

Klinische Studien – No Risk?

Forschung mit Nebenwirkungen

An Arzneimittelwirkungen bzw. -nebenwirkungen sterben in der Bundesrepublik Deutschland schätzungsweise 16.000 Menschen pro Jahr, das sind dreimal so viele wie im Straßenverkehr. In klinischen Studien wird vorwiegend mit Männern getestet, Frauen und Kinder werden daher häufig Opfer von falschen Dosierungen und unerwünschten Nebenwirkungen.

Klinische Forschung

Klinische Studien

Wenn neue oder veränderte Wirkstoffe entwickelt werden, müssen sie einen gewissen Weg zur Zulassung durchlaufen. Eine klinische Studie ist eine andere Bezeichnung für eine klinische Prüfung. Geprüft wird der Einfluss einer medizinischen Behandlung auf eine Krankheit in einem kontrollierten experimentellen Umfeld.

Im Rahmen der Entwicklung eines neuen Therapieansatzes stellen die klinischen Studien den letzten Schritt in der Entwicklung dar. Sie sind ein wichtiger Bestandteil der Pharmaforschung.

In der Praxis geht es dabei meist um die Verträglichkeit (Safety) und / oder medizinische Wirksamkeit (Efficacy) von Medikamenten. Andere Studien könnten beispielsweise chirurgische u. ä. Therapien umfassen.

Studien nach Entwicklungsstadien

Je nach Entwicklungsfortschritt werden die Studien in so genannte klinische Phasen unterteilt. Abbildung 1 gibt eine Übersicht der üblichen Entwicklungsstadien klinischer Studien. Die Genehmigung zur nächst höheren Phase wird von der entsprechenden Aufsichtsbehörde nur dann erteilt, wenn die vorangegangene Studienphase mit Erfolg abgeschlossen wurde.

Ein typischer Wirkstoff hat, bevor er in die erste klinische Studienphase (Phase I) geht, schon etwa ein Jahrzehnt strenger präklinischer Studien durchlaufen. Nach einer FDA-Veröffentlichung (2004) hat ein solcher Wirkstoff dennoch nur eine Chance von acht Prozent, schließlich auch die Marktreife zu erlangen. Eine Ursache dafür ist die geringe Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen:

Die große Mehrzahl (etwa 90 Prozent) der Substanzen, die sich im Tiermodell als „sicher“ zeigten, scheitern in den nachfolgenden klinischen Studien.

Studiendesign

Das Studiendesign entscheidet wesentlich darüber, wie aussagekräftig die erhaltenen Daten sind. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten Begriffe, die zum Beschreiben einer Studie verwendet werden.

Zur Durchführung einer klinischen Studie ist sowohl eine zustimmende Bewertung (Votum) einer Ethik-Kommission als auch eine Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde, wie z. B. des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erforderlich. Die Regeln der Good Clinical Practice (GCP) sind verbindlich für die Durchführung klinischer Tests.

In Deutschland war der Thalidomid (Contergan)-Skandal, bei dem die unerwünschten und schweren Nebenwirkungen lange unbe-

merkt blieben, einer der Hauptgründe für das Festsetzen dieser strengen Regeln bei der Einführung neuer Pharmaka.

In manchen Fällen sind jedoch kontrollierte und randomisierte Studien nicht oder nur schwer durchführbar. Gründe hierfür können sein:

die Seltenheit der Krankheit

Ausschluss einer Kontrollgruppe aus ethischen Gründen, wenn davon auszugehen ist, dass der zu testende Wirkstoff einen gravierenden therapeutischen Vorteil besitzt

invasive Therapien (wenn beispielsweise eine Scheinoperation durchgeführt werden müsste)

