

Als Patient in einer klinischen Studie

Forschung ist die beste Medizin.
Die forschenden Pharma-Unternehmen



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Als Patient in einer klinischen Studie



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Inhalt

- 4| Was ist eine klinische Studie?
- 5| Was für Studien mit Medikamenten gibt es?
- 9| Die Sicherheit der Teilnehmer hat höchste Priorität
- 11| Warum in einer Studie nicht alle gleich behandelt werden
- 13| So laufen klinische Studien ab
- 17| Studien mit besonders schutzbedürftigen Personen
- 18| Datenschutz
- 19| So werden Studien veröffentlicht
- 20| Genetische Begleituntersuchungen
- 26| Wer beantwortet weitere Fragen?
- 27| Merkblatt:
Wichtige Fragen, die Sie Ihrem Prüfarzt vielleicht stellen wollen





Liebe Leserin, lieber Leser,

Ihr Arzt hat Ihnen angeboten, dass Sie an einer klinischen Studie teilnehmen können, oder Sie haben von sich aus danach gefragt. Mit der Teilnahme an einer Studie werden Sie verschiedene Gefühle verbinden wie Unsicherheit und Skepsis, aber auch Hoffnung, dass Ihre Krankheit besser behandelt werden kann. Diese Broschüre soll Ihnen in Ergänzung zu dem, was Ihnen Ihr Arzt bereits gesagt hat, erläutern, was eine klinische Studie ist, etwa was dabei anders ist als bei einer normalen Behandlung. Die gesetzlichen Vorgaben sollen ebenso dargelegt werden wie die Chancen und Risiken. Damit wollen wir Sie bei Ihrer persönlichen Entscheidung unterstützen.

Weiterhin soll diese Broschüre auch Ihren Angehörigen Informationen liefern. Sie haben ja vielleicht ebenfalls viele Fragen zu klinischen Studien. Eventuell möchten Sie auch einige Ihrer Angehörigen in Ihre Entscheidung einbeziehen.

Diese Broschüre kann zwar Hilfestellung geben, aber nicht das direkte, vertrauensvolle Gespräch mit Ihrem behandelnden Arzt ersetzen. Ihre persönliche Entscheidung für oder gegen eine Teilnahme sollte immer auf der Basis vollständiger Aufklärung durch den Arzt erfolgen. Nehmen Sie sich also für Ihre Entscheidung Zeit, und sprechen Sie offen über Ihre Hoffnungen, aber auch über Ihre Sorgen und Ängste, die Sie mit der Teilnahme verbinden.

Cornelia Yzer
Hauptgeschäftsführerin des
Verbands Forschender Arzneimittelhersteller



Eine Ärztin schlägt ihrer Patientin vor, an einer Studie teilzunehmen.

Was ist eine klinische Studie?

Bei einer klinischen Studie erproben Ärzte zusammen mit Patienten eine neue Methode, um eine Krankheit zu erkennen oder zu behandeln. Die Methode kann beispielsweise ein neues Röntgenverfahren oder eine neue Operationstechnik sein. Oder es kann um eine Behandlung mit Medikamenten gehen; von diesem Fall handelt diese Broschüre.

Klinische Studien heißen auch dann „klinisch“, wenn sie nicht in einer Klinik, sondern einer Arztpraxis stattfinden. Ein anderer Ausdruck dafür ist „klinische Prüfung“. Eine Klinik, ein Krankenhaus oder eine Praxis, in der eine klinische Studie stattfindet, heißt deshalb auch „Prüfzentrum“, und die mitwirkenden Ärzte „Prüfärzte“.

Sie erfahren von Ihrem Arzt, wer die klinische Studie veranlasst hat, für die Sie sich interessieren. Häufig ist ein Arzneimittelhersteller der Auftraggeber einer klinischen Studie. Er lässt damit ein neues Medikament erproben, ehe es zugelassen wird. Oder er möchte nach der Zulassung noch mehr über die Anwendungsmöglichkeiten seines Medikaments erfahren.

Aber auch Universitäten oder Kliniken können klinische Studien veranlassen, um z.B. festzustellen, wie ein Medikament noch besser eingesetzt oder sinnvoll mit anderen Medikamenten kombiniert werden kann.

Der Auftraggeber einer Studie wird auch „Sponsor der Studie“ genannt.

Was für Studien mit Medikamenten gibt es?

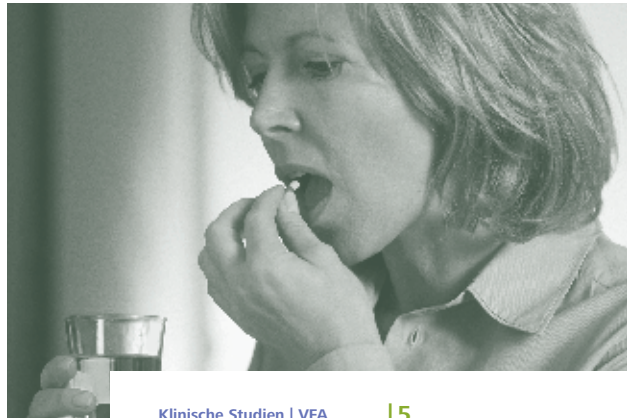
Ihr Arzt hat Ihnen möglicherweise mitgeteilt, dass es um eine Studie der Phase II, III oder IV geht. Was das ist, wird klar, wenn man sich den Weg eines Medikamentes aus dem Forschungslabor eines Unternehmens bis in die Anwendung durch viele Patienten ansieht.

So wird ein neues Medikament nach seiner Erfindung zunächst intensiv im Labor und dann an Tieren überprüft. Nur, wenn es sich dort bewährt, sich also weder als giftig erweist noch Erbgutschädigungen oder Krebs hervorruft noch anderweitig Probleme verursacht, darf es weiter erprobt werden.

Dann testet eine Reihe gesunder Freiwilliger das Medikament in ersten klinischen Studien. Dabei geht es noch nicht um die Heilwirkung (die Freiwilligen sind ja gesund), sondern darum, wie der Wirkstoff des Medikaments durch den Körper wandert und ob er gut vertragen wird. Diese ersten Studien am Menschen werden **Studien der Phase I** genannt.

Hat sich das Medikament bei gesunden Freiwilligen bewährt, kann erstmals auch eine Studie mit Kranken, also Patienten durchgeführt werden. In dieser Studie zeigt sich dann, ob das Medikament wirkt. Typischerweise nehmen an den **Studien der Phase II** 100 bis 500 Teilnehmer in vielen verschiedenen Kliniken teil (bei seltenen Krankheiten allerdings viel weniger). Aber nicht nur die Wirkung des Medikaments interessiert die Ärzte. Sie möchten auch herausfinden, ob es gut vertragen wird und welche Dosis für die Behandlung die beste ist.

