

## Neonatologie

# Neugeborenenforschung: ein zunehmend steiler und steiniger Weg

Hans Ulrich Bucher<sup>a</sup>, Riccardo E. Pfister<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Neonatologie, UniversitätsSpital Zürich; <sup>b</sup> Unité de Néonatalogie, Hôpitaux Universitaires de Genève

## Erschwerte Forschungsaktivität steht hohem Bedarf gegenüber

Die medizinische Forschung hat generell zu verbesserten Überlebenschancen und erhöhter Lebensqualität geführt. Da Neugeborene wegen ihrer Verletzlichkeit eines besonderen Schutzes bedürfen, wird debattiert, ob an ihnen Forschung überhaupt zulässig sei. In dem am 7. März 2010 vom Volk mit 77% angenommenen und am 8. März 2010 in Kraft gesetzten Verfassungsartikel 118b zur Forschung am Menschen steht in Absatz 2c: «Wenn ein Forschungsvorhaben für urteilsunfähige Personen keinen unmittelbaren Nutzen bringt, dürfen Risiken und Belastungen nur minimal sein. Das bedeutet, dass in der Schweiz Forschung am Neugeborenen zwar erlaubt, jedoch stark eingeschränkt ist.»

Nehmen wir als Beispiel die Pharmaforschung. Neugeborene verhalten sich pharmakologisch anders als Kinder und Erwachsene. Trotzdem werden heute viele Medikamente angewandt, welche für Erwachsene entwickelt wurden, aber nicht für das Neugeborene lizenziert sind. In diesem Alter sind weder deren Pharmakokinetik bekannt noch deren Wirksamkeit erwiesen. Es besteht also ein grosser Bedarf an klinischen pharmakologischen Studien. Diese werden jedoch nur spärlich durchgeführt, weil sie sich – zumindest finanziell – nicht auszahlen. Neugeborene brauchen nur geringe Substanzmengen und bieten im Vergleich zu Erwachsenen einen kleinen Markt. Zudem braucht es zum Nachweis einer Wirksamkeit und zum Ausschluss von unerwünschten Nebenwirkungen einen viel längeren Beobachtungszeitraum, idealerweise bis ins Schulalter.

In der Vergangenheit gibt es viele Beispiele, wie die unkontrollierte Einführung einer neuen Therapie bei unzähligen Neugeborenen bleibende Schäden verursacht hat. So führte eine liberale Sauerstoffbehandlung bei hunderten von Frühgeborenen zur Erblindung wegen einer Retinopathie [1]. Zahlreiche – bei Erwachsenen bewährte – Medikamente wurden in guter Absicht bei Neugeborenen ungeprüft eingesetzt und



Hans Ulrich Bucher



Riccardo E. Pfister

forderten viele Opfer, bevor man einen Zusammenhang mit tödlichen Nebenwirkungen erkannte. Die bekanntesten dieser iatrogenen Komplikationen sind das «grey baby syndrome» nach Chloramphenicol, der Kernikerus nach Sulfonamiden, eine metabolische Azidose und Lebertoxizität nach Benzylalkohol und die spongiforme Myelinopathie des Hirnstamms nach Hexachlorophen [2].

Wir haben also weltweit, aber speziell in der Schweiz, auf der einen Seite hohe Hürden für die Forschung am Neugeborenen und auf der anderen Seite einen hohen Bedarf. Diese Diskrepanz ist in den letzten Jahren trotz Fördermassnahmen wie der *Orphan Drug Regulation* grösser geworden. Ab 1. Januar 2014 sollte das neue Humanforschungsgesetz eigentlich die Forschung am Menschen fördern, indem es günstige Rahmenbedingungen dafür schafft. Durch die Vielzahl an Auflagen, Vorschriften, Kontrollen und Strabestimmungen bewirkt es jedoch das Gegenteil.



**Abbildung 1:** Dokumentation für eine randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie. 1998: Erythropoietin (EPO) zur Anämiebehandlung bei Frühgeborenen. 2014: EPO zur Neuroprotektion bei Frühgeborenen. Für das gleiche Medikament ist der Dokumentationsaufwand für dieselbe Patientengruppe um ein Vielfaches gestiegen.



