

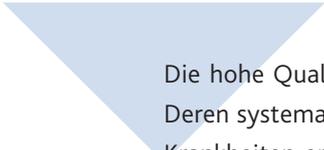
# Klinische Forschung: Digital wie analog vielfältig und unverzichtbar

## Faktenblätter 9

### Inhalt

Die Lage	02
Die besonderen Leistungen der Hochschulmedizin	03
Ohne medizinische Forschung kein medizinischer Fortschritt	04
Klinische Forschung: zentraler Baustein für die Translation	05
Digitalisierung und Klinische Forschung: zwei Seiten einer Medaille	12
Fazit	14

## Die Lage



Die hohe Qualität unseres Gesundheitssystems ist ohne medizinische Forschung undenkbar. Deren systematisch erhobene Ergebnisse sind Grundlage dafür, dass Ärztinnen und Ärzte viele Krankheiten erkennen, heilen oder vorbeugen und so den Patientinnen und Patienten helfen können.

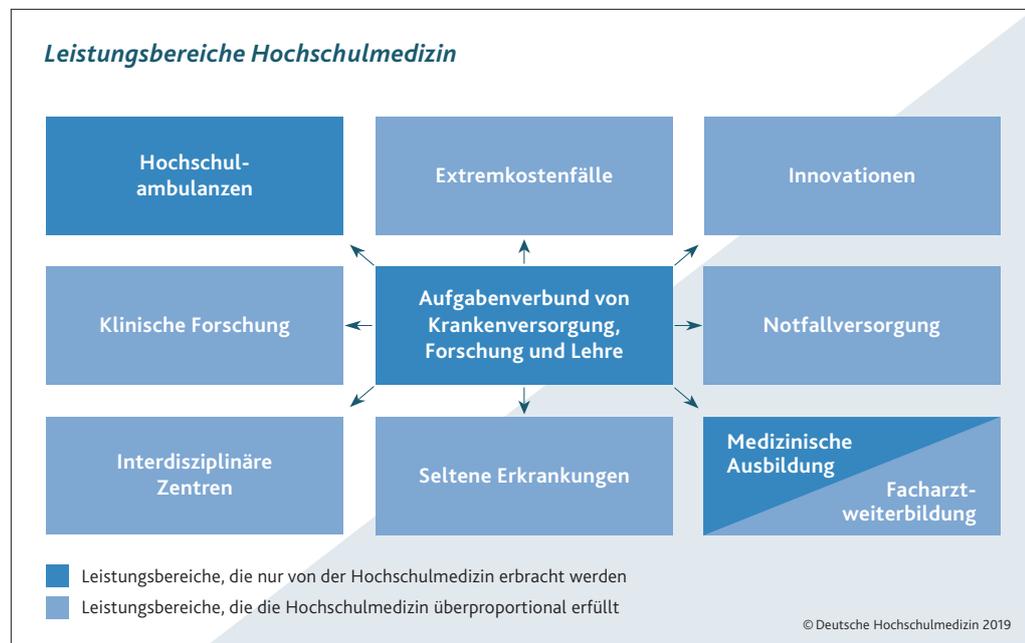
Medizinische Forschung findet in Deutschland an vielen Orten statt. Hauptakteure sind die Universitäten und die dazugehörigen Universitätsklinika, des Weiteren die außeruniversitären Forschungseinrichtungen sowie die Industrie. Dabei arbeiten Forscherinnen und Forscher der verschiedenen Institutionen und Unternehmen oftmals eng zusammen. Diese Kooperation bündelt die verschiedenen Expertisen und ist gelebte Praxis. Die klinische Forschung, also die Prüfung medizinischer, pharmazeutischer und medizintechnischer Hypothesen am Menschen, findet in Deutschland nahezu ausschließlich in der Hochschulmedizin statt. Denn nur das enge Zusammenspiel der Medizinischen Fakultäten und Universitätsklinika bietet Forschung, Lehre und Patientenversorgung aus einer Hand.

Wie in allen Lebensbereichen gewinnt auch im Gesundheitswesen die Digitalisierung stetig an Bedeutung. Die Auswirkungen auf die Gesundheitsversorgung und medizinische Forschung sind enorm. Deren umfangreiche Erfassung und Verarbeitung von Patientendaten eröffnet für die Forschung vollkommen neue Möglichkeiten. Die Medizininformatik-Initiative (MI-I) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) zeigt aktuell, welche rechtlichen und technischen Notwendigkeiten dabei berücksichtigt werden müssen und etabliert dazu gemeinsame Standards über nahezu alle deutschen Universitätsklinika hinweg. Zudem demonstriert die MI-I mit konkreten Beispielen, welche Chancen diese Daten für die medizinische Forschung und somit für die zukünftige Gesundheitsversorgung haben können.

