

ClaraFormat

Hintergründe – Informationen – Meinungen



Zum
Mitnehmen!

Forschung für wirksamere Behandlungen



Liebe Leserin, lieber Leser

Um Behandlungskonzepte zu verbessern und neuartige Therapien zu entwickeln, ist Forschung unabdingbar. Auch unsere Patienten fordern Forschung durchaus ein, denn sie sind heute mehr denn je gut informiert und selbstbestimmt und geben sich mit etablierten Methoden alleine nicht zufrieden.

Humanforschung ist ein breites Feld, zu dem Erkenntnisse der Grundlagenforschung, technische und pharmazeutische Neu- und Weiterentwicklungen sowie klinische Forschung zählen. Das Claraspital macht seit jeher klinische Forschung – in Zusammenarbeit mit vielen Partnern und Spezialisten. Da sich Innovationszyklen von medizinischem Wissen und Können aber zunehmend beschleunigen, braucht es Institutionen, Routinen und Standards, um Innovationen optimal zu fördern. Das Claraspital hat aus diesem Grund ein eigenes, mittlerweile sehr renommiertes Forschungszentrum aufgebaut.

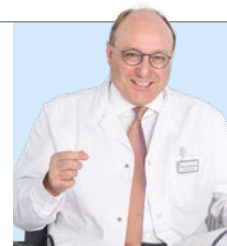
Mit unserem Themenheft «Forschung» wollen wir aber nicht alleine die Sicht des Claraspitals aufzeigen, sondern vielmehr das Thema Forschung aus verschiedenen Blickwinkeln beleuchten und für Sie transparent machen, was medizinische Forschung heute heisst. Wir wünschen Ihnen eine interessante Lektüre und freuen uns auf Ihr Feedback.

Dr. rer. pol. Peter Eichenberger
Direktor

3 Editorial

Krankheiten besser verstehen

4



6 Forschung in der Schweiz: Tummelplatz für findige Köpfe

Beginn und Verlauf einer international viel beachteten Vergleichsstudie

8



11 Netzwerke und Kooperationen für Spitzenforschung

«Am Anfang jeder Studie steht ein kreativer Prozess»

12



15 Ein Protein mit vielen Auswirkungen: mTOR

18 Meinungen abgehört

20 Respekt, Wohltun und Gerechtigkeit: Forschung braucht ethische Prinzipien

Aspirin verhindert einen Rückfall beim Darmkrebs? Wirklich?

22



24 Als Studienteilnehmende einen wertvollen Beitrag leisten

26 Der Weg (zu) einer klinischen Studie

Impressum

Inhaltskonzeption/Redaktion: St. Claraspital AG, Basel
Konzeption/Gestaltung: Multiplikator AG, Basel
Bilder: Pino Covino, Basel
ausser: iStock (Seiten 6, 16, 27, 20 und 24),
RCSB, PDB (Seite 21), zVg (Seiten 22 und 23),
Druckvorstufe/Druck: Stuedler Press, Basel

St. Claraspital,
Kleinriehenstrasse 30, Postfach
CH-4002 Basel
T +41 61 685 85 85
scs@claraspital.ch
www.claraspital.ch



Krankheiten besser verstehen

Am Claraspital wird seit jeher auch geforscht. Viele der Kaderärzte publizieren regelmässig, sind Privatdozenten oder Professoren und lehren an Universitäten. Sie bilden rund hundert Medizinstudenten und Assistenzärzte aus und nehmen Examensprüfungen ab. Anfang 2015 wurde die Zusammenarbeit mit der Universität Basel institutionalisiert und auf eine vertragliche Basis gestellt. Das Claraspital trägt nun den Titel «Universitäres Lehr- und Forschungsspital der Universität Basel». Damit wird einerseits das Engagement des Claraspitals in der Assistenzarztausbildung anerkannt, gleichzeitig haben wir Zugang zu den universitären Dienstleistungen erhalten, wodurch eine engere Zusammenarbeit möglich wird.

Prof. Dr. Köberle, warum braucht es klinische Forschung?

D. K.: Die Innovationszyklen klinischer Entwicklungen werden zunehmend kürzer. Damit wächst die Herausforderung, die neuen Erkenntnisse in die Behandlungsroutinen und -standards zu integrieren und «alltagstauglich» zu machen, aber auch, sie auf ihren Nutzen hin zu überprüfen und weiter

zu optimieren. Die klinische Forschung an nicht universitären Spitälern ist insofern unabdingbar und gewinnt an Bedeutung.

Wie muss man sich klinische Forschung vorstellen?

D. K.: Klinische Forschung wird direkt am und mit dem Patienten durchgeführt. Diese kann sehr unterschiedlich

sein. Beispielsweise, indem die Wirkung oder die Dosierung eines Medikaments getestet wird oder indem unterschiedliche Behandlungsmethoden für eine Indikation miteinander verglichen werden. Ein gutes Beispiel dafür ist die Studie, bei der die Langzeitresultate von Schlauchmagen und Bypass-OPs bei adipösen Patienten miteinander verglichen werden. Ziel der klinischen Forschung ist immer, Krankheiten besser zu verstehen und neue Therapieformen zu entwickeln oder bestehende zu verbessern.

Was für Studien werden am Claraspital durchgeführt?

D. K.: Die Forschungsschwerpunkte im Claraspital sind mit drei Themenfelder klar definiert: Onkologie, Chirurgie und Metabolismus. Dabei konzentrieren wir uns auf klinische Studien, bei denen der Patient im Mittelpunkt steht. So können wir wissenschaftlich fundiert feststellen, ob Behandlungen oder diagnostische Verfahren wirksam und sicher sind.

Wie kommt ein Privatspital wie das Claraspital dazu, eine eigene Forschungsabteilung zu betreiben? Oder: Sollte die Forschung nicht den Universitäten und den Universitäts-spitälern vorbehalten sein?

D. K.: Klinische Forschung ist nicht ein Exklusivrecht eines Universitätsspitals. Es gibt verschiedene Gründe, warum am Claraspital geforscht wird. Die meisten haben mit qualitativen Vorgaben und dem spezialisierten Leis-



tungsangebot des Claraspitals zu tun: Gemäss den Prinzipien der Spitzenmedizin, die wir am Claraspital anbieten, wollen und müssen wir forschen. Das Claraspital betreibt zwei Zentren – das Bauch- und das Tumorzentrum. Im Bereich des Bauches sind wir in der Nordwestschweiz führend und dürfen sämtliche hochspezialisierten Baueingriffe durchführen. Damit wir das dürfen, müssen wir verschiedene Voraussetzungen erfüllen. Neben genügend hohen Fallzahlen wird auch eine klinische Forschungstätigkeit gefordert.

Im Jahr 2016 haben wir uns von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifizieren lassen. Die Zertifizierung durch die DKG ist für Patienten ein anerkanntes Qualitätsmerkmal für eine gute Krebsmedizin. Eine Voraussetzung, um die Zertifizierung zu erhalten, ist, dass 5 bis 10 Prozent der Patienten an einer klinischen Studie teilnehmen. Forschungsaktivität ist folglich ein Kriterium für Qualitätskontrolle.

Wozu braucht es eine ganze Abteilung?

D.K.: Klinische Forschung unterliegt strengen Regeln und Richtlinien. Prozesse in der Forschung müssen nach Qualitätsstandards definiert sein und werden regelmässig von extern monitoriert. So bedarf es beispielsweise einer parallel geführten Dokumentation, das heisst neben der klinischen Dokumentation werden alle studienrelevanten Daten gesondert erfasst. Ein grosser Aufwand, den die klinisch tätigen Ärzte neben ihrem bereits hohen Pensum nicht auch noch leisten können. Diese Aufgaben übernehmen deshalb die Studienkoordinatoren der Forschungsabteilung, sie bieten den Ärzten im

Claraspital damit eine wertvolle Unterstützung. Gleichzeitig haben wir mit der Forschungsabteilung natürlich auch einen Ort, an dem die Fäden koordiniert zusammenlaufen und eine Übersicht über die laufenden Projekte und Studien besteht.

«Das Claraspital trägt seit 2015 den Titel: Universitäres Lehr- und Forschungspital der Universität Basel.»

Würden Sie als Patient auch an klinischen Forschungsprojekten teilnehmen?

D.K.: Klares «Ja», denn klinische Forschung garantiert in der Regel die

bestmögliche Behandlung, die ein Patient erhalten kann: Während einer Studie wird alles ganz genau beobachtet und dokumentiert. So kann es vorkommen, dass durch zusätzliche Untersuchungen, Biopsien oder Ähnliches auch auf «Nebenschauplätzen»

etwas bemerkt wird, was sonst vielleicht übersehen worden wäre. Oder die Patienten erhalten Medikamente, deren Wirkung in ersten klinischen Studien bereits belegt wurde, die jedoch zu diesem Zeitpunkt von den Behörden noch

nicht zugelassen worden sind. Studienteilnehmer haben also klare Vorteile – und sie helfen mit, künftigen Patienten eine noch bessere Behandlung zu ermöglichen.



Prof. Dr. med. Dieter Köberle ist seit 2012 Leiter des Tumorzentrums des Claraspitals, Chefarzt Onkologie/Hämatologie und Mitglied der Geschäftsleitung. Er engagiert sich seit Jahren intensiv in der Krebsforschung und hat wesentlich dazu beigetragen, die Forschungsabteilung am Claraspital aufzubauen und weiterzuentwickeln.

Forschung in der Schweiz: Tummelplatz für findige Köpfe

In Sachen Erfindergeist gehört die Schweiz zur Weltspitze. 8606 Patente wurden im Jahr 2016 aus der Schweiz beim Europäischen Patentamt (EPA) angemeldet. Damit belegt die Schweiz im weltweiten Ranking Platz 6 hinter den USA, Deutschland oder Japan. Unangefochtener Spitzenreiter ist die Schweiz, wenn die Anzahl angemeldeter Patente umgerechnet wird auf die Anzahl der Einwohner: 2016 wurden pro Million Einwohner 1032 Patente aus der Schweiz angemeldet, aus Deutschland 385, aus Japan 402 und aus den USA 215.

Patentanmeldungen sind ein guter Indikator für die Innovationskraft und die Forschungstätigkeit eines Landes. Tatsächlich ist die Schweiz sehr forschungsorientiert. Seit sieben Jahren führt sie den Global Innovation Index an, der gemeinsam von der Cornell University, INSEAD und der World Intellectual Property Organization (WIPO) herausgegeben wird – noch vor Schweden, den Niederlanden, den USA und Grossbritannien.

