



Professor Dr. Dr. Prof. h.c. Thomas Bieber,
MDRA, Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn

Ob es darum geht, eine Erkrankung besser zu verstehen, ein neues Medikament auf den Markt zu bringen oder Informationen über die Verbreitung von Krankheiten zu erhalten: Wissenschaftliche Studien sind für den medizinischen Fortschritt unerlässlich. Doch wie aussagekräftig sind die Ergebnisse solcher Untersuchungen? Die Deutsche Haut- und Allergiehilfe e.V. sprach mit Professor Dr. med. Dr. ès sci. Thomas Bieber, Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Universitätsklinikum Bonn, über klinische Arzneimittelprüfungen, wissenschaftliche Studien und eine neue Biobank.

Forschung für Neurodermitispatienten

Herr Professor Bieber, an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Bonn werden klinische Prüfungen durchgeführt, die die Zulassung von Arzneimitteln zum Ziel haben. Sie arbeiten also mit der Pharmaindustrie zusammen?

Professor Bieber: Jeder Arzneimittelhersteller, der ein neues Medikament auf den Markt bringen möchte, muss von den zuständigen Behörden eine Zulassung erhalten. Dafür sind klinische Prüfungen notwendig. Das heißt, in Zusammenarbeit mit mehreren nationalen und internationalen Kliniken (Europa, USA, Japan bzw. andere asiatische Länder) wird die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments geprüft.

An unserer Klinik werden zum Beispiel Arzneimittel gegen Neurodermitis, Schuppenflechte, Melanome oder Allergien auf ihre Zulassungsfähigkeit untersucht.

Wie wird die Qualität und Sicherheit einer Studie gewährleistet?

Professor Bieber: Die Aufsicht und die Verantwortung für die Studie liegen beim Auftraggeber, im Fall von Zulassungsprüfungen also beim Arzneimittelhersteller. Die rechtlichen Rahmenbedingungen sind jedoch von behördlicher Seite sehr streng geregelt. Die Behörden haben jederzeit das Recht, in die Kliniken zu gehen und den Stand der Studien zu überprüfen. So wird ein Höchstmaß an Sicherheit gewährleistet. *(Zu den Rahmenbedingungen siehe Kasten S. 21)*

Was haben Patienten davon, an einer Studie teilzunehmen – vor allem wenn sie in die Gruppe kommen, die nur ein Scheinmedikament, also ein Placebo, erhält?

Professor Bieber: Studienteilnehmer werden engmaschig betreut. Davon profitieren alle Patienten, auch diejenigen, die nur ein Placebo erhalten. Und

es gibt einen weiteren Vorteil: Patienten, denen das neue Medikament in der Studie gut geholfen hat, nehmen in der Regel an einer Nachfolgestudie teil, bei der die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments für ein oder zwei weitere Jahre beobachtet werden. Die teilnehmenden Patienten können so die Zeit überbrücken, bis das Medikament auf den Markt kommt. Diejenigen, die bei der Zulassungsstudie in der Vergleichsgruppe waren, dürfen ebenfalls an der Nachfolgestudie teilnehmen und das neue Medikament testen.

Werden auch Kinder in klinische Studien einbezogen?

Professor Bieber: Seit 2006 ist vorgeschrieben, dass ein Medikament, das für Kinder relevant ist, auch an Kindern getestet werden muss. Das gilt zum Beispiel für alle Medikamente gegen Neurodermitis.

Ist es schwierig, die Erlaubnis der Eltern dafür zu erhalten?

Professor Bieber: Bei Eltern, deren Kinder zum Beispiel an einer schweren Form der Neurodermitis leiden, treffen wir meist auf eine große Bereitschaft zur Teilnahme. Schließlich sind sie selbst an neuen, wirksamen Therapien interessiert. Natürlich klären wir darüber auf, dass die Sicherheit der Wirkstoffe bereits an Erwachsenen getestet wurde. Ab dem 12. Lebensjahr können Kinder übrigens selbst entscheiden, ob sie an einer Studie teilnehmen möchten. Auch wenn die Eltern zustimmen, kann das Kind ein Veto einlegen.

Von der ersten Wirksamkeitsprüfung einer neuen Substanz bis zur Zulassung als Arzneimittel ist es sicher ein weiter Weg ...

