

Aktuelle Neurologie

Herausgeber

G. Deuschl, Kiel
H. C. Diener, Essen
R. Gold, Bochum
H. C. Hopf, Mainz
G. Krämer, Zürich (Redaktion)
H. Reichmann, Dresden
C.-W. Wallesch, Magdeburg

Gründungsherausgeber

H. Schliack †, Hannover

Beirat

T. Brandt, München
W. G. Daniel, Erlangen
R. Dengler, Hannover
A. Ferbert, Kassel
H. Förstl, München
H.-J. Heinze, Magdeburg
C. W. Hess, Bern
D. Kömpf, Lübeck
R. Korinthenberg, Freiburg
R. von Kummer, Dresden
M. Maschke, Trier
U. Meier, Grevenbroich
W. Paulus, Münster
W. Poewe, Innsbruck
P. Rieckmann, Vancouver
G. Schackert, Dresden
M. Schumacher, Freiburg
S. Schwab, Erlangen
A. J. Steck, Basel
J.-C. Tonn, München
K. Wessel, Braunschweig
J. Weis, Aachen

Organschaften

Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Berufsverband Deutscher Neurologen
Deutsche Gesellschaft für Neurologische
Intensiv- und Notfallmedizin
Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Neurotrauma-
tologie und Klinische Neurorehabilitation
e.V.
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung
für Intensiv- und Notfallmedizin

Verlag

Georg Thieme Verlag KG

Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20
70451 Stuttgart

www.thieme-connect.de/ejournals
www.thieme.de/fz/aktneu

Indexiert

EMBASE / Excerpta Medica, SCOPUS,
Current Contents (Clinical Medicine),
Science Citation Index Expanded,
Neuroscience Citation Index, BIOSIS
Previews

Sonderdruck

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York

Nachdruck nur mit Genehmigung
des Verlags

Klinische Studien in der Neurologie in Deutschland 2008

Clinical Trials in Neurology in Germany 2008

Autoren

H. C. Diener¹, H. P. Hartung², C. G. Bien³, W. Hacke⁴, E. B. Ringelstein⁵, A. Ludolph⁶, G. Deuschl⁷, J. Wiltfang⁸, M. Weller⁹, K. Steinhausen¹⁰, B. Stemper¹¹, J. Klatt¹², J. Drepper¹³, B. Griewing¹⁴, U. Meier¹⁵, M. Herschel¹⁶, K. Hummel¹⁷, W. D. Paar¹⁸, C. M. Dintsios¹⁹, C. Schade-Brittinger²⁰, R. Weber^{1,8}, C. Weimar¹

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter

- klinische Studien
- Neurologie
- Deutschland

Key words

- clinical trials
- neurology
- Germany

Zusammenfassung

Am 17.10.2008 fand das in 2-jährigem Rhythmus veranstaltete Symposium der Kommission „Klinische Studien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Essen statt. Bei diesem Symposium treffen sich Neurologinnen und Neurologen, die in klinische Studien in der Neurologie involviert sind, mit Vertretern der Industrie, der Forschungsförderung und Institutionen, die bei der Durchführung und Interpretation von klinischen Studien eine wichtige Rolle spielen. Dabei zeigte sich, dass die deutsche Neurologie in nationalen und internationalen Studien weiterhin gut repräsentiert ist. Problematisch erscheint weiterhin das Genehmigungsverfahren beim Strahlenschutz während klinischer Studien und die Initiierung und Durchführung von investigatorinitiierten Studien.

Abstract

On October 17, 2008 the biannually held Symposium of the Commission „Clinical Studies“ of the German Society for Neurology took place in Essen. In these symposia, those neurologists involved in clinical studies meet with representatives of the industry, research sponsors and institutions that play important roles in the performance and interpretation of clinical studies. It was agreed that neurology in Germany continues to be well represented in national and international studies. The approval of radiological procedures during clinical trials and the initiation and performance of investigator-initiated studies still seem to present problems.

Einleitung

Es gibt wenige Fächer, in denen die Therapie so gut evidenzbasiert ist wie in der Neurologie. Klinische Studien dienen in erster Linie zum Wirkungsnachweis und zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen neuer Substanzen, sie sind aber auch zunehmend wichtiger für die Verwendung von Medizingeräten/Instrumenten („Devices“), z. B. für die Akuttherapie des Schlaganfalls oder die tiefe Hirnstimulation. Während die Finanzierung und Durchführung von Studien bei neuen Medikamenten und neuen apparativen Ansätzen durch die Industrie keine Schwierigkeiten bereitet, sind in der Zwischenzeit investigatorinitiierte Studien nur noch sehr schwer zu organisieren und durchzuführen. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie führt mit ihrer Kommission „Klinische Studien“ alle 2 Jahre ein Symposium durch, das dem Erfahrungsaustausch zwischen Neurologinnen und Neurologen, die klini-

sche Studien organisieren und an klinischen Studien teilnehmen, und der Industrie dient. Daneben wollen wir die forschungsfördernden Institutionen wie beispielsweise BMBF und DFG einbeziehen sowie andere Institutionen, die an der Planung und Durchführung klinischer Studien beteiligt sind, wie z. B. die Koordinierungszentren für klinische Studien.

Multiple Sklerose (Hartung)

In Deutschland werden derzeit in der Indikation Multiplen Sklerose (MS)-Studien zu 7 neuen Substanzen mit ganz unterschiedlichem Wirkmechanismus durchgeführt [1,2]. So moduliert FTY720 (Fingolimod) S1P-Rezeptoren. Diese Rezeptoren werden im Zentralnervensystem und in der Peripherie auf T-Zellen des Immunsystems exprimiert und sind in Mechanismen des Zellüberlebens und der Entzündungsreaktionen in-

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1090145
Akt Neurol 2009; 36: 8–18
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 0302-4350

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener

Direktor der Neurologischen
Universitätsklinik Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen
hans.diener@uni-duisburg-
essen.de

volviert. Der wahrscheinlich wichtigste Effekt ist die Retention von autoreaktiven T-Lymphozyten in Lymphknoten. In Deutschland laufen derzeit 2 Phase-III-Studien zur Wirksamkeit von Fingolimod bei der schubförmigen MS im Vergleich zu Placebo [3]. Außerdem gibt es eine Vergleichsstudie mit Interferon β -1a und eine Phase-II-Studie zur primär progredienten MS.

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen Zellen richtet, die das Oberflächenprotein CD52 tragen (vornehmlich T-Lymphozyten). Die Substanz ist für die Behandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie zugelassen. Die Phase-II-Studie bei MS wurde 2007 beendet und kürzlich im NEJM publiziert [4]. In den beiden derzeit rekrutierenden Phase-III-Studien erfolgt ein Vergleich zwischen 12 mg Alemtuzumab und Rebif 24mcg 3 \times wöchentlich. Rituximab ist ein humanisierter Antikörper gegen CD20. Er induziert eine B-Zelldepletion, wobei aber die normale Immunität gegen Infektionskrankheiten weitestgehend erhalten bleibt. Die Ergebnisse einer positiven Phase-III-Studie bei der schubförmigen MS wurden 2008 von Hauser et al. im NEJM publiziert [5]. Atacicept hat einen anderen Wirkungsmechanismus auf B-Zellen als Rituximab. Die Substanz inhibiert die B-Zellentwicklung und hemmt das Überleben von Plasmablasten und potenziell autoantikörperproduzierenden Zellen. Die Substanz befindet sich aktuell in der Erprobung in der Phase II bei der schubförmigen MS und bei der Retrobulbärneuritis.

Cladribin ist eine seit vielen Jahren zugelassene Substanz zur Behandlung der Haarzelleukämie. In der CLARITY-Studie werden 2 Dosierungen dieses oral anzuwendenden Zytostikums mit Placebo bei der schubförmigen MS verglichen [2]. Die Fumarsäure wird seit vielen Jahren zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt. Nach einer positiven Phase-II-Studie, die eine Verminderung von Entzündungsherden im MR zeigte [6], erfolgt jetzt eine Phase-III-Studie. Ein weiterer neuer therapeutischer Ansatz ist MBP 8298, ein Ausschnitt aus dem basischen Myelinprotein. Diese Substanz, die alle 6 Monate appliziert werden muss, eliminiert weitestgehend autoreaktive Antikörper [1].

Insgesamt ist die Position der deutschen Neurologie in den internationalen MS-Studien sehr gut. Für eine ganze Reihe von internationalen Studien sind deutsche Neurologen entweder Studienleiter, Mitglieder des Steering Committees oder in anderen wichtigen Funktionen involviert. Daneben werden wichtige Aufgaben in Leitungsgremien von Fachgesellschaften (u.a. ECT-RIMS) wahrgenommen. An der grundlagennahen neuroimmunologischen Erforschung der MS sind zahlreiche Gruppen beteiligt.

Die steigende Zahl interessanter und in Bezug auf Patientenzieldpopulationen kompetitiver Studien erschwert immer häufiger die Teilnahme deutscher Zentren an internationalen randomisierten Studien. Auch wird es zunehmend schwierig, ein positives Ethikvotum zur Durchführung einer placebokontrollierten Phase-II-Studie zu erhalten. Hier gehen internationale Pharmaunternehmen dazu über, Studien in osteuropäischen Ländern, Russland und der Ukraine durchzuführen.

