Ethik und regulatorisches Umfeld klinischer Prüfungen

Zentrum für Klinische Studien Leipzig

Dr. rer. nat. Peggy Houben

Qualitätsmanagement

Zentrum
für Klinische Studien
Leipzig

www.zks.uni-leipzig.de

Wozu klinische Studien?

- Ein Forscher verordnet einem Patienten mit Magengeschwür **grüne Chilischoten**. Das **Geschwür heilt ab**.
  - ✓ Der Forscher publiziert:
  - ✓ ***„Grüne Chilischoten heilen Magengeschwüre "***



- Der nächste Patient mit dieser Therapie **verstirbt**.
- Der Forscher publiziert: ***„Eine genauere Studie hat ergeben, dass grüne Chilischoten in 50% der Fälle Magengeschwüre heilen"***

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Wozu klinische Studien?

„Aufgrund von*

- ***unsicherem Wissen*** über ***Krankheitsverlauf*** und
- den üblichen ***großen Unterschiede*** bei ***biologischen Abläufen***, ist es oft ***schwierig***, auf der Grundlage von ***unkontrollierten klinischen Beobachtungen*** zu sagen,
- ob eine neue Behandlung einen ***Unterschied*** im Ergebnis gemacht hat, und wenn,
- was die ***Größenordnung*** ist.“

** Friedman et al. Fundamentals of clinical trials*

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Medizinische Volksweisheiten



- Gemahlenes Horn vom Nashorn steigert die Potenz
- Johanniskraut hilft gegen Depression
- Baldrian ist gut gegen Schlafstörungen



Welche dieser Volksweisheiten glauben Sie und warum?



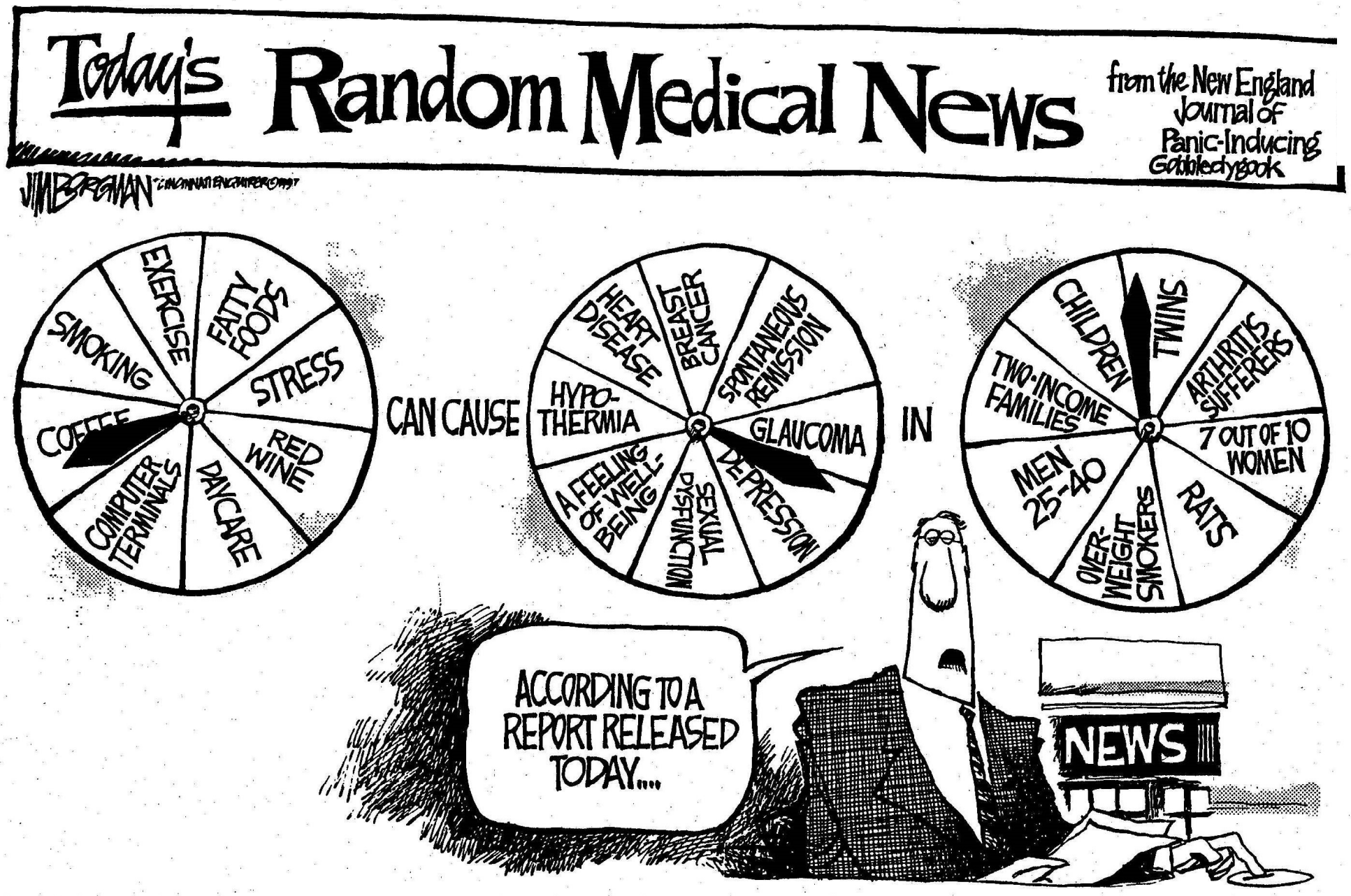
© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Probleme der Einzelfallbetrachtung

„Mein Opa hat geraucht wie ein Schlot und ist 85 Jahre alt geworden.“

- **Variabilität** beim Menschen ist hoch
  - Hohe Variabilität bei einem Menschen (**Intra-**)
  - Sehr hohe Variabilität zwischen Menschen (**Inter-**)
- Eigener **Erfahrungshorizont** ist klein und verzerrt
- **Annahmen** bestätigen sich selber
- **Intuition** führt zur falschen Einschätzung von Wahrscheinlichkeiten
- ....

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig



Reprinted with Special Permission of King Features Syndicate.

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

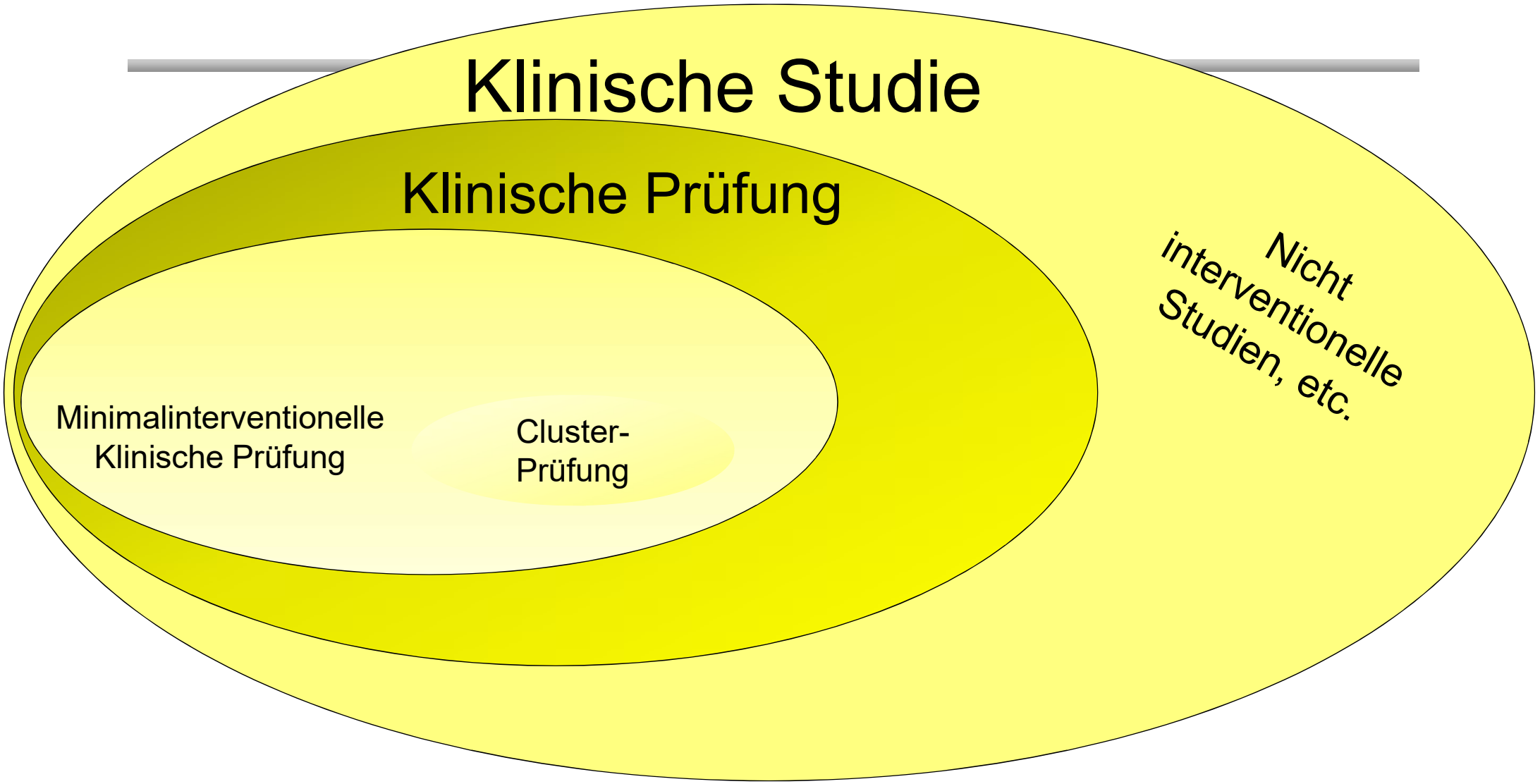
Was ist eine klinische Prüfung?

"A clinical trial is a **prospective** study comparing the **effect and value of intervention(s)** against a **control** in **human beings**."

Friedman et al., Fundamentals of clinical trials

- **Prospektiv**
- **Intervention:**
  - Arzneimittel,
  - Medizinprodukt,
  - andere diagnostische, prophylaktische oder therapeutische Prozedur
- **Kontrolle:** Standardtherapie, Placebo, keine Intervention
- Einsatz bei Menschen: **Sicherheit, Wirksamkeit, ethische Aspekte**

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig


Klinische Studie
Klinische Prüfung
Minimalinterventionelle Klinische Prüfung
Cluster-Prüfung
Nicht interventionelle Studien, etc.

