

Aus der Perspektive der Spitäler

# Herausforderungen für die Forschung während der COVID-19-Pandemie

Dr. med. Daryoush Samim<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Peter Vollenweider<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Gérard Waeber<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Claudio Sartori<sup>a</sup>

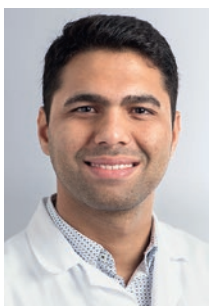
<sup>a</sup> Département de médecine, Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, et Université de Lausanne

Obwohl sich Forschung in Krisensituationen als möglich erwiesen hat, wurde uns durch die erste Infektionswelle vor Augen geführt, wie wichtig wissenschaftliche Genauigkeit ist trotz unser aller Wunsch, den von dieser Pandemie betroffenen Patienten eine schnelle Lösung zu bieten.

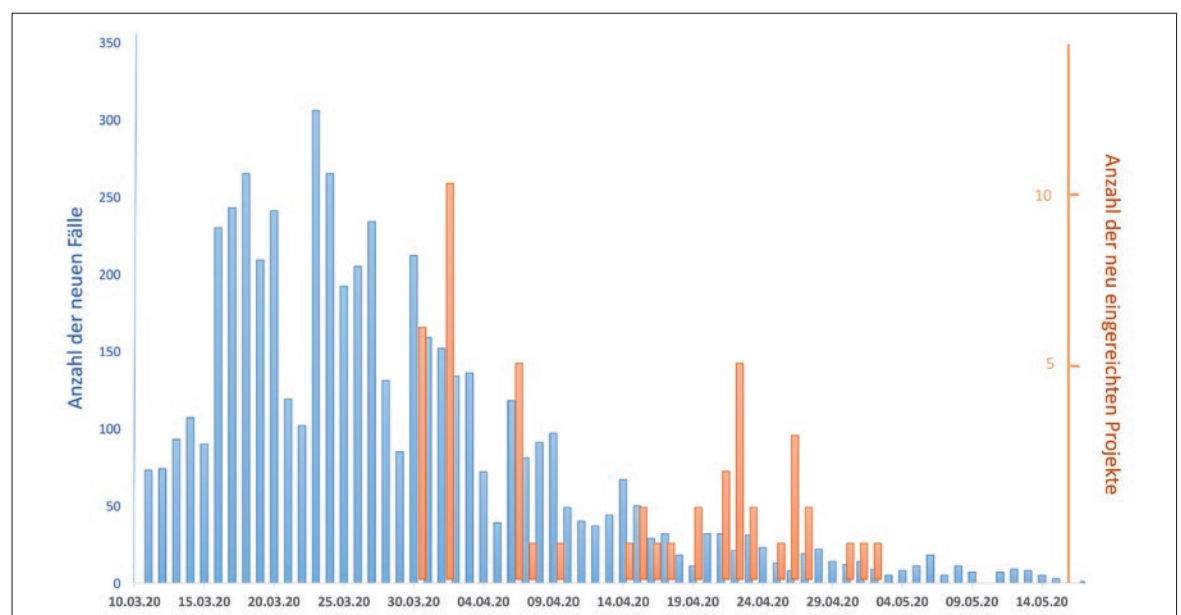
## Die Pandemie

Im Dezember 2019 wurden in Wuhan, China, mehrere Fälle von atypischer Lungentzündung bestätigt. Ein neues Coronavirus namens SARS-CoV-2 wurde schnell als Erreger identifiziert, und die damit verbundene Krankheit wurde COVID-19 benannt. Es folgte eine rasche weltweite Verbreitung, und die WHO erklärte die Situation ab dem 11. März 2020 zur Pandemie. In der Schweiz wurde die Situation Mitte Februar besorgniserregend, als in Norditalien einer der ersten und grössten

COVID-19-Ausbrüche ausserhalb Asiens bekannt wurde. Der erste Fall von COVID-19 in der Schweiz trat am 25. Februar 2020 in Lugano auf. In der Abteilung für Innere Medizin des Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) in Lausanne wurde am 7. März 2020 der erste COVID-19-Fall aufgenommen. Die Zahl der Einweisungen von COVID-19-Erkrankten im CHUV und in der Abteilung für Innere Medizin stieg exponentiell an, mit einer Spitze der stationären Patienten Ende März / Anfang April 2020. Seither sind die Anzahl der COVID-Hospitalisationen wie in der übrigen Schweiz rückläufig (Abb. 1).