## Die besonderen Leistungen der Deutschen Hochschulmedizin

Die Deutsche Hochschulmedizin steht national wie international für herausragende Leistungen. Die 34 Universitätsklinika und 38 Medizinischen Fakultäten erfüllen in Krankenversorgung, Lehre und Forschung höchste Anforderungen. Zahlreiche Teams mit Wissenschaftlern aus dem In- und Ausland forschen an den Universitätsklinika und in den Medizinischen Fakultäten an Innovationen mit weltweiter Bedeutung. Mehr als 190.000 ärztliche und nicht-ärztliche Mitarbeiter in Wissenschaft und Patientenversorgung gewährleisten Spitzenmedizin in Deutschland. Knapp 100.000 Studierende sind aktuell an den 38 Mitgliedsfakultäten für Human- und Zahnmedizin eingeschrieben.

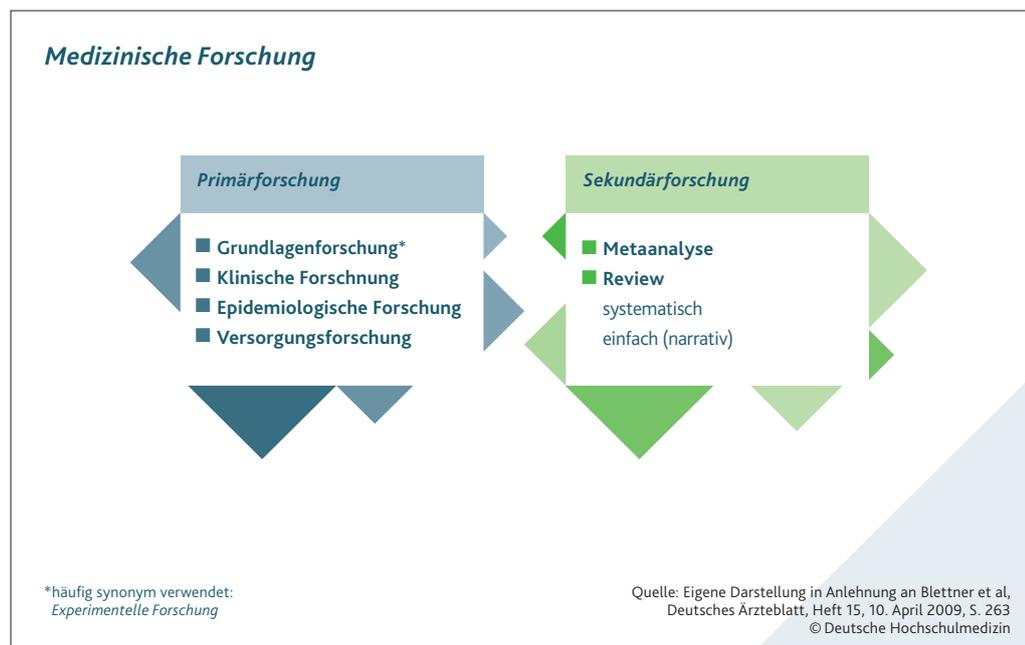
Medizinische Fakultäten und Universitätsklinika sind eng miteinander verwoben. Nur das bewährte Zusammenspiel von Fakultät und Universitätsklinik garantiert eine medizinische Versorgung nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen. Forschung, Versorgung und Ausbildung gehen in der Hochschulmedizin Hand in Hand. Forschungshypothesen werden aus der Versorgung entwickelt. Die Forschungsergebnisse wiederum werden in die Versorgung eingespeist. Die Ausbildung erfolgt gemäß aktueller wissenschaftlicher Standards. Dieser Zyklus ist elementar für die herausragenden Leistungen der Hochschulmedizin in Deutschland.



# Ohne medizinische Forschung kein medizinischer Fortschritt

In der medizinischen Forschung geht es neben dem grundsätzlichen Verstehen von Krankheitsverläufen auch um bessere Behandlungsmöglichkeiten, effektivere Diagnostik und wirksamere Medikamente sowie deren bestmöglichen Einsatz. Von der ursprünglichen Forschungs idee bis zur anwendbaren Therapie dauert es in der Regel viele Jahre. Die dabei entstehenden Kosten summieren sich oft auf mehrere hundert Millionen Euro. Anders als in anderen Fachbereichen werden nicht nur hochwertige und teure Instrumente verwendet, sondern am Ende müssen die neuen Erkenntnisse sowie die Wirksamkeit neuer Verfahren oder Medikamente auch aufwändig, unter Abwägung möglicher Chancen und Risiken an Menschen geprüft werden. Diese teilweise schwerkranken Patienten müssen gleichzeitig entsprechend versorgt werden. Das kann nur in einem universitären Krankenhaus gewährleistet werden.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen medizinischer Grundlagenforschung, klinischer Forschung und epidemiologischer Forschung. Zudem hat die Versorgungsforschung in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Darüber hinaus wird zwischen der Primär- und Sekundärforschung unterschieden. Bei der Primärforschung werden Studien durchgeführt und neue Daten generiert. In der Sekundärforschung werden hingegen bereits vorhandene Daten neu zusammengefasst oder miteinander verglichen.



