

Andreas Faldum

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. et med. habil.
Diplom-Mathematiker und Arzt

Geschäftsführender Direktor des Instituts für Biometrie und Klinische Forschung

ibkf@ukmuenster.de
<http://ibkf.uni-muenster.de>

Prinzipien klinischer Studien

Kurs Interdisziplinäre Tumormedizin
poL-iT

Münster

Studie - Definition

- Allgemein: wissenschaftliche Untersuchung / Forschungsarbeit
- Weiter Begriff → Medizin: Ursachen- und Therapieforschung
 - Epidemiologische Studie:
 - Suche nach Ursachen, Folgen und Verbreitung
 - von gesundheitsbezogenen Zuständen und Ereignissen
 - in einer Population
 - Klinische Studie = klinische Prüfung:
 - Einfluss einer med. Behandlung auf eine Krankheit
 - in einem kontrollierten experimentellen Umfeld
 - Test von Arzneimitteln, Operations-, Diagnoseverfahren
 - Medizinische Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit

Warum brauchen wir Regeln?

- Arzneimittel haben **viele Wirkungen**
- Arzneimittel **heilen nicht ausschließlich**
- Arzneimittel können **Schaden** verursachen
- Vor Freigabe sind **kontrollierte Zulassungsverfahren** notwendig
- Fokus von Studien: **Nächste Generation von Patienten**
- Trotzdem: **Vorteil für Patienten in Studien**
- Seit den **1930er** Jahren **wachsendes Bewusstsein**
- Seit den **1960er** Jahren: **Gesetzen und Regularien** ↑ ↑
- Zentraler Punkt: **Zustimmung des Patienten**

Geschichte klinischen Studien

1. Humanexperimente mit KZ-Häftlingen während des Nationalsozialismus:
 - a. Impfstudien gegen Fleckfieber
 - b. Unterkühlungs- und Unterdruck-Experimente
2. Tuskegee-Studie in USA (1932 – 1972):
 - Mit Syphilis infizierte afroamerikanische Farmarbeiter
 - Reine Beobachtung ohne Behandlung mit Antibiotika
 - Freie Verpflegung
 - 100 Dollar
 - Übernahme der Bestattungskosten im Todesfall

WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

39th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1964

41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989

48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996

52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000

53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added)

55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added)

59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008

64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013

Preamble

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.

The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should be applied with consideration of all other relevant paragraphs.

2. Consistent with the mandate of the WMA, the Declaration is addressed primarily to physicians. The WMA encourages others who are involved in medical research involving human subjects to adopt these principles.

General Principles

3. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."

4. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health, well-being and rights of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and

Declaration

Archived Versions

- » Declaration of Helsinki 1964
- » Declaration of Helsinki 1975
- » Declaration of Helsinki 1983
- » Declaration of Helsinki 1989
- » Declaration of Helsinki 1996
- » Declaration of Helsinki 2000
- » Declaration of Helsinki 2004
- » Declaration of Helsinki 2008