Ehe erstmals ein Patient ein neues Medikament einnimmt, muss es sich bereits in vielen vorangegangenen Tests bewährt haben.



So werden Arzneimittel entwickelt und erprobt

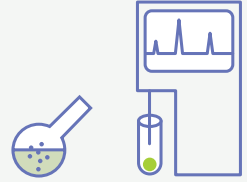
1



Fokus Krankheit

Am Anfang steht die Entscheidung, für eine bisher nicht ausreichend behandelbare Erkrankung ein neues Medikament zu entwickeln.

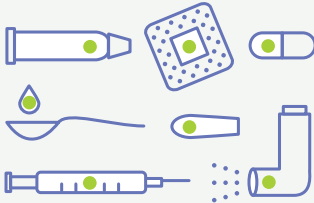
2



Erfinden eines Wirkstoffkandidaten

Pharmaforscher suchen nach einer Substanz, die in das Krankheitsgeschehen eingreift, so dass die Krankheit gelindert oder geheilt wird. Dazu erzeugen sie hunderttausende Substanzen und testen sie im Reagenzglas. Die besten machen Sie durch chemische Veränderung noch besser.

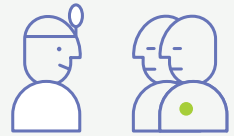
5



Entwicklung der Darreichungsform

Für den Wirkstoffkandidaten wird eine Darreichungsform entwickelt, z.B. eine Tablette, Kapsel, Salbe, Injektionslösung, ein Zäpfchen oder ein Wirkstoffpflaster. So entsteht ein Medikament.

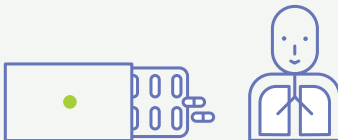
6



Studien mit wenigen Kranken: Phase II

Typischerweise 100 bis 500 Patienten, die freiwillig teilnehmen, erhalten entweder das neue Medikament oder eine Vergleichsbehandlung. Die Ärzte untersuchen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosierung.

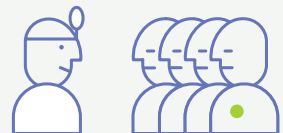
9



Anwendung und Beobachtung

Ist das Medikament zugelassen, kann es verordnet werden. Ärzte, Hersteller und Behörden achten auf mögliche selten auftretende Nebenwirkungen. Die Gebrauchsinformation wird laufend aktualisiert.

10



Weitere Studien mit Kranken: Phase IV

Es werden neue Studien mit dem Medikament begonnen, wenn es beispielsweise noch genauer untersucht oder gegen eine zweite Krankheit erprobt werden soll. Die Ärzte untersuchen wieder Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosierung.

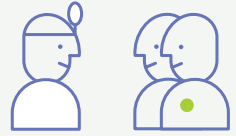
3



Test auf Wirkung und Verträglichkeit

Haben die Forscher eine aussichtsreiche Substanz hergestellt, testen sie, ob diese nicht giftig, krebserregend oder auf andere Weise schädlich ist. Dazu sind neben Zellkulturen auch Tiere erforderlich. Nur eine Substanz, die sich bewährt, kommt weiter.

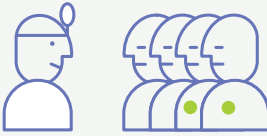
4



Studien mit wenigen Gesunden: Phase I

Nun kann die Substanz beim Menschen erprobt werden. Dazu wird bei gesunden Freiwilligen geprüft, wie sich geringe Mengen des Wirkstoffkandidaten im Körper verhalten und ab welcher Konzentration sie beginnen, Nebenwirkungen zu verursachen.

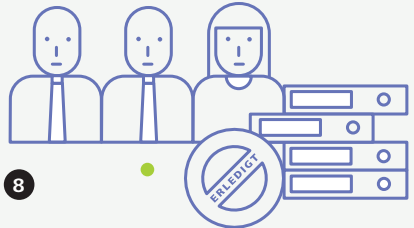
7



Studien mit vielen Kranken: Phase III

Ärzte in Kliniken vieler Länder erproben das Arzneimittel mit mehreren tausend Patienten, die freiwillig teilnehmen. Diese erhalten wieder entweder das neue Medikament oder eine Vergleichsbehandlung. Untersucht werden Wirksamkeit, Verträglichkeit und mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

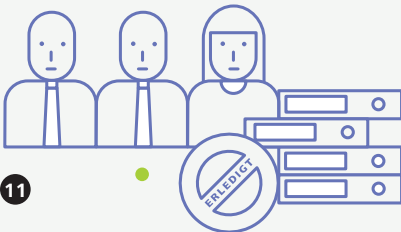
8



Begutachtung durch Zulassungsstellen

Experten der Zulassungsstellen prüfen die eingereichten Unterlagen zu allen Entwicklungsschritten und zur Herstellung des Arzneimittels. Sind Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität des Medikaments erwiesen, erteilen sie die Zulassung.

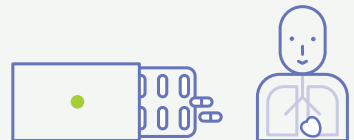
11



Begutachtung durch Zulassungsstellen

Hat sich das Medikament gegen die zweite Krankheit bewährt, wendet sich der Hersteller wieder an die Zulassungsstellen. Deren Experten prüfen die eingereichten Unterlagen. Sind Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Medikaments auch bei der zweiten Krankheit erwiesen, genehmigen sie die Erweiterung.

12



Anwendung, Beobachtung, Weiterentwicklung

Nun kann das Medikament auch gegen die zweite Krankheit verordnet werden. Falls das Medikament bei weiteren Erkrankungen in Betracht kommt, werden neue Studien begonnen.

Studien in Deutschland

*Jährlich finden in Deutschland
rund 1.540 klinische Studien statt:*

*ca. 490 in Phase I,
ca. 430 in Phase II,
ca. 510 in Phase III,
ca. 110 in Phase IV.*

Ist die Phase II überzeugend verlaufen, wird das Medikament in der **Phase III** mit mehreren tausend Patienten (bei selteneren Krankheiten deutlich weniger) in vielen Kliniken (Prüfzentren) weltweit erprobt. Es muss zeigen, dass es wirklich bei vielen unterschiedlichen Patienten wirkt. Auch wird nach selteneren Nebenwirkungen gesucht, die nur bei vielleicht einem von hundert oder einem von Tausend Patienten auftreten. Verläuft auch die Phase III zufrieden stellend, kann der Hersteller für das Medikament die Zulassung beantragen. Wenn es zugelassen ist, kann das Medikament schließlich von allen Ärzten verordnet werden.

