

Arzneimittelprüfung

und mir im Namen des Kuratoriums der „Hufelandgesellschaft“ herausgegebenen Buch „Biologische Medizin – Grundlagen ihrer Wirksamkeit“ auseinandergesetzt. Unsere Kritik am Doppelblindversuch wird von vielen geteilt. Diese Kritik verliert sich genausowenig „im Nebel der Anonymität“ wie die aufgestellten „Zehn Thesen zur Arzneimittelbegutachtung“, auch wenn sie nicht namentlich gezeichnet sind. Diese beiden Abschnitte sind das Fazit des ganzen Unternehmens. Dahinter stehen die Herausgeber (d. h. sechs Professoren der Medizin: zwei Klinikchefs, ein Pharmakologe und drei Direktoren physiologischer Institute – und ein langjähriger praktischer Arzt). Ferner mit den Herausgebern die anderen Mitautoren und schließlich die Teilnehmer eines Symposiums der „Hufelandgesellschaft“, die die genannten „Zehn Thesen“ in Bad Homburg gutgeheißen haben. Was den Titel des Buches anbelangt, so geht die Bezeichnung auf einen Beschluß verschiedener ärztlich-wissenschaftlicher Gesellschaften zurück, die sich der „Hufelandgesellschaft“ angeschlossen haben. Es sollte genügen, wie das auch sonst üblich ist, wenn der Begriff „Biologische Medizin“ in einem einleitenden Aufsatz (von K.-H. Gebhardt) definiert wird. Was hätte Prof. Sewing gesagt, wenn wir unser Buch „Grundlagen einer biologischen Medizin“ genannt hätten? Genau dies fordern wir und mit uns viele Kollegen, die es müde sind, sich ihre Kriterien von einer medizinischen Denkweise vorschreiben zu lassen, die sich damit begnügt, die Arzneimittelwirksamkeit nach dem Prinzip eines kurzsichtigen Ursache-Wirkungs-Mechanismus linearer Kausalität zu beurteilen, wo es in der Biologie vor Multikausalitäten nur so wimmelt. Demgegenüber verlangen wir umfassende Beurteilungskriterien und haben diese in „Zehn Thesen“ dargestellt. Der Doppelblindversuch ist eine verhängnisvolle Sackgasse, aus der nur eine radikale Umkehr herausführt. Wer unsere Bemühungen als „dick aufgetragenen Versuch“ bezeichnet, den seiner Meinung nach einzig wissenschaftlichen Wirksamkeitsnach-

weis zu inkriminieren, der huldigt einem sehr engen Wissenschaftsbegriff. Den Autoren des Buches „Biologische Medizin – Grundlagen ihrer Wirksamkeit“ jedoch wirtschaftliche Interessen zu unterstellen ist eine Verunglimpfung, die mit Wissenschaft nichts zu tun hat.

Dr. med. Gottfried Büttner
Arzt für Allgemeinmedizin
Feldbergstraße 6
3500 Kassel-Wilhelmshöhe

Im Rahmen unserer Folge „Prüfung von Arzneimitteln in der Diskussion“, sind folgende Artikel erschienen: Dr. jur. Horst Hasscarl: „Rechtliche Zulässigkeit klinischer Prüfungen“ (Hefte 18 und 19/1978); Udo Fiebig MdB: „Anforderungen des Gesetzgebers an die Prüfrichtlinien“ (Heft 21/1978); Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Sewing: „Vorsätzliche Irreführung“ (Heft 40/1978); Prof. Dr. jur. Martin Fincke: „Strafrechtswidrige Methoden der klinischen Prüfung“ (Heft 43/1978); Hugo Hammans MdB: „Wirksamkeitsnachweis nach dem neuen Arzneimittelgesetz – Zur Absicht des Gesetzgebers“ sowie Prof. Dr. med. Walter Kreienberg: „Wirksamkeitsnachweis nach dem neuen Arzneimittelgesetz – Internationaler Standard“ (beide in Heft 44/1978); Rainer Burkhardt: „Kontrollierte Versuche und ärztliche Ethik“ (Heft 47/1978). – Die folgenden Zuschriften beziehen sich auf den in Heft 40 erschienenen Beitrag von Sewing. Wir schließen in diesem Heft – wie bereits mehrfach angekündigt – die Diskussion. Dr. Hasscarl, mit dessen Artikel die Serie eingeleitet wurde, erhält in einem der nächsten Hefte Gelegenheit zu einem Schlußwort aus seiner Sicht. Die Redaktion behält sich vor, ihrerseits zu dem Komplex Anfang 1979 Stellung zu nehmen. NJ

Überholter Standpunkt

In dem Beitrag sucht man vergebens nach einem diskussionsfähigen Ansatz, geschweige denn einer wissenschaftlichen Widerlegung der in dem Buch „Biologische Medizin“ dargelegten kritischen Thesen zum sogenannten kontrollierten klinischen Versuch (genauer: dem randomisierten Doppelblindversuch); statt dessen wird den Autoren – unter ihnen 11 Hochschullehrer – unterstellt, sie propagierten die Vermarktung ungeprüfter Arzneimittel.