Gleichzeitig nehmen die Schweizer Universitäten in verschiedenen Ranglisten regelmässig Spitzenplätze ein: 2017 lagen die Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (ETH) und die Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) im QS University Ranking in Europa an vierter respektive fünfter Stelle, hinter den drei britischen Universitäten Oxford, Cambridge und dem Imperial College London. Weltweit belegten sie den 8. bzw. den 14. Platz.

Die Region Basel – Schweizer Pharma-Cluster schlechthin – gehört zu den innovativsten Regionen der Schweiz. Nicht nur, dass hier die beiden Pharma-Riesen Roche und Novartis ansässig sind, die zu den Top-20-Konzernen weltweit gehören. Darüber hinaus gibt es zahlreiche erfolgreiche Spin-offs wie Actelion, Basilea Pharmaceutica usw. Die pharmazeutische Industrie verfügt über die grössten Budgets für Forschung und Entwicklung. Das zeigt sich darin, dass die Ausgaben für Forschung und Entwicklung in der Region Basel über 14 Prozent des regionalen Bruttoinlandproduktes ausmachen. Übersetzt in Patente zeigt sich folgende Situation: Nach Zürich und Waadt (EPFL/Nestle) weist Basel-Stadt mit 13,4 Prozent die meisten Patentanmeldungen der Schweiz auf. Für diese Spitzenposition sorgen die Pharma-Schwergewichte Roche und Novartis sowie der Agrarchemie-Riese

Syngenta. Roche war 2015 mit 644 Anmeldungen gar der gewichtigste Patentanmelder der Schweiz.

Neben der Pharmaindustrie ist Basel Heimat für zahlreiche Grundlagenlaboratorien, beispielsweise das renommierte Friedrich Miescher Institut, das Department für Biomedizin der Medizinischen Fakultät der Universität Basel, das Swiss Tropical and Public Health Institute (THP), die grösste Institution der Schweiz im Bereich Public und Global Health, und nicht zuletzt das Biozentrum der Universität Basel – eines der weltweit führenden Institute für molekulare und biomedizinische Grundlagenforschung und Lehre. Vor 10 Jahren hat zudem die ETH Zürich ein Departement in Basel gegründet, das Departement für Biosysteme mit den Bereichen Biologie, Bioinformatik und Systembiologie.

Dass sich in Basel so viele Unternehmen und Institutionen finden, die sich in der einen oder anderen Form der Forschung widmen, ist kein Zufall – sie befruchten sich gegenseitig: Eine im Januar 2016 publizierte Studie kam zum Schluss, dass Partnerschaften zwischen Unternehmen und Forschungs- und Bildungsinstituten Schweizer Innovationen fördern. Gleichzeitig bleibt die institutionelle Forschung finanziell sehr unabhängig, Laboratorien und Spitäler können Gelder beim Nationalfonds oder beim Forschungsfonds der Europäischen Union beantragen, die junge, talentierte Wissenschaftler in Form von Stipendien, Professuren und mit Fördergeldern und Projektförderungen unterstützen. Die Pharmakonzerne übernehmen für sie interessante Projekte aus diesen Institutionen erst zum Zeitpunkt der Markteinführung, wenn sie also bereits weit fortgeschritten sind.



«Wir haben kein
Öl und kein Gas –
wir haben Ideen!»

*Das sagt auch Prof. Christoph Beglinger, ehemaliger
Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität
Basel und während zwei Jahren Leiter der Forschungs-
abteilung am Claraspital.*



Über die Studie

Bislang galt der Magenbypass bei stark übergewichtigen Patienten als Goldstandard. Die Vergleichsstudie «Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS)» stellt in einer grossen randomisierten Vergleichsstudie Patienten nach erfolgter Schlauchmagenoperation denjenigen nach einer Magenbypassoperation gegenüber. Im Langzeitverlauf werden dabei neben der Gewichtsreduktion auch die Verbesserung der Folgekrankheiten wie Diabetes, hoher Blutdruck, hohe Blutfette, Fettleber untersucht sowie die Lebensqualität und Sicherheitsaspekte verglichen. Die Vergleichsstudie ist international viel beachtet, weil ihre Ergebnisse Einfluss auf chirurgische Eingriffe weltweit haben werden.

Beginn und Verlauf einer international viel beachteten Vergleichsstudie

Das Claraspital ruft diverse interdisziplinäre Studien ins Leben und beteiligt sich an zahlreichen nationalen und internationalen Projekten. Die zurzeit grösste am Claraspital initiierte klinische Studie läuft im Bereich der hochspezialisierten bariatrischen Chirurgie: Unter der Leitung von Prof. Dr. Ralph Peterli, Stellvertretender Chefarzt Viszeralchirurgie, werden in einer grossen randomisierten Vergleichsstudie Patienten nach erfolgter Schlauchmagenoperation denjenigen nach einer Magenbypassoperation gegenübergestellt.

Prof. Dr. Peterli, was sagt die bariatrische Chirurgie heute: Magenband, Schlauchmagen oder Magenbypass?

Die Entscheidung, ob und wann welches Operationsverfahren anzuwenden ist, muss nach interdisziplinärer Abklärung stets individuell erfolgen und auch mit den Wünschen des Patienten abgestimmt werden. Es ist halt immer so: Je wirksamer etwas ist, desto grösser sind auch die Gefahren. Da gilt es, die richtige Balance zu finden. Die Magenbandoperation haben wir vor 10 Jahren verlassen. Magenbypass gefolgt vom Schlauchmagen sind unsere häufigsten Operationen. Den Bypass kennen wir nun seit 50 Jahren, die Operation ist reversibel und führt zu guten Resultaten. Die Langzeitfolgen der Schlauchmagenbildung kennen wir noch weniger, die Operation ist nicht reversibel, aber die Wirksamkeit ist im Vergleich zum Magenbypass sehr ähnlich.

Wie begann das Studienprojekt und wie sieht das Studiendesign aus?

Wir haben unsere Vergleichsstudie «Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS)» 2007 initiiert. Sie

wird vom Schweizer Nationalfonds unterstützt und in insgesamt vier Schweizer Zentrumsspitalen durchgeführt. Die Hypothese unserer Studie ist, dass die neuere Methode, die Schlauchmagenoperation, gleichwertig ist wie der Magenbypass. Primärer Endpunkt ist die Gewichtsabnahme, sekundäre Endpunkte sind Effekte auf die Folgekrankheiten und die früh- und langfristig gesehene Sicherheit. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Beglinger, Experte für den oberen Magendarmtrakt, konnten wir als Erste zeigen, dass der Schlauchmagen auch hormonell wirkt: Früher gingen wir davon aus, dass der Schlauchmagen nur die Essmenge reduziert und ähnlich wirkt wie ein Magenband; tatsächlich wirkt der Schlauchmagen wie der Magenbypass auf ganz viele Hunger- und Sättigungshormone und damit auf das Essverhalten und den Zuckerstoffwechsel. Mittlerweile werden weltweit mehr Schlauchmagenoperationen durchgeführt als Bypässe, weil es vordergründig eine etwas einfachere und sicherere OP zu sein scheint.

Was haben Sie herausgefunden?

Wir haben nun die 5-Jahres-Resultate, die auch international grosse

Beachtung erfahren, weil es die erste Vergleichsstudie dieser beiden Operationen mit Langzeitresultaten ist. Das Besondere daran – in der Schweiz und auch hier im Haus – ist, dass wir eine sehr hohe Nachkontrollrate haben: Wir kennen das Resultat bei 95 Prozent unserer Patienten nach 5 Jahren, in Amerika sind es vielleicht 5 bis 10 Prozent. Unsere bisherigen Untersuchungen zeigen, dass der Schlauchmagen langfristig nicht ganz so gut ist wie der Bypass und man ihn somit nicht unkritisch allen Patienten anbieten sollte. Zudem gibt es Hinweise, dass es beim Schlauchmagen langfristig zu einem Säureschaden der Speiseröhre kommen kann, mit Konsequenzen, die man heute noch nicht abschätzen kann. Unsere Resultate zeigen, dass diese gewaltige Euphorie über diese sogenannte einfachere Operation schon nach 5 Jahren eine gewisse Ernüchterung erfährt und möglicherweise nach weiteren 5 bis 10 Jahren diese Operation wieder, wie am Claraspital ohnehin, seltener vorgenommen wird.

Wie geht es nun weiter?

Wir werden die Patienten auch weiter nachkontrollieren. Für Folgestudien haben wir viele Ideen. Zum Beispiel wollen wir den Bypass verbessern. Mit dem Unispital Zürich planen wir eine Studie, bei der wir verschiedene Dünndarmlängen für die Bypassoperation vergleichen, um zu schauen, ob die Zuckerkrankheit und das Gewicht dadurch noch günstiger >

«Wir haben eine sehr hohe Nachkontrollrate und kennen das Resultat bei 95 Prozent unserer Patienten nach 5 Jahren.»

beeinflusst werden, ohne dass dadurch die Gefahren steigen. Wir planen, unsere Daten der SM-BOSS mit einer ähnlichen Studie, die in Finnland gemacht wurde, zu poolen. Somit haben wir dann genügend Fälle, über 450, aus denen wir Faktoren ableiten und definieren können, welcher Patient welche Operation braucht. Es wäre sehr hilfreich, wenn man sagen könnte, ein Mann mit dem und dem Übergewicht benötigt diese Operation, eine Frau mit Diabetes jene. Ein weiteres Ziel – übrigens auch ein politisches – ist, dass Diabetiker auch

mit niedrigerem Body Mass Index in den Genuss dieser Chirurgie kommen, d. h. die Kosten dafür von der Krankenkasse übernommen werden. Es gibt viele Patienten, die zwar nicht sehr übergewichtig, aber schwer krank sind und von dieser Chirurgie profitieren könnten. Deshalb heisst sie nicht nur «bariatrische», sondern «metabole», also Stoffwechsel-Chirurgie. Da müssen wir in der Schweiz Überzeugungsarbeit leisten, sei es durch Vorträge an verschiedenen Veranstaltungen oder durch eigene Forschungsergebnisse.

Was bedeutet Forschung für Sie?

Forschung heisst für mich, mehr wissen, um Krankheiten besser verstehen und damit Patienten gezielter behandeln zu können. Ich liebe meine klinische Arbeit als Chirurg wirklich sehr, die tägliche Arbeit mit Patienten, ihr Feedback, die Operationen, all das ist sehr schön. Daneben ist Forschung wichtig, um Mechanismen und Krankheiten zu verstehen, um bessere Therapien und Medikamente zu entwickeln mit dem Ziel, Patienten eine präzisere, bessere, effektivere und auch sichere Behandlung zu ermöglichen.