Auch nach der Zulassung gibt es aber gute Gründe für weitere Studien mit dem Medikament. So kann es speziell bei Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen getestet werden, oder es wird gegen eine weitere Krankheit erprobt. Oder Ärzte testen, ob sich das Medikament sinnvoll mit anderen Medikamenten kombinieren lässt. Studien mit zugelassenen Medikamenten heißen **Studien der Phase IV**. Oft nehmen an solchen Studien mehr als 10.000 Patienten in vielen Kliniken teil.

Wenn Sie aus eigener Initiative nach einer Studie zu suchen, in der eine neue Behandlung für Ihre Krankheit erprobt wird, können Sie Ihren Arzt ansprechen, oder auch eine Patienten-Selbsthilfegruppe oder Patientenorganisation, die sich mit dieser Krankheit beschäftigt. Eine weitere Suchmöglichkeit bietet eine vom internationalen Pharmaverband IFPMA eingerichtete Internet-Suchmaschine für klinische Studien unter www.clinicaltrials.ifpma.org .

Die größten Phase-III-Studien

An der Phase-III-Studie mit der höchsten Patientenzahl aller Zeiten waren 63.225 Teilnehmer beteiligt. Sie erprobten einen Impfstoff gegen eine Durchfallkrankheit. Den Staatenrekord hält wohl eine Herz-Kreislauf-Studie mit 51 beteiligten Ländern. Spitzenreiter hinsichtlich der Einrichtungen ist eine Studie mit 1.500 beteiligten Kliniken.



Eine Ethikkommission tagt.

Die Sicherheit der Teilnehmer hat höchste Priorität

Wie beschrieben hat das zu untersuchende Medikament bereits viele Prüfungen bestanden, ehe die klinische Studie begonnen wurde, für die Sie sich interessieren. Das ist gut für Ihre Sicherheit. Aber damit nicht genug: Die klinische Studie muss strenge Kriterien zum Schutz der Studienteilnehmer erfüllen.

So musste sie wie jede Studie in Deutschland genehmigt werden, und zwar entweder vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)¹ in Bonn oder vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen bei Frankfurt am Main. Impfstoffe, Blutprodukte und Antikörperpräparate sind Sache des PEI, alle anderen Medikamente die des BfArM. Beide Behörden unterstehen dem Gesundheitsministerium.

Außerdem musste vor Beginn der Studie eine Ethik-Kommission sorgfältig den Nutzen dieser Studie gegen ein mögliches Risiko für die Studienteilnehmer abwägen. In der Ethik-Kommission sitzen Ärzte, Patientenvertreter, nicht-medizinische Laien, Juristen und andere. Die Ethik-Kommission gibt nur ihr Einverständnis für die Durchführung einer Studie, wenn sie nichts zu beanstanden hat.

¹ Das BfArM wird möglicherweise bald in Deutsche Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur (DAMA) umbenannt.

Damit BfArM bzw. PEI und die Ethik-Kommission über die Studie entscheiden konnten, musste der Initiator der Studie umfangreiche Unterlagen vorlegen, die die Qualität und Unbedenklichkeit des zu testenden Medikaments belegen, und er musste erklären, wie er für die Sicherheit der Teilnehmer sorgt. Dazu gehörten unter anderem die Ergebnisse aller früheren Laborexperimente und klinischen Studien, ein ausführlicher Plan, wie die Studie durchgeführt werden soll, eine Begründung des Vorhabens, der vorgesehene Aufklärungstext für Patienten, die eine Teilnahme erwägen, und schließlich die ordnungsgemäße Versicherung der Teilnehmer gegen eventuelle Gesundheitsschäden. Besonderes Augenmerk richten die Ethik-Kommissionen noch auf die Qualifikation und Erfahrung der Prüfärzte und die Eignung der Klinik oder Arztpraxis, die an der Studie mitwirken soll.

Sie sehen: Ehe die Ärzte Sie überhaupt fragen konnten, ob Sie an der Studie teilnehmen wollen, ist diese Studie schon von mehreren Einrichtungen kritisch geprüft und für medizinisch wie ethisch einwandfrei befunden worden.

Auch während die klinische Studie abläuft, bleiben die Behörden und die Ethik-Kommission aktiv und lassen sich über den Fortgang der Studie berichten. Treten beispielsweise bei einigen Patienten Nebenwirkungen auf, die auch andere Studienteilnehmer betreffen könnten, oder wird es erforderlich, den Prüfplan zu ändern, entscheiden sie unverzüglich, was getan werden soll. Falls nötig können sie verfügen, dass eine klinische Studie abgebrochen werden muss. In anderen Fällen wird entschieden, dass alle Studienteilnehmer über die Ereignisse informiert werden, damit sie für sich entscheiden können, ob sie weiter mitmachen oder – wie auch sonst zu jedem Zeitpunkt möglich – ihre Teilnahme beenden. Nachteile entstehen ihnen hierdurch nicht.



Nur nach sehr guten Laborergebnissen darf ein Medikament in Studien getestet werden.

Das Arzneimittelgesetz schreibt dem Auftraggeber einer klinischen Prüfung vor, eine Patientenversicherung abzuschließen. Damit soll eine Entschädigung gesichert werden, falls ein Patient im Verlauf einer Studie oder in der Nachbeobachtungszeit trotz aller Vorsichtsmaßnahmen eine durch die Studie bedingte gesundheitliche Schädigung erleidet. So etwas kommt äußerst selten vor, kann aber nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Über Einzelheiten wie die Höhe der Versicherungssumme und die Ansprechpartner informiert Sie gerne Ihr Arzt.



In Studien werden Patientengruppen miteinander verglichen.

Warum in einer Studie nicht alle gleich behandelt werden

Im Rahmen der Studie ist es wichtig zu wissen, welchen Anteil an der Genesung tatsächlich die Medikamente hatten – und nicht die Ärzte, die Schwestern oder die Selbstheilungskräfte des Körpers. Dafür ist es nötig, bei Studien manches etwas „verdeckt“ zu machen:

Bei einer so genannten **zweiarmigen Studie** wird nicht nur eine Behandlung getestet, sondern es werden zwei Behandlungen miteinander verglichen. Dafür werden aus den teilnehmenden Patienten zwei Behandlungsgruppen gebildet. Die eine erhält das neue Medikament, die andere ein bewährtes älteres. Manchmal werden sogar drei oder mehr Behandlungen verglichen. Fast alle Studien sind mehrarmig.

Bei einer **randomisierten Studie** werden die Studienteilnehmer nach dem Losverfahren einer der Behandlungsgruppen zugewiesen. Durch diese zufällige Verteilung soll sichergestellt werden, dass nicht etwa alle „gesünderen“ in einer Gruppe und alle „kränkeren“ in der anderen Gruppe sind.