Epilepsie (Bien)



In klinischen Studien zur Epilepsie werden insbesondere die folgenden Fragen untersucht:

1. Welches Präparat in der Monotherapie ist bei beginnender Epilepsie wirksam?

2. Welches Add-on-Präparat ist in der Kombinationstherapie bei chronischer und schwer behandelbarer Epilepsie wirksam?

Besondere Therapiesituationen sind Kinder und Jugendliche, ältere Patienten, Frauen vor und während der Schwangerschaft und Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz. Während die FDA eine Überlegenheit eines neuen Präparates gegenüber Placebo oder Pseudoplacebo fordert, genügt es für die Zulassung in Europa, die Nichtunterlegenheit gegenüber einer Standardtherapie zu zeigen. Umgekehrt würde man in Europa – namentlich bei Ersttherapiestudien – keine (Pseudo-)Placebo-Vergleichsgruppe erlauben. Bei Patienten mit chronischer Epilepsie werden üblicherweise zu Beginn Add-on-Therapien versus Placebo untersucht, während in der Monotherapie Studien gegen Placebo oder gegen etablierte Antiepileptika bei neu aufgetretenen Epilepsien möglich sind. Fasst man alle Zulassungsstudien zusammen, schwanken die Odds Ratios für eine über 50%-ige Anfallsreduktion zwischen 2,3 für Gabapentin und 4,2 für Topiramaten [7]. Entsprechend betragen die Numbers needed to treat (Anzahl der Patienten, die man behandeln muss, um einen Responder über den Placeboeffekt hinaus zu erhalten) minimal 3,1 für Topiramaten und maximal 9,1 für Gabapentin [8, 9]. Lamotrigin landete bei diesen zusammenfassenden Wirksamkeitsanalysen der Zulassungsstudien auf dem vorletzten Platz. Weitreichende Folgerungen auf den späteren Stellenwert einer Substanz sollte man aus solchen Analysen allerdings nicht ziehen. Die große SANAD-A-Studie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Carbamazepin, Lamotrigin, Gabapentin und Topiramaten bei fokaler Epilepsie unter Alltagsbedingungen untersucht hat, hat nämlich gezeigt, dass unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit, das heißt der Retentionsrate, Lamotrigin die überlegene Substanz darstellt und auf „Platz 1“ gelangt [10]. Detaillierte Analysen belegten, dass Carbamazepin und Lamotrigin besser gegen Anfälle wirken und vertragen werden als Valproinsäure, Topiramaten und Gabapentin, und dass bezüglich Verträglichkeit Lamotrigin und Gabapentin überlegen gegenüber Carbamazepin und Topiramaten sind. Im Moment ist eine ganze Reihe von Substanzen in der klinischen Erprobung. Im Add-on-Design werden zurzeit u.a. Retigabin, ein Kaliumkanalöffner, Brivaracetam, ein SV2A-Ligand, sowie Perampnel, ein AMPA-Rezeptor-Antagonist, untersucht. Weitere Studien mit spezielleren Fragestellungen erfolgen u.a. mit Lacosamid, Oxcarbazepin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und einem weiteren AMPA-Rezeptor-Antagonisten.

Die Situation von epileptologischen klinischen Studien in Deutschland stellt sich so dar, dass es sich überwiegend um industriegesponserte Studien handelt. Einzelne Studien sind aber auch investigatorinitiiert. Beispielfhaft seien die folgenden 3 Studien genannt:

- ▶ Randomisierter, offener Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lamotrigin und Levetiracetam in der Erstbehandlung von Epilepsie (www.clinicaltrials.gov: NCT00242606; www.lalimo.de) [11].
- ▶ Randomisierter, doppelblinder Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Carbamazepin retard, Lamotrigin und Levetiracetam in der Erstbehandlung von > 60-jährigen Epilepsiepatienten (www.clinicaltrials.gov: NCT00438451; www.step-one.eu) [12].
- ▶ Randomisierte, offene Studie zur immuntherapeutischen Behandlung der Rasmussen-Enzephalitis an der Universitätsklinik für Epileptologie in Bonn. Hier werden seit 2002 Tacrolimus p. o. („Prograf[®]“) und i. v. Immunglobuline („Octa-

gam[®]) prospektiv miteinander verglichen (www.clinicaltrials.gov: NCT00545493) [13].

Was bisher fast völlig fehlt, sind prospektiv erhobene Studiendaten zu üblichen Kombinationstherapien bei therapierefraktären Patienten.

Schlaganfallakutbehandlung (Hacke)

Derzeit laufen eine Reihe von Therapiestudien zum ischämischen Schlaganfall und zu zerebralen Blutungen. Citicholin ist eine Substanz, die seit vielen Jahren in Spanien und Portugal sowie in Südamerika zur Behandlung des akuten ischämischen Insultes zugelassen ist. Die Zulassung beruhte auf einer Metaanalyse von mehreren Studien mit über 800 Patienten [14]. Seit 2 Jahren läuft hierzu eine weitere Phase-III-Studie. In Kürze werden auch deutsche Zentren an dieser Studie teilnehmen. Eine Phase-IIb-Studie zu Erythropoetin (Epo) beim akuten ischämischen Insult bei Patienten mit und ohne rt-PA wurde vom Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen koordiniert. Einer Pressemeldung der Fa. Johnson & Johnson ist zu entnehmen, dass die Behandlung mit Epo bei Patienten, die systemisch mit rt-PA behandelt werden, offenbar ein erhöhtes Risiko mit sich bringt. Mit der Publikation der Ergebnisse der Patienten, die nicht lysiert worden sind, ist in Kürze zu rechnen. Von der Fa. Syngnis wurde eine Phase-II-Studie mit einem Granulozytenkolonie-stimulierenden Faktor (GCSF) durchgeführt, der neuroprotektiv wirksam ist. Eine Phase-III-Studie soll bei Patienten, die nicht lysiert werden, im Frühjahr 2009 beginnen. In den Vereinigten Staaten wird im Moment eine Studie zum ultrafrühen Einsatz von Magnesium beim akuten ischämischen Insult durchgeführt. In diesem Fall werden die Patienten bereits im Krankenwagen randomisiert und die Studienmedikation wird durch Sanitäter appliziert. Diese sehr gut rekrutierende Studie ist ein gutes Beispiel dafür, wie Substanzen, die das Gerinnungssystem nicht beeinflussen, – ähnlich wie der Einsatz in der Kardiologie – durch neue innovative Studiendesigns auch in einem sehr frühen Zeitfenster untersucht werden können.

Ein interessanter, nicht medikamentöser Ansatz ist die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum durch eine kleine Reizelektrode, die von einem Neurochirurgen oder einem Kieferchirurgen implantiert wird. Die Stimulation der Elektrode erfolgt kontaktlos über eine Induktionsspule, die auf die Gesichtshaut aufgesetzt wird. Während der Stimulation kommt es zu einer signifikanten Zunahme der zerebralen Perfusion. Eine Sicherheitsstudie mit 100 Patienten steht kurz vor dem Abschluss und die Phase-III-Studie wird Ende des Jahres in Europa und in den USA beginnen. Die Fa. Photothera aus den Vereinigten Staaten hat ein System zur Nahinfrarotbestrahlung des Gehirns bei Patienten mit akutem Schlaganfall entwickelt. Theoretisch soll diese Behandlung zu einer Verbesserung des Energiestoffwechsels im Gehirn führen. Eine Phase-III-Studie mit 650 Patienten ist bezüglich der Patientenrekrutierung abgeschlossen. Die Ergebnisse werden im Frühjahr 2009 vorgestellt.

Die Firma CoAxia hat ein Ballonsystem entwickelt, das in die Aorta eingeführt wird und dort den Querschnitt der Aorta um 40% reduziert. Auf diese Weise kommt es zu einer signifikanten Erhöhung der zerebralen Perfusion. Die Phase-II-Studie rekrutiert im Moment in Deutschland noch Patienten. Geplant ist eine weitere Studie bei Patienten, die systemisch lysiert wurden und sich nicht signifikant verbessern. Aus Heidelberg wird DESTINY II initiiert. In dieser Studie wird die Dekompressionsopera-

tion des raumfordernden Mediainfarktes für Patienten im Alter zwischen 60 und 70 Jahren untersucht. Weitere Studien zur Lyse und Rekanalisation sind die DIAS-III-Studie, in die Patienten eingeschlossen werden sollen, bei denen jenseits des Fensters für die systemische Lyse ein Gefäßverschluss nachgewiesen wird. Es laufen auch mehrere Studien zu mechanischen Rekanalisationssystemen.

Im Bereich zerebraler Blutungen wird eine NIH-gesponserte Studie zur minimalinvasiven Hämatomentlastung mit rt-PA durchgeführt. Die STICH-II-Studie untersucht bei oberflächlichen intrazerebralen Blutungen die operative gegenüber der konservativen Therapie. In der INCH-Studie wird die Normalisierung der INR bei Marcumar-Blutungen mit Fresh-Frozen-Plasma im Vergleich zu Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (PPSB) untersucht. Eine weitere Studie, die vom NIH gefördert wird, untersucht die intraventrikuläre Lyse mit rt-PA bei Patienten mit intraventrikulären Blutungen.

Die positiven Ergebnisse der ECASS-3-Studie zum Einsatz von rt-PA im erweiterten Zeitfenster von 4,5 Stunden sind sehr stimulierend [15].

Insgesamt gibt es weiterhin sehr viele Studien zur Akuttherapie des Schlaganfalls. Es ist ein eindeutiger Trend zu erkennen weg von den großen internationalen Pharmakonzernen zu kleinen Firmen mit nur einem Produkt. Bedeutsam ist, dass sehr viele deutsche Stroke Units an diesen internationalen Studien teilnehmen. In vielen dieser Studien sind deutsche Neurologen entweder federführend oder im Steering Committee repräsentiert.