Professor Bieber: Bis ein Medikament zugelassen wird, muss es drei Kriterien erfüllen: einwandfreie Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit. In den Augen der Behörden ist die Sicherheit das oberste Gebot. Man darf Patienten im Rahmen einer klinischen Prüfung keinem hohen Risiko aussetzen. Werden bei der Erstanwendung am Menschen Auffälligkeiten oder Warnsignale etwa bei den Blutwerten festgestellt, so wird eine Warnung ausgesprochen. Gegebenenfalls wird die Studie zum Schutz der Probanden abgebrochen. Es kommt auch vor, dass eine Studie nicht weitergeführt wird, weil in der Zwischenauswertung zwischen Medikament und Placebo kein eindeutiger Unterschied in der Wirksamkeit nachweisbar ist.

Klinische Prüfungen sind Studien, die nach dem Arzneimittelgesetz durchgeführt werden und die Zulassung eines Arzneimittels zum Ziel haben.

Klinische Studien werden nicht nach dem Arzneimittelgesetz aus rein wissenschaftlichem Interesse durchgeführt.

Im allgemeinen Sprachgebrauch wird der Begriff „Studie“ auch für klinische Prüfungen verwendet.

Bevor ein Arzneimittelhersteller die klinische Prüfung eines Arzneimittels in Auftrag geben kann, benötigt er die Zustimmung zweier Behörden:

- Die Ethikkommission prüft die ethische Vertretbarkeit.
- Die Bundesoberbehörden prüfen grundsätzliche Fragen zur Patientensicherheit. Die Bundesoberbehörden setzen sich aus dem Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen zusammen.

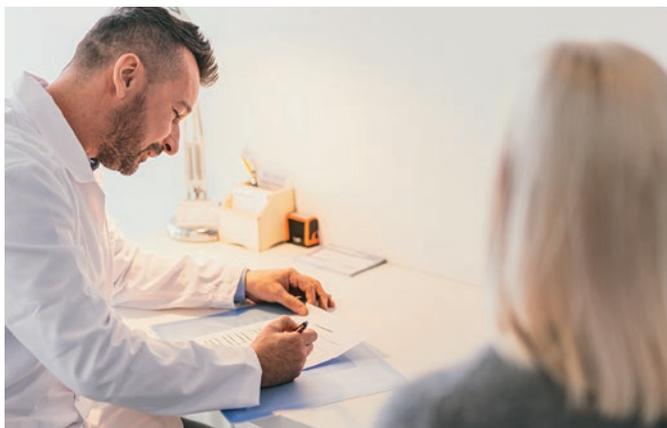
Wird ein Arzneimittel erstmals am Menschen erprobt (Proof of concept), dürfen in der Regel nur Erwachsene teilnehmen. Erst wenn man genügend Erfahrungen zur Sicherheit des Arzneimittels gesammelt hat, werden nach und nach Kinder in die Studie eingeschlossen. Dabei geht es vor allem darum, eine für Kinder geeignete Dosis einer Salbe, einer Creme oder einer Tablette herauszufinden.



Ein Komitee der zentralen Europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) entscheidet darüber, welches Studienprogramm bei Kindern durchgeführt wird.

Professor Thomas Bieber: „Bis ein Medikament zugelassen wird, muss es drei Kriterien erfüllen: einwandfreie Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit.“

Aus diesen Gründen ist es kein Wunder, dass die Entwicklung neuer Arzneimittel extrem teuer ist. In Abhängigkeit vom Medikament liegen die Kosten im Schnitt, grob geschätzt, bei einer halben Milliarde bis zu zwei Milliarden Euro. Von diesem Betrag machen klinische Studien den Löwenanteil mit über 60 Prozent aus. Der Zeitaufwand ist enorm. Zunächst werden die Studienteilnehmer rekrutiert, die bestimmte Kriterien erfüllen müssen. In eine Prüfung für ein starkes Medikament werden auch nur Patienten mit hohem Schweregrad einbezogen, leichte Medikamente werden an Patienten mit leichtem Schweregrad getestet. Die Teilnehmer werden sehr ausführlich aufgeklärt und während der Studie regelmäßig untersucht. Sie führen täglich Protokoll über ihr Befinden, eventuelle Nebenwirkungen usw. Heute erfolgt dies meist per Smartphone, was das ganze Prozedere für beide Seiten sehr vereinfacht. Sehr aufwendig ist oftmals die Bestimmung der sogenannten Endpoints, also vergleichbarer Kriterien zur Ausprägung der Erkrankung nach der Behandlung. Bei der Neurodermitis gibt es allein zur Bestimmung des Schweregrads drei verschiedene Skalen. Hinzu kommen Informationen zur Schlaflosigkeit, zum Juckreiz, zur Leistungsfähigkeit im Beruf, zur allgemeinen Lebensqualität. Die Auswertung dieser Daten dauert mehrere Monate.