Vielleicht kennen Sie das Sprichwort: „Der Glaube versetzt Berge“. Auch bei Medikamenten kann ein solcher Effekt nicht ausgeschlossen werden: Patienten glauben an die positive Wirkung eines Medikaments, obwohl es eigentlich gar nicht oder nur schwach wirkt. Damit eine solche Erwartungshaltung nicht das Ergebnis schönt, wird den Teilnehmern bei einer **verblindeten Studie** nicht mitgeteilt, welcher Behandlungsgruppe sie tatsächlich angehören, also welches Medikament sie tatsächlich erhalten. Erst nach der Studienausswertung werden sie darüber informiert.

Eine Verblindung wäre natürlich leicht zu durchschauen, wenn Patienten in verschiedenen Behandlungsgruppen nicht das gleiche tun, wenn etwa nur die einen Tabletten einnehmen, die anderen nicht. Deshalb werden in verblindeten Studien häufig neben dem neuen Medikament auch **Placebos** verwendet. Dabei handelt es sich um Scheinmedikamente, Medikamente ohne Wirkstoff, die äußerlich echten Medikamenten völlig gleichen. Gibt es etwa für die untersuchte Krankheit bisher kein bewährtes Medikament, wird eine Behandlungsgruppe das neue Medikament, die andere das Placebo erhalten.

Auch Ärzte können unbewusst Einfluss auf das Ergebnis der Studie nehmen. Beispielsweise könnten sie sich um die Patienten mit dem neuen Medikament intensiver kümmern als um andere Studienteilnehmer. Um solche Effekte auszuschließen, werden so genannte **Doppelblind-Studien** durchgeführt. Dabei wissen weder Sie noch Ihr Arzt, ob Sie nun die Standardtherapie, das neue Medikament oder ein Placebo-Prä-

parat erhalten. Hierbei werden mit Codezahlen gekennzeichnete Medikamente eingesetzt. Die Auflösung erfahren Patienten und Arzt erst zum Zeitpunkt der Studienauswertung.

Alle diese Möglichkeiten lassen sich kombinieren. So sind viele Studien mehrarmige, randomisierte Doppelblindstudien.

Die erste mehrarmige klinische Studie

Die vermutlich erste mehrarmige Studie der Geschichte (sogar gleich eine sechsarmige!) führte der britische Arzt Dr. James Lind 1753 durch. Er wollte eine Ernährung finden, die Seeleute vor dem gefürchteten Skorbut bewahrt. Diese Krankheit trat oft auf langen Reisen auf und ging mit Entzündungen im Mund, Blutungen und Schwäche einher; oft mit tödlichem Ausgang. Dr. Lind teilte zwölf erkrankte Matrosen in Gruppen à zwei Personen ein, die als Nahrungsergänzung Apfelwein, stark verdünnte Schwefelsäure, Essig, Meerwasser, eine Spüllösung für den Gaumen oder Zitrusfrüchte erhielten. Das Ergebnis: Nur die Matrosen der letzten Gruppe zeigten baldige Genesung, die anderen nicht. Heute weiß man, warum: Skorbut ist nichts anderes als ein massiver Mangel an Vitamin C, und Zitrusfrüchte enthalten viel davon.



Tabletten für einen Studienteilnehmer

So laufen klinische Studien ab

Unerheblich, um welche Art klinischer Studie es sich handelt – das Muster, nach dem die Studie abläuft, ist immer gleich:

Haben Sie Ihr Interesse an der Teilnahme an einer bestimmten Studie geäußert, so erhalten Sie zunächst vom Prüfarzt eine **Patienteninformationsschrift**. Sie informiert über folgende Punkte:

- Zielsetzung und Ablauf der klinischen Studie,
- Krankheit und Medikament, das getestet werden soll,
- erforderliche medizinische Untersuchungen,
- persönliche Risiken,
- zu erwartende Unannehmlichkeiten und vorhersehbare Nebenwirkungen,
- zu erwartende Vorteile für Sie als Studienteilnehmer,
- derzeitige Standardtherapie für das betreffende Krankheitsbild – damit Sie wissen, was die Alternative zur Studienteilnahme ist,
- Versicherungsschutz für alle Teilnehmer der Studie,
- Informationen zu Ihrem Recht, jederzeit die Studienteilnahme beenden zu können, ohne Gründe dafür vorbringen zu müssen,
- Informationen zum Datenschutz, d.h. wie die Daten, die während der Studie mit Ihrer Hilfe gesammelt werden, geschützt bleiben,
- an wen Sie sich mit allen Fragen zur Studie wenden können,
- Gründe, die es erforderlich machen könnten, die Studie vorzeitig zu beenden,
- voraussichtliche Teilnahmedauer bis zur Abschlussuntersuchung



Ein ausführliches Aufklärungsgespräch und eine umfassende Eingangsuntersuchung sind fester Bestandteil aller Studien.

Danach spricht der Prüfarzt ausführlich mit Ihnen über die Studie. Wenn Sie möchten, können Sie eine Person Ihres Vertrauens zu diesem **Gespräch** hinzuziehen. Damit Sie soviel wie möglich besprechen können, ist es sinnvoll, dass Sie die Patienteninformationsschrift vorher in Ruhe gelesen und sich alle Ihre Fragen notiert haben. Der Arzt muss Sie im Rahmen dieses Gespräches auch über andere Therapiemöglichkeiten und über Anschlussbehandlungen informieren, falls die in der klinischen Studie vorgesehene Behandlung nicht anschlägt.

Nach dem Gespräch haben Sie Zeit, Ihre **Entscheidung für oder gegen die Teilnahme** an der Studie zu treffen. Dabei können Sie auch Angehörige, Freunde oder andere Personen mit einbeziehen.

Haben Sie sich zu einer Teilnahme entschlossen, bestätigen Sie mit der **Einwilligungserklärung** schriftlich, dass Sie ausreichend über die Art und den Zweck der klinischen Studie sowie die Verwendung Ihrer persönlichen Daten informiert wurden und freiwillig teilnehmen. Zugleich legen Sie damit den behandelnden Arzt darauf fest, was er im Rahmen der Studie mit Ihnen tun darf und was nicht. Die Einwilligungserklärung dient der Wahrung Ihrer Rechte. Die Einwilligung können Sie im übrigen jederzeit und ohne Gründe anzugeben wieder zurückziehen!