Prof. Dr. med. Ralph Peterli

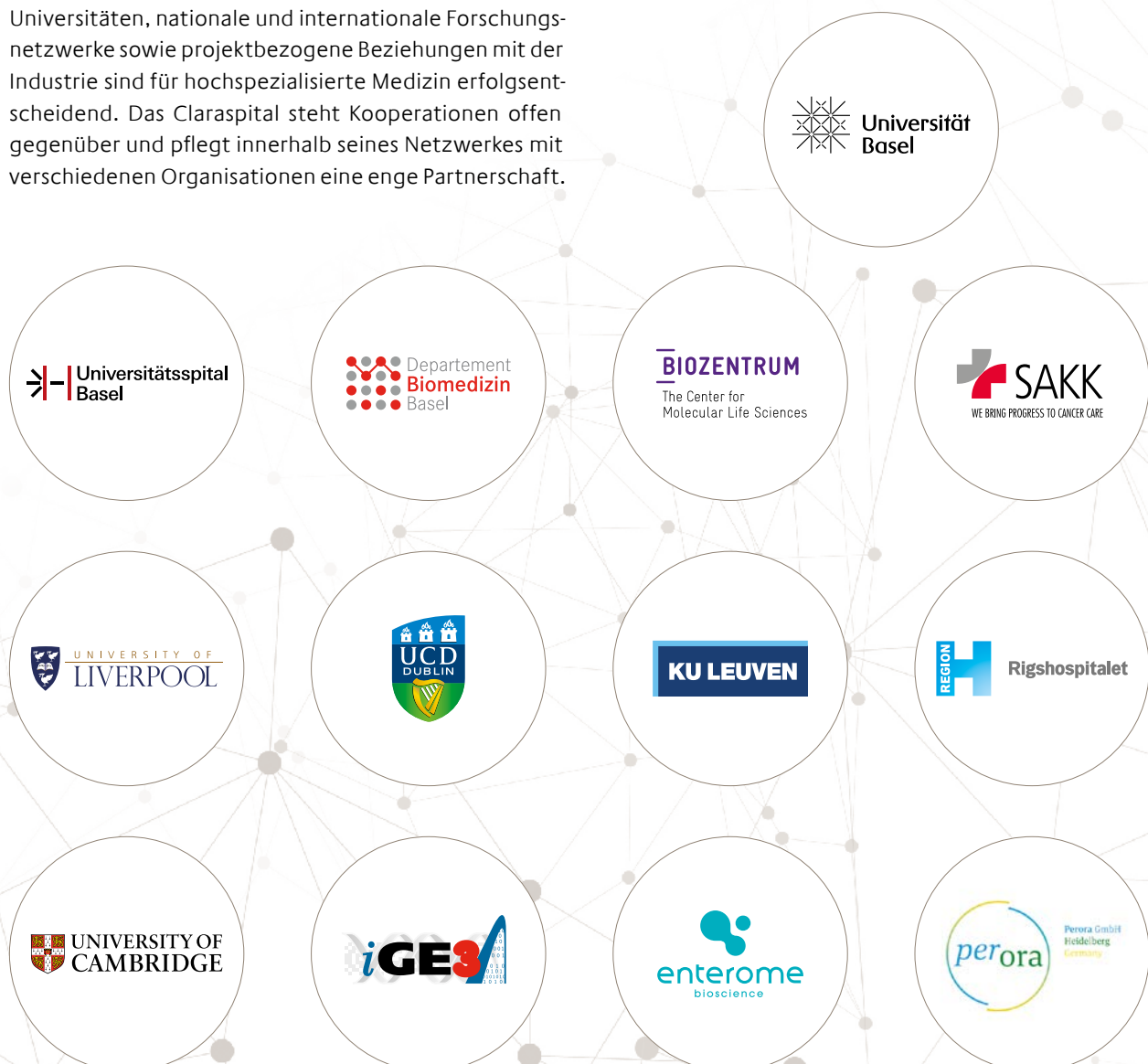
studierte und promovierte an der Universität Basel. Die klinische Ausbildung zum Facharzt Chirurgie absolvierte er in Basel, Olten, am Bruderholzspital und am Claraspital, wo er seit 2017 stellvertretender Chefarzt der Viszeralchirurgie ist. 2008 arbeitete er im Rahmen eines Forschungsaufenthaltes an der Universität Lund in Schweden. 2009 habilitierte er zum Privatdozenten an der Medizinischen Fakultät der Universität Basel und 6 Jahre später wurde er zum Titularprofessor für Chirurgie befördert. Seine Forschungsinteressen galten mehreren klinischen Arbeiten rund um das Thema der Gallensteinchirurgie, gefolgt von vielen Arbeiten zum Thema Bariatrische Chirurgie. Spezielles Interesse galt dabei auch den Wirkmechanismen dieser Operationen. Gemeinsam mit Forschungsgruppen des Universitätsspitals Basel und auch im Rahmen nationaler und internationaler Netzwerke entstanden mehrere Forschungsprojekte, die die Wirkung dieser Operationen auf die Hormone des Magendarmtraktes, des Fettgewebes, des zentralen Nervensystems und des Zuckerstoffwechsels untersuchten. Er leitet mehrere klinische Studien zum Thema der Bariatrischen Chirurgie, z.B. die Schweizer Multizenterstudie zum Vergleich von Magenbypass und Schlauchgastrektomie. 2017 wurde Ralph Peterli zum Präsidenten der nationalen Fachgesellschaft Swiss Society for the Study of Morbid Obesity and Metabolic Disorders (SMOB) gewählt.

Netzwerke und Kooperationen für Spitzenforschung

Die individuelle Leistung von Forschenden ist das Herzstück qualitativ hochstehender Forschung, betont der Schweizerische Nationalfonds (SNF), wichtigste Schweizer Institution zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung. Dennoch spielen auch Forschungsgruppen und Netzwerke eine immer grösser werdende Rolle.

Um erfolgreich und nachhaltig medizinische Spitzenforschung zu betreiben und damit zur Verbesserung von Therapien beitragen zu können, braucht es Experten aus vielen Gebieten. Interdisziplinäre, nationale und übernationale Kooperationen und Netzwerke werden in einer komplexen Welt gebraucht. Die Bindung an Universitäten, nationale und internationale Forschungsnetzwerke sowie projektbezogene Beziehungen mit der Industrie sind für hochspezialisierte Medizin erfolgsscheidend. Das Claraspital steht Kooperationen offen gegenüber und pflegt innerhalb seines Netzwerkes mit verschiedenen Organisationen eine enge Partnerschaft.

Das Claraspital steht Kooperationen offen gegenüber und pflegt innerhalb seines Netzwerkes mit folgenden Organisationen und Stiftungen eine enge Partnerschaft.





«Am Anfang jeder Studie steht ein kreativer Prozess»

Dr. med. Bettina Wölnerhanssen, Oberärztin Klinische Forschung, und Dr. phil. II Anne Christin Meyer-Gerspach, PhD, Ernährungswissenschaftlerin / Academic Research Associate, leiten im Forschungszentrum des Claraspitals Projekte der klinischen Forschung. Ihre Arbeitstage sind voll gepackt mit Terminen, Aufgaben und Aktivitäten – trotzdem lieben die beiden Forscherinnen die für sie, aber auch für die Allgemeinheit so sinnstiftende Arbeit.

«Unser Arbeitstag beginnt unmittelbar nach dem Aufstehen am Morgen: Als Erstes werden die E-Mails und SMS durchgesehen, um abschätzen zu können, ob irgendetwas Dringendes erledigt werden muss. Das kann zum Beispiel die Nachricht eines Studienpatienten sein, der seinen Termin verschieben muss, oder aber eine Mitteilung, dass eine Operation verschoben wurde und ein Studienpatient erst später am Morgen operiert wird. In diesen Fällen müssen wir rasch umdisponieren und alle Beteiligten informieren, wenn nötig noch vor dem Frühstück.

Meistens sitzen wir ab 8 Uhr an unseren Schreibtischen und arbeiten an verschiedenen Projekten, die sich jeweils in ganz unterschiedlichen Stadien befinden.

Am Anfang jeder Studie steht ein kreativer Prozess – eine Idee. Dann gilt es, als Erstes eine Online-Recherche zu machen: Hat diese Frage schon jemand beantwortet? Welche Untersuchungsmöglichkeiten gibt es? Wie teuer und wie aufwendig wäre dies? Es folgen Gespräche im Team und eventuell auch mit anderen Forschern, die wir kontaktieren. Haben wir an alles gedacht?

Wenn das Projekt ausgereift ist, müssen wir Gelder besorgen, um die Studie finanzieren zu können. Das heisst, wir müssen die Idee gut begründen, um beispielsweise den Nationalfonds oder eine Stiftung davon zu überzeugen, uns zu unterstützen. Vor dem effektiven Start einer Studie müssen wir einen Antrag an die Ethikkommission stellen. Dafür bedarf es eines 40-seitigen Protokolls mit einem

«Wir untersuchen in dieser Studie, ob sich die Geschmacksempfindung nach der Operation verändert.»

genauen Studienplan. Bevor es nun richtig losgeht, müssen alle Materialien bereitstehen. Hier bekommen wir Unterstützung von unseren Pflegenden (Study Nurses), die alles für uns bestellen und vorbereiten. In einer Teamsitzung mit den Study Nurses und den Studierenden, die bei uns ihre Masterarbeit oder Dissertation machen, sprechen wir den Ablauf genau durch.

Jetzt brauchen wir noch Studienteilnehmende. Das können gesunde Probanden sein (meistens Studierende, die sich gerne ein kleines Zubrot verdienen) oder aber Patienten. Die Rekrutierung folgt auf allen möglichen Wegen: über Mundpropaganda oder Inserate, aber auch über Ärzte und Ärztinnen des Claraspitals, die in ihren Sprechstunden gezielt Patienten ansprechen (wie beispielsweise im Ernährungszentrum oder in der chirurgischen Sprechstunde). Oft sind wir bei den ersten paar Studientagen noch dabei und springen auch sonst ab und zu ein. Danach werden die Studientage vorwiegend von den Study Nurses in Zusammenarbeit mit den Studierenden durchgeführt.