Studien auf Stroke Units (Ringelstein)

Schlaganfallstationen sind spezialisierte Einheiten zur Diagnostik und Akuttherapie von Patienten mit akuten zerebralen Durchblutungsstörungen oder Blutungen des Gehirns [16–19]. Der große Vorteil von Stroke Units ist, dass sie im Rahmen ihrer Routine bereits zahlreiche Parameter erfassen, die auch für klinische Studien wichtig sind wie beispielsweise physiologische Parameter, Labordaten, EKG und Bildgebung sowie die repetitive Erfassung des neurologischen Befundes, des funktionellen Outcomes und der Komplikationen [20]. Vorteil von Stroke Units für Partner aus der Industrie ist die relativ große Patientenzahl pro Zentrum mit geringerem zusätzlichem Monitoringaufwand, eine hohe Thrombolyserate mit dadurch bedingt signifikant geringerer Komplikationsrate, spezialisierte Ärzte, Pflegepersonal und Assistenzpersonal. Viele Stroke Units verfügen jetzt bereits über eine Study nurse. Stroke Units nehmen darüber hinaus alle Arten von Schlaganfällen auf und können daher Studien zu Ischämien, Blutungen, Subarachnoidalblutungen und seltenen Schlaganfallursachen durchführen. Viele der in den letzten Jahren durchgeführten Studien zur Akuttherapie des Schlaganfalls und zur Schlaganfallsekundärprävention wurden mit großem Erfolg an Stroke Units durchgeführt. Dies erklärt auch, dass in vielen internationalen Studien in Deutschland die durchschnittlich höchsten Rekrutierungsraten pro Zentrum erreicht wurden. Zusammengefasst sind Studien auf Stroke Units preiswert, da die perfekt standardisierten Abläufe zu einer hohen Datenqualität führen und die strukturierte Umgebung die Implementierung von Studien leicht macht.

Sekundärprävention des Schlaganfalls (Diener)

In Deutschland werden eine ganze Reihe epidemiologischer Studien durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) über das Kompetenznetz Schlaganfall und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziert. Die DFG hat das Erlanger Schlaganfall-Register [21] und die Deutsche Schlaganfall-Datenbank in Essen [22] finanziert. Weiterhin gibt es eine epidemiologische Studie auf Stroke Units, die SCALA-Studie, finanziert durch Sanofi-Aventis [23]. Im Bereich der klinischen Sekundärprävention ist Deutschland an nahezu allen großen Studien beteiligt. Die Rekrutierung ist in Deutschland sehr gut und die Datenqualität hervorragend. Deutschland ist oder war beteiligt an den großen Studien mit Thrombozytenfunktionshemmern wie MATCH [24], CHARISMA und PROfESS [25], aber auch an der noch nicht publizierten PERFORM- und TIMI-50-Studie. Derzeit laufen 3 große randomisierte Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention mit Thrombinantagonisten und Faktor-X-Antagonisten. Andere Studien, an denen deutsche Zentren maßgeblich beteiligt sind oder waren, ist die SPARCL-Studie zum Einsatz von Atorvastatin nach TIA und Schlaganfall, die PROfESS-Studie, die Telmisartan mit Placebo verglich, die CRESCENDO-Studie, die Rimonabant bei Patienten nach Schlaganfall untersucht, und die beiden SPACE-Studien, die die Karotisoperation mit Stenting vergleichen [26]. Deutschland hat exzellente strukturelle Voraussetzungen, da es hier viele Stroke Units gibt. Die neurologischen Kliniken, die an Schlaganfallstudien teilnehmen, verfügen in der Regel auch über Study nurses. Es gibt ein zentrales Register der Zentren, die an einer Teilnahme an Akut- und Präventionsstudien interessiert sind. Probleme sind, dass nicht alle Stroke Units über Study nurses verfügen, und dass nicht universitäre Krankenhäuser zum Teil keine Ambulanzen haben, sodass die Nachbetreuung der Patienten klinischer Studien nicht ganz einfach ist, und dass die Rekrutierung zum Teil sehr erratisch ist. In fast allen großen Studien ist bei fast allen Studien ein deutscher Neurologe Principal Investigator oder im Steering Committee. Insgesamt verfügt die deutsche Neurologie über große Kompetenz bei der Planung und Durchführung klinischer Studien in der Sekundärprävention des Schlaganfalls. Durch die vorhandenen Datenbanken können auch Studien simuliert werden und so die statistische Power von Studien vorausberechnet werden.

Kopfschmerz (Diener)

Es gibt in Deutschland eine ganze Reihe von großen epidemiologischen Studien. Die Studie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft wurde durch die Industrie finanziert und ist eine Querschnittsstudie. Die Studie des BMBF im Rahmen des Deutschen Kopfschmerz-Konsortiums rekrutierte 30 000 Personen, die über 5 Jahre prospektiv verfolgt wurden [27]. Diese beiden großen epidemiologischen Studien liefern Daten zur Prävalenz von Kopfschmerzen und insbesondere Informationen zur Chronifizierung von Kopfschmerzen. Kinder und Jugendliche werden im Rahmen des Deutschen Kopfschmerz-Konsortiums federführend von Göttingen untersucht [28] und Kinder im Vorschulalter und in der Grundschule durch ein Projekt der Neurologischen Universitätsklinik in Essen. Diese epidemiologischen Studien sind sehr wichtig, um für wissenschaftliche Fragestellungen populationsbezogene Stichproben zu gewinnen. Darüber

hinaus gibt es eine Reihe von Genetikstudien, die durch das BMBF und die Europäische Gemeinschaft finanziert werden. Ziel ist hier, Patienten zu identifizieren, die bestimmte Genmuster aufweisen, die für eine Chronifizierung prädisponieren. Ein anderes Ziel soll sein, Responder für bestimmte prophylaktische Maßnahmen zu identifizieren.

Interventionsstudien dienen der Identifizierung von Therapien und Methoden zur Verhinderung der Chronifizierung von Kopfschmerzen und zur Verhinderung eines Rückfalls nach Medikamentenentzug bei medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen [29].

Im Bereich von Medikamentenstudien ist Deutschland bei fast allen Phase-II- und Phase-III-Studien vertreten. Es gibt etwa 15 Zentren in Deutschland mit hervorragender Rekrutierung und Datenqualität. Neu entwickelt werden im Moment CGRP-Antagonisten zur Behandlung akuter Migräneattacken, 5-HT_{1F}-Agonisten, die keine vasokonstriktiven Eigenschaften haben, und AMPA-Antagonisten sowohl für die Akuttherapie wie für die Prophylaxe der Migräne. In Deutschland besteht auch extensives Know-how, um Studien in der Indikation Kopfschmerz im sog. Over the counter-Bereich durchzuführen [30]. Die Infrastruktur ist hervorragend, da fast alle der Kopfschmerzzentren über Study nurses und ausgewiesene Studienärzte verfügen. Problematisch ist die Planung, Organisation und Durchführung von investigatorinitiierten Studien (siehe unten).

Insgesamt ist Deutschland ein gutes Pflaster für wissenschaftliche Studien im Bereich Kopfschmerz und Studien zur Wirksamkeit neuer Substanzen. Die wesentliche Infrastruktur wurde mithilfe der BMBF-Förderung „Deutsches Kopfschmerz-Konsortium“ geschaffen. Die Situation wird im Moment durch die integrierte Versorgung Kopfschmerz und die hierbei großen Patientenzahlen noch verbessert.

Neurodegenerative Erkrankungen (Ludolph)

In die hier diskutierte Rubrik neurodegenerative Erkrankungen fallen Studien in den Indikationen amyotrophe Lateralsklerose, Morbus Huntington, Multisystematrophie und PSP. Voraussetzung für Therapiestudien waren große epidemiologische Studien, die in der Regel europaweit durchgeführt werden müssen, um angesichts der Seltenheit der Erkrankungen genügend Patienten rekrutieren zu können. Obwohl einige der Studien negativ waren, waren sie sehr hilfreich, um prognostische Faktoren, neurologische Skalen, Bildgebung, Genetik, Biomarker, Neuropathologie und Neuropsychologie zu validieren. Durch diese Vorarbeiten wird es in Zukunft sehr viel besser möglich sein, pharmakologische Interventionsstudien zu planen und vernünftige Powerkalkulationen durchzuführen. So war eine der großen Huntington-Studien, die 537 Patienten über 3 Jahre verfolgte, negativ [31]. Dessen ungeachtet, ergaben sich aber wertvolle Daten zur Genetik, zu Biomarkern und zum Phenotyp. Die Basisdaten zu mehr als 750 PSP- und MSA-Patienten sind gerade publiziert worden [32]. Klinische Studien im Bereich ALS werden im Moment durchgeführt mit Pioglitazon, einem AMPA-Antagonisten, Olanzapin, einem mitochondrialen Modulator, mit Lithium und einem Pramipexol-Enantiomer. Hier gibt es ein leistungsfähiges europäisches Netzwerk mit wesentlicher deutscher Beteiligung, das in der Lage ist, viele Patienten innerhalb kurzer Zeit zu rekrutieren und zu randomisieren. Außerdem gibt es bei der ALS bereits große Datenbanken, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung dokumentieren. Wie in vielen anderen Bereichen in

der Neurologie gibt es eine große Diskrepanz zwischen wirksamen Therapien im Tiermodell und fehlender Wirksamkeit beim Menschen. Ähnlich wie beim Schlaganfall müssen die bisherigen experimentellen Ansätze kritisch hinterfragt werden. Sehr wahrscheinlich müssen neue Tiermodelle entwickelt werden, die die Bedingungen bei Menschen besser widerspiegeln. Zusammengefasst zeigen die Studien bei den degenerativen Erkrankungen des motorischen Systems, dass es durch entsprechende Netzwerkbildungen möglich ist, Studien zu planen, genügend Patienten zu rekrutieren und Studien in einer vertretbaren Zeit mit einer ausreichenden Patientenzahl durchzuführen.