Mit der **Einschlussuntersuchung** überprüft der Arzt sodann, ob Sie wirklich an der Studie teilnehmen können. Insbesondere prüft der Arzt, ob Sie wirklich genau an der Art von Erkrankung leiden, die untersucht werden soll, und ob bei Ihnen keine gesundheitlichen Risikofaktoren oder weitere Erkrankungen vorliegen, die Studienteilnehmer nicht haben dürfen. Gegebenenfalls wird auch ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Das alles dient dazu, das Risiko für die Teilnehmer möglichst gering zu halten und zugleich sicherzustellen, dass die Studie verwertbare Ergebnisse bringt.

Dann beginnt Ihre **Teilnahme an der Studie**. Folgen Sie bei der Medikamenteneinnahme genau den Anweisungen des Arztes. Oft wird der Arzt Sie bitten, ein Patiententagebuch zu führen, in dem Sie die Einnahme, den Einnahmezeitpunkt und eventuelle Reaktionen dokumentieren. Damit Ihre Studienteilnahme zu einer besseren Behandlung vieler Patienten beiträgt, ist es sehr wichtig, dass Sie alles so machen, wie der Arzt es Ihnen gesagt hat.

Im Verlauf der Studie werden Sie in vorgesehenen Abständen untersucht. Diese **Kontrolluntersuchungen** gehen in Häufigkeit und Detailgenauigkeit über das normale Maß hinaus und gewährleisten die sichere Anwendung der zu testenden Arzneimittel. Aber auch aus anderen Gründen kann es von Vorteil sein, noch genauer als sonst untersucht zu werden. Nur wenn die Anwendung der Medikamente insgesamt zufriedenstellend verläuft, wird Sie Ihr Arzt bis zum vorgesehenen Studienende weiter damit behandeln.

Möchten Sie nicht länger an der Studie teilnehmen, dann können Sie Ihre **Einwilligung ohne Angabe von Gründen widerrufen**. Wichtig ist, dass Sie den Prüfarzt sofort davon unterrichten und nicht einfach aufhören, das zu testende Medikament einzunehmen. Ihr Arzt darf Ihrer Entscheidung nicht widersprechen und muss Sie ab diesem Zeitpunkt wieder bestmöglich mit herkömmlichen Medikamenten behandeln. Ihnen darf aus dem Studienabbruch kein Nachteil entstehen. Auch wenn Sie Ihre Teilnahme abgebrochen haben, sollten Sie unbedingt an einer Abschlussuntersuchung teilnehmen. Dies ist wichtig, damit Ihr Gesundheitszustand festgestellt werden kann und Ihr Versicherungsschutz aus der Studienteilnahme gewahrt bleibt.

Treten bei Ihnen im Verlauf der Studie **körperliche Reaktionen** wie Kopfwahl, Unwohlsein oder etwas anderes Unangenehmes auf, dann hören Sie nicht einfach auf, Ihr Medikament einzunehmen, sondern wenden Sie sich unbedingt an Ihren Prüfarzt. Wichtig ist, dass Sie den Prüfarzt über alle Auffälligkeiten unterrichten. Ihr Prüfarzt wird Ihnen erläutern, ob es sich dabei um Nebenwirkungen des Prüfpräparats handeln kann oder ob Ihre Beobachtung eher mit dem Krankheitsverlauf oder anderen Lebensumständen zusammenhängt. Sollten tatsächlich schwerwiegende Reaktionen auftreten, die mit den Medikamenten zusammenhängen könnten, müssen Sie mit Ihrem Prüfarzt entscheiden, ob Sie die Studienteilnahme beenden. Auch wenn bei einem anderen Studienteilnehmer eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, während Sie das Medikament gut vertragen, wird Sie der Prüfarzt informieren.

In einer **Abschlussuntersuchung** nach Ende der Behandlungszeit wird Sie Ihr Arzt nochmals gründlich untersuchen. Ihre gesundheitliche Verfassung wird genau erfasst und mit dem Status zu Beginn der Studie verglichen. Das kommt Ihnen zugute.

Eine Studienteilnehmerin nimmt ihr Medikament ein.

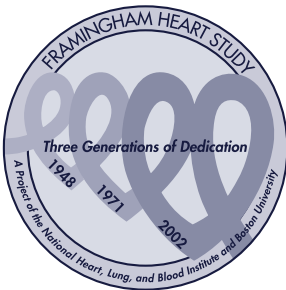


Abbruch oder Änderung einer klinischen Studie

Es kommt vor, dass Studien eher beendet werden als vorgesehen. Das kann unterschiedliche Gründe haben:

- Das zu untersuchende Medikament hat frühzeitig eine überragende Wirksamkeit gezeigt.
- Es sind bei einem oder einigen Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten.
- Schon während der Studie zeigte sich, dass das untersuchte Medikament bzw. die Medikamentenkombination weniger wirksam ist als die Vergleichsbehandlung.

In all diesen Fällen wird die Studie entweder vorzeitig beendet oder nur in veränderter Form weitergeführt. Ihr Prüfarzt wird Sie in einem solchen Fall über alle Änderungen informieren. Sollten Sie Interesse an der weiteren Teilnahme an der geänderten Studie haben, beginnt der beschriebene Prozess mit ausführlicher Information, Einwilligung, Einschlussuntersuchung usw. von vorn.



Die längste Studie aller Zeiten

Die längste jemals durchgeführte Studie ist die 1948 begonnene „Framingham Heart Study“, eine Langzeitstudie zu Herz-Kreislauf-Krankheiten. An ihr wirkt bis heute ein großer Teil der Bevölkerung des US-amerikanischen Städtchens Framingham mit. Manche heutigen Teilnehmer sind die Enkel der ersten Mitwirkenden. Deshalb trägt das Studien-Emblem auch die Aufschrift „Engagement über drei Generationen“. Die Studie half herauszufinden, mit welchen Lebensgewohnheiten man ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten hat. Mit der Studie werden aber auch genetisch bedingte, also angeborene Anfälligkeiten für solche Krankheiten gesucht. Immer wieder werden Teilergebnisse der Studie veröffentlicht.



Eine jugendliche Patientin lässt sich die Studie erklären.

Studien mit besonders schutzbedürftigen Personen

Für Minderjährige, also Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, gelten bei Studien zusätzliche Schutzbestimmungen. Sie gelten auch für andere Personen, die keine Entscheidungen mit rechtlicher Gültigkeit treffen können, weil sie beispielsweise bewusstlos oder geistig verwirrt sind.

Bei Studien mit kranken Minderjährigen wird in besonderem Maße darauf geachtet, dass die Belastung für sie so gering wie möglich ausfällt. Gesunde Minderjährige dürfen nicht an klinischen Studien teilnehmen, es sei denn, es geht um ein Mittel zur Vorbeugung, das ihnen direkt nützt, etwa um einen Impfstoff gegen eine Kinderkrankheit.