Datenerfassung und -auswertung

Die Studienteilnehmer werden regelmäßig, in zuvor festgelegten zeitlichen Abständen, untersucht und dabei auch zu ihrer Lebensweise und dem Krankheitsverlauf befragt. Zudem müssen sie üblicherweise Tagebuch zu ihrem Gesundheitszustand führen bzw. Fragebögen ausfüllen. Heutzutage ist die Datenerhebung oft digital auf dem Smartphone möglich. Die Daten landen dann direkt zur Auswertung bei der Studienzentrale.

Die großen Pharmaunternehmen sind weltweit vertreten. Gelten Zulassungsregeln für Medikamente ebenfalls weltweit?

Professor Bieber: Große Pharmaunternehmen entwickeln neue Medikamente in der Regel global. Das heißt, sie führen die notwendigen Studien in Amerika, Europa und Japan gleichzeitig durch. Meist haben die Studien überall dasselbe Design. Die Behörden in den Ländern sind stets involviert, die Standards international festgelegt. Nach der International Conference on Harmonisation (ICH) sind die Regeln, die der Arzneimittelzulassung zugrunde liegen, in Amerika, Kanada, Europa, Südkorea und Japan sowie un-
längst auch in China bis auf Einzelheiten dieselben.

Die Phasen klinischer Studien

Die klinischen Studien vor der Zulassung eines Arzneimittels sind in mehrere Phasen unterteilt: Jedes neue Medikament muss die Phasen I bis III durchlaufen, ehe die Zulassungsbehörden es als sicher und wirksam ansehen.

Phase I: Erstanwendung am Menschen zur grundsätzlichen Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit eines neuen Wirkstoffs. Üblicherweise nehmen 10–50 gesunde, meist jüngere Testpersonen teil.

Phase II: Erstmalige Anwendung am Patienten zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und Bestimmung der Dosis. Je nach Erkrankung nehmen hundert bis zu mehrere hundert Patienten teil.

Phase III: Testung des Medikaments an mehreren hundert bis tausend Patienten mit dem Ziel der Zulassung für die Markteinführung. Phase-III-Studien werden immer doppelt gefahren, d. h., es laufen parallel zwei Studien unter exakt denselben Bedingungen.

Phase IV: In manchen Fällen weitere Sicherheits- und Wirkungsstudien nach Einführung des Medikaments. Im Rahmen der Anwendung in der täglichen Praxis werden bei einer breiten Masse von Patienten Daten zur langfristigen Verträglichkeit, zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und zur Lebensqualität gesammelt.

Gibt es an Ihrer Klinik neben Zulassungsprüfungen auch Studien mit rein wissenschaftlichem Hintergrund?

Professor Bieber: An unserer Klinik führen wir unter anderem auch epidemiologische Studien durch, die uns etwas über die Verbreitung von Krankheiten in der Bevölkerung verraten sollen. Zum Beispiel arbeiten wir an einem Register zur Neurodermitis. Das ist eine Datenbank, in der Informationen von mehreren hundert oder tausend Neurodermitis-Patienten gesammelt werden. Neben persönlichen Angaben zu Alter, Geschlecht oder Dauer der Erkrankung werden verschiedene Einflussfaktoren abgefragt wie: Wird die Erkrankung am Meer oder im Gebirge besser? Verändern sich die Symptome durch Arbeit oder Stress? Treibt der Patient Sport? Wie sieht die Ernährung aus? Unser Ziel ist es, die Neurodermitis besser zu verstehen.

