



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

## 10 Jahre Kompetenznetze in der Medizin

Kompetenznetze – echte Teamplayer in der Medizin



FORSCHUNG

Ideen zünden!

## **Impressum**

### **Herausgeber**

Bundesministerium  
für Bildung und Forschung (BMBF)  
Referat Gesundheitsforschung  
11055 Berlin

### **Bestellungen**

schriftlich an den Herausgeber  
Postfach 30 02 35  
53182 Bonn

### **oder per**

Tel.: 01805 – 262 302  
Fax: 01805 – 262 303  
(0,14 Euro/Min. aus dem deutschen Festnetz)  
E-Mail: [books@bmbf.bund.de](mailto:books@bmbf.bund.de)  
Internet: <http://www.bmbf.de>

### **Redaktion**

PT DLR Gesundheitsforschung, Bonn  
PD Dr. Hella Lichtenberg  
PD Dr. Anne Lücke

### **Redaktion und Gestaltung**

wbpr Public Relations GmbH

### **Druckerei**

Hermann Schlesener KG, Berlin

### **Auflage**

5000

**Bonn, Berlin 2009**

**Gedruckt auf Recyclingpapier**

### **Bildnachweis**

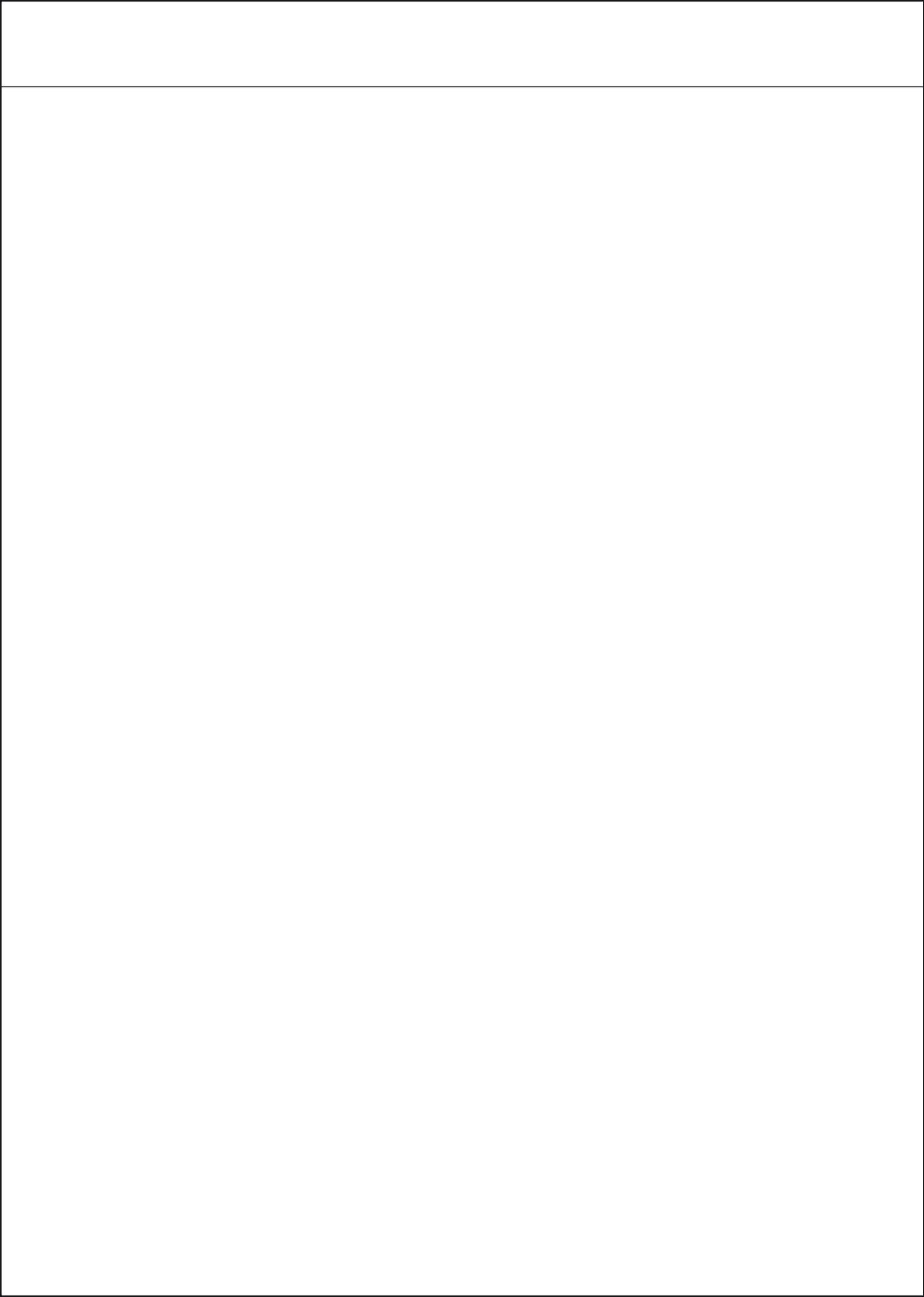
Titel: TMF e.V.; Abb. 2 Seite 28: Rheumazentrum Rhein-Ruhr; Abb. 1 Seite 33: B. Fath, KML; Abb. 2 Seite 33: M. Hummel, KML/Charité Berlin; Abb. 2 Seite 64: PT DLR/BMBF; die Rechte an allen anderen Grafiken und Fotos liegen beim jeweiligen Kompetenznetz.



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# 10 Jahre Kompetenznetze in der Medizin

**Kompetenznetze – echte Teamplayer in der Medizin**





Forschung ist dann besonders erfolgreich, wenn sie über die gesamte Wertschöpfungskette hinweg vernetzt ist. Für die Gesundheitsforschung bedeutet das: Die besten Wissenschaftler, die sich mit einem bestimmten Krankheitsbild befassen, müssen zusammenarbeiten – von der Grundlagenforschung bis zur patientenorientierten Forschung. Um den schnellen Transfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die medizinische Versorgung zu ermöglichen, müssen darüber hinaus auch die entsprechend spezialisierten Ärzte aus dem stationären wie dem ambulanten Bereich sowie Patienten einbezogen werden. Denn nur so können die Patienten frühzeitig von den Erkenntnissen der Forschung profitieren. Fragestellungen, die sich aus der medizinischen Versorgung ergeben, gelangen auf diesem Weg schnellstmöglich zur Beantwortung zurück in die Wissenschaft.

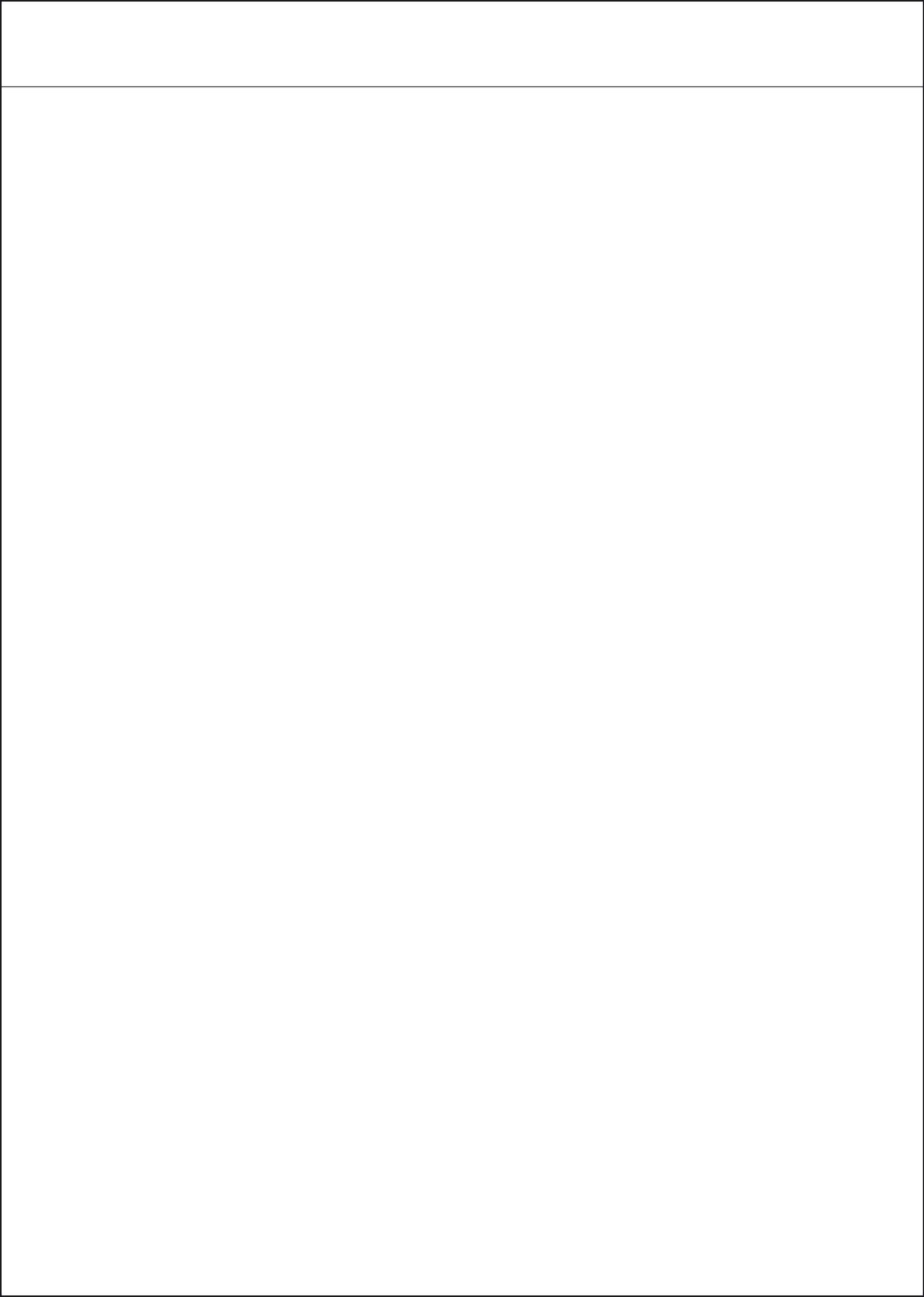
Diesen Ansatz fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung seit zehn Jahren im Rahmen der Kompetenznetze in der Medizin. Insgesamt wurden und werden 21 Kompetenznetze für verschiedene Krankheitsbilder gefördert. Dabei beschreitet jedes dieser Kompetenznetze seinen eigenen Weg, um mit vernetzter Forschung zu erfolgreichen Therapien, Diagnosen oder Präventionsansätzen zu gelangen. Gemeinsam ebnen sie den Weg zu einer versorgungsorientierten Gesundheitsforschung.

Auf besonders gute Resonanz stieß die Verbreitung von Informationen beispielsweise über Internet-Plattformen. Sie ermöglichen es sowohl niedergelassenen Ärzten als auch Patienten, schnell auf verständlich dargestellte Forschungsergebnisse zuzugreifen. Die Zugriffszahlen und die positiven Rückmeldungen von Betroffenen bestätigen diesen Ansatz.

Nach ihrer erfolgreichen Etablierung stehen die Kompetenznetze in der Medizin in den nächsten Jahren vor der Herausforderung, ihre Arbeit fortzusetzen und zu verstetigen. Dafür wünsche ich allen Beteiligten weiterhin viel Erfolg. Die wissenschaftlichen und medizinischen Leistungen der Kompetenznetze haben gezeigt, dass sie ein ausgezeichnete Rahmen sind, um neue Erkenntnisse aus der Forschung besser zu nutzen – zum Wohle der Patienten!

A handwritten signature in black ink, reading "Annette Schavan". The signature is fluid and cursive, with the first name "Annette" and the last name "Schavan" clearly distinguishable.

Prof. Dr. Annette Schavan, MdB  
Bundesministerin für Bildung und Forschung



# Inhalt

## **Einführung**

10 Jahre Kompetenznetze in der Medizin – eine Einführung	2
--	---

## **Kompetenznetze für Neuro-psychiatrische Erkrankungen**

Depression, Suizidalität	6
Parkinson	9
Schizophrenie	12
Schlaganfall	15
Demenzen	18
Multiple Sklerose	21

## **Kompetenznetze für Chronisch-Entzündliche Erkrankungen**

Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen	23
Rheuma	26

## **Kompetenznetze für Krebserkrankungen**

Akute und chronische Leukämien	29
Maligne Lymphome	32
Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	35

## **Kompetenznetze für Infektionserkrankungen**

Ambulant erworbene Pneumonie	38
Hepatitis	41
HIV/AIDS	44
Sepsis	47

## **Kompetenznetze für Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen**

Angeborene Herzfehler	50
Herzinsuffizienz	53
Vorhofflimmern	56
Asthma/Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen	59

## **Kompetenznetze für Stoffwechselerkrankungen**

Diabetes mellitus	61
Adipositas	63

## **Querschnittseinrichtungen**

TMF e.V. – Ansprechpartner für medizinische Verbundforschung	65
KKS – Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien	67

# 10 Jahre Kompetenznetze in der Medizin – eine Einführung

**Sie sind ein Markenzeichen geworden. Die Kompetenznetze in der Medizin ragen aus der Forschungsförderung des BMBF heraus: durch exzellente Forschung, vielfältige Patientenorientierung und nachhaltige Organisationsformen.**

Eine effiziente und qualitativ hochwertige medizinische Forschung führt zu besserer Vorbeugung, präziseren Diagnosen und häufigerer Heilung von Krankheiten. Zugleich schafft sie die Basis für eine evidenzbasierte – also durch gesicherte Daten fundierte – Steuerung des Gesundheitssystems. Nur so kann eine hervorragende medizinische Versorgung für alle Bevölkerungsgruppen gesichert werden. Das Regierungsprogramm „Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen“ verfolgt einen ganzheitlichen Forschungsansatz. Er reicht von der Gesundheitsvorsorge über die Erforschung von Krankheitsursachen sowie neuen diagnostischen und therapeutischen Verfahren bis hin zu strukturellen Änderungen in der Forschungslandschaft und der besseren Zusammenarbeit von der Wirtschaft beziehungsweise dem Versorgungssystem und der Wissenschaft.

Im Mittelpunkt des federführend vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) verantworteten Gesundheitsforschungsprogramms stehen Krankheiten, die eine große Belastung für die Menschen darstellen und gesundheitspolitisch bedeutsam sind. Die in diesem Rahmen geförderte Forschung umfasst die gesamte Breite von der molekularen Grundlagenforschung bis zum nachweisbaren Patientennutzen. Eine solche Forschung kann längst nicht mehr von einzelnen Forschern oder Forschergruppen geleistet werden. Dieser Herausforderung begegnen die im Rahmen des Gesundheitsforschungsprogramms geförderten Kompetenznetze in der Medizin als große vernetzte Forschungsverbände.

## Entwicklung, Perspektiven und Erfolge

Mit der 1999 begonnenen Fördermaßnahme hat das BMBF überregionale medizinische Netzwerke eingerichtet und effiziente Vernetzungsformen aufgebaut. Damit entstand eine neue und wirksame interdisziplinäre Arbeitskultur zu zahlreichen fest umschriebenen Krankheitsbildern von hoher gesellschaftlicher und politischer Relevanz, aber auch von hohem Leidensdruck für Betroffene.

Die Kompetenznetze in der Medizin haben vorhandenes Wissen und absehbare Forschungspotenziale in universitären und außeruniversitären Einrichtungen unterschiedlicher Fachdisziplinen mit Einrichtungen der Regelversorgung, Ärzten, Praxisnetzen und Kliniken zusammengeführt. Dadurch haben sie den Transfer von Erkenntnissen und Innovationen in Arztpraxen und Krankenhäuser beschleunigt. Die Kompetenznetze

sind darauf ausgerichtet, nachhaltige Strukturen zur Verbesserung der Forschung zu etablieren, die sich auch positiv auf die Versorgung auswirken.

Bei der ersten, thematisch offenen Förderbekanntmachung des BMBF sind neun Kompetenznetze in der Medizin ausgewählt worden:

- **zu neurologischen Krankheitsbildern: Depression und Suizidalität, Schizophrenie, Parkinson, Schlaganfall,**
- **zu Entzündungserkrankungen: Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen und Entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen,**
- **zu Krebserkrankungen: Akute und chronische Leukämien, Maligne Lymphome, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie**

Die zweite Bekanntmachung 2001 führte zu vier Kompetenznetzen für

- **Infektionserkrankungen: Ambulant erworbene Pneumonien, Hepatitis, HIV/AIDS und Sepsis**

Die Bekanntmachung 2003 ergab drei Kompetenznetze für

- **Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Angeborene Herzfehler, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz**

Das BMBF hat die Fördermaßnahme weiterentwickelt und seit 2007 fünf Krankheitsbezogene Kompetenznetze eingerichtet:

- **Degenerative Demenzen, Adipositas, Diabetes mellitus, Asthma/COPD, Multiple Sklerose**

Damit fördert das BMBF seit 1999 nun insgesamt 21 Kompetenznetze in der Medizin. Diese erzielten in den vergangenen zehn Jahren eine Vielzahl biomedizinischer und versorgungsorientierter Forschungsergebnisse, die zur Entwicklung neuer Verfahren für Prävention, Diagnose und Therapie in der Medizin und zur höheren Qualität der medizinischen Versorgung des Gesundheitssystems führten. Das kontinuierliche Förderkonzept, das für jedes Kompetenznetz mehrere Förderphasen umfasst, hat eine wichtige Lücke in der Gesundheitsforschung geschlossen. Die zielgerichtete Förderung bundesweit ausgerichteter Forschungsstrukturen und Kommunikationskulturen zu definierten Krankheitsbereichen stellt einen erfolgreichen Ansatz für greifbare Fortschritte in der klinischen Forschung dar. Bestehende Defizite und Verzögerungen im Ergebnistransfer in die Versorgungspraxis und die Wirtschaft sind spürbar abgebaut worden. Darüber hinaus hat das BMBF mit der För-

dermaßnahme die internationale Sichtbarkeit der deutschen medizinischen Forschung erheblich verbessert.

## Strategisches Ziel:

### Horizontale und vertikale Vernetzung

Die strategischen Ziele der Kompetenznetze in der Medizin betreffen die systematische horizontale und vertikale Vernetzung sowie den Transfer und die Nachhaltigkeit von Forschungsinfrastrukturen. Sie umfassen die gesamte Wertschöpfungskette: Ursachenforschung, Therapieforschung, Präventionsforschung, klinische Studien und die Versorgungsforschung. So kommt die Arbeit der Forschungsverbände der Patientenversorgung zugute.

Die horizontale Vernetzung betrifft die intensive und organisierte Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Institutionen und Forschungsgebieten; gemeinsam erarbeiten sie Lösungen für bestimmte wissenschaftliche, medizinische und praktische klinische Fragestellungen. Die klinische Grundlagenforschung umfasst etwa Ansätze zu Risikogruppen, Früherkennung, spezifischen Genvarianten und Therapieprognosen. Die patientenorientierte Forschung stützt sich zum Beispiel auf multizentrische Studien für neue Diagnose- und Therapiestandards.

Die vertikale Vernetzung beinhaltet den Transfer aus der medizinischen Forschung in den medizinischen Alltag. Diesen Transfer zu verbessern und zu beschleunigen ist ein übergeordnetes Ziel des Programms der Bundesregierung „Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen“. Zu dieser Umsetzung von Forschungsergebnissen haben insbesondere die Kompetenznetze wesentlich beigetragen. Der Transfer von Forschungsergebnissen in die Versorgung ist sowohl für die in der Forschung verantwortlichen Institutionen als auch die Institutionen der Selbstverwaltung (wie den Gemeinsamen Bundesausschuss, G-BA) sehr wichtig. Das BMBF begrüßt außerordentlich, dass Institutionen der Selbstverwaltung in die Kompetenznetze eingebunden sind (Maligne Lymphome, S. 32, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, S. 35). Sie tragen so zum erfolgreichen Transfer von Forschungsergebnissen bei.

### Strukturen und Ressourcen verstetigen

Spitzenforschung kann nur mit einer funktionierenden und qualitativ hochwertigen Infrastruktur gelingen. Deshalb sind alle Kompetenznetze dazu angehalten, Lösungen zur Verstetigung ihrer Arbeit für die Zeit nach der BMBF-Förderung zu entwickeln.

Forschungsförderung und Kompetenznetze haben gemeinsam einen Kulturwandel der medizinischen Forschung in Deutschland angestoßen, unterstützt und beschleunigt. Der Erfolg der öffentlichen Förderung liegt darin, dass wissenschaftliche Ergebnisse, organisatorische Strukturen sowie Dienstleistungen für Forschung und Patienten aufgebaut und dauerhaft etabliert wurden (Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, S. 35, Maligne Lymphome, S. 32, Ambulant erworbene Pneumonie, S. 38, Hepatitis, S. 41). Der so geschaffene Mehrwert wird für Forschung und Versorgung weit über die Förderdauer hinaus verfügbar sein.

Dies gilt vorrangig für die wissenschaftlichen Ergebnisse. Sie stehen fast immer als wissenschaftliche (Gemeinschafts-) Publikationen langfristig zur Verfügung. Internationale Gutachterkreise bescheinigen den Kompetenznetzen, dass sie herausragende wissenschaftliche Ergebnisse erarbeitet und publiziert haben, die wegweisend für Innovationen von Diagnose und Therapie der jeweiligen Erkrankung sind. Die gewachsene nationale und internationale Sichtbarkeit der Forschung in Deutschland führte letztlich zur verstärkten Einbindung in europäische Projekte und Netzwerke (Akute und chronische Leukämien, S. 29, HIV/AIDS, S. 44, Depression und Suizidalität, S. 6, Schizophrenie, S. 12, Angeborene Herzfehler, S. 50, Sepsis, S. 47, Schlaganfall, S. 15) – wie auch zum vermehrten Einwerben nationaler und internationaler Förderprojekte.

Ein weiteres Resultat sind die Leitlinien: systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete und praxisrelevante Orientierungshilfen für die Entscheidungsfindung über die angemessene ärztliche Vorgehensweise. Als Darstellung des fachlichen Entwicklungsstandes werden sie nach dem System der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in drei Entwicklungsstufen von S1 bis S3 klassifiziert; S3 markiert die höchste Qualitätsstufe unter Einschluss der Bewertung der klinischen Relevanz wissenschaftlicher Studien (Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen, S. 23, Rheuma, S. 26, Schizophrenie, S. 12, Ambulant erworbene Pneumonie, S. 38, Hepatitis, S. 41, HIV/AIDS, S. 44).

Die Kompetenznetze haben darüber hinaus mannigfache Infrastrukturen aufgebaut. Dazu zählen Datensammlungen, Patientenregister (Vorhofflimmern, S. 56, Angeborene Herzfehler, S. 50) oder Kohortenstudien (HIV/AIDS, S. 44, Demenzen, S. 18, Rheuma, S. 26) ebenso wie Biomaterialbanken (Herzinsuffizienz, S. 53, Parkinson, S. 9, Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen, S. 23). Sie ermöglichen es, neue, hoch spezifische und selektive Diagnostika und Früherkennungs-

## Mehrwert durch Vernetzung: Strukturwandel



Abb. 1: Strategische Ziele der Kompetenznetze

methoden zu entwickeln sowie Risikogene zu identifizieren. Solche – nur in großen Netzwerken realisierbare – Forschung führt letztlich zu gezielten Präventionsmaßnahmen sowie neuen und präziseren Therapiekonzepten. Eine hohe Qualität und eine gute Standardisierung vorausgesetzt, sind und bleiben diese Sammlungen von Daten und Materialien langfristig wertvoll, weil sie vielen weiteren Forschungsprojekten für Auswertungen zur Verfügung stehen.

Aber auch klassische Infrastruktur-Elemente wie Datenbanken, IT-Werkzeuge, Auswertungsprogramme und vieles mehr können von weiteren Forschungsprojekten effizient ergänzt und angewendet werden. So haben die Kompetenznetze, teilweise in Zusammenarbeit mit der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF e.V.), beispielsweise Verfahren entwickelt, die eine elektronische Eingabe von Patientendaten in großen multizentrischen klinischen Studien (Remote Data Entry-Systeme, Parkinson, S. 9) oder klinischen Registern (Entwicklung von Pseudonymisierungsdiensten, Herzinsuffizienz, S. 53, Angeborene Herzfehler, S. 50) erlauben. Darüber hinaus haben die Kompetenznetze telemedizinische Konferenzformen und Modalitäten für den digitalen Bildtransfer (Angeborene Herzfehler, S. 50, Schlaganfall, S. 15) beispielsweise für die Referenzpathologie (Maligne Lymphome, S. 32) verbessert und eingesetzt

Beim Aufbau von Forschungsstrukturen sind – je nach den Bedingungen eines Fachgebietes – ganz verschiedene Kooperationen und Verwertungsformen entstanden: von Praxisnetzwerken (Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen, S. 23) über multizentrische Therapiestudien (Akute und chronische Leukämien, S. 29, Maligne Lymphome, S. 32) und Schulungsangebote für medizinisches Fachpersonal (Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, S. 35) bis hin zu großen Aufklärungskampagnen zur Früherkennung von Erkrankungen (Schizophrenie, S. 12, Depression und Suizidalität, S. 6). Diese Strukturen, die jahrelang „gereift“ sind, müssen nun gepflegt, aktualisiert und professionell weiter betrieben werden.

Die Kompetenznetze in der Medizin haben die Zusammenarbeit und die Informationsflüsse zwischen Forschung und Versorgung stetig verbessert. Alle 16 Kompetenznetze der ersten drei Fördergenerationen bieten Informationen für Ärzte und für Patienten an, teilweise betreiben sie auch individuelle Beratungsdienste. Gerade diese Angebote müssen ständig aktualisiert sowie an den aktuellen Forschungsstand und die Anforderungen in der Versorgung angepasst werden.

Durch die intensive Öffentlichkeitsarbeit, die die Kompetenznetze kontinuierlich für „ihre“ Krankheitsbilder betrieben haben, ist die medizinische Forschung für die Bevölkerung

besser sichtbar und nachvollziehbar geworden. Für die Medien haben sich die vom BMBF geförderten Forschungsverbände zu kompetenten und vertrauenswürdigen Partnern entwickelt.

### Die Beiträge

In dieser Broschüre stellt das BMBF die Kompetenznetze in der Medizin der ersten bis dritten Fördergeneration – nach Krankheitsbereichen geordnet – vor. Exemplarisch werden jeweils

- **ein Ergebnis der krankheitsorientierten klinischen Forschung,**
- **ein Ergebnis der patientenorientierten Forschung,**
- **Maßnahmen für die Verstetigung**

dargestellt. Angesichts ihrer erst sehr kurzen Laufzeit werden für die vier Krankheitsbezogenen Kompetenznetze – also gleichsam die vierte Generation: Multiple Sklerose, Asthma/COPD, Diabetes mellitus und Adipositas – die Ziele und absehbaren Forschungsprofile (aber noch keine Ergebnisse) aufgezeigt. Das abschließende Kapitel gilt zwei unverzichtbaren Querschnitteinrichtungen der klinischen Forschung an verteilten Standorten: der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF e.V., S. 65) und dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS, S. 67). Beide Einrichtungen beruhen ebenfalls auf Fördermaßnahmen, die das BMBF im Jahr 1999 initiierte.

### Korrespondenzadresse

Dr. Gabriele Hausdorf  
Bundesministerium für Bildung und Forschung  
Referat Gesundheitsforschung  
Hannoversche Straße 28-30  
10115 Berlin  
[www.gesundheitsforschung-bmbf.de](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de)

# Kompetenznetz Depression, Suizidalität

Ulrich Hegerl

**Nur eine Minderheit der depressiv Erkrankten erhält in Deutschland eine optimale Behandlung. Die Gründe für die bestehenden Defizite in Diagnostik und Therapie sind vielfältig. So ist die Krankheit meist von Hoffnungslosigkeit und Antriebslosigkeit begleitet, und es fehlt an Wissen zur Behandelbarkeit depressiver Erkrankungen. Das gilt nicht nur für die Bevölkerung, sondern auch für Ärzte. Vor diesem Hintergrund erscheinen Interventionsprogramme zur Verbesserung der Versorgung depressiv Erkrankter vor allem dann aussichtsreich, wenn sie gleichzeitig auf mehreren Ebenen ansetzen. Seit 1999 arbeitet das Kompetenznetz Depression, Suizidalität (KNDS) bundesweit mit Ärzten, Therapeuten, Forschern und wichtigen Institutionen des Gesundheitswesens zusammen. Ziel ist es, den Forschungsstand, die Versorgung und Behandlung bei Depression und Suizidalität zu verbessern.**

## Versorgungsforschung – bedeutsam für Patienten

Das KNDS hat mehr als 20 Forschungsprojekte mit großer Bedeutung für die Versorgung durchgeführt. Sie widmeten sich solchen Themenbereichen, die bisher nur mangelhaft erforscht waren, und konnten wichtige Forschungsergebnisse erzielen. Ein Beispiel ist die MinD-Studie („Minor Depression“) zur Wirksamkeit von Antidepressiva und kognitiver Verhaltenstherapie bei minoren (leichten) Depressionen. Welche Therapieform für Patienten mit einer leichten Depression die wirksamste ist, sollte die MinD-Studie klären (1). Unter der Leitung von Professor Ulrich Hegerl hat das KNDS eine zehnwöchige, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit fünf Untersuchungsgruppen in einem Kollektiv von 368 Studienteilnehmern durchgeführt.

Es zeigte sich, dass das Antidepressivum Sertralin, ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), in der Behandlung von leichter Depression im Vergleich zu Placebo überlegen war. Überlegen zeigte sich auch die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) gegenüber einer moderierten Selbsthilfegruppe (MSG) als Vergleichstherapie. Ein zusätzlicher Therapieerfolg bei freier Wahl zwischen medikamentöser und psychotherapeutischer Behandlung konnte gegenüber einer zufälligen Zuordnung (Randomisierung) nicht erzielt werden. Die moderierte Selbsthilfegruppe war allen anderen Therapieformen, inklusive Placebo, unterlegen (Abbildung 1).

Die Forschungsgruppe um Professor Martin Härter und Dr. Isaac Bermejo betreut das Qualitätsmanagementprojekt in der Depressionsbehandlung. Die Gruppe arbeitet an der Entwicklung von Leitlinien, Fort- und Weiterbildungsmaterialien,

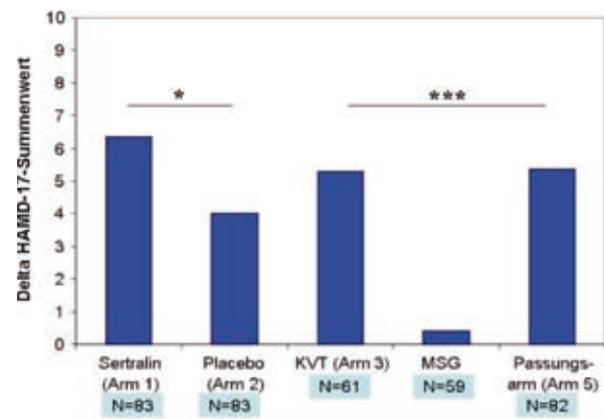


Abb. 1: Vergleich Therapiegruppen. Darstellung der Verbesserung der depressiven Symptomatik unter zehnwöchiger Therapie für: Sertralin, Placebo, kognitive (Gruppen-)Verhaltenstherapie (KVT), moderierte Selbsthilfegruppen (MSG) und den Passungsarm (freie Wahl zwischen Sertralin und KVT) (Intent-to-treat-Population; Mixed-Model-Analysen). HAM-D-17: Hamilton Depression Rating Scale (17-Item-Version), Delta: Baselinewert – Endwert. \* $p < 0,05$  \*\*\*  $p < 0,001$

der Einführung dieser Materialien bei Hausärzten und dem Qualitätsmanagement im ambulanten und stationären Bereich. In einer neuen Praxisrichtlinie hat die Forschungsgruppe die Festlegung von Versorgungsmaßstäben, dauerhafter medizinischer Aufklärung und fachübergreifender Qualitätszirkel für die Diagnosestellung und Behandlung von depressiven Störungen kombiniert. Diese kombinierten Maßnahmen haben bei mehr Patienten zu einem Rückgang der Symptome geführt als die Standardbehandlung. Der klinisch relevante Unterschied erreichte zwar keine statistische Signifikanz, jedoch erkannten die Ärzte in der Interventionsgruppe nach dem Maßnahmenpaket signifikant mehr depressive Störungen zutreffend.

## Genetische Untersuchungen

Um Fragestellungen der Molekular- und Pharmakogenetik ging es bei der Untersuchung ausgewählter Genvarianten in Proteinen oder Genen wie COMT, BDNF und 5-HTTLPR bei gesunden und kranken Personen. Geklärt werden sollte, ob die Varianten unterschiedliche Einflüsse auf die Entwicklung, den Verlauf und die Schwere der Erkrankung haben. Außerdem wurde erforscht, ob und wie die Ausprägungen solcher genetischen Polymorphismen mitverantwortlich dafür sind, dass manche Patienten ungenügend auf Medikamente ansprechen oder Nebenwirkungen auf Medikamente entwickeln. Professor Thomas Frodl und seine Kollegen konnten zeigen, dass die BDNF-Val66Met-Variante einen Einfluss auf das Volumen des Hippokampus hat (3). Wenn Patienten diese Genvariante aufweisen und an Major Depression erkranken, entwickeln sie bei einem ungünstigen oder chronischen Krankheitsverlauf

strukturelle Hippokampus-Veränderungen, die mit einem ungünstigeren Erkrankungsverlauf verbunden sind (4).

Ein weiteres wesentliches Ergebnis der jahrelangen Forschung des KNDS ist die Biodatenbank. Sie wird nach Ablauf der zehnjährigen Förderung durch das BMBF unter dem Dach der Stiftung Deutsche Depressionshilfe weitergeführt.

### Vertikal vernetzt: Von Nürnberg nach Europa

Nationale Aktionsprogramme zur Verbesserung der Versorgungssituation von Menschen, die unter Depressionen leiden oder suizidal sind, werden dringend benötigt. Das vom KNDS 2001 und 2002 initiierte Interventionsprogramm „Nürnberger Bündnis gegen Depression“ (NBgD) konzentrierte sich auf vier Ebenen: Hausärzte, Kampagnen für die breite Öffentlichkeit (Abbildung 2), Einbindung der Selbsthilfe und von Multiplikatoren (Pfarrer, Lehrer, Altenpflegekräfte, Medien und andere). Durch die gleichzeitige Intervention auf allen vier Ebenen sollten Synergieeffekte erreicht werden. Tatsächlich hatte sich die Rate suizidaler Handlungen gegenüber einer einjährigen Grundüberwachung und gegenüber der Kontrollregion Würzburg deutlich reduziert (Abbildung 3) (5).

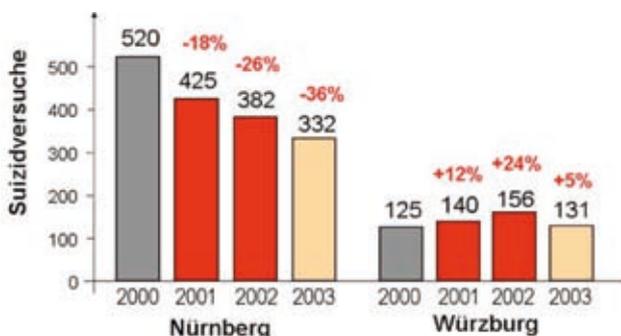


Abb. 3: Darstellung der suizidalen Handlungen in Nürnberg und Würzburg zu den Zeitpunkten Baseline (grau), Intervention (rot) und Follow Up (beige). EW-Zahl Nürnberg: circa 488 400; EW-Zahl Würzburg: circa 127 966

Viele Regionen in Deutschland interessierten sich für das Vier-Ebenen-Konzept, sodass 2003 das Deutsche Bündnis gegen Depression e.V. (DBgD) gegründet wurde. Unter diesem Dach haben inzwischen 50 Regionen in Deutschland eigene Bündnisse gegen Depression mit Vier-Ebenen-Maßnahmenkatalogen ins Leben gerufen. Dabei unterstützt sie die Bündniszentrale in Leipzig.



Abb. 2: Plakat des Nürnberger Bündnisses gegen Depression.

Die ermutigenden Evaluationsergebnisse des NBgD sind außerdem in verschiedenen europäischen Ländern auf reges Interesse gestoßen. Im Rahmen des Public-Health-Programms der Europäischen Kommission konnte das KNDS das Projekt „European Alliance Against Depression“ (EAAD) beginnen. Darin kooperieren seit dem Jahr 2005 Partner aus 17 europäischen Ländern, die – angelehnt an das Konzept und die Materialien des NBgD – Vier-Ebenen-Interventionen implementieren. Aufgrund der hohen Selbstmordversuchsrate im Jugendalter liegt ein zusätzlicher Schwerpunkt der EAAD auf der Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen. Eine wissenschaftliche Begleitung prüfte die Wirksamkeit der einzelnen europäischen Bündnisse (6, 7). Das Projekt EAAD erhielt 2007 den European Health Forum Award des European Health Forum Gastein, Österreich (EHFG). Die Europäische Kommission nennt EAAD als Best-Practice-Modell im „Grünbuch“ Psychische Gesundheit. Mit Ende der EU-Förderung im September 2008 haben sich bereits sieben der beteiligten EU-Mitgliedsstaaten zu dem gemeinnützigen Verein EAAD e.V. zusammengeschlossen.

Aus dieser erfolgreichen Kooperation ist ein Forschungsprojekt innerhalb des 7. Rahmenprogramms der Europäischen Kommission entstanden: Optimised Suicide Prevention Programs and their Implementation in Europe (OSPI Europe). Es soll ein evidenzbasiertes und effizientes Konzept zur Suizidprävention entwickeln und Richtlinien für die Implementierung erarbeiten. Zudem analysiert das Projekt europäische Unterschiede in den Selbstmordraten und erarbeitet Empfehlungen, um die Erhebung und Evaluation von Suizidalität in Europa zu harmonisieren. Das Konzept wird in den vier Modellregionen Leipzig (Deutschland), Limerick (Irland), Miskolc (Ungarn) und Amadora (Portugal) implementiert und evaluiert.

### Foren, Netze und Stiftung sichern

Die medizinisch-wissenschaftlichen Erfolge, die Vernetzung der deutschen Forschungszentren und der Aufbau von Strukturen, die Forschung und Praxis verbinden, sind Resultate der langjährigen Tätigkeit des KNDS. Auf diese Weise wurden nachhaltig wirksame Angebote geschaffen, die über die drei Förderphasen des BMBF hinaus unter dem Dach der Stiftung Deutsche Depressionshilfe fortgeführt werden.

Das Psychiatriekonsil ist ein umfassendes Beratungs- und Weiterbildungsangebot für Fach- und Allgemeinärzte, Apotheker, Psychologische Psychotherapeuten und andere im Gesundheitswesen Tätige. Es bietet im Rahmen der etablierten Homepage des KNDS die Möglichkeit, anonym und kostenlos Fragen zur Diagnose und Behandlung von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen an hochkarätige Experten des KNDS zu stellen.

Das fachlich moderierte Online-Diskussionsforum des KNDS für Betroffene und Angehörige existiert seit 2001. Es entwickelte sich schnell zu einem Erfolg: Derzeit verfassen rund

9000 registrierte Nutzer monatlich mehr als 3000 Beiträge in zehn thematischen Foren. In einer Evaluationsstudie konnte gezeigt werden, dass bei 95 Prozent der Nutzer eine depressive Erkrankung diagnostiziert worden war und 92 Prozent sich wegen ihrer Depression bereits in ambulanter Behandlung befanden (8). Des Weiteren zeigte die Studie, dass die Nutzung des Forums für die Patienten eine Ergänzung – keine Alternative – zur medizinischen Behandlung darstellt.

Das Forschungsnetz psychische Gesundheit (FpG) entstand aus einem Transferprojekt des KNDS und baut auf den im DBgD entwickelten lokalen Kooperationsstrukturen auf, um sich der Versorgungsforschung im Bereich psychischer Gesundheit zu widmen. Ziel ist es, die Versorgung aller psychisch kranken Menschen nachhaltig zu verbessern und die grundlagenorientierte Versorgungsforschung zu fördern. Mit dem DBgD verfügt das FpG über ein weit verzweigtes Netzwerk von Kontakten zu Versorgungseinrichtungen in ganz Deutschland. Dabei beziehen sich die wissenschaftlichen Aktivitäten des FpG auf alle Sektoren, die für die Versorgung psychisch kranker Menschen und den Erhalt der psychischen Gesundheit relevant sind.

Im Frühjahr 2008 haben die Verbände KNDS und DBgD sowie engagierte Privatpersonen mit Unterstützung des Universitätsklinikums Leipzig die Stiftung Deutsche Depressionshilfe gegründet. Schirmherr der Stiftung ist der TV-Entertainer Harald Schmidt. Die Stiftung ist eine unabhängige gemeinnützige Stiftung bürgerlichen Rechts und versteht sich als Dach des Forschungsverbundes KNDS mit seinen Transferprojekten und des gemeinnützigen Vereins DBgD. Unter dem Motto „Depression erforschen – Betroffenen helfen – Wissen weitergeben“ wird die Stiftung mit Maßnahmen der Forschungsförderung, der Optimierung der Versorgung, Öffentlichkeitsarbeit und Fortbildungen die bisherigen Bestrebungen, Ergebnisse und Erfolge des KNDS weitertragen. Nach dem Ende der Förderung durch das BMBF übernimmt die Stiftung die Rechtsnachfolge des Kompetenznetzes Depression und Suizidalität.



