

Studienpatient

Versuchskaninchen
oder
Glückspilz?



Was ist eine klinische Studie?

- Mal ganz nüchtern betrachtet.....
- Ein Experiment am Menschen
- **ABER**.....!



Experiment am Menschen

- Auf freiwilliger Basis
 - Einverständnis
 - Kann jederzeit zurückgezogen werden
- Niemand kann/soll
 - Gezwungen
 - Überredet werden an einer Studie teil zu nehmen
- Ebenso verboten: „heimliche Studien“
- Keine Voreingenommenheit des Prüfers
- Hochgradig reguliert



Eine frühe (klinische?) Studie

KAFFEE ODER TEE? EIN (SCHLECHTES) BEISPIEL



Ann Int Med 1992; 117: 30

- Im 18 Jh. War der schwedische König, Gustav III, von der **Schädlichkeit** des Kaffees überzeugt
- Das wollte er beweisen
- Mit einer „kontrollierten“ Studie



Das Design

- 2 verurteilte Mörder
- **Arm 1:** Ein Mörder muss täglich Kaffee trinken
- **Arm 2:** der andere Mörder muss täglich Tee trinken
- Überwachung/Datenmonitoring: 2 Ärzte



Resultate

- Der König starb zuerst
 - Er wurde 1792 ermordet
- Dann starben die beiden Ärzte
- Der Teetrinker starb mit 83 Jahren
- Der Kaffeetrinker überlebte alle und starb in unbekanntem Alter
- Konsequenz: trotzdem wurde Kaffeetrinken in Schweden 1794 verboten!
- Erneut 1822
- **Auf Grund von Voreingenommenheit**



Was ist eine klinische Studie?

- Mal ganz nüchtern betrachtet.....
- Ein Experiment am Menschen
 - Arzneimittel
 - Medizinprodukte
 - Herzschrittmacher bis Ultraschallgel
 - Wirken „nur physikalisch“
- Im Folgenden: nur Arzneimittelstudien



Arzneimittelstudien – welche gibt es?

- Arzneimittelentwicklungsstudien
- Neue Medikamente
- Firma
 - Pharmaindustrie
 - Kann irgendwann verkauft werden
- Kommerziell orientiert
- Forschungsstudie
- Mit bekannten Medikamenten
- Mediziner/Forscher
 - Neue Erkenntnisse
- Nicht kommerziell orientiert



Arzneimittelstudien – welche gibt es?

- Neues Medikament → Zulassungsstudie
- Phase 0
- Hauptziele:
 - Schicksal des Medikaments im menschlichen Körper
 - Aufnahme, Verteilung, Abbau, ...
 - Pharmakokinetik
 - Wirkung(en) des Medikaments im menschlichen Körper → Welche Effekte treten auf?
 - Pharmakodynamik
 - Tests mit subtherapeutischen Dosen, z. B. Microdosing ← gesunde Probanden ← nicht mit Krebsmedikamenten
- Wenige Menschen (10-15)
Dauert wenige Wochen



Arzneimittelstudien – welche gibt es?

- Neues Medikament → Zulassungsstudie
- Phase 1
- Hauptziele:
 - Schicksal des Medikaments im menschlichen Körper
 - Aufnahme, Verteilung, Abbau,...
 - Pharmakokinetik
 - Wirkung(en) des Medikaments im menschlichen Körper → Welche Effekte treten auf?
 - Pharmakodynamik
 - Verträglichkeit und **Sicherheit** des Medikaments
 - auch als „First in Man“ / FIM bezeichnet
- Wenige Menschen (20-80) ← auch Patienten die an dieser Krankheit leiden
- Dauert wenige Wochen



Arzneimittelstudien – welche gibt es?

- Neues Medikament → Zulassungsstudie
- Phase 2
- Hauptziele:
 - Überprüfung des Therapie**konzepts** (Phase IIa)
 - Findung der geeigneten Therapiedosis (Phase IIb)
 - **Positive Effekte der Therapie** sollten zu beobachten sein
 - Menschen: 50-200 ← auch Patienten die an dieser Krankheit leiden
- Dauert Wochen bis Monate



Arzneimittelstudien – welche gibt es?

- Neues Medikament → Zulassungsstudie
- Phase 3
- Hauptziele:
 - Signifikanter Wirkungsnachweis bei
 - Hinreichender **Sicherheit**
 - Marktzulassung der Therapie
 - Menschen: 200 – 10.000 prakt. nur Patienten die an dieser Krankheit leiden
- Dauert Monate bis Jahre



Arzneimittelstudien – welche gibt es?