Morbus Parkinson (Deuschl)

Klinische Studien finden in Deutschland und international statt zu neuen Medikamenten, zur tiefen Hirnstimulation, zur Gentherapie und neuen Ansätzen zur neuroprotektiven Behandlung. Neue Substanzen sind Pardoprinox, ein Non-Ergot-Dopaminagonist, Safinamide, ein Alpha-Aminoamid-Derivat, das sich in einer Phase-III-Studie befindet. Etabliert, aber wissenschaftlich nicht ausreichend untersucht, ist Duodopa, das über eine PEG appliziert wird. Federführend aus Deutschland wird die EARLY-STIM-Studie koordiniert, bei der der Effekt einer tiefen Hirnstimulation auf die Lebensqualität von Parkinson-Patienten mit beginnenden motorischen Komplikationen untersucht wird. Die Förderung erfolgt durch das gemeinsame Studienprogramm von BMBF und DFG. Neue Ansätze gibt es auch in der Gentherapie. Hier sind 3 kleinere Phase-I-Studien publiziert, die darauf hinweisen, dass das Konzept funktionieren könnte [33–35]. Derzeit befindet sich eine europäische Studie in Vorbereitung.

Alzheimer-Demenz (Wiltfang)

Aus nachvollziehbaren epidemiologischen Erwägungen gibt es wenig Krankheitsbilder, die im Moment so intensiv beforscht werden wie die Alzheimer'sche Erkrankung. Es gibt eine Vielzahl von Therapieansätzen, wobei im Moment die Hauptansätze darin liegen, Amyloidplaques und die vermehrten Ablagerungen von Tau zu verhindern oder zu beseitigen. Ein wesentlicher Aspekt sind hier die Biomarker. In der Zwischenzeit gelingt es, im Stadium von mild cognitive impairment (MCI) mit Biomarkern im Liquor mit hoher Wahrscheinlichkeit den Übergang in eine manifeste Alzheimer'sche Erkrankung vorauszusagen. Entsprechende Tests, die aus Blutproben gewonnen werden, sind ebenfalls prädiagnostisch und werden im Moment prospektiv validiert. Ein völlig neuer Ansatz ist die Immunisierung gegen A-Betaprotein. Die frühen Studien mussten wegen Entwicklung einer Meningoenzephalitis abgebrochen werden. Leider zeigte sich bei Patienten, die in der Folgezeit verstarben, dass die Immunisierung zwar zu einem Abbau der Amyloidplaques führen aber offenbar das Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung nicht verhindern. Derzeit werden neue Ansätze zur aktiven und passiven Immunisierung untersucht. Eine dieser Studien, die abgeschlossen wurde, verlief allerdings negativ. Ein anderer neuer Therapieansatz ist die Gabe von intravenösen Immunglobulinen. Deutschland hat durch das Kompetenznetz Demenzen gute Voraussetzungen, um an internationalen Therapiestudien teilzunehmen. Im Bereich Demenz ist die Kooperation zwischen Psychiatern und Neurologen besonders wichtig. Neue Therapieansätze zur Behandlung der vaskulären Demenz fehlen derzeit.

Neuroonkologie (Weller)

Die Studienkultur innerhalb der Neuroonkologie hat sich in den letzten Jahren weiter positiv entwickelt. Zahlreiche Zentren rekrutieren für klinische Studien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (www.eortc.be), die primär akademisch motiviert und als investigatorinitiierte Studien anzusehen sind. Einige dieser Studien werden seitens der EORTC in Kooperation mit anderen internationalen Konsortien wie National Cancer Institute of Canada (NCIC) oder Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) der USA durchgeführt. Zu den wichtigsten Studienprojekten mit deutscher Beteiligung gehören der randomisierte Vergleich von Strahlentherapie und Temozolomid in der Primärtherapie behandlungsbedürftiger Patienten mit Grad-II-Gliomen (EORTC 22033) sowie die CATNON-Studie (EORTC 26053) zum Stellenwert konkomitanter und/oder adjuvanter Temozolomid-Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie bei Patienten mit anaplastischen Gliomen ohne Verlust genetischen Materials auf den Chromosomenabschnitten 1p und 19q. Die Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA) der Deutschen Krebsgesellschaft (www.neuroonkologie.de) hat die Investigator-initiierte NOA-04-Studie in 2008 in Abstractform publiziert [36] und führt mit der NOA-08-Studie zum Vergleich von Strahlentherapie und dosisintensivierter Temozolomid-Chemotherapie bei älteren Patienten mit anaplastischen Astrozytomen und Glioblastomen eine weitere investigatorinitiierte Studie durch, die mit einer Rekrutierung von knapp 330 Patienten bis Ende 2008 sehr erfolgreich verläuft. Im Bereich der primär zerebralen Lymphome nimmt Deutschland eine Spitzenstellung weltweit ein: die German PCNSL Study Group führt die weltweit größte Studie dieser Tumorentität durch und prüft in diesem Projekt den Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie dieser Tumoren. Zudem haben die Studiengruppen um die Universitätskliniken Bonn/Bochum und Freiburg 2 innovative Studienkonzepte entwickelt, die einen kurativen Ansatz verfolgen und international mit großem Interesse verfolgt werden. Aufgrund dieser Kompetenz nimmt Deutschland inzwischen eine wichtige Stellung auch bei industriegesponserten Studien ein und verfügt u. a. über eine große Zahl an Studienzentren bei der weltweit rekrutierenden CENTRIC-Studie zum Stellenwert des Integrinantagonisten Cilengitide in der Primärtherapie des Glioblastoms mit MGMT-Promotermethylierung. Trotz dieser positiven Entwicklung leidet die Neuroonkologie daran, dass es kaum gelingt, klinische Studien für die zahlreichen seltenen Tumorentitäten wie z. B. Medulloblastome, Ependymome oder Pinealistumoren des Erwachsenenalters zu finanzieren oder Studien zu innovativen Kombinationsbehandlungen durchzuführen, wenn solche nicht im Interesse der Industrie sind. Bei der häufigsten Hirntumorentität, den Hirnmetastasen, wären Studien zum Stellenwert von Operation und Strahlentherapie bei einzelnen Primärtumorentitäten dringend erforderlich, aber auch diese lassen sich als investigatorinitiierte Studien unter den augenblicklichen Rahmenbedingungen kaum realisieren.

Leitlinien und Entwicklung (Diener)

Die Kommission Leitlinien der DGN 2008 hat in 4. Auflage im Thieme-Verlag die neuen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie publiziert [37]. Es handelt sich um 106 evidenzbasierte Leitlinien mit über 800 Autoren. Diese Version der Leitlinien wurde auch von niedergelassenen Neurologen und Neuro-

logen aus der Schweiz und Österreich mitgestaltet. Ein Drittel der Leitlinien wurde neu ausgeschrieben und Autorengruppen konnten sich bewerben. Die bereits bekannte und bewährte Struktur der Leitlinien wurde erhalten. Leitlinien beginnen immer mit dem Abschnitt „Was gibt es Neues?“, dann folgen die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick, gefolgt von einem ausführlichen Text, der die wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung gibt, ergänzt durch clinical pathways erstellt von Herrn Professor Hufschmidt. Praktisch alle Leitlinien der DGN sind auf dem Level S1 oder S2. Zusammen mit der DGPPN wird eine S3-Leitlinie Demenz entwickelt. Die Leitlinien sind seit dem Neurologen-Kongress als Buch im Thieme-Verlag verfügbar und werden Anfang 2009 im Internet auf der Webpage der DGN und der AWMF zu finden sein. Wichtig ist, dass die Kosten für die Erstellung aller Leitlinien ausschließlich von der DGN getragen wurden. Die Neuauflage enthält auch erstmals Leitlinien zur Diagnostik und zur Rehabilitation. Mit den neuen Leitlinien verfügt die DGN über das umfassendste Angebot an Leitlinien der deutschen Medizin.

Förderung von klinischen Studien durch das BMBF (Steinhausen)

Das BMBF fördert das Programm der Bundesregierung „Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen“. Für Neurologen relevante Handlungsfelder sind hier klinische Studien, Kompetenznetze, klinische Studienzentren, integrierte Forschungs- und Behandlungszentren sowie die Versorgungsforschung. Koordinationszentren für klinische Studien (KKS) gibt es in der Zwischenzeit an einer Vielzahl von Standorten in Deutschland. Die 12 KKS wurden gegründet, um methodische Infrastruktur für die Durchführung klinischer Studien an Universitätskliniken vorzuhalten. Darüber hinaus wurden 6 klinische Studienzentren etabliert. Es gibt darüber hinaus ein gemeinsames Förderprogramm von BMBF und DFG zur Förderung klinischer Studien. Die einzelnen Projekte werden jährlich ausgeschrieben, wobei die Fördersumme seit 2006 20 Mio. Euro pro Jahr beträgt. Ziel des Programms ist es, das Qualitätsniveau klinischer Studien anzuheben, den Stellenwert klinischer Studien bei forschenden Ärzten zu erhöhen und die Akzeptanz klinischer Studien bei Patienten und der Öffentlichkeit zu verbessern. Im Rahmen dieses Programms werden u. a. Studien finanziert zur tiefen Hirnstimulation bei Morbus Parkinson, zum Vergleich der stentgestützten Angioplastie und Karotisoperation versus optimaler medikamentöser Therapie bei asymptomatischen Karotisstenosen (SPACE 2) sowie Studien zur Dekompressionsoperation bei malignem Hirninfarkt und Studien zur Therapie des Morbus Menière. Die Durchführung klinischer Studien wird u. a. durch die Änderung der Arzneimittel-Richtlinien ermöglicht, die die Übernahme von Versorgungskosten durch die gesetzliche Krankenversicherung im ambulanten Bereich beim zulassungskonformen Einsatz von Arzneimitteln in klinischen Studien regelt. Darüber hinaus fördert das BMBF das „Nationale Studienregister“, in dem nationale und internationale Studien registriert werden können und das als lokales Studienregister der WHO anerkannt worden ist.

Zusammengefasst ist die Förderung klinischer Studien ein für das BMBF höchst relevantes Feld und wird auch in Zukunft einen wichtigen Schwerpunkt des Gesundheitsforschungsprogramms darstellen.