Daher gibt es auch weniger strenge Studientypen, wie etwa die Fall-Kontroll-Studie, die Kohorten-Studie oder die Prä-Post-Studie. Diese lassen nur Aussagen mit einer gewissen Unsicherheit über die untersuchte Therapieform zu. Im Rahmen der evidenzbasierten Medizin wird heute versucht, für jedes therapeutische Vorgehen eine möglichst gute wissenschaftliche Grundlage zu schaffen. Evidenzbasierte Medizin (EbM) bezieht sich dabei auf Informationen aus klinischen Studien, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen. Die deutsche Übersetzung des Begriffs „evidence based medicine“ ist irreführend. Beweisbasierte Medizin wäre korrekt. (Bitte noch einen erklärenden Satz dazu einfügen.) Die EbM ist ein Paradigmenwechsel in der

Phase	Personen	Dauer	Hauptziel
I	ca. 6 – 32	Wochen	Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Sicherheit des Medikaments
II	ca. 50 - 200	Wochen bis Monate	Überprüfung des Therapiekonzepts (Proof of Concept, Phase IIa), Findung der geeigneten Therapiedosis (Dose Finding, Phase IIb), positive Effekte der Therapie sollten zu beobachten sein
III	ca. 200 - 10000	Monate bis Jahre	Signifikanter Wirkungsnachweis (Pivotal Study) und Marktzulassung der Therapie; nach Marktzulassung werden laufende Studien dann zu IIIb-Studien
IV	ab ca. 1000	Jahre	Erfolgen mit bereits zugelassenen Medikamenten und dienen der Gewährleistung der Sicherheit des Arzneimittels, z.B. der Feststellung sehr seltener Nebenwirkungen

Abb. 1: Entwicklungsstadien bzw. Phasen klinischer Studien



**Dr. rer. nat.
Susanne Pedersen**

Studium der Wirtschaftsmathematik in Ulm, seit 1999 in eigener Praxis als Heilpraktikerin mit den Schwerpunkten Elektroakupunktur nach Dr. Voll, Orthomolekulare Medizin und Dorntherapie tätig. Adipositas-therapie mit dem forever young-Konzept. Durch enge Zusammenarbeit mit der Zahnarztpraxis Ihres Mannes Dr. med. dent. Jürgen Pedersen Einbeziehung von Zähnen und zahnärztlichen Werkstoffen in Diagnostik und Therapie. 2005 Promotion in Medizininformatik zum Dr. rer. nat. mit dem Schwerpunkt „Interoperabilität im Gesundheitswesen“. Sie betreut in COMED die ständige Rubrik „Gesundheitspolitik“.

Kontakt:

Quellentäl 2, D-26340 Neuenburg
Tel: 04452/1299,
praxis.pedersen@t-online.de, www.drpedersen.de

Besonderheit: Onkologische Studien

In der Onkologie haben Studien noch eine etwas andere Färbung als sonst. Hier ist die Phase I eine Toxizitätsprüfung. Diese findet bereits grundsätzlich an Patienten und nicht an gesunden Probanden statt. Phase II prüft die Wirksamkeit im Hinblick auf Tumoransprechen. Hier geht es also um die Verkleinerung des Tumors bzw. von Metastasen. Bei Phase III werden die Überlebensraten bei Patienten untersucht, Abbildung 3 gibt hierzu einen kurzen Überblick. Die meisten Konzepte schaffen es dabei nicht bis in Phase III. Auch eine gute Phase-II-Studie bedeutet leider nicht automatisch Erfolg in Phase III.

- in Deutschland ist die ausdrückliche Sponsorenennung bisher nicht erforderlich.

Die wichtigsten Träger klinischer Studien sind zunächst die pharmazeutische Industrie, dann die recht eng personell und finanziell mit ersterer verwobenen Universitätsinstitute und angegliederte Forschungseinrichtungen sowie relativ selten staatliche, halbstaatliche und sonstige gemeinnützige Einrichtungen des Gesundheitswesens.

Klinische Forschung an Universitäten

Meist werden klinische Forschungen an Universitäten oder größeren Kliniken durchgeführt. Die Initiative und die entsprechenden Forschungsgelder kommen jedoch immer häufiger von der Industrie. Einige Mediziner befürchten, dass den akademischen Zentren dadurch die Kontrolle über die Forschung verloren geht und sie nur noch Dienstleister der Industrie werden.