Wir widmen uns inzwischen Studien, die bereits abgeschlossen sind und nun ausgewertet werden müssen. Hier ist hohe Konzentration gefordert – alles wird mehrfach durchgerechnet und kontrolliert. Tagelange Berechnungen liefern uns dabei schliesslich die Studienresultate. Die Resultate besprechen wir dann wiederum gemeinsam im Team: Was haben wir gefunden? Wie lässt sich das erklären? In welcher Fachzeitschrift sollen wir die >



Dr. phil. II Anne Christin Meyer-Gerspach

studierte Ernährungswissenschaften an der Technischen Universität München (Deutschland) und schloss das Studium mit dem Master of Science im Jahr 2009 ab. Anschliessend promovierte sie an der Universität Basel im Bereich Physiology of Eating (2009–2012). Nach zweijährigem Postdoc am Universitätsspital Basel erhielt sie ein Stipendium des Schweizerischen Nationalfonds, um am Translational Research Centre for Gastrointestinal Disorders in Leuven (Belgien) zu forschen (2014–2016). Seit ihrer Rückkehr in die Schweiz arbeitet sie als Academic Research Associate in der klinischen Forschung am Claraspital. Ihre Forschungsinteressen fokussieren auf Ernährungsphysiologie, Sättigungsmechanismen, Glukosestoffwechsel, Magen/Darm-Hirn-Achse sowie die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas.



Dr. med. Bettina Wölnerhanssen

schloss ihr Studium der Humanmedizin 2001 an der Universität Basel ab und promovierte im Jahr 2002. Ein Forschungsaufenthalt führte sie an die University of Pennsylvania (Philadelphia USA). Anschliessend widmete sie sich der chirurgischen Facharztausbildung am Claraspital, am Universitätsspital Basel und am Bruderholzspital (Abschluss FMH Chirurgie 2010). Seit 2011 widmet sie sich ausschliesslich der klinischen Forschung am Universitätsspital Basel und seit 2016 am Claraspital Basel. Ihre Forschungsinteressen fokussieren auf die Entwicklung von Übergewicht, die Auswirkungen der bariatrischen (= gewichtsreduzierenden) Chirurgie auf den Stoffwechsel, Mechanismen der Appetitregulation und die Effekte von Zuckerkonsum sowie Zuckeraustauschstoffen auf den Metabolismus.

Resultate publizieren? An welchem Kongress sollen wir die Daten zeigen? Bei Studien mit nationalen oder internationalen Forschern brauchen diese Besprechungen manchmal mehrere Sitzungen, entweder vor Ort oder über Skype. Das kann durchaus auch einmal am Abend stattfinden – je nach Zeitzone in der sich das Gegenüber gerade befindet.

Nicht alle Studien finden übrigens im Claraspital statt. Bei einer aktuell laufenden Studie untersuchen wir unsere Teilnehmenden beispielsweise im Universitätsspital. Wir geben dabei stark übergewichtigen Patienten, die sich für die Studienteilnahme entschieden haben und bei denen eine Operation geplant ist, vor und nach dem gewichtsreduzierenden Eingriff über eine Nährsonde eine Geschmackslösung in den Magen: in Wasser gelöste Zitronensäure (sauer), Quinin (bitter, wie im Schweppes), Salz (salzig), Traubenzucker (süss) oder Monosodiumglutamat (umami, wie im Aromat). Danach legen sich die Patienten in das MRI-Gerät, wo wir mittels eines sogenannten funktionellen MRI das Gehirn untersuchen und beobachten können, welche Hirnregionen auf die verabreichten Substanzen reagieren. Wir möchten in dieser Studie untersuchen, ob die Geschmacksempfindung – die nicht nur auf der Zunge, sondern im ganzen Magendarmtrakt stattfindet – sich nach der Operation verändert. Die ganze Organisation ist sehr aufwendig, weshalb unsere gute Zusammenarbeit mit den Mitarbeitenden des Universitätsspitals enorm hilfreich ist.

Das Schreiben einer Publikation nach Studienabschluss kostet viel Arbeit: Es sind wieder ausgiebige Online-Recherchen nötig, denn es genügt nicht, nur die eigenen Resultate zu beschreiben. Ähnliche Studien werden erwähnt und in Bezug zur eigenen Arbeit gesetzt,

«Unsere Arbeit: anspruchsvoll, abwechslungsreich und sehr erfüllend.»

und für die eigene Arbeit wird als Schlussfolgerung formuliert, was die Ergebnisse konkret bedeuten. Zudem müssen die Resultate in einem Grafikprogramm attraktiv und verständlich präsentiert werden. Nach Einreichung eines Artikels warten wir manchmal wochenlang auf eine Antwort – und dann muss es plötzlich wieder schnell gehen, für die Korrektur eines Artikels werden ein bis zwei Wochen gewährt. Um die druckreife Version zu überprüfen, bleiben manchmal nur 24 Stunden – da muss alles andere warten.

Auch die Vorbereitung und das Halten von Vorträgen gehören zu unserer Arbeit: Vorlesung an der Universität, Referate an Kongressen und Symposien. Dafür besuchen wir auch immer wieder internationale Kongresse, wo sich Gelegenheit gibt, die eigenen Resultate zu präsentieren und darüber hinaus von anderen Forschungsgruppen zu lernen und Kontakte zu knüpfen.

Wenn eine Studie abgeschlossen ist, instruieren und unterstützen wir die Studierenden beim Verfassen ihrer Masterarbeit oder Dissertation. Das macht viel Freude, kann aber manchmal auch sehr aufwendig sein. Unsere Arbeit ist anspruchsvoll, abwechslungsreich und sehr erfüllend.»

Ein Protein mit vielen Auswirkungen: mTOR

Prof. Dr. Mike Hall entdeckte Anfang der 1990er-Jahre am Biozentrum der Universität Basel das Protein Target of Rapamycin, kurz TOR. Dieses kontrolliert durch das An- und Abschalten verschiedener Signalwege das Wachstum und die Grösse von Zellen. Das unkontrollierte Wachstum von Zellen spielt bei einer Reihe von Erkrankungen eine grosse Rolle: Fehlfunktionen des TOR-Signalnetzwerks stehen beispielsweise mit der Entstehung von Krebs, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zusammenhang. Mit seinen Arbeiten hat Mike Hall das Verständnis von Zellwachstum grundlegend verändert und wichtige Anhaltspunkte für die Entwicklung neuartiger Krebsmedikamente geliefert. Anfang September 2017 wurde ihm der Lasker Basic Medical Research Award 2017 verliehen – eine der höchsten Auszeichnungen in der biomedizinischen Forschung.

Prof. Dr. Hall, herzliche Gratulation zum Laskerpreis.

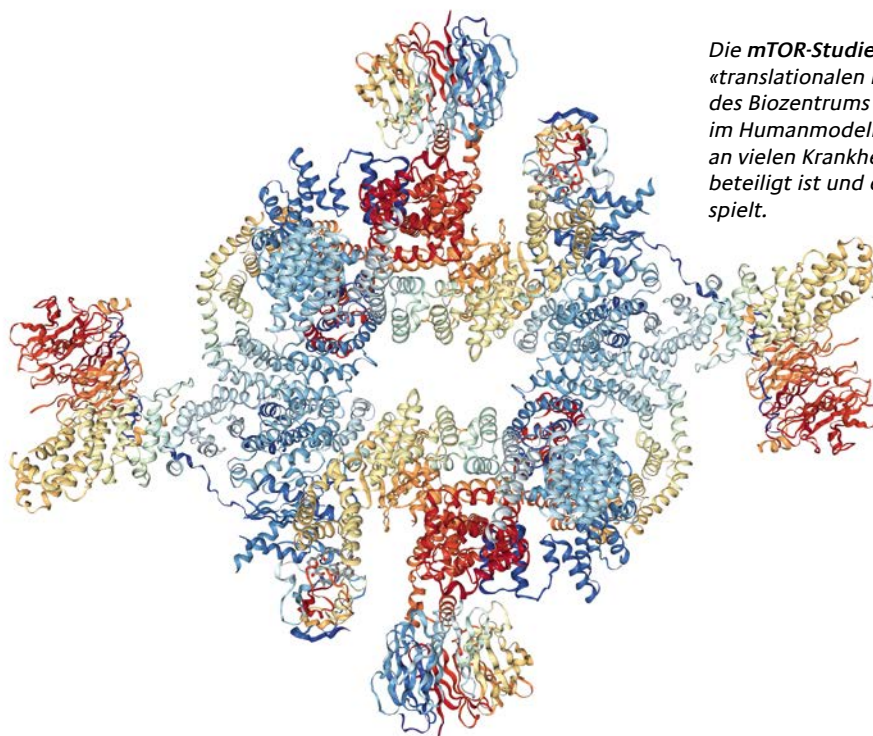
M.H.: Vielen Dank!

Was hat die Entdeckung von TOR gebracht?

M.H.: Die wichtigste Erkenntnis war, dass das Zellwachstum ein kontrollierter Prozess ist. Vor der Entdeckung

von TOR glaubte man, Zellen würden einfach so wachsen und sich bei einer bestimmten Grösse teilen. Dem ist nicht so. Wachstum und Grösse einer Zelle werden von Proteinkomplexen gesteuert, in deren Zentrum TOR steht, sozusagen das Gehirn einer Zelle. Ein menschlicher Körper hat 10 Trillionen Zellen, und jede Zelle enthält ein TOR,

das sie kontrolliert. Mit diesem Wissen lassen sich ganz neue und andere Ansätze gewinnen, um neue Therapien für eine ganze Reihe von Krankheiten mit unkontrolliertem Zellwachstum, insbesondere natürlich Krebs, zu entwickeln. Hier und in Laboratorien auf der ganzen Welt untersuchen verschiedene Arbeitsgruppen TOR. >



Die mTOR-Studie ist ein klassisches Beispiel einer «translationalen Forschung» zwischen Forschenden des Biozentrums und des Claraspitals. Untersucht wird im Humanmodell der Signalweg des Proteins TOR, das an vielen Krankheiten wie beispielsweise Adipositas beteiligt ist und eine zentrale Rolle beim Zellwachstum spielt.

«Translationale Forschung bedeutet, dass sich die Wege von Grundlagenforschung und klinischer Forschung treffen.»

Das Biozentrum und das Claraspital arbeiten bei einer translationalen Studie zusammen. Was versteht man unter translationaler Forschung?

M.H.: Medizinische Forschung hat drei Pfeiler: Grundlagenforschung, angewandte Forschung und klinische Forschung. Translationale Forschung ist eine neue Art der Forschung. Sie bedeutet, dass sich die Wege von Grundlagenforschung und klinischer Forschung treffen, was sie in der Regel nicht tun: Grundlagenforscher arbeiten für gewöhnlich in Versuchsanordnungen im Labor, klinisch Forschende ausschliesslich mit Patienten. Im Zuge der translationalen Forschung gibt es einen stärkeren Austausch zwischen

den beiden Gruppierungen. In unserem Fall bedeutet das, dass wir für unsere Studien Gewebeproben von Patienten erhalten.

Sind translationale Studien heute üblich?