Klinische Studie Verordnung (EU) 536/2014

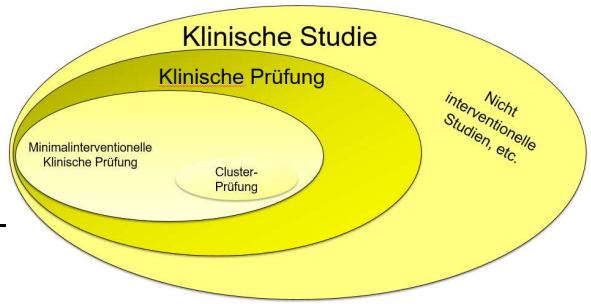
- jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,

  a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmako-dynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen [Wirksamkeit],

  b) jegliche Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen [Sicherheit] oder

  c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen

- mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser Arzneimittel festzustellen



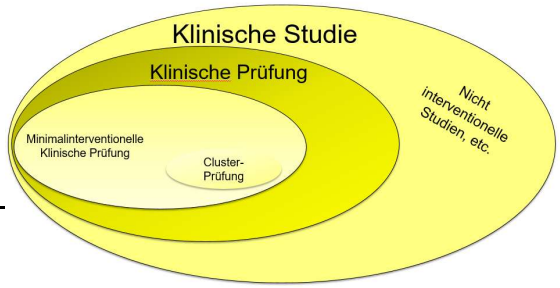
Klinische Prüfung Verordnung (EU) 536/2014

Klinische Prüfung ist eine klinische Studie, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt:

a) Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungs-strategie zugewiesen, *die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht*

b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder

c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen



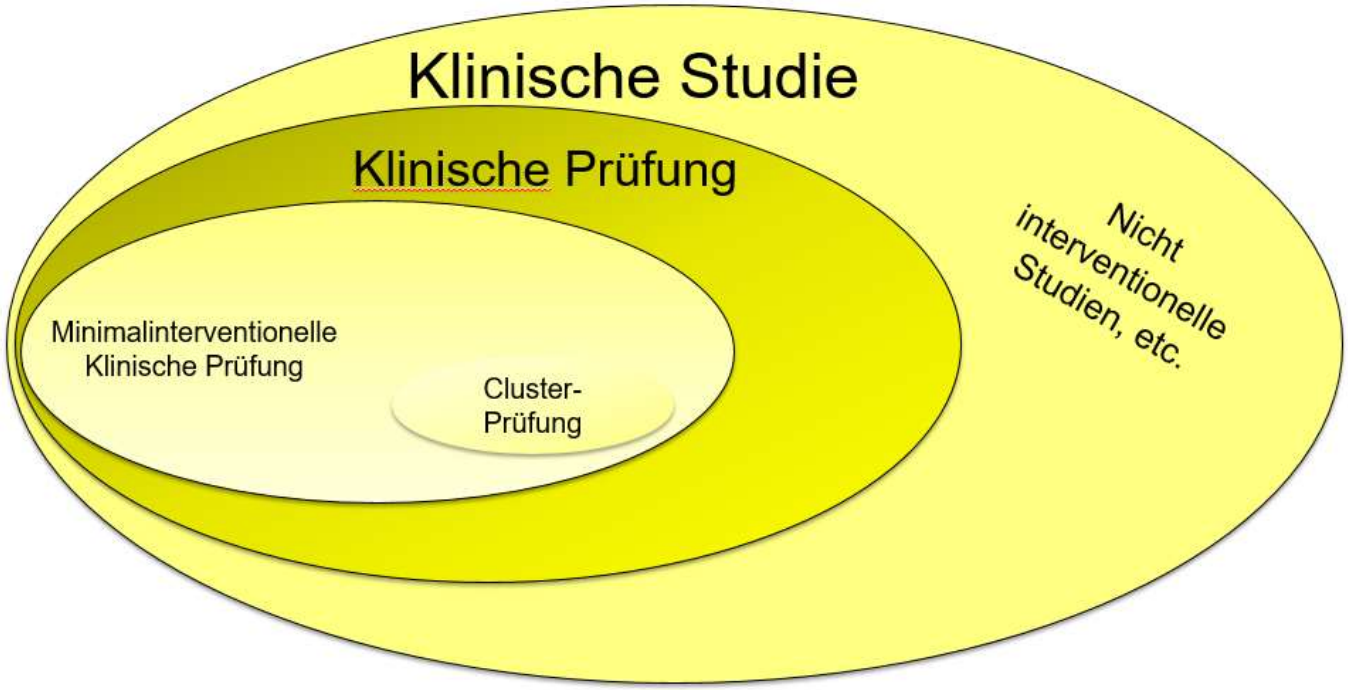
„Klinische Prüfung“ mit Arzneimitteln

Nutzen-Risiko	**Klinische Prüfung Phase I**	▪ erster Anwendung am Menschen, i.d.R. gesunde **Probanden** ▪ Pharmakologie und Verträglichkeit
Nachweis	**Klinische Prüfung Phase II**	▪ **Erste Anwendung am Patienten** ▪ Proof of principle - therapeutischer Nutzen ▪ Pharmakologie/Dosisfindung ▪ Sicherheit
Nachweis	**Klinische Prüfung Phase III**	▪ **Wirksamkeit im kontrollierten Vergleich** (vs. Standard/Placebo) ▪ Sicherheit
Bestätigung	**Klinische Prüfung Phase IV**	▪ Langfristige Endpunkte (Mortalität) ▪ Sicherheit ▪ Optimierung (vor allem prüfer-initiiert - IITs)

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Nichtinterventionelle Studie Artikel 2 Abs. 2 Nr. 4

Nichtinterventionelle Studie ist eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist.



Nicht-interventionelle Studien (NIS)

Arzneimittelgesetz §4 (23)

…

Nicht-interventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; **dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis;** soweit es sich um ein **zulassungspflichtiges Arzneimittel** handelt.

NUR BEOBACHTUNG!



© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Grundbegriffe

STUDIENTYPEN - STUDIENDESIGNS

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Studientypen

Wie lassen sich Studien unterscheiden?

z.B.: Klassifizierung von Studien durch ***Begriffspaare***:

Beobachtung	oder	**Experiment**
Retrospektiv	oder	**Prospektiv**
Kontrolliert	oder	**Unkontrolliert**

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Beobachtung vs. Experiment

Beobachtung

- keine Intervention
- Eigenschaften werden beobachtet und dokumentiert (z.B. Körpergröße, Ausprägung von Symptomen)
- keine Schlussfolgerungen auf kausale Zusammenhänge möglich (Was ist Ursache, was ist Wirkung)



Experiment

- Intervention (z.B. neue Therapie)
- Eigenschaften werden zugewiesen (z.B. neue Therapie), andere Eigenschaften werden beobachtet und dokumentiert
- Schlussfolgerungen auf kausale Zusammenhänge prinzipiell möglich



© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Retrospektiv vs. Prospektiv

Retrospektiv

= Zeitlich zurückschauend

- Daten liegen bei Beginn der Studie bereits vor
- Eingeschränkte Kontrollen von möglichen Störgrößen
- Wird in der Praxis (fälschlicherweise) häufig ohne Versuchsplanung durchgeführt

Prospektiv

= Zeitlich nach vorn schauend

- Daten entstehen nach Beginn der Studie
- Mögliche Störgrößen können kontrolliert werden
- Erfordert Versuchsplanung: Studienprotokoll



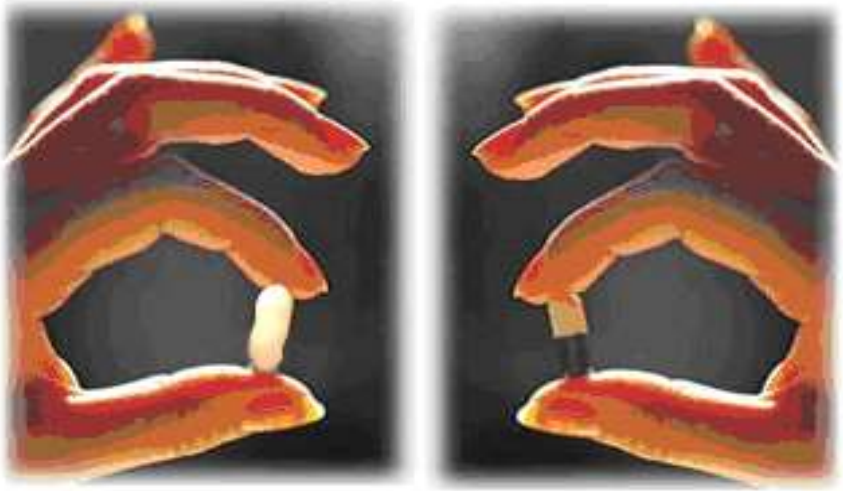
© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Kontrolliert vs. unkontrolliert

Kontrolliert

Experimentell:

- Kontrollgruppe
- in der Regel randomisiert
- kausale Zusammenhänge



Nicht kontrolliert

Experimentell

- Pilotstudien zur Prüfung der Machbarkeit und Hypothesen-generierung
- Verträglichkeits- und Kinetikstudien der Phase I
- Schlussfolgerungen auf kausale Zusammenhänge sind nur bedingt möglich

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Nachweis der Kausalität

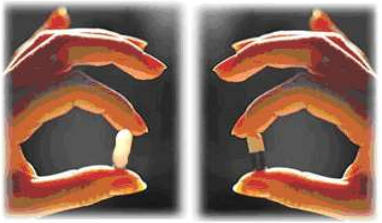
d.h. Zusammenhang zwischen Intervention und Beobachtung

- Erfordert **experimentelle Studie**
  - d.h. prospektiv mit Intervention





- Erfordert **Kontrollgruppe**
  - ohne die zu untersuchende Intervention
  - sonst gleiche Ausgangsbedingungen
  - sonst gleiche Einflussgrößen und
  - gleiche Messbedingungen

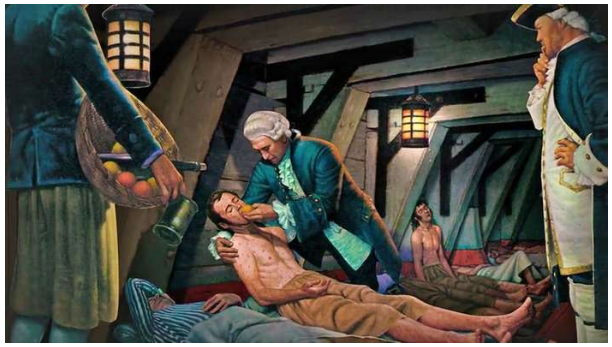


© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Methodik klinischer Studien

Erste kontrollierte Studien

- **James Lind,** Schiffsarzt auf der ***Salisbury*** *(1747)*



- Behandlung von **12 Matrosen mit Skorbut** mit 6 verschiedenen Therapien über je eine Woche

  - Meerwasser - Kontrollgruppe
  - Cider
  - Mundspülung mit Vitriol (Sulfate der Metalle Kupfer, Eisen und Zink)
  - Essig
  - Knoblauch-Senf-Meerrettich-Paste
  - 2 Orangen + 1 Zitrone

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Methodik klinischer Studien

Erste kontrollierte Studien

Ergebnisse:

- 2 Matrosen mit Cider:

  ⇨ leichte Verbesserung

- 2 Matrosen mit Zitrusfrüchten:

  ⇨1 wieder einsatzfähig

  ⇨1 soweit erholt, dass er die anderen Kranken pflegen kann

  - *Beginn der Vitaminforschung*
  - *erste publizierte Vergleichforschung mit klarer Hypothese (1753)*
  - *Einsatz einer Kontrollbehandlung*

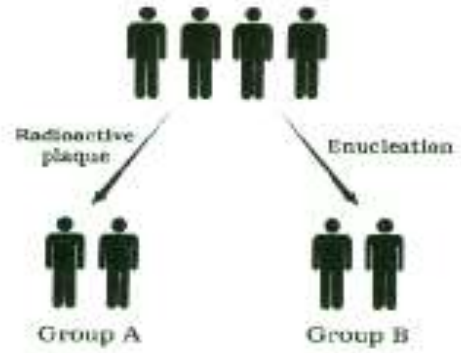
- James Cook nutzt 1773 auf seiner dritten Expedition dieses Wissen und führt Sauerkraut und Zitronen mit
- „Lime Juicers“ Bezeichnung für englische Matrosen

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Vergleichbarkeit

Sicherung der Vergleichbarkeit von experimenteller Gruppe und Kontrollgruppe durch Randomisation

Zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der Behandlungsgruppen (Randomisation)





© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Beobachtungsgleichheit

Verblindung

= Unwissenheit über die tatsächliche Behandlung

- **einfachblind**: der Patient weiß nicht, welche der alternativen Behandlungen er erhält
- **doppelblind**: Patient und Arzt wissen nicht, welche Behandlung der Patient erhält

- **Zweck der Verblindung**
  - **Beobachtungsgleichheit** (Schutz vor unbewusster Bevorzugung einer Behandlung in der Beurteilung)
  - Schutz vor absichtlicher Bevorzugung einer Behandlung in der Beurteilung

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Methodik klinischer Studien

Kontrollierte Doppelblindstudien

A CLINICAL TRIAL OF SANOCRYSIN IN PULMONARY TUBERCULOSIS[1]

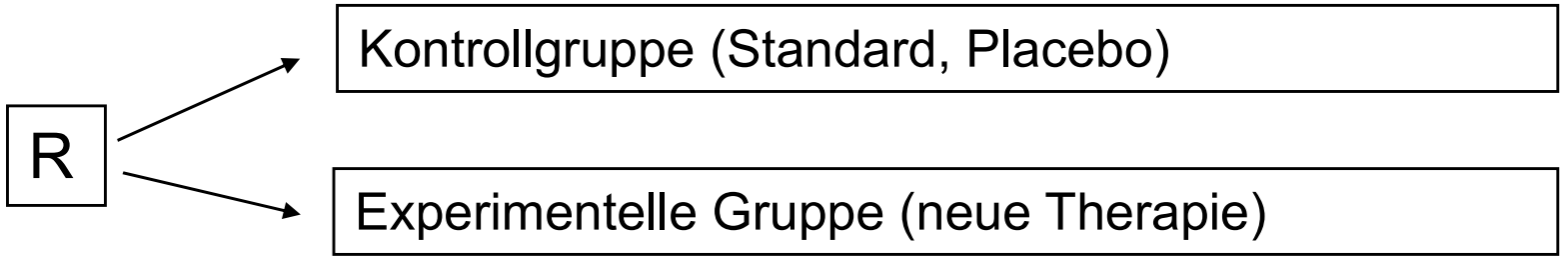
J. BURNS AMBERSON, JR., B. T. McMAHON AND MAX PINNER

Obviously, the matching could not be precise, but it was as close as possible, each patient having previously been studied independently by two of us. Then, by a flip of the coin, one group became identified as group I (sanocrysin-treated) and the other as group II (control). The members of the separate groups were known only to the nurse in charge of the ward and to two of us. The patients themselves were not aware of any distinction in the treatment administered.

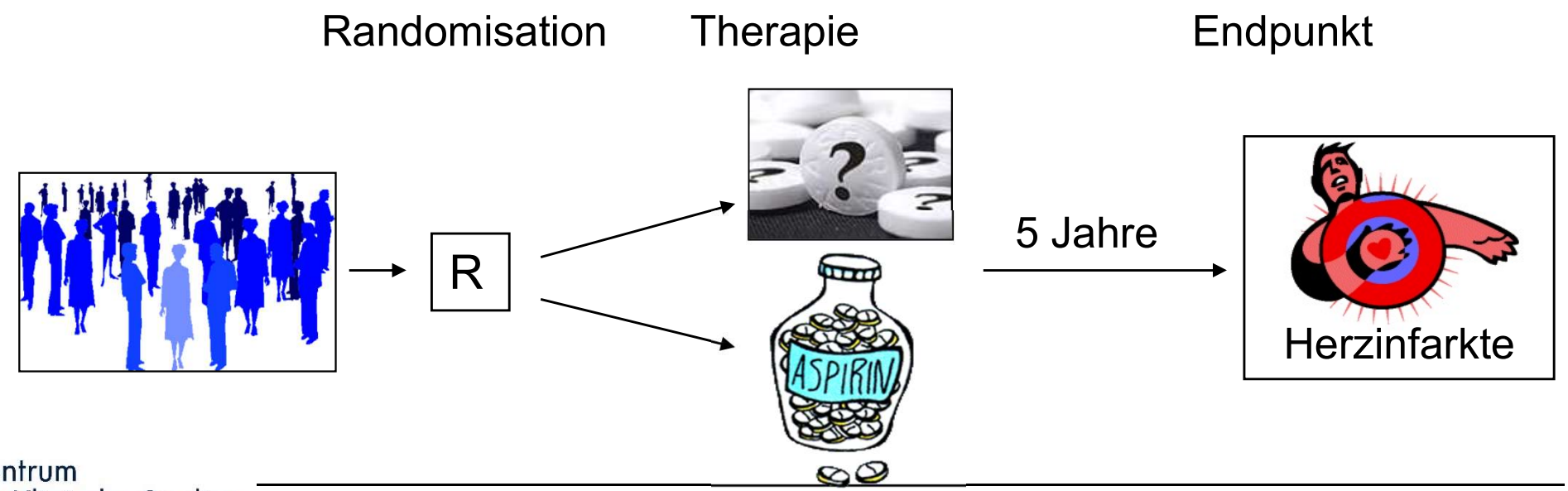
Amberson JB, McMahon BT, Pinner M. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. American Review of Tuberculosis **1931**;24:401-35

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Parallelgruppendesign



Beispiel: Physician Health Study (1989)



© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Interventionell – Prospektiv

Nicht-kontrolliert

- Pharmakokinetik und –dynamik
- Verträglichkeit
- Pilotstudien zur Machbarkeit und Hypothesengenerierung
- Schlussfolgerungen auf kausale Zusammenhänge sind nur bedingt möglich

Kontrolliert

- i. d. R. randomisiert
- offen, einfach-, doppelblind
- grundsätzlich Schluss-folgerungen auf kausale Zusammenhänge möglich

Nicht-Interventionell

- Prospektiv oder retrospektiv

Kontrolliert

- retrospektiv (z. B. Fall-Kontroll-Studie)
- prospektiv (z. B. Kohortenstudie mit Kontrolle)

Nicht-kontrolliert

- Fallsammlungen,
- Anwendungsbeobachtungen
- Spezialfall: Registerdaten, Kompletterfassung

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Geschichte klinischer Studien

Die Entwicklung forschungsethischer Leitlinien ist die Reaktion auf besonders schwere Fälle des Forschungsmissbrauchs.



© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Geschichte klinischer Studien

USA : 1937/38 Sulfanilamid Elixir - Erkältungsmittel

- hoch wirksam gegen Streptokokken (Kindbettfieber, Meningitis, Pneumonie, Tonsillitis, Sepsis) und sicher in Tablettenform
- als Lösung enthält das Medikament aber Diethylen-Glykol als Lösungsmittel - ein hochwirksames Gift
- ca. 100 Personen, viele davon Kinder, sterben
- Firma handelte nicht strafbar, da Toxizitätstestung gesetzlich nicht vorgeschrieben war

- **1938 Federal Food, Drug and Cosmetics Act tritt in Kraft** - Sicherheitsnachweis (Toxizitätsprüfung) eines Medikamentes vor Markteinführung notwendig
- verstärkt den Einfluss der Food and Drug Administration (FDA)

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Geschichte klinischer Studien

Nürnberger Prozesse Dezember 1946

angeklagt:

23 Ärzte und Vertreter des NS-Gesundheitswesens

Kriegsverbrechen, Verbrechen gegen die Menschlichkeit, Verschwörung

7 Todesstrafen,

7 lebenslängliche Haftstrafen,

2 kürzere Haftstrafen,

7 Freisprüche



© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Der Nürnberger Kodex 1947

Stellungnahme des I. Amerikanischen Militärgerichtshofes über „zulässige medizinische Versuche“

Basis aller Ethik-Kodizes für Experimente an Menschen

1. **„Die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson ist unbedingt erforderlich.“ …**

Die betreffende Person:

- ist im juristischen Sinne fähig, ihre Einwilligung zu geben;
- ist in der Lage, unbeeinflusst durch Gewalt, Betrug, List, Druck, Vortäuschung oder irgendeine andere Form der Überredung oder des Zwanges, von ihrem Urteilsvermögen Gebrauch zu machen;
- ist über das betreffende Gebiet in seinen Einzelheiten hinreichend informiert und versteht dieses, um eine verständige und informierte Entscheidung treffen zu können.

➢ **Dies setzt Aufklärung über die klinische Prüfung unbedingt voraus.**

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Der Nürnberger Kodex 1947

Stellungnahme des I. Amerikanischen Militärgerichtshofes über „zulässige medizinische Versuche“

- **Ergebnisse zum Wohl der Gesellschaft** sind zu erwarten und können nicht durch andere Forschungsmittel oder Methoden erlangt werden. Versuch darf seiner Natur nach nicht willkürlich oder überflüssig sein.
- Versuchsplanung auf **Basis** von **Tierversuchen** und **Grundlagen-forschung**
- **Vermeidung** von **Leid** und **Verletzung**
- **Tod und Behinderung** müssen **außerhalb der Erwartung** liegen, es sei denn im ärztlichen Selbstversuch
- stets **positive Nutzen-Risiko-Bewertung**
- Der Versuch darf nur von **wissenschaftlich qualifizierten Personen** durchgeführt werden.
- **Jederzeit Beendigung** durch Patienten bzw. Versuchsleiter

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Entwicklung forschungsethischer Leitlinien

Tuskegee-Syphilis-Studie

- ab 1932 in der Gegend von Tuskegee, Alabama durchgeführt
- Langzeitbeobachtungsstudie des US Public Health Service zu unbehandelter Syphilis
- 399 afro-amerikanische *sharecroppers* – eine Art von Land-Pächtern – nahmen an der Studie teil

  ➔ Keine informierte Einwilligung
  ➔ Keine Information über Syphilis-Diagnose
  ➔ Kein Abbruch, als wirksame Syphilis-Medikamente erhältlich waren (Penicillin 1947)



- Versuch seit 1965 durch Peter Buxtun die Studie zu stoppen.
- 1972 Artikel im Washington Star - danach Studienstopp (74 Überlebende)

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Entwicklung forschungsethischer Leitlinien

Brooklyn Jewish Chronic Disease Hospital 1963

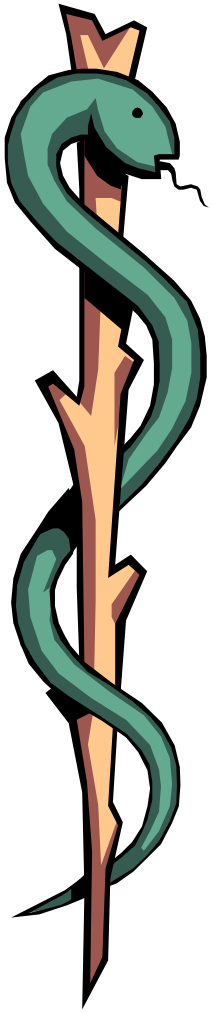
- ***Injektion lebender Krebszellen*** in 22 ältere Patienten, die an ***chronischen Erkrankungen*** litten, um evtl. Abstoßungsreaktion zu beobachten, die es bei gesunden Probanden gab
- ***Patienten wurden nicht aufgeklärt***, um sie „nicht zu beunruhigen“, da man annahm, dass die Zellen sowieso abgestoßen werden würden

FOLGEN:

⇨ Einsatz von **Ethik-Kommissionen** bzw. **Institutional Review Boards (USA)**
⇨ Verabschiedung der **Deklaration von Helsinki 1964**

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Deklaration von Helsinki



Welt-Ärzte-Bund 1964, Helsinki

Ethische Prinzipien für klinische Forschung am Menschen

wichtigstes Dokument ärztlicher Standesauffassung zur medizinischen Forschung am Menschen

völkerrechtlich nicht verbindlich, aber erheblicher Einfluss auf ärztliche Ethik und auf nationale Regelungen zur medizinischen Forschung am Menschen