Ich denke, dass der Traum der sogenannten „freien“ Forschung nur selten geträumt werden darf, und die Realität seit Jahrhunderten oft anders aussieht.

Medizin und beruht auf der Anwendung wissenschaftlicher Methoden, die das ganze Spektrum medizinischer Tätigkeit umfassen und auch lang etablierte medizinische Traditionen, die noch nie systematisch hinterfragt wurden, kritisch werten. An oberster Stelle steht dabei die Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien, an unterster die Expertenmeinung, dazwischen die angeführten Studien. Eine Meta-Analyse ist eine Zusammenfassung von Primär-Untersuchungen, die mit quantitativen, statistischen Mitteln arbeitet.

Sponsoren

Der Sponsor einer klinischen Studie ist für den organisatorischen Ablauf zuständig. Er trägt alleine und ausschließlich die Verantwortung und somit das unternehmerische Risiko. In den USA muss er aus Transparenzrücksichten ausdrücklich in der Veröffentlichung genannt werden, um dem Leser zu ermöglichen, etwaige interessengeleitete Ergebnisse zu durchschauen (z. B., wenn ein Medikament des Sponsors sich in der Studie als überlegen gegenüber einem Konkurrenzprodukt erweist)

So musste schon Galileo Galilei als Professor für Mathematik in Padua mit seiner kopernikanischen Überzeugung vom Weltbild viele Jahre im Geheimen bleiben, um seine Geldgeber nicht zu verärgern und auch vor der Inquisition noch nach seiner Heimkehr in die Toskana sicher zu sein. Als er sein gesamtes Lebenswerk in einem letzten Buch in Form von Dialogen veröffentlichte, wurde er trotz erfolgter päpstlicher Zensur später von der Kirche zum Widerruf gezwungen und hart bestraft. Mit der Befestigungslehre hätte er sich beispielsweise auch nie beschäftigt, wenn es nicht der Wunsch der Obrigkeit gewesen wäre.

Noch werden nach einer Untersuchung von 289 meistzitierten klinischen Studien der Jahre 1994 bis 2003 die meisten einflussreichen klinischen Studien, nämlich 60 Prozent, durch öffentliche Gelder finanziert. Der Industrieanteil lag im gleichen Zeitraum bei 36 Prozent, dieser ist aber in den letzten Jahren mit 17 Prozent deutlich gestiegen. Im Jahr 2001 kamen erstmals mehr Fördergelder aus der Industrie, heute sind Top-Studien in der Regel industriefinanzierte Studien. So wurden 65 von 77 randomisierten kontrollierten Studien während des gesamten Zeitraums und 18 der 32 am häufigsten zitierten Studien nach 1999 allein von der Industrie finanziert.

Das britische Ärzteblatt hat im Jahr 2003 zusammen mit 40 Partnern aus akademischen Zentren die „International Campaign to Revitalize Academic Medicine“ gegründet mit dem Ziel, die klinische Forschung an den Universitäten zu stärken. Nach meiner Auffassung kann dies nur gelingen, wenn öffentliche Haus-

Studiendesign	
Placebo-kontrolliert	Zum Vergleich erhält eine Patientengruppe den Wirkstoff, die andere ein Scheinmedikament (Placebo), welches keinen Wirkstoff enthält.
Aktiv kontrolliert	Eine Patientengruppe erhält den zu testenden neuen Wirkstoff, die andere ein etabliertes Medikament, wobei Wirkung und Verträglichkeit miteinander verglichen werden.
Randomisiert	Die Entscheidung, welcher Patient welchem Medikament (bzw. Placebo) zugeordnet wird, erfolgt nach dem Zufallsprinzip.
Cross-over	Die Teilnehmer erhalten für einen bestimmten Zeitraum die Kontrollbehandlung und die zu testende Behandlung. Der Einfluss der neuen Behandlung kann so für jeden einzelnen Patienten ermittelt werden.
Single Dose	Ein Patient erhält die Behandlung innerhalb der Studie nur einmal.
Multiple Dose	Die Behandlung erfolgt pro Patient mehrmals.
Multizentrisch	Die Studie wird (national und international) in einer Vielzahl von Kliniken durchgeführt.