**Abbildung 2:** Bei einem Neugeborenen auf einer Intensivstation werden heute viele Medikamente verwendet, die vital, aber nicht zugelassen und deren Pharmakokinetik und Wirkung nicht belegt sind. Eltern verweigern immer häufiger die Einwilligung zu Studien, die diese Wissenslücken zu schliessen versuchen.

## Die Forschung an Neugeborenen wird immer unpopulärer

Die Forschung am Menschen generell und verstärkt beim Neugeborenen ist in den letzten Jahren immer mehr in ein schlechtes Licht geraten. Missbräuche, die sehr selten vorkommen, werden in der Öffentlichkeit verstärkt wahrgenommen.

Bei einer Gesellschaft, die das «Nullrisiko» zum goldenen Ziel macht, setzt sich immer mehr die Meinung durch, dass Forschung am Menschen, insbesondere am Neugeborenen, risikoreich und deshalb besser zu unterlassen sei. Individuell möchte jeder für sich die beste Diagnostik und Behandlung, aber wie ist dies möglich, ohne dass diese getestet werden? Es wird immer schwieriger, Eltern dafür zu gewinnen, dass sie die Einwilligung zum Einschluss ihres Kindes in eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie geben. Obwohl diese meist schon gebräuchliche Behandlungen oder Medikamente vergleichen, werden Eltern abgeschreckt durch die mehrseitigen Studieninformationen, die sie unterschreiben müssen. Nicht nur die Eltern sind gegenüber Forschungsprojekten vermehrt skeptisch. Auch die Ärztinnen und Ärzte fühlen sich immer weniger motiviert, Forschung zu betreiben, da der administrative und finanzielle Aufwand immer grösser wird und der Nachweis eines möglichen Nutzens dazu unverhältnismässig erscheint. Schliesslich fehlt der Pharmaindustrie der finanzielle Anreiz, ein Medikament für die Anwendung beim Neugeborenen zu untersuchen und registrieren zu lassen. Letztlich werden nur noch Produkte erforscht, die finanziell vielversprechend sind. In anderen Worten: «Billige» Behandlungen mit einem potentiell grossen Nutzen werden nicht mehr untersucht.

### Szenario 1997

In einer Doppelblindstudie wird untersucht, ob Koffein bei Frühgeborenen die Häufigkeit von Apnoen vermindert. Der Studienleiter verfasst ein Protokoll von 12 Seiten und erläutert dieses vor der Ethikkommission, die das Protokoll nach kurzer Beratung genehmigt.

Die Eltern werden von den betreuenden Ärzten über die Studie informiert und erhalten ein Informationsblatt, das auf einer Seite die wichtigsten Informationen dazu enthält. Am nächsten Tag stimmen die Eltern mündlich der Teilnahme zu, und dies wird protokolliert.

### Szenario 2014

In einer Doppelblindstudie wird untersucht, ob Erythropoietin bei Frühgeborenen mit einer Hirnblutung langfristige Schäden verhindert. Der Studienleiter verfasst ein Protokoll von 54 Seiten, dazu eine Zusammenfassung, ein Basisformular und weitere Dokumente und sendet diese zuerst der kantonalen Ethikkommission und dann der swissmedic. Wegen mehrerer Rückfragen dauert der ganze Prozess mindestens drei Monate. Die Eltern erhalten dazu eine mehrseitige Dokumentation und müssen nach Bedenkzeit ein Formular unterzeichnen, dass sie diese Dokumentation verstanden haben und ihr Kind in die Studie einbezogen werden kann.

## Neugeborenen-Register: Qualitätskontrolle oder Forschung versus Qualitätskontrolle und Forschung

Zur Selbstkontrolle und Verbesserung der medizinischen Betreuung werden seit 1996 aus eigener Initiative an allen Schweizer Perinatalzentren Daten von Frühgeborenen gesammelt, die vor der 32. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen ([www.neonet.ch](http://www.neonet.ch)). Seither sind zusätzliche Risikogruppen dazugekommen. Aus diesen landesweit gesammelten Daten ging eine ganze Reihe von wissenschaftlichen Publikationen hervor, die mit nationalen und internationalen Vergleichen konkrete Verbesserungsansätze aufzeigten. Dieses Register wurde durch eine eidgenössische Expertenkommission für die ganze Schweiz unbefristet bewilligt.