Aktuelle Version

64. Generalversammlung Fortaleza, Brazil, October 2013

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Deklaration von Helsinki

Versionen der DoH

verabschiedet auf den Generalversammlungen des Weltärztebundes

18. Generalversammlung in Helsinki 1964

29. Generalversammlung in Tokio 1975

35. Generalversammlung in Venedig 1983

41. Generalversammlung in Hong Kong 1989

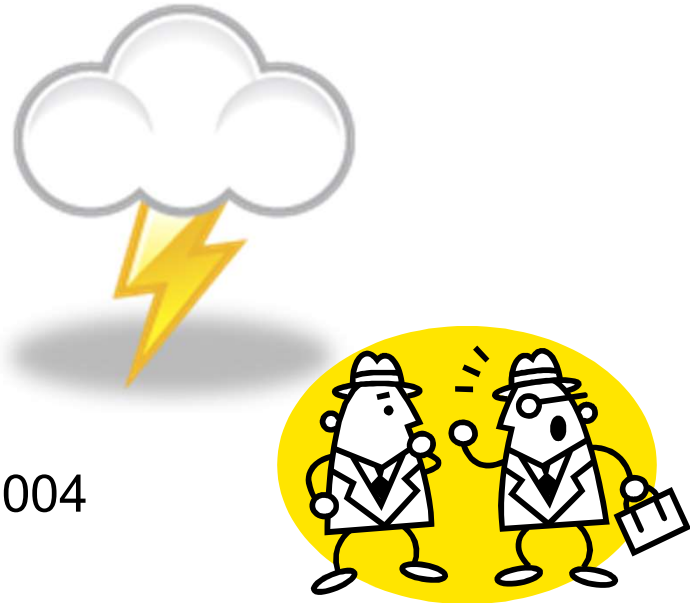
48. Generalversammlung in Somerset West 1996

52. Generalversammlung in Edinburgh 2000

„Notes of Clarification“ Washington 2002 and Tokio 2004

59. Generalversammlung in Seoul 2008

64. Generalversammlung in Fortaleza, Brasilien, Oktober 2013



© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Deklaration von Helsinki
Schwerpunkte

- Recht und Sicherheit des Individuums steht über dem Wissensgewinn.
- Der Arzt ist verantwortlich für den Schutz der Gesundheit, Würde, Selbstbestimmung und Vertraulichkeit der Daten des Patienten.
- Positive Nutzen-Risiko-Abwägung
- Schriftliche Studienplanung
- Informierte Zustimmung des Patienten
- Einsatz von Ethikkommissionen, welche qualifiziert sind und transparent arbeiten.
- …

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Deklaration von Helsinki
Schwerpunkte

- …
- Begründeter Einsatz von Placebo
- Zugang zur Prüfmedikation nach Ende der Studie, wenn Therapie vorteilhaft
- Entschädigung der Prüfungsteilnehmer bei Schäden im Verlauf der klinischen Studie
- Registrierung der klinischen Studien zur Erhöhung der Transparenz

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Gesetze/Richtlinien Klinischer Studien

Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes

Stellt ethische Grundsätze zur medizinischen Forschung am Menschen dar.

Technische Vorgaben zur Umsetzung dieser ethischen Grundsätze findet man in

Good Clinical Practice

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Good Clinical Practice – Geschichte

1977
Einführung von **GCP** in den **USA**

1986 bis **1990**
wurden in einzelnen Ländern Richtlinien zu GCP erarbeitet

1989
Empfehlungen der Europäischen Gemeinschaft zur GCP

1990
Gründung
International Conference on Harmonisation (ICH)
of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

seit 2015:
International **Council** for **H**armonisation (ICH)

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 December 2016
EMA/CHMP/ICH/135/1995
Committee for Human Medicinal Products

Guideline for good clinical practice E6(R2)

Step 5

Adopted by CHMP for release for consultation	23 July 2015
Start of public consultation	4 August 2015
End of consultation (deadline for comments)	3 February 2016
Final adoption by CHMP	15 December 2016
Date for coming into effect	14 June 2017

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Good Clinical Practice

Einführung ICH-GCP

Die Gute Klinische Praxis (GCP, *Good Clinical Practice*) ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher **Standard** für **Planung, Durchführung, Dokumentation** und **Berichterstattung** von **klinischen Prüfungen am Menschen**.

Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die **Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer** gemäß der Deklaration von Helsinki **geschützt** werden und die bei der klinischen Prüfung **erhobenen Daten glaubwürdig** sind.

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Good Clinical Practice – Einführung

Die Leitlinie wurde unter Berücksichtigung der bestehenden guten klinischen Praktiken der EU, Japans und der USA sowie Australiens, Kanadas, Nordeuropas und der Weltgesundheitsorganisation (WHO, *World Health Organization)* entwickelt.

Diese Leitlinie sollte bei der Erhebung klinischer Prüfungsdaten, die zur Vorlage bei
Zulassungsbehörden vorgesehen sind, eingehalten werden.

Die in dieser Leitlinie aufgestellten Grundsätze können auch auf andere klinische Untersuchungen angewandt werden, die sich auf die Sicherheit und das Wohl von Menschen auswirken können.

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Grundsätze ICH-GCP

Basis ist die Deklaration von Helsinki

(2.1) **Ethische Grundsätze** entsprechend der **Deklaration von Helsinki** und der Guten Klinischen Praxis

(2.2) **Risiko-Nutzen Abwägung** (Vorteile müssen die Risiken rechtfertigen)

(2.3) **Rechte, Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer** … oberste Priorität und Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.

(2.4) **präklinische und klinische Informationen** zu einem Prüfpräparat sollten die vorgeschlagene klinische Prüfung hinreichend stützen

(2.5) Klinische Prüfungen wissenschaftlich fundiert und mit klar **formulierten, detaillierten Prüfplan**

(2.6) Durchführung der klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit **Prüfplan**, dieser muss durch **Ethik-Kommission zustimmend bewertet** werden

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Grundsätze ICH-GCP

(2.7) **medizinische Versorgung** der Prüfungsteilnehmer … immer von **qualifizierten Arzt** oder gegebenenfalls Zahnarzt verantwortet

(2.8) an der **Durchführung einer klinischen Prüfung beteiligte Person** sollte für die Ausführung ihrer jeweiligen Aufgabe(n) **qualifiziert** sein

(2.9) **vor der Teilnahme** an einer klinischen Prüfung sollte von jedem **Prüfungsteilnehmer** eine **freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung** nach **vorheriger Aufklärung** eingeholt werden

(2.10) alle **klinischen Prüfungsdaten** so aufgezeichnet, behandelt und aufbewahrt, dass korrekte Berichterstattung, Interpretation und Überprüfung möglich gilt für alle Dokumente, auf die sich diese Richtlinie bezieht, unabhängig vom verwendeten Medium

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Grundsätze ICH-GCP

(2.11) **vertrauliche Behandlung der Aufzeichnungen**, sollte gewährleistet sein – Regelungen zum **Schutz der Privatsphäre** und zur **Wahrung der Vertraulichkeit** gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen einhalten

(2.12) **Herstellung, Handhabung** und **Lagerung der Prüfpräparate** gemäß der **Guten Herstellungspraxis** (GMP*, Good Manufacturing Practice*). Sie sollten gemäß dem **genehmigten Prüfplan** angewendet werden.

(2.13) **Systeme** mit Maßnahmen, die die **Qualität** jedes Aspektes der klinischen Prüfung **gewährleisten**

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Good Clinical Practice



Inhalt ICH-GCP

1. Glossar
2. Die ICH-Grundsätze der guten klinischen Praxis
3. Unabhängige Ethik-Kommission
4. Prüfer
5. Sponsor (Monitoring/Audits)
6. Prüfplan und Prüfplanänderungen
7. Prüferinformation
8. Essentielle Dokumente für die Durchführung einer klinischen Prüfung

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Geschichte klinischer Studien

Contergan®/Thalidomid Skandal

- 1956 - Entdeckung von Thalidomid
- 1957 - Zulassung als gut verträgliches Schlafmittel – da letale Dosis im Vergleich zu anderen Präparaten praktisch kaum zu erreichen war
- 1961 - Rücknahme wegen schwerer Nebenwirkungen
- Wirkung des Medikamentes in der Schwangerschaft wurde nicht untersucht

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Geschichte klinischer Studien

Contergan®/Thalidomid Skandal

- Missbildungen bei Einnahme des Wirkstoffes in der 6.-8. Schwangerschaftswoche
- seit 1958 ca. 10000 Kinder mit Missbildungen und 4000 mit geistigen Behinderungen
- Heute: hochwirksam durch Antiangiogenese bei der Behandlung von Lepra, Rheuma, AIDS, Karposi-Sarkom, Plasmozytom etc.
- Abgabe nur unter größten Sicherheitsvorkehrungen und nach entsprechender Aufklärung der Patienten

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Geschichte klinischer Studien

Contergan®/Thalidomid Konsequenzen

- **1962 USA Kefauver-Harris Drug Amendment**
  - Weltweit die erste Gesetzgebung, die den **Nachweis der Wirksamkeit** verlangte und
  - Anforderung an **Sicherheits-/Verträglichkeits-Nachweis** erhöhte
- 1966 Retrospektive Evaluierung aller zugelassenen Medikamente auf die Wirksamkeit hin (ca. 4000 Medikamente aus der Zeit von 1938 bis 1962)
- FDA fordert „**substantial evidence**“ in Form adäquater, kontrollierter klinischer Studien vor Zulassung eines Medikamentes

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Gesetze/Richtlinien für Klinische Studien

Deutschland Konsequenzen aus Thalidomid-Skandal:

1976-1978 Reform Arzneimittelgesetz

- *1961 bis 1976 erstes AMG: Nur Registrierung von Arzneimitteln im Wesentlichen nach Qualität. Ab 1978 Zulassungsverfahrungen für Arzneimittel auf Basis von Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweisen (klinische Prüfungen)*
- *1975 Gründung Institut für Arzneimittel am BGA daraus entsteht ab 1994 u.a. das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)*

1993 Ärztliche Berufsordnung

- Beratung durch Ethikkommissionen bei Forschung am Menschen zwingend vorgeschrieben

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Gesetze/Richtlinien für Klinische Studien