Abb. 2: Übersicht möglicher Studiendesigns

Phase	Patienten	Hauptziel
I	ca. 30 - 40	Toxizitätsprüfung
II	ca. 40 - 100	Tumoransprechen
III	ca. 300 - 3000	Überlebensraten

Abb. 3: Spezielle Phasen onkologischer Studien

halte nicht nur aufhören, Gelder für die Forschung zu streichen, sondern die Mittel gehörig aufstocken.

Zwischenfall in Großbritannien

Schwere Nebenwirkungen im Rahmen einer klinischen Studie

Plötzlich Aufmerksamkeit der gesamten Öffentlichkeit für eine klinische Studie. Die Nachricht geht durch alle Agenturen und Nachrichtensendungen. Alle sechs Teilnehmer einer Phase-I-Studie sind an einem privaten Forschungszentrum in London erkrankt. Sie alle hatten einen in Deutschland entwickelten Wirkstoff erhalten und mussten in der Folge intensivmedizinisch betreut werden, zwei schwebten in Lebensgefahr. Was war passiert?

Unglücklicher und ungewöhnlicher Zwischenfall?

Der Wirkstoff TGN 1412 der deutschen Firma TeGenero mit Sitz in Würzburg ist den jungen und vor der Studie gesunden Männern im Alter zwischen 18 und 40 Jahren in einer privaten Forschungseinrichtung der US-Firma Parexel International verabreicht worden. Er soll bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose und rheumatoiden Arthritis sowie zur Behandlung gewisser Leukämien eingesetzt werden können. Im Rahmen dieser Phase-I-Studie wurde diese Entwicklung erstmals am Menschen erprobt. Binnen weniger Stunden sind alle Probanden, die den Wirkstoff appliziert bekamen, schwer erkrankt: eine Entzündungsreaktion mit Schädigung einiger Organe, was auf ein Multiorganversagen infolge einer immunologischen Unverträglichkeitsreaktion hindeutet. Ursache ist der teilweise nichtmenschliche Ursprung der humanisierten Antikörper, die vom Immunsystem daher als fremd erkannt werden können, was sich schwer vorhersagen lässt.

Parexel meint dazu nur, dass eine derart negative Reaktion extrem selten sei und es sich um einen unglücklichen und ungewöhnlichen Zwischenfall handeln würde. Es wären sämtliche Vorschriften eingehalten worden. Außer-

dem wären in den präklinischen Versuchen keine Hinweise auf Unverträglichkeiten aufgetaucht.

Die zuständige Aufsichtsbehörde Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), die die Studie genehmigt hatte, veranlasste nach dem Bekanntwerden der Komplikationen sofort einen Abbruch und warnte die Zulassungsbehörden anderer Länder.

Die ersten Versuchsoffer haben inzwischen eine Entschädigung erhalten. Die Versicherung der TeGenero zahlte nach Angaben eines britischen Anwalts vier der betroffenen Männer eine Summe von jeweils 10.000 britische Pfund.

Mängel bei der Erfassung von Nebenwirkungen

Vor kurzem berichtete eine Arbeitsgruppe von der Universität Marburg, dass viele klinische Studien offenbar erhebliche Mängel bei der Ermittlung von Nebenwirkungen aufweisen. Bei 20 bis 25 Prozent aller zugelassenen Medikamente muss nach der Zulassung das Wirkprofil verändert werden, weil plötzlich bislang unbekannt Nebenwirkungen auftreten, das heißt, wenn alle klinischen Studien bereits abgeschlossen sind.