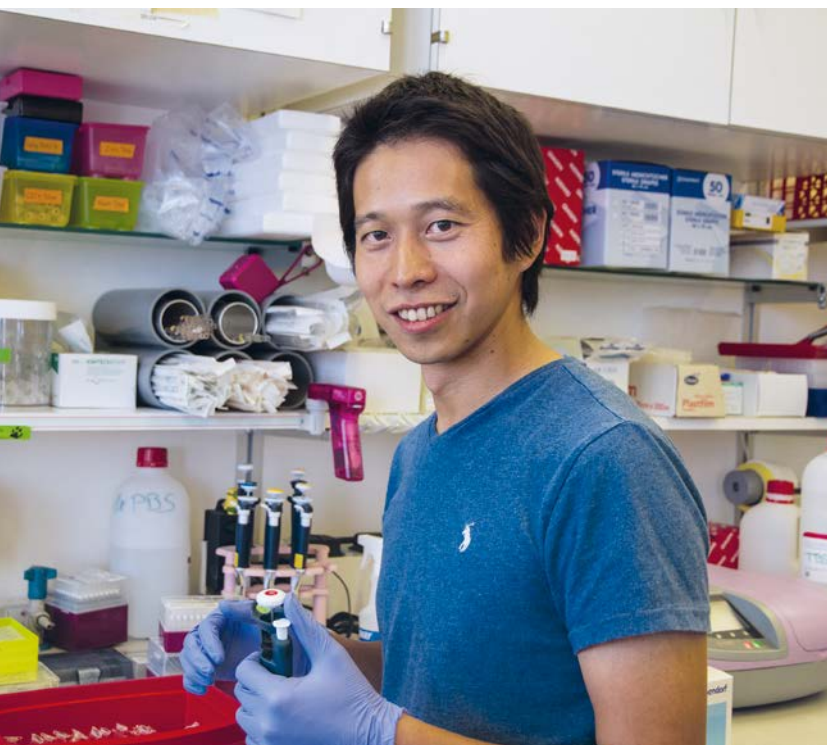
M.H.: Weltweit wird die translationale Forschung bedeutsamer, denn wir Grundlagenforscher müssen unsere Projekte mehr und mehr vor unseren Geldgebern rechtfertigen. Immer häufiger legen diese Wert darauf, dass auch unsere Forschung einen konkreten Nutzen für den Menschen hat. Am Biozentrum führen wir momentan zwei translationale Studien durch: Im Bereich Krebs arbeiten wir bereits seit ein paar Jahren mit Dr. Markus Heim

vom Unispital zusammen und machen Tumorbiopsien. Die andere ist in Zusammenarbeit mit dem Claraspital eine Studie im metabolischen Bereich.

Dr. Shimobayashi, worum geht es bei dieser Studie?

M.S.: Das Biozentrum hat den mTOR-Signalweg an Mäusen untersucht und dabei Beobachtungen zu Insulinresistenz und Übergewicht gemacht. Das «m» steht für Englisch «mammalian», also Säugetier. Nun möchten wir überprüfen, ob die aus dem Mausmodell gewonnenen Erkenntnisse auf Menschen übertragbar sind.

M.H.: Wenn wir beim Forschen eine Frage beantworten, tauchen zwei neue auf (lacht). Genau das passierte beim Mausmodell: Bisher ging man davon aus, dass bei Übergewicht zuerst im Fettgewebe eine Entzündung auftritt, die zu einer Insulinresistenz



Dr. Mitsugu Shimobayashi

hat in Tokyo und Kyoto Chemie studiert. Seit 2010 ist er am Biozentrum der Universität Basel, wo er in der Forschungsgruppe von Mike Hall als Postdoc arbeitet. Er ist Teil des Ambizione-Programms des Schweizerischen Nationalfonds und massgeblich an der von Dr. Bettina Wölnerhanssen geleiteten Studie «Signalübermittlung durch mTOR im Fettgewebe beim Menschen: eine Studie zum Nachweis für die Entwicklung der Insulinresistenz» beteiligt.

Prof. Mike N. Hall

Der 64-jährige Michael N. Hall wurde in Puerto Rico geboren und verbrachte seine Kindheit und Jugend in Venezuela und Peru. Nach seiner Promotion an der Harvard University arbeitete er als Postdoktorand am Institut Pasteur in Paris und an der University of California, San Francisco. 1987 kam Hall als Assistenzprofessor ans Biozentrum der Universität Basel, wo er seit 1992 als Professor für Biochemie lehrt und forscht. Für seine Pionierarbeiten erhielt er bereits zahlreiche hochrangige Auszeichnungen, unter anderem den Cloëtta-Preis für biomedizinische Forschung (2003), den Louis-Jeantet-Preis für Medizin (2009), den Marcel-Benoist-Preis für Wissenschaften oder Humanmedizin (2012) sowie den Breakthrough Prize in Life Sciences (2014). 2014 wurde er in die Reihen der US-amerikanischen National Academy of Sciences aufgenommen und 2015 mit dem Canada Gairdner International Award geehrt. Im September 2017 wurde Mike Hall zudem mit dem Lasker Award ausgezeichnet.



führt. Die Resultate unserer Studie werfen diese Theorie ziemlich über den Haufen – es ist genau umgekehrt: Die Insulinresistenz tritt zuerst auf, erst dann die Entzündung. Die Fettzellen werden diabetisch, also insulinresistent, was zu einer Entzündung führt. Diese Erkenntnis – sollte sie sich bestätigen – wirft aber wieder neue Fragen auf: Was verursacht nun also Diabetes und in der Folge die Entzündung? Bislang wissen wir nur, dass TOR involviert ist.

Wie ist das Projektdesign der Studie?

M.S.: Die Studie ist so angelegt, dass von 30 adipösen und 30 normalgewichtigen Patienten während eines geplanten Baueingriffes eine geringe Menge Fettgewebe entnommen wird. Inzwischen wurde die Studie erweitert und schliesst auch 30 Personen mit Diabetes mit ein. Das Clara-Spital liefert uns Gewebeproben von den Patienten, die sich zur Verfügung stellen, sowie ihre klinischen Daten

wie Gewicht und Grösse, Geschlecht, Alter, Medikamente etc.

Wer arbeitet alles mit?

M.S.: Von unserer Seite her sind das Prof. Dr. Mike Hall, ich sowie ein Techniker. Vom Clara-Spital sind das aus der klinischen Forschung Dr. Bettina Wölnerhanssen und Prof. Dr. Christoph Beglinger sowie aus der Viszeralchirurgie Prof. Dr. Ralph Peterli.

Wie ist der Ablauf konkret?

M.S.: Ich werde vorab informiert, wenn es mögliche Patienten gibt, und weiss mehr oder weniger Bescheid, wann die Operation geplant ist. Findet diese tatsächlich statt und hat der Patient eingewilligt, an der Studie teilzunehmen, ruft mich Bettina Wölnerhanssen am Vortag der Operation an sowie am Tag selbst eine halbe

Stunde bevor ich die Gewebeproben entgegennehmen kann. Dann fahre ich zum Spital, begeben mich direkt in den Operationsaal und nehme die Gewebeproben entgegen. Diese werden sofort schockgefroren, denn für unsere Studie benötigen wir eine Momentaufnahme der Zellen, wie sie im Körper reagieren. Dann fahre ich zurück ins Biozentrum und analysiere die Zellen.

Können Sie uns schon etwas zu den Resultaten der Studie sagen?

M.S.: Eine Erkenntnis ist, dass eine entzündungshemmende Behandlung bei Diabetespatienten wahrscheinlich deshalb wirkungslos ist, weil die Entzündung nicht die primäre Ursache für Diabetes ist. Dies wird vielleicht weltweit zu daran anknüpfenden Studien führen.

«Die Resultate unserer mTOR-Studie werfen eine vorherrschende Theorie ziemlich über den Haufen.»

Meinungen abgehört



Offen für Neues sein

« Offenheit für Neues und die Auseinandersetzung mit der Zukunft machen das Claraspital seit 90 Jahren erfolgreich. Dazu gehört die konsequente Fokussierung auf Innovationen, aber auch der Mut, sich aufs Wesentliche zu beschränken. Unser hochspezialisiertes Leistungsangebot kommt den Patienten zugute, zieht hervorragende Ärzte an und macht uns zum Referenzspital für andere.»

Raymond Cron
Verwaltungsratspräsident



Zur Qualitätskultur beitragen

« Das Claraspital hat eine ausgeprägte Qualitätskultur, und das Interesse an Neuem sowie der Wille, Prozesse zu überdenken und zu verbessern, ist tief verwurzelt. Die klinische Forschung leistet hier einen wichtigen Beitrag.»

Dr. med. Bettina Wölnerhansen
Oberärztin Klinische Forschung



Volkskrankheiten verstehen

« Wir können mit unserer klinischen Forschung in der Bariatrie dazu beitragen, die Volkskrankheiten Übergewicht und Diabetes zu verstehen, und erhoffen uns, die Lebensqualität von Betroffenen spürbar zu steigern. »

Anke Etter-Atlass
Studienkoordinatorin/
Biomedizinische Analytikerin



Bessere Behandlung ermöglichen

« Klinische Forschung heisst für mich, mehr wissen, um besser zu behandeln. Ich liebe meine klinische Arbeit als Chirurg wirklich sehr, die tägliche Arbeit, die Operationen, das Feedback der Patienten, aber daneben ist Forschung wichtig, um Mechanismen und Krankheiten zu verstehen, um bessere Therapien und Medikamente zu entwickeln, um Patienten eine präzisere, bessere, effektivere und auch sicherere Behandlung zu ermöglichen. »

Prof. Dr. med. Ralph Peterli
Stv. Chefarzt Viszeralchirurgie
Präsident der SMOB



Selbst aktiv werden

« Ich finde es gut, dass geforscht wird, dass man immer wieder versucht, zum Beispiel für Stoffwechselerkrankungen, neue Behandlungsmethoden zu finden. Als Studienteilnehmerin fand ich es sehr eindrücklich, zu sehen, welcher grosser Aufwand für neue Forschungserkenntnisse betrieben wird. Ich kann jedem empfehlen, als Proband selbst etwas zur Forschung beizutragen. »

Ann Diepers
Studienteilnehmende

Respekt, Wohltun und Gerechtigkeit: Forschung braucht ethische Prinzipien

Forschung mit Menschen ist von zentraler Bedeutung, für unsere Gesellschaft, für die individuelle und die öffentliche Gesundheit, für die Wissenschaft und für die Wirtschaft. Humanforschung bringt jedoch ein Dilemma mit sich: Zwar wird nach Möglichkeiten gesucht, Menschen zu helfen – bei ihrem Vorgehen orientiert sich Humanforschung allerdings nicht primär am Wohl der beteiligten Personen, sondern an verallgemeinerbarem Wissen. Diese Situation kann ethisch relevante Interessen- und Wertekonflikte bei allen Beteiligten mit sich bringen. Es braucht ethische Prinzipien, wie Prof. Dr. Beglinger im Interview erklärt.