Mit der Inkraftsetzung des neuen Humanforschungsgesetzes am 1. Januar 2014 ist diese Bewilligung aufgehoben. Anstelle dieser Generalbewilligung braucht es neu zwei Bewilligungen, eine für die Weiterverwendung der bereits gesammelten Daten und eine zweite für die Erhebung zukünftiger Daten. Die Gesuche werden vorerst von einer Leitethikkommission geprüft, müssen dann aber von jeder lokalen Ethikkommission genehmigt werden. Dies bedeutet einen vielfachen Arbeitsaufwand für Gesuchsteller und Prüfer im Vergleich zum früheren Verfahren. Es ist zu hoffen, dass die Ethikkommissionen ihren Ermessensspielraum nutzen und die Verfahren möglichst schlank halten.

Weit beunruhigender ist die noch offene Frage, ob das Register in der bisherigen Form überhaupt weitergeführt werden kann, da es darauf beruht, dass *alle* Kinder im *ganzen* Land einbezogen werden. Als Register für eine Bevölkerungskategorie ist das Frühgeborenen-Register im Gegensatz zu einem Krankheitsregister von einer flächendeckenden Datensammlung abhängig. Eine zusätzliche Schwierigkeit ist die Verknüpfung der Behandlung im Neugeborenenalter mit später erhobenen Informationen zu Wachstum und Entwicklung. So sind standardisierte Untersuchungen

mit zwei Jahren, vier bis sechs Jahren und nach Möglichkeit mit zehn Jahren und bis ins Erwachsenenalter unumgänglich. Kurzzeitige Ergebnisse sind nämlich beim Neugeborenen wenig aussagekräftig.

Das Register wurde bisher mit depersonalisierten Daten geführt, das heisst, die Daten sind nicht auf einzelne Personen zurückzuführen, sie können jedoch über einen lokalen Schlüssel mit den Nachsorgedaten verknüpft werden. Nach dem neuen Humanforschungsgesetz gibt es nur vollständig anonymisierte oder verschlüsselte Daten, für deren Verwendung eine Einwilligung der betreffenden Personen resp. deren Eltern oder Erziehungsberechtigten vorliegen muss. Für Eltern, deren Kind mit einem schweren Handicap überlebt hat oder sogar verstorben ist, ist die Einholung einer solchen schriftlichen Einwilligung mit der damit verbundenen Aufklärung kaum zumutbar [3]. Andererseits sind gerade die Daten dieser Kinder für populationsbasierte Analysen wichtig.

Ein möglicher Ausweg aus diesem juristischen Dilemma könnte über die im Krankenversicherungsgesetz geforderte Qualitätskontrolle führen. Da diese keiner Einwilligung der Betroffenen bedarf, könnte das Neugeborenen-Register unter dieser Vorgabe weitergeführt werden. Weil weder die Qualitätskontrolle genauer definiert ist, noch die Grenze zwischen Qualitätskontrolle und Forschung genau festgelegt ist, besteht hier ein Zwischenbereich, der genutzt werden kann. Schwierigkeiten könnte es jedoch dann geben, wenn Ergebnisse der Qualitätskontrolle in wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert werden sollen.

### Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur

- 1 Silverman WA. A Cautionary Tale about Supplemental Oxygen: The Albatross of Neonatal Medicine. *Pediatrics* 2004;113(2):394–396.
- 2 Robertson AF. Reflections on Errors in Neonatology: III. The 'Experienced' Years, 1970–2000. *J Perinatol* 2003; 23:240–249.
- 3 John D. Lantos JD. (2013) The Weird Divergence of Ethics and Regulation With Regard to Informed Consent. *The American Journal of Bioethics* 2013;13(12):31–33.

Korrespondenz:  
Prof. H. U. Bucher  
Ärztliche Direktion  
UniversitätsSpital  
CH-8091 Zürich  
[buh\[at\]usz.ch](mailto:buh[at]usz.ch)