https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/node/774

Gen-ethischer Informationsdienst

Richtlinie ohne Richtungswechsel

Die EMEA will die Sicherheit bei frühen klinischen Studien erhöhen

AutorIn
Monika Feuerlein

Im letzten Jahr hatte ein Arzneimitteltest in London für sechs Probanden schwerwiegende gesundheitliche Folgen. Eine neue Richtlinie der Europäischen Arzneimittelbehörde soll künftig das Risiko bei solchen medizinischen Experimenten senken. Das Problem der zunehmenden Kommerzialisierung und der damit einhergehenden Undurchsichtigkeit klinischer Studien löst sie nicht.

Mit der neuen „Richtlinie über Strategien zur Identifizierung und Verringerung von Risiken bei Phase-1-Studien“ reagiert die Europäische Arzneimittelbehörde EMEA auf den katastrophalen Ausgang eines Londoner Medikamententests im vergangenen Jahr. Damals hatten sich acht gesunde Männer zwischen 18 und vierzig Jahren der Erprobung eines von der Würzburger Biotechfirma TeGenero entwickelten Antikörpers unterzogen. Unmittelbar danach erlitten sechs von ihnen einen lebensbedrohlichen Immunschock mit mehrfachem Organversagen. Sie überlebten, allerdings mit teils schweren gesundheitlichen Folgen. Einem Probanden mussten Finger und Zehen abgenommen werden, ein weiterer erkrankte laut Presseberichten wenige Monate nachdem er aus der Intensivstation entlassen wurde an Lymphdrüsenkrebs. Zwei der Testpersonen blieben unversehrt, weil sie, wie es bei solchen Studien üblich ist, ein Scheinmedikament bekommen hatten. (Siehe auch GID 175 den Artikel „Testen im Königreich des Ungewissen“).

Keiner verantwortlich?

Der Vorfall hatte vor allem in Großbritannien, aber auch in Deutschland, eine Debatte über die Vorkehrungen und Kontrollen bei klinischen Studien, sowie über die Sicherheit einer noch relativ „jungen“ Klasse biotechnologischer Arzneimittel, der monoklonalen Antikörper, ausgelöst. Diese aus gentechnisch veränderten Mäusezellen hergestellten Eiweißmoleküle gelten wegen ihrer vielfältigen Einsatzmöglichkeiten als Wachstumsmarkt. Derzeit sollen sich weltweit mehr als 300 monoklonale Antikörper in der präklinischen und fast 150 in der klinischen Erprobung befinden.(1) Allerdings weiß man auch aus mehrfacher Erfahrung, dass die Wirkung solcher biologisch hergestellten Medikamente schwieriger als die Wirkung herkömmlicher, synthetisch produzierter Arzneimittel vorauszusagen ist. Dazu kommt, dass der in London getestete Antikörper unmittelbar regulatorische Zellen des Immunsystems des Menschen stimuliert. Dies löste bei den Probanden eine unkontrollierte Überreaktion, einen Zytokinsturm aus. Eingriffe in das Immunsystem gelten als besonders heikel. Der britische Molekularbiologe Gregor Winter, der als „Erfinder“ der humanisierten Antikörper gilt, bezeichnete denn auch gegenüber dem Radiosender BBC die schweren Nebenwirkungen als

„im Prinzip voraussehbar“. TeGenero bestreitet dies.(2)

Zweimal durchgewunken?

Ein Aspekt ist bei der Frage nach den Ursachen und der Suche nach den Verantwortlichen des Desasters besonders pikant: Auch in Deutschland war die Studie sowohl von der ehemaligen Ethikkommission der Ärztekammer Berlin als auch von der zuständigen Bundesbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), genehmigt worden. Lediglich der Umstand, dass die britischen Behörden schneller waren, führte dazu, dass die Experimente in Großbritannien durchgeführt wurden. „In den von beiden Behörden genehmigten Studienprotokollen gab es keine Unterschiede, die die Vorkommnisse in dem britischen Krankenhaus verhindert hätten“, heißt es in einer Stellungnahme des PEI. Alle Fragen, die sich beim Genehmigungsverfahren ergaben, seien vom Antragsteller „zur Zufriedenheit“ beantwortet worden.(3) Die britische Arzneimittelaufsichtsbehörde Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) wiederum legte innerhalb weniger Wochen nach den tragischen Ereignissen einen Untersuchungsbericht vor. Darin sprechen die Autoren alle Verantwortlichen für die Durchführung der Studie – und damit indirekt sich selbst - kurzerhand von allen Verdachtsmomenten frei: „Wir sind zufrieden, dass wir feststellen konnten, dass die unerwünschten Folgen, die auftraten, nicht als eine Konsequenz irgendwelcher Fehler bei der Herstellung von TGN1412, seiner Rezeptur, Verdünnung oder seiner Vergabe an die Versuchsteilnehmer anzusehen sind“, verkündete MHRA-Leiter Kent Woods, als am 25. Mai letzten Jahres der Bericht der Öffentlichkeit präsentiert wurde. Man sei zu dem Schluss gekommen, so Woods weiter, „dass eine unerwartete biologische Wirkung die wahrscheinlichste Ursache für die heftigen Reaktionen der sechs freiwilligen Versuchsteilnehmer gewesen sei“.(4) Auf die Frage, ob die Testung von TGN1412 generell verfrüht gewesen sei, sowie auf den Vorwurf der Probanden, sie seien über die potentiellen Risiken des Experiments nicht ausreichend informiert gewesen, wird dabei überhaupt nicht eingegangen.