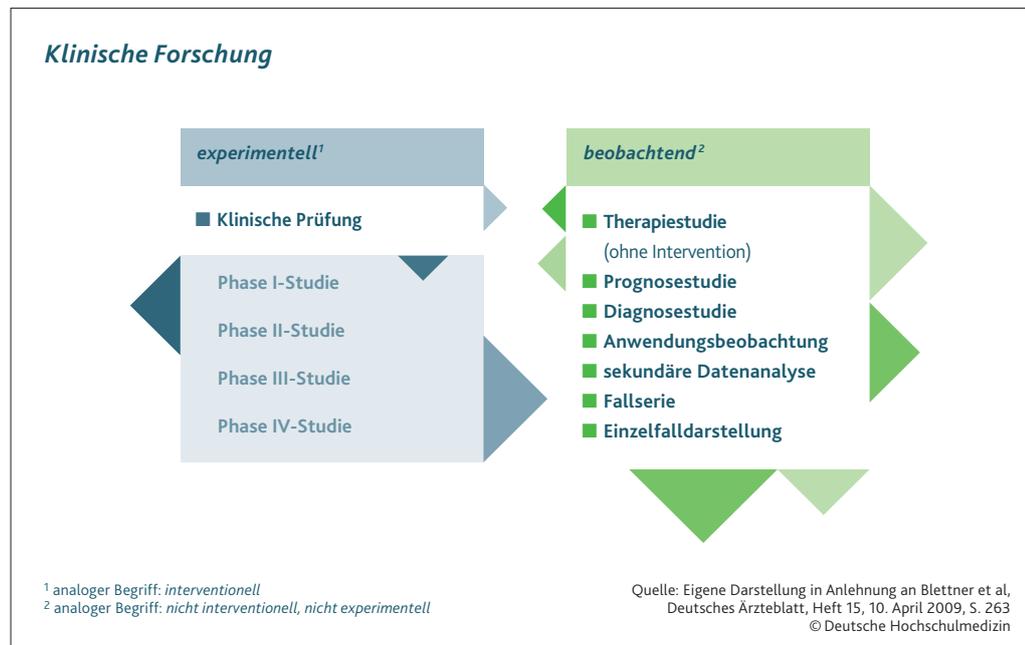
# Klinische Forschung: zentraler Baustein für die Translation

Klinische Forschung ist ein wesentlicher Schlüssel für den medizinischen Fortschritt beziehungsweise die Translation von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die alltägliche Versorgung der Patienten. In den Medizinischen Fakultäten und Universitätsklinika existieren die dazu nötigen Strukturen und Expertise für klinische Studien. Diese finden sich sowohl in den einzelnen klinischen Abteilungen sowie an vielen Standorten auch übergreifend unterstützt durch Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS). Die KKS unterstützen die Planung, Durchführung und Publikation der Ergebnisse von Studien und stellen die Verbindung zu den regulatorischen Behörden her. Auch qualitätssichernde Maßnahmen bei nicht-kommerziellen Studien und deren Überprüfung werden oft durch die KKS realisiert. Allein die Universitätsmedizin hält all diese Strukturen vor und hat den direkte Zugang zu den Patienten.

## **Klinische Studien**

*„Klinische Studien sind ein wesentlicher Schlüssel zum medizinischen Fortschritt: Als zentraler Baustein der translationalen Medizin tragen sie entscheidend dazu bei, neue medizinische Erkenntnisse in die Versorgung zu überführen. Klinische Studien leisten damit einen gesamtgesellschaftlich wichtigen Beitrag zu einem effizienten, effektiven und am Patientenwohl orientierten Gesundheitssystem sowie zu einer wettbewerbsfähigen Gesundheitswirtschaft.“ (Wissenschaftsrat 2018, S. 8) <https://medizinische-fakultaeten.de/wp-content/uploads/2018/11/WR-Empfehlungen-zu-Klinischen-Studien.pdf>*

In allen klinischen Studien werden Untersuchungen am Menschen durchgeführt. Nur so kann valide geprüft werden, inwieweit die Ergebnisse aus dem Labor auf den Menschen übertragbar sind. Das gilt für die Prüfung neuer Arzneimittel oder Medizinprodukte, ebenso für Untersuchungen neuer chirurgischer, diagnostischer oder psychotherapeutischer Verfahren. Die Überprüfung von seit längerem zur Verfügung stehenden und eingesetzten Verfahren und Medikamenten unter den heutigen Bedingungen ist ebenfalls Gegenstand klinischer Studien.