Neue Konzepte zur Therapie und Diagnostik neurologischer Erkrankungen (Stemper)

Klinische Studien zur Therapie und Diagnostik neurologischer Erkrankungen haben in den letzten Jahren relevante Neuerungen erfahren. Im Folgenden sollen 3 Konzepte vorgestellt werden:

1. Spheramine stellt einen zelltherapeutischen Ansatz zur Behandlung des M. Parkinson dar. Humane retinale Pigmentepithelzellen von Organspendern werden auf Mikrocarrier aufgesetzt und können nach Einpflanzen in die Stammganglien Dopamin produzieren [38]. Die methodische Durchführung der Studie stellte hohe Ansprüche bezüglich Verblindung, Kommunikation zwischen den einzelnen Teams (Neurochirurgen, Neurologen, Radiologen), aber auch bezüglich ethischer Fragen im Zusammenhang mit der Durchführung einer Schein-Operation. Der primäre Endpunkt, der „off“ UPDRS motor subscore, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einer Zelleinpflanzung und einer Scheinoperation. Beide Patientengruppen zeigten eine klinisch relevante und langanhaltende Verbesserung im motorischen Score, der auf einen ausgeprägten – wahrscheinlich erwartungs- und dopaminmodulierten Placeboeffekt hinweist.
2. „Proof of mechanism“-Studien in der molekularen Bildgebung haben als Ziel, innerhalb kurzer Zeit aus einer Vielzahl von Kandidaten die Substanz herauszufiltern, die am besten für eine weitere klinische Entwicklung geeignet ist. Im Rahmen dieser Studien konnte ein PET-Tracer identifiziert werden, der über die Darstellung von Amyloid-beta-Plaques eine bildgebende Diagnostik des Morbus Alzheimer im Unterschied zu gleichaltrigen Kontrollpersonen und Patienten mit einer frontotemporalen Demenz zu erlauben scheint [39]. Die Substanz wurde daraufhin in die weiteren Stufen der klinischen Entwicklung eingeführt.
3. Das Konzept der individualisierten Medizin beruht auf dem Gedanken, die richtige Therapie in der richtigen Dosierung den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt zu verabreichen. Vor allem bei Krankheiten, die sehr heterogen sind und unterschiedlich ausgeprägt sein können, spielt dies eine wichtige Rolle. Bei MS-Patienten, die mit Interferon β -1b behandelt wurden, konnten in einer ersten Studie mittels Gen-Expressions-Profiling biologische Responsemarker bestimmt werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der biologische Interferoneffekt mithilfe dieser Technik im Vollblut der Patienten untersucht werden kann [40]. Die Variabilität der biologischen Antwort und vor allem die Untersuchung der Korrelation zwischen biologischen und klinischen Parametern über längere Zeit bedürfen aber weiterer Studien.

Strahlenschutz bei klinischen Studien (Klatt)

Kommt es im Rahmen von Studien zum Einsatz ionisierender Strahlung, so muss die entsprechende Studie beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) angemeldet werden. Dies gilt beispielsweise für die Anwendung von radioaktiven Stoffen (inkl. PET-Tracern), ionisierender Strahlung oder Röntgenstrahlung zu medizinischen Forschungszwecken, die nicht in erster Linie der Untersuchung oder Behandlung einzelner Patienten gilt. Für die Genehmigung dieser Studien muss eine adäquate Schadenshaf-

tung vorliegen. Diese orientiert sich seit August 2002 nach dem Atomgesetz und umfasst materielle und immaterielle Schäden, die über einen Zeitraum von bis zu 30 Jahren nach Strahlenexposition versichert sein müssen. Studien, bei denen Radioaktivität oder Röntgenstrahlen eingesetzt werden, dürfen auch nur von den zurzeit 49 vom BfS zertifizierten Ethikkommissionen beurteilt werden. Patienten müssen besonders über Risiko und die Versicherung informiert werden. Die Antragstellung selbst erfolgt über Formblätter, die auf der Webpage des BfS (www.bfs.de) zu erhalten sind. Im Gegensatz zur Beurteilung bei Ethikkommissionen gibt es keine festen Fristen der Bearbeitung der Anträge. Erfahrungsgemäß dauert dies 4–10 Monate, wobei in letzter Zeit die Genehmigungsverfahren oft beschleunigt abliefen. Die Konsequenz ist insbesondere bei investigatorinitiierten Studien, dass sorgfältig abgewogen werden muss, ob sich eine radiologische Methode nicht durch eine andere Methode wie Kernspintomographie ersetzen lässt. Wichtig ist es bei der Antragstellung, Hilfe von Institutionen wie z. B. einem KKS oder einer Clinical research organisation (CRO) zu bekommen, die bereits Erfahrung mit dem BfS haben. Die Deckungsvorsorge muss rechtzeitig beantragt und überprüft werden. Industrieunternehmen haben in der Regel bereits etablierte Prozesse für die Bearbeitung solcher Studien. Der Versicherungszeitraum über 30 Jahre stellt allerdings einen Wettbewerbsnachteil für Deutschland im globalen Wettbewerb dar. Es gibt anhaltende Diskussion zwischen dem Verband forschender Arzneimittelhersteller (VFA) als Vertretung der forschenden Pharmaindustrie zusammen mit dem BfS und den beteiligten Ministerien über die zukünftige Gestaltung der Röntgenverordnung. Einzelne Vereinfachungen konnten bereits erzielt werden aber insbesondere für investigatorinitiierte Studien besteht in vielerlei Hinsicht nach wie vor Klärungs- und Vereinfachungsbedarf.

Ethische und rechtliche Rahmenbedingungen in der Forschung mit einwilligungsunfähigen Patienten (Drepper)

Die Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze (TMF) e.V. ist ein Zusammenschluss von aktuell über 60 Forschungseinrichtungen und -netzen und geht auf eine Förderinitiative des BMBF aus dem Jahr 1999 zurück. In einem über mehrere Jahre laufenden Projekt wurden die ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen des „informed consent“ für die Forschung aufbereitet [41, 42]. Die Rahmenbedingungen für die Forschung mit einwilligungsunfähigen Patienten wurden in einem Folgeprojekt untersucht und der Handlungs- und Klärungsbedarf aus Forschungssicht aufbereitet.

Die ethischen Voraussetzungen, wie sie u. a. in der Deklaration von Helsinki [43] formuliert wurden, umfassen eine wissenschaftliche Fragestellung von hoher Relevanz, die Alternativlosigkeit des Forschungsansatzes, die Berücksichtigung des mutmaßlichen Willens des Patienten und eine sorgfältige Abwägung von Risiko und Nutzen. Auf rechtlicher Ebene ist die Forschung mit einwilligungsunfähigen Patienten vor allem im Arzneimittel- (AMG) und Medizinprodukterecht (MPG) geregelt, wobei jedoch eine Reihe von Spezialgesetzen zusätzlich zu berücksichtigen sind. Wichtige Kriterien für einen Studieneinschluss sind der potenzielle Nutzen für den Patienten und die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters.

Uneinheitlich und z. T. nicht ausreichend eindeutig geregelt ist jedoch die Forschung mit Notfallpatienten, mit Kindern und Ju-

gendlichen und der Einschluss in placebokontrollierte Studien. Zur Forschung mit Notfallpatienten gibt es das Heidelberger Modell, welches eine kurzfristige Einbindung des Vormundschaftsgerichts in einem Zeitraum von weniger als 24 Stunden vorsieht. Das Gießener Modell hingegen erlaubt einen Studieneinschluss nach Bestätigung der Einwilligungsunfähigkeit durch einen unabhängigen Arzt und Aufklärung und Einwilligung durch Betreuer oder Patient, sobald möglich. Beide Modelle stützen sich auf entsprechende Regelungen im AMG (vgl. z. B. [44]), deren eindeutige Auslegbarkeit allerdings auch infrage gestellt wird [45]. Eindeutigere und über das AMG hinaus einheitliche Regelungen sind daher aus Forschungssicht dringend gewünscht.

Studien an nicht universitären Krankenhäusern (Griewing)

Neurologische Abteilungen an nicht universitären Krankenhäusern nehmen aufgrund der zunehmenden Verbundbildung zwischen mehreren klinischen Einrichtungen und der Entstehung von Netzwerken innerhalb z. B. privater Krankenhausträger sowie der gesetzlich erleichterten Verzahnung ambulanter und stationärer Strukturen unter einer Trägerschaft zunehmend und im Sinne der kompetitiven Rekrutierung erfolgreich an zulationsrelevanten Studien in der Pharmakotherapie teil.

Das vorhandene primär nicht spezialisierte, breite Patientenspektrum, die vermehrte Nachfrage von Patienten und Selbsthilfverbänden bezüglich der Möglichkeit zur Teilnahme an innovativen Studien im Indikationsspektrum der Neurologie über den Dialog auf Internetplattformen und die daraus zunehmende Erkenntnis betreffender Klinikleitungen, klinische Forschung an der eigenen Klinik als zusätzliches Qualitäts- und Marketinginstrument nutzen zu können, lassen auch an nicht universitären Einrichtungen gute studienbezogene Infrastrukturen entstehen. Überschaubare Strukturen der Klinikverwaltungen, gute englische Fremdsprachen- und juristische Fachkenntnisse sind bei Anfragen der forschungstreibenden Arzneimittelindustrie häufig vorhanden bzw. rasch organisierbar. Aufgrund vermehrter Regierungsbehördlicher Kontrollen an diesen Zentren in den letzten Jahren, u. a. regelmäßiger Good clinical practice-Inspektionen, wurden – losgelöst vom klinischen Alltag – selbstständig arbeitende und sich selbst finanzierende Studienteams gebildet und entsprechenden Mängeln der Ausbildung der im Bereich der klinischen Forschung arbeitenden Ärzte und Study nurses konsequent durch u. a. spezielle Präferenzseminare in den Kliniken begegnet. Auch wird die Honorierung des nachgeordneten Prüfungspersonals in Studien strikt beachtet, was die Attraktivität zur Betätigung in diesem Klinikbereich erhöht hat.