Ist ein Kind alt genug und in der Lage zu verstehen, was eine klinische Studie ist und was es mit der in Betracht kommenden Studie im Besonderen auf sich hat, muss es vor der Teilnahme über die Studie aufgeklärt werden, und zwar altersgerecht und von einem im Umgang mit Kindern erfahrenen Arzt; anschließend muss es wie seine beiden Eltern seine Einwilligung zur Teilnahme geben. Willigt es nicht ein, dürfen weder Eltern noch Arzt diese Entscheidung übergehen.

Auch erwachsene Patienten, die nicht für sich selbst entscheiden können, müssen einen direkten Nutzen von der Studie haben. Das Prüfmedikament muss also gegen die Krankheit gerichtet sein, an der sie leiden. Eine Teilnahme ist nur möglich, wenn ihr gesetzlicher Vertreter nach Aufklärung über die Studie die Einwilligung erteilt hat.



Der Zugang zu den Daten einzelner Teilnehmer ist streng reglementiert.

Datenschutz

Wie bei jeder anderen Behandlung auch legt Ihr Arzt über ihre Studienbehandlung eine Akte an, die Angaben über die Erkrankung, die Behandlungsmaßnahmen und die Untersuchungsergebnisse enthält. Anders als sonst ist es bei einer Studie nötig, dass ein Teil der Daten weitergegeben wird. Diese Weitergabe erfolgt stets ohne Ihren Namen und so, dass niemand außer dem Arzt erkennen kann, dass die Daten zu Ihnen gehören. Nur wenige dürfen diese Daten erhalten:

- der Auftraggeber der klinischen Studie, damit er sie für alle Patienten zusammen auswerten kann,
- die zuständige Überwachungsbehörde,
- die zuständige Bundesbehörde, die die Studie genehmigt hat.

Für die Aufbewahrung der Daten gelten strenge Datenschutzbestimmungen. Alle an der Studie beteiligten Personen unterliegen – wie behandelnde Ärzte und Pflegekräfte ohnehin – der Schweigepflicht und dürfen Ihre Daten nicht an unbeteiligte Dritte wiedergeben.

Mit der Weitergabe Ihrer Daten im genannten Rahmen müssen Sie sich vor Ihrer Teilnahme an der Studie einverstanden erklären.

So werden Studien veröffentlicht

Am Ende der Studie werden die Studiendaten aller Teilnehmer zusammen ausgewertet, und zwar anonymisiert. Das bedeutet, dass die auswertenden Wissenschaftler nicht erkennen können, von welchen Patienten die Daten stammen. Sie sehen nur, welche Daten von Patienten stammen, die das zu untersuchende Medikament erhalten haben, und welche Daten von Patienten aus der Vergleichsgruppe kommen.

Bei der Auswertung zeigt sich, ob die verglichenen Behandlungen im Durchschnitt gleichwertig waren oder eine davon ein besseres Ergebnis erzielt hat. Auch sieht man, ob bestimmte Nebenwirkungen bei der einen Behandlung häufiger oder schwerer auftraten als bei der anderen.

Die Studienergebnisse werden dann in einem Artikel in einer medizinischen Zeitschrift oder im Internet veröffentlicht. Dabei werden die Ergebnisse zusammengefasst; die Daten einzelner Patienten kommen darin nicht vor. Also kann auch niemand lesen, wie Ihre Behandlung verlief.

Forschende Pharmaunternehmen haben sich verpflichtet, die Ergebnisse jeder von ihnen beauftragten Studie zu veröffentlichen. So können die Ergebnisse allen Ärzten helfen, Medikamente besser anzuwenden oder neue Studien zu planen, mit denen weitere Behandlungsmöglichkeiten untersucht werden.

Wenn Sie Interesse haben, das Ergebnis der Studie zu erfahren, an der Sie teilgenommen haben, wenden Sie sich am besten an den Arzt, der Sie behandelt hat. Bedenken Sie allerdings, dass es in der Regel viele Monate dauert, bis die Ergebnisse einer Studie ausgewertet und veröffentlicht worden sind; manchmal sogar Jahre.

Zu manchen Medikamenten sind mehr als 10.000 Artikel in medizinischen Bibliotheken verfügbar.





Genetische Begleituntersuchungen

Jeder Mensch ist einzigartig – auch in seiner Reaktion auf Medikamente. Es hängt deshalb nicht alleine vom Medikament ab, ob Sie es vertragen und wie gut es bei Ihnen wirkt. Eine wichtige Rolle spielen neben Ihrer persönlichen Lebensweise, Ihren bisherigen Krankheiten, Ihrer inneren Uhr und Ihrem Alter auch Ihre Erbanlagen – die Gene.

Die biomedizinische Forschung ermöglicht wertvolle Einblicke in die Bedeutung der Erbinformation eines Menschen für seine Reaktion auf Arzneimittel. „Pharmakogenetik“ heißt die wissenschaftliche Disziplin, die die Beziehungen zwischen Erbanlagen und Arzneimitteln untersucht. Pharmakogenetische Analysen – oft auch einfach genetische Analysen genannt – sind heutzutage ein Bestandteil vieler klinischen Studien. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob das auch für die Studie gilt, für die Sie sich interessieren.



Das Erbmolekül DNA in einer menschlichen Zelle (Zeichnung): Es enthält die Gene, von denen einige mitbestimmen, wie ein Mensch auf Medikamente reagiert.



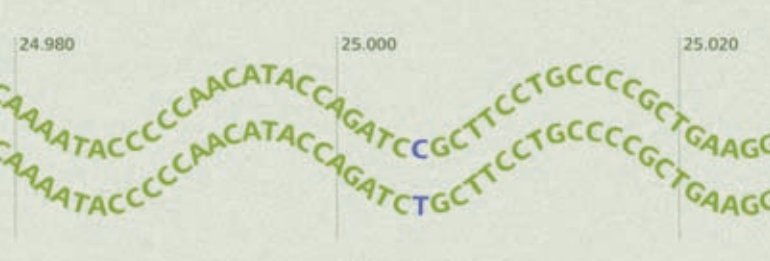
Mehr als 99,9% der Erbinformation aller Menschen sind gleich. Der Rest sorgt für Unterschiede, auch in der Arzneimittelwirkung.

Gene sind wie Szenen eines großen Drehbuchs, in denen der Organismus ständig liest, um die Regie seines Lebens führen und dessen wichtigste Akteure – die Proteine oder Eiweiße – bereitstellen zu können. Die menschliche Erbinformation enthält circa drei Milliarden Bausteine, die in wissenschaftlichen Texten mit den Buchstaben A,C,G und T dargestellt werden. Über 99,9% der Erbinformation sind bei allen Menschen gleich; das heißt aber, dass wir uns dennoch an ungefähr 3 Millionen Stellen in der Erbinformation von anderen Menschen unterscheiden können. Diese genetischen Unterschiede führen auch zu Unterschieden im Körperbau und im Stoffwechsel. Denn schon Gene, die nur an einer Stelle voneinander abweichen, können zu unterschiedlich funktionstüchtigen Eiweißen führen. In manchen Fällen ergibt sich daraus, dass zwei Menschen ganz unterschiedlich auf das gleiche Arzneimittel reagieren.