Diese Tatsache veranlasste die Arbeitsgruppe, sich näher mit vierzig klinischen Studien zu der Medikamentengruppe der Statine zu beschäftigen. Aus methodischen Gründen haben sie sich dabei auf die Untersuchung der Placebo-Gruppe beschränkt. Es zeigte sich, dass die Anzahl der Nebenwirkungen in unterschiedlichen Studien sehr stark variierte. In einer Studie gab es zwölf Prozent Bauchschmerzen, in einer anderen nur ein Prozent, obwohl beide Male Placebos verabreicht wurden. Alltagsbeschwerden wurden in manchen Studien wesentlich seltener berichtet, als dies angesichts der Grundwahrscheinlichkeit in der Alltagsbevölkerung zu vermuten war. Außerdem wurden zahlreiche Nebenwirkungen von den Studienärzten und Patienten auf die Medikamente zurückgeführt, obwohl der Patient in der Placebo-Gruppe war.

Die Gründe für diese Beobachtungen sind vielfältig. Wichtig ist beispielsweise, dass die Zahl der Studienteilnehmer vom Organisator gerade so hoch gewählt wird, dass die Hauptwirkung eines Medikaments gerade noch sicher nachgewiesen werden kann. Die Nebenwirkungen treten aber mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit auf, so dass die Stichprobe in der Regel viel größer sein müsste, um auch die Nebenwirkungen sicher nachzuweisen.

Die Arbeitsgruppe fordert daher von klinischen Studien, dass die Qualität der Mess-

und Erfassungsinstrumente sowohl in Bezug auf die Haupt- als auch auf die Nebenwirkung eines Medikaments gleich hoch sein muss. Ferner müssen auch Studienabbrecher im Endergebnis einer Studie berücksichtigt werden. Wenn ein Patient die Teilnahme wegen großer Nebenwirkungen abbricht, gehen die Daten oft nicht mehr in die Statistik der Nebenwirkungen ein. Die Arbeitsgruppe hält aber gerade diese Daten für sehr wichtig.

Problem „Frauen“ und „Kinder“

Unterschied zwischen Frauen und Männern

Jeder kennt ihn, aber in Bezug auf klinische Studien kommen etliche wesentliche Gesichtspunkte hinzu. Frauen unterscheiden sich von den Männern beispielsweise durch einen langsameren Stoffwechsel, geringere Nierenfunktion, mehr Körperfett, durch einen völlig anderen Hormonhaushalt und vielleicht noch einige andere Aspekte, die noch erforscht werden müssen. Klar ist, dass auf Grund dieser Unterschiede Medikamente andere Wirkungen und Nebenwirkungen bei Frauen haben können.

Getestet werden die Wirkstoffe in der Regel mit dem 75 Kilo-Standardmann. Nach Angabe der Universität Marburg liegt der Anteil der Frauen in klinischen Studien bei nur 20 bis 25 Prozent. Unbeliebte Forschungsobjekte sind Frauen sicherlich auf Grund ihrer schwankenden Hormonspiegel sowie der Möglichkeit einer Schwangerschaft. Da wundert es nicht, dass Frauen unter möglicherweise falschen Dosierungen und unbekannt Nebenwirkungen leiden können. So schätzen Experten, dass manche Wirkstoffe bei Frauen eine um bis zu 80 Prozent stärkere Wirkung haben können.

Ein Beispiel ist das Antibiotikum Erythromycin, das bei Frauen lebensgefährliche Herz-Rhythmus-Störungen hervorrufen kann. Digitalis kann bei Frauen sogar häufig zum Tode führen. Das Geschlechterforschungszentrum in Berlin hat ferner festgestellt, dass das Präparat Aspirin bei Männern den ersten Herzinfarkt verhindern kann, nicht aber bei Frauen.

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen

Kinder sind in einem Entwicklungsprozess und bei der Medikamentenvergabe nicht einfach wie kleine Erwachsene zu behandeln. Dennoch werden bis zu zwei Dritteln aller verwendeten Medikamente ohne Zulassung und spezielle klinische Prüfung für Kinder eingesetzt. Dies bedeutet, dass viele Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Dosierung, Wirkung und möglichen Nebenwirkungen bei Kindern nicht gezielt untersucht worden sind. Kinderärzte stehen vor der Wahl, zunächst nur für Erwachsene vorge-

sehene Medikamente einzusetzen oder auf den Einsatz dieser Therapie zu verzichten. Dieser Missstand soll nun durch neue, europaweit gültige Bestimmungen behoben werden, die erstmals kontrollierte randomisierte klinische Studien ermöglichen. Die Durchführung solcher Studien ist allerdings mit einem hohen formalen Aufwand verbunden.