Tags

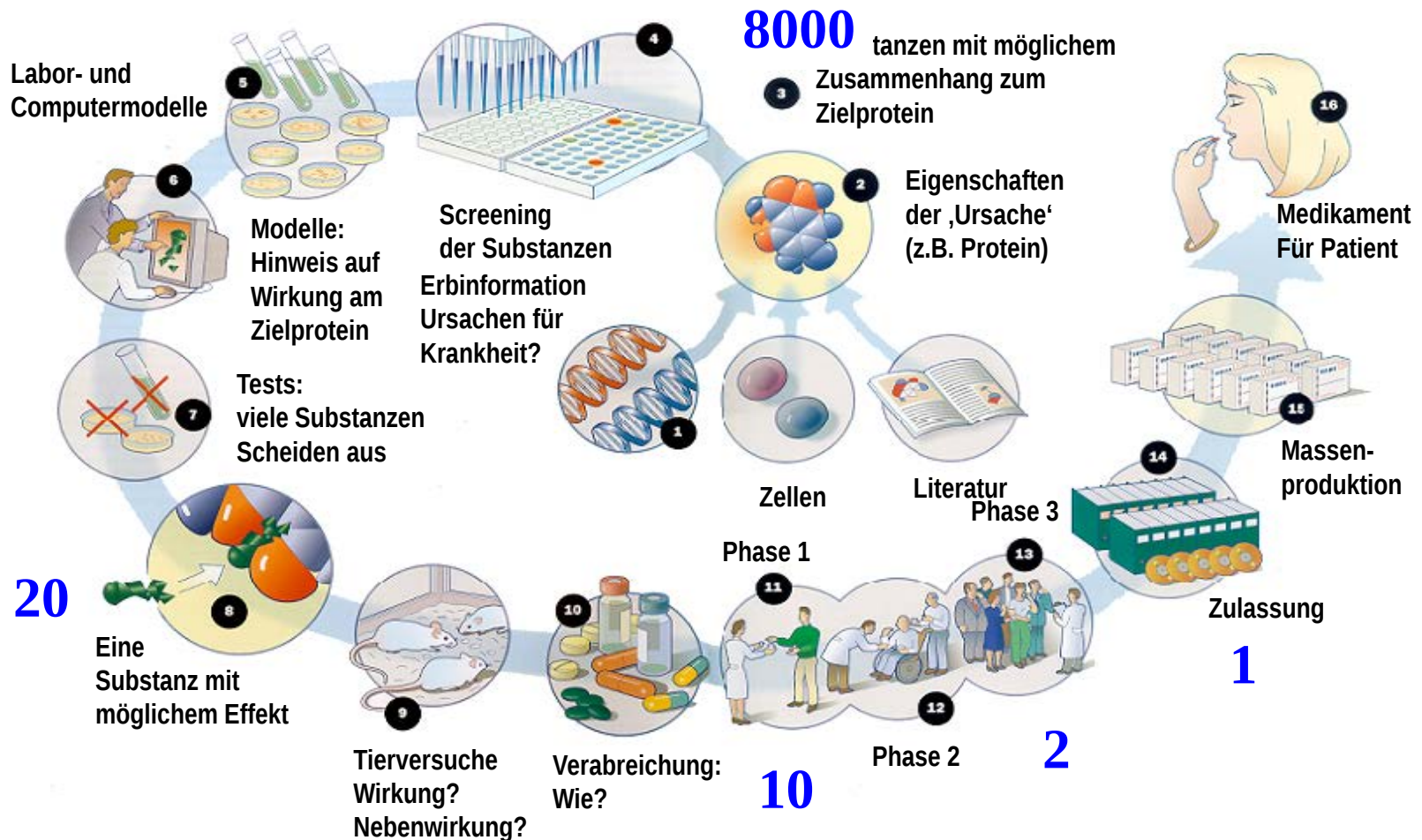
Clinical Study, Ethics, Ethics Committee, Helsinki, Human Subjects, Medical Research, Patient Autonomy, Placebo, Post-Trial Access, Principle, Publication, Register, Review Committee, Risk Assessment, Subject Protection, Vulnerable Populations

Similar Posts

WMA Resolution on Unproven Therapy and the Ebola Virus

Adopted by the 65th WMA

Entwicklung eines Medikamentes



Entwicklung eines Medikamentes



Phase I

- Erstanwendung am Menschen
- Probanden
 - So wenige wie möglich: 20 - 50
 - Gesunde, Freiwillige (junge Männer)
 - Besondere Patientengruppe (Onkologie)
- Vor Behandlung: dosislimitierende Toxizität DLT festlegen
- Hauptziele: Kenntnissgewinn über
 - Pharmakokinetik / -dynamik
 - Maximal verträgliche Dosis MTD (max tolerated dose)