Prof. Dr. Beglinger, nachdem Sie die Forschungsabteilung am Claraspital geleitet haben, sind Sie nun Präsident der Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz. Warum haben Sie diese neue Rolle übernommen?

C. B.: Für die Rolle des Präsidenten brauchte es jemand mit grosser Erfahrung in klinischen Forschungsprojekten – und da hat man mich angefragt. Eine Ehre für mich und eine sehr reizvolle Aufgabe, alle Forschungsstudien zu kennen, die in der Region initiiert werden. Auch habe ich nach 30 Jahren in der Forschung, in denen ich von unserem System profitiert habe, den Wunsch, etwas zurückzugeben. Als Präsident bin ich für vier Jahre gewählt.

Warum braucht es eine Ethikkommission?

C. B.: Ethikkommissionen sind weltweit durch Gesetze eingerichtete Kommissionen, die Wissenschaftler in ethischer

Hinsicht beraten, kontrollieren und beaufsichtigen bei Forschungsprojekten an Menschen. Dazu gehören klinische Studien, vor allem in der Medizin, aber auch in der Psychologie und anderen Disziplinen. Auch das Schweizer Heilmittelgesetz schreibt für die Humanforschung den Einsatz einer Ethikkommission vor. Die Forschungstätigkeiten in den USA, Vorreiterin in Sachen Ethik in der Forschung, sind sehr stark durch das National Institute of Health reglementiert und in der Regel Vorbild für andere Länder. Ethisch vertretbar und in der Schweizer Rechtsordnung anerkannt ist medizinische Forschung am Menschen nur dann, wenn die Unantastbarkeit der menschlichen Würde aller beteiligten Personen gewährleistet ist. Die Ethikkommission überprüft die Studieneingaben in diesem Sinn.

Was genau wird geprüft?

C. B.: Die Regeln und Richtlinien im Bereich der Forschung, auch der klini-

schen Forschung, sind sehr streng. Die Ethikkommission stellt sicher, dass Studien korrekt gemäss Heilmittelgesetz und internationalen und nationalen Rahmenbedingungen und Richtlinien durchgeführt werden. Auch ethische Prinzipien, die Qualität sowie die Sicherheit der Studienteilnehmer sind zentrale Elemente, die die Ethikkommission überprüft.

Können Sie uns ein Beispiel machen?

C. B.: «Primum non nocere», nicht schaden, lautet eines der Prinzipien. Das bedeutet, dass den an der Studie teilnehmenden Patienten durch die Studie kein Nachteil erwächst. Im Gegenteil, durch das Forschungsergebnis soll künftigen Patienten geholfen werden und die Gesellschaft einen Nutzen haben. Respekt ist ein weiteres Prinzip und zeigt sich darin, dass der Patient freiwillig an der Studie teilnimmt, genau über die Ziele des Projekts und den Ab-



Prof. Dr. med. Christoph Beglinger

studierte und promovierte an der Universität Bern. Nach zwei Jahren klinischer Tätigkeit erhielt er ein Stipendium des Schweizerischen Nationalfonds, um am Center for Ulcer Research and Education (CURE) in Los Angeles, USA, zu forschen. Nach seiner Rückkehr in die Schweiz beendete er am Universitätsspital Basel seine klinische Ausbildung und spezialisierte sich in den Gebieten Gastroenterologie und Hepatologie. 1988 wurde er zum Privatdozenten an der Medizinischen Fakultät der Universität Basel ernannt, sechs Jahre später erfolgte die Beförderung zum Titularprofessor. 1999 wurde er Chefarzt der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie mit gleichzeitiger Ernennung zum ordentlichen Professor. 2011 wurde er zum Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Basel gewählt. Nach seiner Pensionierung im Jahre 2015 übernahm er die Leitung der klinischen Forschung am Claraspital und wurde schliesslich per 2018 zum Präsidenten der Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz gewählt. Christoph Beglingers Forschungsinteressen fokussierten zu Beginn auf gastrointestinale Physiologie, speziell die Regulation der Magensäuresekretion und der exokrinen Pankreassekretion, später immer mehr auf die Mechanismen der Appetitregulation, die Entwicklung von Übergewicht und die Bedeutung der Magen-Darm-Homone.

lauf der Prüfung orientiert wird und nach dieser Aufklärung seine Zustimmung gibt.

Neben den ethischen Prinzipien gibt es weitere Vorgaben. Zum Beispiel müssen Prozesse und Abläufe klar definiert und bewilligt werden. Dazu werden Aspekte wie Kosten/Nutzen, Ressourcen, Infrastruktur, finanzielle Mittel, statistische Überlegungen (z. B. ob die richtige Zahl an Patienten geplant ist) kontrolliert.

Lehnt die Ethikkommission auch Studien ab?

C. B.: Die Ethikkommission hat grundsätzlich eine forschungsfreundliche Einstellung, aber Studien können abgelehnt werden. Es ist auch nicht unüblich, dass eine Eingabe mehrmals überarbeitet werden muss, bis jedes Detail stimmt. Damit beeinflusst die Ethikkommission die Qualität der Studien in der klinischen Forschung.

Wann wird die Ethikkommission tätig?

C. B.: Zu Beginn steht in der Forschung immer eine Idee, die – gemeinsam mit Protokoll, Beilagen, Fragebogen und dem sogenannten «Case report form» für Resultate – beim Bundesamt für Gesundheit eingereicht wird. Über die kantonalen Ethikkommissionen erfolgt dann im Anschluss eine Prüfung des Projektes. Medikamentenstudien müssen darüber hinaus von Swissmedic geprüft werden. Neben der Überprüfung von Studieneingaben hat die Ethikkommission eine gewisse Kontrollfunktion, indem sie periodisch Audits durchführt und überprüft, ob die Studien korrekt durchgeführt werden.

Wie setzt sich die Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz zusammen?

C. B.: Das 2014 verabschiedete Schweizer Heilmittelgesetz macht eine Ethikkommission in jedem Kan-

ton notwendig, wobei regionale Zusammenschlüsse möglich sind. Die lokalen Kenntnisse des jeweiligen Forschungsplatzes sind sehr wertvoll, gleichzeitig soll der Prozess, den Forschungsprojekte durchmachen müssen, nicht erschwert, sondern eher erleichtert werden. Die Ethikkommission beider Basel (EKBB) hat sich sehr früh um eine regionale Erweiterung bemüht und umfasst heute 11 Kantone: Aargau, Baselland, Basel-Stadt, Jura, Luzern, Nidwalden, Obwalden, Solothurn, Schwyz, Uri und Zug. Die Geschäftsstelle befindet sich in Basel. Die Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz setzt sich aus 35 Personen zusammen – Pharmakologen, Pflegepersonen, Biologen, Statistiker, Ärzte, von denen jeweils sechs bis sieben Personen eine Studie prüfen und ggf. bewilligen, unter Auflagen bewilligen oder ablehnen.

Aspirin verhindert einen Rückfall beim Darmkrebs? Wirklich?

«Zu Studienbeginn wissen wir noch nicht, welche Erkenntnisse wir gewinnen werden, doch sie werden für unsere Patienten in jedem Fall von Nutzen sein.» sagt Prof. Dr. med. Dieter Köberle, Leiter Tumorzentrum

Eine Studie, bei der sich das Claraspital beteiligt, ist die SAKK-41/13-Aspirin-Studie. Zunächst: Was ist SAKK? SAKK ist die Abkürzung für Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung. In der Regel sind bei SAKK-Studien mehrere Spitäler beteiligt. Bei der Aspirin-Studie machen 18 Schweizer Spitäler aus allen Landesteilen mit, darunter das Universitätsspital Genf, das Kantonsspital Thun, das Spitalzentrum Biel, das Kantonsspital Luzern u.v.m. Aus der Nordwestschweiz sind neben dem Claraspital das USB, das KSBL und das Kantonsspital Olten dabei. Auch die EORTC (European Organisation for Research and Treatment for Cancer) beteiligt sich an der Studie und deshalb inzwischen auch weitere Länder wie Belgien, Deutschland und Ungarn.

Worum geht's? Und warum machen so viele Spitäler mit? Man hat gemerkt, dass Patienten mit Dickdarmkrebs, bei denen eine spezifische Veränderung im Tumorgewebe (PIK3CA-Mutation) vorliegt und die aus irgendeinem Grund Aspirin zu sich nehmen, eine viel geringere Rückfallquote aufweisen. Zufall? Oder tatsächlich eine neue Einsatzmöglichkeit für Aspirin?

Bei der SAKK-41/13-Aspirin-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Blind bedeutet, dass die Stu-

dienteilnehmer nicht wissen, ob sie Aspirin erhalten oder der Kontrollgruppe angehören, die ein Placebo, also einen Platzhalter ohne Arzneistoffe, einnehmen. Dadurch soll vermieden werden, dass Erwartungen und Verhaltensweisen, die durch diese Information ausgelöst werden, einen Einfluss auf die Behandlung haben. Doppelblind bedeutet, dass auch der behandelnde Arzt nicht weiss, zu welcher Gruppe sein Patient gehört. Randomisiert schliesslich heisst, dass der Patient nach dem Zufallsprinzip der einen oder der anderen Gruppe zugeteilt wird. Dies alles soll sicherstellen, dass die Resultate der Studie möglichst unverzerrt und aussagekräftig sind.

Das Studiendesign sieht vor, dass sich 205 Patienten an der Studie beteiligen. Nach der Entfernung des Dickdarmkrebses nehmen 123 Patienten während drei Jahren täglich 100 mg Aspirin zu sich, 82 Patienten ein Placebo. «Mitmachen würden eigentlich alle angefragten Patienten», sagt Prof.

Dieter Köberle. Denn die zu untersuchende Gewebeprobe wird dem entfernten Tumor entnommen, der Patient muss nicht mehr extra «gestochen» werden. Auch entstehen für den Patienten keine Zusatzkosten und kein wesentliches Gesundheitsrisiko, da Aspirin ein allgemein bekanntes und in der tiefen Dosierung ein als weitestgehend unbedenklich eingeschätztes Medikament ist. «Das Problem liegt eher darin, geeignete Kandidaten zu finden», erklärt Professor Köberle. Denn tatsächlich weisen nur etwa 15 Prozent aller Patienten mit Dickdarmkrebs – also ca. jeder sechste – diese spezielle Mutation

Eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie soll fundierte Erkenntnisse bringen.



im Tumorgewebe auf. Um 205 geeignete Patienten zu finden, müssen also über 1000 Tumorgewebe untersucht werden. Das macht die Studie dann doch sehr aufwendig und langwierig. Dem Claraspital ist es seit Beginn der Studie im September 2016 gelungen, innerhalb eines Jahres zwei geeignete Patienten ausfindig zu machen.

