

Erfahrungen aus Studien zu Medizinprodukten in der **Augenklinik**



Daniel Böhringer

Universitäts-Augenklinik Freiburg

- >50.000 ambulante Patienten pro Jahr
- >17.000 operative Eingriffe pro Jahr
- Clinical trial site of excellence (EVI)
- Studienteam (6-köpfig)
- 7 Medizinproduktstudien (2011)
- vs. 9 Arzneimittelstudien

Allgemeiner Ablauf bei “Industriestudien”

- Anfrage mit Verschwiegenheitserklärung
- Protokolleinsicht
- Vertragsverhandlungen
- Initiierung
- Rekrutierung
- Studienvisiten
- “Close out”
- (Publikation)

Diskussion “Industriestudien”

Pro

- Regulatorische Angelegenheiten i.d.R. unproblematisch
- Unterstützung durch Monitoring

Contra

- I.d.R. keine Einflussnahme auf Studienprotokoll
- I.d.R. keine Publikationsmöglichkeit

Drei Beispiele...

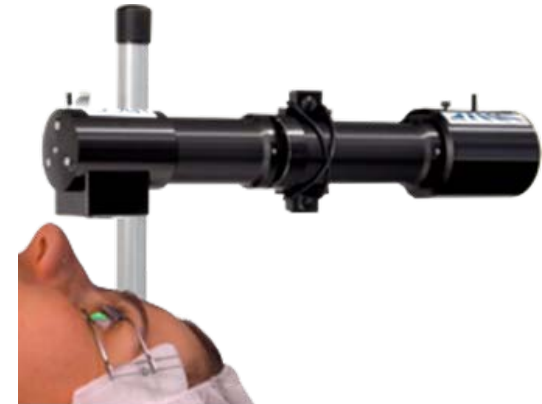
- **Investigator initiated trial**
- Gerätezulassung
- Eigenentwicklung

Investigator initiated trial: Corneal Cross Linking

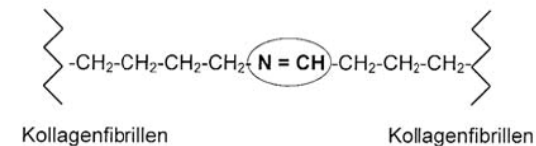
Wollensak G et al. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus.

Am. J. Ophthalmol. 2003; 35: 185-191

- Quervernetzung der Kollagenfibrillen mittels UVA und Riboflavin
- Ziel: Krankheitsverlauf stoppen
- Problem: Großzügig indiziert, obwohl Wirksamkeit nicht wissenschaftlich nachgewiesen



(c) Fa. Peschke AG



Studiendesign

- Keratokonusprogress in einem Auge nachgewiesen-> Studienauge
- Randomisiert (Verum:Placebo=1:1)
- Behandlung nur des Studienauges
- Verblindet durch „sham procedure“
- Multizentrisch

Zeitlicher Verlauf bis zum Start

- 1/2007: Beginn der Planungen
- 2/2007: Zentrenrekrutierung
- 4/2007: Statistische Planung
- 5/2007: Studienprotokoll
- 6/2007: Datenbank, e-CRF
- 7/2007: Ethikvotum
- 12/2007: Erster Patient randomisiert

e-CRF

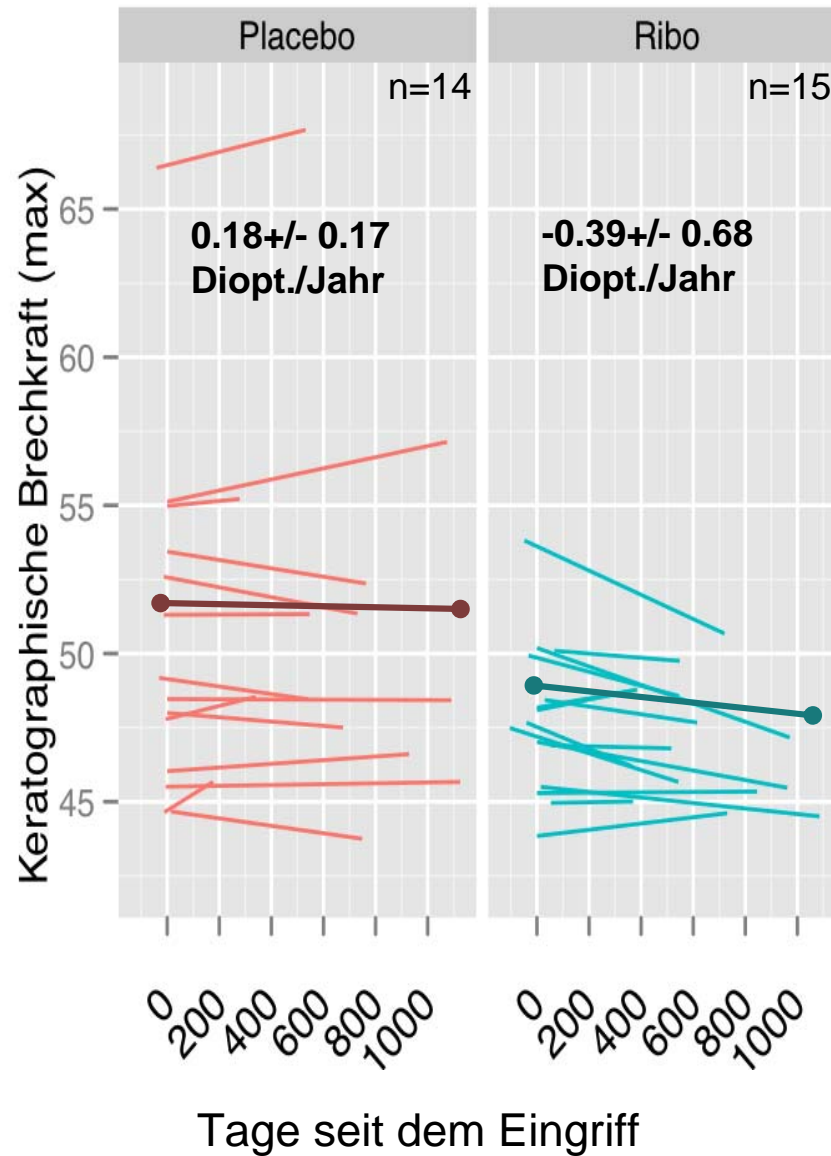
Termin	Datum	Befund	Wert	Befund	Wert
prae	14.12.2007	Konusprogression		Konusprogression	
OP Tag		Untersucher		Untersucher	
1. postop. Tag		Visus_sc	1/10	Visus_sc	0,8
3 Tage		Visus_KL		Visus_KL	
5 Tage	19.12.2007	Visus_Brille		Visus_Brille	1,0
7 Tage		Refr_sph_Brille		Refr_sph_Brille	-0,25
14 Tage	28.12.2007	Refr_cyl_Brille		Refr_cyl_Brille	-2,5
30 Tage	11.01.2008	Refr_A_Brille		Refr_A_Brille	16
60 Tage		Refr_KL		Refr_KL	
90 Tage		Refr_KL		Refr_KL	
6 Monate	18.06.2008	Haze	0	Haze	0
9 Monate		Linse	0	Linse	0
1 Jahr	08.12.2008	Tonometrie_GAT	12	Tonometrie_GAT	14
2,5 Jahre	22.06.2009	Tonometrie_DCTpas		Tonometrie_DCTpas	
2 Jahre	14.12.2009	BUT	20	BUT	20
3 Jahre		SchirmerII	4	SchirmerII	4
		Erosio	0	Erosio	0
		Stippung	0	Stippung	0
		Aesthesiometrie	6	Aesthesiometrie	5
		EZD	2487	EZD	2469
		Keratometrie_K1	45,5	Keratometrie_K1	41,5
		Keratometrie_K2	50,5	Keratometrie_K2	44
		keratometrie_Achse_flach	30	keratometrie_Achse_flach	180
		keratometrie-Exzentrizität	1,17	keratometrie-Exzentrizität	
		Orbscan_SimAs1_zyl	-6,3	Orbscan_SimAs1_zyl	-2,5
		Orbscan_Simast_achse	25,6	Orbscan_Simast_achse	149,7
		Orbscan_K1	47,0	Orbscan_K1	41,6
		Orbscan_K2	53,3	Orbscan_K2	44,1
		Orbscan_Achse_flach	25,6	Orbscan_Achse_flach	149,7
		zywave_sph		zywave_sph	
		zywave_zyl		zywave_zyl	
		zywave_achse		zywave_achse	
		PachyOpt	471	PachyOpt	472,5
		PachySon		PachySon	
		ORA_Hysteresis	9,8	ORA_Hysteresis	14,7
		ORA_Resistenz	9,2	ORA_Resistenz	15,7
		Tonometrie_ORAcc		Tonometrie_ORAcc	
		Rauch_anamnese		Rauch_anamnese	
		Confoscan	Ja	Confoscan	Ja
		Morpho	Fleischer Ring	Morpho	kein Fleischer Ring
		KL_Komfort		KL_Komfort	
		KL_Sehen_subj		KL_Sehen_subj	
		KL_Sitz		KL_Sitz	
		KL_Zentrierung		KL_Zentrierung	
		KL_Position		KL_Position	
		KL_bulb_Injektion		KL_bulb_Injektion	
		KL_limale_Reizung		KL_limale_Reizung	
		KL_Lidrötung		KL_Lidrötung	
		KL_Lidunebenheit		KL_Lidunebenheit	
		KL_Lid_fluo		KL_Lid_fluo	
		KL_HH_fluo_Art		KL_HH_fluo_Art	

Rekrutierung

Zentrum	Zahl
Freiburg	15
München	10
Würzburg	4
Homburg	0
Linz, Ö	0
Bochum	0
Tübingen	0

- Studienabschluss nach längerer
→ Rekrutierungspause eingeleitet (Ende 2010)

Ergebnisse



Diskussion IIT

Pro

- Keine externe Einflussnahme auf Studienprotokoll
- Nur in Jahr von der Idee bis zur ersten Randomisierung

Contra

- Hoher Anteil „Freizeitforschung“
- Schleppende Rekrutierung, kein Monitoring
- Projekt nach MPG-Novelle 2009 wg. erhöhtem regulatorischem Aufwand ohne Sponsoring nicht mehr umsetzbar

Drei Beispiele...

- Investigator initiated trial
- **Gerätezulassung**
- Eigenentwicklung

Gerätezulassung

- Neuentwicklung der Fa. Hummel AG
- Umfassende Vermessung der optischen Eigenschaften des Auges
- Auswahl der individuell „passenden“ Intraokularlinse vor Kataraktchirurgie
- Innovatives Linsenberechnungsverfahren, funktioniert erstmals auch bei „kranker“ Hornhaut zuverlässig



(c) Fa. Hummel AG

Arbeitsprogramm

- CE-Zertifizierung (Beratung durch das Studienzentrum)
- Ethikvotum
- Erprobungsstudien

Diskussion

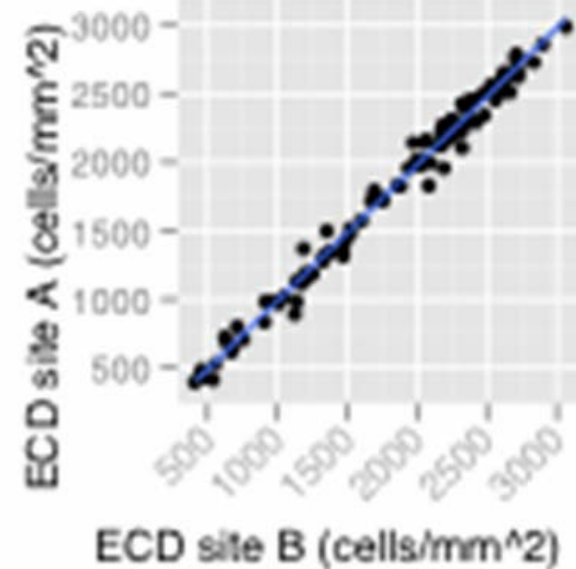
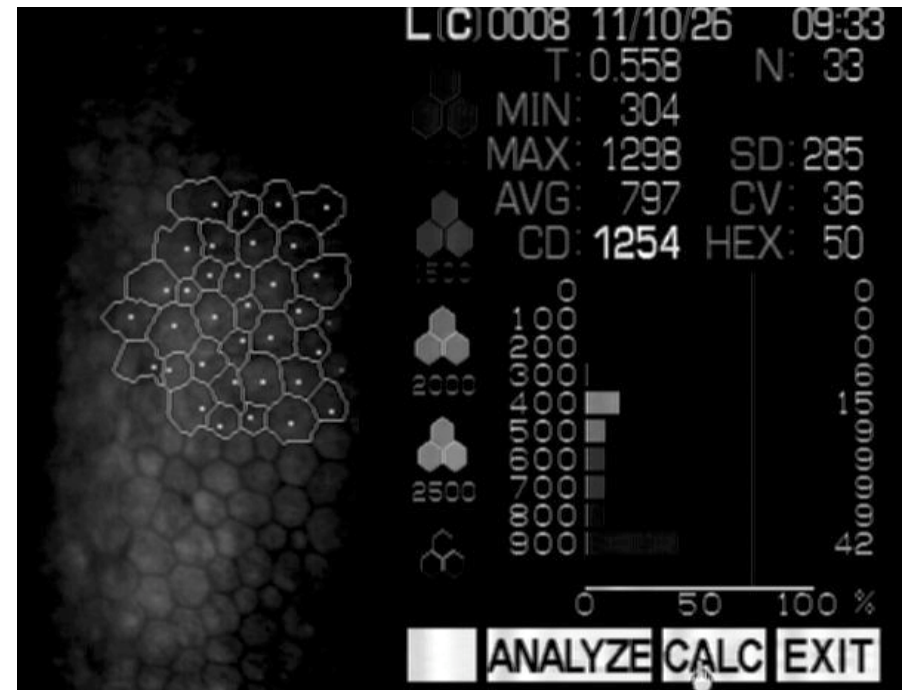
- Weiter führende (wissenschaftliche) Kooperationen geplant
- „Win-Win“ Situation: Augenklinik erhält Zugriff auf innovative Technologie; Fa. Hummel erhält Zugriff auf klinisches Know-How und die Anwendungspopulation.

Drei Beispiele...

- Investigator initiated trial
- Gerätezulassung
- **Eigenentwicklung**

Spekularmikroskopie

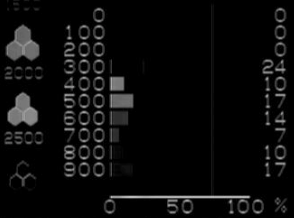
- Darstellung des Hornhautendothels in vivo
- Wichtiger Sicherheitsparameter in nahezu allen Medizinproduktstudien
- Genauigkeit der Auswertprogramme unbefriedigend
- **„Tracking“ einzelner Zellen wünschenswert**



LIC0006 11/04/01 08:08

T:0.565 N: 29

MIN: 338 SD:269
MAX: 1264
AVG: 654 CV: 41
CD: 1530 HEX: 36

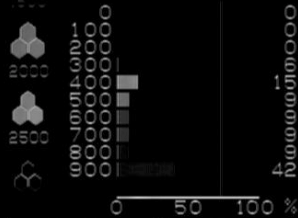


ANALYZE CALC EXIT

LIC0008 11/10/26 09:33

T:0.558 N: 33

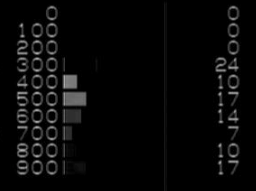
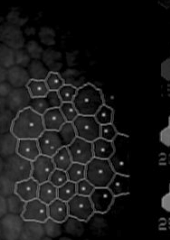
MIN: 304 SD:285
MAX: 1298
AVG: 797 CV: 36
CD: 1254 HEX: 50



ANALYZE CALC EXIT

LIC0006 11/04/01 08:08

T: 0.565 N: 29
MIN: 338
MAX: 1264 SD: 269
AVG: 654 CV: 41
CD: 1530 HEX: 36

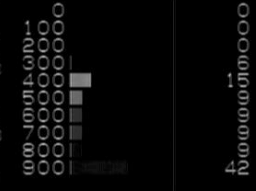
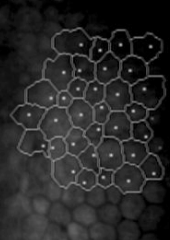


0 50 100 %

ANALYZE CALC EXIT

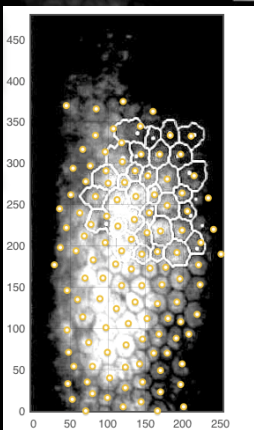
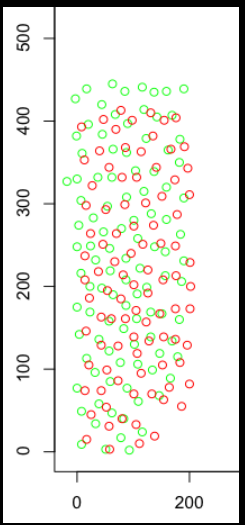
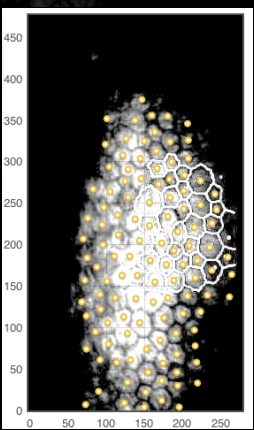
LIC0008 11/10/26 09:33

T: 0.558 N: 33
MIN: 304
MAX: 1298 SD: 285
AVG: 797 CV: 36
CD: 1254 HEX: 50



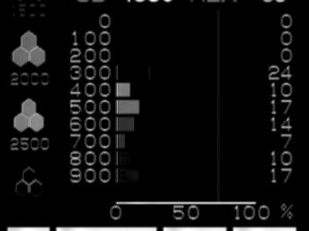
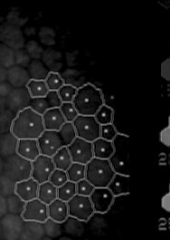
0 50 100 %

ANALYZE CALC EXIT



LIC 0006 11/04/01 08:08

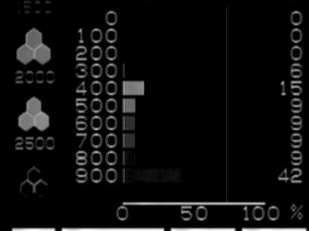
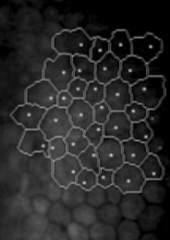
T: 0.565 N: 29
MIN: 338
MAX: 1264 SD: 269
AVG: 654 CV: 41
CD: 1530 HEX: 36



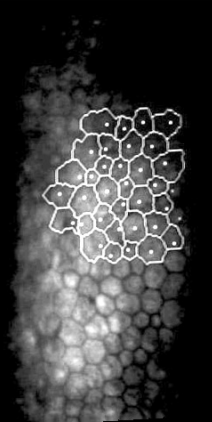
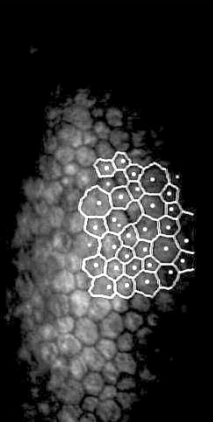
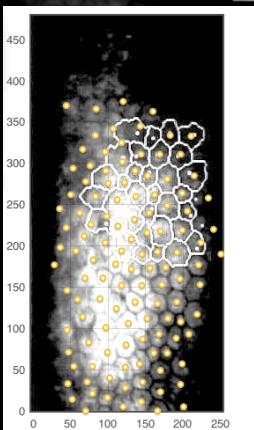
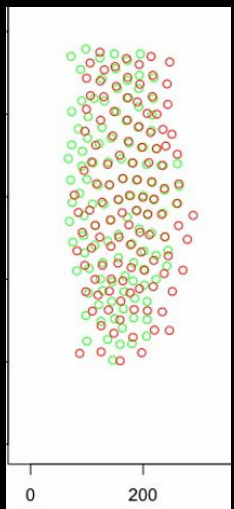
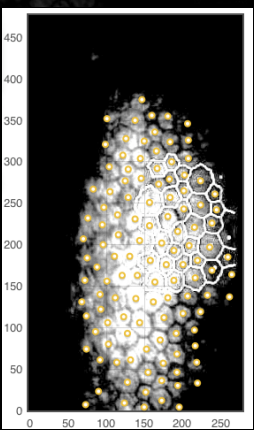
ANALYZE CALC EXIT

LIC 0008 11/10/26 09:33

T: 0.558 N: 33
MIN: 304
MAX: 1298 SD: 285
AVG: 797 CV: 36
CD: 1254 HEX: 50

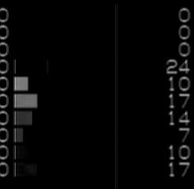
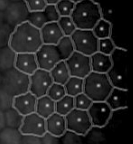


ANALYZE CALC EXIT



LIC 0006 11/04/01 08:08

T: 0.565 N: 29
MIN: 338
MAX: 1264 SD: 269
AVG: 654 CV: 41
CD: 1530 HEX: 36

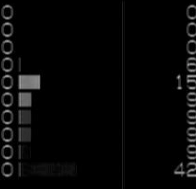
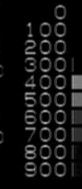


0 50 100 %

ANALYZE CALC EXIT

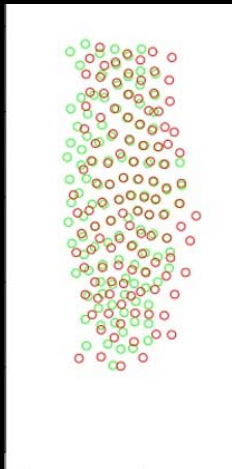
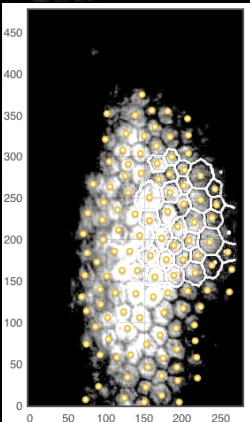
LIC 0008 11/10/26 09:33

T: 0.558 N: 33
MIN: 304
MAX: 1298 SD: 285
AVG: 797 CV: 36
CD: 1254 HEX: 50

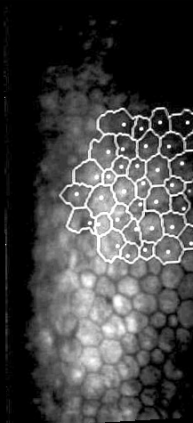
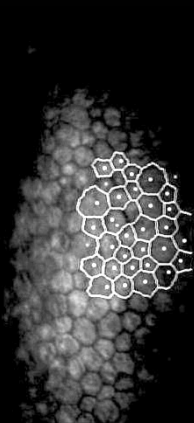
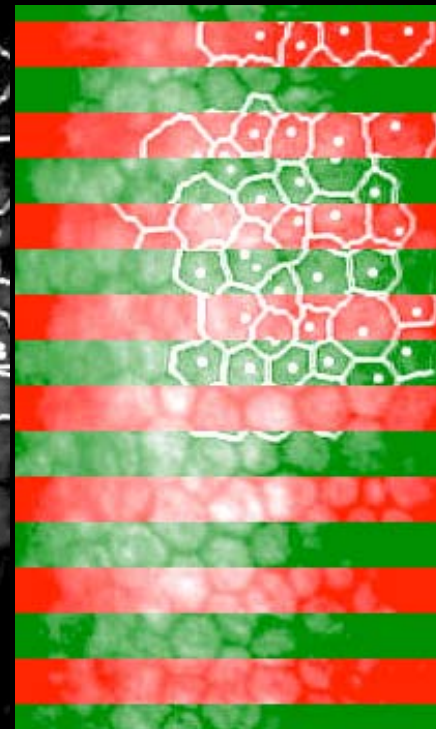
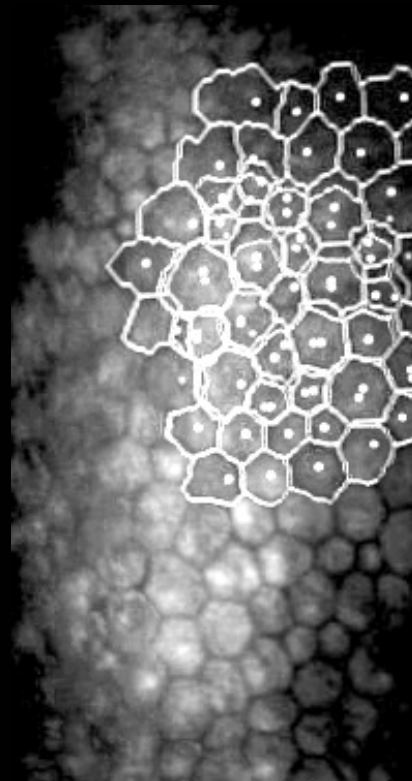
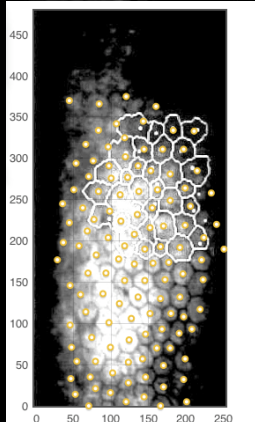