Phase II

- Beginn mit der therapeutischen Anwendung
- Patienten:
 - Enge Indikation
 - kleine Anzahl: 100 – 500
- Hauptziele: Kenntniserwerb über
 - Wirkung (Response, einfaches Kriterium, oft nur Surrogat)
 - Dosisfindung
 - Verträglichkeit
- Cave: noch keine Wirksamkeitsprüfung
nur „Vorprüfung“

Phase III

- „Klinische Studie“
- Patienten:
 - mit anvisierter Indikation: 1000 - 5000
- Ziele:
 - Wirksamkeitsnachweis
 - Vergleich mit Standardtherapie
 - Verträglichkeit
 - Langzeitbehandlung
 - Besonderheiten in bestimmten Patientengruppen
- Bei Erfolg: Zulassung!!!

Phase IV

- Prüfung **nach Zulassung**
- Standardisierter Einsatz in der **Praxis**
- Patienten: **2000 - 10000**
- Ziele:
 - **seltene Nebenwirkungen**
 - Interaktion mit **anderen Medikamenten**
 - **Erweiterung** des Patientenkreises
 - Hinweis auf **andere Indikationen**
 - **Marketing**

Forderungen an eine gut geplante Studie

- ☐ Repräsentativ
- ☐ Kontrolliert
- ☐ Ungestört
- ☐ Vergleichbar
- ☐ Fair
- ☐ Relevant

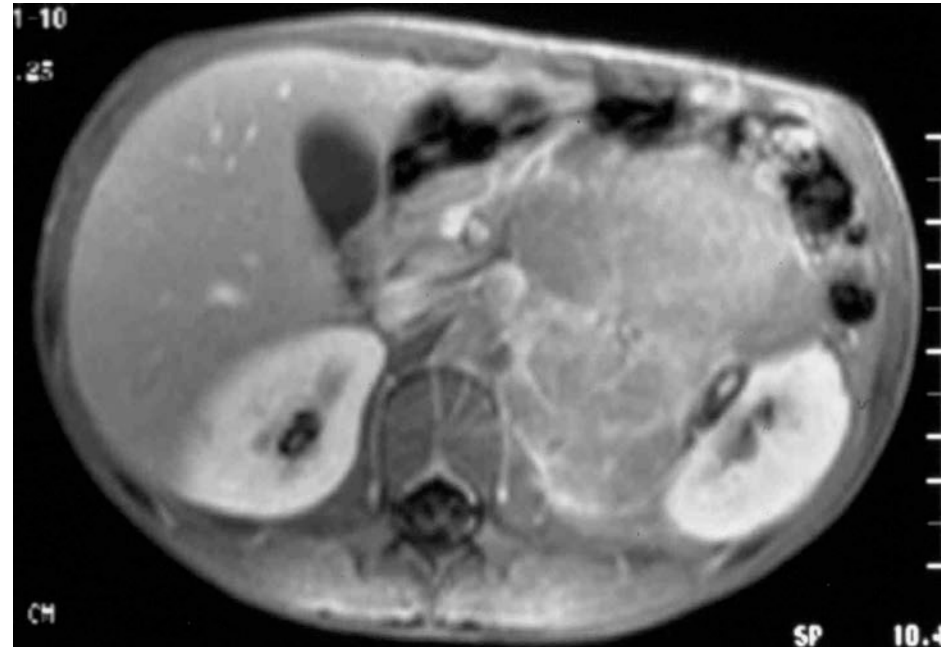


Beispiel: Studienplanung NB 2004

Neuroblastom
Stadium 4S

Beispiel: Studienplanung - NB 2004

Tumor linker Grenzstrang



NB 2004 – Neuroblastomstudie bei Kindern

- Maligner Tumor des sympathischen Nervensystems
- Häufigste solide Tumor im Kindesalter (7,3% der Malignome)
1 Fall / 100000 Kinder unter 15 Jahren pro Jahr
- Symptome: Schmerz, Fieber, tastbarer Bauchtumor, Diarrhö
- Prognose: vor 25 Jahren nur 48% der Kinder
heute 75% der Kinder nach 5 Jahren am Leben
- NB 2004: Deutschlandweite Therapieoptimierungsstudie
- Studienleitung: Prof. Berthold, Prof. Simon, PD Hero (Köln)
- Rasche Metastasierung aber auch Spontanheilungen möglich