Weitere Betätigungsfelder entsprechender Kliniken sind die internetbasierte Zuarbeit für Datenbanken zentraler wissenschaftlicher Einrichtungen und Kompetenznetzwerke sowie die Teilnahme an Projekten der Versorgungsforschung, die wiederholt auch öffentlich-rechtliche Förderungen für nicht universitäre Einrichtungen beinhalten (PerCoMed [46]). Damit häufig assoziierte Innovationen aus dem Technologie- und IT-Sektor, z. B. bei neuen Kommunikationssystemen einschließlich der telemedizinischen Verfahren führen auf diesem Gebiet zu anhaltenden Kooperationen zwischen Kosten- und Krankenhausträgern sowie interdisziplinär zwischen Medizin, Informatik und Ökonomie (TEMPIS [47]), insbesondere wenn ein entsprechendes Projekt aus der Modellphase in die Regelversorgung überführt werden kann.

Studien in der ambulanten Versorgung (Meier)

▼
In der Vergangenheit waren viele Studien in Praxen von Neurologen und Nervenärzten im Wesentlichen Anwendungsbeobachtungen getrieben, von Marketinginteressen, die erfreulicherweise in den letzten Jahren dramatisch abgenommen haben. Es gibt in der Zwischenzeit eine nicht unerhebliche Zahl von Schwerpunktpraxen in der Neurologie, die Interesse und eine Infrastruktur haben, um an klinischen Studien in bestimmten Indikationen teilzunehmen. Besonders geeignet dafür sind Großpraxen, Gemeinschaftspraxen und medizinische Versorgungszentren. An mehreren Stellen in Deutschland haben sich aber u. a. unter Leitung des Berufsverbandes der Neurologen (BDN) Netzwerke und Arbeitsgemeinschaften von Neurologen und Nervenärzten gebildet, die u. a. innerhalb ihres Netzwerkes die Rekrutierung von Patienten in Phase-III- und Phase-IV-Studien anbieten können. Daneben gibt es regionale Praxisverbände oder auch überregionale Praxisnetze wie die NeuroTransData GmbH, die im Februar 2008 gegründet wurde, aus derzeit 56 Großpraxen besteht und ca. 300 000 Patienten/Jahr im Fachbereich betreut. Eine Zertifizierung dieses Praxisnetzes nach ISO 9001: 2000 stellt u. a. Strukturstandards, alljährliche Audits durch eine externe Prüfungsorganisation und eine zentrale Steuerung der Studien über eine speziell entwickelte und geschützte internetbasierte Software sicher. Studien in der Praxis haben den besonderen Vorteil, dass sie neben klinischen Endpunkten auch Daten zur Versorgungsrealität und zu Kosten liefern können. Niedergelassene Neurologinnen und Neurologen sind sich auch bewusst, dass ihr Engagement in klinischen Studien nur von Dauer ist, wenn sie eine entsprechende Datenqualität liefern und die Patienten optimal betreut werden. Vorteile der Durchführung von klinischen Studien im ambulanten Sektor sind die Patientenauswahl, die der Versorgungsrealität entspricht, die kurzen Wege der Patienten und eine hohe Patientenbindung. Daneben können online sozialmedizinische Parameter wie Arbeitsunfähigkeitszeiten, Berentung, Pflegezustand, Heil- und Hilfsmittelbedarf ermittelt werden. Hindernisse, die derzeit noch bestehen, sind der Vorrang der Regelversorgung und die Tatsache, dass nicht alle Großpraxen und Praxisgemeinschaften über ausgebildete Study nurses verfügen. Praxen eignen sich besonders zur Durchführung von klinischen Studien in den Indikationen Multiple Sklerose, Epilepsie, Demenz, Parkinson, Kopfschmerz und Schmerz. Es gibt in der Zwischenzeit eine Arbeitsgemeinschaft ambulanter Studienzentren, die sich verpflichtet hat, die Qualitätsstandards für klinische Studien zu vermitteln und einzuhalten. Zusammengefasst gibt es bereits gute Ansätze für die Durchführung hochwertiger Studien auch in den Praxen von Neurologen und Nervenärzten. Hier ist aber weiterer Handlungsbedarf notwendig um weitere Praxen zu qualifizieren. Diese Aufgabe wird u. a. vom Berufsverband der Neurologen übernommen.

Kooperationsmodelle Praxis und Klinik bei klinischen Studien (Herschel)

▼
Die Kooperation der Pharmaindustrie mit Kliniken und niedergelassenen Neurologen erstrecken sich auf die Auftragsforschung bei der Durchführung klinischer Prüfungen, Auftragsforschung bei anderen Studientypen, die Unterstützung von investigatorinitiierten Studien, die Teilnahme an Advisory Boards, Mitarbeit in Independent data monitoring und safety commit-

tees (DSMB) und sonstige beratende Tätigkeiten. Bei den Verträgen über klinische Prüfungen finden insbesondere Haftungsfragen, die Frage des geistigen Eigentums, die Regelung bezüglich Publikationen und die Honorierung Eingang. Hier legt die pharmazeutische Industrie besonderen Wert darauf, dass Honorare direkt oder indirekt denjenigen zugute kommen, die die Arbeit bei klinischen Studien verrichten. Wichtig ist auch hier die Kontrollfunktion des jeweiligen Principal investigators. Deutschland hat im internationalen Vergleich starke Indikationsbereiche und verfügt in einer Reihe von wichtigen neurologischen Indikationen über kompetente Studienzentren. Das Genehmigungsverfahren ist aber weiterhin sehr inhomogen. Aus Sicht der Pharmaindustrie sind reine Klinikindikationen Akuterkrankungen wie akuter Schlaganfall und Subarachnoidalblutung und bevorzugte Erkrankungen für die Durchführung von klinischen Studien in der Praxis Migräne, Epilepsie, Schlafstörungen und Restless Legs. In beiden Strukturen können bevorzugt untersucht werden Multiple Sklerose und Polyneuropathien. Ideal wäre eine strukturierte Kooperation zwischen Kliniken und Praxen, in denen die Praxen Patienten rekrutieren und nachbetreuen würden und die Kliniken die eigentliche Behandlung insbesondere bei Phase-II-Studien übernehmen. Problematisch ist hier allerdings die vertragliche Regelung zwischen niedergelassenen Neurologen, Nervenärzten und den Kliniken.

Klinische Forschung am Standort Deutschland (Hummel)

▼
Deutschland hat im internationalen Vergleich gute Voraussetzungen für die klinische Forschung. Verantwortlich hierfür sind eine hohe Bevölkerungsdichte, eine hohe Qualität der Universitäten, Gesundheits- und Forschungseinrichtungen und die Beschleunigung der Genehmigungsverfahren im Rahmen der 12. AMG-Novelle. Problematisch im internationalen Vergleich ist die fehlende Harmonisierung im Ethikkommissionsverfahren bei multizentrischen klinischen Prüfungen und zum Teil über EU-Vorgaben hinausgehende Anforderungen in Deutschland insbesondere wenn es um Meldungen von unerwarteten schwerwiegenden Arzneimittelreaktionen geht und bei der Anzeige nach §67 AMG. Besonderer Nachteil ist die langwierige und komplexe Genehmigung beim Bundesamt für Strahlenschutz (siehe oben).

Aus Sicht der Prüfzentren besteht immer noch ein relativ niedriger Stellenwert der klinischen Forschung im Vergleich zur Grundlagenforschung. Studien werden häufig an Assistenz- und Oberärzte delegiert, die diese neben ihrem Alltag durchführen müssen, und nicht an dezidierte Studienärzte. Eine ausreichende Zahl von Study nurses ist auch keine Selbstverständlichkeit. Außerdem sind nicht überall die räumlichen infrastrukturellen Bedingungen zur Durchführung klinischer Forschung vorhanden. Klinische Koordinierungszentren sind zwar eingerichtet, die Zusammenarbeit mit der Industrie ist aber noch unzureichend.

Wie kann die Situation verbessert werden? Universitätskliniken sollten wie Krankenhäuser der Maximalversorgung eine verbesserte Infrastruktur zur Durchführung klinischer Studien mit ausreichendem Studienpersonal zur Verfügung stellen. Ideal wären Standardverträge, die von mehr als einem Krankenhaus oder einer Klinik akzeptiert werden.

Zusammengefasst sind in Deutschland die Voraussetzungen für die klinische Versorgung im Prinzip gut, es gibt aber noch deut-

lichen Handlungsbedarf, um die Rahmenbedingungen zu verbessern [48,49].