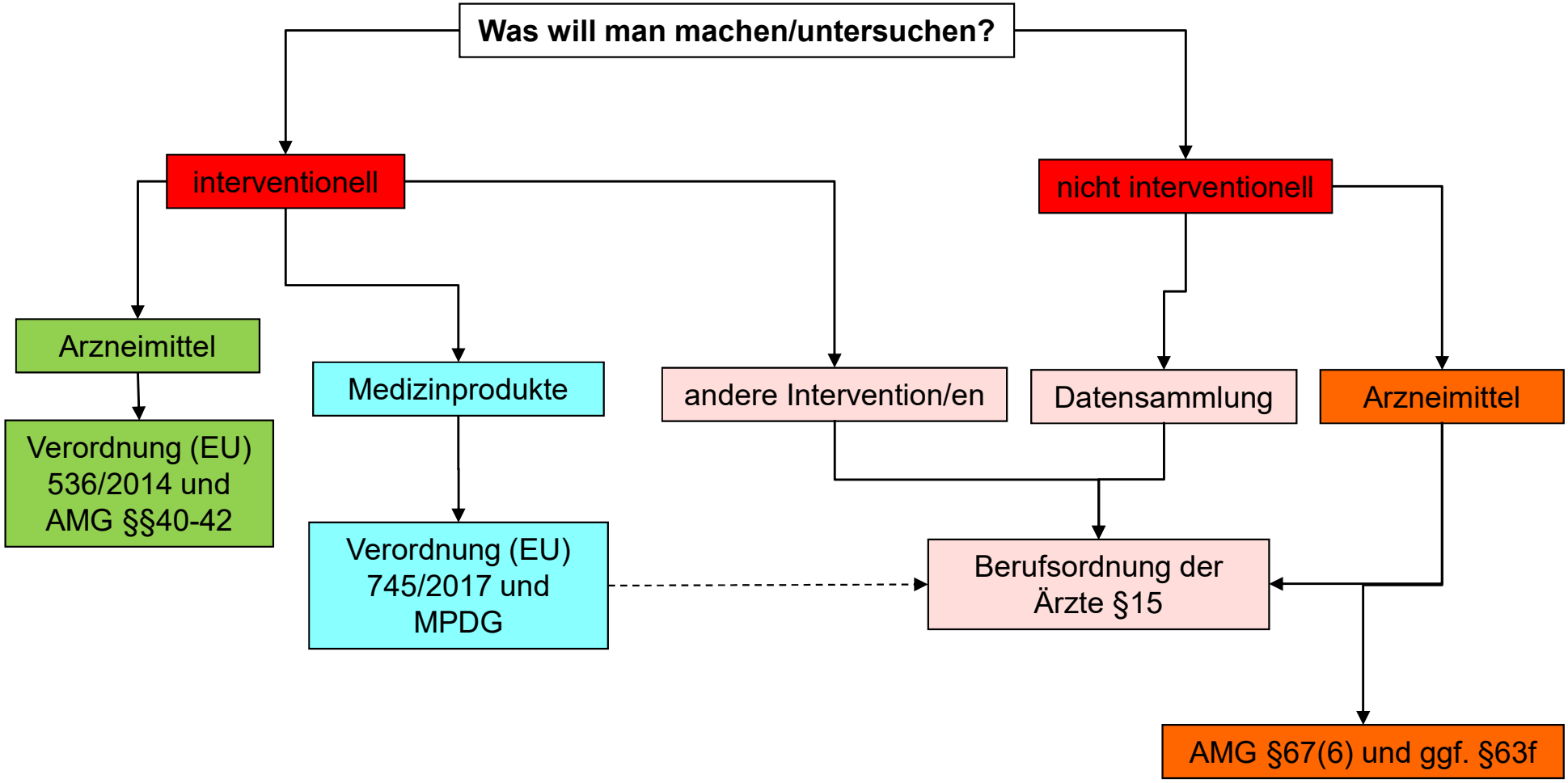
Ethik-Kommission

- Ethische Beratung/Einschätzung Klinischer Studien/ medizinischer Forschungsvorhaben am bzw. mit Menschen
- Kontrolle ob Forderungen d. Deklaration von Helsinki erfüllt
- Interdisziplinäre Zusammensetzung (Fachleute und Laien)

- Überprüfung der Anträge/Projektpläne/Prüfpläne etc.
  - Formale Kriterien
  - Schutz der Versuchspersonen
  - Plausibilität

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Regulatorische Rahmenbedingungen klinischer Studien



© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

REGULATORISCHE RAHMENBEDINGUNGEN KLINISCHER STUDIEN

Nürnberger Kodex 1947
Stellungnahme des I. Amerikanischen Militärgerichtshofes über „zulässige medizinische Versuche“
Basis aller Ethik Kodizes

Deklaration von Helsinki
Aktuelle Fassung 2013

ICH Guideline E6 Good Clinical Practice
aktuelle Fassung 2017
International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of **Pharmaceuticals** for Human Use

ISO 14155: 2020

Clinical investigation of **medical devices** for human subjects - **Good Clinical Practice**

EU-Gesetzgebung:
Clinical Trials Regulation
seit Januar 2022

EU-Gesetzgebung:
Medical Device Regulation
seit Mai 2021

Nationale Gesetzgebung
Änderungen AMG etc.

Nationale Gesetzgebung
Medizinproduktedurchführungsgesetz

Gesetzgebung in Europa



Guidelines = Empfehlungen
Definieren Standards, sind gesetzlich nicht bindend

EU- Directives = Richtlinien
Definieren bindendes Recht, müssen von den Mitgliedsstaaten umgesetzt werden

EU-Regulations = Verordnung
Bilden unmittelbar geltendes Recht für alle Mitgliedstaaten

Nationale Gesetze in jedem EU-Mitgliedstaat



Gesetzgebung in Europa

ICH Guideline E6

Richtlinie 2001/20 EG

seit 2004 Arzneimittelgesetz/GCP-Verordnung

Gilt noch bis Ende 2024

EU Verordnung 536/2014

Gilt seit Januar 2022



Zentrum für Klinische Studien Leipzig

Ärztliche Berufsordnung

Die Berufsordnung für Ärzte wird als **Musterberufsordnung** vom Deutschen Ärztetag verabschiedet und in den einzelnen Landesärztekammern umgesetzt.





© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Ärztliche Berufsordnung

§ 15 Berufsordnung fordert die **Beratung** des Arztes durch eine **Ethik-Kommission** vor der Durchführung eines **Forschungs-vorhabens am Menschen**

*„ Der Arzt, der sich an einem **Forschungsvorhaben** beteiligt, bei dem in die **psychische und/oder körperliche Integrität** eines Menschen **eingegriffen** oder **Körpermaterialien** oder **Daten verwendet** werden, die sich einem **bestimmten Menschen zuordnen** lassen, muss sicherstellen, dass **vor der Durchführung** des Forschungsvorhabens **eine Beratung erfolgt**, …die von einer bei der **zuständigen** Ärztekammer gebildeten **Ethik-Kommission** oder von einer anderen, nach Landesrecht gebildeten unabhängigen und interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission durchgeführt wird. …“.*

Sächs. Berufsordnung

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten





© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Zusammenfassung rechtliche Voraussetzungen für klinische Prüfungen in Deutschland

- ✓ Genehmigung des Forschungsvorhabens durch **Ethikkommission UND** durch **Bundesoberbehörde**
- ✓ Verantwortung für Veranlassung, Organisation und Finanzierung liegt bei einem **SPONSOR**
- ✓ **Qualifiziertes Personal zur Planung, Durchführung, Auswertung**
- ✓ **Probandenversicherung**
- ✓ **Aufklärung durch Prüfer der Arzt ist und schriftliche Einwilligung des Studienteilnehmers**
- ✓ **Positive Nutzen-Risiko-Abschätzung**

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Zusammenfassung rechtliche Voraussetzungen für klinische Prüfungen in Deutschland

- **Kontinuierliche Überwachung der klinischen Prüfung generell (Audits) und vor Ort (klinisches Monitoring)**
- **Erfassung unerwünschter Ereignisse und ggf. Meldungen**
- festgelegte Prozesse bei Gefahr im Verzug
- **Nachverfolgbarkeit der Prüfprodukte**
- Überwachung der klinischen Prüfung durch **Landesbehörden** (Inspektionen)

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Planung und Durchführung einer klinischen Prüfung

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Vom Prüfplan zur Datenbank

Studienplanung - Prüfplan



- **Strukturierte Beschreibung und Begründung der Studie**
  - Grundlagen
  - Zielsetzungen, ethische Aspekte
  - Methodik
  - statistische Planung
  - Auswertungsstrategie
  - Organisation
  - Dokumentation
  - Verantwortlichkeiten



© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Ablauf einer klinischen Prüfung

Studienplanung

- **Prüfplan** – Kerndokument jeder Studie
- Erstellung **vor Studienbeginn**
- Erfordert **Zusammenarbeit** von
  - Ärzt:innen
  - Biometriker:innen
  - Datenmanager:innen, Dokumentar:innen



© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Ablauf einer klinischen Prüfung

Studienplanung

Patienteninformation und –einwilligungserklärung

- aus ethischen Erwägungen und gemäß gesetzlicher Vorgaben, der Deklaration von Helsinki und der ICH Guideline E6 (GCP) Abschnitt 4.8 zwingend notwendig

- Aufklärung und Einholen der Einwilligung ist in Deutschland eine ärztliche Tätigkeit und ausschließlich entsprechend qualifizierten Prüfärzt:innen vorbehalten.



© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Registrierung

Registrierung klinischer Prüfungen in **öffentlichen Registern:**

→ **Prospektiv** (**vor Beginn der Rekrutierung**)

→ Für alle Studien, deren Ergebnisse **potentiell Einfluss auf Behandlung künftiger Patienten** haben werden

Warum?

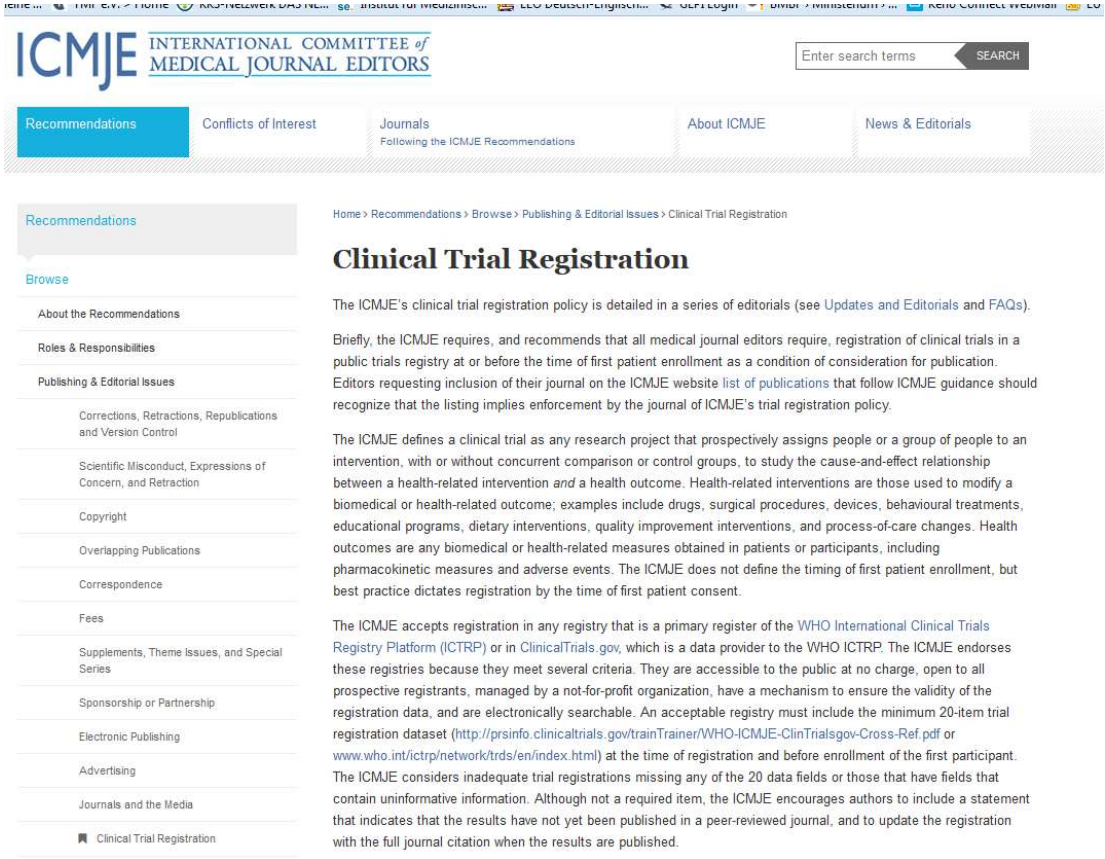
Nur etwa 50% aller Studienergebnisse werden in der Literatur veröffentlicht

- **Verzerrte Wahrnehmung/Bewertung der vorhandenen Evidenz** zu Diagnose, Prävention und Therapie
- **Behinderung der Umsetzung** von Erkenntnissen in die Praxis
- **Redundante Forschung** (Ressourcenverschwendung)
- **Ungerechtfertigter Einschluss von Teilnehmern in klinische Studien**

Registrierung – für wen?