Studienidee – NB 2004

- Risikostratifizierte Therapie nach
 - Alter: < 1, 1 – 2, 2 – 21 Jahre
 - Laktatdehydrogenase (LDH): normal vs. erhöht
 - MYCN: Onkogen amplifiziert ja vs. nein, Chrom. 2
 - 1p (neu): normal vs. deletiert oder imbalanciert
- Beobachtungsgruppe: Wait and see für erweiterte Gruppe
- Mittleren Risikogruppe: Intensivierung der Therapie
- Hochrisikogruppe: beste Chemotherapie der Vorgängerstudie NB 97 ± neuer Chemotherapiezyklus (wirksam bei Rezidiven)
- Genexpressionsprofile aller Tumore

Forderungen an eine gut geplante Studie

- ☐ Repräsentativ
- ☐ Kontrolliert
- ☐ Ungestört
- ☐ Vergleichbar
- ☐ Fair
- ☐ Relevant

Kollektiv

- Nicht zu klein und nicht zu groß:
Aussagekraft vs. Homogenität
- **Einschlusskriterien**: wer kommt für die Studie in Frage
- **Ausschlusskriterien**: Ausnahmen, die doch nicht teilnehmen
- Cave: latenter **Manipulationsverdacht**
- **Klare, eindeutige** Richtlinien
- Festlegung im Protokoll **vor Studienbeginn**
- Liste
 - Anzahl der **in Frage** kommenden Probanden / Patienten
 - Probanden / Patienten, die **bereit** waren teilzunehmen
 - In die Studie **aufgenommene** Probanden / Patienten

Kollektiv – NB 2004 / Hochrisikogruppe

Einschlusskriterien

- Alter zwischen 1 und 21 Jahren
- Histologische Diagnose von Tumorgewebe
- Initiales MRT
- Stadium 4 oder MYCN amplifiziert
- Einwilligungserklärung der Erziehungsberechtigten + Kinder

Ausschlusskriterium

- Schwangerschaft
- Andere Tumorthherapie

...

Forderungen an eine gut geplante Studie

- ☒ Ein- und Ausschlusskriterien: Repräsentativität
- ☐ Kontrolliert
- ☐ Ungestört
- ☐ Vergleichbar
- ☐ Fair
- ☐ Relevant

Kontrollierte Klinische Studien

Was heißt kontrolliert?

- Vergleich der neuen Therapie mit einer **Kontrollgruppe**
- Spätestens ab **Phase III**

Warum brauchen wir Kontrollen?

- **Selektion** durch Ausschluss von "zu kranken" Patienten
- Natürlicher **Krankheitsverlauf**
- **Placebo-Effekt**

⇒ **zu optimistische Ergebnisse** zu Gunsten der neuen Therapie

Kontrollierte Klinische Studien – ICH E10

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**CHOICE OF CONTROL GROUP AND RELATED
ISSUES IN CLINICAL TRIALS**

- Standarddesign: **Parallelgruppendesign mit aktiver Kontrolle**
- **Gleiche Bedingungen** für neue Therapie- und Kontrollgruppe
- **Wirkungsunterschied** beruht (nur) auf **neuer Therapie**

Forderungen an eine gut geplante Studie

- ☒ Ein- und Ausschlusskriterien: Repräsentativität
- ☒ Kontrollgruppe
- ☐ Ungestört
- ☐ Vergleichbar
- ☐ Fair
- ☐ Relevant