Nutzenbewertung von Arzneimitteln aus Sicht eines forschenden Arzneimittelherstellers (Paar)

▼ In Deutschland gibt es wie in anderen Ländern auch eine nach dem Arzneimittelgesetz geregelte Arzneimittelzulassung, die u. a. Wirksamkeit und Sicherheit neuer Arzneimittel bewertet. Hierbei steht der Nachweis der Wirksamkeit im Mittelpunkt. Dieser kann durch eine Überlegenheit gegenüber Placebo und/ oder eine Nichtunterlegenheit gegenüber einem aktiven Komparator gezeigt werden. Der Stellenwert von Metaanalysen im Vergleich zu Einzelstudien ist im Zulassungsprozess deutlich eingeschränkt. Von der Arzneimittelzulassung ist die Nutzenbewertung des (Kosten-)/Nutzen-Verhältnisses, die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt wird, zu unterscheiden. Hierbei soll auf der Grundlage der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin der Patientennutzen im Vordergrund stehen. Bisher sind 9 Abschlussberichte publiziert, wovon bei Cholinesterasehemmern beim Morbus Alzheimer der Nutzen festgestellt wurde, ein teilweiser Nutzen bei Leukotrienen zur Behandlung von Asthma bronchiale und Clopidogrel bei Patienten mit pAVK. Ein aktuelles Beispiel für die divergierende Auffassung zwischen Wissenschaft und Bewertung durch das IQWiG ist die nachträgliche Bewertung der CAPRIE-Studie durch das IQWiG [50]. In der CAPRIE-Studie konnte gezeigt werden, dass der primäre Endpunkt (Myokardinfarkt, ischämischer Insult oder vaskulär bedingter Tod) in der Gruppe der mit Azetylsalicylsäure behandelten Patienten signifikant häufiger auftrat als in der Gruppe der mit Clopidogrel behandelten Atherothrombosepatienten. In seiner Analyse der CAPRIE-Studie analysierte das IQWiG die Ergebnisse nunmehr im Nachhinein für die verschiedenen Manifestationen der Atherothrombose. Die Aussagekraft dieser nachträglichen Analyse wurde kritisiert, da zum einen aus dem Bericht nicht ausreichend klar wird, ob eine Korrektur für multiple statistische Tests durchgeführt wurde und die CAPRIE-Studie nicht ausreichend gepowert war, um für alle 3 Manifestationsformen der Atherothrombose ein konfirmatorisches Ergebnis zeigen zu können [51,52]. Die Schlussfolgerung des IQWiG, dass Clopidogrel nur bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit besser wirksam ist als Azetylsalicylsäure ist daher besonders im Hinblick auf Patienten mit z. n. ischämischen Schlaganfall zu hinterfragen. Indirekt werden die Zweifel an der negativen IQWiG-Bewertung zur Sekundärprävention mit Clopidogrel bei Schlaganfallpatienten durch die Ergebnisse der PROFESS-Studie unterstützt [25]. Obwohl unter der Kombination von Dipyridamol und Azetylsalicylsäure vergleichbare Raten von Schlaganfall und kardiovaskulären Ereignissen wie unter Clopidogrel auftraten, konnte formal die Nichtunterlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Clopidogrel nicht gezeigt werden.

Wer hat den Nutzen von der Nutzenbewertung des IQWiG? (Dintsios)

▼ Das IQWiG hat eine wichtige Funktion im deutschen Gesundheitssystem. Es erhält seine Aufträge vom gemeinsamen Bundesausschuss oder vom Bundesgesundheitsministerium. Dabei

sollen Kosten-Nutzen-Bewertungen für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen erstellt werden (§ 35b [1] SGBV Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln). Die Bewertung erfolgt durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten im Verhältnis zu den Kosten. Die Sichtweise unterscheidet sich hier grundsätzlich von der Sichtweise der Zulassungsbehörden. Im Vordergrund steht nämlich die Perspektive der Versichertengemeinschaft der gesetzlichen Krankenkassen. Das IQWiG soll im Prinzip das Rationalisierungspotenzial des GKV-Systems ausschöpfen und das Risiko einer unsachgemäßen Rationierung verhindern. Die Nutzenbewertung muss dabei nach den Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt werden [53]. Ein Beispiel ist hier die Interpretation der CAPRIE-Studie [54]. Diese zeigte einen geringen aber signifikanten Unterschied zwischen Clopidogrel und Azetylsalicylsäure bei Patienten mit Herzinfarkt, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Eine eindeutige Überlegenheit von Clopidogrel zu Azetylsalicylsäure ergab sich aber nur in der Untergruppe der Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Fazit ist hier, dass die Langzeittherapie mit Clopidogrel im Vergleich zu ASS nur bei Patienten mit symptomatischer pAVK einen Zusatznutzen in Bezug auf die Risikoreduktion vaskulärer und thromboembolischer Ereignisse hat.

Investigatorinitiierte Studien – Auswirkungen des neuen AMG (Schade-Brittinger)

▼ Ein wesentliches Problem bei der Durchführung von investigatorinitiierten Studien ist die noch nicht ausreichende Finanzierung durch Förderprogramme von Bund und Ländern. Die Situation hat sich aber durch die Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS) deutlich verbessert. KKS sind auch wesentlich für die Fortbildung. Sie bieten Kurse für Prüfärzte, Studienleiter, Monitore und Studienassistenten an. Die Sponsorfunktion ist in der Zwischenzeit an den meisten universitären Standorten gelöst, da diese Funktion durch die Universitäten übernommen wird. Ein Problem ist weiterhin die Probandenversicherung und dies insbesondere, wenn es sich um chirurgische Studien handelt.

Das gemeinsame Programm zur Förderung klinischer Studien von DFG und BMBF ist im Prinzip gut, muss aber angepasst werden, da die Förderung bei multinationalen Studien problematisch ist. Neu vorgesehen ist durch eine Änderung des SGBV die Möglichkeit, dass Krankenkassen sich an der Finanzierung von nicht kommerziellen Studien beteiligen können. Im März 2008 erfolgte eine Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie aus diesem Grund. Der gemeinsame Bundesausschuss (GBA) prüft die Voraussetzungen. Dabei müssen die Genehmigung von Ethikkommissionen, das Studienprotokoll, Arzt- oder Betriebsstättennummer, Kosten-/Nutzen-Analyse und Angaben zu Kosten des Arzneimittels vorliegen. Völlig unrealistisch ist die Forderung, dass während der Studie monatlich Berichte abgegeben werden müssen mit den Namen der Versicherten, Name und Anschrift der Prüfärzte und Art und Menge des zulassungsüberschreitenden Arzneimittels. Die erste Forderung verstößt eindeutig gegen den Datenschutz. Die praktische Konsequenz ist, dass bisher kein einziger Antrag für eine Studie unter Beteiligung der Krankenkassen genehmigt wurde.

Eine besondere Schwierigkeit ergibt sich aus der neuesten Interpretation von Ethikkommissionen über die Definition des Prüfers. Konkret würde dies bedeuten, dass bei einem Wechsel innerhalb des ärztlichen Teams jetzt ein genehmigungspflichtiges Ammendement vorliegt. Praktisch würde dies bedeuten, dass bei jedem Wechsel eines Arztes in einem Zentrum der Nachfolger erst mitarbeiten darf, wenn die Ethikkommission dem zugestimmt hat. Dies würde zu einer völlig inakzeptablen Verzögerung von Studien führen. Fazit ist, dass sich insgesamt die Situation für investigatorinitiierte Studien in Deutschland verbessert hat. Die Probleme im Bereich der Definition und Anerkennung von Prüfärzten durch Ethikkommissionen und die Durchführung von Studien finanziert durch Krankenkassen müssen allerdings deutlich verbessert werden.

Abschließende Bemerkungen

Aufgrund mangelnder finanzieller Unterstützung wird die DGN auf absehbare Zeit nicht mehr in der Lage sein, dieses Symposium zu veranstalten. Das entstandene Defizit wurde dankenswerterweise von der DGN getragen.

Interessenskonflikte

Kopfschmerz: *H. C. Diener* hat Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, CoLucid, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Lilly, La Roche, 3M Medica, MSD, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper and Brümmer, Sanofi-Aventis, Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Pfizer. Kopfschmerzforschung an der Universitätsklinik für Neurologie und dem Westdeutschen Kopfschmerzzentrum Essen erfolgt durch: DFG, BMBF und die EU.

Schlaganfall: *H. C. Diener* erhielt Honorare für die Teilnahme an klinischen Studien, als Studienleiter, als Mitglied eines Advisory Board oder für Vorträge von: Abbott, AstraZeneca, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, CoAxia, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sankyo, Servier, Solvay, Wyeth, Yamaguchi. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Novartis, Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis. Die Universitätsklinik für Neurologie in Essen erhält Forschungsgelder der EU, der DFG, des BMBF, der Bertelsmann Stiftung und der Heinz-Nixdorf Stiftung. *H. C. Diener* besitzt keine Anteile an Pharmafirmen und hat keine Aktien einer pharmazeutischen Firma.

H. P. Hartung erhielt mit Genehmigung des Rektors der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Honorare für Beratungs- und Vortragstätigkeit von Bayerhealthcare, Bayer Vital, Bio-ms, Biogen idec, Merck Serono, Schering, Teva, Sanofi-Aventis.

C. M. Dintsios gibt keine Interessenskonflikte an. Das IQWiG ist unabhängig und wird laut Gesetzgeber als Stiftung des privaten Rechts finanziell von der gesetzlichen Krankenversicherung und den Kassenärztlichen Vereinigungen getragen. Es bestehen keine Kontakte oder Abhängigkeiten jedweder Form zur pharmazeutischen Industrie oder Herstellern von Medizinprodukten.

B. Griewing: Der Autor bzw. der ihn beschäftigende Klinikträger erhielten in der Vergangenheit finanzielle Zuwendungen für Forschungsprojekte, klinische Studien oder Vortragshonorare der folgenden Institutionen und Firmen: BMBF, Stiftung Deutsche

Schlaganfallhilfe, Boehringer Ingelheim, Sanofi Aventis, AstraZeneca, Bayer Vital, Schering, Bristol-Myers Squibb, D-Pharm, Paion, GlaxoSmithKline, Merck Serono, UCB, Biogen, Teva Aven-sis.

M. Weller hält Vorträge im Auftrag oder arbeitet als Berater für: Schering Plough, Merck, Roche und Boehringer Ingelheim.

C. G. Bien hat Vortragshonorare und Unterstützung von folgenden Firmen erhalten: Desitin, Eisai, Janssen-Cilag, Novartis, UCB, Pfizer, Schwarz Pharma. Die im Text erwähnte Rasmussen-Therapiestudie, bei der er als Leiter der klinischen Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz fungiert, wird von den Firmen Astellas Pharma GmbH und Octapharma GmbH unterstützt.

G. Deuschl hat Honorare für Vorträge und Beratung von folgenden Firmen erhalten: Medtronic, Lundbeck, Teva, Boehringer Ingelheim, UCB.

