dazu führen könnte, dass eine Person in eine für sie sehr riskante Situation gerät, der sie im Zustand der Einwilligungsfähigkeit niemals zugestimmt hätte.

Fazit

Die bisherige Gesetzeslage führt/e im Bereich der Demenzforschung weder aktuell noch in Zukunft zu einer Behinderung eines wesentlichen medizinischen Fortschritts, noch koppelt/e es (schwer) Demenzkranke vom medizinischen Fortschritt ab. Die gegenwärtige Gesetzeslage ist daher *ausreichend*, um die (auch ethisch gebotene) Forschung in diesem Bereich durchzuführen. Diese Schlussfolgerung deckt sich auch mit der Feststellung, dass bislang weder in- noch ausländische Studien angeführt werden konnten, die einen wesentlichen rein gruppennützigen Fortschritt beinhalten und die ausschließlich an nichteinwilligungsfähigen (Demenz-)Kranken hätten durchgeführt werden können. Ebenso wenig habe ich Kenntnis von Studien, die unter der gegenwärtigen Gesetzeslage nicht hätten durchgeführt werden können, obwohl sie wohlmöglich einen wesentlichen diagnostischen oder therapeutischen Erkenntnisfortschritt erbracht hätten.

Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Pantel

Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Geriatrie

Leiter des Arbeitsbereichs Altersmedizin mit Schwerpunkt Psychogeriatric und Klinische Gerontologie

Institut für Allgemeinmedizin

Goethe-Universität Frankfurt

Email: pantel@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de