Gefordert durch:

- Deklaration von Helsinki
- International Committee of **Medical Journal Editors** (**ICMJE**)
- **Öffentliche Förderer** in Deutschland (DFG, BMBF)
- **Regulatorisch** (EU-VO 536/2014)



Öffentliche Studienregister

- **WHO** International **Clinical Trials Registry Platform**
  - http://www.who.int/ictrp/en/
- **Deutsches Register Klinischer Studien** (DRKS)
  - http://www.germanctr.de/index_de.html
  - **Umfangreicher** Datensatz
  - **Kostenfrei**
- **Studienregister des National Institute of Health (NIH)**
  - http://clinicaltrials.gov
  - **Sehr umfangreicher** Datensatz, **regelmäßige Aktualisierung** nötig
  - **Kostenfrei**
- **ISCRTN-Register** (Current Controlled Trials Ltd)
  - http://www.isrctn.com/
  - **Kurzer** Datensatz, **keine Aktualisierungspflicht**
  - **Kostenpflichtig**

Data Sharing

Angaben zum **Data-Sharing** bei Studienregistrierung durch das ICMJE gefordert.

The ICMJE's data sharing statement policy is detailed in an editorial http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html

1. As of **1 July 2018 manuscripts** submitted to ICMJE journals that report the results of clinical trials **must contain a data sharing statement** as described below.
2. Clinical trials that **begin enrolling participants on or after January 1st, 2019** must include a **data sharing plan in the trial's registration**.

Table. Examples of Data Sharing Statements That Fulfill These ICMJE Requirements*

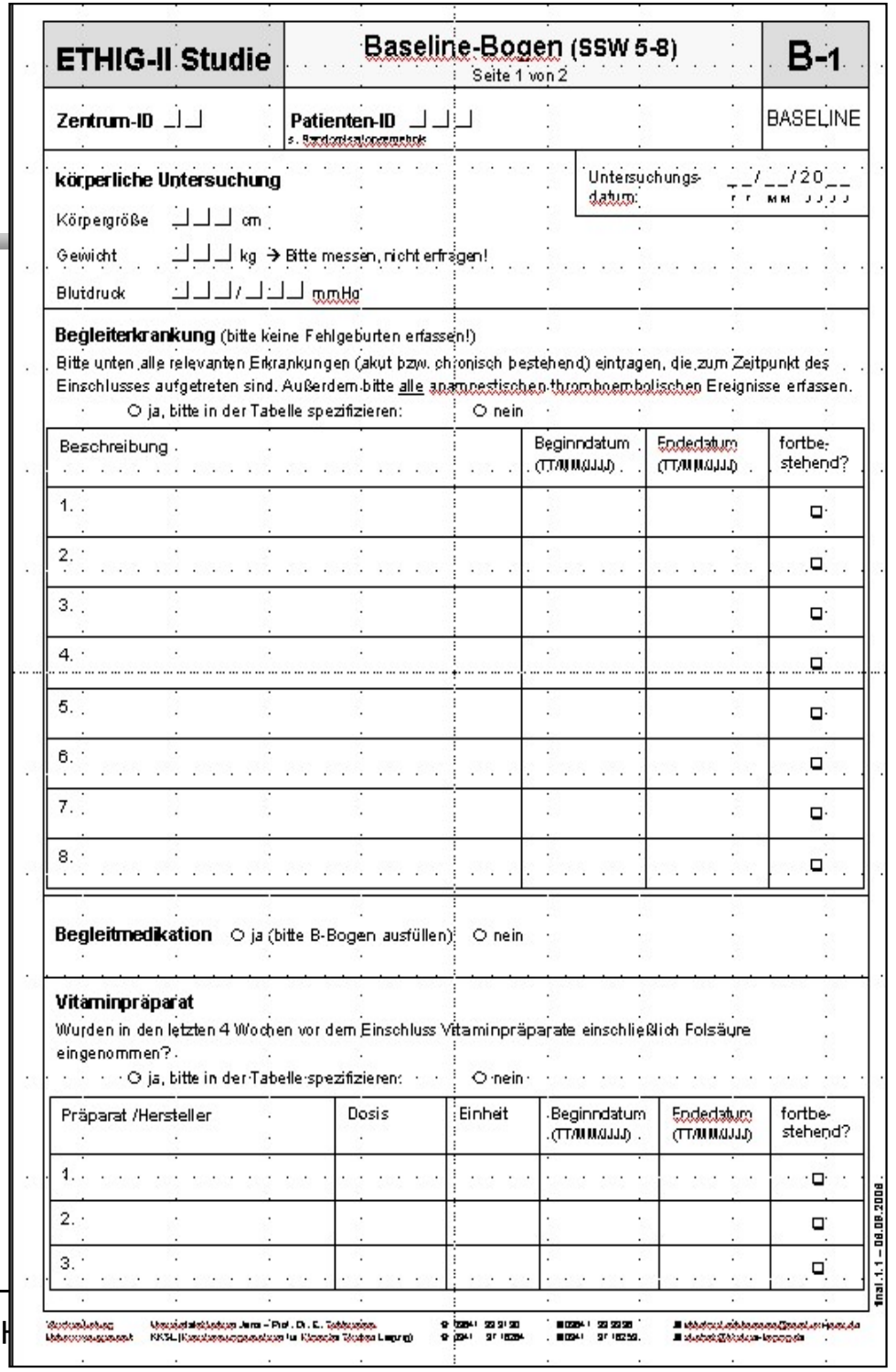
	Example 1	Example 2	Example 3	Example 4
Will individual participant data be available (including data dictionaries)?	Yes	Yes	Yes	No
What data in particular will be shared?	All of the individual participant data collected during the trial, after deidentification.	Individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables, figures, and appendices).	Individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables, figures, and appendices).	Not available
What other documents will be available?	Study Protocol, Statistical Analysis Plan, Informed Consent Form, Clinical Study Report, Analytic Code	Study Protocol, Statistical Analysis Plan, Analytic Code	Study Protocol	Not available
When will data be available (start and end dates)?	Immediately following publication. No end date.	Beginning 3 months and ending 5 years following article publication.	Beginning 9 months and ending 36 months following article publication.	Not applicable
With whom?	Anyone who wishes to access the data.	Researchers who provide a methodologically sound proposal.	Investigators whose proposed use of the data has been approved by an independent review committee ("learned intermediary") identified for this purpose.	Not applicable
For what types of analyses?	Any purpose.	To achieve aims in the approved proposal.	For individual participant data meta-analysis.	Not applicable
By what mechanism will data be made available?	Data are available indefinitely at (*Link to be included*).	Proposals should be directed to xxx@yyy. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement. Data are available for 5 years at a third party website (*Link to be included*).	Proposals may be submitted up to 36 months following article publication. After 36 months the data will be available in our University's data warehouse but without investigator support other than deposited metadata. Information regarding submitting proposals and accessing data may be found at (*Link to be provided*).	Not applicable

* These examples are meant to illustrate a range of, but not all, data sharing options.

vom Prüfplan zur Datenbank

Erstellung CRF (**C**ase **R**eport **F**orm) = Prüfbogen

- Synonyme: Erhebungsbogen, Dokumentationsbogen
- Formulare zum Eintragen aller im Rahmen einer klinischen Studie erhobenen Befunde
- muss Prüfplan und Studiendatenbank abbilden



ETHIG-II Studie | **Baseline-Bogen (SSW 5-8)** Seite 1 von 2 | **B-1**

Zentrum-ID _|_| | Patienten-ID _|_|_| s. Randomisationsmethode | BASELINE

körperliche Untersuchung — Untersuchungsdatum: __/__/20__ (TT MM JJJJ)

Körpergröße _|_|_| cm

Gewicht _|_|_| kg → Bitte messen, nicht erfragen!

Blutdruck _|_|_|/_|_|_| mmHg

Begleiterkrankung (bitte keine Fehlgeburten erfassen!)

Bitte unten alle relevanten Erkrankungen (akut bzw. chronisch bestehend) eintragen, die zum Zeitpunkt des Einschlusses aufgetreten sind. Außerdem bitte alle anamnestischen thromboembolischen Ereignisse erfassen.

○ ja, bitte in der Tabelle spezifizieren: ○ nein

Beschreibung	Beginndatum (TT/MM/JJJJ)	Enddatum (TT/MM/JJJJ)	fortbestehend?
1.			☐
2.			☐
3.			☐
4.			☐
5.			☐
6.			☐
7.			☐
8.			☐

Begleitmedikation ○ ja (bitte B-Bogen ausfüllen) ○ nein

Vitaminpräparat

Wurden in den letzten 4 Wochen vor dem Einschluss Vitaminpräparate einschließlich Folsäure eingenommen?

○ ja, bitte in der Tabelle spezifizieren: ○ nein

Präparat /Hersteller	Dosis	Einheit	Beginndatum (TT/MM/JJJJ)	Enddatum (TT/MM/JJJJ)	fortbestehend?
1.					☐
2.					☐
3.					☐

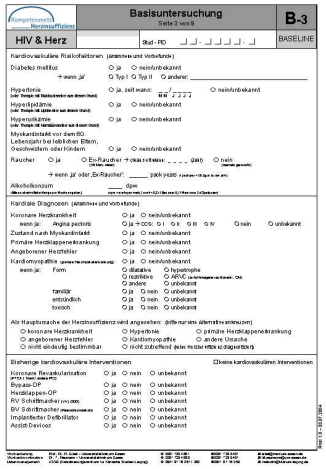
final 1.1 – 06.09.2006

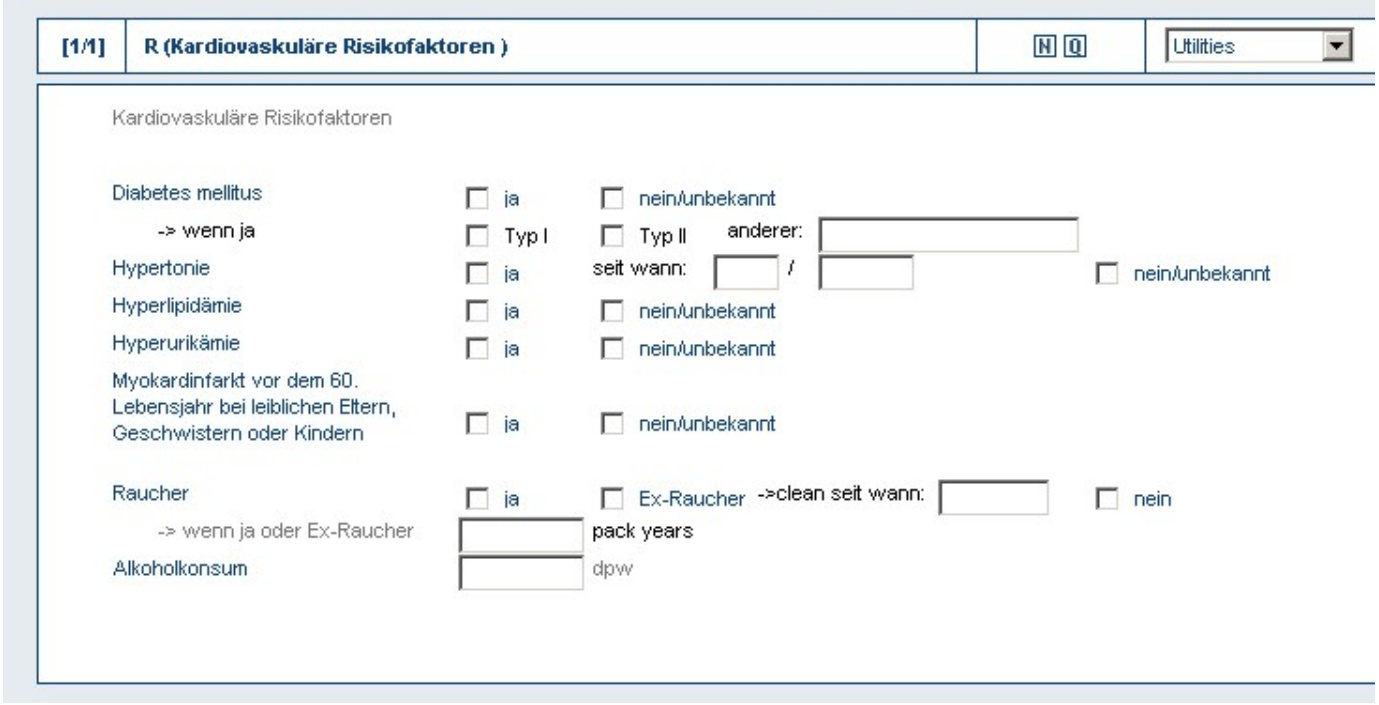
Zentrum für Klinische Studien Leipzig

© 2022 Dr. P. H

vom Prüfplan zur Datenbank

Umsetzung des CRF in eine Datenbank





<u>Eingabemaske für:</u>

Eingabekräfte in der Datenmanagementzentrale

oder Eingabe im Prüfzentrum durch <u>geschultes</u> Personal (Prüfer / Study Nurse)