W. Hacke ist Mitglied der Steering Committees von Brainsgate, FAST-FLOW und NEST-2. In dieser Funktion hat er Honorare für die Tätigkeit in den Steering Committees bekommen. Die Neurologische Universitätsklinik nimmt an den 3 genannten Studien teil.

W. D. Paar ist Angestellter der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und hält Mitarbeiteraktienoptionen seines Arbeitgebers.

M. Herschel ist Angestellter der GlaxoSmithKline GmbH.

J. Klatt ist Angestellter der Novartis Pharma GmbH.

K. Hummel ist Angestellte der Bristol-Myers Squibb GmbH.

B. Stemper ist Angestellte der Bayer Schering Pharma AG.

A. Ludolph, B. Ringelstein, C. Schade-Brittinger, K. Steinhausen, J. Drepper, U. Meier, R. Weber, C. Weimar geben keine Interessenskonflikte an.

Institutsangaben

¹ Universitätsklinik für Neurologie, Essen

² Universitätsklinik für Neurologie, Düsseldorf

³ Universitätsklinik für Epileptologie, Bonn

⁴ Universitätsklinik für Neurologie, Heidelberg

⁵ Universitätsklinik für Neurologie, Münster

⁶ Universitätsklinik für Neurologie, Ulm

⁷ Universitätsklinik für Neurologie, Kiel

⁸ Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychiatrie, Rheinische Kliniken Essen

⁹ Universitätsspital, Neurologische Klinik, Zürich, Schweiz

¹⁰ Bundesministerium für Bildung und Forschung, Referat Gesundheitsforschung, Berlin

¹¹ Bayer Schering Pharma AG, Berlin

¹² Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

¹³ Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze e. V., Berlin

¹⁴ Klinik für Neurologie, Rhönklinikum, Bad Neustadt

¹⁵ Neuro-Centrum am Kreiskrankenhaus, Grevenbroich

¹⁶ GlaxoSmithKline GmbH, München

¹⁷ Bristol-Myers Squibb GmbH, München

¹⁸ Medizinische Abteilung Sanofi-Aventis, Berlin

¹⁹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

²⁰ Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Universität Marburg

Literatur

- Hemmer B, Hartung HP.* Toward the development of rational therapies in multiple sclerosis: what is on the horizon? *Ann Neurol* 2007; 62: 314–326
- Martin R, Schippling S, Heesen C.* Zukünftige Therapien der multiplen Sklerose. *Akt Neurol* 2008; 35: 169–176
- Klatt J, Hartung HP, Hohlfeld R.* FTY720 (Fingolimod) als neue Therapiemöglichkeit der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2007; 78: 1200–1208
- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW et al.* Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–1801
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al.* B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676–688

- 6 Kappos L, Gold R, Miller DH *et al.* Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 372: 1463–1472
- 7 Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996; 313: 1169–1174
- 8 Elferink JA, Van Zwieten-Boot BJ. New antiepileptic drugs. Analysis based on number needed to treat shows differences between drugs studied. *BMJ* 1997; 314: 603
- 9 van Rijckevorsel K, Boon PA. The „number needed to treat“ with Levetiracetam (LEV): comparison with the other new antiepileptic drugs (AEDs). *Seizure* 2001; 10: 235–236
- 10 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M *et al.* The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000–1015
- 11 Rosenow F, Bauer S, Reif P *et al.* Lamotrigine versus Levetiracetam in the initial monotherapy of epilepsy – results of the LaLiMo-study – an open randomized controlled head to head phase 3B trial including 410 patients. *Epilepsia* 2009; 49 (Suppl. 7): 106
- 12 Krämer G, Trinka E, Werhahn KJ. STEP-ONE: Study of the treatment of elderly patients with older and newer antiepileptic drugs. Interim report on recruitment and drop out rates. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl. 7): 46
- 13 Bien CG. Diagnostik, Therapie und Verlauf der Rasmussen-Enzephalitis. *Z Epileptol* 2008; 21: 59–68
- 14 Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J *et al.* Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002; 33: 2850–2857
- 15 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329
- 16 Ringelstein EB, Berlit P, Busse O *et al.* Konzept der überregionalen und regionalen Schlaganfallversorgung in Deutschland. Fortschreibung der Empfehlungen der Kommission 1.06 „Stroke Units und akute Schlaganfalltherapie“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Akt Neurol* 2000; 27: 101–103
- 17 Ringelstein EB, Grond M, Busse O. Time is brain – Competence is brain. Die Weiterentwicklung des Stroke Unit-Konzeptes in Europa. *Nervenarzt* 2005; 76: 1024–1027
- 18 Heuschmann PU, Biegler MK, Busse O *et al.* Development and implementation of evidence-based indicators for measuring quality of acute stroke care. The Quality Indicator Board of the German Stroke Registers Study Group (ADSR). *Stroke* 2006; 37: 2573–2578
- 19 Leys D, Ringelstein EB, Kaste M *et al.*, for the *Executive Committee of the European Stroke Initiative*. Facilities available in European hospitals treating stroke patients. *Stroke* 2007; 38: 2985–2991
- 20 Leys D, Ringelstein EB, Kaste M *et al.*, for the *European Stroke Initiative executive committee*. The main components of stroke unit care: results of The European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 344–352
- 21 Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU *et al.* A prospective community-based study of stroke in Germany – the Erlangen Stroke Project (ESPRO): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998; 29: 2501–2506
- 22 Weimar C, Goertler M, Rother J *et al.* Systemic risk score evaluation in ischemic stroke patients (SCALA): a prospective cross sectional study in 85 German stroke units. *J Neurol* 2007; 254: 1562–1568
- 23 Weimar C, Ho TW, Katsarava Z *et al.* Improving patient selection for clinical acute stroke trials. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 386–392
- 24 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM *et al.* Aspirin and clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337
- 25 Sacco RL, Diener HC, Yusuf S *et al.* Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238–1251
- 26 Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H *et al.* 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239–1247
- 27 Yoon MS, Obermann M, Fritsche G *et al.* Population-based validation of a German-language self-administered headache questionnaire. *Cephalalgia* 2008; 28: 605–608
- 28 Kroner-Herwig B, Morris L, Heinrich M. Biopsychosocial correlates of headache: what predicts pediatric headache occurrence? *Headache* 2008; 48: 529–544
- 29 Katsarava Z, Diener HC. Medication overuse headache in Germany. *Cephalalgia* 2008; 28: 1221–1222
- 30 Diener H, Pfaffenrath V, Pageler L *et al.* The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multi-centre, randomised, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005; 25: 776–778
- 31 Landwehrmeyer GB, Dubois B, de Yébenes JG *et al.* Riluzole in Huntington's disease: a 3-year, randomized controlled study. *Ann Neurol* 2007; 62: 262–272
- 32 Bensimon G, Ludolph A, Agid Y *et al.* Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: The NNIPPS Study. *Brain* 2008 Nov 23 Epub
- 33 Eberling JL, Jagust WJ, Christine CW *et al.* Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1980–1983
- 34 Kaplitt MG, Feigin A, Tang C *et al.* Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet* 2007; 369: 2097–2105
- 35 Marks WJ Jr, Ostrem JL, Verhagen L *et al.* Safety and tolerability of intraputamin delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 400–408
- 36 Wick W, Weller M for the *Neurooncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society*. Randomized phase-III study of sequential radiochemotherapy of oligoastrocytic tumors of WHO-grade III with PCV or temozolomide: NOA-04. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15S): 2007
- 37 Diener H, Putzki N, Berlit P *et al.* Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme, 2008
- 38 Reissig E. Spheramine: A Cell Therapeutic Approach to Parkinson's Disease. *Modern Biopharmaceuticals*, 2005
- 39 Rowe CC, Ackerman U, Browne W *et al.* Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* 2008; 7: 129–135
- 40 Hilpert J, Beekman JM, Schwenke S *et al.* Biological response genes after single dose administration of interferon beta-1b to healthy male volunteers. *J Neuroimmunol* 2008; 199: 115–125
- 41 Harnischmacher U, Ihle P, Berger B *et al.* Checkliste und Leitfaden zur Patienteneinwilligung. Grundlagen und Anleitung für die klinische Forschung. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2006
- 42 Harnischmacher U, Ihle P, Berger B *et al.* Assistent zur Erstellung von Patienteneinwilligungen und Einwilligungserklärungen. TMF e.V., <http://pew.tmf-ev.de>
- 43 *World Medical Association*. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. WMA General Assembly, <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
- 44 Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Notfallpatienten. Vortrag auf der Sommertagung des AK Med Ethik-Kommissionen, http://www.ak-med-ethik-komm.de/dokumente/sommertagung06_06/spickhoff.pdf
- 45 Dewitz C von. Klinische Arzneimittelprüfungen mit Notfallpatienten. *Arzneimittel & Recht* 2006; 6: 243–252
- 46 Ziegler V, Rashid A, Muller-Gorchs M *et al.* Einsatz mobiler Computing-Systeme in der präklinischen Schlaganfallversorgung – Ergebnisse aus der Stroke Angel Initiative im Rahmen des BMBF-Projekts PerCo-Med. *Anaesthesist* 2008; 57: 677–685
- 47 Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S *et al.* Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemed Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005; 36: 287–291
- 48 Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen. *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2004, Teil I Nr. 42*
- 49 VFA-Positionspapier „Forschungsstandort Deutschland“. 2008
- 50 *CAPRIE Steering Committee*. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339
- 51 Mattle H, Niederkorn K. Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. *Nervenarzt* 2007; 78: 206–207
- 52 *Einhäupl KM*. Schlecht geredet. *Dtsch Arztebl* 2007; 23: A1648–1649
- 53 *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*. Allgemeine Methoden Version 3.0 vom 27.05.2008, http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf
- 54 *IQWiG-Berichte Nr. 10*. Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen – Abschlussbericht. 2006 http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf