



# Das Wichtigste **12** Klinische Forschung

*Als klinische Forschung bezeichnet man wissenschaftliche Untersuchungen zur Anwendung von diagnostischen, therapeutischen und vorbeugenden Verfahren am Menschen. Bei ihren Fragestellungen stützt sie sich oft auf die Ergebnisse der medizinischen Grundlagenforschung. Die Deutsche Alzheimer Gesellschaft befürwortet und unterstützt die medizinische Forschung mit dem Ziel, die zu einer Demenz führenden Krankheiten in Zukunft früher zu erkennen, genauer voneinander zu unterscheiden und erfolgreicher zu behandeln. Besonders tritt die Deutsche Alzheimer Gesellschaft für die Wahrung der Interessen von Patienten und Angehörigen im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen ein. Das vorliegende Informationsblatt stellt wichtige Arbeitsgebiete und Problemfelder der klinischen Forschung auf dem Gebiet der Demenz dar und gibt Informationen für Studienteilnehmer.*

### **Erkennung und Unterscheidung von demenzverursachenden Krankheiten**

#### **Entwicklung von diagnostischen Verfahren**

Demenzzustände können durch viele verschiedene Krankheiten hervorgerufen werden. Die Entwicklung von diagnostischen Verfahren hat zum Ziel, diese Krankheiten zuverlässiger zu erkennen und voneinander zu unterscheiden. Dazu werden die Ergebnisse diagnostischer Instrumente (Interviews mit Bezugspersonen, Prüfungen der geistigen Leistungsfähigkeit, Labortests, computertomographische Befunde oder auch Gewebeprobe) mit einem Expertenurteil verglichen. Der beste Maßstab, um die Genauigkeit eines Tests zu beurteilen, wäre die Untersuchung des Gehirns zu Lebzeiten (Biopsie) oder nach dem Ableben des Patienten (Autopsie). Dieser Maßstab lässt sich aber nur selten einsetzen. Das Expertenurteil ist allerdings mit einer gewissen Irrtumswahrscheinlichkeit behaftet. Wählt man dieses Kriterium, kann ein diagnostisches Instrument bestenfalls die Güte einer sorgfältigen

klinischen Diagnose erreichen, aber nicht übertreffen. Deshalb lässt sich auch die Frage nicht beantworten, welchen zusätzlichen Wert der Test über das diagnostische Standardverfahren hinaus besitzt. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass die Erkenntnisse über einen diagnostischen Test, die durch einen Vergleich zwischen eindeutig Kranken und eindeutig Gesunden gewonnen wurden, wenig über die Brauchbarkeit des Tests in der Praxis aussagt.

#### **Früherkennung**

Die Früherkennung von Krankheiten ist ein weiteres Ziel der diagnostischen Forschung. Dazu setzt man das Ergebnis eines Tests bei Patienten in einem vermuteten Frühstadium mit der endgültigen Diagnose in Beziehung, die mehrere Jahre später gestellt wird. Aus dieser Gegenüberstellung ergibt sich die Vorhersagekraft des Instruments, sein „prädiktiver Wert“. Auch bei einem Vorhersageversuch tritt die Schwierigkeit auf, wie die „wahre“ Diagnose ermittelt werden soll. Zusätzlich ergibt sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt

sie mit hinreichender Sicherheit festgestellt werden kann.

#### **Fragestellungen diagnostischer Forschung (Beispiele):**

- Lässt sich eine Demenz durch einen kurzen Gedächtnistest erkennen?
- Ist ein Gedächtnistest dem Interview mit einer Bezugsperson bei der Demenzerkennung überlegen?
- Sagt ein Labortest bei Personen mit Gedächtnisstörungen die Entwicklung einer Demenz voraus?
- Eignet sich ein Gentest bei gesunden 50-Jährigen zur Bestimmung ihres Demenzrisikos im Alter?
- Was trägt die Messung des Hirnstoffwechsels zur Unterscheidung von Demenzursachen bei?

#### **Medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlung**

Die therapeutische Forschung versucht die Frage zu beantworten, ob eine bestimmte Behandlung wirksam, verträglich und sicher ist. Die fragliche Maßnahme kann ein Medikament, ein operativer Eingriff, ein Gespräch, ein Übungsprogramm, aber auch eine

Veränderung der Umweltbedingungen sein. Falls es für eine Gesundheitsstörung bereits eine Behandlungsmöglichkeit gibt, stellt sich die zusätzliche Frage, ob eine neue Therapieform der Standardbehandlung überlegen ist. Der Nachweis der Wirksamkeit eines Medikaments ist eine wichtige Voraussetzung für die Zulassung als Arzneimittel und für die Erstattungsfähigkeit der Kosten durch die Krankenkassen.

**Entwicklung von Medikamenten**

Die Entwicklung von Medikamenten beginnt mit aufwendigen Labor- und Tierversuchen („präklinische“ Studien). Substanzen, welche diese Entwicklungsphase erfolgreich durchlaufen haben, werden im Hinblick auf ihre Verträglichkeit an gesunden Versuchsteilnehmern erprobt (man spricht von Studien der Phase 1). Anschließend wird an Patienten der betreffenden diagnostischen Gruppe die Dosis mit dem besten Verhältnis zwischen Wirkung und Nebenwirkungen ermittelt (Phase 2). Nur Substanzen, die sich auch in diesem Abschnitt bewähren, werden in Studien an großen Patientenzahlen zur Bestätigung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments übernommen (Phase 3). Zur Beurteilung der Wirksamkeit werden in der Regel Tests und Verhaltensbeobachtungen herangezogen. Diese Untersuchungen oder „klinischen Prüfungen“ werden meist an sorgfältig ausgewählten, behandlungswilligen Patienten mit wenigen Begleitkrankheiten und hochmotivierten Angehörigen durchgeführt. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, bei bereits zugelassenen Medikamenten zusätzliche

Erkenntnisse über Anwendungsbereich, Verträglichkeit und Sicherheit bei einem größeren und weniger selektierten Kreis von Patienten zu gewinnen (Phase 4).

**Methodik klinischer Arzneimittelprüfungen**

Bei der Prüfung der Wirksamkeit muss sichergestellt werden, dass die beobachteten Effekte auf die eigentliche Behandlung zurückzuführen sind und nicht auf unspezifische Einflüsse (intensive Zuwendung zum Patienten, hohe Erwartung in ein neues Medikament) oder auf die Versuchsanordnung (Verbesserung bei Testwiederholung durch Lernen, vorzeitiges Ausscheiden von Studienteilnehmern mit ausbleibendem Behandlungserfolg). Aus diesem Grund werden die Teilnehmer eines therapeutischen Versuchs durch ein Zufallsverfahren entweder der wirksamen Therapie oder einer unwirksamen Maßnahme zugeordnet (englisch: „random“ = zufällig, daher spricht man von „Randomisierung“). In diesem Fall spricht man von zwei „Studienarmen“. Bei klinischen Arzneimittelprüfungen besteht die Kontrollbedingung aus der Gabe eines unwirksamen Scheinmedikaments, das aber äußerlich nicht vom Wirkstoff zu unterscheiden ist („Placebo“). Um sicher zu stellen, dass das Untersuchungsergebnis nicht durch Erwartungen verfälscht wird, dürfen weder der Patient noch der behandelnde Arzt wissen, welcher Gruppe der Patient zugeteilt wurde, ausser in Notfällen. Beide sind „blind“ gegenüber der tatsächlich stattfindenden Behandlung (daher: „doppelblinde“ Studienanordnung). Beim Vergleich zwischen zwei

Medikamenten werden beide in identischer Erscheinungsform verabreicht. Wenn nur der Patient im Unklaren über die tatsächliche Behandlungsweise ist, spricht man von einer „einfach blinden“ Studie.

**Zusätzliche Erkenntnisse für die Praxis**

Medikamentenprüfungen ohne Gegenüberstellung mit einem unwirksamen Scheinpräparat nennt man „offen“. Sie sind nicht dazu geeignet, die Wirksamkeit einer Substanz festzustellen, können aber wichtige zusätzliche Informationen über die langfristige Verträglichkeit und Sicherheit geben. Untersuchungen an bereits zugelassenen Medikamenten, bei denen kein Einfluss auf die Verordnungsweise von Ärzten genommen wird, nennt man „Anwendungsbeobachtungen“. Auch sie erlauben keine Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit eines Medikaments, liefern aber praktisch bedeutsame Erkenntnisse über die Verträglichkeit und Sicherheit bei Patienten, die gleichzeitig an anderen Erkrankungen leiden oder zusätzlich andere Medikamente einnehmen müssen.