Solche Studien werden heutzutage gerne mit einer Biobank gekoppelt. Patienten, die bereit dazu sind, spenden sogenanntes Biomaterial, also Blut, Hautproben oder Hautabstriche. Diese werden im Labor untersucht und die Ergebnisse in die Biobank eingespeist. Manchmal werden zusätzlich DNA-Analysen gemacht, Zellen oder Biomarker untersucht. Biomarker sind anhand von Blut- oder Gewebeproben messbare körpereigene Stoffe, die auf das Vorliegen einer Entzündung, einer Allergie oder bestimmte Mechanismen hinweisen. Aktuell ist die Universitätsklinik Bonn z. B. an der CK-CARE Studie beteiligt, zu der neben einem Patientenregister auch eine Biobank erstellt wird. (siehe Kasten rechts)

CK-Care Studie – die weltweit einzigartige Studie zum Verständnis der Neurodermitis



Die Kühne-Stiftung (kuehne-stiftung.org) unterstützt seit drei Jahren die sogenannte CK-Care Studie. Es handelt sich um das weltweit aufwendigste Register, gekoppelt mit einer Biobank, zur Erforschung der Neurodermitis.

Eingeschlossen sind Patienten vom Säugling bis zum Hochbetagten, alle Schweregrade der Neurodermitis und alle Behandlungsformen. Besonders wertvolle Informationen erhoffen sich die Forscher durch die Daten von Personen, die früher an Neurodermitis litten und seit längerer Zeit komplett beschwerdefrei sind. Das sind häufig Kinder ab dem 8. bis zum 10. Lebensjahr. Ein Ziel ist es, die Faktoren zu finden, die für das Verschwinden der Erkrankung bzw. ihrer Symptome verantwortlich sein könnten.

Die Studie wird an den Universitäten Bonn, Augsburg, Zürich, Sankt Gallen und Davos durchgeführt. Zurzeit sind 1.200 Patienten eingeschlossen. Weitere Studienteilnehmer sind willkommen.

Informationen zur Studie, dem Studienablauf und den beteiligten Studienzentren finden Sie unter: www.ck-care.ch



SZB Studienzentrum
Klinisches Studienzentrum
Dermatologie



UNIVERSITÄT **BONN**

**Sind Sie an schwerer Neurodermitis erkrankt?
Sind Sie interessiert, an einer klinischen Studie teilzunehmen?**

Wir suchen gegenwärtig Teilnehmer für eine klinische Studie, die an schwerer Atopischer Dermatitis erkrankt sind.

- Sie sind mindestens 18 Jahre alt.
- Ihr Arzt hat die Diagnose vor mindestens 1 Jahr bei Ihnen gestellt
- Mindestens 10% Ihrer Körperoberfläche sind betroffen
- Salben und Cremes wirken nicht ausreichend oder werden nicht vertragen
- Sie haben Erfahrungen mit der Behandlung mit Ciclosporin oder es bestehen Gründe, die gegen eine Behandlung mit Ciclosporin sprechen

Das zu prüfende Medikament ist für diese Erkrankung noch nicht zugelassen. Sie erhalten entweder das Medikament in unterschiedlicher Dosierung (80% Wahrscheinlichkeit) oder ein Scheinmedikament/Plazebo (20% Wahrscheinlichkeit) sowie für Ihre betroffenen Hautflächen eine Salbe. Weitere Medikamente sind nur im Rahmen einer Notfalltherapie vorgesehen. Die Studie ist verblindet. Das bedeutet, dass weder Sie noch Ihr Arzt wissen, welches Präparat Sie erhalten. Diese Studie dauert zwei Jahre.

Für geeignete Teilnehmer sind die studienbezogenen ärztlichen Untersuchungen, die Laborwertbestimmungen und die Behandlung mit dem Prüfpräparat kostenfrei. Fahrtkosten werden Ihnen erstattet.

*Haben Sie Interesse?
Rufen Sie uns an oder senden Sie uns eine E-Mail!*

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Klinisches Studienzentrum
Sigmund-Freud-Straße 25
53127 Bonn
0228 – 287 16811
Klin-studien.derm@ukbonn.de

Interesse an einer Studienteilnahme?

Wenn Sie an einer klinischen Studie teilnehmen möchten, können Sie z. B. Ihren Hautarzt nach Ansprechpartnern fragen oder sich auch bei den Studienzentralen der Universitätskliniken informieren. Häufig finden Sie einen Aufruf zur Studienteilnahme auf den Internetseiten der Kliniken.

Das klinische Studienzentrum der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie in Bonn sucht z. B. gegenwärtig Studienteilnehmer, die an schwerer Neurodermitis erkrankt sind. Weitere Informationen, auch zu den Voraussetzungen der Studienteilnahme, erhalten Sie auf der Internetseite www.dermatologie.uni-bonn.de oder per E-Mail-Anfrage: Klin-studien.derm@ukbonn.de