Als experimentelle oder interventionelle Studie werden Therapiestudien bezeichnet, bei denen (neue) Behandlungsmethoden erprobt werden. Wie alle klinischen Studien unterliegen auch diese vielfältigen gesetzlichen und ethischen Anforderungen. Interventionelle (Arzneimittel-)Studien werden in die Phasen I bis IV eingeteilt.

**Phase I-Studien** sind kleine Studien, in denen neue Behandlungen erstmals an Menschen – gesunde freiwillige Probanden oder Patienten, bei denen alle herkömmlichen Verfahren erfolglos waren, zum Beispiel in der Onkologie – eingesetzt werden. In diesem Stadium werden grundlegende pharmakologische Eigenschaften eines neuen Medikaments überprüft und insbesondere Aussagen zur Sicherheit gewonnen. Oft werden in diesen Studien ansteigende Medikamentenmengen eingesetzt, beginnend mit sehr geringen Konzentrationen deutlich unterhalb des erwarteten Therapiebereiches.

**Phase II-Studien** sind breiter angelegt, sie haben meist 100 bis 300 Teilnehmer. In der Phase II wird die Wirksamkeit eines Medikamentes zum ersten Mal bei einer größeren Zahl von Patientinnen und Patienten mit jener bestimmten Erkrankung überprüft, für die die Zulassung angestrebt wird. In dieser Phase II werden die optimalen Dosierungen eines Medikaments erforscht. Zusätzlich werden weitere Daten zur Sicherheit erhoben.

**Phase III-Studien** sind große Studien, in denen die Wirksamkeit eines neuen Medikamentes oder eines neuen Verfahrens bewiesen werden soll. Sie werden vor dem Marktzugang eines Medikamentes durchgeführt. In den allermeisten Fällen handelt es sich um Vergleichsstudien, bei denen Patientinnen und Patienten, die die zu untersuchende Behandlung erhalten, mit anderen verglichen werden, die die Behandlung nicht erhalten.

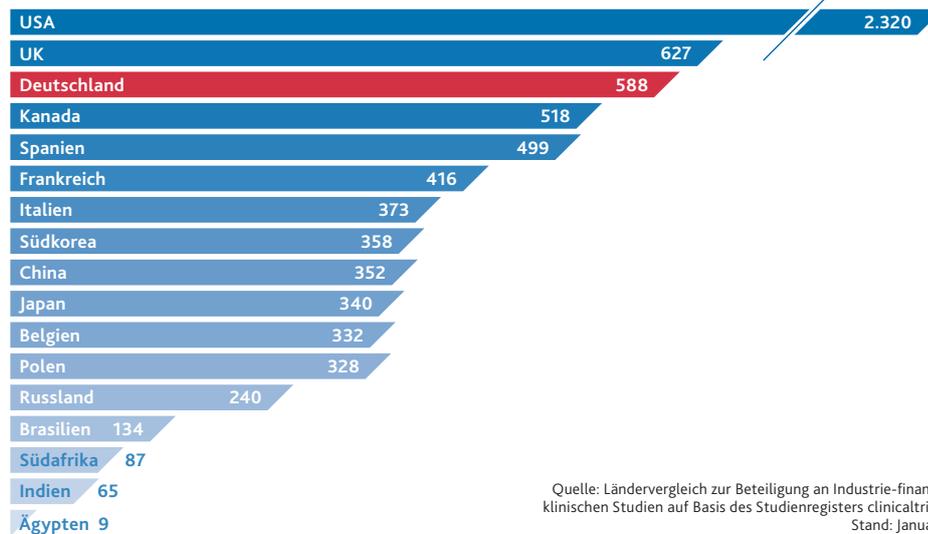
**Phase IV-Studien** finden statt, wenn ein Medikament bereits auf dem Markt ist, also nach einer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Für Phase IV-Studien gibt es unterschiedliche Gründe. So kann es sinnvoll sein, ein bereits zugelassenes Medikament bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten Eigenschaften noch einmal gezielt zu untersuchen oder Daten zur Beantwortung spezieller anderer Fragen zu generieren. Ein weiterer Grund für Phase IV-Studien können außerdem Sicherheitsaspekte sein, da nach Zulassung größere Patientengruppen behandelt werden und so seltene Nebenwirkungen eines Medikaments besser beurteilt werden können.

### Hohe ethische Anforderungen

Medikamentenprüfungen sind über das Arzneimittelgesetz (AMG) und klinische Studien mit Medizinprodukten im Medizinproduktegesetz (MPG) detailliert reguliert. Diese müssen von der jeweils zuständigen Aufsichtsbehörde genehmigt werden. Außerdem müssen diese klinischen Studien immer von einer Ethikkommission eine zustimmende Stellungnahme erhalten haben. Die Durchführung muss nach den verbindlichen Standards der „Good Clinical Practice“ (GCP) erfolgen und für Ärzte gilt wie bei allen Studien auch das Berufsrecht mit seinen klaren Vorgaben. Klinische Studien müssen außerdem in einem öffentlich zugänglichen Register eingetragen und deren Ergebnisse sollen zeitnah nach Studienende veröffentlicht werden.

### Auftrags-Studien und nicht-kommerzielle Studien

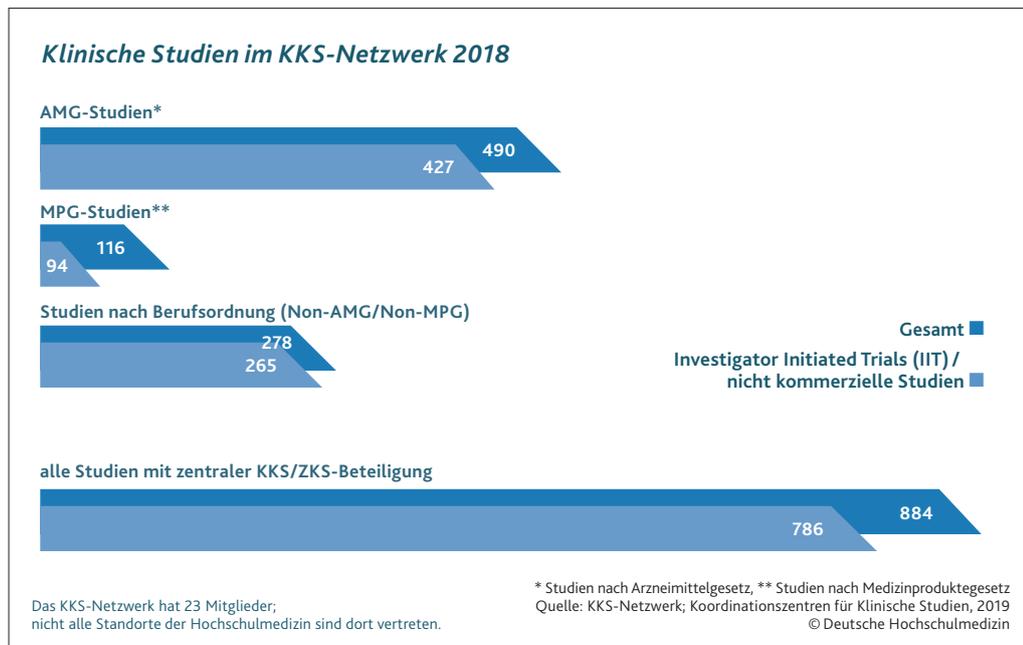
Klinische Studien, sowohl im Auftrag der Industrie wie auch der Akademia, werden zum größten Teil in der Hochschulmedizin durchgeführt. Vor allem hier finden sich die nötigen Strukturen und Expertise. Klinische Studien im Auftrag der Industrie (auch kommerzielle Studien genannt) sind oft Teil einer Arzneimittelzulassung. Deutschland ist, hinter den USA und Großbritannien, das Land, in dem zuletzt die meisten dieser Studien durchgeführt wurden.

**2017: Deutschland weltweit die Nr.3 bei klinischen Studien**

Quelle: Ländervergleich zur Beteiligung an Industrie-finanzierten klinischen Studien auf Basis des Studienregisters [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)  
Stand: Januar 2019  
© Deutsche Hochschulmedizin