Wenn man zur Wirksamkeitsprüfung von Arzneimitteln nur Verfahren nach dem Modell des kontrollierten klinischen Versuchs als wissenschaftlich legitim gelten lassen will, dürfte man logischerweise weder den Tierversuch noch die Prüfung unerwünschter Nebenwirkungen fordern, denn beides läßt sich nur mit Methoden realisieren, die diesem Modell nicht entsprechen und von Sewing vermutlich als unwissenschaftlich eingestuft würden.

Es ist allgemein bekannt, daß man unerwünschte Nebenwirkungen von Arzneimitteln nicht systematisch in kontrollierten Versuchen am Menschen testen kann, weil dies Experimente wären mit dem Ziel, Menschen zu schädigen. Vielmehr werden unerwünschte Nebenwirkungen beim Menschen durch epidemiologische Studien, sorgfältige Beobachtung und durch die angeblich so trügerische ärztliche Erfahrung aufgedeckt. Man fragt sich dann allerdings, wieso Methoden, die sich zur Feststellung von Nebenwirkungen bewährt haben, zur Feststellung von Hauptwirkungen so untauglich sein sollen, noch dazu, wenn man in Lehrbüchern der Pharmakologie lesen kann, daß ursprüngliche Nebenwirkungen später gelegentlich zu Hauptwirkungen werden.

Wie steht es mit der Forderung nach Tierversuchen? Es gibt bis heute kein formalisierbares Verfahren, um Wirkungen oder Nebenwirkungen von Arzneimitteln am Menschen aus dem Tierversuch systematisch vorherzusagen (Hensel, 1975). Nach

Auffassung führender Biostatistiker sind Wahrscheinlichkeitsaussagen vom Tier auf den Menschen grundsätzlich nicht möglich, weil weder die getesteten Parameter noch die Tierarten, noch die geprüften Substanzen als zufällige Stichproben im Sinne der Wahrscheinlichkeitstheorie gelten können. Auch die empirische Basis zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit tierexperimenteller Modelle ist noch völlig unzureichend. Es gibt in der Weltliteratur nur wenige direkte Vergleiche von Wirkungsparametern bei Tier und Mensch (zum Beispiel Litchfield, 1965; Schein et al., 1970). Dabei hat sich gezeigt, daß der Tierversuch nicht nur zu einer positiven, sondern auch zu einer negativen Auslese führen kann, d. h. daß unter den für eine Tierart unschädlichen Substanzen gehäuft solche vorkommen, die für den Menschen schädlich sind. Ob ein Tierversuch zu einer positiven oder negativen Auslese führen wird, ist bis jetzt nicht vorhersehbar. Wenn demgegenüber auf unbestreitbare Beispiele erfolgreicher Vorhersagen aus dem Tierversuch verwiesen wird, so beruhen diese – die Feder sträubt sich – auf Analogieschlüssen, Erfahrung, Intuition und Glück.

Schon vom Denkansatz her kann der Doppelblindversuch keineswegs als sichere Methode gelten, um „echte“ Arzneimittelwirkungen von der Wirkung des Faktors „Arzt“ zu trennen. Das wäre allenfalls möglich, wenn sich beide Faktoren rein additiv summieren, was nicht einmal für die Interaktion zweier Medikamente immer gilt. Deshalb ist die Übertragbarkeit der im Doppelblindversuch gewonnenen Ergebnisse auf die reale therapeutische Situation ein bis heute ungelöstes Problem. Auch die oft gehörte Behauptung, ein Medikament sei allgemein unwirksam, weil es im Doppelblindversuch nicht wirkt, ist wissenschaftlich nicht fundiert.