**Neue Behandlungsverfahren gegen die Alzheimer-Krankheit**

Die Behandlung der Alzheimer-Krankheit befindet sich gegenwärtig in einem Übergang zwischen herkömmlichen Medikamenten, welche nur die Symptome beeinflussen (Hemmstoffe der Cholinesterasen, Glutamat-Antagonisten) und neuen pharmakologischen Strategien, die darauf abzielen, den zu Grunde liegenden Nervenzelluntergang zu

**Therapieforschung: Neue medikamentöse Strategien zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit**

Strategie	Substanzbeispiel	Hersteller	Phase
Entfernung von abnormen Stoffwechselprodukten durch Anregung von Immunreaktionen	ACC001	Pfizer	II
	Bapineuzumab	Elan	III
	Solanezumab	Lilly	III
	CAD106	Novartis	II
	Affitop	Affiris	III
	Gantenerumab	Roche	II
	ABE 4869	Genentech	II
Stimulation von Nervenzellen	1111-793	Abbott	II

verlangsamen oder ganz aufzuhalten. Zum Nachweis der Wirksamkeit dieser neuen Substanzen muss in Studien von langer Dauer die Beobachtung von Symptomen durch die Messung der Hirngröße, der Nervenzellaktivität oder der Ablagerung krankhafter Stoffwechselprodukte ergänzt werden.

### **Nicht-medikamentöse Behandlung**

Für die Prüfung der Wirksamkeit von nicht-medikamentösen Therapieformen gelten dieselben methodischen Grundsätze. Allerdings lässt sich eine unwirksame Scheintherapie in der Regel nicht verwirklichen. Deswegen wird in vielen Fällen ein Vergleich mit einer vermutlich wirkungslosen Maßnahme ähnlicher Intensität vorgenommen, oder es werden zwei Patientengruppen verglichen, von denen die eine behandelt wird, die andere auf die Therapie wartet („Warteliste“).

### **Vorbeugung der Demenz**

An der Entstehung der Demenz im Alter sind nach heutigem Wissen zahlreiche Faktoren beteiligt. Einige davon sind unveränderlich, wie die genetische Konstellation oder das Lebensalter. Andere dagegen können grundsätzlich beeinflusst werden; beispielsweise Bluthochdruck, Einnahme bestimmter Medikamente, Ernährungsweise, körperliche und geistige Aktivität sowie soziale Kontakte. Hinweise dafür, dass derartige Faktoren mit dem Entstehen einer Demenz im Alter in Zusammenhang stehen, können sich aus dem Vergleich von Personen ergeben, von denen die einen den Faktor aufweisen, die anderen jedoch nicht. Um die vorbeugende Wirkung schlüssig nachzuweisen, ist eine Studie erforderlich, bei der die in Frage stehende Einflussgröße nach einem Zufallsverfahren einem Teil der Versuchspersonen zugeteilt wird, einem anderen jedoch nicht, und bei der das Auftreten einer Demenz viele Jahre später abgewartet wird. Auf Ernährungsweisen und andere Lebensgewohnheiten lässt sich dieses methodische Vorgehen kaum anwenden.

## **Informationen für Studienteilnehmer**

### **Rechtliche Voraussetzungen**

Die Teilnahme an einer medizinischen Studie setzt die Einwilligungsfähigkeit voraus. Darunter versteht man die Fähigkeit, Art und Zielsetzung des Forschungsvorhabens zu verstehen, Nutzen und Risiken der Teilnahme gegeneinander abzuwägen und auf der Grundlage dieser Abwägung eine persönliche Entscheidung zu treffen, die nicht durch den Willen anderer Personen (z. B. der Angehörigen oder des Forschers) beeinflusst sind. Diese anspruchsvollen Bedingungen können bei Patienten mit einer leichtgradigen Demenz erfüllt sein, bei Kranken in einem mittelschweren Stadium sind sie meist nicht mehr gegeben. Für nicht einwilligungsfähige Patienten ist die Teilnahme an einem Forschungsvorhaben nur dann zulässig, wenn damit ein möglicher Nutzen für ihn selbst verbunden ist (z. B. bei einem Heilversuch). In diesem Fall kann der rechtliche Betreuer an der Stelle des Patienten die Zustimmung erteilen. Ein Betreuer darf nicht mit dem Ziel der Teilnahme des Patienten an einem Forschungsvorhaben bestellt werden.