Daryoush Samim



**Abbildung 1:** Entwicklung der Anzahl neuer Fälle von COVID-19-Patienten, die im Kanton Waadt hospitalisiert wurden, und der Anzahl neuer COVID-19-Forschungsprojekte, die bei der CHUV-Arbeitsgruppe «Forschung» eingereicht wurden.

## Forschungsprojekte während COVID-19

Auch nach mehreren Monaten klinischer Erfahrung muss eingeräumt werden, dass noch viele Fragen zu dieser Krankheit offen sind.

Der Beginn der Pandemie war von einem zuvor selten erlebten Gefühl der Ungewissheit und gesundheitlichen Notlage geprägt. Es gab viele Unsicherheiten: (1) pathophysiologische (Erkrankung mit Zytokinsturm, Rolle der ACE2-Rezeptoren), (2) diagnostische (Durchführung von PCR auf Nasen-Rachen-Abstrichen), (3) klinische (zahlreiche atypische Manifestationen), (4) epidemiologische (Risikogruppen und Rolle von Komorbiditäten), (5) therapeutische (Wirksamkeit von Arzneimitteln wie Hydroxychloroquin oder antiviralen Medikamenten) und (6) krankenhaushygienische Aspekte (Arten der Isolierung und Schutzmasken, Dauer der Quarantäne im Falle einer Rückkehr nach Hause). Die Dringlichkeit der Situation hat zu Handlungsweisen geführt, die nicht immer auf wissenschaftlicher Evidenz basierten. Die Anerkennung dieser Einschränkungen führte zur frühzeitigen Initiierung vieler Forschungsprojekte, die sich mit SARS-CoV-2 und der damit verbundenen Krankheit COVID-19 befassen.

Nichtsdestotrotz sind im Überschlag der wissenschaftlichen Fragestellung in einer Pandemieperiode mehrere Herausforderungen sichtbar geworden.

## Rasche, schlecht verifizierte Antworten

Die beispiellose Notsituation hat einen Konflikt aufgezeigt zwischen der Notwendigkeit schneller Reaktionen auf Ungewissheiten (insbesondere therapeutischer Art) und der Notwendigkeit, die Sicherheit und Qualität dieser Reaktionen durch eine strenge Methodik und ein striktes Studiendesign zu gewährleisten, die notwendigerweise mehr Zeit erfordern [1].

So war in den ersten Wochen der Pandemie der Einsatz von Off-Label-Behandlungen ausserhalb randomisierter kontrollierter klinischer Studien in vielen Gesundheitszentren der Welt eine gängige Praxis.

Die sehr rasche Publikation zahlreicher Fallberichte, als Preprints und/oder ohne Peer reviewing, und ihre sofortige Weiterverbreitung in den Medien hat sich vervielfacht.

So erhielten persönliche Hypothesen verschiedener Experten oder Ergebnisse von Voruntersuchungen die gleiche Beachtung wie die Schlussfolgerungen sorgfältig durchgeführter Studien und konnten bei den ersten Entscheidungen zum klinischen Management eine wichtige Rolle spielen. Dies zeigt sich in der Begeisterung für die Verwendung von Hydroxychloroquin

oder in der Verwirrung um die Verwendung von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Angiotensin-Converting-Enzyme-[ACE]-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten [ARB II]) oder von Ibuprofen und ihren jeweiligen Gefahrenpotenzialen im Zusammenhang mit COVID-19 [2].

Trotz der darauf folgenden allgemeinen Bereitschaft, neue Medikamente prioritär nur in randomisierten Studien einzusetzen [3, 4], hat die vorangehende Off-label-Verschreibung und die Berichterstattung in den Medien zu einem weiteren ungewöhnlichen ethischen Problem geführt: dem Wunsch der Patienten und der Möglichkeit für die behandelnden Ärzte, eine nicht zugelassene Behandlung selbst dann zu verschreiben, wenn Patienten sich weigern, an einer randomisierten Studie zur Untersuchung ihrer Sicherheit und ihres potenziellen Nutzens teilzunehmen.

Diese Beispiele veranschaulichen das empfindliche Gleichgewicht zwischen Forschung und klinischer Praxis in einer Pandemiekrise.

## Verspätete, aber validierte Antworten

Zusätzlich zu der erheblichen Verzögerung zwischen der Konzeption eines randomisierten Forschungsprojekts, der Erstellung des Studienprotokolls, der Genehmigung durch die Ethikkommission und dem Beginn der Patientenrekrutierung war die Einholung der Zustimmung der Patienten zur Teilnahme an den Studien eine Herausforderung für sich.