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Ablauf einer klinischen Prüfung

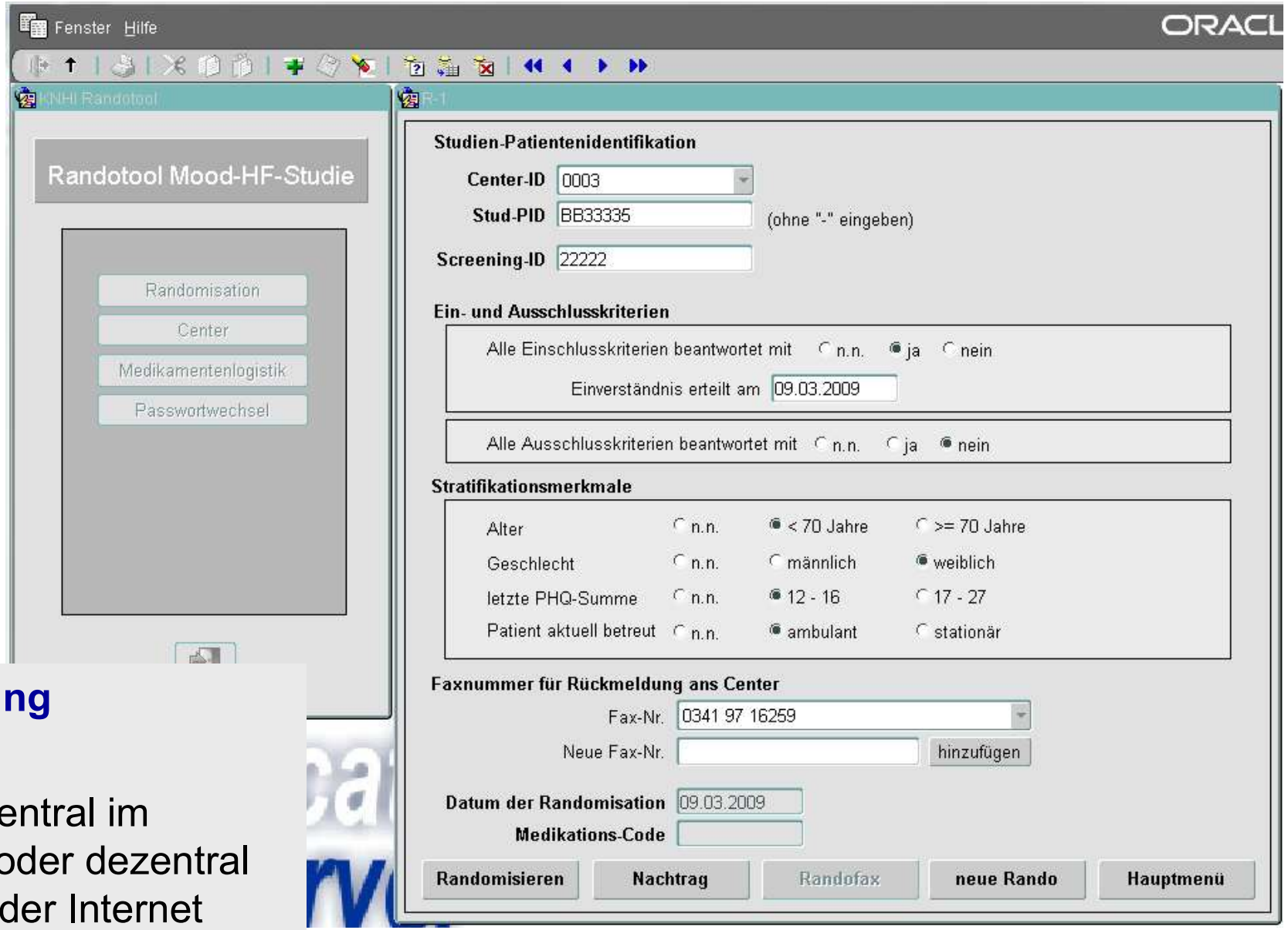
Studiendurchführung

Organisation

- Prüf-, Referenzzentren, Zentrallabor usw.
- Überwachung: Klinisches Monitoring/ Audits
- Datenbanken/Datenmanagement
- Verfahrensanweisungen für studienspez. Arbeitsabläufe
- Entscheidungskompetenzen und –strukturen festlegen

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Ablauf einer klinischen Prüfung



Studiendurchführung

Randomisation – zentral im Datenmanagement oder dezentral via IVRS (Telefon) oder Internet

Ablauf einer klinischen Prüfung

Studiendurchführung

Überwachung:

- der Rekrutierung
- Protokoll-Compliance
- Sicherheit
- Datenqualität
- Plausibilitäts- und Konsistenzchecks

ETHIG-II Studie	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis Seite 1 von 3			SAE-1
Indikation: Fehlgeburten	Zentrum-ID: ⌟⌟	Patienten-ID: ⌟⌟⌟⌟	SAE-Nr: ⌟⌟⌟	2006-001984-53
Fall-Nr: ⌟⌟⌟⌟ NICHT vom Prüfer auszufüllen	**1. Geburtsdatum:** __/__/____ TT MM JJJJ	**Geschlecht:** ☒ weiblich	**SSW:** ⌟⌟+⌟	

2. Report Typ ☐ Initial – Meldung ☐ Follow-up - Meldung		Datum und Zeit des Auftretens					Intensität des Ereignis Bitte Code angeben (siehe Anleitung Nr. 1)	Maßnahmen in Bezug auf Prüfpräparat Bitte Code angeben (siehe Anleitung Nr. 2)	Ausgang 1=wiederhergestellt 2=Besserung 3=nicht wiederhergestellt 4=wiederhergestellt mit Folgeschäden 5=tödlich* 6=unbekannt *weitere Informationen auf gesonderter Seite angeben	Ereignis schwerwiegend? Bitte Code angeben (siehe Anleitung Nr. 3)	Kausalzusammenhang 1= möglich 2= nicht möglich
3. Ereignis (wenn möglich, Diagnose angeben; ersatzweise Symptome)	Bitte zugeordn. AE-Nr. angeben (wenn möglich)	Beginn: Datum (TT/MM/JJJJ)	Beginn: Zeit (HH-MM)	Ereignis andauernd 0=nein 1=ja	Ende: Datum (TT/MM/JJJJ)	Ende: Zeit (HH-MM)					
1.	⌟⌟			⌟			⌟	⌟	⌟	⌟	⌟
2.	⌟⌟			⌟			⌟	⌟	⌟	⌟	⌟
3.	⌟⌟			⌟			⌟	⌟	⌟	⌟	⌟
4.	⌟⌟			⌟			⌟	⌟	⌟	⌟	⌟
5.	⌟⌟			⌟			⌟	⌟	⌟	⌟	⌟
6.	⌟⌟			⌟			⌟	⌟	⌟	⌟	⌟

	Datum und Zeit der Applikation					Darreichungsform	Applikationsweg	Einzeldosis	Einheit	Frequenz	IMP abgesetzt u. erneut gegeben? 1=ja* 2=nein 3=unbekannt *wenn ja, bitte folgende Fragen beantworten	Zurückgebildet nach Absetzen? Wenn ja, Zeilen-Nr. des Ereignis angeben 0=nein X=unbekannt	Wiederaufgetreten nach Wiedergabe? Wenn ja, Zeilen-Nr. des Ereignis angeben 0=nein X=unbekannt
	Beginn		Applikation andauernd	Ende									
5. Prüfpräparat: (Investigational Medicinal Product/IMP)	Datum (TT/MM/JJJJ)	Zeit (HH-MM)	0=nein 1=ja	Datum (TT/MM/JJJJ)	Zeit (HH-MM)								
IMP 1: Fragmin ® P Forte (5000 IE) tgl.			⌟			SOL	058				⌟	⌟	⌟

final 1.1 – 06.09.2006

Zentrum für Klinische Studien Leipzig

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Ablauf einer klinischen Prüfung

