

Nützlichkeit von klinischen Prüfungen für die ärztliche Praxis

Kurzbericht über das 5. Internationale Treffen „Arzneimittel im Spannungsfeld zwischen Forschung und Vorschriften“ der Fachgesellschaft der Ärzte in der Pharmazeutischen Industrie in München, Oktober 1984

Im Rahmen dieses internationalen Treffens gab es eine Reihe von provozierenden Unterthemen wie „Chronische Bedenken über chronische Toxizitätsuntersuchungen“, „Die Zukunft von Langzeit-Interventions- und Präventionsstudien“, „Neue biostatistische Konzepte für klinische Studien“ und „Klinische Prüfungen bei Kindern“. Auf das Thema „Nützlichkeit klinischer Prüfungen und ärztliche Praxis“ soll im folgenden näher eingegangen werden.

Alle Redner gingen von der Unverzichtbarkeit von randomisierten, kontrollierten Arzneimittelstudien aus, denen erkenntnistheoretisch nichts methodisch Präziseres entgegenzusetzen ist. Nur bringen solche kontrollierten Studien für die ärztliche Praxis, das Arzt-Patienten-Verhältnis, mannigfaltige Probleme bezüglich der Planung, der Auswertung und der Beurteilung mit sich, da es dem Arzt häufig gebricht, seinen individuellen Patienten als Teil eines statistischen Mittelwertes zu betrachten.

Nicht lösbar ist das Problem, inwieweit die in einer kontrollierten Arzneimittelstudie beobachteten Patienten repräsentativ für alle Patienten sind, da es keine vertretbare Möglichkeit gibt, nach den Gesetzen des Zufalls unter den Patienten etwa der Bundesrepublik Deutschland mit bestimmten Krankheitskriterien eine repräsentative Stichprobe zu erhal-

ten. Werden die Charakteristika eines einer Klinik zur Verfügung stehenden Krankenkollektivs jedoch möglichst eingehend beschrieben, können die pharmakologischen Wirkungen während einer klinischen Erprobung vor der Zulassung hinreichend belegt werden.

Der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bereitet unter anderem die mangelhafte Vergleichbarkeit verschiedener, international durchgeführter Studien Sorge, weshalb Dukes, Kopenhagen, seine Zuhörer mit dem Gedanken an „guidelines“ für die klinischen Untersuchungen von zum Beispiel Antihypertonika bzw. Antirheumatika vertraut machen wollte. Diese „guidelines“ sollen nicht die Funktion von deutschen Richtlinien oder gar Gesetzeskraft besitzen, sondern eher ein Leitfaden zur Anleitung von klinischen Experimenten bestimmter Zielsetzung sein. Sie sollen einen vertretbaren, vergleichbaren Mindeststandard bewirken und sie können bei wissenschaftlicher Begründbarkeit modifiziert werden. Damit wäre auch der Ethik Tribut gezollt, denn entsprechend dem Entwicklungsstand eines neuen Arzneimittels sollten zunächst möglichst wenig Patienten exponiert werden.

Während des letzten Jahrzehntes vermehrte sich das Mißbehagen gegenüber klinischen Studien im wesentlichen dadurch, daß immer mehr und immer schwieriger

Fragen beantwortet werden sollten. Man fragte nicht mehr nur, ob ein Mittel pharmakologische Wirkungen zeigt, wie etwa die Senkung des Blutdruckes in einem klinisch interessanten Ausmaß, sondern ob es zum Beispiel wirksam die Reinfarkthäufigkeit vermindert. Diese Studien sind zeitlich bezüglich Planung und Durchführung zwar wesentlich aufwendiger geworden, jedoch in ihrem Ergebnis für den praktizierenden Arzt und dessen Arzt-Patienten-Verhältnis häufig enttäuschend verlaufen. Für die Zukunft scheint die Finanzierung solcher, für das Gesundheitswesen eminent wichtiger Studien nicht gesichert, weil die Hersteller, wie im Falle Clofibrat, erheblich an Umsatz zugunsten der Konkurrenz einbüßen können und den Gesundheitsbehörden die Geldmittel fehlen.

Vor diesem Hintergrund gaben mehrere Redner bei verschiedenen Gedankenansätzen zu bedenken, ob und wie neben der kontrollierten Studie im fortgeschrittenen Stadium der Arzneimittelprüfung (Phase 3 vor der Zulassung; Phase 4 nach der Zulassung) auch die ärztliche Beobachtungsgabe und Urteilsfähigkeit bei der Beurteilung eingebracht werden kann.

Lucchelli, Mailand, berichtete unter anderem über einen Versuch mit einer gefäßaktiven Substanz, bei dem nicht die Patienten, sondern die praktizierenden Ärzte die experimentelle Einheit waren und randomisiert wurden. Bei Erfragen einfacher, qualitativer symptomatischer Wirkkriterien wurden die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie bestätigt; dies jedoch an 7500 Patienten, einer Anzahl, die für die Fragestellung um mehr als zwei Zehnerpotenzen zu hoch und zum Erfassen von seltenen, unter besonderen Bedingungen auftretenden, dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen oder Allergien immer noch zu gering erscheint.