Stratifizierung

- Ziel: **Ausschluss bekannter, unerwünschter Einflüsse**
 - **Baseline-Werte** (z.B. Schweregrad der Erkrankung, Demographie, Begleiterkrankungen...)
 - **Studienzentrum**, Nationalität
- Methode:
 - Wähle die **wichtigsten** Einflüsse aus
 - Bilde **Kombination** dieser **Stratifizierungsmerkmale**: **Strata**
 - Für **jedes Strata** getrennte **Gruppenzuteilung**
 - **Kontrollierte Aufteilung** der Einflüsse auf die Gruppen
 - **Einflüsse** spielen für das Studienergebnis **keine Rolle** mehr
- Cave: **Strata** müssen **groß** genug bleiben

Stratifizierung – NB 2004

- 4 Strata
 - Stadium 1 – 3
 - Stadium 4, Laktatdehydrogenase (LDH) nicht erhöht
 - Stadium 4, LDH erhöht, Alter: 1 – 2 Jahre
 - Stadium 4, LDH erhöht, Alter: 2 – 21 Jahre
- In jedem der 4 Strata paritätische Zuteilung der Patienten zur Standard- und intensivierten Therapie

Forderungen an eine gut geplante Studie

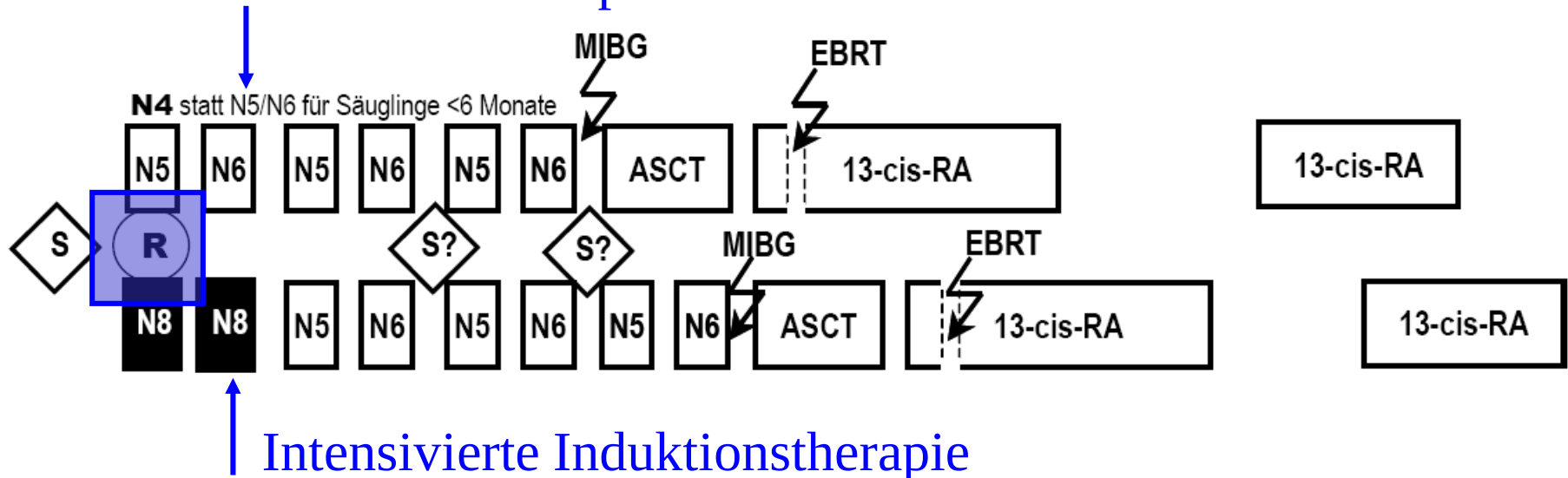
- ☒ Ein- und Ausschlusskriterien: Repräsentativität
- ☒ Kontrollgruppe
- ☒ Stratifizierung: Ausschluss bekannter Störgrößen
- ☐ Vergleichbar
- ☐ Fair
- ☐ Relevant