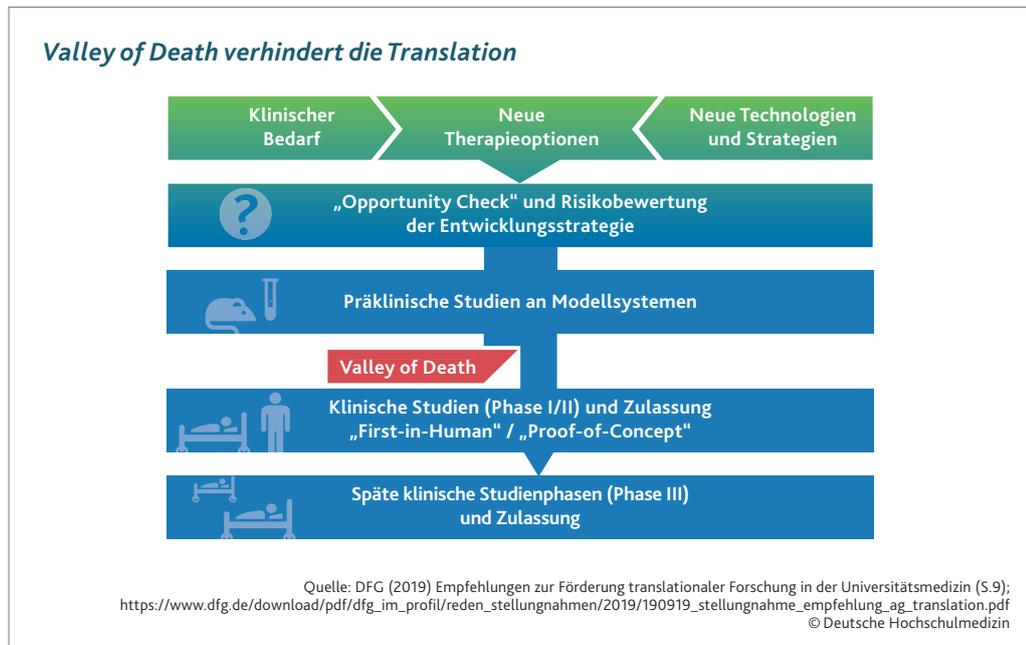
Die Fragestellungen für nicht-kommerzielle Studien, auch Investigator Initiated Trails (IIT) genannt, ergeben sich dagegen in der Regel aus dem klinischen Alltag. Sie werden von akademischen Wissenschaftlern initiiert, verantwortet und mit öffentlichen Mitteln finanziert. Nicht-kommerzielle Studien haben oft die Überprüfung bestehender Behandlungskonzepte, den direkten Vergleich zweier Therapien oder die Verbesserung der medizinischen Behandlung zum Ziel. Diese Studien, bei denen kein wirtschaftliches Interesse des Geldgebers besteht, sind häufig die Reaktion und Antwort auf ein hohes klinisches Patienten-Interesse oder ein zentrales gesellschaftliches Anliegen.

**Die IABP-SHOCK II Studie**, ein IIT von Wissenschaftlern der Universitätsklinik Leipzig und finanziert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, zeigte 2012, dass der bis dahin unter Kardiologen als Goldstandard gesehene Einbau einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) bei kardiogenem Schock nach einem akuten Herzinfarkt keine signifikanten Vorteile für die Patienten bringt. Die Veröffentlichung löste damals eine große Diskussion aus. 2014 wurden auf Grund der IABP-SHOCK II Studie die entsprechenden Leitlinien angepasst.



## Translations-Chancen verbessern

Klinische Studien bilden die Grundlage für die „Translation“, also die Übertragung von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Anwendung. Doch die scheitert zu oft daran, dass zwischen der Entdeckung neuer potenzieller Wirkstoffe und der Weiterentwicklung zu Arzneimitteln sowie Medizingütern durch die Industrie eine Lücke klafft: Das so genannte „valley of death“. Dies betrifft insbesondere den Übergang von der Laborforschung an geeigneten Modellen zur ersten Überprüfung am Menschen. Oftmals fehlen die nötigen Ressourcen, Expertisen und Strukturen für die im Vorfeld erforderlichen Sicherheitsuntersuchungen und Vortestungen, aber auch das Wissen um die weitere Produktentwicklung.



Wie das „valley of death“ überwunden werden kann, zeigt die gemeinsame Proof-of-Concept-Initiative, ein Pilotprojekt der Deutschen Hochschulmedizin, der Fraunhofer-Gemeinschaft und der Helmholtz-Gemeinschaft.

Ziel der Initiative ist eine Kooperationsplattform für die systematische Weiterentwicklung validierter präklinischer Projekte zum klinischen Proof-of-concept (PoC). Dadurch soll für mögliche Förderer, zum Beispiel aus der Industrie, das Risiko und die Chancen des Projektes besser einschätzbar werden. So werden mehr erfolgsversprechende Projekte in die Phase I bis III und letztendlich in die Versorgung kommen. In der ersten Runde der PoC-Initiative wurden aus 84 Verbundprojekten vier Projekte gefördert. Die Fraunhofer-Gemeinschaft und Helmholtz-Gemeinschaft haben dafür jeweils sechs Millionen Euro zur Verfügung gestellt. Das ist zu wenig, um das valley of death in Deutschland zu schließen. Notwendig ist eine viel größere und nachhaltige Fördersumme, um viele Projekte über die Hürde zu bringen und dann daraus die vielversprechendsten Kandidaten für aufwändige und teure Phase III-Studien bestimmen zu können. Dafür benötigt es eine Bundesbeteiligung.