## Kontakt:

Kompetenznetz Depression und Suizidalität  
 Universitätsklinikum Leipzig – AöR  
 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie  
 Semmelweisstraße 10  
 04103 Leipzig  
 Tel.: +49 341 9724457  
 Fax: +49 341 9724539  
 E-Mail: [ulrike.gastmann@medizin.uni-leipzig.de](mailto:ulrike.gastmann@medizin.uni-leipzig.de)  
[www.kompetenznetz-depression.de](http://www.kompetenznetz-depression.de)  
[www.buendnisdepression.de](http://www.buendnisdepression.de)  
[www.eaad.net](http://www.eaad.net)  
[www.ospi-europe.com](http://www.ospi-europe.com)  
[www.forschung-psychische-gesundheit.de](http://www.forschung-psychische-gesundheit.de)  
[www.deutsche-depressionshilfe.de](http://www.deutsche-depressionshilfe.de)

## Literatur

- (1) Hegerl U., et al. Effects of pharmaco- and psychotherapy in depressed primary care patients. A randomized, controlled trial including a patient choice arm. *Int J Neuropsychopharmacology*. 2009 (in Review)
- (2) Bermejo I., et al. Improving outpatient care of depression by implementing practice guidelines. *International Journal for Quality in Health Care*. 2009 (in press)
- (3) Frodl T., et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphisms with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 (64):410-16
- (4) Frodl T., et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry*. 2008 (65):1156-65
- (5) Hegerl U., et al. The alliance against depression: 2-year evaluation of a community-based intervention to reduce suicidality. *Psychol Med*. 2006 36(9):1225-33
- (6) Hegerl U., et al. The European Alliance Against Depression (EAAD): A multifaceted, community based action programme against depression and suicidality. *World Bio Psychiatry*. 2008 9(1):51-59
- (7) Värnik A., et al. Suicide methods in Europe – a gender specific analyses of countries participating in the „European Alliance Against Depression“. *J Epidemiol Community Health*. 2008 62(6):545-51
- (8) Blume A., et al. Evaluation eines Online-Diskussionsforums für an Depression Erkrankte und Angehörige – eine Untersuchung zu Motiven und Auswirkungen der Teilnahme. *Neuropsychiatrie*. 2009 23 (1):1-10

# Kompetenznetz Parkinson

Wolfgang H. Oertel, Günter Deuschl, Thomas Gasser, Richard Dodel, Sonja Franke, Karla Eggert

**Die Parkinson-Krankheit gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. In der Bevölkerung ist sie durch betroffene prominente Persönlichkeiten wie Papst Johannes Paul II., Mohammed Ali oder Michael J. Fox bekannt geworden. In Deutschland sind derzeit etwa 300 000 Personen betroffen. Rund ein Prozent aller über 60-Jährigen leiden an Parkinson, Männer häufiger als Frauen. Mit der Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung ist mit einer steigenden Zahl an Erkrankungen in den nächsten Jahren zu rechnen. Durch seine Arbeit hat das Kompetenznetz Parkinson die Patientenversorgung maßgeblich verbessert.**

## Tiefe Hirnstimulation bei fortgeschrittener Erkrankung

Die therapeutischen Möglichkeiten bei der Parkinson-Krankheit sind heute sehr vielfältig. Ihre klinischen Symptome können medikamentös deutlich gelindert werden. Die Therapie wird in der Regel mit einem Dopaminagonisten (Wirkstoffe, die ebenso wie Dopamin in der Lage sind, Dopamin-Rezeptoren zu stimulieren) oder Levodopa begonnen, wobei alle Patienten nach einer gewissen Krankheitsdauer Levodopa-pflichtig werden. Die anfänglich sehr gute Wirkung der dopaminergen Therapie lässt bei vielen Patienten jedoch nach fünf bis zehn Jahren nach. Wirkungsschwankungen bis hin zum völligen Wirkungsverlust sind die Folge. Zudem komplizieren Überbewegungen (Dyskinesien) die Behandlung. Dieses Levodopa-Langzeit-Syndrom beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten erheblich. Neuere Substanzen können die Spät komplikationen zwar deutlich reduzieren, trotzdem können die meisten Parkinson-Patienten im Langzeitverlauf mit Medikamenten nicht zufriedenstellend behandelt werden. Etwa zehn Prozent der Patienten sind von den Komplikationen der dopaminergen Therapie so schwer betroffen, dass es nicht mehr möglich ist, die Therapie medikamentös weiter zu optimieren. Daher sind in den vergangenen Jahren verschiedene nicht-medikamentöse Therapieverfahren entwickelt worden. Eines der wichtigsten neuen Therapiekonzepte ist die tiefe Hirnstimulation. Sie gilt als eine der wirkungsvollsten Behandlungsmethoden im fortgeschrittenen Krankheitsstadium.

Das Kompetenznetz Parkinson hat seit 2001 unter Leitung des Klinikums der Christian-Albrechts-Universität Kiel die erste multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation bei der Therapie des fortgeschrittenen Morbus Parkinson durchgeführt. Es hat dabei erstmals Patienten nach einer tiefen Hirnstimulation mit einer Kontrollgruppe verglichen, die mit optimierter medikamentöser Therapie behandelt wurde. Veröffentlicht

wurden die Ergebnisse im August 2005 in einer der international renommiertesten wissenschaftlichen Zeitschriften, dem *New England Journal of Medicine*.

In der Studie wurden 158 Patienten mit ausgeprägter Parkinson-Symptomatik entweder sofort operiert oder sechs Monate lang mit Medikamenten behandelt. Im Schnitt verbesserte sich die Lebensqualität der operierten Patienten um 25 Prozent. In den Untergruppen Mobilität, Aktivitäten des Alltags, emotionales Wohlergehen, Stigmatisierung und körperliche Beschwerden wirkte sich die Therapie besonders gut aus (Abbildung 1). Bisher ist für keine andere Parkinsontherapie eine so durchgreifende Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen worden. Das zeigt, wie wertvoll die Forschungen im Rahmen des Kompetenznetzes Parkinson sind. Die Ergebnisse lieferten wichtige Hinweise für eine wirkungsvolle Parkinsontherapie.

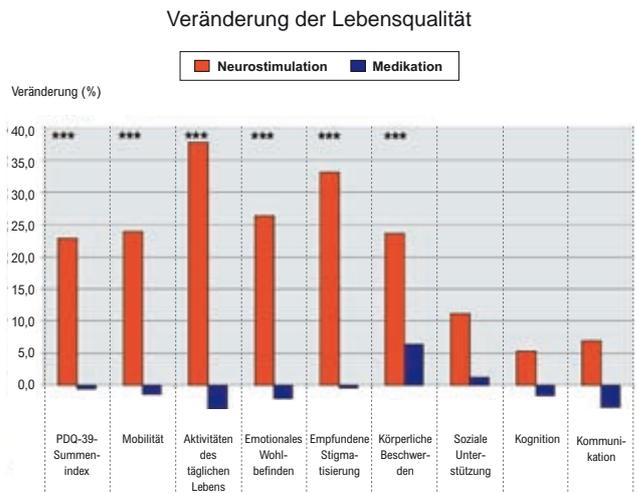


Abb. 1: Die tiefe Hirnstimulation (rot) führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität, während sich in der medikamentös behandelten Gruppe (blau) keine Veränderung zeigte.

Vor allem die Verbesserung der Mobilität trägt entscheidend zur Lebensqualität bei. Die motorischen Parameter zeigen für die Hirnstimulation eine Verringerung der Symptome in Phasen schlechter Beweglichkeit (Off-Phasen) um 41 Prozent und der Dyskinesien um 54 Prozent. Außerdem besserte sich die Beweglichkeit der Patienten im Tagesverlauf. Phasen guter Beweglichkeit (On-Phasen) nahmen von 3,5 auf 8,4 Stunden zu, Off-Phasen sanken von 6 auf 1,3 Stunden (siehe Abbildung 2, S. 10). Zudem konnte bei den stimulierten Patienten die Medikamentendosis um rund die Hälfte vermindert werden.

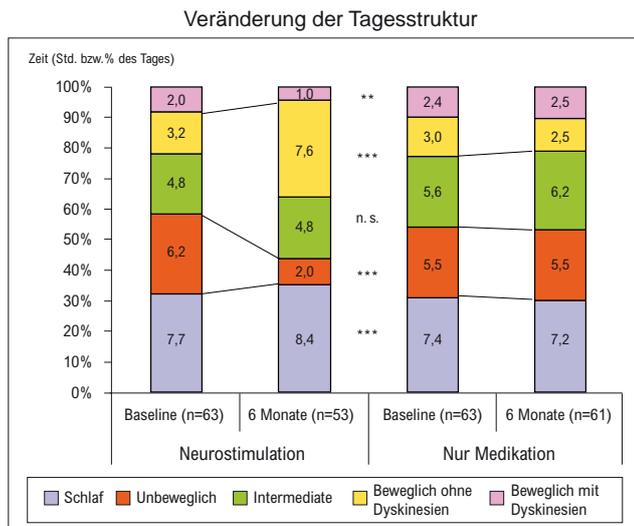


Abb. 2: Unter der Hirnstimulation (links) verbesserte sich die Beweglichkeit im Tagesverlauf deutlich, während in der ausschließlich medikamentös behandelten Patientengruppe (rechts) keine Änderung festzustellen war.

## Depressive Parkinson-Patienten gut versorgen

Das KNP hat im Frühjahr 2005 die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderte multizentrische Studie „Benchmarking in der Patienten-Versorgung – Depression bei der Parkinson Krankheit“ initiiert. Ziel ist, die Versorgungssituation von Parkinson-Patienten hinsichtlich depressiver Symptome zu erfassen und zu verbessern. Die Studie erfolgt in Kooperation mit dem KN Depression und Suizidalität und dem Verband für Qualitätsentwicklung in der Neurologie und Psychiatrie (QUANUP). Depression tritt bei 40 bis 50 Prozent der Parkinson-Patienten auf und mindert die Lebensqualität deutlich. Eine Beeinflussung der depressiven Symptomatik allein durch eine angemessene Therapie der motorischen Symptome ist nicht möglich. Trotz der Häufigkeit von Depression bei Parkinson-Patienten ist deren Versorgung als unzureichend einzustufen.

Die Pilotstudie hat Häufigkeit und Schweregrad depressiver Symptome bei Parkinson-Patienten über ausgewählte Depressionsskalen ermittelt und Daten zur Versorgungssituation erhoben. Teilgenommen haben drei universitäre Ambulanzen und drei neurologische Praxen. Erfasst wurden insgesamt 70 Patienten. Bestandteil der Pilotstudie war zudem die Entwicklung eines validen und praktikablen Fragebogens. Die derzeit laufende Hauptstudie misst die Qualität der Versorgung mittels Benchmarking (Leistungsvergleich) in Kliniken und neurologischen Praxen und entwickelt ein Verhaltenstherapiemodul. In der Abschlussphase soll schließlich ein Versorgungs-Algorithmus, also eine Richtlinie für die tägliche Praxis entwickelt werden.

Erste Ergebnisse der Pilotstudie zeigen, dass Parkinson-Patienten seltener an schweren depressiven Episoden, aber häufiger an unerschwelligen depressiven Verstimmungen leiden.

Betrachtet man das Auftreten depressiver Symptome unabhängig von ihrem Schweregrad, so reichte die Häufigkeit erwartungsgemäß zwischen den eingesetzten Messverfahren von 40 bis 52 Prozent. Nur ungefähr die Hälfte der Studienpatienten, die an mittelschweren oder schweren depressiven Symptomen erkrankt waren, wurde medikamentös behandelt. Das zeigt deutlich, dass die Versorgung unzureichend ist, da vor allem bei mittelschweren und schweren Depressionen die Behandlung mit Antidepressiva als Basistherapie empfohlen wird. Die 2006 begonnene Hauptstudie will deshalb die Diagnosestellung und Behandlung depressiver Symptome bei Parkinson-Patienten verbessern, indem sie qualitätssichernde Maßnahmen in die Versorgungspraxis einführt.

Daneben hat das KNP maßgebliche Fortschritte in der vertikalen Vernetzung erreicht, indem es mit Facharztgesellschaften (DPG, QUANUP) und der Selbsthilfegruppe dPV e.V. kooperiert, integrierte Versorgungsprogramme für Parkinson-Erkrankte entwickelt und Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit Parkinson-Syndromen erstellt. Das Kompetenznetz Parkinson hat zum einen zur Einrichtung einer Infra- und Kommunikationsstruktur entscheidend beigetragen, zum zweiten die Biomaterialbank GEPARD mit Datenschutzkonzept aufgebaut. Darüber hinaus hat es mit der Bildung wissenschaftlich fokussierter Studiengruppen in der krankheits- und patientenorientierten Forschung einschließlich der pharmakologischen Forschung wichtige Beiträge geleistet.

## Datenbank, Technik und Netzwerke

Basis der Infrastruktur des KNP ist die Informationstechnologie SecuTrial. Das KNP hat sich damit zu einer europaweit führenden Gruppe für die Erstellung und Anwendung von internet-basierten Patienten-Datenbanken und Registern entwickelt. Heute wird das IT-System des KNP in medizinischen Kompetenznetzen und auch international genutzt. Es stärkt die Zusammenarbeit von Basisversorgung und Forschungsnetzen in der Versorgungsforschung, erlaubt aber auch klinische Zulassungsstudien jeder Größenordnung auf Internet-Basis (E-CRF), die den Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) und der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) entsprechen. Das Programm beinhaltet alle Funktionen zur Erhebung von Daten, die für Forschung und Benchmarking von Belang sind, und Funktionen zum Datentransfer in Datenbanken der Kompetenznetze.

Im KNP selbst wurde auf der Basis dieser Software ein Patientenregister aufgebaut. Das Patientenregister enthält mehr als 5500 so genannte Minimal Data Sets (MDS) zu Patienten mit Parkinson-Krankheit (PK), Multi-System-Atrophie (MSA), progressiver supranukleärer Blicklähmung (PSP), Demenz mit Lewy-Körper (DLB) und zu gesunden Kontrollpersonen. Die Patientendaten garantieren eine Charakterisierung des Phänotyps der entsprechenden Blutproben der Genbank. Das Register bildet die Basis für klinische Studien. Über 230 gezielte

Datenanalysen wurden bisher vorgenommen, davon mehr als zehn Gesamtanalysen, die über alle erhobenen Parameter durchgeführt wurden. Das Datenschutzkonzept für die Patienten- und DNA-Bank ist von den Datenschutzbeauftragten der Länder abgenommen und international publiziert. Das IT-System des Netzwerks trägt das TÜV-Prüfsiegel „trusted site“.

Mit der DNA-Bank GEPARD besitzt das KNP eine der weltweit größten Biomaterialbanken mit einer vorbildlichen, internationale Forschung ermöglichenden datenschutzrechtlichen Genehmigung. Derzeit enthält GEPARD 2300 DNA-Proben von Patienten mit Parkinson und anderen Bewegungsstörungen, von deren Verwandten und von Kontrollpersonen. GEPARD ist Partner des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN). Die Vielzahl an DNA-Proben ermöglicht große genetische Untersuchungen, sie führte zur Identifikation des wichtigen Parkinson-Gens PARK8 durch KNP-Arbeitsgruppen. Heute werden die DNA-Proben in zahlreichen nationalen und internationalen Kooperationen eingesetzt, unter anderem in der bislang weltweit größten „whole genome association study“ zu Parkinson (CurePSP – Society of Supramnuclear Palsy).

Das KNP hat im August 2003 zudem die German Parkinson Study Group (GPS) gegründet. Sie stellt heute in Europa die größte und in der Welt die zweitgrößte Studiengruppe für die Durchführung von multizentrischen Studien für Morbus Parkinson dar. 40 Studienzentren werden von Marburg aus koordiniert und arbeiten bei Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien im internationalen Wettbewerb wissenschaftlich wie wirtschaftlich auf höchstem Qualitätsniveau. Inhaltlich ist die GPS durch pharmakologische multizentrische Studien sowie pharmakoökonomische Versorgungsstudien unter Marburger Koordination und Studien zur tiefen Hirnstimulation unter Kieler Koordination geprägt. Hauptziel der GPS ist es, forschungsgetriebene Studien (IIT) durchzuführen. Vier multizentrische IIT-Studien sind bereits erfolgreich beendet und publiziert, sieben weitere werden aktuell bearbeitet.

Die GPS Pharmakotherapie ist heute erster Ansprechpartner für die Industrie zur Durchführung nationaler und internationaler multizentrischer Arzneimittelstudien in Deutschland und Europa. Sie hat bereits zehn klinische Studien initiiert und erfolgreich abgeschlossen, davon vier Phase-II- (Überprüfung des Therapiekonzepts, IIa, Findung der geeigneten Therapiedosis, IIb) und fünf Phase-III-Studien (Signifikanter Wirkungsnachweis und Marktzulassung der Therapie). Aktuell führt die GPS Pharmakotherapie 28 klinische Arzneimittelstudien in den Phasen II a, b und III durch.

Mindestens so erfolgreich ist die GPS Tiefe Hirnstimulation. Die Gruppe hat nationale Standards für die Anwendung dieser Behandlung entwickelt und die Forschung zu dieser Behandlungsmethode koordiniert. Sie ist derzeit weltweit unbestritten die international führende Studiengruppe.

Die GPS Versorgungsforschung/Pharmakoökonomie hat wegweisende Arbeiten zur Parkinson-Krankheit und anderen neurologischen Erkrankungen auf dem Gebiet der Krankheitskostenanalyse und der vergleichenden Analyse zur rationalen Entscheidungsfindung vorgelegt. Ihre neuen Ziele sind die Verbesserung der präklinischen und Früh-Diagnose von Parkinson mit der Vision, Neuroprotektionsstudien durchzuführen und die Forschung vom Gen und der Zellkultur zur protektiven Therapie beim Patienten – also an der Schnittstelle von experimenteller und klinischer Wissenschaft – zu intensivieren.

Das vierteilige Konzept mit IT-Struktur, GEPARD, den Studiengruppen und der Zusammenarbeit mit der Deutschen Parkinson Gesellschaft garantiert die Nachhaltigkeit des Kompetenznetzes Parkinson.



#### Kontakt:

Kompetenznetz Parkinson  
Philipps-Universität Marburg  
Klinik für Neurologie  
Rudolf-Bultmann-Straße 8  
35039 Marburg  
Tel.: +49 6421 5865446  
Fax: +49 6421 5865308  
E-Mail: [sonja.franke@med.uni-marburg.de](mailto:sonja.franke@med.uni-marburg.de)  
[www.kompetenznetz-parkinson.de](http://www.kompetenznetz-parkinson.de)

# Kompetenznetz Schizophrenie

Wolfgang Wölwer, Viktoria Toeller, Joachim Klosterkötter, Birgit Janssen, Wolfgang Gaebel

**Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung aus der Gruppe der Psychosen, die durch zum Teil erhebliche Beeinträchtigungen des Realitätsbezugs gekennzeichnet sind. Weltweit erkrankt etwa jeder Hundertste an Schizophrenie, erstmals meist in der wichtigsten Phase der psychosozialen Entwicklung, zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr. Inhaltlich ist es das Hauptziel des Kompetenznetzes Schizophrenie (KNS), die wissenschaftlichen Voraussetzungen für die Implementierung von Strategien zur Früherkennung und Frühbehandlung im Vorläuferstadium der ersten akuten Krankheitsepisode zu schaffen und die Akut- und Langzeitbehandlung bei Ersterkrankung sowie die Rehabilitation von Patienten mit Restsymptomen weiter zu verbessern. Hierzu wurden etwa 25 eng aufeinander abgestimmte Forschungsprojekte durchgeführt, die eine intensive Zusammenarbeit zwischen Forschungs- und Versorgungsinstitutionen erforderten. Damit sollte zugleich die strukturelle Zielsetzung einer besseren Zusammenarbeit zwischen diesen Institutionen verfolgt werden.**

## Früherkennung und Frühintervention optimiert

Dem ersten Behandlungskontakt von schizophren Erkrankten geht in etwa drei Viertel der Fälle eine bis zu einem Jahr dauernde Phase manifester psychotischer Symptome sowie eine oft bis zu fünf Jahre dauernde so genannte prä-psychotische Prodromalphase mit zunehmender affektiver und unspezifischer Symptomatik sowie funktionellen Beeinträchtigungen voraus. Eine verzögerte Behandlung führt oftmals zu einer schlechteren Verlaufsprognose und einem deutlichen Abfall in der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit (1).

Um diese Risikopersonen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, hat das KNS so genannte Awareness-Programme in mehreren deutschen Städten etabliert. Sie sollen dort die Nutzung der in Deutschland erstmals vom KNS eingerichteten Früherkennungs- und Frühbehandlungszentren für psychotische Störungen unterstützen.

Auf diesen Strukturen setzten zwei Frühinterventionsstudien der Kölner Forschungsgruppe um Professor Klosterkötter und die Privatdozenten Bechdolf und Ruhrmann auf, die in Parallelprojekten zugleich zur Prüfung der Vorhersagegenauigkeit eines Früherkennungsinventars (Leitung: Professor Häfner, Mannheim) sowie einer Batterie von kognitiven Testverfahren für die frühzeitige Entdeckung von Risikopersonen (Leitung: Professor Wagner, Bonn) dienten (2).

Für diese Studien wurden zwei Gruppen von Risikopersonen in unterschiedlich fortgeschrittenem Prodromalstadium aus der großen Gruppe von Personen ausgewählt, die sich in

den Früherkennungszentren vorstellten. Aufgrund der Ergebnisse aus früheren Langzeitbeobachtungen hat die Studie ein „frühes prodromales Stadium“ bei solchen Personen angenommen, die über Basissymptome mit guter Vorhersagegenauigkeit berichteten oder einen Verwandten ersten Grades mit schizophrener Erkrankung und zugleich einen deutlichen Rückgang in ihrer Leistungsfähigkeit aufwiesen (3). Diese Risikopersonen wurden weltweit erstmals in eine Frühinterventionsstudie einbezogen, die die Effekte einer neu entwickelten kognitiven Verhaltenstherapie für Prodromalpersonen im Vergleich zu einer Standardbehandlung untersuchte (4). Es zeigte sich, dass Verhaltenstherapie bei Risikopersonen im frühen Prodromalstadium den Anteil von Übergängen in psychosenähere oder psychotische Stadien im ersten Jahr nach Studieneinschluss von etwa 18 Prozent unter Standardbehandlung auf etwa 5 Prozent reduzieren kann.

Ein „spätes prodromales Stadium“ wurde bei solchen Patienten angenommen, die über das Auftreten von kurzzeitigen oder schwach ausgeprägten psychotischen Symptomen unterhalb der Schwelle für eine Schizophreniediagnose berichteten. Bei diesen Personen konnte die bereits bestehende Symptomatik durch den kombinierten Einsatz eines atypischen Antipsychotikums (Amisulprid®) sowie unterstützender Krisenintervention oder Familienberatung reduziert und ein Fortschreiten in psychotische Stadien besser verhindert werden als mit einer Vergleichsbehandlung aus Krisenintervention und Familienberatung ohne zusätzliche antipsychotische Medikation (5).

Die beiden Untersuchungen haben zu zwei Folgeprojekten unter Federführung der o.g. Kölner Forschungsgruppe geführt. Innerhalb des 6. Europäischen Forschungsrahmenprogramms untersucht die Gruppe in der „European Prediction of Psychosis Study (EPOS)“ auf europäischer Ebene die Vorhersagegenauigkeit der im KNS verwendeten klinischen Definitionskriterien für Prodromalstadien psychotischer Erkrankungen. Im Rahmen des von Deutscher Forschungsgemeinschaft (DFG) und BMBF geförderten Programms „Klinische Studien“ wird zudem eine Kombination der zuvor im KNS einzeln evaluierten Psychotherapie- und Pharmakotherapie-Bausteine in der Frühbehandlung von Personen im Prodromalstadium überprüft.

## Qualitätsmanagement in der Routineversorgung

Für eine konsequente Behandlung von Schizophrenie-Patienten stehen heute wirksame medikamentöse und psychosoziale Bausteine zur Verfügung. Doch werden nach Expertenschätzungen nur etwa 40 bis 50 Prozent der Erkrankten leitlinienkonform nach wissenschaftlichen Standards behandelt (6, 7). Das KNS hat unter Leitung der Düsseldorfer Forschungsgruppe um Professor Gaebel und Privatdozentin Janssen verschiedene Projekte zur Qualitätssicherung in der stationären und ambulanten Ver-

sorgung von Schizophrenen durchgeführt. Ein Projekt zielte auf die systematische Entwicklung, Umsetzung und Begleitforschung von Maßnahmen des Qualitätsmanagements in der stationären Versorgung in sieben psychiatrischen Kliniken (8).

In vier Experimentalkliniken wurden gemäß den Prinzipien des „Total Quality Managements“ (TQM) qualitäts- und leitlinienorientierte Behandlungen eingeführt. Diese Kliniken erhielten Rückmeldungen zu bestimmten Referenzwerten aus einem Leistungsvergleich aller Kliniken (Benchmarking) und Schulungen zur Einrichtung von Qualitätszirkeln für solche klinikspezifischen Probleme, die im Leistungsvergleich ermittelt wurden. Als Kontrollgruppe dienten drei Kliniken mit alleiniger Dokumentation struktureller Parameter von Klinik, Patienten, Behandlung und Behandlungsergebnis, jedoch ohne Benchmarking und Qualitätszirkel.

Die Studie zeigte, dass eine geringere Leitlinienkonformität mit einem schlechteren klinischen Behandlungsergebnis einhergeht. Unter Berücksichtigung der strukturellen Unterschiede zwischen den Kliniken erwies sich das Benchmarking als gute Möglichkeit, die Übereinstimmung mit den Behandlungsleitlinien zu fördern und die Qualität der Behandlung zu verbessern. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde die Methode anschließend durch Förderung des Bundesministeriums für Gesundheit im Projekt „Benchmarking in der psychiatrischen Akutversorgung“ auf weitere Landeskliniken und auf andere psychiatrische Krankheitsbilder ausgeweitet.

Ein Projekt in der ambulanten Versorgung zielte darauf ab, die Behandlungsleitlinien und weitere Elemente des internen und externen Qualitätsmanagements in vier klinikassoziierten Netzwerken psychiatrischer Behandlungspraxen umzusetzen. Eine von drei experimentellen Gruppen erhielt ein Benchmarking und nutzte eine im KNS entwickelte PC-Software zur Behandlungsdokumentation. Sie ermöglicht mit einem so genannten „Decision-Support“-Modul zugleich eine fallbezogene, leitlinienorientierte Entscheidungsunterstützung (9). Sobald der diagnostische Befund oder die Verlaufsdokumentation weitere diagnostische oder therapeutische Schritte sinnvoll machen, erhält der Arzt in diesem Modul eine Erinnerung an die hierfür in den Leitlinien empfohlenen Optionen und wird dadurch auf einen Entscheidungsbedarf sowie leitlinienkonforme Handlungsalternativen hingewiesen. Tatsächlich konnte die Studie eine höhere Leitlinien-treue der Behandlungsprozesse und eine damit verbundene bessere Ergebnisqualität bei Verwendung des Moduls nachweisen.

Das „Decision-Support“-Modul ist inzwischen an die von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) unter maßgeblicher Beteiligung des Kompetenznetzes im Jahr 2006 vorgelegten neuen S3-Leitlinien zur Schizophrenie angepasst worden (10). Durch eine Ausweitung auf weitere bedeutende neuropsychiatrische Krankheitsbilder wie Affektive Störungen oder Morbus Parkinson soll nun die Praktikabilität und Akzeptanz in der täglichen Praxis

erhöht werden. Fortschritte für eine solche Erweiterung erzielte das Projekt „Schnittstellen in Dokumentationssystemen zwischen Forschung und Versorgung“, das netzübergreifend unter Federführung der Kompetenznetze Schizophrenie und Parkinson durchgeführt und durch die Telematikplattform für Medizinische Forschungsverbände e.V. gefördert wurde.

### Perspektive Europäischer Forschungsraum

Als Forschungsverbund ist das KNS zum einen darauf angewiesen, weitere projektgebundene Fördermittel bei Drittmittelgebern für neue wissenschaftliche Forschungsprojekte einzuwerben. Dabei gibt es bereits beachtliche Erfolge für Projekte, die federführend durch Mitglieder des Kompetenznetzes beantragt wurden und in Mitgliedsinstitutionen des Kompetenznetzes durchgeführt werden. Hierzu zählen der BMBF-geförderte Forschungsverbund „Psychotherapie bei Psychosen“ unter Leitung von Professor Klingberg (Tübingen), die genannten Folgestudien zur Früherkennung und -intervention und zur Qualitätssicherung sowie Projekte im Rahmen des „Klinische Studien“-Programms der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und des BMBF.

Zum anderen kommt dem Erhalt bewährter Strukturen im Verstetigungsprozess eine hohe Bedeutung zu. Speziell die Kernstrukturen der Netzwerkzentrale sind unverzichtbarer Bestandteil des Netzes, für die über die übliche projektbezogene Drittmittelfinanzierung hinausgehende Finanzierungsmöglichkeiten gefunden werden müssen. Wesentliche Unterstützung hierfür kommt durch eine Kooperation zwischen der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität und dem LVR-Klinikum Düsseldorf, in dem die KNS-Netzwerkzentrale seit 1999 angesiedelt ist. Im Zentrum steht dabei eine neu geschaffene W2-Professur, deren Aufgabenspektrum neben der Stärkung der Schizophrenieforschung an der Universitätsklinik auch die Leitung der Netzwerkzentrale umfasst. Das LVR-Klinikum trägt mit der kostenlosen Überlassung von Büroräumen und frei verfügbarer Infrastruktur wesentlich zur finanziellen Entlastung bei.

Darüber hinaus wird sich die Finanzierung essentieller Netzwerkstrukturen und -dienste auf eine Vielzahl von Quellen stützen, zu denen vor allem Maßnahmen zählen, die der Qualitätssicherung und dem Ergebnistransfer in die Versorgung dienen und zugleich Einkünfte erwarten lassen. Beispiele sind die derzeit gemeinsam mit der DGPPN in Entwicklung befindliche Zertifizierung spezialisierter Behandlungszentren für Schizophrenie, Fortbildungsmaßnahmen einschließlich unterstützender Praxismanuale und eine bereits mehrfach ausgerichtete Informationsbörse zur Schizophrenie.

Die Komplexität psychischer Erkrankungen und die zunehmende Spezialisierung der Forschung insbesondere bezüglich komplexer biologischer Methoden macht fachinterne und -übergreifende Zusammenarbeit in größeren, internationalen Forschungsverbänden immer notwendiger (11). Daher hat

das KNS zusätzlich einen neuen europäischen Schizophrenie-Kongress initiiert, der alle zwei Jahre als Plattform für den wissenschaftlichen Austausch mit ähnlichen europäischen Netzwerken und Arbeitsgruppen organisiert wird. Die European Conference on Schizophrenia Research (ECSR) dient damit der notwendigen Ausweitung der Vernetzung auf den europäischen Forschungsraum, die mittelfristig zu einer European Alliance on Schizophrenia Research ausgebaut werden kann. Die zweite ECSR (Abbildung 1) wird im September 2009 in Berlin gemeinsam mit der Deutschen und der Europäischen Psychiatrischen Fachgesellschaft (DGPPN, EPA) ausgerichtet.



Abb. 1: Plakat der ECSR 2009

Unterstützt werden diese Maßnahmen und Planungen durch einen im Jahr 2000 gegründeten gemeinnützigen Förderverein PsychoseNetz e.V., über den aus eingeworbenen Spenden und Sponsormitteln bereits Mittel für die Nachwuchsförderung und eine vom KNS betriebene Telefonhotline bereitgestellt werden. Das mit psychischen Störungen und insbesondere mit Schizophrenie verknüpfte Stigma setzt der Spendeneinwerbung allerdings enge Grenzen.



### Kontakt:

Kompetenznetz Schizophrenie  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Heinrich-Heine-Universität  
LVR-Klinikum Düsseldorf  
Bergische Landstraße 2  
40629 Düsseldorf  
Tel.: +49 211 9222773  
Fax: +49 211 9222780  
E-Mail: [toeller.viktoria@uni-duesseldorf.de](mailto:toeller.viktoria@uni-duesseldorf.de)  
[www.kompetenznetz-schizophrenie.de](http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de)

### Literatur

- (1) Bottlender R., et al. The Impact of the Duration of Untreated Psychosis (DUP) on the Short- and Longterm Outcome in Schizophrenia, *Current Opinion. Psychiatry*. 2003 16(2):39-43
- (2) Häfner, H. et al. Early Detection and Secondary Prevention of Psychosis: Facts and Visions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2004 254(2):117-28
- (3) Klosterkötter J., et al. Diagnosing Schizophrenia in the Initial Prodromal Phase. *Archives of General Psychiatry*. 2001 (58):158-64
- (4) Bechdolf A. et al. Interventions in the Initial Prodromal States of Psychosis in Germany: Concept and Recruitment. *British Journal of Psychiatry*. 2005 (48):45-48
- (5) Ruhrmann S., et al. Acute Effects of Treatment for Prodromal Symptoms for People Putatively in a Late Initial Prodromal State of Psychosis. *British Journal of Psychiatry*. 2007 (51):88-95
- (6) Gmür M. und Tschopp A. Die Behandlungskontinuität bei schizophrenen Patienten in der Ambulanz. Eine 5-Jahres Untersuchung. *Nervenarzt*. 1988 (59):727-30
- (7) Lehmann A.F. und Steinwachs D.M. Translating Research Into Practice: The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Treatment Recommendations. *Schizophrenia Bulletin*. 1998 (24):1-20
- (8) Janssen B., et al. Leitlinienkonformität und Behandlungsergebnisse in der stationären Schizophrenie-Behandlung. Ein Klinikvergleich. *Nervenarzt*. 2005 76(3):315-26
- (9) Janssen, B. et al. Leitlinienimplementierung auf der Basis eines computergestützten Decision-Support-Systems – ein Beitrag zum Qualitätsmanagement in der ambulanten nervenärztlichen Schizophreniebehandlung. *Nervenarzt*. 2006 77(5):567-75
- (10) Gaebel W. und Falkai P. (Hrsg). Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Behandlungsleitlinie Schizophrenie, 1998, 2006.
- (11) Wölwer W., et al. German Research Network on Schizophrenia – Bridging the Gap Between Research and Care. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2003 (253):321-29

# Kompetenznetz Schlaganfall

Jens Dreier, Heinrich Audebert, Arno Villinger

**In Deutschland erleiden jährlich über 150 000 Menschen erstmals einen Schlaganfall. Fast zwei Drittel der Patienten, die den Infarkt im Gehirn überleben, sind später behindert und auf fremde Hilfe angewiesen. Bedingt durch den demografischen Wandel wird die Anzahl der Neuerkrankungen des Schlaganfalls weiter zunehmen. Dies wird auch die Sozialsysteme vor eine große Belastungsprobe stellen. Das Kompetenznetz Schlaganfall bündelt und vernetzt vorhandene exzellente Forschungspotenziale, damit gemeinsam weitere Fortschritte bei der Bekämpfung des Schlaganfalls erzielt werden und die Forschungsergebnisse schnellstmöglich zu den Patienten gelangen.**

## Sekundärschäden besser verstehen und behandeln

Patienten, die eine Gehirnblutung oder einen Schlaganfall überleben, befinden sich in einem äußerst instabilen Zustand. Oft treten kurz danach weitere Hirnschädigungen auf, die mitunter tödlich enden können. Die Ursachen dieser Sekundärschäden sind nicht vollständig geklärt. Nach bisherigen Erkenntnissen könnte jedoch das Phänomen der so genannten „Cortical Spreading Depolarization“ (CSD) eine ursächliche Rolle dabei spielen. Im Rahmen der internationalen multizentrischen Studie COSBID (Co-Operative Study on Brain Injury Depolarisations) werden diese Zusammenhänge seit einigen Jahren intensiv untersucht.

Im gesunden Hirn herrscht normalerweise ein Gleichgewicht zwischen der elektrischen Leistung und der dafür bereitgestellten Energie, die in Form von Sauerstoff und Zucker über den Blutstrom zu den Nervenzellen gelangt. Beim Schlaganfall kommt es, zum Beispiel durch den Verschluss eines Blutgefäßes, zur Unterbrechung der Energieversorgung. Nervenzellen können darauf mit einem Zusammenbruch des Membranpotenzials reagieren, das für die normale Erregbarkeit und Impulsweiterleitung Voraussetzung ist. Diese Depolarisation (CSD) breitet sich als riesige Welle mit einer Geschwindigkeit von circa 3 Millimeter pro Minute in der Hirnrinde aus. Dabei kommt es unter anderem zu einem massiven Einstrom von toxischem Kalzium in die Zellen. Im Elektrokortikogramm lassen sich diese Depolarisationen als große, langsame Potenzialveränderungen identifizieren. In gesundem Gewebe sind CSD reversibel. Im Kernbereich eines Schlaganfalls steht jedoch nicht genug Energie zur Verfügung, um das Membranpotenzial wieder aufzubauen. Die Zellen sterben ab. Anders in der Randzone eines Schlaganfalls: Hier ist gerade noch soviel Energie vorhanden, dass eine Wiederherstellung des Membranpotenzials prinzipiell möglich wäre. CSD führen dort allerdings zu einer dramatischen Verengung der kleinen Hirnarterien und dadurch zu einem vollständigen Zusammenbruch der Energieversorgung.

Der Prozess dieser CSD-induzierten Blutflussverminderung wird als inverse neurovaskuläre Kopplung bezeichnet und die wandernde Blutflussverminderung selbst als „Cortical Spreading Ischaemia“ (CSI).

Um zu untersuchen, welche Rolle die Depolarisationswellen bei der Sekundärschädigung hirnerkrankter Patienten spielen, haben sich – unter dem Dach des Kompetenznetzes Schlaganfall – Wissenschaftler zum Projekt COSBID zusammengeschlossen. Für die Untersuchung wird Patienten, nach einem Infarkt oder einer Hirnblutung (genauer: Subarachnoidalblutung) der Schädel geöffnet und eine Streifenelektrode platziert. Nach Verschließen der Wunde verbleibt die Elektrode über fünf bis vierzehn Tage dort und erlaubt die Messung und Aufzeichnung der Hirnströme (Elektrokortikogramm). Die Entwicklungen der Hirnschädigung sowie des funktionellen Defizits werden begleitend mit bildgebenden Methoden (Computertomografie und Magnetresonanztomografie) beziehungsweise neurologischen Testverfahren untersucht.

Vor Beginn der COSBID-Studie gab es keinen Beleg für die Existenz von CSD bei Patienten mit Hirnblutung oder ischämischem (das heißt durch Blut-Unterversorgung bedingtem) Infarkt. Jetzt zeigen Studienergebnisse, dass diese Phänomene bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten vorkommen (siehe Abbildung 1, S. 16). Aktuell beschäftigen sich die Forscher damit, den sekundären ischämischen Hirninfarkt (CSI), das heißt den Einfluss der CSD auf die Blutgefäße im Hirn, bei Patienten nachzuweisen. Dafür werden neuartige Optoelektrodenstreifen eingesetzt, in denen die herkömmliche Streifenelektrode mit Laserfasern kombiniert ist. Auf diese Weise lässt sich der Blutfluss während einer Depolarisationswelle messen. Daten an 13 Patienten mit Subarachnoidalblutung im Rahmen der vom Kompetenznetz und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten multizentrischen Substudie DISCHARGE-1 bestätigen bisherige tierexperimentelle Befunde. CSD kann auch beim Menschen mit einer inversen neurovaskulären Kopplung verknüpft sein, die dann zur CSI und fortschreitender Hirnschädigung führt.

Neben weiteren genauen Untersuchungen dieser krankhaften Wellen ist das langfristige Ziel des KNS die Entwicklung neuer Therapien: Wenn sich CSD und CSI medikamentös unterdrücken ließen, könnte vermutlich auch einer regionalen Ausbreitung von Hirnschäden und somit dem Risiko für Behinderung und tödliche Verläufe nach einem Schlaganfall entgegen gewirkt werden.

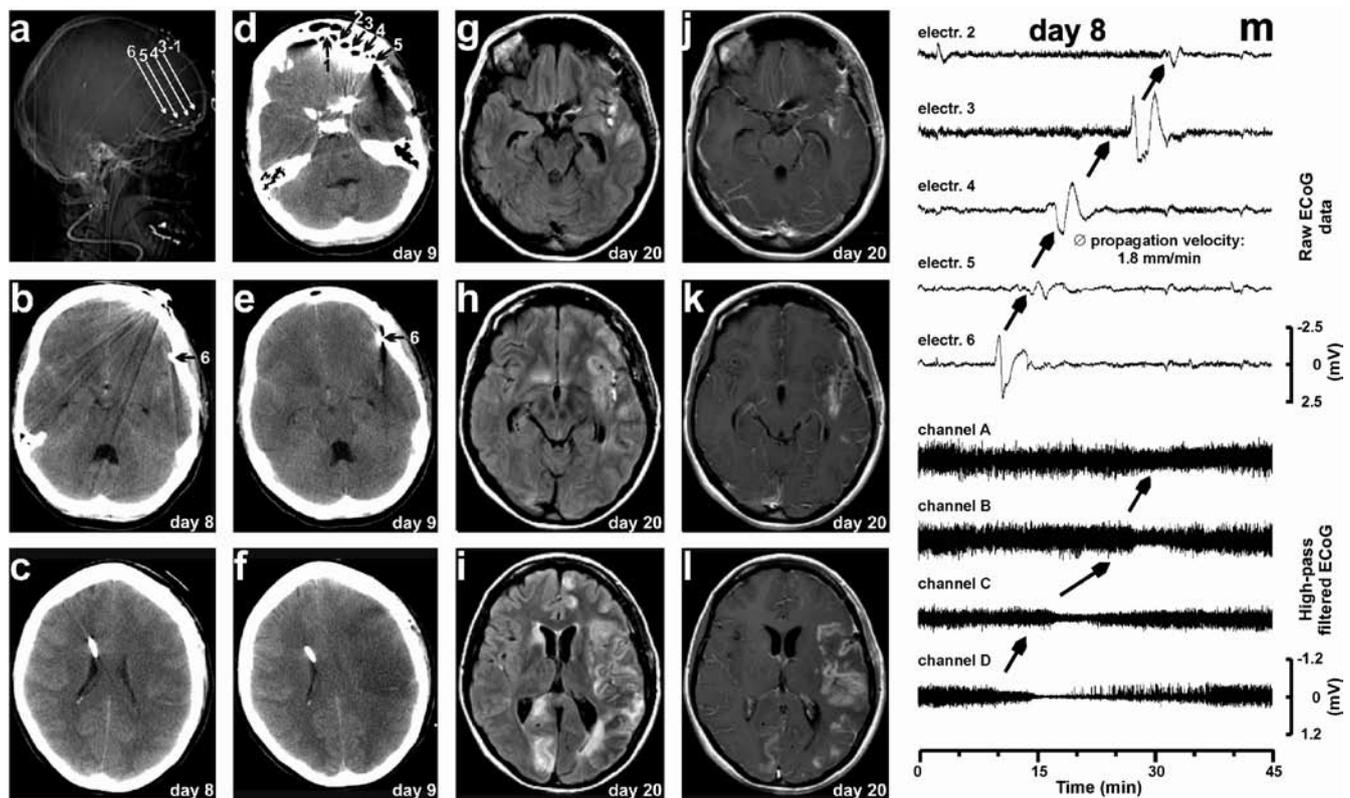


Abb. 1: Computertomogramm (a-f), Kernspintomogramm (g-l) und Elektrokor-tikogramm (m) bei einem Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Am Tag 8 und 9 ist die Entwicklung neuer ischämischer Schlaganfälle zu erkennen, die vorwiegend die Hirnrinde betreffen (siehe Pfeil). Dies spiegelt sich auch als Depolarisationswelle in der Hirnstromableitung wider.

## Telemedizin in der Schlaganfallversorgung

Seit über zehn Jahren gibt es für Patienten nach einem Schlaganfall evidenzbasierte und hocheffektive Therapiemöglichkeiten. Dazu gehören die Behandlung in einer spezialisierten Schlaganfall-Station (Stroke-Unit) und die systemische Lysetherapie. Diese Optionen stehen jedoch für einen erheblichen Teil der Bevölkerung nicht zur Verfügung. Vor allem in ländlichen Gebieten verfügen Krankenhäuser oft über keine eigene neurologische Abteilung und die Entfernung bis zur nächsten Stroke-Unit ist für die sehr schnell nach dem Infarkt durchzuführende Lysetherapie häufig zu weit. Um neurologische Expertise auch regionalen Krankenhäusern zugänglich zu machen, bietet sich die Telemedizin an, auch wenn sie den in der Schlaganfallversorgung erfahrenen Neurologen nicht ersetzen kann.

Durch den raschen Fortschritt der Telekommunikation sind inzwischen die simultane klinische Untersuchung des Patienten über Videokonferenz und Übertragung der digitalisierten zerebralen Bildgebung zur Routine geworden. Zur wissenschaftlichen Untersuchung der Effektivität der Telemedizin kooperieren unter Federführung des Kompetenznetzes Schlaganfall mehrere aktive Telemedizin-Netzwerke. Forschungsziel des Subnetzes Telemedizin ist es, sowohl die technischen Grundkomponenten für die telemedizinische

Schlaganfallberatung zu analysieren, als auch die Telekonsultativität über ein Laptop und die Kosteneffizienz im Vergleich zur Standardbehandlung zu evaluieren.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die systemische Thrombolyse nach einer telemedizinischen Indikationsstellung sicher durchgeführt werden kann, beziehungsweise in vielen Krankenhäusern durch diese Fernberatung überhaupt erst verfügbar wird. Verbunden mit dem Stroke-Unit-Konzept lässt sich so auch in nicht spezialisierten Krankenhäusern die Schlaganfallbehandlung verbessern. Die Langzeitbehandlungsergebnisse sind dabei ähnlich wie in erfahrenen Schlaganfallzentren. Ein prospektiver Vergleich zwischen Telekonsil mit Videountersuchung und Bildübertragung versus telefonischer Beratung ergab, dass die telemedizinische Beratung zwar länger dauert, jedoch schließlich weniger Patienten in überregionale Kliniken verlegt werden und die Behandlung häufiger den empfohlenen Qualitätsstandards entspricht. Ergebnisse einer weiteren Studie zeigen, dass eine telekonsiliarische Beratung über ein Laptop trotz Einschränkungen in der Video- und Audioqualität technisch zuverlässig ist und hierüber auch schwierige klinische Entscheidungen getroffen werden können. Derzeit planen die Wissenschaftler neue Anwendungen der Telemedizin, etwa in der prähospitalen Versorgung (Abbildung 2) sowie bei der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls.



Abb. 2: Präklinisches Schlaganfallmanagement per Videokonferenz im Rettungswagen.

### Gut vernetzt für die Zukunft

Das Kompetenznetz Schlaganfall ging 1999 mit der Absicht an den Start, die Arbeit von Ärzten, klinischen Wissenschaftlern und Grundlagenforschern enger miteinander zu verzahnen. Im Rahmen des Forschungsverbundes sind viele Projekte mit Hilfe der öffentlichen Finanzierung angestoßen worden. Dies hat zu bedeutsamen neuen Erkenntnissen geführt, die durch zahlreiche wissenschaftliche Publikationen dokumentiert werden. Neue Ansätze in Vorbeugung, Diagnose, Behandlung und Rehabilitation des Schlaganfalls wurden entwickelt und erfolgreich getestet. Durch das Kompetenznetz wurden in der deutschen Forschungslandschaft Strukturen geschaffen, die eine effektive Zusammenarbeit von Kliniken und Wissenschaftlern in der Schlaganfallforschung entscheidend gefördert haben. Mitglieder des Kompetenznetzes verfassen Stellungnahmen zu wichtigen Themen der Schlaganfallforschung und der klinischen Versorgung. Daneben sind Forscher aus dem Kompetenznetz mittlerweile auch auf europäischer Ebene erfolgreich. So koordinieren Führungsmitglieder des Kompetenznetzes heute die zwei neuen europäischen Forschungs-Verbundprojekte „Eustroke“ und „Affording Recovery in Stroke“ (ARISE), die gemeinsam im „European Stroke Network“ das bisher größte Forschungsnetzwerk Europas auf diesem Gebiet bilden.

In Berlin entstand außerdem das Interdisziplinäre Forschungs- und Behandlungszentrum „Center for Stroke Research Berlin“ (CSB). Das Kompetenznetz selbst hat seine zentralen Strukturen bewahrt und weiterentwickelt. Es führt klinische Studien durch, für die Drittmittel von verschiedenen Gebern eingeworben werden konnten, veranstaltet jährlich ein internationales Symposium, unterhält einen Preis für Schlaganfallforschung und gibt einen Newsletter heraus.

Nachdem in den ersten Jahren des Kompetenznetzes die Akuttherapie im Vordergrund stand, werden in den nächsten Jahren vor allem die Prophylaxe und die Rehabilitation des Schlaganfalls in den Mittelpunkt rücken. In der Prophylaxe wird sich das Kompetenznetz an Kohortenstudien beteiligen, welche die genetischen Aspekte vaskulärer Erkrankungen des

Gehirns erforschen und das Auftreten von Schlaganfällen prospektiv erfassen sollen. Im Bereich Rehabilitation werden multizentrische Studien durchgeführt, die neue Aspekte wie zum Beispiel invasive und nicht-invasive elektromagnetische Stimulationsverfahren, Stammzelltherapie und innovative medikamentöse Ansätze evaluieren.

So wird das Kompetenznetz – mit und innerhalb der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft – auch in Zukunft die deutsche Schlaganfallforschung mit koordinieren, um so das Schlaganfallmanagement weiter zu verbessern und neue wissenschaftliche Erkenntnisse schneller für Patienten nutzbar zu machen.



### Kontakt:

Kompetenznetz Schlaganfall  
 Charité Campus Mitte  
 Klinik und Poliklinik für Neurologie  
 Charitéplatz 1  
 10117 Berlin  
 Tel.: +49 30 450560145  
 Fax: +49 30 450560945  
 E-Mail: [ulrike.lachmann@charite.de](mailto:ulrike.lachmann@charite.de),  
[liane.clevert@charite.de](mailto:liane.clevert@charite.de)  
[www.kompetenznetz-schlaganfall.de](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de)

# Kompetenznetze Demenzen

Wolfgang Maier, Joerg Schulz, Sascha Weggen, Stefanie Wolf

**Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Degenerative Demenzen (KNDD) ist das erste medizinische Kompetenznetz der „vierten Generation“. Es wird seit Oktober 2007 gefördert. Zwei seiner drei Forschungsverbünde arbeiten grundlagenwissenschaftlich an der Entwicklung von innovativen medikamentösen Behandlungsstrategien und von Biomarkern der Alzheimer Demenz und der Frontotemporalen Demenzen. Die Schwerpunkte des dritten Verbundes sind die klinische Epidemiologie, Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie der Demenzen.**

## Forschungsansätze für Demenztherapien

Die beiden grundlagenwissenschaftlichen Verbünde des KNDD umfassen 23 Arbeitsgruppen international ausgewiesener Wissenschaftler. Sie haben acht Forschungsprojekte etabliert, die von fünf zentralen tierexperimentellen und biochemischen Plattformen unterstützt werden. Schwerpunkt der Arbeiten ist die Alzheimer Demenz, die häufigste degenerative Demenzerkrankung. Sie ist pathogenetisch durch Proteinablagerungen im Hirngewebe charakterisiert: Anhäufung von  $\beta$ -Amyloid-Peptiden, das sind Protein-Fragmente zwischen den Neuronen in den so genannten extrazellulären Amyloid-Plaques und Mikrotubulus (Röhrchen artige Strukturen) -assoziiertes Tau-Protein in intrazellulären Faserbündeln.

Die Krankheitsentwicklung wird durch die Bildung dieser schädlichen, toxischen Proteinaggregate vorangetrieben. Um deren Ausbildung zu verhindern, gibt es drei grundsätzliche Ansätze: 1. eine Unterdrückung der zellulären Produktion von Monomeren, welche die Grundbausteine der Proteinaggregate bilden, 2. die Unterdrückung der Bildung von Aggregaten aus Monomeren sowie 3. die Stimulation des zellulären Abbaus von Monomeren oder Aggregaten. Alle diese Ansätze sind im KNDD vertreten und werden in interdisziplinären Arbeitsgruppen von Biologen, Chemikern und Medizinern erforscht. Dabei liegt besonderes Gewicht auf den translationalen Aspekten der Forschung: Grundlagenforschung und Ansätze für eine pharmakologische Therapie sind unmittelbar miteinander verbunden.

Die grundlagenwissenschaftlichen Projekte des KNDD verfolgen verschiedene Ansatzpunkte zur Entwicklung neuer Therapien für die Alzheimer Demenz und frontotemporale Demenzen: angewandte Forschung zur Modulation von  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretasen mit niedermolekularen Wirkstoffen sowie der protektiven Wirkmechanismen der nicht-steroidalen antiinflammatorischen Medikamente (engl. NSAIDs), Grundlagenforschung zur Entstehung von  $\beta$ -Amyloid und Tau-Protein-Aggregaten, die Identifizierung von Angriffspunkten im Lipidstoffwechsel sowie Untersuchung der

TDP-43-Aggregation. Gemeinsames Ziel ist, dass die erreichten Forschungsergebnisse zukünftig in wirksamere Therapien bei Patienten umgesetzt werden können.

Mehrere Projekte des KNDD befassen sich mit den Enzymen, welche für die Bildung der  $\beta$ -Amyloid-Peptide verantwortlich sind. Bisher zielten therapeutische Strategien darauf ab, die Aktivität der beiden Schlüsselenzyme  $\beta$ -Sekretase und  $\gamma$ -Sekretase vollständig zu blockieren. Es konnten jedoch keine geeigneten und nebenwirkungsfreien Inhibitoren für diese Sekretasen gefunden werden. Im KNDD werden nun neue Wege erforscht, wie die Aktivität der beiden Sekretasen so moduliert werden kann, dass spezifisch die Bildung von  $\beta$ -Amyloid-Peptiden unterdrückt wird, ohne andere wichtige physiologische Funktionen der Sekretasen zu blockieren. Es konnte bereits eine neue Substanzklasse von  $\gamma$ -Sekretase Modulatoren identifiziert werden. Einige dieser Substanzen modulieren auf molekularer Ebene die Interaktion zwischen Substrat und Enzym. Weiterhin wurden Substanzen identifiziert, die sowohl eine modulierende Wirkung auf die  $\gamma$ -Sekretase haben als auch die Aktivität der  $\beta$ -Sekretase vermindern. Eine Einschränkung für die klinische Anwendbarkeit von  $\gamma$ -Sekretase Modulatoren deutet sich jedoch für Patienten mit familiärer Alzheimererkrankung an. Diese Patienten weisen Mutationen in den Presenilin-Genen auf, die einen aggressiven Verlauf und frühen Beginn der Erkrankung verursachen. Im KNDD konnte gezeigt werden, dass diese Mutationen in Zellkultur- und Mausmodellen der Alzheimererkrankung die Wirksamkeit von  $\gamma$ -Sekretase Modulatoren dramatisch verringern. Dies könnte bedeuten, dass Patienten mit familiärer Alzheimererkrankung möglicherweise nicht von einer Behandlung mit  $\gamma$ -Sekretase Modulatoren profitieren können.

Die ersten  $\gamma$ -Sekretase Modulatoren wurden in der Substanzklasse der NSAIDs entdeckt. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine Langzeiteinnahme von NSAIDs das Erkrankungsrisiko einer Alzheimer Demenz verringern beziehungsweise den Erkrankungsbeginn verzögern kann. Die molekularen Mechanismen dieser protektiven Wirkung sind jedoch noch nicht verstanden. Als Erklärung diskutiert man neben der Modulation der  $\gamma$ -Sekretase Aktivität eine positive Beeinflussung von Entzündungsprozessen im Gehirn. In diesem Zusammenhang konnten Forscher des KNDD zeigen, dass NSAIDs zum Abbau von schädlichen Proteinaggregaten im Hirngewebe beitragen können. Genetische Experimente in Mausmodellen der Alzheimererkrankung haben weiterhin gezeigt, dass der PPAR $\gamma$ -Rezeptor, ein bereits bekanntes Zielprotein der NSAIDs, eine wichtige Rolle in der Bildung von  $\beta$ -Amyloid-Peptiden durch Nervenzellen spielt.

Ein weiteres Grundlagenprojekt erforscht, ob multimere Formen von  $\beta$ -Amyloid entweder die Bildung polymerisierter

$\beta$ -Amyloid-Peptide oder die Bildung von Tau-Fibrillen induzieren und welche Milieufaktoren die Aggregation beeinflussen. Das Verständnis solcher Faktoren ist ein Baustein und Ausgangspunkt für die Entwicklung von Therapien. Ferner wurden an der Fruchtfliege genetische Durchmusterungen durchgeführt, um solche Interaktoren zu identifizieren, die die Aggregatbildung und Toxizität von  $\beta$ -Amyloid und Tau hemmen oder fördern. Die Relevanz erster identifizierter Kandidaten wird bereits untersucht.

Der Lipidstoffwechsel mit möglichen therapeutischen Angriffspunkten im Cholesterol- und Sphingolipid-Stoffwechsel ist Thema eines weiteren Projekts. Das menschliche Gehirn ist besonders reich an Fett. Die korrekte Zusammensetzung der Fette, wie des im Gehirn stark angereicherten Cholesterins und essentieller Omega-3 Fettsäuren, sind für die ungestörte Funktion der Nervenzellen und zur Neuroprotektion unerlässlich. Untersuchungen im Rahmen des KNDD zeigen, wie diese Zusammenhänge reguliert und zur Demenzbekämpfung eingesetzt werden können. Ergebnisse aus Studien legen nahe, dass cholesterinsenkende Medikamente, Statine, das Erkrankungsrisiko einer Alzheimer Demenz verringern oder ihr Fortschreiten verlangsamen können. Bekannt ist auch, dass die Lipide Cholesterol und Sphingolipid das Ausmaß der  $\beta$ -Amyloid-Produktion regulieren, die ein Baustein in der Entstehung polymerisierter  $\beta$ -Amyloid-Peptide ist.

Ein weiteres Forschungsprojekt befaßt sich mit dem Spektrum der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD), zu dem vor allem die Frontotemporalen Demenzen zählen. Die häufigste Form der FTLD ist charakterisiert durch Ubiquitin-positive Einschlüsse (FTLD-U), wobei kürzlich TDP-43 als dominierendes Protein in diesen Einschlüssen bei sporadischen und familiären Formen der FTLD-U identifiziert werden konnte. Die häufigste familiäre Form der FTLD-U mit TDP-43 Pathologie wird durch loss-of-function-Mutationen im Progranulin-Gen verursacht. Das Projekt erforscht die pathologischen Mechanismen, die zur Aggregation von TDP-43 führen, die physiologische Rolle von TDP-43 im Gehirn und eine mögliche Assoziation einer reduzierten Progranulin-Funktion mit der TDP-43-Aggregation. Ziel ist es Behandlungsansätze zu identifizieren, die der TDP-43-Aggregation entgegenwirken.

### Prospektive Kohortenstudie

Gesundheit im Alter ist ein prioritäres Gesundheitsziel. Die steigende Lebenserwartung und der Wandel der Lebensstile erfordern einen neuen Ansatz in der Erforschung von gesundheitsbezogenen Risiko- und Schutzfaktoren für die besonders häufigen und beeinträchtigenden Erkrankungen wie die Demenzen. Hierzu sind möglichst repräsentative langfristige prospektive Studien in der Altenbevölkerung (initial unbeeinträchtigt) erforderlich, wie sie derzeit in vielen Ländern aufgelegt werden. Die prospektiv zu untersuchenden Risikozeiträume überschreiten dabei den Förderzeitraum eines Kompetenznetzes, so dass langfristige Lösungen gesucht werden müssen.

So fördert das BMBF seit 2002 in den beiden, zeitlich aufeinander folgenden demenzbezogenen Kompetenznetzen – zunächst im KND und seit 2007 im epidemiologischen Forschungsverbund des KNDD – eine große, prospektive Kohorte zu Demenzen (AgeCoDe). Während es international zahlreiche große bevölkerungsbezogene Kohorten zur Entwicklung von Demenzen gibt, fehlten bislang entsprechend repräsentative und prospektive Untersuchungen bei älteren Patienten in der Primärversorgung in Deutschland. Solche Verlaufsstudien bei initial nicht an Demenz Erkrankten sind von besonderer Bedeutung: Sie legen Ansatzpunkte für die Primärprävention der Erkrankungen und für gezielte Frühinterventionen frei. Die AgeCoDe-Kohorte (initial n = 3300 Personen) füllt diese Lücke durch die Etablierung einheitlicher Standards neuropsychischer Testverfahren. Die AgeCoDe-Kohorte in sechs Großstädten (Bonn, Düsseldorf, Hamburg, Leipzig, Mannheim, München) ist für die ältere Allgemeinbevölkerung weitgehend repräsentativ, da über 90 Prozent der 75-Jährigen regelmäßig einen Hausarzt aufsuchen.

Die Kohortenstudie verfolgt folgende Ziele:

- Früherkennung der Entwicklung von Demenzen, insbesondere der Alzheimererkrankung und frühzeitige Demenzdiagnostik in der Hausarztpraxis
- Voraussage von Verschlechterungen der Alltagsfunktionen und von Pflegebedürftigkeit bei Menschen mit Demenzen oder kognitiver Beeinträchtigung
- Entwicklung von blutbasierten und genetischen prädiktiven Biomarkern für Frühdiagnose und Voraussage von Demenzentwicklungen und von zu Grunde liegenden neurodegenerativen Erkrankungen

Die AgeCoDe Studie ergab beispielsweise:

- Das Neuauftreten von dementiellen Syndromen bei initial gesunden älteren Personen ist häufig. Sie können bereits frühzeitig auch mit den diagnostischen Mitteln des Hausarztes erkannt werden (circa 2 Prozent der über 75-jährigen Hausarztpatienten jährlich erleiden erstmals eine Demenz); ebenso ist eine erste Differenzierung nach Subtypen möglich.
- Das Auftreten von Demenzen beziehungsweise der Alzheimererkrankung kann auch mit Mitteln des Hausarztes mit hoher Sensitivität und Spezifität über drei Jahre vorausgesagt werden (>95 Prozent für Sensitivität und Spezifität). Voraussetzungen sind jedoch jeweils die Anwendung neuropsychologischer Tests und gründliche klinische Untersuchungen.
- Insbesondere konnte ein klinisches Prognosemodell entwickelt werden, das mit subjektiven Gedächtnisstörungen beginnt und zu objektivierbaren Leistungsdefiziten führt. Dieser Entwicklungspfad zeigt eine sehr starke Risikoerhöhung für das spätere Eintreten einer Alzheimer Demenz an.

## Prognose, Gesundheitsökonomie und Biomaterialbank

Die Langfristigkeit dieser prospektiven Studie macht es möglich, Prädiktionsmodelle für das spätere Auftreten von Demenzen zu entwickeln. Diese werden von hohem Nutzen für die Prävention von Demenzen bei Risikopersonen sein. Diese präventiven Interventionen werden in den grundlagenwissenschaftlichen Verbänden des KNDD bearbeitet.

Die Verlaufsuntersuchungen bei Personen der Kohorte, die erstmals an einer Demenz erkranken, beinhalten auch eine Erfassung von medizinischen und pflegerischen Behandlungen und deren Kosten. Somit kann langfristig – erstmals in Deutschland – eine personenbasierte Beurteilung von Kosten und Nutzen der gegenwärtigen Demenzversorgung in den verschiedenen Krankheitsstadien möglich werden. Die Age-CoDe-Kohorte zielt auch auf die Entwicklung und Validierung von Biomarkern und genetischen Faktoren für die Krankheitsprädiktion und die Feststellung von Risiken. Hierfür ist eine Biomarkerbank für DNA, Plasma und Serumproben aufgebaut worden, die (zusammen mit der pseudonymisierten Datenbank) weiteren Entwicklungsprojekten zur Verfügung steht.

Im Kompetenznetz Demenzen haben sich 14 universitäre Gedächtnissprechstunden mit dem Ziel einer verbesserten Früherkennung und -diagnose von dementiellen Erkrankungen zusammengeschlossen. Die folgenden Kernaktivitäten wurden erfolgreich umgesetzt:

- **In einer prospektiven Kohorte von Patienten mit Demenzen (Frühstadien) und deren Frühformen (leichte kognitive Beeinträchtigung) wurden klinische Strategien zur effizienteren Frühdiagnostik und Therapie sowie Prävention entwickelt**
- **Die Diagnostik mit liquor- und blut-basierten Biomarkern sowie struktureller und spektroskopischer Bildgebung (MRT, MRS) wurde weiterentwickelt.**
- **Zwei randomisierte kontrollierte Therapiestudien nutzten zugelassene Antidementiva**
  - a) zur Verzögerung des Übergangs von Vorformen der Demenz (leichte kognitive Störung) zu voll ausgebildeten Krankheitsstadien – MCI-KOMBI – und
  - b) zur Steigerung der Therapieeffizienz durch Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen Therapiemechanismen (AD-KOMBI)

Diese prospektiven Patientenstudien haben die klinische Demenzforschung in Deutschland nachhaltig gestärkt und zwar durch:

- **Aufbau eines leistungsfähigen Netzes qualifizierter, mit einheitlichen Standards arbeitenden Zentren in der Früherkennung und Behandlung von Demenzen und ihren Vorstadien**

- **Etablierung einer klinischen Biomaterial- und Bildbank für Demenzen und ihre Frühformen**

Ergebnisse des KND e.V. zur Frühdiagnostik:

- Heute ist eine Voraussage des Auftretens der Alzheimererkrankung bei Risikopersonen über Proteinbestandteile von Amyloid- $\beta$ -Peptiden und Tau-Proteinen möglich. Mit technologischen Neuentwicklungen (Multiplexing) konnten im KND neue Proteinfragmente identifiziert werden; damit kann die liquorbasierte Differentialdiagnostik verfeinert werden.
- Der prädikative „Bluttest“ für die Alzheimererkrankung ist ein zentrales Anliegen von Betroffenen und stellt eine der wichtigsten Herausforderungen für die klinische Demenzforschung dar; unter Einsatz innovativer bioanalytischer Methoden konnte bei Personen mit Vorformen der Demenz im Blutplasma eine dem Liquor vergleichbare Signatur von diagnostischen Biomarkern festgestellt werden.
- Die Standardisierung von volumetrischen und spektroskopischen Messungen (über MRT und MRS) in Multicenterstudien konnte gezeigt werden; Follow-up-Untersuchungen belegen die Verlaufssensibilität dieser Verfahren und definieren eine Basis für biomarkergestützte Therapiestudien.



## Kontakt

Kompetenznetz Degenerative Demenzen  
Klinik und Poliklinik für  
Psychiatrie und Psychotherapie  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53105 Bonn  
Tel.: +49 228 28715722  
Fax: +49 228 28716097  
E-Mail: wolfgang.maier@ukb.uni-bonn.de  
www.knd-demenzen.de

Kompetenznetz Demenzen  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Charité  
Universitätsmedizin Berlin  
CBF Eschenallee 3  
14050 Berlin  
Tel.: +49 30 84458215  
Fax: +49 30 84458255  
E-Mail: demenz@zi-mannheim.de  
www.kompetenznetz-demenzen.de

# Kompetenznetz Multiple Sklerose

Heinz Wiendl

**Etwa 2500 Bundesbürger erhalten jedes Jahr die Diagnose Multiple Sklerose (MS). Insgesamt sind in Deutschland nach der jüngsten Hochrechnung etwa 122 000 Menschen betroffen. Dabei leiden doppelt so viele Frauen wie Männer an der chronischen Erkrankung des zentralen Nervensystems, die entzündliche und neurodegenerative Komponenten aufweist und meistens zu bleibenden oder fortschreitenden Behinderungen führt. Um die Zusammenhänge aufzuklären und neue Therapien zu entwickeln, fördert das BMBF seit Mai 2009 das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS).**

## Drei Verbände: CONTROLMS, UNDERSTANDMS und CHILDRENMS

Dass sie auch die „Krankheit mit den 1000 Gesichtern“ genannt wird, verweist auf eine Besonderheit der MS: ihre beträchtliche Heterogenität. Sie zeigt sich nicht nur im klinischen Erscheinungsbild, das – um nur einige Symptome zu nennen – von Sehstörungen, Schmerzen, Lähmungserscheinungen, Schwindel und von einem schubweisen Verlauf geprägt ist. Zugleich erweist sich MS als vielfältig in ihren pathologischen, immunologischen und genetischen Eigenschaften. Hinzu kommt der Umstand, dass Patienten ganz unterschiedlich auf Therapien ansprechen.

Die Ursachen für diese Heterogenität und die Ursachen der MS sind noch immer weitgehend unbekannt. Traditionell wird die MS als entzündliche demyelinisierende (die Schutzmembran der weiterleitenden Nervenfasern zerstörende) Erkrankung angesehen – mit möglicherweise autoimmunem Ursprung (AID, einer fehlgeleiteten Reaktion des Immunsystems gegen körpereigenes Gewebe). Sie tritt auf, wenn bei genetisch empfänglichen Menschen die Immuntoleranz zusammenbricht. Den größten Einfluss haben daher Genetik, Umweltfaktoren und Fehlregulationen des Immunsystems.

Wissenschaftler und Ärzte des KKNMS widmen sich der grundlagenorientierten Pathogeneseforschung, der Diagnose- und Therapieforschung bis hin zu epidemiologischen Ansätzen. Da diese unterschiedlichen Zugänge kombiniert werden, besitzt das Netzwerk ein großes Potenzial, um neue therapeutische und diagnostische Methoden zu entwickeln und zu prüfen und damit zur besseren Versorgung von MS-Patienten in Deutschland beizutragen. Das Kompetenznetz MS setzt sich aus drei geförderten Verbänden zusammen: CONTROLMS, UNDERSTANDMS und CHILDRENMS.

UNDERSTANDMS will das Verständnis der erwähnten Heterogenität verbessern. Dies gilt sowohl für Ätiopathogenese (also alle Faktoren, die zur Ursache, Entstehung und Entwicklung

der Erkrankung beitragen) als auch für Diagnose und Therapie. Neue Aspekte der MS-Pathogenese sowie ihrer paraklinischen und klinischen Erscheinung werden in einem integrierten Ansatz erforscht.

Dabei sollen neue Tiermodelle generiert beziehungsweise humane Bioproben detailliert auf solche pathogenetischen Faktoren hin analysiert werden, die bestimmte Erkrankungsformen und individuelle Besonderheiten bedingen können.

Untersuchungen am Tier sind eng mit der Forschung am Menschen verbunden oder daran angepasst, was eine schnelle Anwendung der grundlagennahen Erkenntnisse auf den Menschen möglich macht. Umgekehrt können Erkenntnisse über die Erkrankung beim Menschen auf entsprechende Tiermodelle angewandt werden, wodurch sich verschiedene Aspekte der Pathogenese und des Krankheitsverlaufs nachahmen lassen. Die Modelle ermöglichen es auch, neue pathogenetische Prinzipien zu identifizieren und aufzugliedern und so potenzielle Therapieziele zu überprüfen.

Daneben verfolgt der Verbund UNDERSTANDMS auch die Ziele:

- **die immunregulatorischen Netzwerke in der MS zu untersuchen**
- **Zielstrukturen von B-Zellen und Autoantikörpern bei der MS zu identifizieren und zu validieren und dieses Wissen in verbesserte Behandlungsoptionen zu übertragen**
- **vorhandene MRT-Methoden zu optimieren und innovative MRT-Methoden zu etablieren, um Schädigungen und Regeneration des zentralen Nervensystems zu visualisieren und zu quantifizieren**

Das Netzwerk strebt weiterhin an, in einer deutschlandweiten Studie eine Plattform für die Rekrutierung von MS-Patienten nach standardisierten Protokollen einzurichten.

Das Konsortium CONTROLMS will mit einer prospektiven, langfristig ausgerichteten Kohortenstudie Biomaterial von MS-Patienten gewinnen. Dies soll mit klinischen und paraklinischen Parametern und unter einem einheitlichen standardisierten Ethikprotokoll geschehen. Die klinischen Datensätze, die MRT-Bildgebung sowie die Gewinnung und Lagerung von Bioproben sollen nach Netzwerk-Standards erhoben und durchgeführt werden. Die klinischen Daten und die Bioproben werden in einer zentralen Datenbank pseudonymisiert, nach den gegenwärtig geltenden ethischen und datenschutzrechtlichen Bestimmungen erfasst. Auf der Basis dieser Plattform soll dann in vier Einzelprojekten gezielt nach

Biomarkern für die Multiple Sklerose geforscht werden. Es handelt sich dabei um die Projekte Autoantikörper/Biomarker bei MS, Biomarker zum Therapiemonitoring, Biomarker zur Heterogenität der MS und Biosignalanalyse.

Das Kompetenznetz erwartet von dem Verbundprojekt die Identifizierung und Validierung neuer Biomarker für die Multiple Sklerose. Durch die Einbindung vieler klinischer Zentren und Industriepartner soll eine rasche Übertragung der Ergebnisse in die Praxis erreicht werden. Damit werden Diagnostik, Therapie und Versorgung von Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland mittel- und langfristig verbessert.

Im Rahmen von CHILDRENMS wird ein Patientenregister für Kinder mit MS angelegt und die Häufigkeit der Erkrankung in Deutschland sowie das Spektrum der Krankheitsverläufe bei der MS in jungen Jahren bestimmt.

### Allianzen, Core Units, Kooperationen

Eine übergreifende Leitungsstruktur verknüpft die drei Forschungsverbände. Die Konsortien UNDERSTANDMS und CONTROLMS sind jeweils aus Forschungsallianzen und Core Units aufgebaut. Letztere dienen als Plattformen, um Expertisen, Methoden und Techniken sowie Analysematerialien für die Forschungsallianzen zur Verfügung zu stellen.

Daten aus der prospektiven Kohortenstudie werden den assoziierten Forschungsprojekten im Kompetenznetz Multiple Sklerose zugänglich gemacht. Der Einsatz moderner Technologien schafft dabei optimale Voraussetzungen dafür, dass in den Teilprojekten Grundlagen- und klinische Forscher eng vernetzt die Entwicklung von Biomarkern vorantreiben können. Durch den geplanten frühzeitigen Austausch mit kooperierenden Industriepartnern können auf eine mögliche Entdeckung von neuen Biomarkern die klinische Erprobung und ggf. die Umsetzung in die Anwendung folgen.

Das Konsortium CHILDRENMS umfasst das Deutsche Zentrum für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter der Universitätsmedizin Göttingen, das Sylvia Lawry Zentrum München und die Abteilung für Pädiatrische Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Durch die Bündelung von klinischen, epidemiologischen und IT-Kompetenzen soll ein Patientenregister speziell für die pädiatrische MS etabliert und gemeinsam mit den Konsortien UNDERSTANDMS und CONTROLMS um eine pädiatrische Bilddatenbank sowie eine Biobank erweitert werden. Das für Deutschland angelegte Register bildet eine Grundlage für die Zusammenarbeit mit europäischen und internationalen Verbänden zur pädiatrischen MS.



### Kontakt:

Klinische Forschungsgruppe für Multiple Sklerose  
 und Neuroimmunologie  
 Neurologische Klinik der Universität Würzburg  
 Josef-Schneider-Straße 11  
 97080 Würzburg  
 Tel.: +49 931 20123755  
 Fax: +49 931 20123488  
 E-Mail: heinz.wiendl@klinik.uni-wuerzburg.de  
 www.klinik.uni-wuerzburg.de

# Kompetenznetz Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen

Susanna Nikolaus, Klaus Fitzke

**Etwa 320 000 Menschen leiden in Deutschland heute an Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Anfang des 19. Jahrhunderts noch unbekannt, haben sich diese Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen (CED) seither weltweit ausgebreitet, in den letzten 40 Jahren vor allem in den Industrieländern. Die schweren Entzündungen des Verdauungstraktes, an denen die Betroffenen bereits im frühen Alter erkranken, führen zu Bauchkrämpfen, Durchfall und Kraftlosigkeit. Seit vor zehn Jahren das Kompetenznetz gegründet wurde, das die CED umfassend erforscht, sind große Fortschritte erzielt worden: Das Verständnis der Krankheitsentstehung wächst und auch die Therapie konnte erheblich verbessert werden.**

## Wichtige genetische Ursachen entdeckt

Viele der neuen Forschungsergebnisse beruhen erfreulicherweise auf Untersuchungen, die in Deutschland durchgeführt wurden. An einer Reihe von Forschungsarbeiten waren Wissenschaftler und Ärzte aus dem Kompetenznetz Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen (KN CED) beteiligt. Eine wichtige Entdeckung machten sie bei den genetischen Ursachen für diese Erkrankungen.

Schon lange hatte man vermutet, dass ein Zusammenhang zwischen Vererbung und Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen besteht. Denn betroffene Patienten berichten häufig von Familienmitgliedern, die auch an einer CED erkrankt waren.

Der Durchbruch gelang 2001, als eine Kieler Arbeitsgruppe fast zeitgleich mit einer französisch-amerikanischen Arbeitsgruppe das erste Krankheitsgen (NOD2, CARD15) für Morbus Crohn entdeckte. Von den über 30 weiteren Krankheitsgenen, die seitdem als ursächlich für den Morbus Crohn identifiziert wurden, konnte eine ganze Reihe in Kiel gefunden werden. Die erste systematische Studie zu Krankheitsgenen bei Colitis ulcerosa, die 2008 in *Nature Genetics* veröffentlicht wurde, kommt ebenfalls aus dem Kompetenznetz.

Interessant ist dabei, dass sich all die ermittelten Krankheitsgene in verschiedene Kategorien einteilen lassen. Die Funktionen dieser Gene stehen im Zusammenhang mit dem Erkennen, der Abwehr und der Entsorgung schädlicher Bakterien. Wenn es nun zu Fehlfunktionen/Mutationen dieser Gene kommt, ist es nur verständlich, dass dies im Darm katastrophale Auswirkungen haben kann: Schwere entzündliche Veränderungen bis hin zur Gewebszerstörung sind die Folge. Die Symptome, unter denen ein CED-Patient dann leidet, sind Durchfälle, Blutverluste über den Darm, Fieber und Gewichtsverlust.

Zwar ist es mit Hilfe der Vererbungsforschung gelungen, bereits einen kleinen Teil der Ursachen der CED aufzudecken. Von einer Therapie, die mutierte Gene funktionell repariert und so zu einer vollständigen Heilung führen könnte, ist man jedoch noch weit entfernt. Erste Schritte, die möglicherweise dazu beitragen, die Krankheiten zu besiegen und zu heilen, sind allerdings bereits getan.

Bereits vor Jahrzehnten wurde festgestellt, dass entzündliche Botenstoffe, die von aktivierten Entzündungszellen im Darm ausgeschüttet werden, bei CED-Patienten – auch in entzündungsfreien Phasen – gegenüber darmgesunden Menschen deutlich erhöht sind. In jüngster Vergangenheit konnten neue, hochkompliziert aufgebaute Medikamente hergestellt werden. Sie greifen gezielt in das Immunsystem ein und erzielen bei vielen Patienten mit schweren Verläufen, die noch vor zehn Jahren kaum medikamentös behandelt werden konnten, hervorragende Ergebnisse.

Im Entzündungsprozess scheint dabei dem Tumornekrosefaktor (TNF) alpha eine Schlüsselrolle zuzukommen. Der erste Antikörper, der gegen diesen Entzündungsstoff entwickelt wurde, ist in Deutschland seit 1999 zur Therapie besonders schwerer oder komplizierter Fälle erhältlich. Inzwischen wurde dieser Antikörper entscheidend weiterentwickelt, es ließen sich zwei deutlich anwendungsfreundlichere und weniger allergieauslösende Anti-TNF-Wirkstoffe gewinnen. Die dafür notwendigen klinischen Studien wurden auch durch Zentren des Kompetenznetzes CED unterstützt.

Zwar haben die Mediziner und Forscher des Kompetenznetzes ihr erklärtes Ziel: „Nicht lindern, sondern heilen“ noch nicht erreicht, doch haben sie die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert. Aufgrund neuer Therapien und Forschungsergebnisse können viele Betroffene heute ein fast normales Leben führen.

## Kooperatives Handeln: Entwicklung von Versorgungspfaden

Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind charakterisiert durch in Abständen wiederkehrende entzündliche Schübe. In den aktiven Krankheitsphasen zeigen sich spezifische gastrointestinale Symptome des Verdauungstraktes und ein stark beeinträchtigtes Allgemeinbefinden. Im Verlauf ihrer Erkrankung sind die Betroffenen mit verschiedensten körperlichen, psychischen und sozialen Problemen konfrontiert, die teils aus der Krankheit, teils aus dem chronischen Kranksein, teils aus der Situation der andauernden Behandlungsbedürftigkeit resultieren.

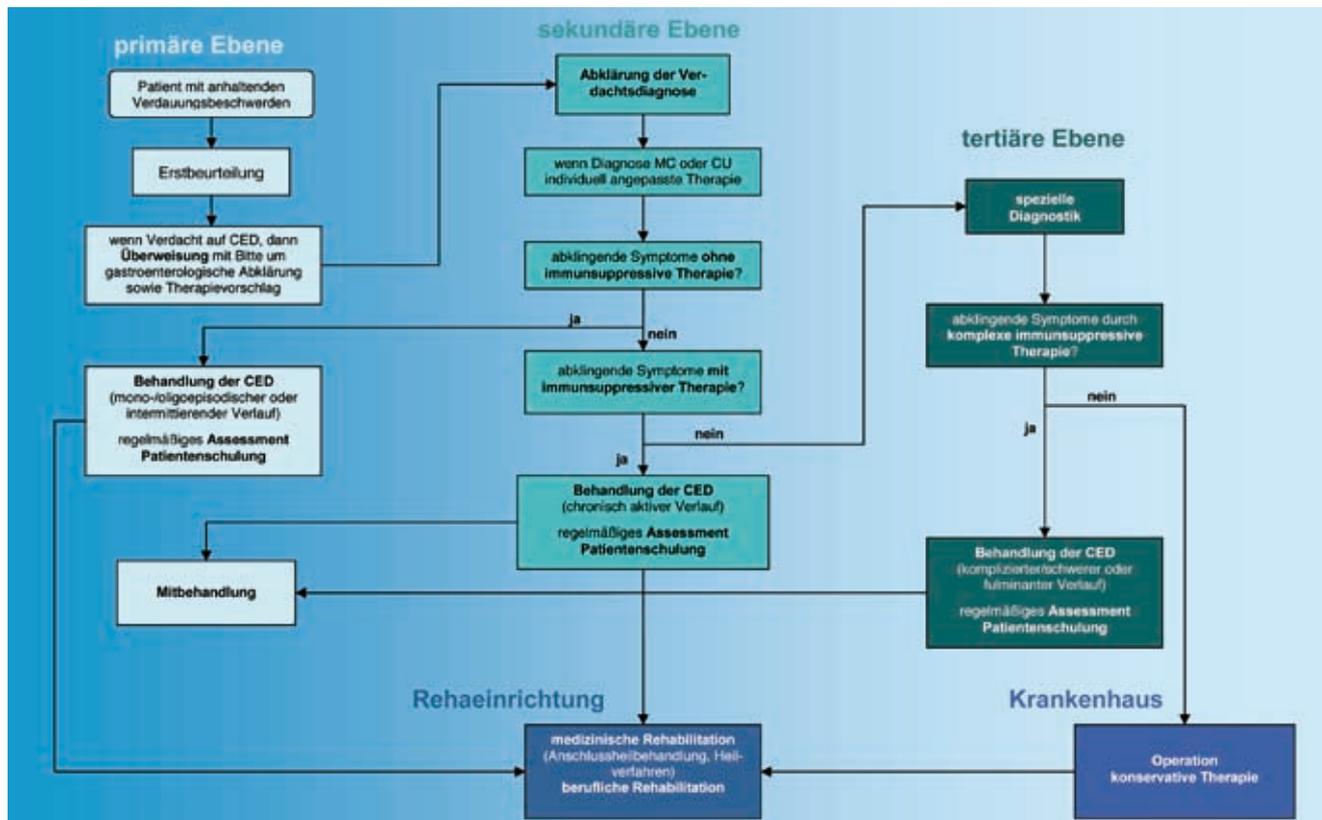


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung des Zusammenwirkens zwischen den drei Ebenen: ambulante Versorgung, stationärer und rehabilitativer Sektor.

Aus sozialmedizinischer Sicht sind die Erkrankungen wegen des frühen erstmaligen Auftretens (gehäuft zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr) sowie wegen der erheblichen Auswirkungen auf Aktivitäten und Teilhabe an Ausbildung, Beruf, Partnerschaft und Familie bedeutsam. Die Patienten bedürfen daher einer umfassenden wohnortnahen, krankheitsbegleitenden sowie problem- und risikoorientierten Versorgung. Diese erfordert die Integration und Koordination verschiedener Versorgungssektoren, ärztlicher und nicht-ärztlicher Berufsgruppen, Einrichtungen und Kostenträger.

Um ein solches komplexes kooperatives Handeln zwischen diesen Akteuren anzuregen, hat das Institut für Sozialmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Versorgungspfade entwickelt. Sie gründen auf den evidenzbasierten und konsentierten Leitlinien (S3) für MC beziehungsweise CU, auf klinischen Überlegungen und Faktoren, Interviews mit Fachleuten, systematisch erhobener empirischer Evidenz sowie den Ergebnissen einer eigenen Befragung von mehr als 1000 Patienten.

Mit Hilfe dieser vielfältigen Zugänge sollten die Probleme der Erkrankten möglichst umfassend erfasst, abgegrenzt und operationalisiert werden. Neben körperlichen und psychischen Schädigungen und Aktivitätseinschränkungen wurden Beeinträchtigungen der Teilhabe und risikobehaftete Umwelt- wie Personalfaktoren unterschieden. Es folgte eine Zuordnung

der über 20 als relevant identifizierten Problembereiche zu medizinischen und nicht-medizinischen Leistungserbringern und Leistungen (Problem-Leistungs-Kopplungen). Abhängig von der Schwere des Krankheitsverlaufs wurden die so formulierten Versorgungsaufgaben verschiedenen medizinischen Versorgungsebenen und -sektoren zugeteilt (Abbildung 1):

- **Ärzte der Gebiete Allgemeinmedizin beziehungsweise Innere Medizin mit hausärztlicher Funktion (erste Versorgungsebene)**
- **Ärzte spezialisierter Fachpraxen der Inneren Medizin, der Gastroenterologie oder der Chirurgie (alle mit apparativen Möglichkeiten zur Endoskopie) (zweite Versorgungsebene)**
- **Gastroenterologen aus so genannten Schwerpunktpraxen oder CED-Ambulanzen (dritte Versorgungsebene)**

Durch eine regelmäßige standardisierte Bewertung soll im Rahmen der medizinischen Betreuung der Kranken festgestellt werden, ob und, wenn ja, welche Maßnahmen im Einzelfall erforderlich sind.

Weitere Säulen einer optimierten Versorgung sind unter anderem eine medizinische Behandlung basierend auf den Empfehlungen der bestehenden S3-Leitlinien sowie eine patientenorientierte und bedarfsgerechte Information und Schulung der Betroffenen.

Die Versorgungspfade sind evidenzbasiert und interdisziplinär abgestimmt. Ihre Anwendbarkeit wird derzeit im Rahmen eines regionalen Implementierungsprojekts evaluiert.

### Forschungs- und Therapieerfolge sichern

Bei seiner Gründung vor zehn Jahren wollte sich das Kompetenznetz zusammen mit mehreren anderen bundesweiten Initiativen einer ganz konkreten Forschungsaufgabe widmen: Es galt, den Aufbau von Datenbanken zu intensivieren, in denen die unterschiedlichsten Informationen über Patienten und deren Erkrankungen gesammelt werden. Auf dieser Basis sollten unter Beachtung von Ethik und Datenschutz neue Therapien erforscht werden. Die strukturierte Kumulierung von Forschungsdaten führte zu einer erheblichen Technisierung der Analyseinstrumente und ermöglichte die Teilnahme am internationalen wissenschaftlichen Wettbewerb.

Zu Beginn der zweiten Förderphase setzten 2004 konkrete Überlegungen ein, die neu entstandenen Strukturen langfristig durch Finanzquellen außerhalb der BMBF-Förderung nachhaltig abzusichern. Um sich auch jenseits von universitären Bereichen zu formieren, wurde der Kompetenznetz Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen e.V. gegründet. Seit der ersten Versammlung am 3. September 2004 mit damals 25 Mitgliedern hat der Verein fünf Jahre später fast 300 Mitglieder in ganz Deutschland gewonnen. So ist aus einem anfangs rein wissenschaftlichen Netzwerk heute ein Verbund aus forschenden Wissenschaftlern, in Kliniken tätigen Ärzten und niedergelassenen Praxen geworden. Alle wirken (nicht zuletzt in webbasierten Foren) zusammen, um gemeinsam Projekte zu verfolgen: Die Studienplattform unterstützt die Kumulierung von Patientendaten in wissenschaftlichen Datenbanken. Die Arbeitsgruppen „Versorgung“ und „Fortbildung“ setzen Ergebnisse hieraus in der Behandlung der Patienten um. Und die Arbeitsgemeinschaft Öffentlichkeitsarbeit trägt diese vielfältigen Bemühungen des Vereins nach außen.

Über die Vorstandsebene ist der Verein mit der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e.V. als große Patientenorganisation verbunden. In 2009 ist der nächste Schritt der Vernetzung, auch korporative Firmenmitglieder aufzunehmen. Darüber hinaus wurde bereits Ende 2007 die CED Service GmbH als hundertprozentige Tochter des Vereins gegründet. Überwiegend setzt die GmbH heute Projekte im Sinne des Kompetenznetzes Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen e.V. um. Die Gewinne, die dabei erwirtschaftet werden, fließen in die Vereinsverwaltung, Unterstützung der Arbeitsgemeinschaften, Initiierung weiterer Projektideen und weitere Ziele des Vereins wie die Internet-Kommunikationsplattform.

Zu den derzeit durchgeführten Projekten zählen:

- **Die Fortbildung zur CED Fachkraft, ein Seminar für medizinisches Assistenzpersonal in CED-Zentren und -Ambulanzen, will die Versorgung von Patienten weiter**

**verbessern und im Behandlungsteam die Interaktion zwischen Fachassistenz und Arzt optimieren.**

- **Die CED Compact-Fortbildung für Ärzte ist eine Veranstaltung mit Workshop-Charakter, die sowohl die aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisse vermittelt als auch praktische Tipps für den Umgang mit Patienten gibt.**
- **Das begehbbare Darmmodell (Abbildung 2) unterstützt wirksam die Öffentlichkeitsarbeit des Kompetenznetzes wie zum Beispiel den mit der DCCV gemeinsam initiierten Crohn-und-Colitis-Tag. Das Modell eignet sich ideal für Schulen, andere Bildungseinrichtungen und medizinisch orientierte Informationstage.**
- **Mit dem Crohn-und-Colitis-Tag wurde erstmals der Versuch gemacht, bundesweit eine Reihe von Informationsveranstaltungen zu bündeln und damit eine herausragende Präsenz in der deutschen Öffentlichkeit zu erreichen. Dieser Aktionstag soll in den folgenden Jahren weiterentwickelt werden.**



Abb. 2: Begehbares Darmmodell

Die Biocrohn-Studie behandelt das Problem, dass es zur Arzneimittelsicherheit der TNF-alpha-Therapie und anderer Biologica in Deutschland nur wenige Daten gibt. Aus der zunehmenden Anwendung von Antikörpern gegen TNF-alpha ergeben sich neue Möglichkeiten, aber auch eventuell neue Nebenwirkungen. Hierzu sollen vorausschauend Daten erhoben werden.

In 2009 soll eine Studienplattform-Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) und dem Berufsverband der Niedergelassenen Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng) entworfen und durch die CED Service GmbH betreut werden.



### Kontakt:

Kompetenznetz Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen e.V.  
Klinik für Allgemeine Innere Medizin  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Arnold-Heller Straße 3  
24105 Kiel  
Tel.: +49 431 5973937  
E-Mail: [presse@kompetenznetz-ced.de](mailto:presse@kompetenznetz-ced.de)  
[www.kompetenznetz-ced.de](http://www.kompetenznetz-ced.de)  
[www.crohn-und-colitis-tag.de](http://www.crohn-und-colitis-tag.de)

# Kompetenznetz Rheuma

Nina Freimann, Sandra Wittig

**Rheuma umfasst über 100 verschiedene Krankheitsbilder. Insgesamt ist etwa jeder zehnte Deutsche von einer dieser vielfältigen Erkrankungen des Bewegungsapparates betroffen, die immer mit chronischen Schmerzen und oft mit dauerhaften Bewegungseinschränkungen verbunden sind. Allein an den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen leiden in Deutschland etwa 1,5 Millionen Menschen.**

Seit der Gründung 1999 haben sich Mitglieder und Assoziierte im Kompetenznetz Rheuma vor allem dieser großen Krankheitsgruppe gewidmet und wertvolle Beiträge geleistet, Ursachen und Verlauf von entzündlichem Rheuma zu erforschen. Durch die Initiative des Kompetenznetzes konnten Wissenschaftler und Ärzte zusammenwirken und Forschungsergebnisse schnell in die Praxis transferieren, um die Versorgung der Patienten zu verbessern. Dafür haben sich die Forscher in sechs Arbeitsbereichen organisiert:

- **„Experimentelle Rheumatologie“ für die Grundlagenforschung**
- **„Rheumatoide Arthritis“, „Spondyloarthritis“ (SpA), „Immunvaskulitiden“ für Grundlagen- und klinische Forschungsprojekte der wichtigsten entzündlich-rheumatischen Krankheitsgruppen**
- **seit 2006 „Osteoarthrosen“ zur Unterstützung der orthopädischen Rheumaforschung**
- **„Versorgungsforschung“ für die Verbesserung der Versorgungsqualität Rheumakrankter**

## Vernetzte Expertise: Patientenkohorte Spondyloarthritis

Entscheidend für die Erfolge des Forschungsnetzes war und ist die von Anfang an hervorragende horizontale und vertikale Struktur. Die enge Zusammenarbeit mit dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin sowie mit deutschlandweiten Schwerpunktkliniken und Forschergruppen fördert die Kooperation auf wissenschaftlicher Ebene.

Welches Potenzial die vernetzte Forschung hat und welche Bedeutung den Ergebnissen für die Versorgung der Patienten zukommt, zeigt die „German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC)“. Im Rahmen dieser bundesweiten Beobachtungsstudie von Patienten mit früher SpA beziehungsweise ankylosierender Spondylitis (AS) und axialer undifferenzierter Spondyloarthritis (uSpA) werden entzündlich-rheumatische Wirbelsäulenerkrankungen erforscht. Die Patientenkohorte

wurde im Jahr 2000 begonnen und umfasst heute über 750 Patienten aus mehr als 20 Zentren. Ziele der Studie sind, den Krankheitsverlauf zu beobachten, sozioökonomische Aspekte zu untersuchen sowie Faktoren zu erkennen, die ein mögliches Therapieversagen erklären können. Es werden Daten über die Krankheitsaktivität im Frühstadium unter anderem aus bildgebenden Verfahren erfasst. Die Auswertung dieser Daten bildete die Basis, weitere Projekte zu initiieren. So wurden Zytokin- (Botenstoffe, die eine wichtige Rolle bei der Steuerung der körpereigenen Abwehr spielen) und genetische Studien sowie klinische Untersuchungen mit Anti-TNF (Tumornekrosefaktor, entzündungsverstärkendes Zytokin)-Substanzen durchgeführt.

Bei der Auswertung fiel auf, dass bei beiden Beobachtungsgruppen – Patienten mit AS und mit uSpA – die Aktivität der Erkrankung im frühen Stadium sehr hoch war. Aus den Daten konnten verbesserte Kriterien abgeleitet und entwickelt werden, um eine frühe AS beziehungsweise axiale uSpA zu diagnostizieren. Dies ist ein wichtiger Fortschritt für die Patienten, denn je eher eine medikamentöse Therapie eingeleitet wird, desto weniger bleibende Schäden zieht die Erkrankung nach sich. Die detaillierte Erfassung der ersten Phasen der Erkrankung in der AS-Patientenkohorte ist weltweit einzigartig, die Ergebnisse wurden im Rahmen zahlreicher nationaler und internationaler Kongresse und Publikationen präsentiert.

Das Kompetenznetz Rheuma trug dazu bei, dass die Diagnosekriterien der Internationalen Gesellschaft für Messparameter bei SpA (Assessment in Spondyloarthritis International Society, ASAS) verfeinert wurden. Hintergrund für diese Korrekturen ist die möglichst frühe Diagnose einer Sakroiliitis (entzündliche Veränderung der unteren Wirbelsäule) als deutlicher Hinweis auf eine SpA. Denn bei der Auswertung von Daten aus bildgebenden Verfahren stellte sich heraus, dass mithilfe der Magnetresonanztomografie eine akute Sakroiliitis früh ermittelt und so eine zielgerichtete Therapie eingeleitet werden kann. Dies ist eine deutliche Verbesserung gegenüber den bisherigen Diagnoseverfahren, die sich auf das herkömmliche Röntgenbild beziehen. Beim Röntgenverfahren wird die Sakroiliitis in der Regel erst nach einigen Jahren im chronischen Zustand erkennbar.

Die erarbeiteten Kriterien führten zur Entwicklung des „Bechterew-Check“ (1). Namensgeber für diesen Online-Test ist der Morbus Bechterew, die am meisten verbreitete Krankheit im Bereich der entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen. Durch eine geschickte Abfrage von Symptomen lässt sich das Risiko ermitteln, von einer frühen AS oder einer axialen uSpA betroffen zu sein, die schließlich zu einem Morbus Bechterew führen können. Mit dem Testergebnis kann zwar ein Verdacht ermittelt werden. Dies ersetzt allerdings nicht die ärztliche Beratung und Diagnostik. Bisher wurde der

Online-Test im Raum Berlin/Brandenburg ausgewertet. Eine bundesweite Evaluierung des Projekts soll im Laufe des Jahres 2009 abgeschlossen werden.

Mit ihrer Expertise unterstützen die Forscher des Arbeitsbereichs „Spondyloarthritiden“ außerdem die Entwicklung einer Patientenleitlinie zu chronischem Rückenschmerz, die das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) voraussichtlich im Herbst 2009 herausgeben wird.

### Früher erkennen und besser behandeln mit Leitlinien

Zur Versorgungssituation von Menschen mit Rheuma gibt die rheumatologische Kerndokumentation wichtige Anhaltspunkte. In diese prospektive, deutschlandweite Datensammlung fließen Angaben von Ärzten und Patienten über die Diagnose, Therapie und das subjektive Befinden ein. Auswertungen daraus sowie intensive Diskussionen mit den Versorgungsakteuren zeigten, dass es unterschiedliche und zum Teil kontroverse Auffassungen darüber gab, wie Patienten mit früher rheumatoider Arthritis zu behandeln sind. Insbesondere schien im klinischen Alltag noch nicht verankert zu sein, dass nur eine frühzeitige und intensive medikamentöse Behandlung Langzeitschäden an den Gelenken verhindern kann.

Diesen Umstand griffen Ärzte und Wissenschaftler verschiedener Fachdisziplinen im Netzwerk auf. Im Rahmen des vom Kompetenznetz geförderten Projekts „Evidenzbasierte Medizin“ entwickelten sie eine S3-Leitlinie zum „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“. Sie enthält den aktuellen Stand der adäquaten Versorgung von Menschen mit rheumatoider Arthritis. Es handelt sich dabei um die erste Leitlinie in der deutschen Rheumatologie, die sämtliche wissenschaftlich erwiesenen diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen berücksichtigt. Bei der Erstellung wurden international anerkannte Kriterien zu Grunde gelegt, so dass die beteiligten Berufsgruppen eine gemeinsame Behandlungsstrategie abstimmen konnten. Auf Kongressen, über elektronische Verteiler sowie in Workshops und Meetings wurde die Leitlinie vorgestellt und erreichte so rheumatologisch und primärärztlich tätige Ärzte (Hausärzte, Orthopäden, hausärztliche Internisten). Damit wurde das Ziel des Kompetenznetzes Rheuma erreicht, Forschungsergebnisse möglichst schnell in die Versorgungspraxis zu tragen.

Insbesondere die Kooperation mit den Regionalen Kooperativen Rheumazentren ermöglichte einen schnellen Transfer von Wissen in die klinische Praxis. Die Rheumazentren bilden die entscheidende Verbindung zu den Patienten. Für 2007 wählten sie als Leitthema die „Frühd Diagnose rheumatischer Erkrankungen“, wobei das Wissen der Leitlinie, aber auch der SpA-Kohorte zu Grunde gelegt wurde. Die Mehrzahl der Zentren errichtete spezielle Frühd Diagnose-Sprechstunden, in denen Patienten innerhalb kurzer Zeit einen Ersttermin erhalten. Die Adressen der beteiligten Praxen wurden in eine Landkarte auf

der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) aufgenommen (2).

All diese Maßnahmen wurden unter dem Motto „Rheuma ist behandelbar“ in die Öffentlichkeit getragen. Eine ganzjährige Pressearbeit sorgte dafür, Fach- und Publikumsmedien zu informieren. Vermittelt werden sollten dabei:

- **mögliche Symptome, die auf eine Erkrankung hindeuten**
- **die Relevanz der frühen Diagnose und Behandlung**
- **Hinweise auf die Möglichkeit der Frühd Diagnose-Sprechstunden für einen schnellen Abklärungstermin beim Facharzt**



Abb. 1: Flyer zur Früherkennung und Poster zum Welt-Rheuma-Tag 2007

Der Höhepunkt der Kampagne war der Welt-Rheuma-Tag am 12. Oktober 2007 mit bundesweiten Aktionen in 25 Rheumazentren: Betroffene und Interessierte konnten sich vor Ort mit Ärzten und Betreuern austauschen. Eigens für die Kampagne entwickelte Flyer und Poster lagen zur Information bereit (Abbildung 1). In Nordrhein-Westfalen tourte der „Rheumacheck-Express“ (Abbildung 2, S. 28), ein Infobus des Rheumazentrums Rhein-Ruhr, fast zwei Monate durch die Region. Insgesamt 2600 Besucher ließen hier mittels Bluttest und Rheumacheck ihr Erkrankungsrisiko testen. Der Check entstand auf Grundlage der S3-Leitlinie und enthält spezifische Fragen, mit denen Patienten auf eine mögliche rheumatoide Arthritis hin gescreent werden. Der Fragebogen hat mittlerweile klinische Relevanz und kommt in vielen Praxen als Vorabcheck zum Einsatz.



Abb. 2: Rheumacheck-Express, Infobus des Rheumazentrums Rhein-Ruhr

Ein weiteres Highlight bei regionalen Veranstaltungen gab es in Berlin. Das Kompetenznetz Rheuma nahm an der Langen Nacht der Wissenschaften teil. Gemeinsam mit 16 weiteren Kompetenznetzen in der Medizin präsentierte es sich 2007 und 2008 mit Informationsmaterialien und Exponaten zur Früherkennung. Ort war das Deutsche Rheumaforschungszentrum, das bei der Langen Nacht jährlich circa 2000 Besucher zählt.

Welchen Erfolg diese Maßnahmen haben, wird zurzeit untersucht. Anhand von Daten aus der rheumatologischen Kerndokumentation wird inzwischen evaluiert, wie viele Patienten über die Frühdiagnose-Sprechstunden in die Behandlung kommen.

## Weiter forschen, um Auswirkungen der Krankheit zu mindern

Das Kompetenznetz Rheuma kann auf zahlreiche erfolgreiche Projekte zurückschauen. Ob die Patientenkohorte zu den Spondyloarthritis oder die rheumatologische Kerndokumentation – diese herausragenden unter vielen Beispielen zeigen, wie durch das Netzwerk wichtige Forschungsergebnisse erarbeitet und in die Versorgung zum Nutzen der Patienten eingebracht werden konnten.

Noch besteht aber kein Anlass, sich zufrieden zu geben. Denn die Fülle an Erkrankungsbildern, die noch immer ungeklärten Krankheitsursachen und nicht zuletzt die Schwere der Krankheitsfolgen machen eine intensive Forschung auch weiterhin erforderlich.

Schmerzen und Bewegungseinschränkungen, Invalidität und soziale Ausgrenzung, Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung – die Auswirkungen des entzündlichen Rheumas können gemildert werden, wenn kontinuierlich geforscht und dadurch die Behandlung verbessert werden kann. Nach wie vor sollen neue Erkenntnisse den betroffenen 1,5 Millionen Erwachsenen und 15 000 Kindern zugute kommen.

Damit dies auch nach dem Auslaufen der BMBF-Förderung möglich bleibt, wurden in den letzten Jahren bereits wichtige

Schritte unternommen: Zunächst wurden das Kompetenznetz und seine Arbeitsbereiche in der medizinischen Fachgesellschaft verankert; seit 2005 besteht das Netzwerk als Arbeitsgemeinschaft für den Bereich Forschung in der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Viele Synergien werden in dieser Gemeinschaft seither sinnvoll genutzt, sei es bei Ausschreibungen, der Abstimmung von Forschungszielen und in der Öffentlichkeitsarbeit. Viele bestehende Projekte des Kompetenznetzes können durch Zuschüsse aus der Industrie und der Unterstützung der DGRh fortgeführt werden. Dies gilt auch für die „Start-up“-Initiative – ein Programm zur Förderung von innovativen und jungen Forschungsprojekten, das vom Kompetenznetz koordiniert wird.

Im Rahmen des bestehenden Netzwerks werden zurzeit neue Projekte geplant und Drittmittel beantragt. Dies betrifft interdisziplinäre Bereiche wie die Osteoimmunologie, dafür wurde bei der DFG ein Schwerpunktprogramm beantragt.

Die im November 2008 gemeinsam von der DGRh und der Deutschen Rheuma-Liga (Patientenselbsthilfe) gegründete Rheumastiftung wird darüber hinaus Forschungsgelder einwerben. So soll Wissenschaft weiterhin unterstützt werden, um Rheuma eines Tages heilbar zu machen.



## Kontakt:

Kompetenznetz Rheuma  
DGRh Geschäftsstelle  
Luisenstraße 41  
10117 Berlin  
Tel.: +49 30 24048470  
Fax: +49 30 24048479  
E-Mail: [info@dgrh.de](mailto:info@dgrh.de)  
[www.dgrh.de/kompetenznetzrheuma.html](http://www.dgrh.de/kompetenznetzrheuma.html)

## Literatur

- (1) [www.rheumatologie-berlin.de/ers/form1/](http://www.rheumatologie-berlin.de/ers/form1/)
- (2) [www.dgrh.de/rheumalandkarte.html](http://www.dgrh.de/rheumalandkarte.html)

# Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien

Petra Schrotz-King

**Jährlich erkranken 12 000 Menschen in Deutschland an Leukämie – darunter 600 Kinder. Bei Leukämien handelt es sich um lebensbedrohliche, oft tödliche Erkrankungen, deren Behandlung den Einsatz erheblicher Ressourcen und Fachkenntnisse erfordert. Wichtige Erkenntnisse über die Entstehung und Behandlung von Tumoren im Allgemeinen wurden an Leukämien erforscht. Durch die Förderung von Grundlagenforschung und klinischen Studien können heute auf der Basis neuester Erkenntnisse bis zu 80 Prozent der kindlichen Leukämien geheilt werden. Besonders erfolgreich ist zurzeit die Forschung bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Die Lebenserwartung bei Erwachsenen hat sich seit der Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) als Behandlungsprinzip im Jahr 2001 von 2,5 auf 25 Jahre erhöht. Tyrosinkinase-Inhibitoren sind auch über Leukämien hinaus von Bedeutung. Die Behandlung mit TKIs zeigt zum Beispiel bei den gastrointestinalen Tumoren, die als solide Tumore einer komplett anderen Tumorentität angehören, ebenfalls Wirkung. Leukämien haben somit Modellcharakter für die Behandlung anderer Tumorerkrankungen. Durch die Bündelung von Forschungsaktivitäten und interdisziplinärer Zusammenarbeit im Netzwerk haben heute Patienten mit Leukämie in Deutschland und Europa größere Überlebenschancen.**

## Europäische Integration der Leukämieforschung

Seit seiner Gründung im Jahr 1999 strukturiert das Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien (KNL) wesentliche Aktivitäten in der Leukämiebehandlung und -forschung in Deutschland und unterstützt den Transfer wissenschaftlichen Fortschritt. Zum KNL gehören die führenden Studiengruppen auf dem Gebiet der Leukämieerkrankungen sowie ihre interdisziplinären Partner in Diagnostik, Therapieforschung und Biometrie. Die verschiedenen Leukämieentitäten sind im Folgenden aufgeführt:

- **Chronische Myeloische Leukämie (CML)**
- **Akute Myeloische Leukämie (AML)**
- **Akute Lymphatische Leukämie (ALL)**
- **Myelodysplastisches Syndrom (MDS)**
- **Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE)**

Bereits 1992 erfolgte der Zusammenschluss der deutschen, der italienischen und weiterer europäischer Studiengruppen für chronische myeloische Leukämie (CML-Studiengruppen) zu einer gesamt Europäischen Vereinigung (European Investigators on CML (EI-CML)). Die Vernetzung der verschiedenen deutschen Leukämieentitäten 1999 im Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien, gefördert durch das BMBF legte

die Grundlage zur engeren Zusammenarbeit aller Leukämieentitäten untereinander. Im Jahre 2002 integrierten sich Ärzte und Forschergruppen des Deutschen Kompetenznetzes in das Europäische Leukämienetz (ELN). Durch Fördergelder der Europäischen Union wurde es möglich, bis heute 161 Zentren in 32 EU-Ländern zu vereinen (Abbildung 1). Die erfolgreiche Zusammenarbeit im deutschen Kompetenznetz wurde zum Wegbereiter der Koordination in Europa.



Abb. 1: Das europäische Leukämienetz 2009

ELN-Mitglieder arbeiten außerdem mit Experten in Australien, Nordamerika und Japan zusammen, um die medizinischen Arbeitsbereiche auch außerhalb des Netzwerkes über aktuelle und kritische Berichte zu Therapieoptionen und neuen Behandlungsmöglichkeiten zu informieren. Um die Umsetzung dieser Empfehlungen in die klinische Praxis zu ermöglichen, fördert das ELN nationale und internationale Studien, europäische Register und Fortbildungsveranstaltungen (spread of excellence).

Somit wird die größtmögliche Zahl an Patienten in kontrollierten, prospektiven Studien erfasst, dokumentiert und behandelt. Daraus resultieren neben einer verbesserten Versorgung der Patienten einheitliche Standards und Richtlinien zu Diagnostik, Studiendurchführung, -auswertung und Therapie. Außerdem wird die Vergleichbarkeit verschiedener Studien untereinander ermöglicht und eine gezielte und zuverlässige Weiterleitung von Forschungsergebnissen in die Patientenversorgung gewährleistet.

## Verbesserung der Versorgung

Das KNL hat weitreichende Erfolge erzielt, die Fortschritte bei allen Leukämieerkrankungen sind weiterhin ein Motor der

europäischen integrierten Leukämieforschung:

- **Chronische Myeloische Leukämie (CML)**

Bei der Erstellung europäischer Richtlinien zur CML-Therapie (CML-Recommendations) war das deutsche Kompetenznetz führend.

Die noch rekrutierende CML IV Studie (2002–2012) zeigt bereits für alle Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 92 Prozent, die bisher beste publizierte 5-Jahres-Überlebensrate bei einer Patientengruppe dieser Größenordnung. Die geschätzte Lebenserwartung bei CML beträgt mittlerweile 25 Jahre.

- **Akute Lymphatische Leukämie (ALL)**

Bei der ALL und der Philadelphia-Chromosom-positiven ALL (Ph+ pos. ALL) wurden neu entwickelte Substanzen frühzeitig für die Therapie zugänglich gemacht, darunter Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDACi), Tyrosinkinase-Inhibitoren (zum Beispiel Imatinib) und Antikörper (zum Beispiel Rituximab).

- **Akute Myeloische Leukämie (AML)**

Deutsche KNL-Studiengruppen nahmen eine führende Rolle bei der Erarbeitung europäischer AML-Guidelines ein, da sie bei der AML im Bereich Zytogenetik und molekulare Marker die Diagnostik verbessern konnten.

- **Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE)**

Der Bereich CMPE zeigt Erfolge bei Studien zur Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) und Interferon, in der molekularen Diagnostik und bei der Einrichtung eines CMPE Patientenregisters.

- **Myelodysplastisches Syndrom (MDS)**

Für MDS wurde ein Patientenregister etabliert. Mit Hilfe dieser Daten konnten wichtige international anerkannte Beiträge zur Neuberechnung einer Werteskala geleistet werden, anhand derer bei Diagnosestellung verschiedene Patientenrisikogruppen unterschieden werden können.

Insgesamt wurden innerhalb der vergangenen fünf Jahre mehr als 1000 wissenschaftliche Publikationen in nationalen und internationalen Zeitschriften veröffentlicht.

### Netzwerkstruktur als Erfolgsbasis

Nur der rasche und zuverlässige Transfer von Forschungsergebnissen in die Patientenversorgung kann eine optimale Therapie und Versorgung von Patienten gewährleisten. Das Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien ermöglicht diese vertikale Vernetzung durch die Koordination von klinischen Studien, interdisziplinären Projekten, Veranstaltungen zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Forschung und der Patientenversorgung, Weiterbildungsaktivitäten sowie durch die Veröffentlichung von Rundbriefen zu Wissenschaft und Therapie auf dem Gebiet der Leukämien. Die Integration

verschiedener Arbeitsbereiche und Aufgaben ist auf sechs verschiedene Arbeits-Plattformen (Abbildung 2) verteilt. Diese bestehen aus den Bereichen: Kommunikation, Integration und Management (P1), Information (P2), Informationstechnologie/IT (P3), Klinische Studien (P4), Diagnostik (P5) und Therapieforschung (P6).

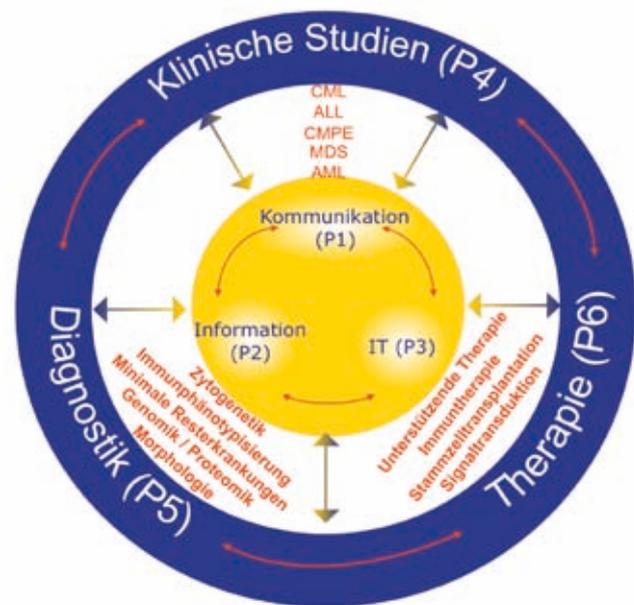


Abb. 2: Die aktuelle Struktur des Kompetenznetzes Akute und chronische Leukämien mit den einzelnen Plattformen (P1-P6)

Besonderes Augenmerk verdient die Informations-Plattform (P2). Sie bietet zielgruppenorientiert Informationen zu Leukämien, klinischen Studien und interdisziplinären Forschungsprojekten an. Das Internetportal des KNL (1) dient hierbei als Mediator. Es beinhaltet zum Beispiel das Deutsche und Europäische Leukämie-Studienregister (DLSR/ELSR) mit 140 deutschen Leukämie-Studien, darunter mehr als 60 aktive Studien. Studienprotokolle sind dort entsprechend Krankheitsentität, Prognose, Altersgruppen und Krankheitsstadien geordnet. Zusätzlich werden Richtlinien und standardisierte Arbeitsanleitungen (SOPs) für die Studieninfrastruktur zur Verfügung gestellt. Eine spezielle Seite für Patienten liefert gezielt Information zu den häufigsten Fragen, zu Diagnose und Therapie und vermittelt Ansprechpartner und Patientenberatung.

Eine Qualitätssicherung der Internetseite wird durch das HON-Siegel (2) sowie das Qualitäts-Afgis-Siegel (3) demonstriert. Beide zeichnen qualitativ hochwertige und transparente Gesundheitsinformationsangebote im Internet aus. Eine qualitativ hochwertige, informative und gut besuchte Internetseite ist für ein Netzwerk von großer Bedeutung und schafft Vertrauen.

Die Bereiche Klinische Studien, Diagnostik und Therapieforschung (P4-P6) haben durch die Beteiligung aller großen Leukämiestudiengruppen und der interdisziplinären Zentren bereits mehr als 10 000 Leukämiepatienten erreicht. Bei der

CML hat sich die prognostizierte Überlebenszeit der Patienten in Deutschland im Förderzeitraum verzehnfacht.

Auch die jüngsten Projekte des Kompetenznetzes Leukämie im Bereich Fertilität und Lebensqualität stehen für patientenorientierte Forschung. Das Deutsche Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Chemo- und Strahlentherapie (FertiPROTEKT) untersucht die Fertilitätserhaltung bei Leukämiepatienten. Die Angst vor dem Verlust der Fertilität belastet viele weibliche und männliche Krebspatienten über die lebensbedrohliche Diagnose hinaus erheblich. Um Ärzten praxisnahe Informationen zu Möglichkeiten der prä- und posttherapeutischen Fertilitätserhaltung zu liefern, wurde eine neue Kooperation mit FertiPROTEKT aufgebaut. Ein ausführliches Informationsblatt zum Thema Fertilität wurde erarbeitet. Ein weiteres Projekt, die Gründung der AG Lebensqualität und Spätfolgen, hat unter anderem die Zielsetzung, die Erarbeitung von Nachsorgeprogrammen sicherzustellen.

Das Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien hat sich in den vergangenen zehn Jahren als hochrangiger Ansprechpartner für Ärzte zu laufenden Studien, Diagnostik und Therapie bewährt und ist fester Bestandteil und Informationsquelle für Patienten und deren Angehörige, mit Fragen zu Erkrankungen, neuen Therapiemöglichkeiten und Studien.

### Integration der Leukämieforschung

Das Kompetenznetz Leukämie hat bereits früh begonnen, langfristige Existenzgrundlagen zu schaffen. Neben der Zusammenarbeit mit dem Europäischen Leukämienetz wurden weitere vielseitige Initiativen gegründet und zahlreiche Kooperationen geschlossen. Hierzu gehört auch die Gründung einer rechtlichen Institution, die Einwerbung von nationalen und internationalen Fördergeldern, Kooperationen mit anderen Kompetenznetzen und Public-Private-Partnerships mit der Industrie. Wichtig hierbei ist die Integration der Leukämieforschung durch nationale und internationale Vernetzung aller Beteiligten und das Einbeziehen der Öffentlichkeit durch gezielte Weitergabe von Information an alle Interessengruppen, wie zum Beispiel Ärzte, Patienten und Angehörige.

- **Stiftung Leukämie: Bereits 2001 gründeten die Initiatoren des KNL gemeinsam mit der Deutschen Knochenmarkspenderdatei (DKMS) die gemeinnützige Stiftung Leukämie (4). Mit ihrer Hilfe soll das Netzwerk weiter finanziert und seine Arbeit sichergestellt werden. Zweck der Stiftung ist die Förderung der medizinischen Wissenschaft und Forschung auf dem Gebiet der akuten und chronischen Leukämien. Dieser wird verwirklicht, indem Mittel für Forschungsprojekte des Kompetenznetzes eingeworben und bereitgestellt werden.**
- **José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.: Das KNL wird seit dem 01. Januar 2007 auch durch die Deutsche José Carreras Stiftung gefördert. Mit der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. wurde ein Kooperationsvertrag mit**

**einer Laufzeit von drei Jahren unterschrieben. Ein Antrag für weitere drei Jahre (2010–2012) wurde eingereicht. Eine zeitlich unbegrenzte Stiftungsprofessur für Leukämieforschung von der José Carreras Stiftung ist seit dem 01. Mai 2007 an der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg besetzt.**

- **Das europäische Leukämienetz (ELN): 2002 wurde das Europäische Leukämienetz (ELN) gegründet und seit 2004 innerhalb des 6. Rahmenprogramms der EU gefördert. Das ELN besteht aus über 1000 Forschern und Ärzten aus 28 Ländern und umfasst auch Mitglieder der deutschen Studien- und Forschergruppen des KNL. Die Integration führender Leukämiestudiengruppen und ihrer interdisziplinären Partner stärkt die wissenschaftlichen und technologischen Leistungen innerhalb des KNL.**
- **European Treatment and Outcome Study (EUTOS): Die Universität Heidelberg und das Unternehmen Novartis unterzeichneten am 28. Juni 2007 einen wissenschaftlichen Kooperationsvertrag zum besseren Verständnis und zur Therapie der chronischen myeloischen Leukämie. EUTOS ist damit ein Projekt zwischen einer öffentlichen Institution und der Industrie, ein Public-Private-Partnership. Vorrangiges Ziel der Studie ist der Ausbau eines Leukämieregisters. Hinzu kommen molekulares und pharmakologisches Monitoring und Verbesserung der Information über die CML (5). Auch hier sind die KNL-Studien- und Forschergruppen auf dem Gebiet der CML wesentlich vertreten.**
- **Innovation und Erfolg machen das Netzwerk attraktiv für neue Mitglieder. Die Kooperation im Netzwerk und die dadurch erreichten Synergien stellen einen Mehrwert für alle Netzwerkpartner dar.**



### Kontakt:

Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien  
Stiftung Leukämie  
III. Medizinische Universitätsklinik Mannheim  
Wiesbadener Straße 7-11  
68305 Mannheim  
Tel.: +49 621 3834234  
Fax: +49 621 3834239  
E-Mail: zentrale@kompetenznetz-leukaemie.de  
www.kompetenznetz-leukaemie.de

### Literatur

- (1) www.kompetenznetz-leukaemie.de
- (2) Health on the Net Foundation, www.hon.ch
- (3) Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem, www.afgis.de
- (4) www.stiftung-leukaemie.de
- (5) www.eutos.org/content/home

# Kompetenznetz Maligne Lymphome

Silke Hellmich, Birgit Fath, Miriam Pieper

**Lymphome sind bösartige (maligne) Neubildungen von Zellen innerhalb des lymphatischen Systems, einem wichtigen Teil des menschlichen Immunsystems. In Deutschland erkranken nach Angaben des Robert-Koch-Instituts jährlich rund 14 000 Menschen neu an einem Lymphom – das sind pro 100 000 Einwohner etwa 15 Neuerkrankungen. Die mehr als 40 verschiedenen Lymphomarten werden im Wesentlichen in zwei Hauptformen eingeteilt: die eher seltenen Hodgkin-Lymphome und die wesentlich häufigeren Non-Hodgkin-Lymphome (etwa 85 Prozent der Neuerkrankungen). Ausgehend von einer einzelnen bösartig veränderten Zelle können sich die Lymphomzellen über die Lymph- und Blutgefäße im ganzen Körper unkontrolliert vermehren. Im Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML) haben sich die elf führenden deutschen Lymphom-Studiengruppen und zahlreiche Referenzzentren für Pathologie und Strahlentherapie zusammengeschlossen.**

## Studiengruppen

Neben der Grundlagenforschung stehen vor allem klinische Studien, in denen neue diagnostische und therapeutische Verfahren erprobt werden, im Fokus der wissenschaftlichen Aktivitäten des Kompetenznetzes Maligne Lymphome. Durch ihre Studien konnten die KML-Studiengruppen dazu beitragen, die Behandlung von Patienten mit malignen Lymphomen erheblich zu verbessern:

- Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)**  
 Die Studien der DSHNHL haben wesentlich dazu geführt, dass heute weniger als die Hälfte der Patienten mit aggressiven Lymphomen an ihrer Erkrankung sterben als noch vor zehn Jahren.
- Deutsche Studiengruppe Chronische Lymphatische Leukämie (DCLLSG)**  
 Bei Patienten mit einer Chronischen Lymphatischen Leukämie haben sich in den letzten zehn Jahren die Therapieergebnisse deutlich verbessert: Die Rate vollständiger Lymphom-Rückbildungen nach einer Ersttherapie hat sich verzehnfacht, die Dauer bis zum erneuten Fortschreiten der Erkrankung hat sich verfünffacht.
- Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG)**  
 Die Prognose von Hodgkin Patienten in fortgeschrittenen Stadien hat sich mit der Entwicklung des so genannten BEACOPP-Regimes, einer Chemotherapie mit den Medikamenten Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison, durch die Studiengruppe entscheidend verbessert.
- Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG) und Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)**  
 Die Überlebenszeit für Patienten mit follikulären Lymphomen im fortgeschrittenen Stadium hat sich durch den kombinierten Einsatz einer Immuno-Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie signifikant verlängert.
- Deutsche Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome (DSGL)**  
 Nachdem die Studien der DSGL gezeigt haben, dass eine operative Therapie von Magen-Lymphomen nicht zu den erhofften Vorteilen für die Patienten führte, steht die Optimierung der medikamentösen Therapie im Fokus aktueller Studien der DSGL.
- Deutsche Studiengruppe Posttransplantationslymphome (DPTLDSG)**  
 Für Patienten, die in Folge einer Organtransplantation an einem Lymphom erkranken, konnte die DPTLDSG in Kooperation mit anderen europäischen Forschungsgruppen einen neuen Behandlungsstandard schaffen und die Versorgung der Patienten mit dieser seltenen Erkrankung in den vergangenen zehn Jahren erheblich verbessern.
- Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und German Myeloma Multicenter Group (GMMG)**  
 Zur Verbesserung der Krankheitskontrolle und der Langzeitergebnisse bei Patienten mit Multiplen Myelomen werden kontinuierlich neue, hocheffektive Substanzen in die Hochdosis-therapie aufgenommen und in einer weltweit einmaligen Studie die Stammzelltransplantation von nicht-verwandten Spendern erprobt.
- Deutsche Studiengruppe Primäre ZNS-Lymphome (G-PCNSL-SG)**  
 Für Patienten mit Lymphomen des zentralen Nervensystems (PCNSL) wurden in der weltweit größten multizentrischen Phase IV-Studie mit über 500 Patienten Diagnosestandards, Prognosekriterien, Chemotherapie-Maßstäbe und die Rolle der Strahlentherapie definiert.

Zwei Projekte im KML tragen in besonderem Maße dazu bei, die qualitativ hochwertige Durchführung dieser überwiegend aus Mitteln öffentlicher und gemeinnütziger Einrichtungen (zum Beispiel Vereine, Stiftungen) finanzierten klinischen Studienprotokolle zu unterstützen:

- Dokumentationsunterstützung**  
 Damit möglichst viele, auch nicht-universitäre Kliniken und Schwerpunktpraxen mit ihren Patienten an klinischen Studien teilnehmen können, hat das Kompetenznetz im Jahr

2001 mit BMBF-Fördermitteln das Dokumentationsprojekt initiiert. Im Rahmen dieses sehr wichtigen und erfolgreichen Projekts unterstützen Reisedokumentare die Studienzentren vor Ort bei der aufwendigen Studiendokumentation. Bundesweit nehmen derzeit etwa 75 Studienzentren die Dokumentations- und Studienassistenten des KML in Anspruch. Die Dokumentationen werden zum Beispiel von den Studiengruppen angefordert, da für die Analyse der Diagnosedaten, beziehungsweise der Daten zu Therapieempfehlungen, qualitativ hochwertige und validierte Datensätze benötigt werden. In Folge des stetig steigenden Bedarfs wird dieses Projekt seit 2006 außerdem durch die Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. und durch Industriemittel gefördert.



● Dokumentare in Voll- und Teilzeit an acht Standorten  
● Studienzentren

Abb. 1: KML-Dokumentationsunterstützung: Studienzentren und Standorte der Dokumentare

● **Referenzpathologie**

Nur sichere Diagnosen ermöglichen optimale Therapien – doch die Diagnose der Lymphome ist für wenig erfahrene Pathologen oft schwierig und kann zu behandlungsrelevanten Fehleinschätzungen führen. Auch für die klinischen Therapieoptimierungs-Studien (TOS) des KML ist eine gesicherte Diagnose die Grundvoraussetzung, um Lymphompatienten die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen. Deshalb werden die Gewebeproben der Studienpatienten zur Zweitbegutachtung und/oder Diagnoseabsicherung in pathologische Institute geschickt, die über langjährige Erfahrungen

auf dem Gebiet der Lymphomdiagnostik verfügen (Referenzpathologien). Dank der Förderung des BMBF konnte in den vergangenen Jahren ein EDV-basiertes Kommunikationsnetzwerk aufgebaut werden, um den komplexen Datenaustausch zwischen den Referenzpathologien und den Studienzentren im Rahmen der Therapieoptimierungs-Studien zu beschleunigen.

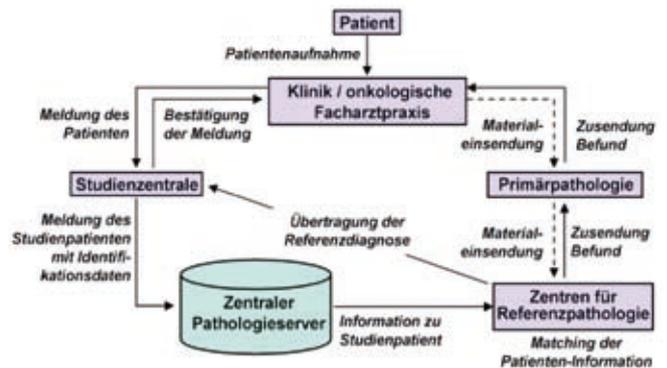


Abb. 2: Informationsabläufe in der KML-Referenzpathologie

**Integrierte Versorgung für Patienten mit malignen Lymphomen (IVML)**

Über den Anteil von Lymphom-Patienten, die in Deutschland im Rahmen von Therapieoptimierungs-Studien (TOS) behandelt werden, gibt es keine genauen Angaben. Schätzungen gehen davon aus, dass nur 50 Prozent der Hodgkin-Patienten und sogar nur zehn Prozent aller Non-Hodgkin-Patienten im Rahmen von Studien behandelt werden, obwohl die Studienteilnahme für Lymphom-Patienten von Vorteil ist. Bei allen anderen Patienten ist daher nicht bekannt, ob sie eine Behandlung erhalten, die dem aktuellen Stand der wissenschaftlich gesicherten Erkenntnisse entspricht.

Mit dem Ziel, ihren Versicherten eine qualitätsgesicherte und an ihren Krankheitsbildern ausgerichtete Therapie zu ermöglichen, haben der Verband der Ersatzkassen (vdek) mit dem Universitätsklinikum Köln, allen beteiligten KML-Studiengruppen, dem Berufsverband der niedergelassenen Onkologen (BNHO) sowie der Arbeitsgemeinschaft der Hämatologen und Onkologen an Krankenhäusern (AdHOK) 2008 einen Vertrag zur integrierten Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen (IVML) geschlossen.

Bestätigt sich während der ausführlichen Diagnostik bei Patienten der Verdacht eines malignen Lymphoms, wird den Erkrankten entsprechend ihres spezifischen Lymphomtyps und des jeweiligen Krankheitsstadiums eine geeignete Behandlung empfohlen. Dabei kann die Behandlung innerhalb oder außerhalb einer Studie erfolgen. Innerhalb der Studien werden die Patienten nach standardisierten Verfahren und hochgradig qualitätsgesichert behandelt. Wenn einzelne Patienten aufgrund

ihrer Vor- oder Begleiterkrankungen, ihres Alters oder aus anderen Gründen nicht an einer Studie teilnehmen können, entwickeln die behandelnden Ärzte individuelle Behandlungskonzepte in Rücksprache mit den Experten der KML-Studiengruppen, um auch für diese Patienten höchste Behandlungsqualität zu gewährleisten. Die fachübergreifende Behandlung durch Hämatologen, Strahlentherapeuten, diagnostische Radiologen, Pathologen und gegebenenfalls andere Fachärzte erfolgt in einem vom Versicherten frei wählbaren Behandlungszentrum (Uniklinik, Krankenhaus oder niedergelassener Onkologe), das an den Studien der KML-Studiengruppen teilnimmt und der IVML-Vereinbarung beigetreten ist.

Bislang bieten 47 Behandlungszentren im gesamten Bundesgebiet die integrierte Versorgung für Lymphom-Patienten an. Dazu zählen Universitätskliniken, nicht-universitäre Krankenhäuser und Facharztpraxen.

Die Vertragspartner erhoffen sich, dass sich durch die Standardisierung der Regelversorgung eine mittel- und langfristige Optimierung der Behandlungsergebnisse für alle Patienten erreichen lässt. Der IVML-Vertrag wurde zum 01. Januar 2009 unbefristet verlängert. Die Koordination des Gesamtprojekts liegt beim KML.

## Bestmögliche Behandlung, Betreuung und Information

Das Kompetenznetz Maligne Lymphome befindet sich am Ende seiner dritten und letzten Förderphase. Dem Förderziel entsprechend wurden insbesondere Kommunikations- und Infrastrukturmaßnahmen für die Lymphomstudien- und Forschergruppen initiiert. Einzelne, im KML gegründete Projekte sind mittlerweile eigenständig, wie zum Beispiel die Cochrane Gruppe für Hämato-Onkologische Erkrankungen (CHMG), eine von 51 Gruppen der Cochrane Collaboration, die Metaanalysen zu bestimmten Krankheitsbildern durchführen (1). Ebenso wurde das im KML initiierte Projekt hämatologisch-onkologischer Schwerpunktpraxen in der Ausgründung des Wissenschaftlichen Instituts der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (WINHO) verstetigt (2). Die in verschiedenen Teilprojekten aufgebauten Versorgungsstrukturen, wie zum Beispiel die Referenzstrahlentherapie und die Referenzpathologie, sind mittlerweile ein fester Bestandteil der im KML durchgeführten Therapieoptimierungs-Studien.

Um weitere Aktivitäten des Kompetenznetzes nach dem Ende der BMBF-Förderung fortsetzen zu können, wurde im Mai 2005 der Verein Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML e.V.) gegründet und als gemeinnützige, juristische Rechtsperson in das Vereinsregister Köln eingetragen. Die Ziele des KML e.V. sind:

- **die Voraussetzungen zur effizienten und qualitätsgerechten diagnostischen und therapeutischen Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen schaffen**

- **wissenschaftliche Erkenntnisse möglichst schnell und effektiv in die klinische Versorgung umsetzen und**
- **Maßnahmen zum klinischen Qualitätsmanagement fördern**

Damit wird der Verein verschiedene Aufgaben des bisherigen Kompetenznetzes übernehmen und insbesondere die Lymphomstudien- und Forschungsgruppen bei der qualitätsgerechten Durchführung von klinischen Studien und Forschungsprojekten unterstützen.

Zur Koordination verschiedener KML-Projekte (IVML, Dokumentationsunterstützung, Fortbildungen) und als Dienstleistungszentrum für die KML-Studiengruppen (Datenschutzkonzept, Öffentlichkeitsarbeit, Informationsportal) unterhält der KML e.V. eine Geschäftsstelle an der Universitätsklinik Köln.

Das Informationsportal informiert über alle abgeschlossenen und zukünftigen Projekte und Dienstleistungen im KML und liefert aktuelle Informationen zum Krankheitsbild Lymphome sowie zu den klinischen Studien der KML-Studiengruppen (3).



## Kontakt:

Kompetenznetz Maligne Lymphome  
Klinikum der Universität zu Köln  
Joseph-Stelzmann-Straße 9  
50924 Köln  
Tel.: +49 221 4787400  
Fax: +49 221 4787406  
E-Mail: lymphome@uk-koeln.de  
www.lymphome.de

## Literatur

- (1) [www.chmg.de](http://www.chmg.de)
- (2) [www.winho.de](http://www.winho.de)
- (3) [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)

# Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Anja Bode, Ursula Creutzig

Mit dem Ziel, Strukturen in der Pädiatrischen Onkologie zu verbessern und damit die Heilungsaussichten krebskranker Kinder zu erhöhen, entstand 1999 das Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH). Verschiedene Projekte zur Grundlagenforschung, zur klinischen Forschung und zur Entwicklung technischer Verbesserungen der elektronischen Datenverarbeitung bildeten die Kernelemente des Netzes. Von diesen Ergebnissen profitieren alle: die behandelnden Mediziner, die krebskranken Kinder und ihre Angehörigen. Von den etwa 2000 Kindern, die in Deutschland jedes Jahr neu eine Leukämie oder eine andere Krebserkrankung erleiden, können heute fast 80 Prozent geheilt werden. Dazu haben auch wichtige Ergebnisse aus der molekulargenetischen und immunologischen Forschung beigetragen.

## Nachweis minimaler Resterkrankungen

Im Projekt Minimal Residual Disease (MRD) bei Leukämien und Lymphomen geht es darum, nach durchgeführter Therapie verbliebene maligne Zellen nachzuweisen. Denn obwohl sie im Mikroskop nicht mehr nachweisbar sind, bleiben sie aktiv und weiterhin in der Lage, sich wieder zu vermehren und eine eigentlich überwundene Krebserkrankung wieder zum Ausbruch zu bringen. Das Kind erleidet dann einen Rückfall, der schwerer zu behandeln ist als die Ersterkrankung. Rund 150 der etwa 600 Kinder und Jugendlichen, die jährlich neu an Leukämie erkranken, sind davon betroffen (Abbildung 1).

Solche minimalen Resterkrankungen sind durch die Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen und Laboratorien im KPOH mit höherer Sicherheit und damit für die Therapieentscheidung effektiver nachzuweisen. So ist es heute mit Hilfe spezialisierter Diagnostik möglich, unter einer Million normaler Zellen einige wenige Leukämiezellen herauszufinden. Damit kann die Behandlung der Restleukämie oder der erneut ausbrechenden Krankheit früher, zielgerichteter und mit größerer Aussicht auf Erfolg eingesetzt werden. Für viele Patienten lässt sich heute ein leukämiespezifischer Marker ermitteln, mit dem Aussagen über das Verschwinden und das potenzielle Wiederauftauchen von Leukämiezellen gemacht werden können. Damit lässt sich auch der Erfolg des Behandlungsergebnisses zuverlässiger als in der Vergangenheit prognostizieren (1). Bei der Einführung des Monitorings der MRD in die klinische Praxis ist Deutschland führend auf dem Gebiet kindlicher Leukämien und Lymphome. Die Kriterien zur Standardisierung und Qualitätskontrolle wurden europaweit etabliert.

## Nachweis minimaler Resterkrankung

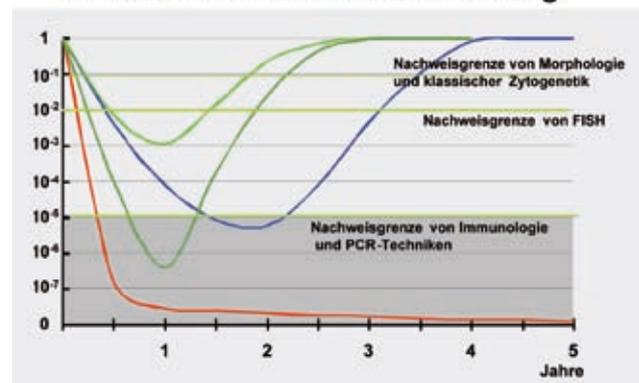


Abb. 1: Schematische Darstellung der Ab- beziehungsweise Zunahme der Leukämiezellpopulation während und nach der Therapie. Rote Kurve: optimale Abnahme und völliges Verschwinden der Leukämiezellen; hellgrüne Kurve: geringe Abnahme und schneller Rückfall; dunkelgrüne Kurve: starke Abnahme und schneller Rückfall; blaue Kurve: langsame Abnahme und später Rückfall

## Das „Nachsorgehaus“

Neue Forschungsergebnisse, neue Diagnosemöglichkeiten und neue Behandlungsformen haben in den vergangenen 20 Jahren dazu beigetragen, dass Krebs im Kindes- und Jugendalter nicht mehr einem Todesurteil gleichkommt. Schätzungen zufolge wird zukünftig etwa jeder 250. Jugendliche, der ins Berufsleben eintritt, eine Krebserkrankung überlebt haben. Erkrankung, Bestrahlung und Chemotherapie können aber belastende Spätfolgen hervorrufen: sekundäre maligne Erkrankungen, vorzeitige Herzerkrankungen, Hörstörungen oder Unfruchtbarkeit. Um die Nachsorge und die Betreuung von Langzeitüberlebenden zu verbessern, erforschen Wissenschaftler des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH) die langfristigen Nachwirkungen ebenso wie die Lebensqualität und die Lebenssituation der inzwischen erwachsenen ehemaligen Patienten.

Studien unter Einbeziehung von (Langzeit-) Überlebenden haben einen besonderen Stellenwert, denn sie belegen den Erfolg der Therapieoptimierung während der vergangenen 30 Jahre. Jedes Kind und jeder Jugendliche mit einer onkologischen Erkrankung erhält heute unabhängig vom Wohnort eine standardisierte medizinische Versorgung – von der Diagnose bis zur Langzeitnachbeobachtung.

Innerhalb des KPOH-Projekts wurde ein Basisinstrumentarium entwickelt, um systematisch die Spätfolgen und die Lebensqualität beschreiben zu können. Die ehemaligen Patienten erhalten einen Fragebogen, der neben medizinischen Angaben eine Einschätzung ihrer Lebenssituation und Lebensqualität enthält.

Inzwischen ist eine übergeordnete Struktur entstanden, die die Aufgaben zur Langzeit-Nachbeobachtung, Langzeit-Nachsorge und Spätfolgenerhebung innerhalb der pädiatrischen Onkologie übernommen hat. Im „Nachsorgehaus“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) haben sich die Arbeitsgruppen (AG) Late Effects Surveillance System (LESS) und Lebensqualität sowie das Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen (RISK) und das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) zusammengeschlossen (Abbildung 2). Ebenso werden Ergebnisse zur Spätfolgenerhebung aus den Therapieoptimierungs-Studien, zum Beispiel Morbus Hodgkin, einbezogen. Während LESS die mit Chemotherapie assoziierten Spätfolgen erfasst, erforscht RISK die Veränderungen nach Strahlentherapie. Die AG Lebensqualität erhebt Informationen zur Lebenssituation und Lebensqualität. Das Kinderkrebsregister hält die Kontakte zu den ehemaligen Patienten und erfasst Informationen zu Sekundärmalignomen (KPOH Projekt).

Diese studienübergreifenden Einrichtungen werden ihre aktuellen Forschungsergebnisse in Zukunft regelmäßig den Kliniken und Studienzentralen melden, und zwar auch im Sinne eines patientenorientierten Warnsystems. Einzelne Forschungsprojekte, die sich mit Langzeit-Nachbeobachtung, Langzeit-Nachsorge und Spätfolgenerhebung innerhalb der Pädiatrischen Onkologie befassen, werden zukünftig von der Leitgruppe Spätfolgen und Langzeitnachsorge begutachtet und auch auf ihre Förderwürdigkeit hin geprüft.



Abb. 2: Das Langzeitnachsorgehaus der GPOH/KPOH

## Perspektiven der Verstärkung

Durch das Forschungsnetzwerk KPOH ist es in den vergangenen zehn Jahren gelungen, die Zusammenarbeit zwischen Kliniken und Forschungsinstituten zu intensivieren und

effektiver zu gestalten. Hierfür entwickelte das KPOH Dienstleistungen für Studienzentralen, Studienmitarbeiter, Patienten und Angehörige, behandelnde Ärzte und pädiatrisch onkologische Zentren. Diese Leistungen haben dazu beigetragen, die Qualität der Behandlungsergebnisse krebskranker Kinder zu sichern und zu verbessern.

Seit 2000 wurden die Studien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) durch die Arbeitsgruppe Studienunterstützung zentral vom KPOH unterstützt. Zu den Dienstleistungen für die Studienzentralen der GPOH gehörten individuelle Beratungen und aktive Unterstützung bei der Studienvorbereitung. Mit dem Qualitätshaus wurde ein Verfahrenskatalog zur Qualitätssicherung bei der Studienvorbereitung und -durchführung erstellt (Abbildung 3). Dazu gehören auch das Masterprotokoll, das heißt die Grundvorlage, die jede Klinik ihren speziellen Erfordernissen entsprechend adaptiert, und verbindliche Handlungsanweisungen für Mitarbeiter einer Studie, die Standard Operating Procedures (SOPs). Für Dokumentierende und Studienmitarbeiter wurden Schulungen angeboten.

Die Schulungen und der Aufbau eines zentralen Datenmanagements der GPOH werden künftig von der Deutschen Kinderkrebsstiftung unterstützt.

Eine spezielle Serviceleistung für die klinischen Studien war der Einsatz von Forschungs- und Studienassistenten (FSA): Seit April 2000 wurden 27 FSA in kideronkologischen Kliniken eingesetzt – koordiniert, geschult und betreut vom Kompetenznetz. Die termingerechte Dokumentation der Patientendaten für die Therapieoptimierungs-Studien (TOS) der GPOH, deren Begleitstudien sowie weiterer Studien standen im Mittelpunkt dieser Maßnahme. Dazu gehörte die fachgerechte telefonische, schriftliche und elektronische Kommunikation zwischen Kliniken, Studienzentralen, Laboratorien und dem Deutschen Kinderkrebsregister über Material-, Befund- oder Dokumentationsfragen. Durch die FSA wurde langfristig eine Qualitätssicherung und -verbesserung der Studieninfrastruktur in den beteiligten Kliniken erreicht.

Um die weitere Unterstützung durch Forschungs- und Studienassistenten auch nach Abschluss des KPOH sicherzustellen, sind mit der Deutschen Krebshilfe und der Deutschen Kinderkrebsstiftung Fallpauschalen für die dezentrale Dokumentation der von diesen Stiftungen geförderten Studien vereinbart worden.

Das Kompetenznetz unterstützte auch Bestrebungen, krebskranke Kinder nur in qualifizierten Pädiatrisch-Hämatologisch-Onkologischen-Zentren zu behandeln. Es galt, die qualitätsgesicherte Behandlung von Tumorerkrankungen im Kindesalter zu verbessern und auf eine neue gesetzliche Basis zu stellen. Einen entsprechenden Beschluss führte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Jahr 2006 herbei. Im G-BA legen die Selbstverwaltungen der Ärzte, Krankenhäuser und Krankenkassen unter anderem gemeinsam fest, welche

medizinischen Leistungen von den Gesetzlichen Krankenversicherungen erstattet werden. Das Gremium beschloss die Kriterien zur Strukturqualität dieser Zentren, nicht zuletzt aufgrund der vom KPOH vorgeschlagenen Merkmale.

Zum einen werden klare personelle und fachliche Anforderungen an die Zentren definiert, zum anderen wird – durch das KPOH initiiert – die Teilnahme an den Therapieoptimierungsstudien verbindlich gemacht.

Nach Inkrafttreten des G-BA-Beschlusses waren die Gremien der Kostenträger bereit, die Umsetzung dieser Maßnahmen finanziell abzusichern. Inzwischen sind die Referenzeinrichtungen der Studien der GPOH ausreichend finanziert.

Die Förderung des KPOH wird Mitte dieses Jahres beendet. Einzelne Kernprojekte wie der Aufbau eines zentralen Datenmanagements und der Betrieb eines Informationsportals werden weiter geführt: die Verstetigung dieser Aufgabenbereiche ist ein Erfolg des KPOH.



**Kontakt:**

Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie  
 Charité – Universitätsmedizin Berlin  
 Campus Virchow-Klinikum  
 Augustenburger Platz 1  
 13353 Berlin  
 Tel.: +49 30 450566847  
 Fax: +49 30 450566906  
 E-mail: anja.bode@charite.de  
 www.kinderkrebsinfo.de

**Literatur**

(1) Campana D., Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Hematology*. 46(1): 100-06

**Qualitätshaus GPOH-Studien**

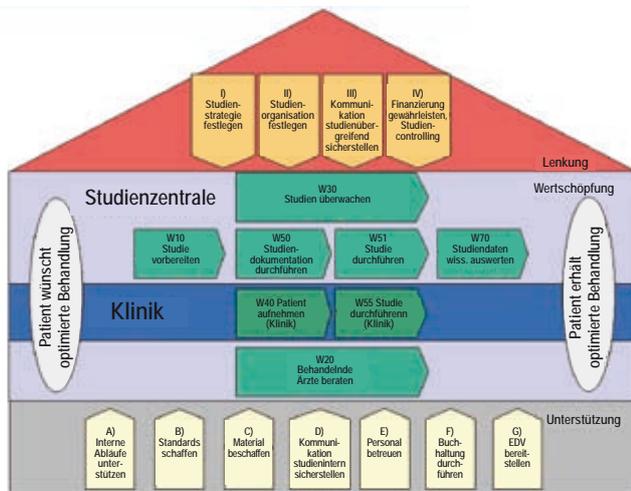


Abb. 3: Qualitätssicherung bei der Studienvorbereitung und -durchführung.

# Kompetenznetz Ambulant erworbene Pneumonie

Grit Barten, Hartwig Schütte

**Die ambulant erworbene Pneumonie (CAP = Community Acquired Pneumonia) gilt als eine der weltweit bedeutendsten Infektionserkrankungen. Sie ist mit einem hohen Sterblichkeitsrisiko behaftet. Allein in Deutschland erkranken rund 680 000 Menschen pro Jahr an CAP, von denen ein erheblicher Anteil im Krankenhaus behandelt werden muss. Trotz der medizinischen und gesundheitsökonomischen Bedeutung dieser Erkrankung fehlten in Deutschland zuverlässige Daten zum Erregerspektrum, zur Resistenzsituation der Erreger und zum Verlauf. Deshalb hat das BMBF das Kompetenznetz Ambulant erworbene Pneumonie (CAPNETZ) initiiert. Aus dem CAPNETZ sind seit 2004 über 110 Publikationen zu grundlagenwissenschaftlichen, epidemiologischen, mikrobiologischen und klinischen Aspekten der CAP hervorgegangen.**

## Krankheitsschwere, Risikoabschätzung und Therapieplanung

Um Pneumonie-Patienten optimal versorgen und behandeln zu können, müssen Erkrankungsschwere und Prognose präzise abgeschätzt werden. Die Analyse von CAPNETZ-Patienten zeigte, dass mit einfachen Punkteskalen (CRB-65-, bzw. CURB-Index) die Schwere der Pneumonie und das Sterberisiko gut vorhersagbar sind. Der CRB-65-Index basiert auf den vier klinischen Variablen: Verwirrtheit (confusion), Atemfrequenz (respiratory rate), Blutdruck (blood pressure) und Alter ( $\geq 65$ ). Der CURB-Index erfasst anstelle des Alters den Laborwert Harnstoff-N (Urea-N) im Blutserum. Während der CURB-Index in der Regel nur in der Notaufnahme eines Krankenhauses zeitnah bestimmt werden kann, kann der gleichwertige CRB-65-Index problemlos bereits in der Arztpraxis verwendet werden (1). Patienten mit niedrigem Risiko (CRB-65/CURB = 0) sind meistens ambulant behandelbar. Ab CRB-65/CURB = 1 sollte unter Einbeziehung weiterer Risikofaktoren die stationäre Aufnahme erwogen werden. Ein Index  $\geq 2$  stellt oft bereits ein Kriterium für eine intensivierete Überwachung dar.

Im klinischen Alltag werden häufig der Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) und die Leukozytenzahl genutzt, um die Schwere der Erkrankung zu ermitteln. CAPNETZ konnte allerdings in einer Untersuchung von knapp 2000 Patienten zeigen, dass beide Marker sowohl zur Risikoabschätzung als auch zur Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Infektion nicht geeignet sind. Dagegen erwies sich der Biomarker Procalcitonin III (PCT III) verglichen mit dem CRP und der Leukozytenzahl als deutlich aussagefähiger (2). PCT III korreliert in der Akutphase der Pneumonie offensichtlich mit der Schwere der Erkrankung; der Vorhersagewert ist mit dem CRB-65 vergleichbar. Die Kombination des Biomarkers PCT III mit dem CRB-65

Index verbesserte die Sicherheit der Vorhersage nochmals. PCT III war zudem bei klassischen bakteriellen Infektionen wie der Pneumokokkeninfektion deutlich stärker erhöht als bei Infektionen mit atypischen Erregern (*M. pneumoniae* oder *C. pneumoniae*). Bei Virusinfektionen kam es hingegen zu keinem PCT III-Anstieg.

Darüber hinaus wurden zwei weitere Biomarker auf ihren prognostischen Wert untersucht: Vorstufen des Atrialen Natriuretischen Peptids (pro-ANP) und des Vasopressins (pro-Vasopressin). Beide Marker korrelierten eng mit dem Sterblichkeitsrisiko. Interessanterweise zeigte sich anders als beim PCT III (das ausschließlich in der Akutphase der Pneumonie prognostisch aussagekräftig war) bei pro-ANP und pro-Vasopressin auch ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Marker bei Diagnosestellung der Pneumonie und der Langzeitsterblichkeit (nach sechs Monaten) (3).

Für die stationäre Therapie von Patienten mit CAP wird eine Kombinationstherapie aus einem  $\beta$ -Lactam- und einem Makrolid-Antibiotikum empfohlen. Die Überlegenheit gegenüber einer  $\beta$ -Lactam-Monotherapie ist allerdings bislang nicht gesichert. Das CAPNETZ hat hierzu retrospektiv Daten von 1854 Patienten mit Pneumonie analysiert. CRB-65, Tumorerkrankungen, Alter sowie Aufenthalt in Alten- und Pflegeheimen vor Beginn der Pneumonieepisode konnten als unabhängige Prädiktoren für das Sterblichkeitsrisiko bestätigt werden. Es zeigte sich, dass die Kombinationstherapie das 14-Tages-Sterblichkeitsrisiko von Patienten mit CRB-65  $\geq 2$  deutlich reduzieren konnte. Für die 30-Tages-Mortalität konnte dies hingegen nicht gezeigt werden. Patienten mit CRB-65  $\leq 1$  wiesen eine niedrige Mortalität auf, die von einer Kombinationstherapie nicht beeinflusst wurde. Das allgemeine Risiko eines Therapieversagens war sowohl nach 14 als auch nach 30 Tagen niedriger in der Patientengruppe, die mit einer Kombinationstherapie behandelt worden war (4).

## Leitlinien – ein Meilenstein für die Verbesserung der Versorgung

Das CAPNETZ verbindet klinische, mikrobiologische und Grundlagenforschungsaspekte, um neue Erkenntnisse zur Krankheitsentstehung, insbesondere zur Interaktion zwischen Erreger und Wirt zu gewinnen. Dem Netz gelang es, einen besseren Einblick in die spezifisch deutschen Verhältnisse in der Epidemiologie und der Versorgungsrealität zu erhalten. Zu diesem Zweck arbeiten im CAPNETZ deutschlandweit mehr als 500 Ärzte zusammen, bis Anfang 2009 konnten so über 7500 Patienten erfasst werden. Etwa ein Drittel dieser Patienten befand sich in ambulanter Behandlung, etwa zwei Drittel wurden stationär aufgenommen. CAPNETZ verfügt damit über die

weltweit umfangreichste Datenbank zur ambulant erworbenen Pneumonie.

Die Veröffentlichung der S3-Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie im Jahr 2005, bei deren Erstellung CAPNETZ maßgeblich mitgewirkt hat, stellt einen Meilenstein für die Verbesserung der Versorgung von Patienten in Deutschland dar. Diese Leitlinie besitzt den höchstmöglichen Evidenzgrad und wird durch alle betreffenden ärztlichen Fachgesellschaften mitgetragen. Sie wird regelmäßig überarbeitet, um die Empfehlungen dem aktuellen Stand der Diagnostik und Therapie sowie der Erregerepidemiologie und Resistenzsituation anzupassen. Die nächste Version wird im Jahr 2009 erscheinen.

In die Leitlinie sind wesentliche Erkenntnisse der epidemiologischen CAPNETZ-Forschung eingegangen. Somit können Risikopatienten anhand des CRB-65-Index schneller identifiziert sowie weitere diagnostische Standards und Therapiestrategien verbessert werden, unter anderem auch auf der Basis des erstmals für Deutschland ermittelten spezifischen Erregerspektrums der CAP.

### CAP-Erregerspektrum (2006)

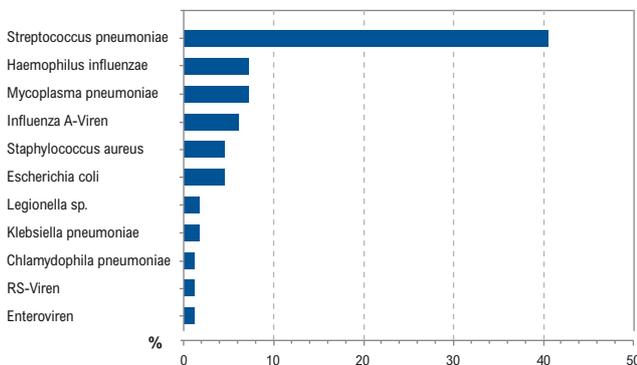


Abb. 1: Erregerspektrum aus respiratorischen Proben oder positiven Blutkulturen, die nach definierten Qualitätskriterien untersucht wurden. In die Studie waren bis zu diesem Zeitpunkt rund 5400 Patienten eingeschlossen.

Die Leitlinie ist in mehreren Fachorganen publiziert und inzwischen weit verbreitet. Klinisch tätigen Ärzten steht hiermit eine klare Handlungsanleitung für die Behandlung der CAP zur Verfügung.

Gefördert durch die Bundesärztekammer entstand im CAPNETZ zudem eine Studie zu Implementierungsstrategien der S3-Leitlinie. Danach konnte der Anteil leitliniengerecht behandelter Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe durch aktive Umsetzungsmaßnahmen – wie Poster, elektronische und Kitteltaschen-Version der Leitlinie, wiederholte Rückmeldungen – erhöht werden. Die Maßnahmen führten zu weniger Krankenhauseinweisungen und zu einer deutlich zielgerichteteren Antibiotikatherapie. Dies zeigte eindrucksvoll,

dass Implementierungsmaßnahmen sinnvoll sind – vor allem dann, wenn sie durch zum Beispiel webbasierte Entscheidungshilfen begleitet werden. Durch eine flächendeckende Leitlinien-Implementierung können die immer noch bestehenden Defizite in der Behandlung von CAP-Patienten weiter vermindert werden (5).

### Von öffentlicher Förderung zur gemeinnützigen CAPNETZ STIFTUNG

Ein wichtiges Ziel der BMBF-Fördermaßnahmen war es, die Kompetenznetze in die Lage zu versetzen, nach der zeitlich begrenzten Bundesförderung in eine selbsttragende Struktur überzugehen. Deshalb wurde am 07. Dezember 2007 die selbstständige CAPNETZ STIFTUNG gegründet. Sie bindet die bisherigen universitären Zentren als Mitstifter ein: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Hochschule Hannover und Universität Ulm sind die tragenden Säulen der CAPNETZ STIFTUNG. Die universitären Zentren haben alle Rechte an die Stiftung übertragen, so dass diese voll handlungsfähig ist.

Zweck der Stiftung ist die Förderung wissenschaftlicher Arbeit über „Ambulant erworbene Pneumonie“. Dazu gehören Grundlagenforschung, mikrobiologische Forschung und klinische Studien (Präventions-, Impf-, Diagnose- und Therapiestudien). Die Stiftung soll außerdem dazu beitragen, die Zusammenarbeit zwischen den führenden Forschungseinrichtungen in Deutschland zu verstärken, den Wissenstransfer aus der Forschung in die Praxis zu beschleunigen und den Kenntnisstand der Bevölkerung zu verbessern.

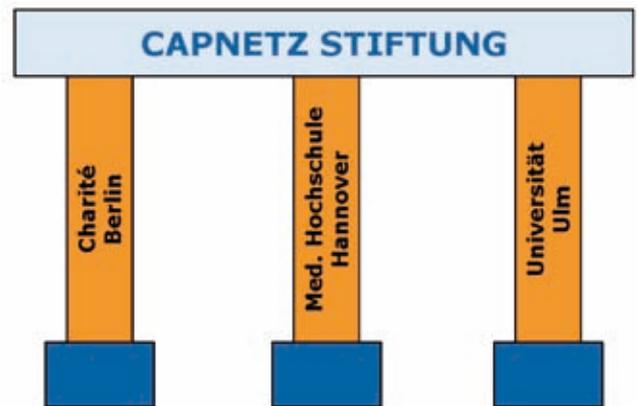


Abb. 2: Die Säulen der CAPNETZ Stiftung

Die CAPNETZ STIFTUNG ist somit in Zukunft der Träger der Infrastruktur des Kompetenznetzes und wird durch Einwerbung von öffentlichen und privaten Mitteln ihre wichtige, gemeinnützige Funktion bei der Verbesserung der Patientenversorgung nachhaltig gewährleisten. Die Verstärkung des Netzwerkes wird durch Beteiligungen an den Verbundprojekten PROGRESS (Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis) und

SYMP-ARI (Clinical Performance of a Multiplex PCR-Based Detection System for a Comprehensive Panel of Respiratory Pathogens) zusätzlich konsolidiert. Einnahmen aus gemeinsamen Vorhaben mit der Industrie ergänzen die finanzielle Basis der Stiftung.

Der forschenden Arzneimittelindustrie eröffnen sich durch Kooperationen mit der CAPNETZ STIFTUNG neue Perspektiven. Sie kann zum Thema CAP ein breites Spektrum wissenschaftlicher Leistungen auf fachlich höchstem Niveau abrufen.

Für klinische Studien bietet CAPNETZ eine effiziente Plattform für multizentrische Patientenrekrutierung und effektiven Informationsfluss. Über das CAPNETZ-Online-System werden dabei eine Reihe von qualitativ hochwertigen Datenmanagementfunktionen, wie ein Content- und Dokumentenmanagement, eine elektronische Kommunikationsplattform und ein validiertes eTrial-System ermöglicht.

Derzeit werden Kooperationen zwischen den Kostenträgern und CAPNETZ evaluiert. Die Infrastruktur des Kompetenznetzes stellt das einzige nationale Überwachungssystem für Atemwegserreger und ihre Resistenzentwicklung im ambulanten Bereich dar. Das heißt, anders als die Daten der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung, die sich auf die stationäre Krankenversorgung in dieser Indikation beschränken, erlauben die CAPNETZ-Daten sektorenübergreifend Aussagen zur Qualität der Krankenversorgung. Eine optimale flächendeckende Implementierung von Leitlinien auch im ambulanten Bereich ist durch ein Engagement der Kostenträger machbar. Dies ist auch deshalb bedeutsam, weil der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine sektorübergreifende Qualitätskontrolle unter Einbeziehung des ambulanten Bereichs als ein vordringliches Ziel definiert hat. CAPNETZ ist hier als eine der wenigen etablierten Strukturen auf höchstem Qualitätsniveau gut vorbereitet.



### Kontakt:

Kompetenznetz Ambulant erworbene Pneumonie  
CAPNETZ STIFTUNG  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
Tel.: +49 511 5324434  
Fax: +49 511 5323353  
E-Mail: kontakt@capnetz.de  
www.capnetz.de

### Literatur

- (1) Bauer TT., et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med.* 2006 (260):93-101
- (2) Krüger S., et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J.* 2008 (31):349-55
- (3) Krüger S., et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med.* 2007 (33):2069-78
- (4) Tessmer A., et al. Impact of intravenous  $\beta$ -lactam/macrolide versus  $\beta$ -lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2009 [im Druck]
- (5) Schnoor M., et al. Development and evaluation of an implementation strategy for the German guideline on community-acquired pneumonia. *Qual Saf Health Care.* 2009 [im Druck]

# Kompetenznetz Hepatitis

Markus Cornberg, Bianka Wiebner

**Leberentzündungen werden am häufigsten durch Viren verursacht. In Deutschland sind etwa eine Million Menschen von einer virusbedingten Leberentzündung betroffen, auch weltweit ist dies eine der häufigsten Infektionskrankheiten. Das vom BMBF initiierte Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) unterstützt seit dem Jahr 2002 die bundesweite Erforschung von Leberentzündungen durch Viren und entwickelt einheitliche Diagnose- und Therapiestandards.**

## Das Study House

Das Kompetenznetz Hepatitis hat international große Beachtung in der medizinischen Forschung erfahren. Ein wissenschaftliches Highlight bildet die Durchführung von klinischen Studien zur akuten Hepatitis C, denn die Hep-Net Studiengruppe von Patienten mit dieser Erkrankung ist weltweit einzigartig. Eine erste Pilotstudie zur akuten Hepatitis C mit dem Ziel, eine Chronifizierung der Infektion zu vermeiden, wurde in der Planungsphase des Kompetenznetzes Hepatitis unter Leitung von Professor Michael P. Manns (Hannover) in einer deutschlandweiten Zusammenarbeit von Universitäten, Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten durchgeführt. Diese Studie umfasste 44 Patienten mit einer akuten Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV-Infektion). Durch die frühzeitige Behandlung mit Standard-Interferon alfa konnte bei 43 der insgesamt 44 Patienten (98 Prozent) die Chronifizierung verhindert werden (1). Dieser Erfolg wurde allein durch die Kooperation von niedergelassenen Ärzten und Schwerpunktkliniken mit den Universitäten ermöglicht. Durch das Hep-Net konnte dann die Zusammenarbeit ausgebaut und vor allem nachhaltig gefestigt werden. Die akute Hepatitis C stellt aufgrund oftmals fehlender klinischer Symptome eine selten diagnostizierte Erkrankung dar.

Ziel des Hep-Net ist es, die Aufmerksamkeit der Ärzte und gleichermaßen der Patienten auf diese Infektionserkrankung zu lenken, so dass mehr Patienten mit akuter HCV-Infektion erkannt und somit auch mehr Patienten rechtzeitig behandelt werden können.

Im Rahmen des Hep-Net hat die „German Hep-Net Acute Hepatitis C Study Group“ diese erste deutschlandweite Gruppe von Patienten mit akuter Hepatitis C im Langzeitverlauf beobachtet (2). Darüber hinaus wurde eine Folgestudie zur frühen Behandlung der akuten HCV-Infektion mit pegyliertem Interferon alfa-2b für 24 Wochen durchgeführt. (Das pegylierte Interferon sorgt für eine langsamere Aufnahme des Wirkstoffs in den Körper.) An dieser Studie des Hep-Net nahmen mehr Zentren als zuvor teil, vor allem viele niedergelassene Ärzte und Schwerpunktkliniken. Dadurch konnten in kürzerer Rekrutierungszeit mehr als doppelt so viele Patienten frühzeitig behandelt werden. Der Erfolg der Therapie mit pegyliertem Interferon alfa-2b war mit 89 Prozent erfolgreich behandelten Patienten wiederum beeindruckend und international wegweisend (3). Aktuell werden in der neuesten Studie des Hep-Net zur akuten Hepatitis C weitere dringende Fragestellungen behandelt, wie zum Beispiel der richtige Zeitpunkt des Therapiestarts. Etwa 20 bis 50 Prozent der Patienten mit akuter HCV-Infektion eliminieren das Virus spontan, daher ist es Ziel dieser Studie, die Frage zu beantworten, ob eine sofortige Therapie oder eine leicht verzögerte Therapie nach zwölf Wochen Wartezeit (Abwarten der spontanen Elimination) effektiver ist. Diese Studie wird richtungweisend dafür sein, wie bei der akuten HCV-Infektion medizinisch vorgegangen werden sollte. Diese Studien des Hep-Net könnten zur Zulassung der frühen Interferontherapie bei der akuten Hepatitis C führen.

Die international einzigartigen Gruppen von Patienten mit akuter HCV-Infektion bildeten darüber hinaus eine wesentliche Voraussetzung, um die natürlichen Resistenzmechanismen bei der HCV-Infektion zu untersuchen. Darüber forscht derzeit ein Verbundprojekt unter Leitung von Professor Stefan Zeuzem (Frankfurt).