Lasagna, Boston, möchte der ärztlichen Beobachtung bei der Beurteilung neuer Arzneimittel neben der kontrollierten Studie mehr Bedeutung beimessen, ohne dabei praktikable Vorschläge unterbreitet zu haben. Natürlich wurden bedeutende Entdeckungen ohne kontrollierten Versuch durch Zufallsbeobachtungen getätigt, nur handelt es sich bei den Beispielen (wie Digitalis, Chlorpromazin) um deutliche Effekte, während man sich heute meistens mit kleinen Effektunterschieden herumschlägt, deren klinische Bedeutung dazu noch fragwürdig ist. Beide, der Fallbeobachter oder die kontrollierte Studie, können zu Fehlbeurteilungen führen, weil die falschen oder zu wenig Patienten, eine falsche Dosis oder ein inkompetenter Experimentator involviert waren.

Nachdenklichkeit verursachte der Satz: „Es scheint bizarr, daß Behörden Einzelfallbeobachtungen bei unerwünschten Wirkungen akzeptieren, jedoch nicht bei erwünschten. Warum? Fehlinterpretationen von Toxizität sind ebenso schwerwiegend wie die von therapeutischen Effekten“. Ist dieser Zustand nicht Folge ethischer Erwägungen, nach denen Arzneimittel nicht bei maximal erwünschtem Effekt auf dosisabhängige unerwünschte Wirkungen, oder bei einer Dosis mit toxischen Wirkungen auf den maximal zu erreichenden erwünschten Effekt in einer therapeutischen Studie zu erproben sind?

Füllgraff, Berlin, stellte das Paradigma der gängigen Arzneimittelprüfung, besonders bei chronischen Studien über Jahre bzw. Jahrzehnte zur Diskussion, bei Studien, in denen nach der Wirksamkeit einer Therapie zum Beispiel bezüglich der Lebensverlängerung gefragt wird. Meistens betrifft dies chronische Erkrankungen, deren akute Schübe symptomatisch therapiert werden, deren Leiden sich jedoch spontan oder durch eine veränderte Einstellung des Erkrankten ändern kann.

In diesen Studien wurden Tausende von Patienten über Jahre zum Wohle sehr weniger therapiert. Ist dies zu rechtfertigen? Ist das Risiko der Korrektur eines Risikofaktors (zum Beispiel Hyperlipidämie) größer als der unkorrigierte Risikofaktor? Sollte man nicht besser die Pathophysiologie der Erkrankungen mit dem Ergebnis der Bildung von Untergruppen erforschen, um bei solchen bessere Erfolge erzielen zu können?

Man könnte aber auch fragen, ob die Arzneimitteltherapie jetzt an die Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit gestoßen ist. Pharmaka werden zu Arzneimitteln, wenn sie die Funktion von Körperzellen oder Organen in einer für den Menschen vorteilhaften Weise fördern oder hemmen. Diese Änderung muß mit den Sinnen des Experimentators und des Patienten wahrnehmbar sein. Andere Arzneimittel haben, selbst wenn es sie gäbe, keine Chance, entdeckt zu werden. Wenn es andererseits zum Beispiel zutrifft, daß die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Brustkrebskranken, die die Diagnose nicht akzeptieren oder sich als Sieger über die Krankheit sehen, 75 Prozent beträgt, bei stoischen oder von der Krankheit sich als geschlagen gebenden Patienten aber nur 35 Prozent, sei die Frage erlaubt, ob der Arzt nicht überhaupt eine psychotherapeutische Führung des Patienten anstatt einer an Wirksamkeit zweifelhaften Arzneimitteltherapie betonen sollte (Psychotherapie anstatt einer „Hostie“). Nur zur Behandlung eines akuten Schubes sollte er zu einer wirksamen symptomatischen Therapie greifen. Vielleicht wird diese Hypothese durch eine zunehmende Anzahl im Ergebnis zwiespältiger Präventionsstudien gefestigt.

Professor Dr. med.
Hermann Kampffmeyer
Institut für Pharmakologie
und Toxikologie
der Universität München
Nußbaumstraße 26
8000 München 2

Cephalosporine: Antibiotikainduzierte Hämostasestörung und Blutungsneigung

Von Professor Dr. Dr. Dieter Adam, München, 1. Vorsitzender der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., wurde uns die folgende Richtigstellung übersandt, die wir gern abdrucken.

R. Gross

In der von der Arbeitsgemeinschaft Arzneimittelsicherheit der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. formulierten Stellungnahme, abgedruckt in Heft 51/52 (1984) des DEUTSCHEN ARZTEBLATTES, werden für bestimmte Cephalosporine, darunter auch Ceftriaxon, Warnhinweise zu Blutgerinnungsstörungen ausgesprochen.

Eine in der Zwischenzeit dem Bundesgesundheitsamt vorgelegte Dokumentation läßt erkennen, daß unter Ceftriaxon kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, was die Behörde veranlaßt hat, auf einen Warnhinweis zu Blutgerinnungsstörungen im Packungsprospekt für Ceftriaxon zu verzichten.

Die Arbeitsgemeinschaft Arzneimittelsicherheit der Paul-Ehrlich-Gesellschaft schließt sich dieser Beurteilung an; damit entfällt der in Tabelle 2 der Stellungnahme angeführte Warnhinweis für Ceftriaxon. □

BERICHTIGUNG

In Heft 49/1984 ist in dem Beitrag von Professor Gross „Der Arzt zwischen Technologie und Ethik“ auf Seite 3661, mittlere Spalte, vorletzter Absatz, ein sinnentstellender Fehler gedruckt worden: Es muß selbstverständlich asymptotisch (nicht asymptomatisch) heißen. MWR