Einerseits musste man sich mit der Unmöglichkeit auseinandersetzen, diese Einwilligungen prospektiv bei Patientinnen und Patienten zu sammeln, die als Notfälle in einer Situation klinischer Instabilität oder ohne Urteilsfähigkeit eingewiesen wurden (im Zusammenhang mit der Epidemiologie von COVID-19 als Erkrankung, von der besonders ältere Menschen betroffen sind), oder mit den Schwierigkeiten, retrospektiv Einwilligungen für die Verwendung vorhandener klinischer Daten bei Patienten einzuholen, die verstorben waren oder signifikante neuropsychologische Folgen hatten.

Auf der anderen Seite hat die Zahl der Anträge auf Zustimmung für zahlreiche Forschungsprojekte zugenommen, die sehr ähnliche Massnahmen und/oder Aufnahmekriterien beinhalten, aber deren Fragestellungen nicht miteinander kompatibel sind.

Darüber hinaus hat der «Wettbewerb» zwischen Forschungsgruppen und Projekten auch im Zusammenhang mit der Verwendung von Off-Label-Behandlungen einen deutlichen Mangel an institutioneller, nationaler und internationaler Koordination offenbart. Dieser Mangel an Koordination hat mehrere Folgen: (1)

Verlangsamung der Rekrutierung von Patienten in koordinierte Studienprotokolle, (2) Verzögerungen bei den Analysen, (3) Verminderung der Möglichkeiten zur Prüfung alternativer klinischer Hypothesen und schliesslich (4) Einschränkung möglicher therapeutischer Optionen [1, 5].

Darüber hinaus ist zu bedenken, dass das Interesse und die Ressourcen (z.B. qualifiziertes Personal, Ausrüstung und Raum), die für die Forschung zu COVID-19 bereitgestellt wurden, weitgehend auf Kosten anderer Forschungsbereiche gingen [6, 7]. Infolge von Hygiene- und sozialen Distanzierungsmassnahmen mussten die meisten laufenden klinischen Studien, die nicht im Zusammenhang mit COVID-19 standen, unterbrochen und Tierhaltungsanlagen geschlossen werden, mit den negativen Folgen, die man sich leicht für Forschungsprojekte vorstellen kann, die manchmal schon seit langer Zeit laufen.

## Was am CHUV in Bezug auf die Forschung geschah

### Die positiven Punkte

Diese Pandemie hat mehrere positive Elemente in Bezug auf die Forschung in unserer Institution in Krisenzeiten hervorgehoben. Tatsächlich hat COVID-19 am CHUV, wie in der gesamten akademischen Welt, aus-

serordentlichen wissenschaftlichen Enthusiasmus und einen sehr schnellen Einsatz von Ressourcen und Forschern hervorgerufen, die in verschiedenen medizinisch-chirurgischen und pflegerischen Fachgebieten tätig sind. Auf dem Höhepunkt der Pandemie wurden trotz der Überlastung in der klinischen Arbeit viele Forschungsprojekte ausgearbeitet und zahlreiche Publikationen verfasst, was von der bemerkenswerten Dynamik unserer akademischen Wissenschaftsgemeinschaft zeugt (Abb. 1 und Tab. 1).

In dieser Eigendynamik wurden die Forscher durch neue, rasch zugewiesene Mittel unterstützt. Neben dem Schweizerischen Nationalfonds mit einem Nationalen Forschungsprogramm (NFP) zugunsten von COVID-19 hat die CHUV-Stiftung in Zusammenarbeit mit der Generaldirektion des CHUV und dem Dekanat der Faculté de biologie et de médecine (FBM) der Universität Lausanne COVID-19-Forschungsgelder vergeben.

### Negative Punkte

Wie überall auf der Welt basierte auch am CHUV die anfängliche medikamentöse Behandlung der Patienten auf der Off-Label-Anwendung von Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir und Remdesivir, bevor randomisierte Studien, zunächst institutionell und dann international, langsam an Bedeutung gewannen.

Mit der zunehmenden Zahl von Forschungsprojekten wurden die oben beschriebenen Probleme der Koordination, Priorisierung, Rekrutierung und Durchführbarkeit auch in unserer Institution schnell deutlich.

Angesichts dieser vielfältigen Herausforderungen wurden in unserer Institution nach und nach Antworten gefunden.