#### **Aktuell geförderte Projekte der PoC-Initiative**

##### **Mit der „Sleeping Beauty“ gegen Krebs**

ROR1 CAR-T-Zellen für Leukämien und Tumore mittels virusfreiem Gentransfer

##### **Konsortium**

- IZI Leipzig
- MDC Berlin
- UK Würzburg

##### **Prävention von Chemotherapie induziertem Schmerz**

Höhere Paclitaxel-Verträglichkeit bei Mamma- und Ovarialkarzinom

##### **Konsortium**

- IME Frankfurt
- DKFZ/DKTK Frankfurt
- UK Frankfurt

##### **Nanopartikuläres Aerosol gegen pulmonale Hypertonie**

Inhalative Verabreichung von Paclitaxel-Aerosol

##### **Konsortium**

- ITEM Hannover
- HMGU München
- UK Gießen

##### **Therapeutische Hepatitis B Impfung**

Kuratives Hepatitis B Vakzin mit heterologem Prime-Boost-Design

##### **Konsortium**

- IZI Leipzig
- HMGU München
- UKE Hamburg

Stand: November 2019  
© Deutsche Hochschulmedizin

# Digitalisierung und Klinische Forschung: zwei Seiten einer Medaille

*Digitale, gesundheitsbezogene Daten lassen sich grob in mehrere Kategorien gliedern:*

- *Daten mit direktem Versorgungsbezug, etwa die Inhalte digitaler Patientenakten aus Krankenhausinformationssystemen,*
- *administrative Massendaten mit Versorgungsbezug aus der Verwaltung des Gesundheitswesens, wie zum Beispiel die Abrechnungs- oder Verschreibungsdaten der Krankenkassen,*
- *regelmäßig erhobene Daten der öffentlichen Gesundheitsberichterstattung und Sozialdaten, beispielsweise in indikationsbezogenen Registern,*
- *Forschungsdaten – im weitesten Sinne alle zur wissenschaftlichen Verwendung erhobenen, aufbereiteten oder publizierten Daten – auch beispielsweise aus klinischen Studien oder jene, die aus dem Versorgungskontext über einen gesetzlich geregelten Weg einer Sekundärnutzung im Forschungskontext zugeführt werden sowie*
- *im privaten Kontext – etwa über Wearables oder Apps – selbstgenerierte Daten, die einen Gesundheitsbezug aufweisen.*

Medizinische Forschung und medizinischer Fortschritt beruhen heute mehr denn je auf der Möglichkeit, Informationen aus den oben genannten verschiedenen Sektoren und IT-Systemen zusammenzuführen. Neben der Harmonisierung der Daten- und Übertragungsstandards ist dazu eine standardisierte semantische Annotation der Daten der beteiligten Systeme notwendig. Hierfür müssen vorhandene und zum Teil kostenfrei nutzbare, internationale Standards mehr als bisher eingesetzt werden. Darüber hinaus ist vor allem der systematisch begleitete Einstieg in die Nutzung der Referenz-Terminologie SNOMED-CT notwendig. Der SNOMED-CT – eine systematisierte Nomenklatur der Medizin – formuliert klinische Inhalte unabhängig von der Ursprungssprache weitgehend eindeutig und präzise. Damit verbessern sich die Chancen, Suchanfragen aus Wissenschaft und Forschung vollständig und präzise zu beantworten. Gleichzeitig können diese Informationen über eine zukünftige elektronische Patientenakte für die Patientenversorgung sinnvoll genutzt werden.

Die Medizininformatik-Initiative (MI-I) des BMBF setzt genau hier an und versucht, insbesondere die Daten aus der Versorgung für die Forschung nutzbar zu machen. Ein Projekt der MI-I versucht zum Beispiel dem Problem des Scheiterns klinischer Studien zu begegnen, wenn in der zur Verfügung stehenden Zeit nicht genügend und passende Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer rekrutiert werden können. Denn für viele Studien benötigt es Personengruppen mit entsprechenden, „passenden“ Merkmalen. Insbesondere bei Studien zu seltenen Erkrankungen, wo es nur wenige Patientinnen und Patienten mit dieser Erkrankung an einem Standort gibt, ist die Rekrutierung besonders schwierig. Als Lösung soll im Rahmen der MI-I an den am Projekt beteiligten Universitätskliniken entsprechende Rekrutierungsplattformen in die Krankenhausinformationssysteme (KIS) integriert werden.