## Leitlinien zur Virushepatitis

Eine wichtige Aufgabe des Kompetenznetzes Hepatitis ist die Erarbeitung und Implementierung nationaler Leitlinien zur Behandlung der Virushepatitis. Bereits 2003 hat das Hep-Net Leitlinien zu Hepatitis B und C erarbeitet und publiziert (4, 5). Verbindliche und anerkannte Leitlinien sind für die Behandlung besonders wichtig, weil sie:

- **standardisierte Diagnose- und Therapiemaßnahmen erreichen**

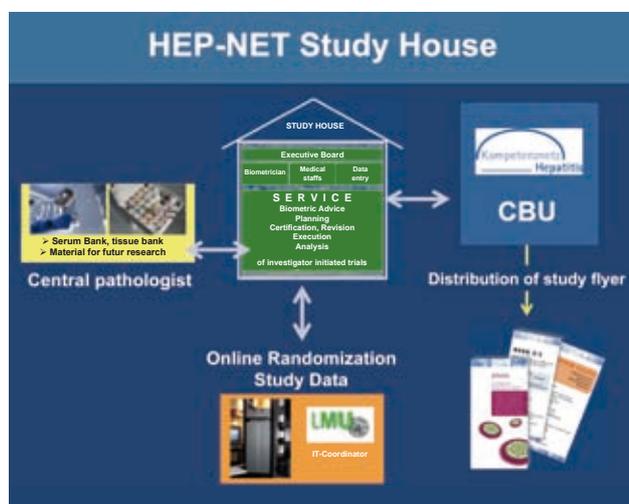


Abb. 1: Das HEP-Net Study House

- **dem Arzt einen Handlungskorridor aufweisen, wie er Patienten mit Hepatitis B und C behandelt und**
- **ein wichtiges Instrument für die Einbindung nicht-universitärer Kliniken sowie von Schwerpunkt- und Facharztpraxen darstellen**

Das Hep-Net hat daher die Gültigkeit dieser Leitlinien engmaschig geprüft und von 2006 bis 2007 die bis dahin gültige S3-Leitlinie zur Behandlung der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektionen erneuert. Der insgesamt zwölfmonatige Entwicklungsprozess berücksichtigte alle involvierten Fachgesellschaften in den Bereichen Gastroenterologie, Chirurgie, Viszeralchirurgie, Infektiologie, Virologie, Pathologie und Pädiatrie. Wichtig war vor allem die Einbindung vieler niedergelassener Gastroenterologen und auch der Patientenvertreter. Die Geschäftsstelle des Hep-Net stellte das Leitliniensekretariat, die Konsensuskonferenz fand am 27. Januar 2007 statt. Die Publikation der Leitlinie erfolgte schließlich im Juni 2007 (6). Die Leitlinie wurde aufgrund der exzellenten Methodik international stark beachtet, so dass sie inzwischen auch ins Englische übersetzt worden ist (7).

Basierend auf der Struktur der Hepatitis B-Leitlinie wurde 2008 die Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Hepatitis C erarbeitet. Die Konsensuskonferenz fand anlässlich des 5. HepNet Symposiums am 07. Juni 2008 in Hannover statt. Die Publikation der Hepatitis C-Leitlinie wird zurzeit vorbereitet. Entscheidend für den Erfolg von Leitlinien ist jedoch der Grad ihrer Realisierung und Umsetzung. Hierfür ist das Kompetenznetz Hepatitis mit seinem großen und einzigartigen vertikalen Netzwerk von inzwischen mehr als 1300 assoziierten Ärzten aus Kliniken und Praxen prädestiniert.



Abb. 2: Hep-Net Symposium 2008

Über alle relevanten Kanäle, angefangen vom E-Mail Verteiler über die Symposien der Deutschen Leberstiftung des Kompetenznetzes Hepatitis bis hin zum HepNet Journal wird laufend über die Leitlinien und die aktuellen Empfehlungen

zur Behandlung von Patienten mit Virushepatitis informiert. Zusätzlich bieten die Deutsche Leberstiftung und das Kompetenznetz Hepatitis eine Telefonsprechstunde und spezielle Hepatitis-Faltblätter an, die ebenfalls die aktuellen Empfehlungen der Leitlinien beinhalten. Ob die Leitlinien erfolgreich umgesetzt werden, wird unter anderem durch die Befragung von Praxen und Patientenregister evaluiert. Die vertikale Vernetzung ist einer der wichtigsten Schlüssel für die optimale Versorgung von Virushepatitis-Patienten. Sie ist in Europa einzigartig und von höchster Qualität.

### **Deutsche Leberstiftung: Konzept für die Nachhaltigkeit**

Um die Arbeit des Kompetenznetzes Hepatitis nach Auslaufen der BMBF-Förderung fortzusetzen, wurde im Herbst 2006 die Deutsche Leberstiftung gegründet und am 01. Dezember 2006 als rechtlich selbstständige Stiftung des bürgerlichen Rechts anerkannt. Die Deutsche Leberstiftung ist – mit Unterstützung des BMBF – seit dem 01. Februar 2007 Träger des Kompetenznetzes Hepatitis.

Die Satzung enthält die Ziele der Deutschen Leberstiftung, aufbauend auf den Erfahrungen aus dem Kompetenznetz Hepatitis:

- **die Grundlagenforschung zu intensivieren**
- **klinische Studien zu initiieren**
- **das öffentliche Bewusstsein zu steigern**
- **ein horizontales und vertikales Netzwerk für die Verbesserung der Diagnostik und Therapie für den individuellen Patienten aufzubauen und bereitzustellen**
- **den Wissenstransfer zu generieren und zu verbessern**

Zu den Gründungsstiftern der Deutschen Leberstiftung gehören die wichtigsten deutschen Fachgesellschaften im Bereich der Hepatologie, Universitätskliniken und Patienten-Selbsthilfegruppen. Damit kann die Deutsche Leberstiftung gemeinsame Projekte zwischen den Akteuren anstoßen, planen und durchführen.

Ein Schwerpunkt der Stiftungstätigkeit ist die Öffentlichkeitsarbeit mit dem Ziel, das öffentliche Bewusstsein für Lebererkrankungen zu erhöhen. Ein Beispiel dafür stellt die Presse- und Medienarbeit in Form einer Presse-Kooperation mit dem Deutschen Olympischen Sportbund anlässlich der Olympischen Spiele 2008 in China dar – einem Land mit sehr vielen Hepatitis B-Erkrankten. Hierzu gehört ebenso die Beteiligung der Deutschen Leberstiftung als Mitausrichter des jährlich stattfindenden Deutschen Lebertages, einem bundesweiten Aktionstag. Für die Verbesserung des Wissenstransfers sorgen



Abb. 3: Fremdsprachige Informationsflyer

die Deutsche Leberstiftung und das Kompetenznetz Hepatitis als Projekt der Stiftung in wichtigen Teilen gemeinsam. Dies geschieht unter anderem durch die Ausrichtung eines jährlichen Symposiums, die Herausgabe des HepNet Journals und verschiedener Informationsfaltblätter, das Angebot einer Telefonsprechstunde und nicht zuletzt die Internetpräsenzen.

Des Weiteren wirbt die Deutsche Leberstiftung finanzielle Mittel für die Fortführung der Projekte im Kompetenznetz Hepatitis ein. Eine wichtige Maßnahme ist hierbei die Gewinnung assoziierter Ärzte, Wissenschaftler, Kliniken und Selbsthilfegruppen, die sich durch eine Kompetenz im Bereich der Lebererkrankungen auszeichnen oder die Kompetenz der Deutschen Leberstiftung gegen einen Jahresbeitrag nutzen können. Die Aktion verlief bisher sehr erfolgreich, seit dem Start im Dezember 2007 konnten bereits über 230 Ärzte, Wissenschaftler, Kliniken und Selbsthilfegruppen gewonnen werden. Daneben wirbt die Deutsche Leberstiftung um Sponsoren, die sich entweder als Partner oder auch als Förderer langfristig für die Stiftung engagieren.

Durch diese Maßnahmen ist die Deutsche Leberstiftung auf einem guten Weg, die wissenschaftlichen Projekte des Kompetenznetzes Hepatitis nach der Bundesförderung fortzusetzen, das öffentliche Bewusstsein für Lebererkrankungen zu steigern und das Wissen aus der Forschung zu den Patienten zu bringen.



**Kontakt:**

Kompetenznetz Hepatitis  
 Carl-Neuberg-Straße 1  
 30625 Hannover  
 Tel.: +49 511 5326819  
 Fax: +49 511 5326820  
 E-Mail: info@deutsche-leberstiftung.de  
 www.kompetenznetz-hepatitis.de  
 www.deutsche-leberstiftung.de

**Literatur**

- (1) Jaeckel E., et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* 2002 (345):1452-57
- (2) Wiegand J., et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology.* 2004 (40):98-107
- (3) Wiegand J., et al. The German Hep-Net Acute HCV Study Group. Early monotherapy with pegylated interferon alfa-2b for acute hepatitis C infection: The HEP-NET Acute-HCV-II Study. *Hepatology.* 2006 (43):250-56
- (4) Cornberg M., et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus (HBV) infection: the german guidelines for the management of HBV infection. *Z Gastroentero.* 2007 (45):1281-328
- (5) Cornberg M., et al. Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infection: upgrade of the guideline, AWMF-Register 021/011. *Z Gastroentero.* 2007 (45):525-74
- (6) Manns MP., et al. Diagnosis, progression and therapy of hepatitis-B-virus infection-results of an evidenced based consensus conference of the German Society for Alimentary Metabolic Disorders and in cooperation with the Hepatitis Competence Network. *Z Gastroentero.* 2004 (42):677-78
- (7) Fleig WE et al. Diagnosis, progression and therapy of hepatitis C virus infection as well as viral infection in children and adolescents-results of an evidenced based consensus conference of the German Society for Alimentary Metabolic Disorders and in cooperation with the Hepatitis Competence Network. *Z Gastroentero.* 2004 (42):703-04

## Kompetenznetz HIV/AIDS

Eleni Koutsilieri, Adriane Skaletz-Rorowski, Klaus Jansen, Claudia Michalik

**Etwa 63 000 Menschen lebten Ende 2008 in Deutschland mit dem HI-Virus, davon 51 800 Männer. Vielen Betroffenen kann die Forschung inzwischen helfen, etwa durch neue Medikamente, die die Lebenserwartung erhöhen und die Lebensqualität verbessern. Weitere Entwicklungen im Kampf gegen die Immunschwächekrankheit AIDS werden, nicht zuletzt durch die deutsche HIV-Forschung, vorangetrieben, die seit Gründung des Kompetenznetzes im Jahr 2002 zu einer auch international beachteten Zusammenarbeit gefunden hat.**

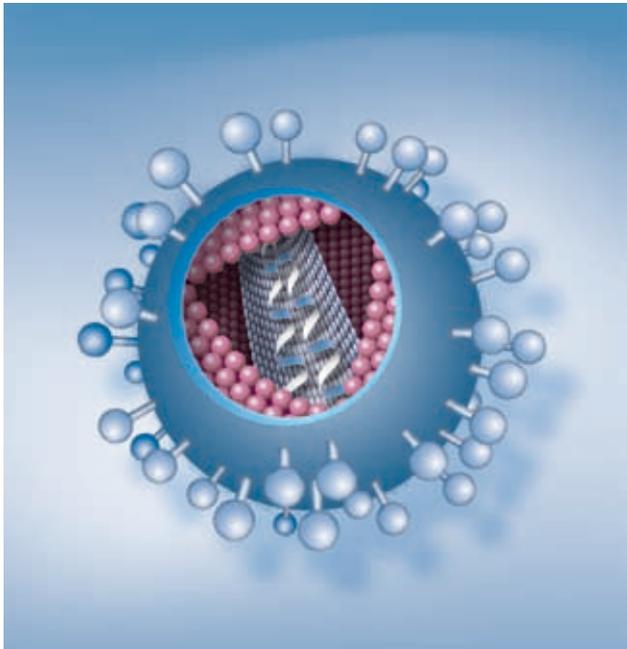


Abb. 1: Zur Vermehrung benötigt das HI-Virus Wirtszellen, die den CD4-Rezeptor auf der Oberfläche tragen. Dies sind vor allem die T-Helferzellen.

### Memantin – Alzheimer-Medikament als mögliche Option bei der HIV-Demenz

Die Infektion mit HIV führt häufig zu unterschiedlichen neuropsychiatrischen Störungen, die unter dem Begriff der HIV-Demenz zusammengefasst werden. Seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie Mitte der 90er Jahre ist die Zahl der AIDS-Fälle deutlich zurückgegangen. Obwohl die antiretroviralen Wirkstoffe bei vielen Patienten auch den Grad der HIV-Demenz mindern, erhöht sich durch die gleichzeitig gestiegene Lebenserwartung die Gesamtzahl der Patienten mit neuropsychiatrischen Störungen.

Zu den am stärksten geschädigten Regionen des Gehirns gehören solche, in denen der Botenstoff Dopamin eine zen-

trale Rolle bei der Signalübertragung zwischen den Neuronen spielt. Dies lässt sich sowohl beim Menschen beobachten als auch im Tierversuch, bei dem Rhesusaffen mit SIV – einem mit HIV stark verwandten Virus – infiziert werden. Bei SIV-infizierten Affen zeigte sich sogar, dass die dopaminergen Gehirnnareale bereits in der Frühphase der Infektion, also wenige Wochen nach Erstkontakt mit dem Virus, beeinträchtigt werden. Übertragen auf den Menschen bedeutet diese Beobachtung, dass eine frühzeitige medikamentöse Therapie sinnvoll wäre.

Das derzeit für die Alzheimererkrankung zugelassene Medikament Memantin ist aufgrund seiner neuroprotektiven Eigenschaften ein viel versprechender Kandidat dafür. Einige Studien im Kompetenznetz HIV/AIDS ergaben, dass Memantin die Dopamin-Defizite in SIV-infizierten Rhesusaffen vollständig verhindern kann, ohne dass dabei Nebenwirkungen auftreten (1). Dabei konnten bereits erste Hinweise auf den Mechanismus der protektiven Wirkung aufgedeckt werden: Die Memantin-Behandlung führt zu einem Anstieg des Neurotrophins BDNF (Nerven Signal- und Wachstumsfaktor), der positiv mit dem Dopamingehalt korrelierte. Dies deutet auf eine pharmakologische Wirkung von Memantin unabhängig von der bisher beschriebenen neuroprotektiven Wirkung hin.

BDNF beeinflusst als so genanntes Neurotrophin die Entwicklung, den Erhalt und die Funktion verschiedener neuronaler Zellpopulationen und spielt eine Rolle in Lern- und Gedächtnisprozessen. Bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und Huntington konnte eine Abnahme von BDNF beobachtet werden. Auch eine Beteiligung bei der Entwicklung depressiver Erkrankungen wird diskutiert. In Zusammenhang mit der HIV-Infektion konnte kürzlich gezeigt werden, dass der BDNF-Spiegel im Liquor HIV-infizierter Patienten signifikant verringert ist. Dieses Ergebnis korreliert mit der von der Arbeitsgruppe beobachteten signifikanten Reduktion des BDNF-Proteingehalts im Gehirn von SIV-infizierten Affen.

Das deutet insgesamt auf eine Störung neuronaler wachstumsfördernder Funktionen im Rahmen der HIV-Infektion hin – mit Konsequenzen für Dysfunktionen im emotionalen, kognitiven und motorischen Bereich. Die beobachtete Störung bei BDNF lässt dieses Neurotrophin für therapeutische Ansätze geeignet erscheinen. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass BDNF die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann – sein direkter Einsatz als Medikament ist deshalb nicht möglich. Memantin hingegen ist liquorgängig, so dass der gefundene Wirkmechanismus eine viel versprechende Möglichkeit darstellt, die BDNF-Menge im Gehirn therapeutisch zu erhöhen. Somit bietet Memantin eine neue Perspektive: Es erweitert die antiretrovirale Therapie um neuroprotektive Ansätze zum Schutz vor dem Auftreten der HIV-Demenz.

## Nationale Patientenkohorte – modular aufgebaut

Die HIV-Forschung vorantreiben, die Situation der Patienten verbessern – das sind die Ziele des Netzwerks. Dafür haben sich seit 2002 verschiedene Gruppen zusammengeschlossen: Kliniken, Behandlungszentren, niedergelassene Ärzte, Wissenschaftler, das HIV-Team des Zentrums für Klinische Studien (ZKS) Köln, Patientenvertreter, die Deutsche AIDS-Hilfe und Beobachter der nationalen und internationalen Forschungslandschaft.

Neben den Ärzten aus Kliniken und Schwerpunktpraxen sind ebenso Dokumentare, Studienkoordinatoren und Labormitarbeiter beteiligt. Sie arbeiten am Kernstück der Forschung im Kompetenznetz HIV/AIDS – der nationalen Patientenkohorte. Dabei handelt es sich um ein Patientenkollektiv von etwa 8000 umfassend dokumentierten HIV-positiven Personen über 18 Jahre und über 200 Kindern. Eine wichtige Maßzahl im Kontext von Kohortenstudien ist die erhobene Personenzeit, gemessen in Personenjahren. Die Patientenkohorte des Netzes verfügt zurzeit über die Dokumentation von rund 50 000 Personenjahren. Eine wertvolle Ressource zur detaillierten Erfassung der Realität im HIV/AIDS-Bereich.

Ziel der Kohorte ist es, klinische, grundlagenwissenschaftliche, epidemiologische und sozialwissenschaftliche Analysen zu ermöglichen – auf der Grundlage eines prospektiven, langfristig und umfangreich erhobenen Datensatzes.

Deutschlandweit liefern 26 Zentren (zehn Klinik-Ambulanzen und 16 HIV-Schwerpunktpraxen) hierzu regelmäßig klinische, biomedizinische sowie soziodemografische Angaben. Eine Besonderheit der nationalen Patientenkohorte liegt in ihrem modularen Aufbau: Um Daten von Patienten-Subgruppen strukturiert erfassen zu können, existieren neben dem so genannten Erwachsenenmodul ein Kinder-, ein Schwangeren-, ein Neurologie- und ein Resistenzmodul. Die erhobenen Daten (zum Beispiel aus sieben pädiatrischen sowie zehn gynäkologischen und internistischen Zentren) werden dazu beitragen, dass mehr Wissen über die Sicherheit und Effektivität der HIV-Therapie bei Kindern (im April 2009 sind 233 von etwa 400 HIV-positiven Kindern in Deutschland dokumentiert), Frauen und Schwangeren vorliegen wird.

Die Kooperation im Netzwerk wurde auch zur Einrichtung des Resistenzmoduls genutzt. Seit seiner Etablierung 2008 sind bereits mehrere Tausend Sequenzen erfasst. Das Modul soll Erkenntnisse darüber bringen, wie sich Medikamenten-Resistenzen entwickeln und welche ärztlichen Strategien es dagegen gibt. Wichtige Fragen lauten: Wie muss eine nebenwirkungsarme Therapie aufgebaut sein, die lange Zeit wirksam bleibt und für eventuell entstehende Mutationen des Virus möglichst viele Therapieoptionen gewährleistet? Wie wirken sich Therapiewechsel auf die Resistenzentwicklung und die Identifizierung von Medikamenten mit dauerhaft geringer Resistenzan-

fälligkeit aus? Auf nationaler Ebene, in enger Zusammenarbeit mit der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG e.V.), werden die Antworten auf diese Fragen die Aktualisierung der Leitlinien zu Therapieempfehlungen im HIV/AIDS-Bereich entscheidend beeinflussen.

Die seit September 2008 erhobenen Datensätze kombinieren individuelle Sequenzanalysedaten mit den klinischen und soziodemografischen Daten der Patientenkohorte. So bilden sie eine wertvolle Grundlage, die allen interessierten Wissenschaftlern zur Auswertung offensteht.

Wichtig für den Forschungsverbund war von Beginn an die internationale Zusammenarbeit. Es bestehen Mitgliedschaften im europäischen Exzellenznetzwerk Network for European AIDS Treatment (NEAT) und im europäischen Kohorten-Zusammenschluss Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE).

Darüber hinaus beteiligt sich das Kompetenznetz an internationalen Projekten:

- **Mitochondrial toxicity in children and NRTI Exposure (MITOC)**
- **HIV Elite Controller Study (ELITE)**
- **Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI)**
- **Network on HIV and anti-HIV drug resistance (CHAIN)**

Ergebnisse des Kompetenznetzes werden auf relevanten Kongressen präsentiert, wie der Welt-AIDS-Konferenz oder der Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.

Die Forschungsprojekte und die Erfahrungen der Mitglieder im Kompetenznetz HIV/AIDS haben dazu beigetragen, neue Erkenntnisse der HIV-Medizin in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zu HIV/AIDS stetig zu aktualisieren und in Zusammenarbeit mit der DAIG e.V. zu verankern.

## Perspektiven für die Patientenkohorte

Zur Verstärkung und effektiven Nutzung der etablierten Strukturen werden im Kompetenznetz HIV/AIDS zur Zeit folgende Wege beschritten:

- **Wissenschaftliche Projekte in Kooperation mit der Industrie**
- **Einwerbung von Drittmitteln**
- **Gemeinsame Studien beispielsweise mit der Deutschen AIDS-Hilfe oder der Deutschen AIDS-Stiftung**
- **Etablierung einer Forschungstiftung**

- Fördermitgliedschaften industrieller Partner
- Partnerschaften im Rahmen von Charity-Projekten
- Eintrag in die regionale Liste des Landgerichtsbezirks Bochum als Anwärter für Geldauflagen zugunsten gemeinnütziger Einrichtungen
- Institutionelle Unterstützung von Netzwerkstrukturen, wie zum Beispiel Unterstützung der Geschäftsstelle durch die Universität
- Internationale Kooperationen

Das Kompetenznetz HIV/AIDS hat damit vielfältige Optionen, um diese – im europäischen Vergleich einmalige – Struktur auszubauen.

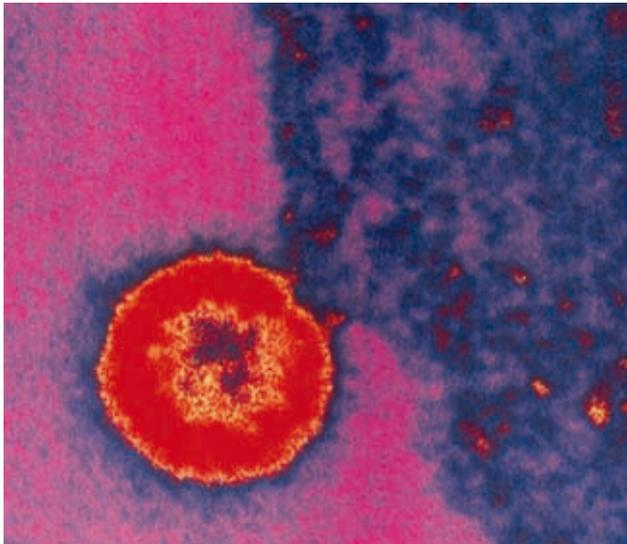


Abb. 2: Das HI-Virus hat viele Gesichter – die Forschung im Kompetenznetz HIV/AIDS auch.



### Kontakt:

Kompetenznetz HIV/AIDS  
 Klinik für Dermatologie und Allergologie  
 Ruhr-Universität Bochum  
 Gudrunstraße 56  
 44791 Bochum  
 Tel.: +49 234 5093486  
 E-Mail: [a.skaletz@klinikum-bochum.de](mailto:a.skaletz@klinikum-bochum.de)  
[www.kompetenznetz-hiv.de](http://www.kompetenznetz-hiv.de)

### Literatur

- (1) Meisner F., et al. Memantine upregulates BDNF and prevents dopamine deficits in SIV-infected macaques: a novel pharmacological action of memantine. *Neuropsychopharmacology*. 2008 33(9):2228-36

# Kompetenznetz Sepsis

Frank M. Brunkhorst

**Sepsis (Blutvergiftung) ist seit Jahrhunderten gefürchtet, weil sie eine häufig zum Tode führende Komplikation von Infektionserkrankungen darstellt. Trotz aller Fortschritte der modernen klinischen Medizin und in der Aufklärung der molekularbiologischen Grundlagen dieser Erkrankung ist die Sepsis weltweit immer noch eine der größten Herausforderungen für Ärzte und das Gesundheitssystem. Durch zahlreiche wissenschaftliche Maßnahmen des Kompetenznetzes Sepsis (SepNet) sind von 2002 bis 2008 die Voraussetzungen geschaffen worden, um der hohen Letalität, Morbidität und den Kosten der Sepsis in Deutschland zu begegnen.**

## Sepsis häufiger als bisher bekannt – Ergebnisse der Prävalenzstudie

Die Prävalenzstudie des SepNet (1) ermöglichte erstmals allen Akteuren im deutschen Gesundheitswesen eine wissenschaftlich begründete Einschätzung der Krankheitslast, die der Sepsis geschuldet ist. Die Ergebnisse haben eine erhebliche Resonanz gefunden. Ausgewertet wurde für die 2007 veröffentlichte Studie eine Stichprobe von 310 Krankenhäusern beziehungsweise 454 Intensivstationen in Deutschland. Sie gilt als repräsentativ für die 1380 Krankenhäuser (490 000 Betten) beziehungsweise 2075 Intensivstationen (19 000 Betten) im Bundesgebiet.

Allein auf Intensivstationen werden pro Jahr 75 000 Bundesbürger (110 von 100 000) wegen einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock und 79 000 (116 von 100 000) wegen einer Sepsis behandelt. Mit 154 000 Erkrankten stellt die Sepsis damit die siebthäufigste Krankenhausentlassungsdiagnose unter den lebensbedrohlichen Erkrankungen dar. Mit circa 60 000 Todesfällen bildet sie die dritthäufigste Todesursache nach der koronaren Herzkrankheit und dem akuten Herzinfarkt. In Deutschland sterben somit täglich 162 Patienten an einer Sepsis, ähnlich viele wie am akuten Herzinfarkt (175 pro Tag) und mehr als an Brustkrebs (49) oder Darmkrebs (55).

Aus den offiziellen Zahlen des Statistischen Bundesamtes, das sich auf ICD-10 basierte Krankenhausentlassungsstatistiken stützt, ergab sich bislang ein anderes Bild: Demnach erkrankten pro Jahr lediglich circa 39 000 Bundesbürger an einer Sepsis, von denen angeblich nur circa 6000 sterben (Abbildung 1).

Schon lange war bekannt, dass sich die Häufigkeit der schweren Blutvergiftung in den vergangenen 20 Jahren deutlich erhöht hat. Schätzt man aufgrund der Daten der Prävalenzstudie die direkten Kosten, die allein durch die

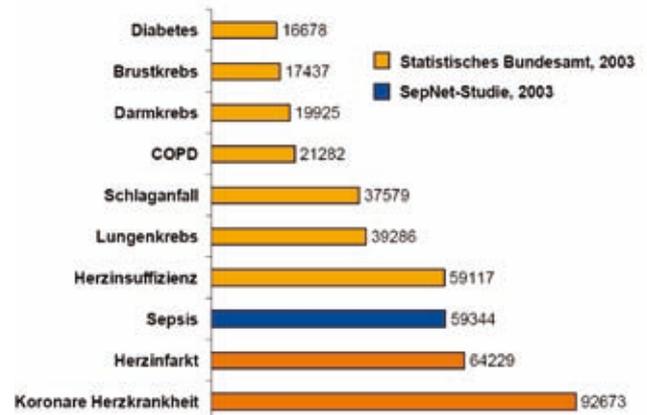


Abb. 1: Die häufigsten Todesursachen in Deutschland, Anzahl der Todesfälle pro Jahr (1)

Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock entstehen, ergibt sich ein Betrag von circa 1,7 Milliarden Euro pro Jahr. Die indirekten Kosten werden auf circa 6,3 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt. Circa 30 Prozent des Budgets für Intensivmedizin fließen damit in die Behandlung der Sepsis.

Mit der Prävalenzstudie wurde ein Hauptziel des SepNet, die Schaffung repräsentativer epidemiologischer Daten, erreicht. Als größtes intensivmedizinisches Forschungsnetzwerk in Europa hat es bisher über 400 Ärzte und Wissenschaftler aus verschiedenen Disziplinen zusammengebracht. Das SepNet vereinigt bundesweit 17 Regionalzentren und weitere 80 assoziierte Krankenhäuser mit über 160 000 Intensivpatienten pro Jahr (siehe Abbildung 2, S. 48). Diese Vernetzung ermöglichte die Durchführung von Studien, durch die gängige Verfahren der Diagnose und der Therapie der Sepsis geprüft und neue entwickelt werden konnten – das zweite Ziel des SepNet.

## Leitlinien und klinische Praxis – Aufklärung über die Risiken der gängigen Behandlung

Zur Diagnose und Therapie der Sepsis liegen bisher zu wenige Empfehlungen vor, welche sich auf eine hohe wissenschaftlich begründete Evidenz berufen können. Umso wichtiger erscheint es, dass in der klinischen Praxis die mit Unterstützung des SepNet erstellten Leitlinien beachtet und deren wenige hochgradig evidenzbasierte Empfehlungen umgesetzt werden. Wie die Forschung des SepNet zeigen konnte, besteht hier erheblicher Nachholbedarf (2).

So gaben in einer SepNet-Erhebung 79,9 Prozent der Ärzte an, septische Patienten mit akutem Lungenversagen immer oder häufig mit einer niedrigvolumigen Beatmungstherapie (definiert als Atemzugvolumen von 6 ml/kg adjustiertes



Abb. 2: SepNet-Zentren in Deutschland mit der Zentrale in Jena.

Körpergewicht „predicted body weight“; PBW) zu behandeln. Tatsächlich erhielten jedoch nur 2,6 Prozent der septischen Patienten diese Therapie. 17,1 Prozent wurden mit einem Atemzugvolumen zwischen 6 und 8 ml/kg PBW und 80,3 Prozent mit einem Atemzugvolumen > 8 ml/kg PBW beatmet (Abbildung 3).

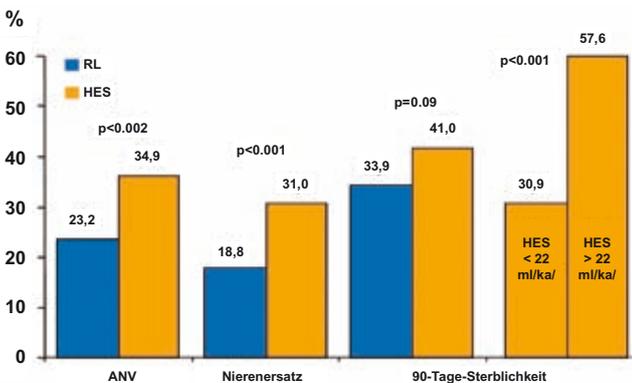


Abb. 3: Akutes Nierenversagen (ANV), Nierenersatzverfahren und 90-Tage-Sterblichkeit bei 537 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock in der Hydroxyethylstärke- (HES; n=262) beziehungsweise Ringerlaktat- (RL; n=275) Gruppe (3)

Welche Versorgungs- und Sicherheitslücken bei bisher als Standard geltenden Therapieverfahren bestehen, hat zudem die multizentrische, randomisierte VISEP-Studie des SepNet aufgezeigt, die kürzlich im *New England Journal of Medicine* publiziert wurde (3). Beide Studienarme, welche die Volumen- und die Insulintherapie bei schwerer Sepsis und septischem Schock untersuchten, wurden wegen erheblicher Sicherheitsrisiken vorzeitig abgebrochen.

Bei der Volumentherapie stellte sich heraus: Eine Infusionsbehandlung mit Hydroxyethylstärke (HES) verdoppelte im Gegensatz zu einer herkömmlichen und preiswerten Ringerlaktat-Lösung das Risiko für ein akutes Nierenversagen und eine damit verbundene Nierenersatztherapie und führte – abhängig von der Dosis – zu einer erhöhten Sterblichkeit.

Bei der Insulintherapie zeigte sich, dass eine zu strenge Einstellung des Blutzuckers die Sicherheit der Patienten gefährdete. Die so genannte intensivierete Insulintherapie mit dem Ziel, den Blutzucker im Normbereich zwischen 80 bis 100 mg/dl zu halten, erhöhte das Risiko lebensbedrohlicher Unterzuckerungen um das Fünf- bis Sechsfache. Zuvor galt, dass sich diese Therapie bei Intensivpatienten positiv auswirkt, indem sie die Komplikationsrate, die Sterblichkeit und die Dauer des Krankenhausaufenthalts reduziert.

Die Reaktion internationaler Fachgesellschaften und Mediziner auf diese herausragende Publikation aus dem Bereich der Intensivmedizin bedeutet eine hohe Anerkennung für die SepNet-Studiengruppe.

Damit die neuen Erkenntnisse umgehend den Patienten zugute kommen, arbeitet das SepNet eng mit der 2002 gegründeten Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) zusammen. Während SepNet die wissenschaftliche Forschungsplattform darstellt, ist die DSG unter anderem für Aufklärung, die Umsetzung von Leitlinien in die klinische Praxis sowie für Fort- und Weiterbildung verantwortlich. Daneben berät die DSG auch Laien und organisierte Selbsthilfegruppen, zum Beispiel die 2007 in Weimar auf Initiative des Generalsekretärs der DSG, Professor Dr. Frank M. Brunkhorst, gegründete Deutsche Sepsis-Hilfe e.V., eine bundesweite Interessenvertretung für Patienten und deren Angehörige.

### Perspektiven der Sepsisforschung: Ein neues Forschungszentrum und andere Projekte

Viele klinische Studien werden noch erforderlich sein, um weitere Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit Sepsis zu erzielen. Solche Studien sind:

- ein unverzichtbares Instrument für den Transfer von Forschungserkenntnissen in die Gesundheitsversorgung

- ein Motor für Innovationen in der Gesundheitsforschung und im Gesundheitswesen
- die Grundlage für Evidenz und Qualität der medizinischen Versorgung
- ein Garant für die Patientensicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten nach ihrer behördlichen Zulassung (post-marketing surveillance)

Besonders nicht-kommerzielle klinische Prüfungen (investigator-initiated trials, IITs), die von Wissenschaftlern ohne Einfluss der pharmazeutischen Industrie auf Studienplanung, -durchführung, und -analyse durchgeführt werden, haben einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten (EU-Direktive (2001/20/EC)).

Klinische, insbesondere multizentrische Studien sind jedoch mit einem hohen wissenschaftlichen, zeitlichen, juristischen, logistischen und materiellen Aufwand verbunden. Einen zusätzlichen Umstand brachte die Verschärfung der rechtlichen Rahmenbedingungen mit sich, welche seit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) verbindlich sind.

Zu selten gelingt die zur Erfüllung der Anforderungen notwendige Professionalität in der Studienplanung und -durchführung. Die Qualität der Studien entspricht zudem häufig nicht dem internationalen Standard. Die klinischen Studien des SepNet hingegen entsprechen diesem Standard: Unter hohen Anforderungen werden in den Jahren 2009 bis 2012 vier weitere große multizentrische SepNe Studien an über 4000 Patienten in Deutschland durchgeführt, um höhere wissenschaftliche Evidenz zu erlangen.

Möglich wird die intensive Fortsetzung der Forschung auch durch neue Wege, die Nachhaltigkeit der Forschung abzusichern. Akteure des SepNet haben sich 2008 an zahlreichen nationalen und internationalen Ausschreibungen beteiligt. Ende 2008 haben die Stiftung für Technologie, Innovation und Forschung Thüringen (STIFT) und die in Jena ansässige Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. Mittel für den Aufbau der weltweit ersten Stiftungsprofessur für Klinische Sepsisforschung (Paul-Martini-Professur) bewilligt. Septomics ist ein vom BMBF seit 2008 gefördertes Forschungsprojekt zum Aufbau eines Zentrums für Innovationskompetenz (ZIK) im Rahmen von „Unternehmen Region“ – der BMBF-Innovationsinitiative für die neuen Bundesländer. Träger sind das Universitätsklinikum Jena, die Friedrich-Schiller-Universität Jena und das Hans-Knöll-Institut Jena. Das Land Thüringen steuert weitere Drittmittel bei: Neubau eines Forschungsgebäudes auf dem Beutenberg Campus und Einrichtung einer Forschergruppe Clinical Septomics, welche vom Paul-Martini-Stiftungsprofessor geleitet wird.

Die Einrichtung etabliert eine integrierte Sepsisforschung. Bisher wurde Sepsisforschung fragmentiert von getrennten Disziplinen betrieben. Um ein ganzheitliches Verständnis der

Sepsis zu entwickeln, bringt Septomics die Disziplinen Molekularbiologie, Mikrobiologie, Infektiologie, Genomanalyse, Bioinformatik, Labormedizin und Intensivmedizin zusammen, entwickelt eine gemeinsame Forschungsstrategie und stellt für die Forschergruppen ein neues Gebäude zur Verfügung. Hier werden die bisher getrennten Bereiche Erreger- und Wirtsantwortforschung komplementär bearbeitet und mit klinischer Forschung und einer leistungsfähigen Bioinformatik verknüpft.

Septomics bietet auch Nachwuchsgruppen (NWG) optimale Arbeitsbedingungen. Die Leiterstellen der NWG werden als Professuren ausgeschrieben, was die Einrichtung auch für junge, international anerkannte Spitzenforscher attraktiv macht. Schon heute bildet Septomics exzellenten wissenschaftlichen Nachwuchs aus und unterstützt die Ausbildung von dringend benötigtem klinischem Studienpersonal. Die Mitarbeiter der NWG werden weiter qualifiziert und nehmen auch Aufgaben in der Lehre und der Betreuung von Studierenden und Doktoranden in innovativen Studiengängen wie Molekulare Medizin und Translationale Medizin wahr. Das Aus- und Weiterbildungsspektrum wird durch Veranstaltungen wie internationale Workshops und eine Septomics International Summer School abgerundet. Dank dieser günstigen Rahmenbedingungen besteht die berechtigte Hoffnung, dass Septomics ein weltweit führendes Zentrum für translationale Sepsisforschung wird.



### Kontakt:

Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet)  
c/o Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
Universitätsklinikum Jena  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Erlanger Allee 101  
07737 Jena  
Tel.: +49 3641 9323381  
Fax: +49 3641 934795  
E-Mail: frank.brunkhorst@med.uni-jena.de  
www.sepsis-gesellschaft.de

### Literatur

- (1) Engel C., et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007 33(4):606-18
- (2) Brunkhorst F.M., et al. For the German Competence Network Sepsis (SepNet), Practice and Perception – A Nationwide Survey of Therapy Habits in Sepsis. *Crit Care Med.* 2008 36(10):2719-25
- (3) Brunkhorst F.M., et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008 (358):125-39

# Kompetenznetz Angeborene Herzfehler

Wiebke Lesch

**Derzeit leben in Deutschland rund 200 000 bis 300 000 Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern. Ein Grund dafür sind die in den letzten Jahrzehnten erzielten medizinischen Fortschritte. Sie ermöglichen es, dass den meisten Kindern, die heute mit einem Herzfehler zur Welt kommen, sehr gut geholfen werden kann. Dank neuer Behandlungsmethoden erreichen heute 90 Prozent der Kinder mit Herzfehlern das Erwachsenenalter. Sie können ihren Alltag ohne gravierende Einschränkungen bewältigen. Noch in den 70er Jahren verstarb die Hälfte der Betroffenen im Kindesalter. Trotz der Erfolge besteht jedoch weiterhin Handlungsbedarf. Mit zunehmendem Alter der Patienten können gesundheitliche und soziale Probleme entstehen. Bis heute gibt es nur ganz wenige kaum allgemeingültige Forschungsergebnisse über den Langzeitverlauf der Erkrankung.**

## Auswertung von Bilddaten und internationale Vernetzung

Im Deutschen Herzzentrum Berlin treffen jeden Tag Magnetresonanztomografie (MRT)-Bilddaten aus ganz Deutschland ein. Ein interdisziplinäres Team von Spezialisten wertet diese Daten aus und berät die einsendenden Behandlungszentren, wie diese zu interpretieren sind. Das Team, bestehend aus Kinderkardiologen, Radiologen, Informatikern und medizinisch-technischen Assistenten, bildet zusammen das MRT Core Lab, eine teleradiologische Plattform für Bilddaten.

Entstanden ist das MRT Core Lab im Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (KNAHF), um Daten zwischen verschiedenen Kliniken austauschen und Diagnosestandards vereinheitlichen zu können. Der Datenaustausch erfolgte bis vor wenigen Jahren noch per Postversand auf CD oder DVD – also zeitaufwendig, potenziell unsicher und teuer. Die Durchführung internationaler Studien an mehreren Standorten erfordert jedoch moderne IT-Lösungen, um numerische, großvolumige und sensible Bilddaten von Patienten zu versenden.

Die Vorteile des MRT Core Lab liegen auf der Hand: Ein spezialisiertes Labor für MRT-Bilddaten verfügt über geschultes Personal, das eine hohe Qualität der Auswertung garantiert. Das ist speziell für kleinere Zentren interessant, die bestimmte Krankheitsbilder nur selten sehen und denen die Erfahrung bei der Datenanalyse und -interpretation fehlt.

Der zweite Vorteil ist das zentrale Datenarchiv. Zurzeit hat jedes Institut ein eigenes Bilddatenarchiv, auf das es allein zugreifen kann. Im Core Lab gibt es ein zentrales Bilddatenarchiv, auf das alle teilnehmenden Zentren Zugriffsrechte haben und ihre dort eingegebenen Patientendaten sehen können.

Dies ist besonders dann bedeutsam, wenn zum Beispiel in multizentrischen Studien ein sehr umfangreicher Datenpool ausgewertet wird. Speziell bei sehr seltenen Diagnosen ist das unverzichtbar.

Alle an das MRT Core Lab angeschlossenen Zentren nehmen MRT-Bilder nach einem standardisierten Verfahren auf und versenden sie an das Auswertelabor. Hier werden die Daten gesichtet, qualitätsgesichert und nach den Fragestellungen des auftraggebenden Zentrums ausgewertet. Die Ergebnisse kann der Auftraggeber internetbasiert einsehen – eine weitere Zeit- und Kostenersparnis. Auf diese Weise wurden seit 2003 mehr als 1500 Patientendatensätze ausgewertet.

Zur Zielgruppe von MRT Core Lab gehören Universitäten, Institute und Unternehmen, die klinische Studien an verschiedenen Standorten durchführen wollen; aber auch niedergelassene Ärzte und periphere Krankenhäuser, die Bilddaten zur Beurteilung an Experten verschicken. Mit diesem Wissen ermöglicht das KNAHF weltweit organisierte Forschung. Studienbildmaterial kann einfach aus Indien nach Europa oder in die USA transportiert werden.