Gene beeinflussen die Wirksamkeit und Verträglichkeit

Betrachten wir als Beispiel das Gen für ein Eiweiß mit dem Namen „Cytochrom P450 2D6“, kurz CYP2D6. Dieses Gen kommt in rund 70 Varianten vor, von denen mindestens 16 dazu führen, dass das zugehörige funktionsfähige Eiweiß überhaupt nicht gebildet wird. Ausgerechnet dieses Eiweiß spielt aber eine Schlüsselrolle im Abbau vieler Arzneimittel-Wirkstoffe.

Diejenigen Menschen, die das CYP2D6-Eiweiß nicht bilden können, verarbeiten manche Wirkstoffe extrem langsam. Die Wirkstoffe aus mehreren Medikamenteneinnahmen sammeln sich in ihrem Körper an, was zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann. Für Europäer liegt die Wahrscheinlichkeit für diese Variation im Erbgut bei 5 bis 10 Prozent.



Das Gen für das Eiweiß CYP2D6 besteht aus einer Abfolge von Zehntausenden von Bausteinen. Hier ist ein Ausschnitt daraus gezeigt: Oben sieht man, wie er normalerweise aussieht; unten zum Vergleich eine Variante, die sich in

einem Baustein unterscheidet. Der kleine Unterschied führt dazu, dass weniger CYP2D6 gebildet wird und bestimmte Medikamente im Körper langsamer abgebaut werden.

Umgekehrt läuft der Wirkstoffabbau bei 2 bis 3 Prozent aller Europäer durch CYP2D6 besonders schnell. Denn diese Menschen verfügen über mehrere Kopien des intakten CYP2D6-Gens und bilden entsprechend mehr Eiweiß. Die Wirkstoffe werden so schnell abgebaut, dass sie nicht lange genug in ausreichender Menge im Körper zirkulieren und wirken können.

Außer CYP2D6 gibt es noch 32 weitere CYP-Eiweiße in der menschlichen Leber, die ebenfalls bestimmte Wirkstoffe abbauen; und von jedem dieser Eiweiße gibt es, durch kleine genetische Unterschiede bedingt, unterschiedlich schnell arbeitende Formen.

In klinischen Studien kann es daher notwendig sein, Ihre Gene für die CYP-Eiweiße zu untersuchen, um festzustellen, ob Sie das zu testende Medikament besonders langsam oder besonders schnell abbauen. Diese Analysen können auch sinnvoll sein, um die Ursache zu ergründen, warum das Medikament bei manchen Teilnehmern der Studie Nebenwirkungen verursacht, von allen anderen aber gut vertragen wird.

Später, wenn das Medikament zugelassen ist, könnte der Arzt mit Hilfe einer genetischen Analyse noch vor der Verordnung feststellen, in welcher Dosis sein Patient das Medikament einnehmen sollte – oder ob er diesem Patienten das Medikament gar nicht verschreiben sollte, weil es bei ihm nicht wirkt oder zu ausgeprägten Nebenwirkungen führen würde.

Nicht nur die Gene für CYP-Eiweiße, auch andere genetische Besonderheiten können die Wirksamkeit von Arzneimitteln direkt beeinflussen. Bestimmte Asthmamedikamente lindern beispielsweise die Atemnot, indem sie das körpereigene Eiweiß 5-Lipoxygenase stilllegen. Manche Patienten haben einen stark veränderten genetischen Bauplan für dieses Eiweiß; es hat deshalb bei ihnen eine ungewöhnliche Form, an der die Medikamente nicht ansetzen und deshalb nicht wirken können. Wenn der Arzt das aber vorher weiß, kann er seinem Patienten von vornherein ein anderes Präparat verschreiben.

Auch bei vielen anderen Medikamenten haben Forscher und Ärzte die Vermutung, dass es genetische Gründe hat, weshalb sie nicht bei allen Patienten wirken. Mit genetischen Untersuchungen im Rahmen einer Studie können sie herausfinden, welche Gene dafür verantwortlich sind und woran man einen Patienten, bei dem das Medikament wirkt, von einem unterscheiden kann, bei dem es wirkungslos bleibt.

Davon kann sogar abhängen, ob das Medikament, um das es in der Studie geht, zu Ende entwickelt und auf den Markt gebracht wird oder nicht. Stellen Sie sich vor: Arzneimittelforscher erproben ein Medikament und stellen fest, dass es 9 von 100 Herzpatienten helfen kann, aber 91 nicht. Ein solches Medikament hätte aufgrund der schlechten Erfolgsquote kaum Chancen, zugelassen zu werden. Könnten die Forscher aber zeigen, dass sich die Patienten, bei denen das Medikament wirkt, schon vor der Behandlung durch genetische Tests ermitteln lassen, dann könnte das Medikament für genau diese Patienten doch zu Ende getestet und zugelassen werden.

Ursachenforschung

Genetische Untersuchungen können auch dabei helfen, die Ursachen für Krankheiten zu finden. Zwar sind nur wenige Krankheiten angeboren, doch spielen bei vielen Krankheiten Varianten in Genen eine Rolle dabei, dass jemand besonders anfällig für eine Krankheit ist oder sie bei ihm anders verläuft als bei den meisten anderen Erkrankten.



Wissenschaftler an einem Gerät, mit dem sich Gene aus einer Blutprobe lesen lassen.



Blutproben für genetische Untersuchungen werden – mit Codenummern gekennzeichnet – sicher verwahrt.

Einwilligung

Ihre Einwilligung ist für genetische Analysen genauso erforderlich wie für die übrigen Teile der klinischen Studie, wobei sie häufig um zwei getrennte Einwilligungserklärungen für die Studie selbst und für die begleitenden pharmakogenetischen Untersuchungen gebeten werden. Nur Sie selbst bestimmen, ob Ihre genetischen Daten in der Studie erhoben werden sollen oder nicht.

Genutzt werden dürfen Ihre genetischen Daten nur zu dem Forschungszweck, dem Sie zugestimmt haben und nur von denjenigen, denen Sie mit Ihrer Einwilligung die Nutzung der Daten gestattet haben.

Auch hier haben Sie wieder das Recht, jederzeit Ihre Einwilligung zurückzunehmen. In der Regel wird Ihnen auch die Möglichkeit gegeben, Ihre Einwilligung zum genetischen Teil einer Studie zurückzuziehen, ohne dass sie zugleich ihre Teilnahme an der klinischen Studie selbst beenden müssten.