Die Digitalisierung eröffnet neue Chancen der Nutzung und Auswertung von Daten. Dies wirkt sich auch auf klinische Studien aus. Wichtig ist dafür weiterhin, dass diese Daten zugänglich und nutzbar sind – technisch wie rechtlich. Schon bei der Erhebung muss die entsprechende Datenqualität gewährleistet werden, ansonsten sind sie für spätere Forschungsvorhaben nicht nutzbar oder könnten diese sogar verfälschen. In Abhängigkeit von der Fragestellung können neben beweisenden Phase-III-Studien mit einer direkten Vergleichsgruppe auch zunehmend Studien der Phase II oder Beobachtungsstudien (etwa Registerstudien) zum Erkenntnisgewinn beitragen, wenn die entsprechende Datenqualität gewährleistet ist.

## Fazit

Insgesamt ist Deutschland bei klinischen Studien gut aufgestellt. Maßgeblicher Akteur ist dabei die Hochschulmedizin. Trotzdem gibt es strukturelle Defizite, die gelöst werden müssen. Die 2018 veröffentlichten Papiere vom Wissenschaftsrat und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zeigen dies deutlich. Zwar werden viele der dort genannten Empfehlungen durch die Medizinischen Fakultäten und Universitätsklinika berücksichtigt oder sind bereits umgesetzt – etwa Mustervertragsbausteine, Hilfestellungen bei der umfassenden Kostenkalkulation oder die Unterstützung von Infrastrukturen wie Ethikkommissionen oder Kompetenzzentren für Klinische Studien. Aber auch der Bund und die Länder müssen ihren Teil zu den erforderlichen Lösungen beitragen.

### Wichtige Ansätze für die weiteren notwendigen Verbesserungen:

Aktuell werden in Deutschland zu wenige Phase-I-Studien durchgeführt. Sie bilden jedoch den ersten Schritt der klinischen Entwicklung und beeinflussen somit erheblich die Anzahl zukünftiger Phase-III-Studien mit patientenrelevanten Outcome-Parametern. In der frühen, explorativen Phase sollten zunächst viele gut konzipierte, plausible Studien mit kleineren Patientenzahlen durchgeführt werden, aus denen dann die vielversprechendsten Ansätze für aufwändige Phase III-Studien ausgewählt werden können. Dazu muss insbesondere die Hochschulmedizin in die Lage versetzt werden, mehr solcher Studien zu starten und durchzuführen.

Zusätzlich braucht es nachhaltig finanzierte Infrastrukturen, die mit intelligenter und exakt passender Projektförderung gekoppelt sind. Solche Infrastrukturen sind zum Beispiel die von der DFG-Senatskommission vorgeschlagenen Clinical Trial Units. Diese sollten bereits bestehende Infrastrukturen und Expertise auf den Stationen – und damit nah an den zum Teil schwer kranken Patientinnen und Patienten – ergänzen und verankern.

Es müssen Strukturen gestärkt werden, die den Übergang von präklinischen Ansätzen in die erste Studienphase am Patienten („valley of death“) unterstützen und begleiten. Die oben beschriebene Proof-of-Concept-Plattform sollte deshalb eng in die forschungsnahe Versorgung in der Universitätsmedizin integriert und entsprechend finanziert sein. Diese Finanzmittel können durch den Ausbau bestehender Infrastrukturen und Kompetenzen, zum Beispiel der KKS, effizient eingesetzt werden.

Da es sich bei den Investigator Initiated Trails (IIT) häufig um gesamtgesellschaftliche Fragestellungen mit hoher Relevanz für die Patienten handelt, sollte insbesondere der Bund stärker als Förderer auftreten.

Klinische Studien werden auch in Zeiten der Digitalisierung weiterhin das maßgebliche Instrument in der Forschungskette hin zu wirksameren Arzneimitteln, Medizinprodukten und Versorgungsformen bleiben. Die Digitalisierung kann die Qualität und Quantität von klinischen Studien verbessern und erlaubt die präzisere Formulierung patienten-relevanter Fragestellungen. Die Hochschulmedizin muss technisch in die Lage gesetzt werden, diese Daten auch zu nutzen. Dafür muss massiv in die IT-Infrastruktur und Expertise investiert sowie Projekte wie die MI-I nachhaltig weitergeführt und ausgebaut werden.

### Standorte der Deutschen Hochschulmedizin

Der Medizinische Fakultätentag (MFT) und der Verband der Universitätsklinika (VUD) bilden zusammen die Deutsche Hochschulmedizin (DHM).