Damit wird klar, warum sich so viele Spitäler an der Studie beteiligen. Stellt sich noch die Frage, wie lange so eine Studie letztlich dauert, oder ob es vorkommen kann, dass sie eventuell unvollendet abgebrochen wird. «Hinter dieser Studie stehen keine finanziellen Interessen der Pharmaindustrie, die eine höhere Dringlichkeit mit sich bringen», sagt Prof. Köberle. «Die Studie dauert so lange, bis wir genug Patienten beisammen haben, um eine fundierte Aussage machen zu können.» Abgebrochen würde die Studie nur dann, wenn eine andere Studiengruppe schneller zu Ergebnissen kommt. Falls deren Resultate mit hoher Präzision keinen Nutzen von Aspirin zeigen, müsste überlegt werden, die Studie abzubrechen. Sollten hingegen die Resultate der Aspirintherapie gegenüber keiner Behandlung eindeutig überlegen sein, müsste jedem Dickdarmtumor-Patienten mit der Mutation PIK3CA nach der Operation Aspirin verschrieben werden.

Studienphasen

Klinische Studien werden in Studien der Phasen I bis IV unterteilt. Generell werden die Phasen wie folgt beschrieben:

- I** Phase-I-Studien sind darauf ausgelegt, dass Forscher und Ärzte nachvollziehen können, welche Sicherheit ein Prüfpräparat beim Menschen hat. Ziel ist es, zu untersuchen, was in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit mit dem Arzneimittel im Körper passiert, nachdem es oral, als Injektion oder Infusion verabreicht wurde. Die Probanden werden auf das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen beobachtet, die eventuell bei ihnen auftreten können.
- II** Phase-II-Studien dienen dazu, erste Bewertungen der Wirksamkeit eines Prüfpräparats bei Patienten vorzunehmen, und werden oft eingesetzt, um festzustellen, ob unterschiedliche Dosierungen der Behandlung unterschiedliche Wirkungen hervorrufen. In vielen Fällen werden mehrere Phase-II-Studien durchgeführt, um das Arzneimittel in unterschiedlichen Patientengruppen oder Indikationen zu prüfen.
- III** In Phase-III-Studien geht es um die Bestätigung der Sicherheit und Wirksamkeit eines Prüfmedikaments. Es nimmt eine grosse Anzahl von Patienten teil, um die Vorteile und die Sicherheit hinreichend zu bestätigen. Diese Studien können, wie in früheren Phasen auch, aus einem oder mehreren Studienarmen bestehen, in denen die Sicherheit und die Wirksamkeit des neuen Prüfpräparats anderen etablierten Behandlungen gegenübergestellt werden oder die Verabreichung des Prüfpräparats in Kombination mit anderen Arzneimitteln untersucht wird. Aufgrund der Informationen aus Phase-III-Studien wird festgelegt, wie das Medikament künftigen Patienten am besten verordnet werden kann.
- IV** Phase-IV-Studien erfolgen, nachdem das Arzneimittel von den Behörden die Marktzulassung erhalten hat. Sie dienen dazu, umfassendere Informationen über die Wirksamkeit und die Sicherheit des neuen Arzneimittels bei einer grossen Anzahl von Patienten sowie bei Untergruppen von Patienten zu erheben und das Medikament mit bereits verfügbaren Behandlungen zu vergleichen und/oder zu kombinieren. Diese Studien sind darauf ausgelegt, die langfristigen Auswirkungen der Behandlung mit dem Arzneimittel zu bewerten. Auf diese Weise können seltener auftretende unerwünschte Ereignisse erfasst werden.

Als Studienteilnehmende einen wertvollen Beitrag leisten

Die Teilnahme an einem Claraspital-Forschungsprojekt kam für Ann Diepers ganz zufällig zustande. Sie sah über die Social-Media-Plattform Facebook, dass im Claraspital für verschiedenen Studien Probanden gesucht wurden. Da sich Ann Diepers für Forschung interessiert, meldete sie sich. «Ich finde es gut, dass immer wieder geforscht wird, dass man immer wieder versucht, zum Beispiel für Stoffwechselerkrankungen neue Ergebnisse zu finden. Da bin ich sehr offen – und war auch entsprechend interessiert, einen persönlichen Beitrag zu leisten», sagt sie rückblickend.



«Ein ganz neues, positives Erlebnis, durch das mein Respekt für die Forschung nochmals gewachsen ist.»

Ann Diepers

ist gebürtige Belgierin und wohnt mit ihrem Mann und ihrer Tochter im Kanton Bern. Sie arbeitet als Regional Sales Manager und geht in ihrer Freizeit ihren Hobbys Fotografie, Schwimmen und Reisen nach.

Ann Diepers wurde ins Claraspital eingeladen, wo die anfänglichen Eignungstests für die «PolyDose»-Studie stattfanden. Das Forschungsprojekt untersucht im Rahmen einer doppelblinden und randomisierten Studie die Wirkung der beiden natürlichen Süßungsmittel Erythritol und Xylitol auf die Magenentleerung, die Freisetzung von Sättigungshormonen und den Zuckerstoffwechsel.

Zuckeralkohole wie Xylitol und Erythritol erfreuen sich als Zuckerersatzstoffe in der Nahrungsmittelindustrie zunehmender Beliebtheit und werden unter anderem Diabetikern empfohlen. Beide Substanzen werden in der Lebensmittelindustrie eingesetzt und sind zum Beispiel im Reformhaus frei käuflich. Bei Xylitol handelt es sich um eine süsse Substanz, die in vielen Gemüsesorten wie Blumenkohl und Früchten wie



Himbeeren vorkommt. Xylitol verfügt über die gleiche Süßkraft wie Haushaltszucker, enthält aber ca. 40% weniger Kalorien als gewöhnlicher Zucker. Nach der Einnahme von Xylitol steigen der Blutzucker sowie das Insulin im Blut nur wenig an. Erythritol ist ebenfalls ein Zuckeralkohol und kommt natürlicherweise in Pilzen und Soja vor. Erythrit ist etwas weniger süß, verfügt über ca. 70% der Süßkraft von Haushaltszucker, enthält keine Kalorien und die Einnahme beeinflusst den Blutzucker und das Insulin im Blut gar nicht.

Vor der Studienteilnahme hatte Ann Diepers anfänglich etwas Respekt, weil damit auch der Einsatz einer Magensonde verbunden war: Xylitol und Erythritol werden in unterschiedlichen Dosierungen über eine Sonde direkt in den Magen gegeben und dann wird zu verschiedenen Zeitpunkten Blut abgenommen und analysiert, ob es auf die Sättigungshormone eine Wirkung hat und wie sich der Magen entleert. Der professionelle Ablauf und die Transparenz räumten aber schnell alle Ängste aus. «Ich empfand es als sehr eindrücklich, wie viel Zeit sich die Studienleiterin, die Study Nurse und alle Beteiligten genommen haben, um mir alles so angenehm wie möglich zu machen, da kann ich nur darüber schwärmen», so Ann Diepers. Nach der Abklärung mit Gesprächen und Tests, ob sie eine geeignete Probandin für die Studie war, folgten die eigentlichen Stoffwechseluntersuchungen. Ann Diepers schätzte dabei sehr, dass auf ihre Terminwünsche ganz individuell eingegangen wurde und sie während ihren Studienaufenthalten am Claraspital auch mit dem Laptop arbeiten konnte.

Obwohl für Ann Diepers durch ihre Studienteilnahme kein direkter Nutzen besteht – für sie war es ein ganz neues, positives Erlebnis, durch das ihr Respekt für die Forschung nochmals gewachsen ist. «Ich fand sehr eindrücklich, zu sehen, welcher grosser Aufwand für neue Forschungserkenntnisse betrieben wird. Ich kann jedem empfehlen, als Proband selbst dazu beizutragen.» Ann Diepers hat ihren Beitrag geleistet – und steht auch für den zweiten Teil der Studie wieder zur Verfügung.

Über die «PolyDose»-Studie

Dr. med. Bettina Wölnerhanssen und Dr. phil. II Anne Christin Meyer-Gerspach konnten in einer Vorgängerstudie bereits zeigen, dass Xylitol und Erythritol beim Menschen zu einer Ausschüttung von Sättigungshormonen führen und die Magenentleerung hemmen. Da die dabei angewandten Dosen etwas hoch waren, wird die aktuell laufende Folgestudie nun mit alltagstauglichen, niedrigeren Dosen durchgeführt.

Die Erkenntnisse aus der «PolyDose»-Studie könnten in Zukunft Ernährungsrichtlinien für Übergewichtige und Zuckerbewusste verändern: Sollte sich bestätigen, dass sich alltagstaugliche Dosen von Xylitol und Erythritol positiv auf die Sättigungshormone sowie auf das Sättigungsempfinden und die Magenentleerung auswirken, könnten in Zukunft übergewichtige und diabetische Patienten von diesem Süßungsmittel profitieren.

Sowohl Xylitol als auch Erythritol scheinen zudem auch wünschenswerte Effekte auf den Stoffwechsel zu haben: In einem Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass die regelmässige Einnahme von Xylitol zu einer Reduktion des Bauchfettes führt, was sich positiv auf den Stoffwechsel auswirkt. Weiter wird durch die Einnahme beider Substanzen die Zuckeraufnahmekapazität im Darm reduziert und die Zuckerverwertung verbessert, die bei Übergewichtigen oft gestört ist auch wenn noch keine Zuckerkrankheit (Diabetes) vorliegt. In einer kürzlich in den USA durchgeführten Pilotstudie konnte zudem gezeigt werden, dass Diabetiker von einer täglichen Einnahme des natürlichen Süßungsmittels Erythritol profitieren, indem sich die Gefässelastizität verbessert. Schon lange bekannt ist, dass sowohl Xylitol als auch Erythritol die Speichelbakterien günstig beeinflussen und bei regelmässiger Einnahme einen Beitrag zur Kariesprophylaxe leisten können.