### **Nutzen und Risiken der Teilnahme an Forschungsvorhaben**

Man unterscheidet zwischen dem persönlichen Nutzen und dem Nutzen für die Allgemeinheit. Der persönliche Nutzen kann in den Vorzügen eines neuartigen Behandlungsverfahrens bestehen. Bei klinischen Prüfungen muss jedoch mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass die Behandlung mit dem unwirksamen Scheinmedikament erfolgt. Ein weiterer persönlicher Nutzen kann die besonders intensive medizinische Behandlung im Rahmen der Studienteilnahme sein. Der Nutzen für die Allgemeinheit besteht darin, dass die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben zur Verbesserung der diagnostischen oder therapeutischen Möglichkeiten für Patienten beiträgt, die künftig von ähnlichen Krankheiten betroffen sein werden. Mögliche Risiken der Teilnahme an einem Forschungsvorhaben sind beispielsweise Nebenwirkungen von Medikamenten oder schmerzhaft

Einflussgrößen. Aber auch das Unterbleiben einer Standardbehandlung während der Dauer der Studie ist als mögliches Risiko in Betracht zu ziehen. Gegen gesundheitliche Schäden, die im Zusammenhang mit der Teilnahme an einem klinischen Forschungsvorhaben auftreten können, muss die durchführende Institution oder der Auftraggeber der Studie eine Versicherung abschließen („Probandenversicherung“).

### **Informationen für Studienteilnehmer**

Die Entscheidung für oder gegen die Teilnahme sollte auf der Grundlage genauer Informationen über das Forschungsvorhaben getroffen werden. Sie müssen in einer schriftlichen Patienteninformation enthalten sein.

Wichtige Informationen für Studienteilnehmer sind:

- Durchführende Institution und Titel des Vorhabens
- Zielsetzung, genauer Ablauf und Zeitplan des Vorhabens
- Zu erwartender Nutzen und mögliche Risiken (z. B. Nebenwirkungen von Medikamenten)
- Angaben zur Probandenversicherung (Versicherungsnummer, Ansprechpartner, Verpflichtungen)
- Hinweise zur Datenauswertung und zur Weitergabe von Daten
- Erklärung zum Schutz persönlicher Daten
- Freiwilligkeit der Teilnahme und Rücktrittsklausel (Widerruf der Teilnahme ohne Nachteile)
- Erläuterung, ob und von welchen Personen Auskünfte über den Patienten eingeholt werden sollen.

Für dieses Informationsblatt danken wir

Prof. Dr. Alexander Kurz und  
Dr. Timo Grimmer  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

## Das Wichtigste – Informationsblätter

- 1 Die Epidemiologie der Demenz
- 2 Die neurobiologischen Grundlagen der Alzheimer-Krankheit
- 3 Die Diagnose der Alzheimer-Krankheit und anderer Demenzerkrankungen
- 4 Die Genetik der Alzheimer-Krankheit
- 5 Die medikamentöse Behandlung der Demenz
- 6 Die nichtmedikamentöse Behandlung der Demenz
- 7 Die Entlastung pflegender Angehöriger
- 8 Die Pflegeversicherung
- 9 Das Betreuungsrecht
- 10 Vorsorgevollmacht, Betreuungsverfügung, Patientenverfügung
- 11 Frontotemporale Demenz
- 12 Klinische Forschung
- 13 Ambulant betreute Wohngemeinschaften für Demenzkranke
- 14 Die Lewy-Körperchen-Demenz
- 15 Allein leben mit Demenz
- 16 Demenz bei geistiger Behinderung



**Deutsche Alzheimer  
Gesellschaft e.V.  
Selbsthilfe Demenz**  
Friedrichstr. 236  
10969 Berlin

Tel.: 030/259 37 95 - 0  
Fax: 030/259 37 95 - 29

Alzheimer-Telefon: 01803/17 10 17  
9 Cent pro Minute (aus dem deutschen Festnetz)

Alzheimer-Telefon (Festnetz):  
030/259 37 95-14

Mo - Do 9 - 18 Uhr  
Fr 9 - 15 Uhr

E-Mail:  
[info@deutsche-alzheimer.de](mailto:info@deutsche-alzheimer.de)

Internet:  
[www.deutsche-alzheimer.de](http://www.deutsche-alzheimer.de)

Spendenkonto:  
Bank für Sozialwirtschaft Berlin  
BLZ 100 205 00  
Konto 3377800