Die Zulassungsbehörden haben ein gesetzlich festgelegtes Recht, Studiendaten anzusehen, um die Sicherheit der an einer klinischen Studie teilnehmenden Patienten und die Qualität der zu entwickelnden Medikamente zu gewährleisten. Auch in diesem Fall gilt aber die uneingeschränkte Vertraulichkeit individueller Daten.

So laufen pharmakogenetische Untersuchungen ab

Genetische Untersuchungen werden in der Regel an ohnehin erforderlichen Blutproben durchgeführt; bei Krebspatienten an einigen Zellen aus dem Tumor. Sie bringen also keine zusätzlichen Belastungen mit sich.

Wenn Sie mitmachen, dann wird auf dem Gefäß mit der Blut- oder Zellprobe nicht Ihr Name, sondern eine Nummer oder eine Codierung (Strich-Code) angegeben, die nur vom Prüfarzt entschlüsselt werden kann. So sind Ihre genetischen Daten anonym. Der übrige Teil Ihrer Studiendaten wird getrennt und unabhängig davon verschlüsselt. Auf die Vertraulichkeit und den Schutz der genetischen Daten wird, wie bei allen anderen klinischen Daten aus der Studie auch, streng geachtet.

Es kann für die Untersuchung erforderlich sein, genetische Daten mit anderen Studiendaten (z.B. Blutuntersuchungswerte, EKG-Ergebnisse, Krankheitsverlauf) zu vergleichen. Auch das geschieht anonym, und zwar nicht durch Ihren Arzt, sondern durch Wissenschaftler, die die Daten anonym übermittelt bekommen haben. Sie wissen dann nur, dass sie gerade genetische und Behandlungsdaten des gleichen Patienten betrachten, aber nicht, von welchem Patient die Daten stammen. Sie interessieren sich auch nicht für den Einzelfall, sondern nur für das, was sich aus der Betrachtung von Daten von hunderten von Teilnehmern ergibt.

Ihre Daten und Proben werden für einen Zeitraum von mindestens zehn Jahren nach Abschluss der geplanten Analysen entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen des Datenschutzes sicher verwahrt.

Die Studienergebnisse werden später ausschließlich in einer Form veröffentlicht, die keinen Rückschluss auf einzelne Patienten zulässt.

Für eine Genanalyse hat die Wissenschaftlerin einen Tropfen Blut in das schwarze Kästchen eingefüllt, das einen so genannten Genchip enthält. Was der Chip „erkennt“, wird auf dem Bildschirm als Farbmuster angezeigt. Dieses Muster sagt den Forschern, wie bestimmte Gene des Patienten beschaffen sind.



Wer beantwortet weitere Fragen?

Diese Broschüre kann klinische Studien nur recht allgemein darstellen. Für weitere Fragen ist Ihr Prüfartz der erste Ansprechpartner. Für das Gespräch mit ihm hier noch ein paar Empfehlungen:

- Notieren Sie sich alle Ihre Fragen, die Sie nach dem Durchlesen der Patienteninformation noch haben.
- Stimmen Sie mit dem Prüfartz einen Gesprächstermin ab, damit das Gespräch mit ihm nicht zwischen Tür und Angel stattfindet.
- Sie können gegebenenfalls eine Person Ihres Vertrauens zu diesem Gespräch mitbringen.
- Legen Sie sich Papier und Stift bereit, um wichtige Informationen im Verlauf dieses Gesprächs zu notieren.
- Falls Sie etwas nicht verstehen, was Ihr Prüfartz sagt, fragen Sie sofort nach. Es ist Ihr Recht, alles so erläutert zu bekommen, dass Sie es verstehen können.

Als weitere Ansprechpartner stehen Mitarbeiter folgender Einrichtungen zur Verfügung:

- Der Auftraggeber der Studie – wer das ist, steht im Aufklärungsschreiben zur klinischen Studie.
- Kontaktstellen zu klinischen Studien beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)¹ in Bonn (Tel.: 0228/207 43 20) oder vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen bei Frankfurt a.M. (Tel.: 06103/77 18 10).
- Die Patientenorganisation(en), die sich mit Ihrer Krankheit beschäftigen.

¹ Das BfArM wird möglicherweise bald in Deutsche Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur (DAMA) umbenannt.

Merkblatt: **Wichtige Fragen, die Sie Ihrem Prüfarzt vielleicht stellen wollen**

- Was soll bei der Studie herausgefunden werden?
- Wie aufwendig ist für mich die Teilnahme?
- Welche Vorteile/Nachteile kann mir die Studienteilnahme im Vergleich zur bisherigen Therapie bringen?
- Woran merke ich, dass das Medikament, das in der Studie erprobt wird, bei mir wirksam ist?
- Wurde das Medikament bereits vorher in einer klinischen Studie geprüft?
- Wer wird mich während der Studie betreuen? Wen kann ich im Notfall oder bei auftretenden spontanen Fragen anrufen?
- Welche Nebenwirkungen sind bei dem Medikament bereits bekannt?
- Mit welchen Einschränkungen zu Beginn der klinischen Studie, muss ich während der Behandlung rechnen (z.B. keine Schwangerschaft, kein Alkohol)?
- Was passiert, wenn die Studie vorzeitig beendet wird?
- Wie kann ich nach der Studie weiterbehandelt werden?
Oder: kann ich mit dem gleichen Medikament nach der Studie weiterbehandelt werden?
- Ist eine längere Nachbeobachtung nach Abschluss der Studie erforderlich?
- Was geschieht mit meinen persönlichen Daten?
Wer kann sie sehen, wer nicht?
- Kann ich selber die Auswertung/Ergebnisse der Studie bekommen?

Impressum

Herausgeber

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

Gestaltung

Adler & Schmidt Kommunikations-Design, Berlin

Bildnachweis

Adler & Schmidt, Kommunikations-Design Titel, 6 – 7, 22

corbis 14, 20, 24

dpa 9, 19

Framingham Heart Study 16

Matthias Stolt 17

medicalpicture 20

Photodisc 2, 11

Pixtal 10

Prisma 14

Roche Diagnostics 25

Rolf Hömke/Adler & Schmidt 18

Sanofi-Aventis Deutschland 23

Shotshop 20, 21

VFA/Hartwig Klappert 5, 15

VFA/Marc Darchinger 3

VFA/Markus Winter Titel, 2, 4, 13

Druck

Ruksaldruck

Februar 2007

Weitere Medien des VFA

finden Sie unter:

www.vfa.de/publikationen

im Internet.

**Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.**
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.de