In zwei weiteren Studien am Claraspital wird aktuell untersucht, ob die tägliche regelmässige Einnahme von Xylitol oder Erythritol über mehrere Wochen bei Übergewichtigen zu einer Verbesserung der Zuckerverwertung und der Gefässelastizität führt, wie in einer Pilotstudie bereits angedeutet, und ob die Darmbakterienzusammensetzung sich dabei ändert.

Publikationen

Gut hormone secretion, gastric emptying, and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. Wölnerhanssen BK, Cajacob L, Keller N, Doody A, Rehfeld JF, Drewe J, Peterli R, Beglinger C, Meyer-Gerspach AC. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016 Jun 1;310(11):E1053-61. doi: 10.1152/ajpendo.00037.2016. Epub 2016 Apr 26.

Gastrointestinal sensing of xylitol, erythritol and glucose affects brain networks associated with appetite regulation. Wölnerhanssen B, Zanchi D, Rehfeld J, Le Roux C, Borgwardt S, Beglinger C, Meyer-Gerspach AC. *Obesity Facts The European Journal of Obesity* 2017; 10 (Suppl 1) T1P54.

Xylitol and erythritol induce satiety peptide release and retardation in gastric emptying in healthy humans. Meyer-Gerspach AC, Peterli R, Doody A, Rehfeld JF, Drewe J, Beglinger C, Wölnerhanssen BK. *United European Gastroenterology Journal* 2016; 4 (Suppl 1) A39.

Gut hormone secretion, gastric emptying and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. Wölnerhanssen B, Cajacob L, Keller N, Doody A, Rehfeld JF, Peterli R, Beglinger C, Meyer-Gerspach AC. *Obesity Facts The European Journal of Obesity* 2016; 9 (Suppl 1) PO2.221.

Der Weg (zu) einer klinischen Studie

Forschungsstudien können die Welt verändern, doch der Weg (zu) einer klinischen Studie und dann zu einer möglichen anerkannten Therapie ist lang. Viele Schritte, sowohl administrativ als auch fachlich, sind zu gehen, bevor man an relevante Resultate überhaupt zu denken wagt. Forschende müssen neugierig sein – und ausdauernd.

Zu Beginn steht in der klinischen Forschung wie bei allen genialen Erfindungen eine gute Idee, die es weiterzuentwickeln gilt. Eine solche einzubringen, steht übrigens grundsätzlich allen offen, nicht nur Mitarbeitenden in der Forschung oder behandelnden Ärzten – schliesslich hat ein Aussenstehender manchmal einen unvoreingenommenen Blick.

Vor allem aber muss sichergestellt werden, dass es sich bei der Idee um einen neuen Gedanken handelt, den es weiterzuentwickeln lohnt. «Es gibt die weltweite Clinical-Trials-Datenbank, in der jede klinische Studie mit Ziel, Zweck, Anzahl Patienten etc. eingetragen wird. Dies ist Voraussetzung für die Publikation in einem renommierten Fachmagazin, das grosse Ziel jeder Arbeit in der klinischen Forschung», erklärt Dr. Bettina Wölnerhanssen, Oberärztin Klinische Forschung am Claraspital. Alle Forschenden können sich dort inspirieren lassen – oder auch abklären, ob jemand das Gleiche vorhat.

Um die Studie zum Fliegen zu bringen, braucht es einen grossen administrativen Arbeitsaufwand. Kann die Finanzierung – etwa durch eine Projektförderung durch den Schweizer Nationalfonds – und eine Genehmigung durch die Ethikkommission und bei Medikamentenstudien darüber hinaus durch Swiss Medic sichergestellt werden? Dafür heisst es nun, Ethikkommissionsbericht schreiben, alle Dokumente wie Protokoll, Beilagen, Fragebogen und Resultatbögen vorbereiten – und sich auch von Rückschlägen nicht demotivieren lassen. Formfehler kosten zwar Zeit und generieren Aufwand, können jedoch oft korrigiert werden.

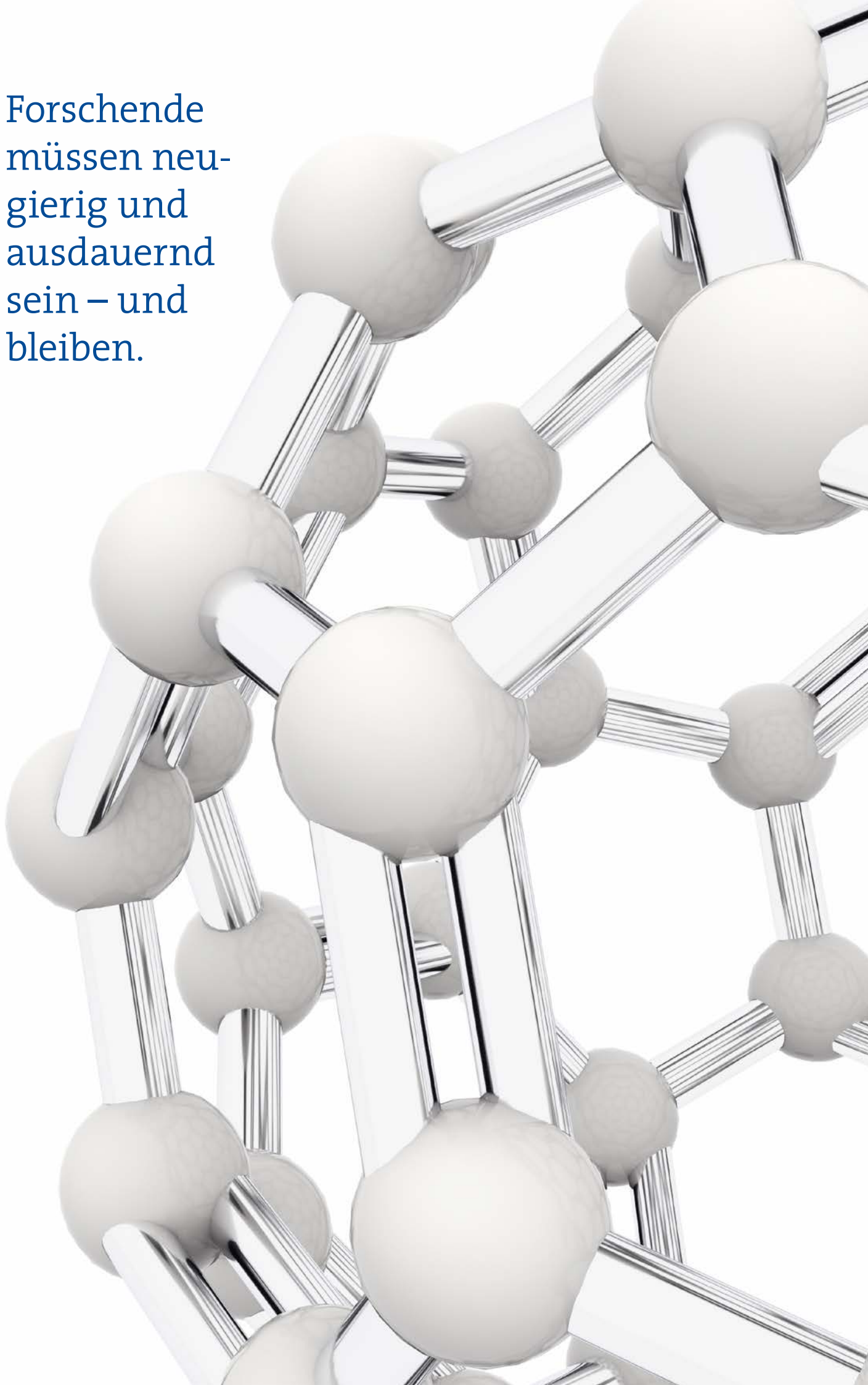
Steht das Studienvorhaben und die Ressourcen, geht es an die Rekrutierung der Studienteilnehmenden. Oft wird diesen eine kleine finanzielle Entschädigung geboten, doch Forschende sind meist auf die intrinsische Motivation po-

tenzieller Probanden angewiesen. Nicht immer ein leichter Job: «Es gibt bestimmte Studien, bei denen die Rekrutierung schwierig ist», sagt Dr. Anne Christin Meyer-Gerspach, Ernährungswissenschaftlerin klinische Forschung am Claraspital. «Theoretisch liessen sie sich innerhalb weniger Monate durchziehen, aber wenn nur vereinzelt Studienteilnehmer dazukommen, kann es zeitintensiver werden.» Ein Wettlauf gegen die Zeit, sind die Forschungsstipendien doch oftmals limitiert – und noch schlimmer: Jemand anderes könnte zu einem ähnlichen Thema mit einem Forschungsprojekt beginnen und schneller abschliessen. Der Druck ist hoch.

Sind die Studienergebnisse da, etwa Blutprobenanalysen aus einem Labor, kann die Statistik am Computer ausgewertet werden – und es wird extrem spannend: Wie sehen die Resultate aus, wie könnte man das jetzt interpretieren, warum ist das so und welche Aussagekraft haben die Studienergebnisse? Dann machen sich die Forschenden an die Publikationsschrift und versuchen, sie in Fachjournalen erfolgreich zu platzieren. Meistens wird ein kurzes Abstract parallel dazu an verschiedenen Medizinkongressen eingereicht. Wird man als Redner eingeladen – eine grosse Auszeichnung – berichtet man dort anderen Kollegen. Die Rückmeldungen des Fachpublikums fliessen oft ebenfalls in die definitive Publikation mit ein.

Ob und in welchem renommierten Fachmagazin das Studienergebnis schliesslich publiziert wird, hängt von einer Menge Faktoren ab – und ein Quäntchen Glück ist auch immer dabei. Einfluss hat diese Publikation in jedem Fall auf die Fortsetzung der Studie, den möglichen späteren Einsatz als Therapie oder das Renommee der Forschenden. Fest steht auch hier wie in jeder anderen Phase eines Forschungsprojekts: Forschende müssen neugierig und ausdauernd sein – und bleiben.

Forschende
müssen neu-
gierig und
ausdauernd
sein – und
bleiben.





Wegweisend betreut

im ersten da Vinci Xi[®]-Referenzzentrum der Schweiz.

Der da Vinci Xi[®]-Roboter kommt in der Bauchchirurgie bei komplexen Eingriffen in schwer zugänglichen Operationsgebieten zum Einsatz – beispielsweise bei Operationen an der Speiseröhre oder am Mastdarm. Diese technische Entwicklung ermöglicht es, Eingriffe schonender durchzuführen. Damit hat das Claraspital eine Vorreiterrolle übernommen und wurde vom Hersteller Intuitive Surgical zum ersten und einzigen da Vinci Xi[®]-Referenzzentrum der Schweiz und einem der wenigen Europas ernannt.

Lernen Sie uns kennen. Unter www.claraspital.ch