Noch wird das MRT Core Lab ausschließlich für die multizentrischen Studien des Kompetenznetzes genutzt. In Zukunft sollen die Leistungen des Labs auch für den klinischen Routinebetrieb als Dienstleistung angeboten werden. Für eine qualitätsgesicherte und effiziente Patientenversorgung kann es schließlich günstiger sein, die Auswertung klinischer Daten nicht mehr klinikintern, sondern durch externe Experten vornehmen zu

### Wie arbeitet das MRT Core Lab?

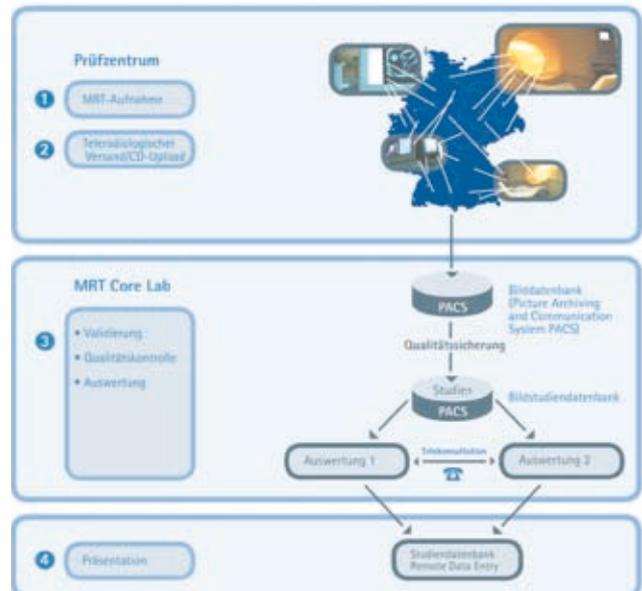


Abb. 1: Die teleradiologische Plattform für Bilddaten des KNAHF.

lassen – ähnlich wie das auch bei anderen klinischen Leistungen schon Standard ist.

### Dokumentarfilm wirbt für Nationales Register

Das Nationale Register für angeborene Herzfehler ist ein Kernprojekt im KNAHF. Hier werden deutschlandweit Patienten mit angeborenen Herzfehlern erfasst. Sie werden zu ihrem Krankheitsverlauf, zu den stattgefundenen Behandlungen und Operationen, ihrem Befinden und ihrem sozialen Werdegang befragt, um Aussagen zur Lebensqualität und zur Lebenserwartung der Betroffenen formulieren zu können. Die Auswertungen ermöglichen erstmals Langzeitstudien zur Epidemiologie angeborener Herzfehler. Bisher beteiligen sich über 27 000 Kinder, Jugendliche und Erwachsene – rund ein Zehntel aller Menschen mit angeborenem Herzfehler in Deutschland.

Je mehr Patienten sich zur Teilnahme am Register bereit erklären, desto aussagekräftigere Schlüsse lassen sich aus den Daten ableiten. Um für noch breitere Unterstützung durch Herzpatienten und ihre Familien zu werben, entstand der Film „Herzspezialisten“. Das Kompetenznetz Angeborene Herzfehler hat den Dokumentarfilm mit Unterstützung des BMBF und der Friede-Springer-Stiftung produziert.

In dem Film porträtiert Regisseur Christian Barthelmes die Lebensgeschichte von fünf Menschen mit angeborenen Herzfehlern. Sie alle wurden – teilweise mehrfach – am Herzen operiert. Ohne die Fortschritte der Medizin hätten sie früher kaum Aussichten darauf gehabt, das Erwachsenenalter zu erreichen und ein normales Leben zu führen.



Abb. 2: Protagonist und *Spiegel*-Journalist Matussek: „Ihr könnt in mein Herz sehen!“

„Herzspezialisten“ zeigt Menschen mit ganz verschiedenen Lebensentwürfen. Da gibt es den Journalisten Matthias Matussek, der im Auftrag des Nachrichtenmagazins *Der Spiegel* bekannte Persönlichkeiten wie Mick Jagger oder Keith Haring getroffen hat. Eine junge Frau hat – entgegen der Empfehlung ihrer Ärzte, sich sterilisieren zu lassen – zwei gesunde Kinder zur Welt gebracht; ein angehender Kinderkardiologe macht seine eigene Krankengeschichte zum Ausgangspunkt der beruflichen

Laufbahn. Nach Aussage der Produzentin des Films, Ulrike Bauer, soll der Dokumentarfilm zeigen, wie sehr nicht nur die medizinische Behandlung, sondern auch Partnerschaft, Familie, Bildungs- und Arbeitsmöglichkeiten die Lebenszufriedenheit beeinflussen. Im Jahr 2009 tourt der Film „Herzspezialisten“ durch 15 deutsche Städte, um das Thema stärker in den Fokus der Öffentlichkeit zu rücken und die Betroffenen vor Ort zusammenzuführen. Die Kinoaufführungen werden ergänzt durch Podiumsdiskussionen mit Experten zu verschiedenen Themen rund um das Leben mit angeborenen Herzfehlern.



Abb. 3: Protagonistin Christina Herkommer: „Mein Arzt hat gesagt, ich könne keine Kinder kriegen und soll mich sterilisieren lassen.“

### Euripides: Datenbank für die Implantationsmedizin

Manche Kinder sowie Erwachsene mit angeborenem Herzfehler sind aufgrund ihrer Erkrankung von einer Herzinsuffizienz oder der Gefahr eines plötzlichen Herztodes betroffen. Spezielle Herzschrittmacher für die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) und implantierbare Defibrillatoren (ICDs) können hier abhelfen. CRT-Herzschrittmacher können eine mit asynchroner Kammerkontraktion verbundene Herzinsuffizienz durch gleichzeitige Stimulation an mehreren Stellen im Herzen positiv beeinflussen, indem sie die Ventrikelkontraktion synchronisieren und damit die Effektivität der Herzmuskelarbeit erhöhen. ICDs werden ähnlich wie Schrittmacher ins Herz eingesetzt und helfen, ihre Träger vor dem plötzlichen Herztod zu bewahren. Sie können eine lebensbedrohende Rhythmusstörung erkennen und geben im Notfall eine Serie von elektrischen Impulsen oder einen elektrischen Schock ab, der diese Rhythmusstörung beendet.

ICD- und CRT-Therapien werden bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern bislang selten angewendet. Durch die strukturellen und funktionellen Besonderheiten und geringen Erfahrungswerte mit beiden Geräten weiß man zu wenig über die langfristigen Konsequenzen einer solchen Behandlung. Das liegt unter anderem an den kleinen Patientenzahlen und den heterogenen Behandlungsarten. Aus diesem Grund wurde ein Register eingerichtet, das den Langzeitverlauf in den einzelnen Patientengruppen dokumentiert.

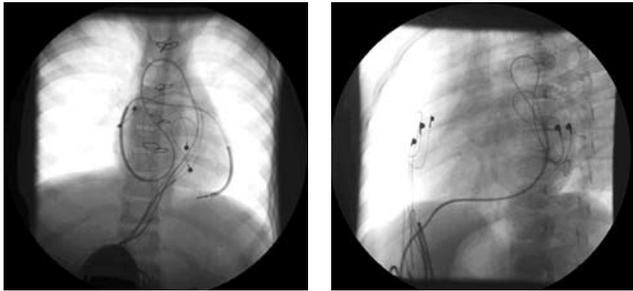


Abb. 4: CRT-Herzschrittmacher

Die neue Datenbank European Registry for ICD and CRT Devices in Pediatrics and Adults with Congenital Heart Disease (Euripides) soll dazu dienen, in der Implantationsmedizin vorhandenes Wissen besser zu nutzen, um den plötzlichen Herztod zu verhindern und Herzversagen zu therapieren. Das Euripides-Register haben Professor Dr. Jan Janoušek, Klinik für Kinderkardiologie am Herzzentrum Leipzig, Privatdozent Dr. Urs Bauersfeld, Abteilung Kinderkardiologie und angeborene Herzerkrankungen am Kinderherzzentrum Zürich, Dr. Joachim Hebe, Zentrum für Elektrophysiologie am Herzzentrum Bremen, Dr. Christof Kolb, Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum München (DHM) und Dr. Andreas Pflaumer, Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler am DHM, gemeinsam gegründet.

Mit dem internationalen Euripides-Register sollen die optimalen Implantationsstrategien für Kinder und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern und genetisch bedingten Herzrhythmusstörungen gefunden werden.

Am Europäischen Register Euripides beteiligen sich bereits 18 europäische Zentren aus acht Ländern, unter anderem aus Osteuropa. Fachlich ist das Euripides-Register den zwei europäischen kardiologischen Fachgesellschaften angegliedert: der Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), Arbeitsgruppe „Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology“, und der European Society of Cardiology (ESC), Arbeitsgruppe für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern. Ein wissenschaftlicher Beirat (Euripides Advisory Board) verwaltet die Datenbank, berichtet an AEPC und ESC und beantwortet Fachfragen. Jede Person, die Daten in die Datenbank eingibt, kann diese auf Antrag für Forschungszwecke nutzen. Den technischen Rahmen des Euripides Registers stellt das Kompetenznetz AHF mit seiner bereits bestehenden IT-Infrastruktur des Nationalen Registers für Angeborene Herzfehler bereit. Die Finanzierung erfolgt größtenteils durch Industriepartner.



### Kontakt:

Kompetenznetz Angeborene Herzfehler  
 Augustenburger Platz 1  
 13353 Berlin  
 Tel.: +49 30 40048783  
 Fax: +49 30 40048781  
 E-Mail: [lesch@kompetenznetz-ahf.de](mailto:lesch@kompetenznetz-ahf.de)  
[www.kompetenznetz-ahf.de](http://www.kompetenznetz-ahf.de)

# Kompetenznetz Herzinsuffizienz

Kai Wollert, Christiane E. Angermann, Cemil Özcelik

**Derzeit leiden in Europa drei Millionen Menschen an chronischer Herzschwäche. Dank demografischer Entwicklungen und weil durch verbesserte medizinische Versorgung mehr Patienten die Erkrankung überleben, wird erwartet, dass die Zahl der Erkrankten in den westlichen Industrienationen steigt. Die jährlichen Kosten für die Behandlung der Herzinsuffizienz belaufen sich in Deutschland inzwischen auf über fünf Milliarden Euro. Trotz medizinischer Fortschritte bilden die vielen durch Herzinsuffizienz bedingten Sterbefälle weiterhin ein großes Problem. Das Kompetenznetz Herzinsuffizienz will die Forschung effizienter und effektiver machen sowie die Qualität der Versorgung von Patienten verbessern.**

## Neue therapeutische Ansatzpunkte auf molekularer Ebene

Obwohl sie die Überlebenschancen und die Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz verbessern konnte, ist die Wissenschaft weit davon entfernt, diese chronische und multifaktorielle Erkrankung heilen zu können. Denn nur wenige Behandlungsstrategien setzen bei der Ursache der Herzschwäche an. Darüber hinaus gelingt es bislang nicht zuverlässig, den weiteren Verlauf der Erkrankung beim einzelnen Patienten zu prognostizieren. Im Teilprojekt „Molekulare Mechanismen“ des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz werden grundlegende Mechanismen der Herzinsuffizienz auf molekularer Ebene in transgenen Mausmodellen und Zellkulturstudien untersucht, um neue therapeutische Ansatzpunkte und Prognosemarker zu identifizieren. In enger Kooperation von sechs grundlagenorientierten kardiologischen Arbeitsgruppen wurden dazu in den vergangenen Jahren bedeutende Ergebnisse erzielt.

Das Netz entdeckte erkrankungsrelevante Faktoren, die unmittelbar mit der Funktionstätigkeit des Herzens zusammenhängen, darunter ein besonderes Protein (Growth-Differentiation Factor-15, GDF-15), das zur so genannten Familie der transformierenden Wachstumsfaktoren gehörenden sogenannten Zytokin-Signalmolekülen zählt. Nachdem es gelungen war, GDF-15 mit einem molekularbiologischen Nachweisverfahren (cDNA-Expressionsscreen) zu identifizieren, konnte an Mäusen gezeigt werden, dass GDF-15 nach Infarkt und bei Herzinsuffizienz im Herzen vermehrt produziert wird. Mäuse mit defektem GDF-15 Gen („knock out“) entwickeln größere Infarkte als Mäuse, bei denen GDF-15 intakt ist. GDF-15 wirkt demnach als ein Schutzfaktor im Herzen (1).

Außerdem wurde untersucht, wie die Produktion des Proteins im Zellverband reguliert wird. Hier zeigte sich, dass unter Stress stehende Herzmuskelfasern GDF-15 abgeben. Weiter wurde untersucht, ob sich GDF-15 im Blut von Patienten mit

Infarkt oder Herzinsuffizienz nachweisen lässt. Mithilfe eines neu etablierten Immunoassays konnten erstmalig erhöhte zirkulierende GDF-15 Spiegel bei Infarktpatienten und bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (2, 3). Die Höhe des GDF-15 Spiegels ist dabei eng mit der Prognose der Patienten assoziiert (3).

Bisherige Studien des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz belegen, dass GDF-15 als Biomarker zur Abschätzung der Prognose bei Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann. Diese Entdeckung hat das Kompetenznetz international zum Patent angemeldet. Darüber hinaus hat es bereits einen Lizenzvertrag abgeschlossen, um einen GDF-15 Assay für den Einsatz in der klinischen Routine zu entwickeln. Diese Daten sind ein ausgezeichnetes Beispiel für einen erfolgreichen translationalen Forschungsansatz, der Grenzen zwischen Grundlagen- und angewandter Forschung überwindet.

## Für die Patienten: HeartNetCare-HF® Würzburg

Trotz effektiver Diagnose- und Therapieverfahren ist die Versorgungslage der herzinsuffizienten Patienten häufig unbefriedigend. Zahlreiche Medikamente einzunehmen birgt die Gefahr von Neben- oder Wechselwirkungen und erschwert die Therapie. Zudem haben Ärzte im Praxisalltag oft nur wenig Zeit, auf die Bedürfnisse ihrer Patienten einzugehen, sie zu informieren und zu motivieren. Aber gerade ältere Menschen, die von Herzinsuffizienz besonders stark betroffen sind und häufig an weiteren Krankheiten (wie etwa Nierenschwäche oder Arthrose) leiden, benötigen intensive Betreuung.

Das Interdisziplinäre Netzwerk Herzinsuffizienz (INH) der Universität Würzburg geht in der Versorgung von Menschen mit Herzinsuffizienz neue Wege. Speziell geschulte Krankenschwestern sind das zentrale Element des Betreuungsprogramms HeartNetCare-HF® Würzburg. In einem Netzwerk von über 400 Haus- und Klinikärzten, Kardiologen und mehreren speziell ausgebildeten Telefonschwestern werden unter Einbeziehung der Angehörigen herzinsuffiziente Patienten nach festen Standards telefonisch überwacht und geschult.

Das neue Betreuungsprogramm greift auf Ergebnisse der INH-Studie – ein Teilprojekt des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz – zurück. Darin wurde sechs Monate lang der Krankheitsverlauf von mehr als 700 Patienten mit Herzinsuffizienz beobachtet. Die Hälfte der Patienten wurde nach dem neuen interdisziplinären Konzept versorgt und bekam eine Telefonschwester zur Seite gestellt; die andere Hälfte erhielt die übliche Betreuung. Dabei zeigte HeartNetCare-HF® überzeugende Vorteile: Lebensqualität und Herzschwäche der Patienten besserten sich, und die Überlebenschancen waren deutlich höher als bei Kranken, die auf herkömmliche Weise versorgt wurden.

Außerdem hatten Patienten mit Telefonschwester am Studienende im Schnitt vier Tage weniger im Krankenhaus verbracht als die Kontrollgruppe.

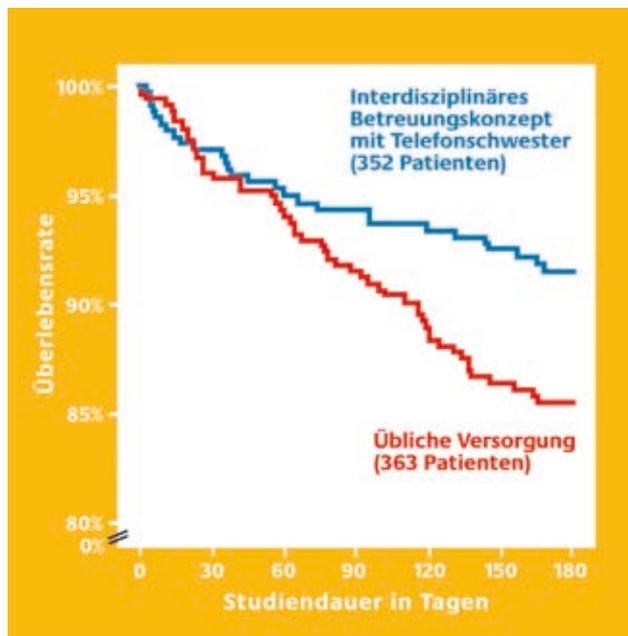


Abb. 1: Die beiden Kurven zeigen die Überlebensrate der Studienpatienten mit Herzschwäche je nach Art der Versorgung: Die blaue Kurve entspricht den Patienten mit Telefonschwester, die rote Kurve den Patienten mit der üblichen Versorgung. Nach einem halben Jahr überlebten 92 Prozent der Patienten mit Telefonschwester, aber nur 86 Prozent der Patienten mit der üblichen Versorgung.

Die Telefonschwester unterstützt Hausärzte und Kardiologen bei der Patientenversorgung. Eine Vollzeit-Schwester kann etwa 100 bis 120 Patienten betreuen; die Telefonüberwachung führt sie, je nach Schwere der Herzinsuffizienz, ein- bis viermal pro Monat durch. Die etwa 15-minütigen Gespräche laufen standardisiert ab und basieren auf detaillierten Fragebögen. Geprüft wird etwa, ob der Patient in der letzten Woche an Gewicht zunahm, unter Luftnot litt, oder ob die Knöchel anschwellen. Daneben prüft die Schwester, ob der Patient seine Herzmedikamente korrekt eingenommen hat und gibt Tipps zur richtigen Ernährung und körperlichen Aktivität. Bei wichtigen Veränderungen informiert sie den Hausarzt und schaltet bei Bedarf Spezialisten ein. Die Patienten schätzen die telefonische Betreuung. Viele entwickeln ein persönliches und vertrauensvolles Verhältnis zu „ihrer“ Telefonschwester. Das motiviert sie, den Behandlungsplan einzuhalten und sich aktiv an der Krankheitsbewältigung – beispielsweise durch regelmäßiges Blutdruckmessen – zu beteiligen.

Aktuelle Leitlinien empfehlen neue Programme der Patientenversorgung für den Praxisalltag. Allerdings verhinderte in der Vergangenheit eine mangelhafte Dokumentation die Umsetzung erfolgreicher Programme außerhalb von Studien. Mit dem Betreuungskonzept der INH-Studie stehen im deutschen

Gesundheitssystem nun erstmals Wege zu einem evidenzbasierten und dabei relativ kostengünstigen Krankheitsmanagement bei herzinsuffizienten Risikopatienten offen.

### Biomaterialbank langfristig betreiben

Die Entwicklung neuer Therapiekonzepte setzt – wie bei der Entdeckung des Biomarkers GDF-15 – ein breites Grundwissen über als gesichert geltende pathophysiologische Zusammenhänge voraus. Biomaterialbanken dienen dem Ziel, dieses Grundwissen auszubauen. Dafür werden Biomaterialien wie Blutserum, Blutplasma, DNA und Gewebe von gut dokumentierten Patienten verwendet. Da die Rekrutierung der Patienten zeit- und kostenaufwendig ist, waren solche Studien früher auf kleinere Patientenkollektive beschränkt. Ziel der zentralen Biomaterialbank des Kompetenznetzes ist es daher, Wissenschaftlern und Ärzten den Zugriff auf Biomaterialien von großen und prospektiv gewonnenen Patientenkollektiven für Forschungsfragen zu ermöglichen.

Inzwischen sind mehr als 15 000 Patienten, die an Studien in den Teilprojekten des Kompetenznetzes teilgenommen haben, in der Biomaterialbank erfasst. Eine einheitliche Verarbeitung sowie die sachgerechte Lagerung gewährleistet dabei eine hohe Probenqualität (Abbildung 2). Durch mehrstufige Patientenaufklärung, Einverständniserklärungen und eine professionelle Pseudonymisierung beziehungsweise Anonymisierung werden ethische und datenschutzrechtliche Bestimmungen erfüllt.



Abb. 2: Tiefkühltruhen der zentralen Biomaterialbank im Experimental and Clinical Research Center (ECRC) der Charité Campus-Buch.

Damit die Biomaterialbank langfristig betrieben werden kann, erhebt das Kompetenznetz Herzinsuffizienz von deren Nutzern eine Aufwandsentschädigung. Mehrere öffentlich geförderte Projekte und weitere Partner haben die Proben der Biomaterialbank bereits genutzt.

Neue Partner sind nötig, um das Spektrum der in der Biomaterialbank vertretenen Proben zu erweitern. So wurde unter

anderem eine Kooperation mit dem Kompetenznetz Angeborene Herzfehler vereinbart. Auch das Kompetenznetz Vorhofflimmern soll als Partner für die gemeinsame Biomaterialbank gewonnen werden. Die enge Zusammenarbeit der nationalen Kompetenznetze für Herz-Kreislauf-Erkrankungen gewährleistet, dass kosten- und zeitaufwendige Ressourcen gemeinsam und effizient genutzt werden. Die Einbindung der Biomaterialbank in national und international übergreifende Strukturen und Initiativen (TMF, siehe auch S. 65; European Strategy Forum on Research Infrastructure ESFRI) erhöhen darüber hinaus die Chancen auf Förderung auch auf europäischer Ebene.



### Kontakt:

Kompetenznetz Herzinsuffizienz – Netzwerkzentrale  
Charité Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
Tel.: +49 30 450576812  
Fax: +49 30 450553949  
E-Mail: [info@knhi.de](mailto:info@knhi.de)  
[www.kompetenznetz-herzinsuffizienz.de](http://www.kompetenznetz-herzinsuffizienz.de)

### Literatur

- (1) Kempf T., et al. The transforming growth factor- $\beta$  superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res.* 2006 (98):351-60
- (2) Kempf T., et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 (50):1054-60
- (3) Wollert K.C., et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2007 (115):962-71

# Kompetenznetz Vorhofflimmern

Andreas Goette, Dobromir Dobrev, Gerhard Steinbeck, Thomas Weiß

**Vorhofflimmern ist die häufigste behandlungspflichtige Rhythmusstörung des Herzens. Das Spektrum der klinischen Manifestationen reicht von subjektiver Beschwerdefreiheit über Herzstolpern und -rasen, Kurzatmigkeit und Schwindel bis zu einer gravierenden Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Prognostisch bedeutsam ist insbesondere das hohe Schlaganfallrisiko. Vorhofflimmern kommt bei circa einem Prozent der gesamten Bevölkerung vor, im hohen Lebensalter über 80 Jahre steigt der Anteil auf über zehn Prozent. Aufgrund der demografischen Entwicklung wird bis 2050 eine Verdopplung der Patientenzahlen erwartet. Im Kompetenznetz Vorhofflimmern (AFNET) arbeiten Wissenschaftler und Ärzte bundesweit seit 2003 zusammen.**

## Oxidativer Stress stört Zirkulation

Patienten mit der Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern besitzen ein erhebliches Risiko, eine Schwäche der linken Herzkammer (linksventrikuläre Herzinsuffizienz) zu entwickeln. Vorhofflimmern ist in der Regel mit einer erhöhten Herzfrequenz (Tachykardie) verbunden. Es ist gut belegt, dass eine chronische Steigerung der Herzfrequenz zu einer Störung der ventrikulären Funktion führt. Nicht bekannt hingegen sind die Auswirkungen des paroxysmalen (anfallsweisen) Vorhofflimmerns und der damit einhergehenden kurz andauernden Tachykardie auf die Funktion der Herzkammer.

Dazu hat das Kompetenznetz Vorhofflimmern unter der Leitung von Dr. Andreas Goette (Magdeburg) und Professor Dobromir Dobrev (Dresden) eine Untersuchung durchgeführt. Bekannt ist, dass Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern erhöhte Blutplasmaspiegel von Angiotensin-II (einem Gewebs-hormon) aufweisen. Dies könnte möglicherweise zu Störungen der Mikrozirkulation und damit der ventrikulären Funktion führen. Um diese Vermutung zu überprüfen, haben die Wissenschaftler an Schweinen erforscht, ob die Blutzirkulation in den Herzkranzgefäßen durch kurz anhaltendes Vorhofflimmern gestört wird. Außerdem haben sie getestet, ob eine Vorbehandlung mit dem Angiotensin-II-Rezeptorblocker Irbesartan die festgestellten Störungen der Kranzgefäßzirkulation aufheben kann.

Bei 14 Schweinen wurden zwei wichtige Parameter der Herzfunktion, insbesondere der Mikrozirkulation, bestimmt. Bei fünf Tieren wurde ein Anfall von Vorhofflimmern simuliert (Vorhofflimmern-Gruppe). Fünf andere Tiere erhielten neben der Vorhofflimmern-Simulation den Angiotensin-II-Rezeptorblocker Irbesartan verabreicht (Vorhofflimmern+Irbesartan-Gruppe). Eine Kontrollgruppe aus vier Tieren wurde ohne jegliche Maßnahmen sieben Stunden lang untersucht. Zu Beginn und am Ende des Versuchs wurden außerdem im rechten Vor-

hof die effektive Refraktärzeit (ERP: die Zeitspanne, in der die Herzmuskelzelle vorübergehend nicht erregbar ist) bestimmt. Der zentrale Venendruck und der Aortendruck wurden kontinuierlich registriert.

Die Vorhofstimulation verkürzte die Vorhof-ERP in der Vorhofflimmern-Gruppe signifikant, allerdings waren die übrigen Parameter zwischen den Gruppen ähnlich. Die Mikrozirkulation sank durch die Vorhofstimulation auf  $62 \pm 9$  Prozent des Ausgangswertes. Parallel dazu stiegen die Spiegel verschiedener Marker für oxidativen Stress signifikant an. In der Vorhofflimmern-Gruppe war außerdem die Blutkonzentration des kardialen Troponin-I signifikant erhöht – dies deutet auf eine Schädigung des Herzgewebes hin. Schweine, die Irbesartan erhalten hatten, reagierten zweifach: Ihre Mikrozirkulation sank nicht ab, der Stressmarker stieg nicht an (Abbildung 1).

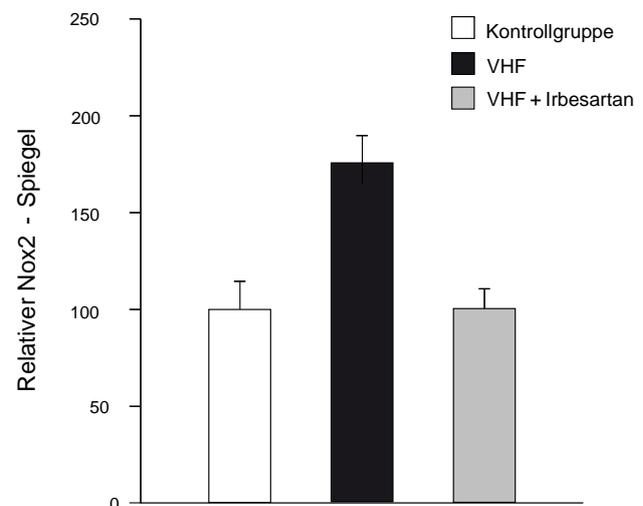


Abb. 1: Relative Spiegel des Stress-Markers Nox2 im Tierversuch: bei Vorhofflimmern erhöht, mit Irbesartan dagegen im Normalbereich.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Vorhofflimmern über die Aktivierung von Angiotensin II zur Entwicklung von oxidativem Stress im linken Ventrikel führt. Der Stress geht mit Störungen der Mikrozirkulation und einem Anstieg von Troponin-I einher. Irbesartan verhindert diese beiden Wirkungen und könnte daher der ventrikulären Störung während des Vorhofflimmerns vorbeugen. Diese Befunde erklären möglicherweise das Auftreten von typischen Angina pectoris-Symptomen bei Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern und nicht verengten Kranzgefäßen.

### Patientenregister

Trotz vielversprechender therapeutischer Neuerungen wie der Katheterablation kann beim Vorhofflimmern bisher keine therapeutische Strategie vorab als überlegen eingeschätzt werden. Wichtige Fragen zu Prävention und Therapie sind ungeklärt: Welche Bedeutung haben Bluthochdruck oder Diabetes? Welchen Nutzen hat der Erhalt des normalen Sinusrhythmus? Wie werden die Leitlinien in der Praxis umgesetzt? Gibt es alters- oder geschlechtsspezifische Besonderheiten?

Patientenregister versprechen hierzu Aufschluss. Sie sind besonders geeignet, um krankheitsspezifische Patientencharakteristika, die Krankheitsverläufe sowie die Effekte medizinischer Maßnahmen zu erfassen. Die Langzeitbeobachtung an großen Patientenkollektiven mit einer spezifischen Erkrankung erlaubt außerdem viele differenzierte Subanalysen.

Im Kompetenznetz Vorhofflimmern wurde von Februar 2004 bis März 2006 ein bundesweites prospektives Register etabliert. Darin sind insgesamt 9582 Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern aus allen medizinischen Versorgungsebenen erfasst. Durch die bundesweite Netzstruktur, an der 194 Zentren in regionalen Krankenhäusern, Universitätskliniken sowie fach- und allgemeinärztliche Praxen beteiligt sind, repräsentiert das Register die Verteilung zwischen ambulanten und stationären Patienten (Abbildung 2). Eine Stärke des Registers liegt darin, dass es die verschiedenen Versorgungs-

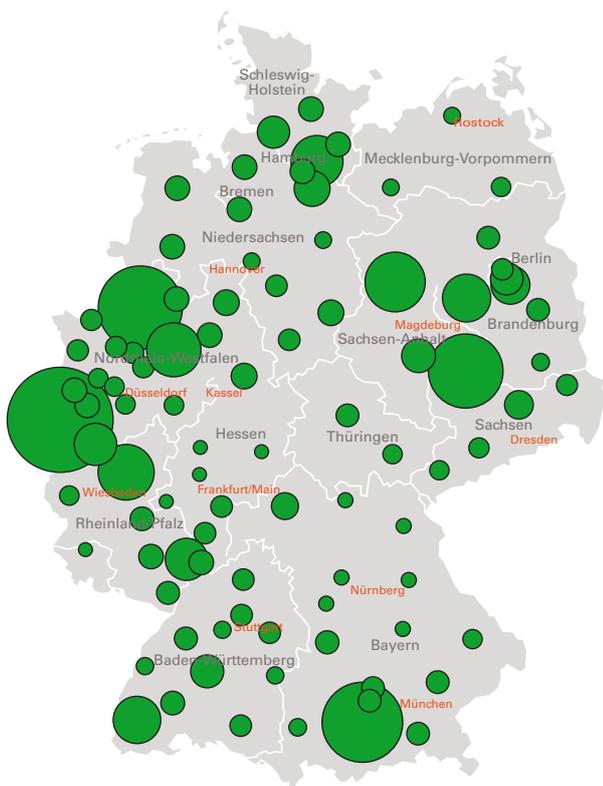


Abb. 2: Die Verteilung der im Register des Kompetenznetzes Vorhofflimmern erfassten Patienten zeigt eine ausgewogene Repräsentation aller Regionen einschließlich der neuen Bundesländer.

ebenen von der Praxis bis zu spezialisierten kardiologischen Zentren und Universitätskliniken – und somit die Versorgungsrealität – abbildet. Die Nachbeobachtungszeit dauert fünf Jahre und sieht halbjährliche Statuserhebungen vor. Sie erlauben Aussagen darüber, wie Patientencharakteristika und Therapiemaßnahmen den klinischen Verlauf, etwaige Komplikationen, Morbidität und Mortalität beeinflussen.

Bei Einschluss der Patienten in das Register betrug deren mittleres Alter 68,4 Jahre. Fast ein Drittel aller Patienten (29 Prozent) war 75 Jahre oder älter. Erstmaliges Vorhofflimmern lag bei 11 Prozent der Patienten vor. Bei 30 Prozent fand sich paroxysmales, bei 20 Prozent persistierendes (das heißt anhaltendes Vorhofflimmern, das nicht von selbst endet, aber vom Arzt durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion beendet werden kann) und bei 33 Prozent chronisches Vorhofflimmern. Begünstigende kardiale Grund- oder Begleiterkrankungen waren bei den meisten Patienten (88 Prozent) nachweisbar: vor allem arterielle Hypertonie (fast 70 Prozent), Herzklappenerkrankungen (36 Prozent) und koronare Herzerkrankung (28 Prozent). Vorhofflimmern ohne bekannte Ursache lag nur bei 12 Prozent der Patienten vor. 75 Prozent der Patienten wiesen die für Vorhofflimmern typischen Symptome auf und 29 Prozent der Patienten gaben Symptome einer Herzinsuffizienz an.

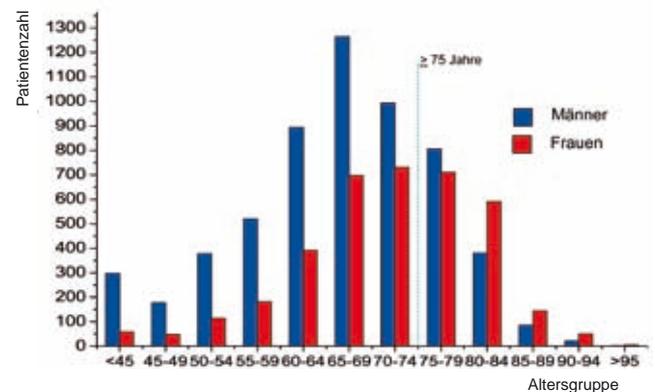


Abb. 3: Altersgruppenverteilung von Männern und Frauen im Register (gesamt 9582 Patienten). Das Verhältnis von Männern und Frauen betrug 1,6:1. Bei den Männern waren 22 Prozent 75 Jahre oder älter, bei den Frauen 40 Prozent.

Das AFNET Register erlaubt ein repräsentatives Bild der klinischen Charakteristika sowie der Versorgungsrealität in einem großen Kollektiv von Patienten mit Vorhofflimmern in den verschiedenen Ebenen der medizinischen Versorgung. Die längerfristige Nachbeobachtung im Register wird eine Beurteilung des Einflusses von Patientencharakteristika und Therapiemaßnahmen auf den klinischen Verlauf, zu Komplikationen, Morbidität und Mortalität ermöglichen.

## Modell für Verstetigung: Verein und GmbH kombinieren

AFNET befindet sich bis Mitte 2011 in der dritten Förderperiode. Sein Modell zur langfristigen Verstetigung soll in den kommenden zwei Jahren umgesetzt werden, um einen reibungslosen Übergang von der öffentlichen Förderung in die Eigenständigkeit zu gewährleisten.

Im Jahr 2009 wird das Kompetenznetz Vorhofflimmern einen eingetragenen Verein (Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V.) gründen. Er wird eng mit dem Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung (IKKF GmbH, München) kooperieren. Die IKKF GmbH ist ein Auftragsforschungsinstitut, das von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) und dem Bundesverband Niedergelassener Kardiologen (BNK) getragen wird. Die Zusammenarbeit mit dem IKKF hat sich für das AFNET bereits bewährt. Die Kombination der beiden Rechtsformen (Verein und GmbH) senkt die Kosten und lässt das Netzwerk flexibel agieren. Abhängig vom jeweiligen Projekt, den Geldgebern und deren bevorzugtem Geschäftsmodell können die Aufgaben zwischen AFNET e.V. und IKKF GmbH aufgeteilt werden. Durch die mehrjährige Kooperation zwischen AFNET und IKKF können die vorhandenen Strukturen und Kontakte weiterhin optimal genutzt werden.

Einen künftigen Schwerpunkt seiner Tätigkeit sieht das AFNET darin, klinische Studien und Projekte durchzuführen. Dies meint sowohl wissenschaftsgetriebene Studien (Investigator Initiated Trials) als auch Auftragsstudien der pharmazeutischen oder der medizintechnischen Industrie. Das AFNET hat in den vergangenen Jahren Kontakte zu mehreren hundert Kliniken und Praxen aufgebaut und kann daher bei Bedarf sehr schnell viele Studienzentren über alle Versorgungsebenen hinweg projektbezogen einbinden. Durch die Kooperation mit dem IKKF, das im Studienmanagement langjährige Erfahrung besitzt, ist eine effektive Studienbearbeitung gewährleistet. Das AFNET hat mehrfach erfolgreich mit Industriefirmen zusammengearbeitet, viele AFNET-Projekte sind von Industriepartnern kofinanziert, einige ausschließlich von ihnen finanziert worden. Daneben bemüht sich das AFNET auch um öffentlich geförderte Projekte. So ist beispielsweise aus seiner Grundlagenforschung ein internationales Projekt hervorgegangen: Die „European/North-American Atrial Fibrillation Research Alliance (ENAFRA)“ wird von der Leducq-Stiftung mit rund sechs Millionen US-Dollar finanziert.

Als weiteres Standbein ist die Datennutzung durch Dritte geplant. Mit seinem Patientenregister verfügt das AFNET über umfangreiche und qualitativ hochwertige Datenbestände. Daten aus diesem Register könnten für spezifische Fragestellungen und Auswertungen genutzt werden. Darüber hinaus sollen die Aktivitäten zur Patientenaufklärung, Information der Öffentlichkeit und Weiterbildung von Ärzten fortgesetzt werden.



### Kontakt:

Netzwerkzentrale Vorhofflimmern  
am Universitätsklinikum Münster  
Domagkstraße 11  
48149 Münster  
Tel.: +49 251 8345341  
Fax: +49 251 8345343  
E-Mail: [info@kompetenznetz-vorhofflimmern.de](mailto:info@kompetenznetz-vorhofflimmern.de)  
[www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de](http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de)

### Weiterführende Literatur

Goette A., et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehp046

Nabauer M., et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009 11(4):423-34

# Kompetenznetz Asthma/Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen

Hans-Ulrich Kauczor, Claus Vogelmeier

**Asthma bronchiale und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) sind epidemiologisch bedeutende Erkrankungen der Atemwege. Das Asthma bronchiale kommt in der Bundesrepublik bei fünf Prozent der Erwachsenen vor, zehn Prozent der Kinder leiden daran. Zwischen 1955 und 2004 hat sich die Krankheitshäufigkeit bei Heranwachsenden verdoppelt bis verdreifacht. Von COPD, umgangssprachlich auch „Raucherlunge“ genannt, sind nach einer aktuellen Studie 13 Prozent der Erwachsenen über 40 Jahre betroffen. Um das Verständnis beider Lungenerkrankungen, die mit Atemnot, Husten und auch Auswurf einhergehen, zu vertiefen und neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, wurde im Februar 2009 das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Asthma/COPD (AsCoNet) gegründet.**

Die im Kompetenznetz Asthma/COPD beteiligten Ärzte und Wissenschaftler bearbeiten in der ersten Förderperiode folgende Bereiche:

- **Die möglichen systemischen Auswirkungen der COPD können sowohl in der Breite als auch in der Tiefe wissenschaftlich analysiert werden.**
- **Mit den im Netz entwickelten Bildgebungsverfahren lässt sich die Phänotypisierung von obstruktiven Lungenerkrankungen erheblich verbessern.**
- **Mit dem vertieften Verständnis der systemischen Konsequenzen der COPD und ihrer Ursachen sowie einer besseren Phänotypisierung können neue Konzepte für die Diagnostik, Therapie und Prävention von obstruktiven Lungenerkrankungen entwickelt werden.**

## Entzündungsprozesse verstehen, Erkrankungsformen unterscheiden

AsCoNet bearbeitet die zwei Teilbereiche „COPD und systemische Konsequenzen“ (COSYCONET) und „Bildgebung mittels MRT bei obstruktiven Lungenerkrankungen“ (Asthma-MRI, Magnetic Resonance Imaging).

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Erkrankungen außerhalb der Lunge beschrieben, die überdurchschnittlich häufig bei COPD-Patienten auftreten. Das Spektrum reicht von Gewichtsverlust über Muskelatrophie, Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen bis hin zu Depressionen und Angststörungen. Es wird vermutet, dass die kausale Verknüpfung zwischen der Lungenerkrankung und

diesen Erkrankungen auf eine systemische Entzündung zurückzuführen ist.

Der Teilbereich COSYCONET analysiert deshalb die Frequenz von extrapulmonalen Erkrankungen bei COPD-Patienten, prüft eine mögliche Korrelation zwischen systemischer Entzündung und Organerkrankungen und evaluiert, wie sich diese Störungen auf Morbidität, Mortalität und Kosten auswirken.

Beteiligt sind sieben Universitäten (Marburg, München, Greifswald, Heidelberg, MH Hannover, Gießen, Berlin) sowie das Helmholtz-Zentrum München, das Max-Planck-Institut Bad Nauheim und 20 klinische Studienzentren. Den zentralen Teil des Konsortiums bildet ein Register, welches das Netzwerk aufbaut. Es handelt sich hierbei um 3000 Patienten mit allen COPD-Schweregraden, die in einer Langzeitstudie evaluiert werden sollen. Die Befunde aus diesem Register sollen mit Ergebnissen aus Mecklenburg-Vorpommern (SHIP, Study of Health in Pomerania) und Süddeutschland (KORA, Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) verglichen werden. Darüber hinaus ist vorgesehen, eine Biobank und eine Bilddatenbank aufzubauen und eine gesundheitsökonomische Analyse durchzuführen. Schließlich sind weiterführende Studien geplant, die die Auslöser für und die Konsequenzen einer systemischen Entzündung sowohl an Tiermodellen als auch an biologischen Proben von Patienten beschreiben sollen.

Obstruktive Lungenerkrankungen werden in der klinischen Routine mithilfe der Lungenfunktionsprüfung analysiert. Demgegenüber spielt die radiologische Bildgebung in der Diagnostik von Asthma derzeit nur eine sehr begrenzte Rolle. So kann die hochauflösende Computertomografie (CT) zwar detaillierte Bilder der Lunge und der Atemwege einschließlich ihrer Wände liefern – doch die klinischen Bilder besagen nicht eindeutig, wie schwer ein Patient an COPD erkrankt ist.