Was die ethischen und strafrechtlichen Aspekte des randomisierten Doppelblindversuchs betrifft, so setzt sich der Beitrag von Sewing nur mit dem angeblich „extrem bi-

zarr konstruierten Extremfall“ des Tötungsrisikos von Kontrollpatienten auseinander, während er auf die davor liegenden ärztlich-ethischen Probleme, beispielsweise die Frage einer optimalen Behandlung der Kontrollpatienten oder der hinreichenden Aufklärung der Patienten nach § 41 des Arzneimittelgesetzes, nicht näher eingeht. Als Vorsitzender einer Ethik-Kommission, die unter anderem die Planung und Durchführung kontrollierter klinischer Versuche zu beurteilen hat, kann ich nur sagen, daß gerade in dieser Grauzone die Gefahr fragwürdiger Praktiken nicht von der Hand zu weisen ist. Das wird offenbar auch von Sewing eingeräumt, wenn er „unsinnige und jenseits des Vertretbaren liegende Arzneimittelprüfungen“ kritisiert (DEUTSCHES ARZTEBLATT vom 19. November 1978, Seite 2459). Es fragt sich nur, was noch übrigbleibt, wenn man alle erforderlichen statistischen, ethischen und rechtlichen Kriterien strikt einhält.

Wer zur Beurteilung von Arzneimitteln nur „harte Kriterien“ gelten lassen will, steht auf einem Standpunkt, der in der internationalen Diskussion bereits überholt ist – abgesehen davon, daß Ausdrücke wie „harte“ und „weiche“ Daten keine wissenschaftlichen Begriffe, sondern Wertungen sind und somit ins Gebiet der Weltanschauung gehören. Selbst die Physiologie als naturwissenschaftliches Grundlagenfach der Medizin setzt heute in zunehmendem Maße subjektive Verfahren mit beachtlichem Erfolg ein. Was die Wirksamkeitsprüfung von Arzneimitteln betrifft, so fordert der Pharmakologe Feinstein (1971) nicht weniger als sieben Kategorien von Kriterien, die vom Laborwert bis zur Lebensqualität des Patienten reichen. Vom statistischen Ansatz her erscheinen randomisierte Kontrollgruppen nicht mehr unbedingt als der Weisheit letzter Schluß, nachdem sich gezeigt hat, daß man mit nicht-randomisierten Verfahren manchmal bessere Resultate erzielen kann (Gehan u. Freireich, 1974). Alle Erkenntnismethoden zur Beurteilung von Arzneimitteln liefern letztlich nur Bausteine für ärztliche

Entscheidungen. Einer dieser Bausteine kann der kontrollierte klinische Versuch sein. Ihn unkritisch zu verabsolutieren zeugt nicht von Wissenschaftlichkeit, sondern von einer dogmatischen Überschätzung naturwissenschaftlicher Denkweisen in der Medizin.

Literatur

Feinstein, A. R.: Clinical biostatistics. IX. How do we measure „safety and efficacy?“. *Clin. Pharmacol. Ther.* **12**, 544–558 (1971) – Gehan, E. A., Freireich, E. J.: Nonrandomized controls in cancer clinical trials. *New Eng. J. Med.* **290**, 198–203 (1974) – Hensel, H.: Arzneimittelsicherheit und Tierversuch. *Z. Rechtspolitik* **8**, 286–288 (1975) – Litchfield, J. T. jr.: Predictability of conventional animal toxicity tests. *Ann. New York Acad. Sci.* **123** 268–272 (1965) – Schein, P. S., Davis, R. D., Carter, S., Newman, J., Schein D. R., Rall, D. P.: The evaluation of anticancer drugs in dogs and monkeys for the prediction of qualitative toxicities in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **11**, 3–40 (1970)

Prof. Dr. med. Herbert Hensel
Institut für Physiologie
der Universität Marburg
Deutschhausstraße 2
3550 Marburg

Stellungnahme des Autors

Es war in der Tat meine Absicht klarzulegen, daß mit dem Buch „Biologische Medizin“ die Vermarktung inadäquat geprüfter (nicht ungeprüfter) Zubereitungen propagiert wird. Das mag man zurückweisen, widerlegen kann man die Propaganda nicht. Kritik am Doppelblindversuch wurde eigenartigerweise erst zu einem Zeitpunkt artikuliert, als das Arzneimittelgesetz '76 diskutiert wurde, obwohl er schon seit langem anerkannter und international unumstrittener Bestandteil einer wissenschaftlichen und gezielten Arzneimittelprüfung ist und angewendet wird. Daraus ergeben sich alle Schlußfolgerungen meines Artikels „Vorsätzliche Irreführung“.

Die Kritik kommt ausschließlich aus dem Lager derer, die einer bestimmten Therapierichtung nachgehen. Man befürchtet also, daß bei konsequenter Durchführung des kontrollierten klinischen Versuchs diese besonderen Therapeutika einer wissenschaftlichen Wirksamkeitsprü-