### Antworten der FBM am CHUV

Eine institutionelle Arbeitsgruppe «Forschung» für das CHUV und die Faculté de biologie et de médecine wurde gegründet. Diese Gruppe ist nun für die Bewertung wissenschaftlicher und methodologischer Aspekte sowie für die Koordination und Priorisierung institutioneller Forschungsprojekte zuständig. Ihre Aufgabe besteht nicht darin, die Ethikkommission (CER-VD) zu ersetzen, sondern den Forschern Unterstützung anzubieten, indem sie die Durchführbarkeit der verschiedenen laufenden Projekte sicherstellt [8]. Diese Gruppe besteht aus unabhängigen und zusammenarbeitenden Experten aus den Bereichen Innere Medizin, Infektionskrankheiten, Intensivmedizin und Notfalldienste sowie aus Experten aus Abteilungen, die keine COVID-19-Patienten behandeln. Der Beitrag der institutionellen Arbeitsgruppe «Forschung» und der CER-VD war bei der Auswahl und Priorisierung klinisch relevanter klinischer Studien von grundlegender Bedeutung (Abb. 2).

**Tabelle 1:** Themen der im CHUV eingereichten COVID-19-Forschungsprotokolle.

<b>Physiopathologie</b>	Entzündungs- und Zytokin-Profil
<b>Diagnose</b>	Qualität von Screening-Tests Aussagekraft von Lungen-Ultraschall und Bronchoskopie versus Thorax-CT Serologien
<b>Klinik</b>	Ungewöhnliche Manifestationen Vaskuläre und hämatologische Komplikationen Neurologische Komplikationen Koinfektionen und pulmonale Superinfektionen Wohlbefinden des medizinischen Personals
<b>Epidemiologie</b>	Risikopersonen, Morbidität und Mortalität Geolokalisierung Prädiktive Faktoren Kinder Schwangerschaft Onkologische Patienten Psychiatrische Patienten
<b>Therapien</b>	SOLIDARITY CORON-ACT Neurorehabilitation

CHUV: Centre hospitalier universitaire vaudois; CT: Computertomographie; SOLIDARITY, CORON-ACT: siehe Abbildung 2.

Korrespondenz:  
 Dr. med. Daryoush Samim  
 Département de médecine,  
 Service de médecine interne,  
 Centre hospitalier universitaire  
 vaudois (CHUV)  
 Rue du Bugnon 46  
 CH-1011 Lausanne  
 Daryoush.Samim[at]chuv.ch

Darüber hinaus wurde im CHUV eine neue allgemeine Einverständniserklärung (die bereits vor der COVID-19-Pandemie in Entwicklung war) eingeführt, um ihren Erhalt zu vereinfachen; sie bezieht sich auf die retrospektive Verwendung medizinischer Routinedaten und während der Behandlung gesammelter biologischer Proben zu Forschungszwecken. Dieses einfache einseitige Formular ist vom Patienten oder seinem therapeutischen Vertreter auszufüllen. Ein Team von Medizinstudenten wurde von der «Unité du consentement à la recherche» gebildet, um neue COVID-19-Patienten zu identifizieren, die in das CHUV aufgenommen wurden und potenziell in Frage kommen. Dieselben Studenten leiten das Formular an die Patienten weiter, erklären die Modalitäten und zentralisieren dann die Sammlung. Angesichts des gesundheitlichen Notstands hatten einige Forscher die Möglichkeit, die Ethikkommission um Anwendung von Art. 34, Paragraph C des Bundes-

gesetzes über die Forschung am Menschen zu ersuchen, der besagt, dass biologisches Material oder gesundheitsbezogene Personendaten ausnahmsweise ohne Einwilligung zu Forschungszwecken weiterverwendet werden können, wenn «das Interesse der Forschung gegenüber dem Interesse der betroffenen Person, über die Weiterverwendung ihres biologischen Materials und ihrer Daten zu bestimmen, überwiegt». Trotz all dieser Massnahmen konnten die meisten am CHUV lancierten Forschungsprojekte erst gestartet werden, als die Inzidenz der COVID-19-Fälle bereits rückläufig war (Abb. 1).