Die COPD umfasst eine Reihe von Phänotypen. Bei ähnlichem Schweregrad kann die Ursache entweder in den Atemwegen oder in einer Zerstörung des umgebenden Gewebes, einem Emphysem, liegen. Die Lungenfunktionsprüfung ist als Messverfahren nur begrenzt geeignet, diese Subtypen zu unterscheiden. Sowohl die steigende Zahl der therapeutischen Optionen insbesondere bei fortgeschrittener COPD als auch Überlegungen zum Therapiebeginn in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung verlangen ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, mit dem diese Phänotypen differenziert erkennbar werden.

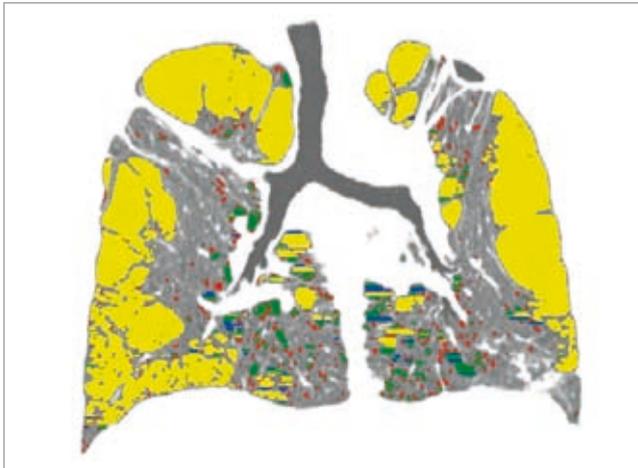


Abb. 1: Reformatierung einer Computertomografie der Lunge mit Farbkodierung der Emphysemareale (große Destruktionsbereiche in gelb).

Angestrebt wird ein radiologisch bildgebendes Verfahren, das – ohne Strahlenbelastung – die unterschiedlichen Typen darstellen und messen kann. Damit wären das Fortschreiten der Erkrankung, der richtige Zeitpunkt für einen Behandlungsbeginn als auch der voraussichtliche Erfolg einer Behandlung besser abschätzbar als mit der Lungenfunktionsprüfung.

Für diesen Zweck bietet sich die Magnetresonanztomografie (MRT), die Bilder mit Magnetfeldern statt mit Röntgenstrahlen erzeugt, als geeignetes Verfahren an. Die MRT der Lunge ist aufgrund der komplexen Diagnostik von Atemwegserkrankungen noch nicht weit verbreitet. Sie bietet aber ein breites Spektrum von Untersuchungsformen, das eine strukturelle und funktionelle Charakterisierung der Subtypen von COPD und Asthma erlaubt. Hierzu gehören die Erfassung von Entzündungsvorgängen, Überblähung, Zerstörung des Gewebes, Belüftung, Durchblutung, Blutdruck in den Lungengefäßen sowie Veränderungen am Herzen.



Abb. 2: MRT der Lunge mit Darstellung eines Bronchialkarzinoms im rechten Oberlappen

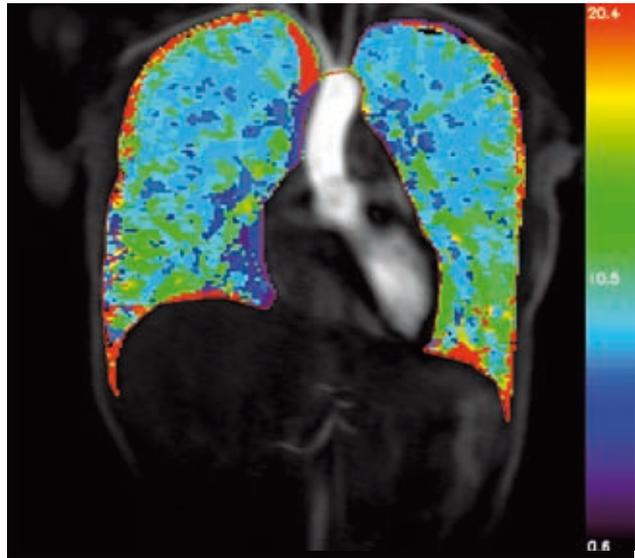


Abb. 3: Farbkodierte MRT-basierte Darstellung der Lungendurchblutung.

Das Projekt Asthma-MRI – durchgeführt an den Universitäten Heidelberg, Würzburg, Mainz und am Fraunhofer Mevis Bremen – will innerhalb von drei Jahren die verschiedenen Methoden der MRT der Lunge zuverlässig für eine breite Anwendung verfügbar machen und die klinische Aussagekraft der Messwerte belegen. Für die standardisierte computergestützte Auswertung werden die Methoden zur Analyse der Lungen-MRT auf einer Software-Plattform entwickelt und zusammengeführt. In der zweiten Förderperiode sollen die Methoden und Ergebnisse von Asthma-MRI sämtlichen Zentren von AsCoNet bereitgestellt und dann auch in der COSYCONET Kohorte eingesetzt werden.

### Struktur des Kompetenznetzes

Die Struktur des Kompetenznetzes wird gegenwärtig aufgebaut. Geplant sind: Geschäftsstelle, Vorstand, wissenschaftlicher Beirat und Datenüberwachungskomitee. Angesichts des geplanten großen Patientenregisters wird dem Aufbau einer zentralen Datenbank und ihrer Pflege besonderer Stellenwert beigemessen.



### Kontakt:

Klinik für Innere Medizin Marburg, Schwerpunkt Pneumologie  
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
 Baldingerstraße  
 35033 Marburg  
 Tel: +49 6421 5866450  
 E-Mail: [claus.vogelmeier@med.uni-marburg.de](mailto:claus.vogelmeier@med.uni-marburg.de)  
[www.med.uni-marburg.de](http://www.med.uni-marburg.de)

# Kompetenznetz Diabetes mellitus

Anette-Gabriele Ziegler, Volker Hammen, Lydia Rank

**Etwa acht Millionen Deutsche sind „zuckerkrank“. Diabetes mellitus umfasst verschiedene chronische Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die mit erhöhten Blutzuckerwerten einhergehen und erhebliche Folgeerkrankungen verursachen können. Weil die Zahl der Betroffenen in den vergangenen Jahren stark zunahm, lässt sich von einer Diabetesepidemie sprechen. Vertreter des Kompetenznetzes erwarten, dass etwa jeder dritte Deutsche im Laufe seines Lebens einen Diabetes entwickelt. Um neue Erkenntnisse über die Entstehungsbedingungen der Erkrankung sowie zu Prävention und Behandlung zu gewinnen, hat das BMBF im Oktober 2008 das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Diabetes mellitus (KNDm) ins Leben gerufen.**

## Von AKROBAT bis TREPPYD – sieben Forschungsverbünde

Das Netzwerk bietet Wissenschaftlern und Ärzten einen neuen institutionellen Rahmen für ihre Forschung. In sieben Forschungsverbänden mit 24 Teilprojekten werden vielfältige Aspekte der Erkrankung erforscht. Es geht um Grundlagenforschung sowie um die Wirkung von Biomarkern, um Pathogenese, um klinische und epidemiologische Studien sowie Untersuchungen zu Versorgung und Ökonomie (Abbildung 1).

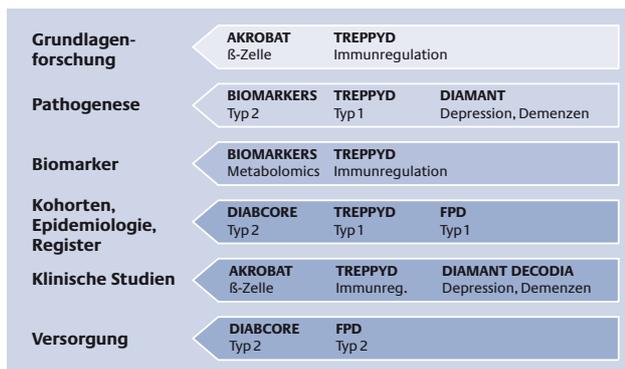


Abb. 1: Forschungsgebiete und jeweils beteiligte Verbünde im Kompetenznetz Diabetes

Der Verbund „Future Pediatric Diabetes“ (FPD) untersucht die Entstehung von Diabetes im Kindes- und Erwachsenenalter sowie Prozesse, die den Wechsel vom Kinderdiabetiker zum Diabetes beim Erwachsenen bedingen. Ein Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem Zusammenhang zwischen Übergewicht und Diabetes bei Jugendlichen.

Eine zweite Forschergruppe arbeitet unter dem Titel Translational Research on the Early Pathogenesis and Prevention

of Young-onset Diabetes (TREPPYD). TREPPYD widmet sich der Pathogenese und Häufigkeit des Typ 1 Diabetes im Kindes- und jungen Erwachsenenalter sowie dem Einfluss von Insulinresistenz, Übergewicht und a priori verminderter Betazellfunktion (Insulin ausschüttenden Zellen des Pankreas) auf die Entstehung eines autoimmunen Typ 1 Diabetes (Abbildung 2).

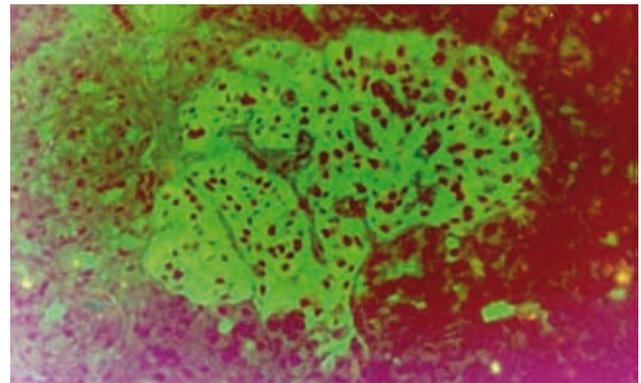


Abb. 2: Typ 1 Diabetes entsteht durch den Verlust der Insulin produzierenden Inselzellen.

Der dritte Verbund Advance Knowledge for Restoration of Beta Cells and Diabetes (AKROBAT) untersucht den Rückgang funktionierender Betazellen – ein Prozess, der zu einer unzureichenden Insulinsekretion führt. Ziel ist, die Mechanismen der Neubildung und Regeneration von Betazellen zu erforschen.

Der Verbund Biomarkers lotet aus, wie der Typ 2 Diabetes durch Biomarker frühzeitig erkannt werden kann. Biomarkers zielt außerdem darauf, unterschiedlichen Phänotypen des Typ 2 Diabetes spezifische Therapien zuweisen zu können. Der Verbund kann dazu auf eine bereits bestehende Biobank zurückgreifen. Zudem sollen die neu identifizierten Metaboliten und Biomarker dieser Biobank hinzugefügt werden, um nach deren Analyse und Auswertung zukünftig bessere Aussagen zu Risikoabschätzung und Präventionsstrategien treffen zu können.

Diabetes – Collaborative Research of Epidemiologic Studies (Diab-Core) befasst sich mit Ursachen und Folgen des Typ 2 Diabetes sowie mit seiner Verbreitung und der damit verbundenen Mortalität. So werden regionale Unterschiede beim Auftreten des Typ 2 Diabetes untersucht. Außerdem versucht Diab-Core, kardiovaskuläre Folgeerkrankungen zu prognostizieren, Hochrisikopatienten zu identifizieren und rechtzeitig zu behandeln.

Diabetes and Mental Aspects (DIAMANT) erforscht, wie Diabetes und Depressionen zusammenhängen. Schätzungsweise ein Drittel aller an Diabetes Erkrankten leidet an depressiven Symptomen. Deshalb gilt es zu klären, wie diese psychische Erkrankung zur erhöhten Mortalität – die beim Typ 2 Diabetes vorliegt – beiträgt.

Außerdem befasst sich Depression and Cognition in Diabetes (DECODIA) mit älteren Typ 2 Diabetikern, die unter Depressionen leiden. Ziel ist, die neurobiologischen Mechanismen zu verstehen, die bei dieser Gruppe zu depressiven Symptomen führen. Im Anschluss daran sollen Therapieansätze für ältere Menschen mit Typ 2 Diabetes und Depressionen entwickelt werden.

**Struktur des Kompetenznetzes**

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Diabetes mellitus ist ein Zusammenschluss von Ärzten, Wissenschaftlern, klinischen Einrichtungen und Forschungseinrichtungen. Das Netzwerk soll:

- **die biomedizinische Forschung im Bereich Diabetes vernetzen**
- **die Voraussetzungen zur effizienten und qualitätsgerechten Erforschung der Versorgung von Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko und Patienten mit Diabetes mellitus schaffen**
- **einen raschen Transfer von innovativen Forschungsergebnissen in den Versorgungsbereich gewährleisten**
- **Maßnahmen zum klinischen Qualitätsmanagement durch Vernetzung von Wissenschaft und Versorgung fördern**

Durch die horizontale Vernetzung von klinischer, biomedizinischer, Public Health- und Grundlagenforschung sollen neue medizinische Lösungen entwickelt werden. Eine vertikale Vernetzung hilft, den Wissenstransfer aus der Forschung in die Versorgung zu verbessern.

Verbund	Koordination
FPD	R. Holl, Univ. Ulm
TREPPYD	A.-G. Ziegler, TU München
AKROBAT	M. Solimena, TU Dresden
BIOMARKERS	H.-U. Häring, Univ. Tübingen
DIAB-CORE	W. Rathmann, Univ. Düsseldorf
DIAMANT	J. Kruse, Univ. Düsseldorf
DECODIA	F. Petrak, Univ. Bochum

Abb. 3: Forschungsverbände und ihre Koordinatoren

Die Geschäftsstelle in München koordiniert, unterstützt, plant und arrangiert in enger Kooperation mit seinen Mitgliedern die Aktivitäten des Netzwerks. Neben den Verbänden haben sich vier Arbeitsgruppen zu folgenden Themen gebildet:

IT-Plattform	Biomarker	Mentale Aspekte	Biometrie, Epidemiologie, Gesundheitsökonomie
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aufbau der Homepage des KNDm</li> <li>▪ Aufbau einer netzwerkübergreifenden Meta-Datenbank</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Entwicklung von Standard Operating Procedures zu Entnahme, Verarbeitung und Lagerung von Proben</li> <li>▪ Aufbau der Metabolomics-Plattform</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Entwicklung standardisierter Messinstrumente (common toolbox)</li> <li>▪ Einbau neuer Psychomodule in künftige klinische Studien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Empfehlungen zur Erhebung von Basisdaten (klinische Phänotypisierung und soziodemografische Beschreibung)</li> <li>▪ Beratung und Vermittlung von Expertise zur Biometrie</li> </ul>

Tabelle 1: Arbeitsgruppen im Kompetenznetz Diabetes mellitus

Bestandteil der BMBF-Förderung ist die Zusammenarbeit des KNDm mit dem KN Adipositas. Da sich beide Kompetenznetze mit eng verwandten Krankheitsbildern befassen, wird die Kooperation zu Synergien führen. Einzelne Mitglieder und Institutionen sind in beiden Forschergruppen aktiv. Eine gemeinsame Metabolomics-Plattform soll dafür sorgen, dass allen beteiligten Gruppen und Forschern diese anspruchsvolle Technologie in hoher Qualität zur Verfügung steht. Ein regelmäßiger Austausch der Netzwerke ist vorgesehen, zum Beispiel bei gemeinsamen Workshops.



**Kontakt:**

Kompetenznetz Diabetes mellitus  
 Forschergruppe Diabetes der Technischen Universität München  
 Kölner Platz 1  
 80804 München  
 Tel.: +49 89 31873247  
 E-Mail: anziegler@lrz.uni-muenchen.de

# Kompetenznetz Adipositas

Hans Hauner, Nicole Barth

**In den letzten Jahrzehnten sind Übergewicht und Adipositas (Fettleibigkeit) zu einem weltweiten Problem geworden. Auch Deutschland ist von dieser Epidemie stark betroffen. Inzwischen weist weniger als die Hälfte der erwachsenen Bundesbürger ein gesundheitlich wünschenswertes Körpergewicht auf. Mehr als 20 Prozent der deutschen Bevölkerung haben einen Body Mass Index (BMI) über 30 und gelten als adipös. Besonders besorgniserregend ist, dass Übergewicht auch bei Heranwachsenden immer häufiger auftritt. Nach den Ergebnissen des Kinder- und Jugendgesundheitsveys, der zwischen 2003 und 2006 durchgeführt wurde, sind 15 Prozent aller Drei- bis Siebzehnjährigen übergewichtig, 6,3 Prozent davon leiden unter Adipositas (1).**

Adipositas führt zu vielfältigen gesundheitlichen Schäden und kann die Lebenserwartung verkürzen. Für das deutsche Gesundheitswesen entstehen dadurch Kosten von mindestens 13 Milliarden Euro pro Jahr (2). Bisher ist Adipositas im deutschen Gesundheitssystem nicht als Krankheit anerkannt. Um neue Erkenntnisse über die Entstehungsbedingungen der Erkrankung sowie zu Prävention und Behandlung zu gewinnen, hat das BMBF im August 2008 das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Adipositas initiiert.

## Pathophysiologie und Prävention in acht Forschungsverbänden

Dank der BMBF-Förderung können Ärzte und Wissenschaftler in einer verbundübergreifenden Infrastruktur arbeiten. In diesem Rahmen lassen sich neue Synergien erzielen, die die deutsche Adipositasforschung auch international wettbewerbsfähiger machen können. Geforscht wird in acht Verbänden an insgesamt 39 Teilprojekten mit unterschiedlichen Ausrichtungen (Abbildung 1).

Viele der geförderten Projekte zielen zum einen auf die Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter und zum anderen auf die Verbesserung der Langzeitergebnisse von Therapieprogrammen bei adipösen Erwachsenen. Dabei werden jeweils bereits bestehende Patientenkohorten genutzt. Zudem gibt es eine Reihe von grundlagenwissenschaftlich ausgerichteten Projekten. Sie beschäftigen sich mit der Pathophysiologie der Adipositas und ihrer Komplikationen, wobei die zentralen und peripheren Mechanismen untersucht werden, die daran beteiligt sind. Hier will das Netzwerk dafür sorgen, dass die in der Grundlagenforschung gewonnenen Erkenntnisse schnell in die klinische Praxis umgesetzt (Translationsforschung) und industriell verwertet (Transferforschung) werden können.

Verbund/Titel	Koordinator
<b>Adipose Target</b> Targeting Adipose Tissue Dysfunction	Prof. Dr. Matthias Blüher, Universität Leipzig
<b>LARGE</b> Longitudinal Childhood Obesity Research in Germany	Prof. Dr. Wieland Kiess, Universität Leipzig (Stellv. Sprecher)
<b>MAIN</b> Weight Loss Maintenance	Prof. Dr. Martina de Zwaan, Universität Erlangen-Nürnberg (Stellv. Sprecherin)
<b>MEMORI</b> Multidisciplinary Early Modification of Obesity Risk	Prof. Dr. Berthold Koletzko, LMU München
<b>Neuro Target</b> Targeting Neurocircuits in Obesity	Prof. Dr. Jens Brüning, Universität Köln
<b>OGIT</b> Obesity and the Gastrointestinal Tract	Prof. Dr. Stephan Bischoff, Universität Hohenheim
<b>PEPO</b> Perinatal Prevention of Obesity	Prof. Dr. Hans Hauner, TU München (Sprecher)
<b>PreVENT</b> Interdisciplinary Obesity Prevention in Childhood and Adolescence	Prof. Dr. Manfred James Müller, Universität Kiel

Abb. 1: Die acht Forschungsverbände des Kompetenznetzes mit den jeweiligen Koordinatoren

Für die Adipositasforschung will das Netzwerk Folgendes erreichen:

- **Einrichtung einer sichtbaren gemeinsamen Plattform für die Adipositasforschung in Deutschland**
- **Standardisierung von Methoden und Instrumenten**
- **Integration verschiedener Fachdisziplinen bei zentralen Fragestellungen**
- **Verbesserung der Kooperation zwischen Grundlagen- und Anwendungsforschung zur Verkürzung der Transferzeiten von innovativen Verfahren und Erkenntnissen in die Patientenversorgung**

Für die Patientenversorgung geht es dem Netzwerk außerdem um zweierlei: erstens um die Etablierung eines Instrumentariums an Methoden und Standard Operating Procedures (SOPs), die zukünftig innerhalb des Netzwerks sowie darüber hinaus klinische Studien und andere Adipositas-relevante Projekte nach aktuellem Forschungsstand ermöglichen sollen, und zweitens um die Entwicklung und Evaluation von Adipositas-Präventionsprogrammen und Adipositas-Managementprogrammen, möglichst in Zusammenarbeit mit Kostenträgern.

Die Forscher und Ärzte des Netzes streben enge Kooperationen mit anderen Kompetenznetzen an, insbesondere mit dem Kompetenznetz Diabetes. Es ist vorgesehen, gemeinsam die innovative Technologie einer Metabolomik-Plattform zu betreiben. Beide Kompetenznetze werden außerdem einen Kerndatensatz für bestehende Patientenkohorten gemeinsam definieren und nutzen.

Für Fortschritte in der Erforschung der Adipositas ist der Aufbau umfangreicher Daten- und Biobanken von größter Bedeutung. Deshalb sollen unter Wahrung ethischer und datenschutzrechtlicher Bestimmungen Patientendaten, Krankheitsverläufe und Bioproben zusammengeführt und dokumentiert werden. Dazu gehört die Entwicklung von standardisierten Vorgehensweisen, die für künftige multizentrische Studien benötigt werden. Auf diese Daten sollen alle Mitglieder im Kompetenznetz zugreifen können. Es sollen aber auch externe Kooperationspartner eingebunden werden.

### Struktur des Kompetenznetzes

Das Kompetenznetz Adipositas ist ein Netzwerk gleichberechtigter Organisationen und Personen, die deutschlandweit über sich ergänzende Kompetenzen auf dem Gebiet der Adipositas verfügen. In der ersten dreijährigen Förderperiode geht es vorrangig darum, eine sichtbare Plattform der Adipositasforschung in Deutschland zu schaffen. Sie soll leicht zugänglich und transparent sein und so den Wissensaustausch und die Zusammenarbeit erleichtern.

Damit trägt das Kompetenznetz zu einer fundierten Aufklärung und Versorgung der Patienten und ihrer Angehörigen bei. Darüber hinaus ermöglicht es allen am Thema Adipositas wissenschaftlich Interessierten – aus Grundlagenforschung, Medizin und Industrie – sich an der Entwicklung neuer Konzepte und Produkte sowie an gemeinsamen Forschungsprojekten zu beteiligen.

Es unterstützt seine Mitglieder bei ihrer Zusammenarbeit und bietet eine Plattform für gemeinsame Projekte, Veranstaltungen und Aktivitäten. So ermöglicht die vom Netzwerk eingerichtete IT-Plattform, die vom Lehrstuhl für Medizinische Informatik der Universität Nürnberg-Erlangen betreut wird, einen schnellen und effizienten Informationsaustausch innerhalb und außerhalb des Netzes.



Abb. 2: Beratung für eine gesunde Ernährung

Die Organe des Kompetenznetzes sind die Mitgliederversammlung, der Vorstand, der Sprecher des Kompetenznetzes, die Geschäftsstelle sowie der wissenschaftliche Beirat.

Die Mitgliederversammlung setzt sich aus den Teilprojektleitern des Kompetenznetzes zusammen. Jeder der acht Verbünde wird durch einen Koordinator vertreten, die zusammen den Vorstand des Netzwerkes bilden und einen Sprecher wählen, der das Kompetenznetz nach außen vertritt. Koordiniert werden die Aktivitäten durch die Geschäftsstelle, die unter der Leitung eines wissenschaftlichen Geschäftsführers verbundübergreifend die Umsetzung der gemeinsamen Ziele fördert. Der wissenschaftliche externe Beirat setzt sich aus national und international ausgewiesenen Adipositas-Experten zusammen und berät den Vorstand.

Zudem wurden Arbeitsgruppen für vier Themen eingerichtet: Methoden und Instrumente; Analytik, Biomarker und Biobanken; IT und Kohorten sowie klinische Studien. Im Rahmen ihrer Kooperation sollen sie Qualitätsstandards gemeinsam festlegen und entwickeln. So sollen die vorhandenen Ressourcen optimal genutzt und eine Zusammenarbeit der Verbünde und Teilprojekte erleichtert werden.



### Kontakt:

Else Kröner-Fresenius Zentrum für Ernährungsmedizin  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22  
81675 München  
Tel.: +49 89 41406775  
Fax: +49 89 41406783  
E-Mail: kompetenznetz-adipositas@lrz.tu-muenchen.de  
www.kompetenznetz-adipositas.de

### Literatur

- (1) Kurth BM., et al. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland; Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007 50(5-6):736-43
- (2) Knoll KP., et al. Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland. *Adipositas*. 2008 (2):204-10

# TMF e.V. – Ansprechpartner für medizinische Verbundforschung

Antje Schütt

**„Wenn es die TMF nicht gäbe, müsste sie erfunden werden!“ Dieser Satz fällt häufig, wenn medizinische Forscher die Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF) als Dachorganisation und Austauschplattform für ihre Arbeit neu entdecken. Was es nützt, wenn Ärzte, IT-Spezialisten, Biometriker, Wissenschaftskordinatoren und andere Berufsgruppen aus der patientenorientierten medizinischen Forschung auch über ihr einzelnes Projekt hinaus zusammenarbeiten, ist leicht zu erkennen: Die TMF ermöglicht übergreifende Lösungen und bietet den Verbundforschern weitreichende Dienstleistungen an.**

## Vernetzung konsequent weiterführen

Mit der Einrichtung großer nationaler Forschungsverbünde – wie den Kompetenznetzen in der Medizin, aber auch den Koordinierungszentren für Klinische Studien, den Netzwerken für Seltene Erkrankungen, den Psychotherapie-Netzwerken, den Verbänden in Medizintechnik und Chirurgie, dem NGFN-Verband und den Zoonose-Forschungsverbänden, um nur einige zu nennen – hat die medizinische Forschung in den vergangenen Jahren Neuland betreten. Bei der Arbeit an verteilten Standorten und aufgrund des dazu notwendigen Austauschs von Daten und Informationen ergeben sich organisatorische, rechtliche und technologische Probleme, für die nicht immer kommerzielle Lösungen verfügbar sind.

Da sich viele dieser Fragestellungen unabhängig vom klinischen Gebiet oder der Forschungsrichtung grundsätzlich klären lassen, bietet es sich an, die Fragen zu bündeln und gemeinsam Lösungsansätze zu erarbeiten. Dieser Aufgabe hat sich die TMF verschrieben. Damit führt sie den Vernetzungsgedanken, der den Kompetenznetzen in der Medizin und zahlreichen anderen medizinischen Forschungsverbänden zu Grunde liegt, konsequent weiter.

## Infrastruktur für klinische Forschung verbessern

Eine funktionierende und qualitativ hochwertige Infrastruktur ist eine wesentliche Voraussetzung für Spitzenforschung. Hauptziel der TMF ist deshalb, die Organisation und Infrastruktur für die vernetzte medizinische, das heißt die klinische, epidemiologische und translationale Forschung zu verbessern. Dabei geht der Gedanke der Infrastruktur als Teil des Fundaments für die Forschung weit über rein technologische Fragestellungen hinaus. Die Aktivitäten, Projekte und Produkte der TMF reichen dementsprechend von Rahmenbedingungen und IT-Infrastruktur für die patientenorientierte medizinische Forschung über Qualitätsmanagement oder Biobanken bis hin zu Fragen des Netzwerkmanagements und der Öffentlichkeitsarbeit.

Ob es um technische Herausforderungen geht oder um datenschutzrechtliche Probleme, um den Umgang mit Biomaterialien, um Hürden bei der Durchführung wissenschaftsge-

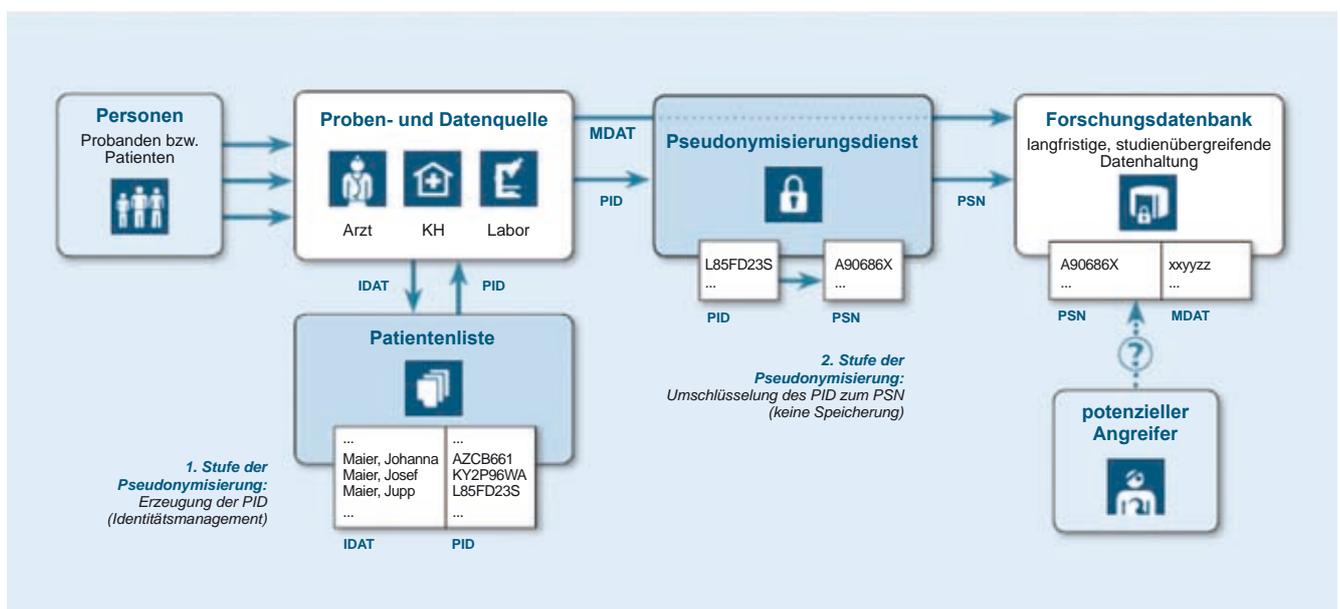


Abb. 1: Das generische Datenschutzkonzept der TMF sieht eine zweistufig verschlüsselte Patienten-Identifikationsnummer vor. Getrennte Haltung von Identifikationsdaten (IDAT) und medizinischen Daten (MDAT) sorgen für größtmögliche Sicherheit bei der Nutzung der Forschungsdatenbank. (PID = einfach verschlüsselter Patientenidentifikator, PSN = Pseudonym, zweifach verschlüsselter Patientenidentifikator)



Abb. 2: Die Arbeitsgruppe Biomaterialbanken bereichert ihren Austausch auch durch Besichtigungen von Biobanken. Die Ergebnisse der gemeinsamen Arbeit verbreitet sie über ihre Internetseiten, durch Informations- und Schulungsveranstaltungen und in Publikationen. Verschiedene Konzepte, Gutachten, Leitfäden und Checklisten hat sie auch in ihrer Schriftenreihe zur Telematik in der medizinischen Forschung veröffentlicht.

triebener klinischer Studien oder um die neuen Anforderungen, die mit der Entwicklung der molekularen Medizin einhergehen: In den Arbeitsgruppen der TMF treffen sich die jeweiligen Experten aus den Verbänden, um Anforderungen einzubringen und zu diskutieren, die sich aus ihrer täglichen Arbeit ergeben. In gemeinsamen Projekten erarbeiten sie hierfür grundsätzliche Lösungen. Die Ergebnisse stehen der gesamten biomedizinischen Forschergemeinschaft – in der Regel zum Download im Internet unter [www.tmf-ev.de](http://www.tmf-ev.de) – zur Verfügung. Die Konzepte, Mustertexte, Checklisten oder IT-Werkzeuge müssen jeweils an die spezifischen Gegebenheiten des einzelnen Forschungsprojekts angepasst werden.

In zahlreichen Rechtsgutachten konnten in den vergangenen Jahren zudem grundlegende Fragen geklärt und Rechtsunsicherheiten beispielsweise im Umgang mit Biomaterialien oder bei der Verwertung von Forschungsergebnissen beseitigt werden. Mit ihrer zum Teil langjährigen Erfahrung beraten die Arbeitsgruppen darüber hinaus Verbundprojekte beim Aufbau ihrer Netzwerkinfrastruktur. So hat sich insbesondere die Arbeitsgruppe Datenschutz mit ihrer Expertise zu einer nationalen Clearingstelle entwickelt.

#### Kontakt:

Geschäftsstelle TMF e.V.  
Neustädtische Kirchstraße 6  
10117 Berlin  
Tel.: +49 30 31011956  
E-Mail: [info@tmf-ev.de](mailto:info@tmf-ev.de)  
[www.tmf-ev.de](http://www.tmf-ev.de)

# KKS – Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien

Stephanie Wolff

**Nicht-kommerzielle Studien müssen trotz finanziell und personell enger Ressourcen den aktuellen Anforderungen und Regularien entsprechen. Ihre Qualität und Relevanz basiert auf der Einbeziehung neuester Erkenntnisse und Methoden verschiedener Fachrichtungen. In diesem innovativen Umfeld hat sich das Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS – Netzwerk) als universitär verankerter Wissenschaftsdienstleister positioniert.**

Das KKS – Netzwerk betreut als Partner der Kompetenznetze in der Medizin Studien aus nahezu allen Indikationsgebieten und engagiert sich auf nationaler und internationaler Ebene für die Verbesserung der klinischen Studienkultur. Neben der Beratung von Wissenschaftlern und Ärzten in Kliniken, Praxen und Unternehmen kooperiert das KKS – Netzwerk mit medizinischen Fachgesellschaften, Studiengruppen, der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF e.V.) und anderen Zusammenschlüssen. Derzeit werden Studien in 20 überwiegend europäischen Ländern betreut.



Darüber hinaus ist das KKS – Netzwerk als nationaler Partner beim Aufbau eines europäischen Forschungsverbundes, dem European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN), aktiv.

## Wissenschaftliche Dienstleistungen für medizinische Kompetenznetze

Das KKS – Netzwerk schafft mit über 400 Mitarbeitern bundesweit die notwendigen Voraussetzungen für erfolgreiche klinische Forschung. Neben der Beratung wird den Partnern des KKS – Netzwerks konkrete Hilfestellung bei der Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien angeboten. Sie können außerdem auf eine breite Infrastruktur wie angeschlossene Krankenhäuser, Praxisnetze und Studienpersonal (Study Nurses) zurückgreifen. Neben Monitoring und Biometrie rufen die Kompetenznetze in der Medizin besonders Leistungen wie Studienkoordination, Qualitätssicherung und IT-Support ab. Die folgenden Beispiele stehen stellvertretend für die umfangreichen Dienstleistungen:

### Kompetenznetz Parkinson

Neurodegenerative Erkrankungen sind Gegenstand zahlreicher therapeutischer Forschungsaktivitäten und klinischer Medikamentenstudien. Das KKS Marburg ist als fester Kooperationspartner des Kompetenznetzes Parkinson seit 1999 in allen Investigator Initiated Trials (IITs) des Netzes involviert. 2006

wurde die German Parkinson Study Group (GPS) gegründet. Innerhalb der GPS engagiert sich das KKS Marburg über die Beratung und Betreuung von Studien hinaus für Nachhaltigkeit.

### Kompetenznetz Angeborene Herzfehler

Das KKS Charité ist langjähriger Kooperationspartner des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler und übernimmt seit 2006 das Studienmanagement für alle laufenden klinischen Studien des Kompetenznetzes. Neben der Studienorganisation und Neukonzeption der Datenerfassung (electronic Case Report Form, eCRF) verantwortet das KKS Charité das komplette Studienmanagement für neun klinische Studien der ersten und zweiten Förderphase.

### Kompetenznetz Herzinsuffizienz

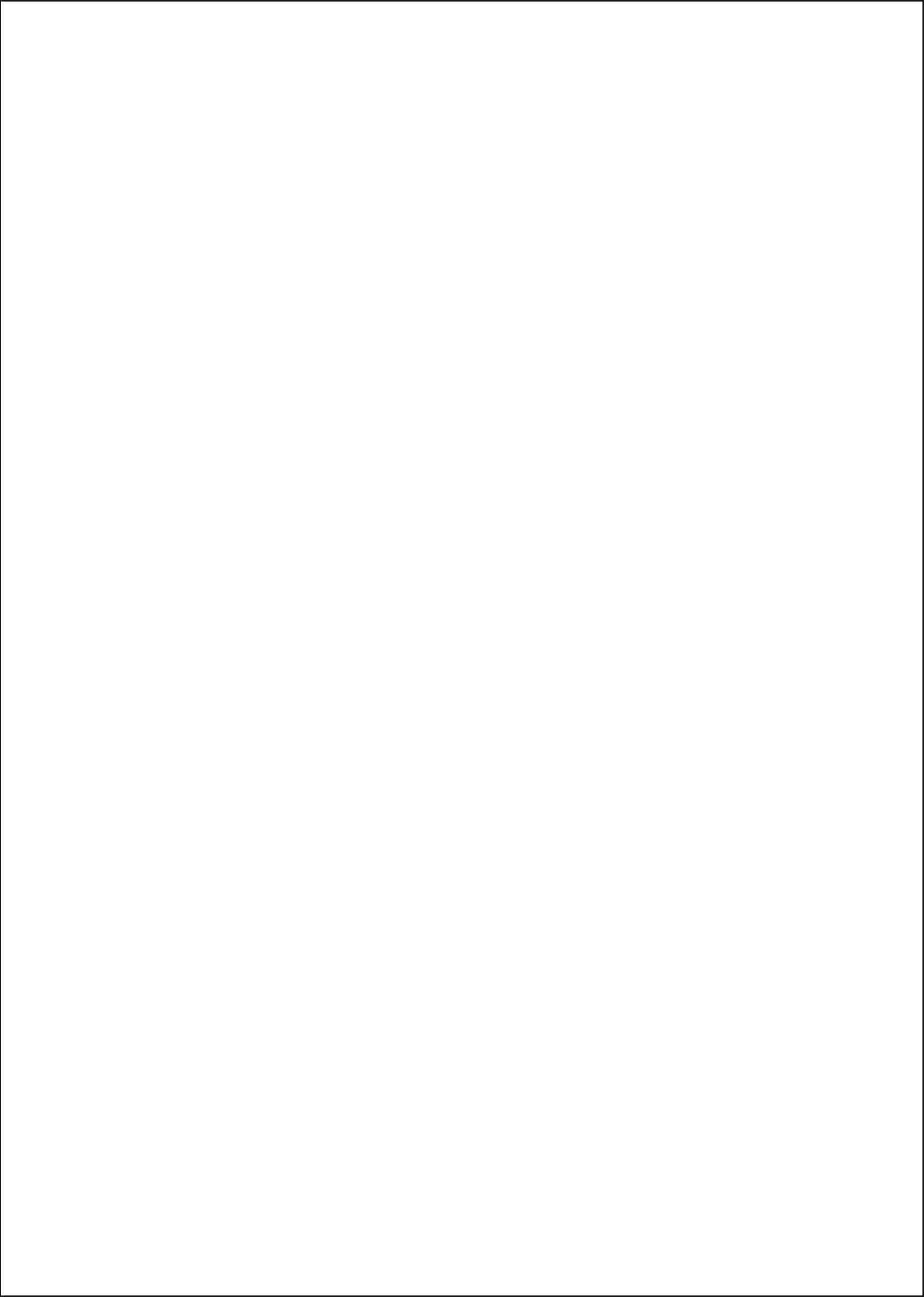
Die Erstellung einer umfangreichen Biomaterialbank ist ein Kernprojekt des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz. Die Verwaltung aller Informationen findet über eine zentrale internetbasierte Materialdatenbank statt, die am KKS Leipzig aufgebaut wurde. Darüber hinaus gibt es eine Verknüpfung der Daten aus der Materialdatenbank mit Probanden- und Organisationsdaten. Ein weiteres Strukturprojekt in diesem Kompetenznetz ist die Zentrale für Studienkoordination, Studienmanagement und Biometrie, die am KKS Leipzig angesiedelt ist. Neben anderen Teilprojekten arbeitet das KKS Leipzig am Aufbau der Studiengruppe Multizentrische Therapiestudien bei Herzinsuffizienz mit.

### Übergreifende Vernetzung

Das KKS – Netzwerk bringt seine Expertise auch in Projekte ein, von denen alle Kompetenznetze in der Medizin profitieren. Um die Verbünde darin zu unterstützen, klinische Daten in das SDTM-Format (Study Data Tabulation Model, ein vom Clinical Data Interchange Standards Consortium CDISC entwickeltes Einreichungsformat für klinische Studiendaten) zu überführen, hat die TMF ein Projekt zur Entwicklung einer entsprechenden Software initiiert. Unter Federführung des KKS Heidelberg wurde der SDTM-Wandler, ein Code-Generator, entwickelt, der einen automatisierten Studiendatentransfer in das standardisierte SDTM-Format ermöglicht.

### Kontakt:

Geschäftsstelle des KKS – Netzwerks  
c/o IMSIE . Gebäude 22  
Kerpener Straße 62  
50937 Köln  
Tel.: +49 221 47887094  
Fax: +49 221 47887095  
E-Mail: [geschaeftsstelle@kks-netzwerk.de](mailto:geschaeftsstelle@kks-netzwerk.de)  
[www.kks-netzwerk.de](http://www.kks-netzwerk.de)



Diese Druckschrift wird im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unentgeltlich abgegeben. Sie ist nicht zum gewerblichen Vertrieb bestimmt. Sie darf weder von Parteien noch von Wahlwerberinnen/Wahlwerbern oder Wahlhelferinnen/Wahlhelfern während eines Wahlkampfes zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Bundestags-, Landtags- und Kommunalwahlen sowie für Wahlen zum Europäischen Parlament. Missbräuchlich ist insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen und an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken oder Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zwecke der Wahlwerbung. Unabhängig davon, wann, auf welchem Weg und in welcher Anzahl diese Schrift der Empfängerin/dem Empfänger zugegangen ist, darf sie auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Bundesregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte.



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