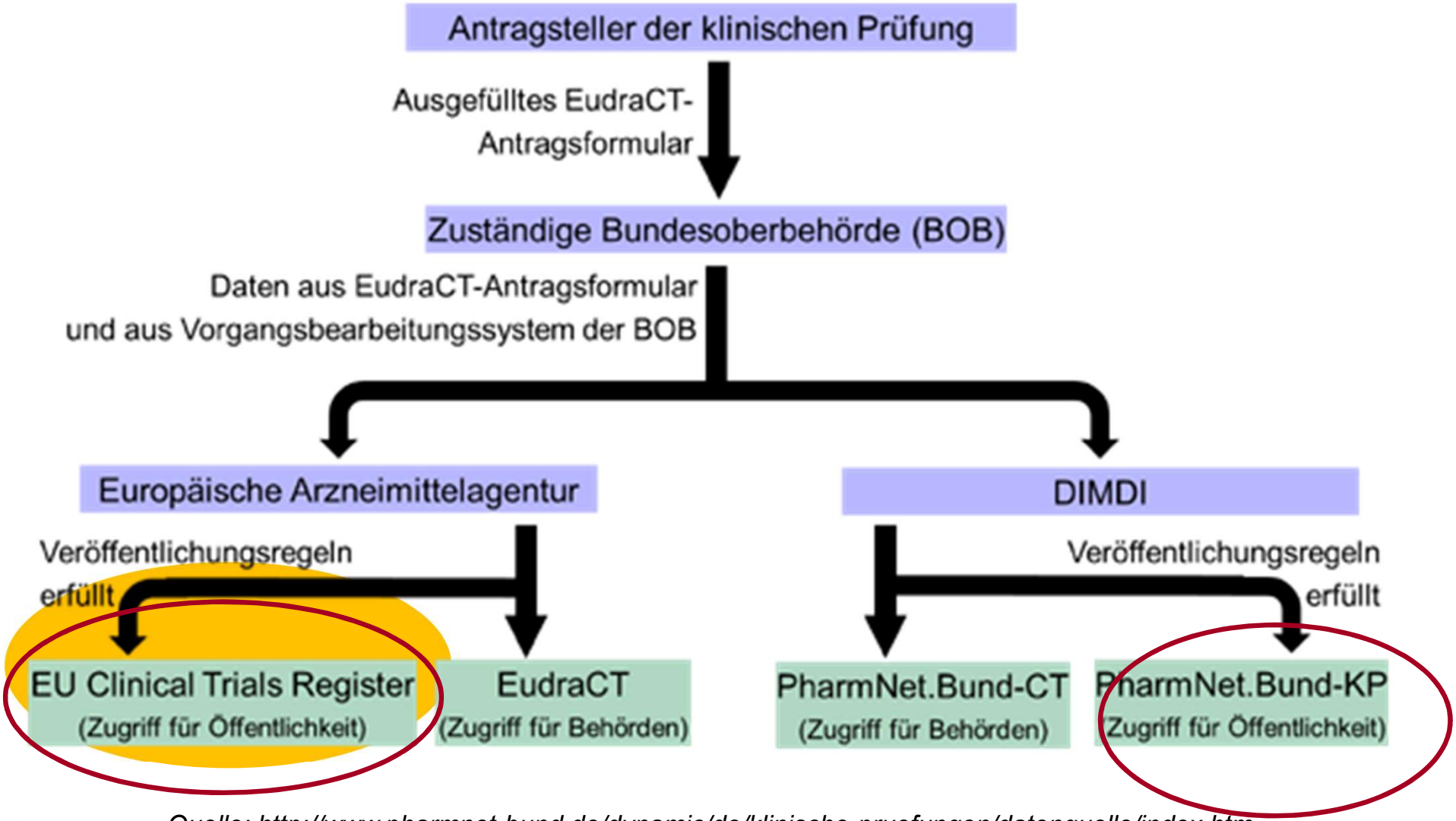
Studienauswertung – Abschlussbericht

- Bericht über Studiendurchführung: Wann? Was? Wer? Probleme, Protokollverletzer
- Beschreibung der Patientenpopulation (tabellarisch)
- Analyse Drop-Outs in den Therapiearmen
- Auswertung der Zielgröße nach den im Protokoll erläuterten statistischen Methoden
- Wirksamkeitsanalyse, Verträglichkeitsanalyse
- Explorative Datenanalyse: Darstellung besonders interessanter Phänomene, in der Regel Hypothesengenerierung
- Aussagekraft der Studie beurteilen

Publikation/Veröffentlichung

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

AMG §42b
Veröffentlichung von Studienergebnissen



Quelle: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/datenquelle/index.htm

https://www.pharmnet-bund.de/static/de/unternehmen/index.html



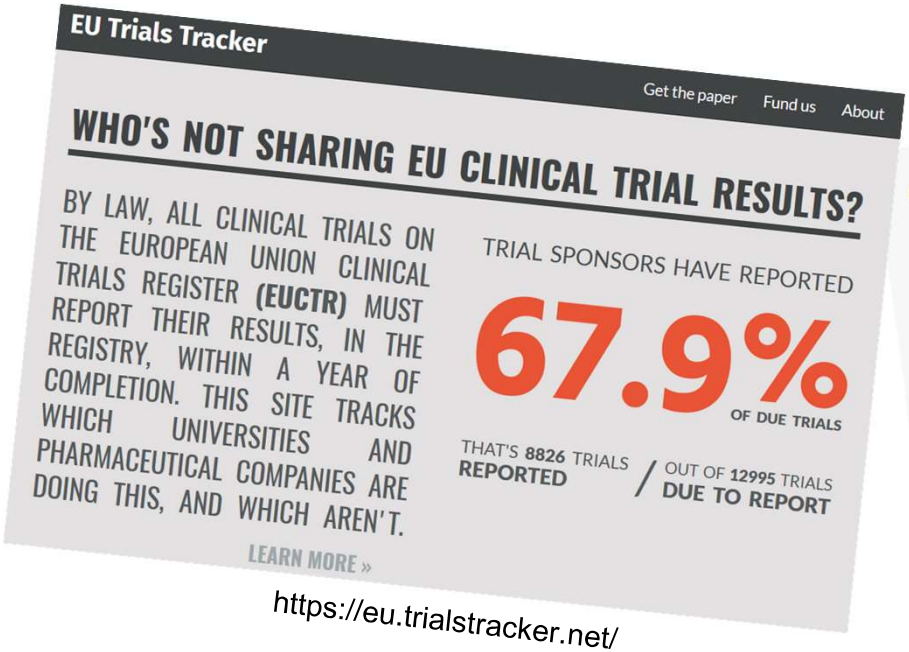
Abschlussberichte für AMG-Studien bei der EMA (EudraCT) - AMG

BISLANG NICHT REGULATORISCH VERPFLICHTEND …

… aber trotzdem von allen Seiten gefordert:



„Überwachung“ durch verschiedene Institutionen



https://eu.trialstracker.net/



German universities make rapid progress on clinical trial reporting

German universities have made strong progress in clinical trial transparency in recent months, new data show, but some institutions are in danger of being left behind. German medicines regulators appear to be doing little to promote compliance with transparency rules.

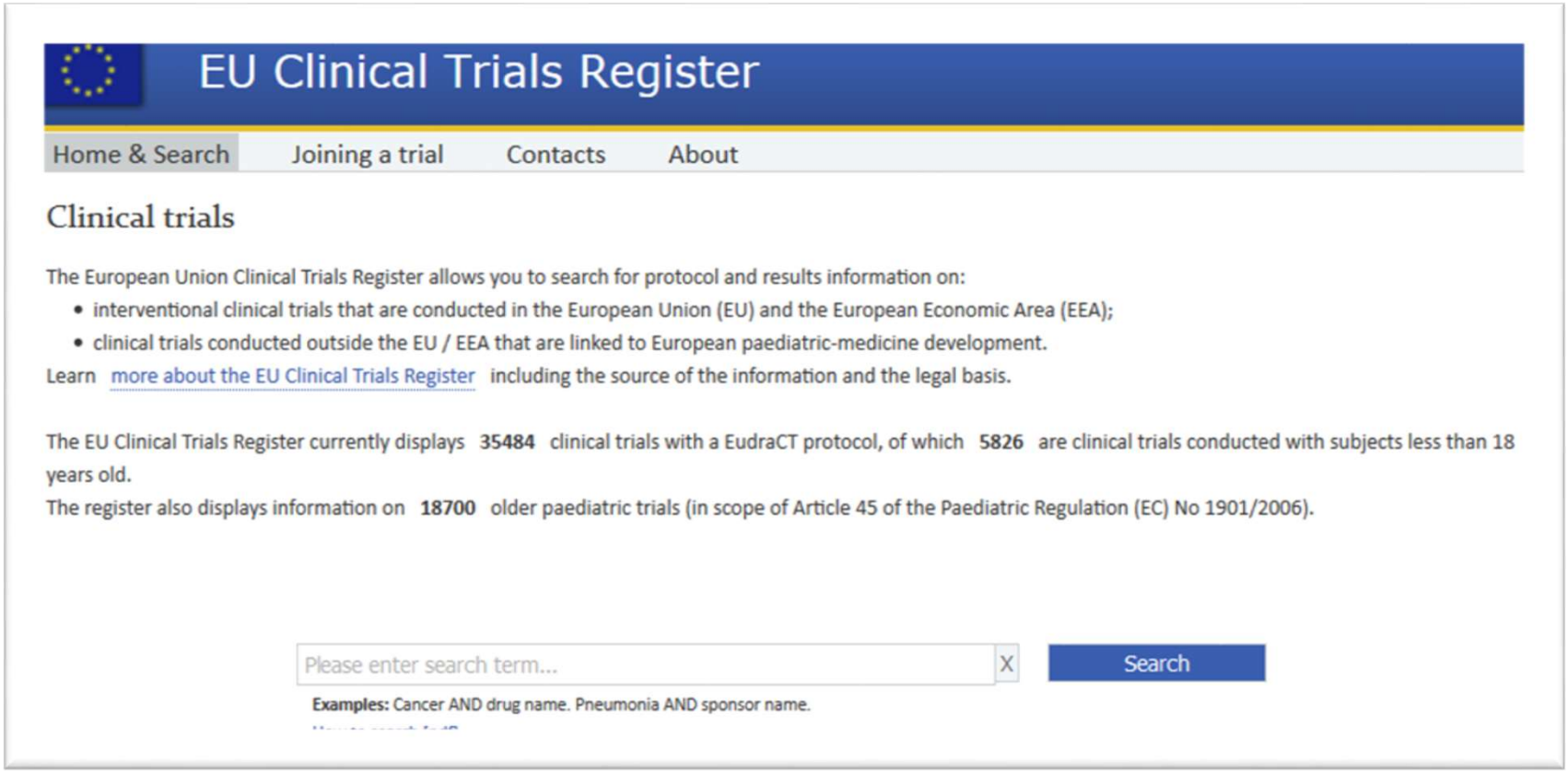
IMPRESSIVE PROGRESS BY SOME UNIVERSITIES

During the first nine months of 2020, German universities uploaded 154 clinical trial results, a dramatic increase from the only 32 results that were uploaded during the preceding five years combined.

https://www.transparimed.org/single-post/germany-academic-medical-research-waste

EU Clinical Trials Register

Öffentliche Daten zu klinischen Studien, die in der EurdraCT-DB eingetragen sind: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search



Geschichte klinischer Prüfungen - Exkurs

- Im ausgehenden 18. Jahrhundert stellte Gustav III. von Schweden die Hypothese auf, dass Kaffee Gift sei, und ordnete eine klinische Studie an.
- Hypothese: Kaffee ist giftiger als Tee.
- Design: Offene, kontrollierte, prospektive Studie (n = 2)
- Studienort: Ein schwedischer Kerker (monozentrisch)
- Patientenpopulation: Ein überführter Mörder, der dazu verurteilt wurde, jeden Tag Kaffee trinken. Ein zweiter Mörder musste täglich Tee trinken und diente als Kontrolle.
- Studienendpunkt: Tod, bestätigt durch zwei Studienärzte.

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Geschichte klinischer Prüfungen - Exkurs

Ergebnisse:

- Die beiden Ärzte starben zuerst.
- Der König wurde ermordet.
- Beide Verurteilten erfreuten sich eines langen Lebens, bis der Teetrinker im Alter von 83 Jahren sanft entschlief. Das Sterbealter des Kaffeetrinkers wird nicht mitgeteilt.

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Geschichte klinischer Prüfungen - Exkurs

Diskussion:

- Die Größe der Stichprobe erscheint zu gering, um valide Aussagen machen zu können. Möglicherweise war der Endpunkt der Studie zu hart gewählt.
- Das Ergebnis der Studie hatte keinen Einfluss auf die Entscheidungsträger. Kaffeegenuss wurde in Schweden 1794 und noch einmal 1822 verboten.

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Geschichte klinischer Prüfungen - Exkurs

Schlussfolgerung:

- Im Sinne des Studienziels leider nicht möglich. Äußere Ereignisse haben die Ergebnisse beeinflusst.
- Einzig mögliche Schlussfolgerung: Könige sollten keine klinischen Studien planen und durchführen.

- Hinweis: Diese Art von Studie ist nach heutigen Gesetzen nicht möglich, da nach §40 (4) Studien "… nicht mit Personen durchgeführt werden dürfen, die auf gerichtliche … Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind."

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig

Quelle:

„P. Kleist, C. Zerobin Kleist: Eine kurze Geschichte der klinischen Studie – Meilensteine evidenzbasierter Arzneimittelstudien: Schweizerische Ärzte-zeitung, 2005/ 86, Nr. 44, S. 2475 -2481“

© 2022 Dr. P. Houben, ZKS Leipzig Universität Leipzig