Randomisierung

- Ziel: **Strukturgleichheit**
⇒ Minimierung **unbekannter oder nicht erfassbarer** Einflüsse auf die Wahl der Behandlung
(Umwelteinflüsse, Lebensgewohnheiten, Erbgut)
- **Unvorhersehbarkeit** der Therapiewahl ⇒ **keine Selektion**
- **Gleiche Wahrscheinlichkeit** für alle möglichen Ergebnisse
- **Reproduzierbarkeit**: beugt Vorwurf der Manipulation vor
- **Computerprogramm generiert Zufallszahlen**
- Meist **Blockrandomisierung** (ABBA ABAB BBAA ...)

Randomisierung – NB 2004

Standardinduktionstherapie



- Blockrandomisierung
- Größe der Blöcke geheim
- Stratifiziert: für jedes Strata getrennte Randomisierungsliste

Forderungen an eine gut geplante Studie

- ☒ Ein- und Ausschlusskriterien: Repräsentativität
- ☒ Kontrollgruppe
- ☒ Stratifizierung: Ausschluss bekannter Störgrößen
- ☒ Randomisierung: Strukturgleichheit
- ☐ Fair
- ☐ Relevant

Verblindung

Ziel: **Behandlungs- und Beobachtungsgleichheit**

Mittel: **Ausschalten** folgender **Einflüsse**

- **Erwartungshaltung** des Patienten
- Intensität der **ärztlichen Fürsorge**
- Anwendung von **Begleitmedikationen**
- Beurteilung von **Zwischenfällen**
- Bereitschaft zum **Therapieabbruch**
- Beobachtung der **Zielkriterien**

Vermeidung: **Selektion** von Patienten und Daten

Verblindung

Welche Arten der Verblindung gibt es?

- **offen**: Behandlung allen bekannt
- **einfach-blind**: Patient kennt Behandlung nicht
- **doppel-blind**: Weder Arzt noch Patient kennen die Behandlung
- **dreifach-blind**: Verblindung aller an der Studie beteiligten Personen (Patient, Arzt, LKP, Sponsor, Statistiker, ...)

Wahl des Verblindungsgrades

- Nach **praktischen und ethischen** Aspekten: maximaler Grad
- Bei geringem Grad: **Zielkriterien objektiv** und blind prüfen

Forderungen an eine gut geplante Studie

- ☒ Ein- und Ausschlusskriterien: Repräsentativität
- ☒ Kontrollgruppe
- ☒ Stratifizierung: Ausschluss bekannter Störgrößen
- ☒ Randomisierung: Strukturgleichheit
- ☒ Verblindung: Behandlungs- / Beobachtungsgleichheit
- ☐ Relevant

Zielgrößen

- Wahl **relevanter klinischer** Parameter
 - Was rechtfertigt Therapieänderung am Besten?
 - Keine Surrogate (initiales Ansprechen statt Überlebenszeit)
- **Exakte Definitionen** (Start und Endpunkt einer Beobachtung)
- **Festlegung** von Fragen und Zielgrößen **vor Beginn der Studie**
- Beschreibung des Umgangs mit **fehlenden Werte**

Zielgrößen – NB 2004

- Ereignisfreies Überleben
 - Ereignis: Tod, Progression, Rezidiv, Zweitmalignom
 - Zeit von Diagnose bis Ereignis oder letzter Untersuchung
- Zeit von Diagnose bis Tod oder letzter Untersuchung
- Ansprechen auf Induktionstherapie (komplett, partiell, ...)
- Toxizitätsgrade
- ...

Forderungen an eine gut geplante Studie

- ✓ Ein- und Ausschlusskriterien: Repräsentativität
- ✓ Kontrollgruppe
- ✓ Stratifizierung: Ausschluss bekannter Störgrößen
- ✓ Randomisierung: Strukturgleichheit
- ✓ Verblindung: Behandlungs- / Beobachtungsgleichheit
- ✓ Relevant