Gesetzliche Regelung

Die betreffende gesetzliche Regelung verlangt lediglich eine Begründung für den Frauen- bzw. Männeranteil an einer klinischen Studie. Eine Verpflichtung, beispielsweise die Daten der weiblichen Testpersonen zu berücksichtigen, besteht nicht. Ferner ist der Verband Forschender Arzneimittelhersteller ohnehin der Ansicht, dass es keine Unterschiede zwischen Frauen und Männern bei der Medikamentenverabreichung gibt. Unterschiede ergäben sich eher individuell.

Fazit

30 Prozent aller Medikamente, die in den USA zur Zulassung eingereicht werden, machen gerade bei Frauen Probleme. Im Berliner Zentrum für Geschlechterforschung forscht man daher weiter am Warum für diese Tatsache.

Dr. Wolfgang Becker-Brüser vom unabhängigen Arzneitelegramm meint, dass Nebenwirkungen kontraproduktiv für den Verkauf eines Medikaments seien. Bei Studien werde nach seiner Ansicht statistisch geprüft, wie wirksam ein Medikament ist, die Nebenwirkungen würden nicht systematisch erfasst.

Das bedeutet also, dass wir die eigentlichen Testkaninchen sind, allerdings ohne es zu wissen.

Ein besonderes Interesse für die Unterschiede bei Frauen und Kindern besteht ebenso nicht.

Kopfschütteln lösen die zum Teil sehr scharfen Warnhinweise in Bezug auf Naturheilmittel und beispielsweise auch Vitamine aus. Wird nicht dem Verbraucher suggeriert, dass er mit der schulmedizinische Medikation immer auf der sicheren Seite steht? Sind nur die naturheilkundlichen Präparate merkwürdig, die jeder in der Apotheke kaufen kann? Sind diese entweder nicht wirksam oder gefährlich?

Schlimm ist, welche Mängel klinische Studien aufweisen können und unverständlich, dass Naturheilmittel angeprangert werden, die es nach den vorgestellten Regeln der klinischen Studien zum Teil schwer haben, ihre Wirksamkeit nachzuweisen, weil sie beispielsweise individualisiert werden müssen. Hat nicht die Homöopathie die umfassendsten Mittelprüfungen überhaupt? Bei einem „Wettbewerb“ der Nebenwirkungen sähen die Naturheilmittel jedenfalls „besser“ aus, aber das ist offenbar nebensächlich. Bleibt zu wünschen, dass in

Zukunft alle Medikamente für Männer, Frauen und Kinder wirksam und auch sicher sind.



Quellen

http://de.wikipedia.org/wiki/Studie_%28Medizin%29

„Von Männern getestet, von Frauen geschluckt“ ML Mona Lisa, ZDF, 2.4.2006; <http://www.zdf.de/ZDFde/inhalt/5/0,1872,3918629,00.html>

„Klinische Studien: Erhebliche Mängel bei der Erfassung von Nebenwirkungen“, Deutsches Ärzteblatt, 07.02.2006; <http://aerzteblatt-studieren.de>

„Schwere Komplikationen in Phase-I-Studie zu monoklonalem Antikörper – alle sechs Teilnehmer erkrankt“, Deutsches Ärzteblatt, 15.03.2006; <http://aerzteblatt-studieren.de>

„Pharmaindustrie dominiert klinische Forschung an Universitäten“, Deutsches Ärzteblatt, 20.03.2006; <http://aerzteblatt-studieren.de>

Nordwest-Zeitung: „Folgschwerer Pharma-Test: Entschädigung“, 29.4.2006