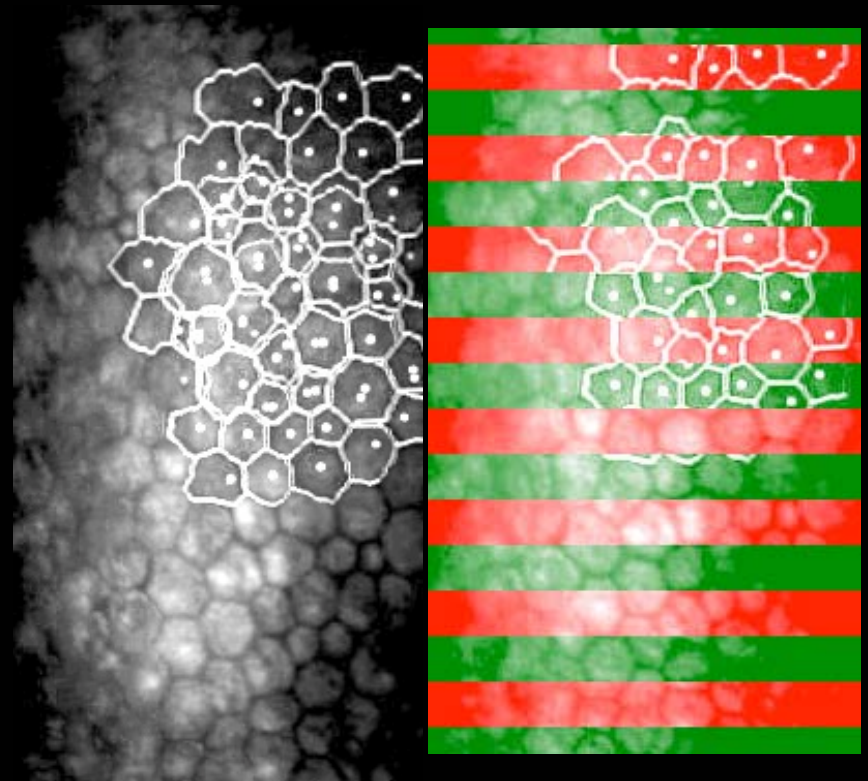
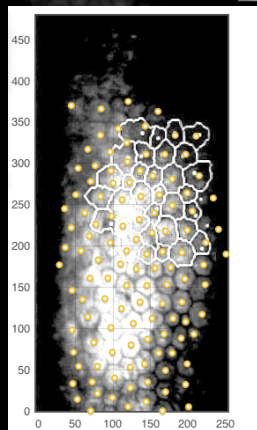
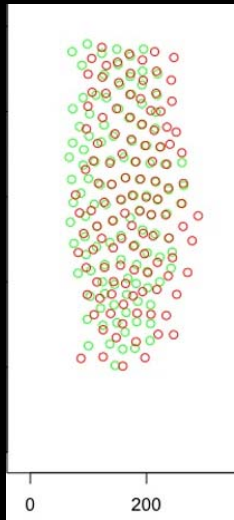
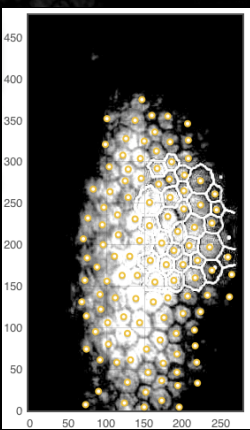
0 50 100 %

ANALYZE CALC EXIT

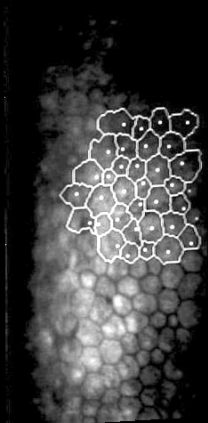
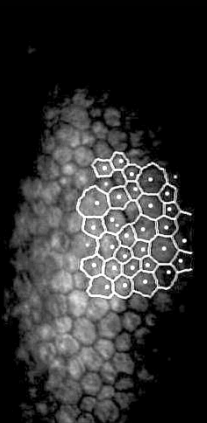


0 200





Kein Zellverlust sichtbar!



Diskussion

- Eigene Software kann marktübliche Geräte qualitativ aufwerten
- Momentan nur experimentell einsetzbar (CE-Kennung!)
- „Reading-Center“ für Endothelbilder im Aufbau

Zusammenfassung

- Die Augenklinik besitzt umfangreiche Erfahrung mit Medizinproduktteststudien
- Unsere Infrastruktur ist mit den Jahren gewachsen
- Die enge Kooperation mit dem Studienzentrum hat sich bewährt (z.B. regulatorische Kompetenzen)