**Fazit**

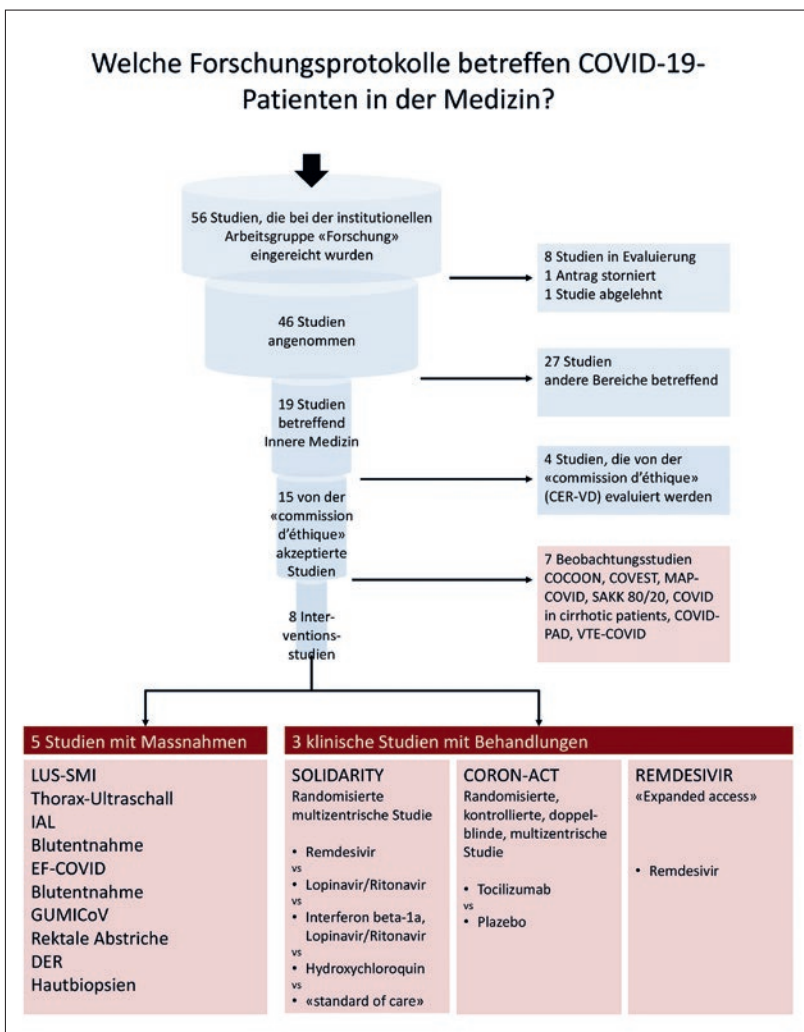
Diese beispiellose Pandemiesituation war aus der Sicht der Forschung in unserer Institution in vielerlei Hinsicht lehrreich und ermutigend. Obwohl die Durchführbarkeit der Forschung in einer Krisensituation bewiesen werden konnte, hat uns die erste Infektionswelle daran erinnert, wie wichtig wissenschaftliche Genauigkeit ist, trotz des Wunsches von uns allen, für die von dieser Pandemie betroffenen Patienten rasch Antworten zu finden [3, 5]. Die Möglichkeit einer zweiten Welle von Fällen von COVID-19 erfordert mehr Antizipation und Koordination auf institutioneller, nationaler und internationaler Ebene. Überlegungen zur Erhaltung und Verbesserung unserer Fähigkeit zur Antizipation und Reaktionsfähigkeit sind bereits im Gange.

**Disclosure statement**

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

**Literatur**

- Bauchner H, Fontanarosa PB. Randomized Clinical Trials and COVID-19: Managing Expectations. JAMA. 2020 May 4. doi: 10.1001/jama.2020.8115. Online ahead of print.
- Mogensen JF. Science Has an Ugly, Complicated Dark Side. And the Coronavirus Is Bringing It Out. motherjones.com [Internet]. c2020 [published 2020 April 28; cited 2020 May 17]:Available from: <https://www.motherjones.com/politics/2020/04/coronavirus-science-rush-to-publish-retractions/>.
- Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA. 2020 Mar 24. doi: 10.1001/jama.2020.4742. Online ahead of print.
- London AJ, Omatode OO, Mello MM, Keusch GT. Ethics of randomized trials in a public health emergency. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(5):e0006313.
- London AJ, Kimmelman J. Against pandemic research exceptionalism. Science. 2020;368(6490):476–7.
- Byrd JB, Bello N, Meyer MN. Pandemic Pandemonium: Pausing Clinical Research During the COVID-19 Outbreak. Circulation. 2020 Apr 22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047347. Online ahead of print.
- Padala PR, Jendro AM, Padala KP. Conducting Clinical Research During the COVID-19 Pandemic: Investigator and Participant Perspectives. JMIR Public Health Surveill. 2020;6(2):e18887.
- Lakens D. Pandemic researchers – recruit your own best critics. Nature. 2020;581(7807):121.



**Abbildung 2:** Überblick über die COVID-19-Forschungsprojekte, die bei der Arbeitsgruppe «Forschung» des CHUV-FBM der Universität de Lausanne eingereicht wurden. CHUV: Centre hospitalier universitaire vaudois; FBM: Faculté de biologie et de médecine.