- Bis hier:
 - „Industriestudie“
 - kommerzielle Studie da →
 - Zulassungsstudie
- Neues Medikament kommt auf den Markt, kann verkauft werden



Arzneimittelstudien – welche gibt es?

- Post Marketing Studie
- Phase 4
- Erfolgt mit bereits zugelassenen Medikamenten in der zugelassenen Indikation
 - Zulassungsbehörden verlangen oftmals derartige Studien
- Hauptziele:
 - Sicherheit
 - z. B. zur Feststellung **sehr seltener Nebenwirkungen**, die erst in großen Patientenkollektiven erkennbar sind.
 - Patienten: ab ca 1.000 bis Millionen
 - Dauert Jahre



Arzneimittelstudien – welche gibt es?

- Therapieoptimierungsstudie
- Nicht-kommerziell
 - Da so weder ein neues Medikament zugelassen werden kann
 - Es zu keiner Zulassungserweiterung kommen kann
 - Medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn
- **Selten** durch Industrie initiiert sondern durch Mediziner/Forscher, daher auch:
 - **IIT = Investigator Initiated Trial** oder **(Financial)Interest Independent Trial**
 - Kann man kein **G€ld** mit verdienen



IITs der StiL

Startseite	Aktuelle StiL – Studienprotokolle		
Neues			
Über die StiL	NHL 9 - 2010	COMPLEMENT: Clinical trial of Ofatumumab and bendamustine in Patients with indolent NHL that is refractory to other treatment	Rekrutierend
Studienleitkommission			
Leitbild	NHL 7 - 2008	Prospektiv randomisierte, multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter folliculärer sowie anderer niedrigmaligner und Mantelzell Lymphome	Rekrutierend
Studienprotokolle			
Studientreffen			
Publikationen	NHL 6 - 2004	Ältere Patienten (> 75 Jahre) mit indolenten und Mantelzell Lymphomen Bendamustin/Rituximab plus Erhebung der Komorbidität mit CIRS-G und IALD	Rekrutierend
Aktivitäten und Mitteilungen			
Kontakt	NHL 4 - 2004	Haarzellenleukämie - Rezidiv und Haarzellenleukämie-Variante Cladribin in Kombination mit Rituximab	Rekrutierend
Impressum	NHL 3 - 2004	Haarzellenleukämie - Primärtherapie Cladribin subkutan, 1 Zyklus, bei Resterkrankung noch ein 2. Zyklus	Rekrutierend
	NHL 2 - 2003	Niedrig maligne und Mantelzell Lymphome - Rezidivtherapie Randomisierte Studie: Bendamustin + Rituximab vs Fludarabin + Rituximab	Rekrutierung beendet
	NHL 5 - 2004	Follikuläres Lymphom, rezidiert oder refraktär nach mindestens 2 Rituximab-haltigen Vortherapien Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®)	Rekrutierung beendet



Nicht-kommerzielle Studien

Studieninhalte sind meist auch

- Potenzielle Therapien für **seltene** Erkrankungen
- Pädiatrische Studien (Kinder) mit Medikamenten, die nur für Erwachsene zugelassen sind
- Wirksamkeitsvergleiche mittels Therapieoptimierungsstudien (TOP)
- „Industrie-unabhängige“ Forschung



Therapieoptimierungsstudien

Meist

- Verschiedene Behandlungsmethoden
- Mit erwiesener Wirksamkeit
- Dabei
 - Andere zeitliche Verabfolgung und/oder
 - Geänderte Dosierungen
 - Geänderte Kombination(en)
- Beispiel: an Krebs erkrankte Kinder konnten geheilt **und** **Nebenwirkungen** verringert werden
- Ergebnisse von TOPs haben Einfluss auf zukünftige Behandlungsstandards



Für alle Studien gibt es Vorschriften

Strenge Vorschriften....

...denn es geht um **IHRE**
Sicherheit und **Wohlergehen**.



Vorschriften für klinische Studien

- ICH-GCP
 - EU-Recht
 - International Conference on Harmonisation
 - Dient der **Sicherheit** und **Verlässlichkeit der Daten** und dem **Patientenschutz**
- Arzneimittelgesetz (AMG)
 - Nationales Gesetz als Folge von ICH-GCP
- GCP-Verordnung
 - GCP = Good Clinical Practice
 - Folgeverordnung des AMG



2 Bundesoberbehörden (BOBs) kümmern sich um **Sie** und Ihre **Sicherheit**



BfArM

- Arzneimittel
- Medizinprodukte

PEI

- Sera
- Impfstoffe
- Blutzubereitungen
- Knochenmarkzubereitungen
- Gewebezubereitungen
- Allergene
-



BOB + Ethikkommissionen (EK)

- 1) Zuständige BOB 
- 2) Ethikkommission 
 - a. Federführende Ethikkommission
 - b. Zustimmende Ethikkommission(en) bei multizentrischen Studien

1) Formuliert eine Stellungnahmen im Benehmen mit 2)
- inhaltlich-fachliche Prüfung des Protokolls

2) Prüft Qualifikation der Prüfer + Eignung der Prüfstelle

2a) Prüft das Protokoll unter ethischen
Gesichtspunkten



23

BOB und EK

Diese Gremien achten darauf dass eine Studie:

- Im Voraus und
- Sorgfältig geplant wird
- **Stör-** und **Einflussfaktoren** soweit wie möglich reduziert, besser ausgeschlossen werden
- Damit die Studienergebnisse **verlässlich** sind



Stör- und Einflussfaktoren I/II

Können sein:

- Alter
- Geschlecht
- Allgemeinzustand / krankheitsbedingter Zustand der Patienten
- Persönliche Einstellung(en)



Persönliche Einstellung(en)

Des Prüfers:

- Beim Aufstellen einer Hypothese darf man **nicht von vorn herein** von der Überlegenheit einer Therapie / eines Präparats überzeugt sein
 - Denken Sie an den schwedischen König
- Es muss neutral untersucht werden ob A besser ist als B oder umgekehrt
- Die Fragestellung muss gerechtfertigt und belegt werden





– Für BOB und EK




Persönliche Einstellung(en)

Des Patienten:

- Darf nicht den Eindruck gewinnen, es gäbe einen besseren oder schlechteren Arm
 - Aufklärung des Patienten
 - „*Alles was neu ist, ist auch besser*“
 - „*Oh nein, Neu = unbekannt, riskant...*“
 - Risikoabschätzung und -prüfung durch BOB + EK
 - Versicherung  
 - Wirkt wie eine Unfallversicherung
 - Wenn niemanden eine Schuld trifft



Stör- und Einflussfaktoren II/II

- Sind Störgrößen nicht auszuschließen, müssen sie in den Vergleichsgruppen gleich häufig verteilt sein
 - Mann ⇔ Frau
 - Jung ⇔ Alt ← üblich: nach oben und unten limitiert
- Patienten die die Studienkriterien erfüllen werden per Zufall den Behandlungsgruppen zugeteilt
- RANDOMISIERUNG 
 - Eine Art Losverfahren
- Meistens durch eine Studienzentrale



Studienteilnehmer sind geschützt



- Durch Gesetze 🗡️
- Durch die Deklaration von Helsinki
 - Weltärztebund
- Durch BOB + EK 🗡️
- Durch die Eignung der Zentren und der Ärzte
 - Wird von den EKs geprüft
- Durch Versicherung
 - Unvorhersehbarer, unverschuldeter Schaden
- Durch die einzuhaltenden, **kontrollierten** Studienbedingungen
 - Wird von den Landesbehörden geprüft und überprüft 🗡️



Als Studienpatient

- Nehmen Sie an medizinisch-wissenschaftlicher Forschung teil
- Erhalten Sie Medikamente oder Medikamentenkombinationen nach neuesten Erkenntnissen
- Unter
 - Standardisierten
 - Kontrollierten
 - ÜberwachtenBedingungen



Worin liegt der Vorteil der Behandlung von Patienten innerhalb von Studien?

- Eine Studie basiert auf einem Protokoll
- Studienprotokollen liegen Fakten zugrunde.
- Sie schließen damit emotionelle, persönliche Meinungen und Wunschdenken aus.
- Der Patient wird nach dem Stand des letzten medizinischen Wissens behandelt.
- Unter kontrollierten Bedingungen (ethisch, fachlich)
- Der Patient wird volumfänglich aufgeklärt
- Studienprotokolle liefern schließlich Ergebnisse, die einen echten Vergleich zwischen verschiedenen Therapiealternativen ermöglichen.
- So kann eben nach Abschluss einer Studie eine Aussage darüber getroffen werden, ob das Medikament **B** besser ist als das bisher angewandte Medikament **A** oder
- ob der Krebspatient durch das Medikament **B** länger lebt als mit dem bisher verwandten Medikament **A**.
- Für den behandelnden Arzt ergeben sich Vorteile dadurch, dass er durch die Studienzentrale immer die aktuellsten Informationen erhält und die **Sicherheit** hat seinen Patienten nach modernsten Gesichtspunkten zu behandeln.