Ein technisches Strategiepapier

Ähnlich technisch ist auch der Grundtenor der neuen, im Juli von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMEA verabschiedeten „Richtlinie über Strategien zur Identifizierung und Minderung von Risiken bei Phase-1-Studien mit experimentellen medizinischen Produkten“.(5) Sie benennt spezielle Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit, dass bei solchen Versuchen unerwartet schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, stark erhöhen. Dazu gehören der Wirkungsmechanismus sowie das Zielmolekül des Medikaments. Einfach formuliert: Je komplexer und unbekannter die Wirkungsweise eines neuen Arzneimittels und je unbekannter die Struktur des Moleküls, auf das es wirken soll, desto größer ist das Risiko einer ersten Erprobung an Versuchspersonen. Bei solchen Hochrisiko-Produkten empfiehlt die EMEA erstens, die Testsubstanz nicht mehreren Probanden gleichzeitig zu verabreichen. Auf diese Weise, so die Überlegung, hätten vermutlich fünf Probanden der TGN1412-Studie vor den schweren Folgen bewahrt werden können. Zweitens soll sich die Anfangsdosis, die den Probanden verabreicht wird, am so genannten „Minimal Anticipated Biological Effect Level“ (MABEL) zu orientieren. Damit ist jene kleinstmögliche Konzentration gemeint, bei der ein messbarer Effekt gerade noch zu erwarten ist. Bisher war es üblich, die Startdosis bei klinischen Versuchen nach dem so genannten „No Observed Adverse Effect Level“ (NOAEL) zu berechnen. Dieser wiederum wird aus der Dosis abgeleitet, die in Tierversuchen ohne Nebenwirkungen verabreicht worden ist. Mit der neuen Richtlinie werden Sponsoren und Forscher nun aber ausdrücklich dazu angehalten, die Relevanz von Tierversuchen für die Abschätzung potentieller Risiken beim Menschen nicht zu überschätzen. Auch diese Empfehlung geht auf die Erfahrungen mit TGN1412 zurück – denn während die „Erfinder“ des Antikörpers quasi als Rechtfertigung auf die angeblich reibungslos verlaufenen vorklinischen Versuche an Primaten verweisen, zweifelten andere an der Übertragbarkeit auf den Menschen. „Der Wirkmechanismus des Antikörpers TGN1412 legt nahe, dass eine schädliche Wirkungen beim Menschen allein auf Basis von Tierversuchen nicht ausgeschlossen werden konnte“, schrieben beispielsweise Marcel Kenter vom Komitee für Forschung mit Beteiligung des Menschen im niederländischen Den Haag und Adam Cohen vom Zentrum für Medizinforschung in Leiden in der britischen Fachzeitung The Lancet.(6)

Wer überwacht die Überwacher?

Auf den heikelsten Kritikpunkt von Kenter und Cohen geht die europäische Richtlinie dagegen überhaupt nicht ein. Nach der Sichtung der relevanten Unterlagen bemängelten sie nämlich, „dass die Gutachter nicht alle relevanten Ergebnisse erhalten hatten“ – im Klartext: sie schlossen daraus, dass die Hersteller in den Dossiers, die sie den Zulassungsbehörden zur Verfügung stellten, relevante Informationen unterschlagen hatten. Ob dies tatsächlich der Fall war, oder ob vielmehr die Prüfer entscheidende Hinweise nicht ernst genug genommen hatten, ist wiederum für die Öffentlichkeit nicht nachvollziehbar. So ist zwar das Studienprotokoll, auf dessen Basis die MHRA das Experiment genehmigte, auf der Webseite der britischen Behörde einzusehen. Mehrere Passagen, die beispielsweise den Ablauf des Medikamententests betreffen, sind allerdings mit dem Verweis auf die „kommerziellen Interessen von TeGenero oder dritten Parteien“ geschwärzt. Auf Anfrage erklärte die MHRA außerdem, sie habe den Aufklärungsbogen, den die Probanden vor Beginn des Tests vorgelegt bekamen, „nicht vorliegen und könne diesen daher auch nicht zur Verfügung stellen“.(7) Diese Geheimnistuerei lässt nun die Frage aufkommen, ob die Behörden selbst (in Deutschland wie in Großbritannien) ihrer Aufsichtspflicht ausreichend nachgekommen sind. So ist zumindest denkbar, dass der zeitgleich vorliegende Antrag von Parexel bei den deutschen Behörden die Genehmigung durch die MHRA beschleunigt hat. Bereits 2005 hatte ein Untersuchungskomitee des britischen Unterhauses in einem Bericht über den Einfluss der Pharmaindustrie gefordert, die Arzneimittelbehörde einer unabhängigen Begutachtung zu unterziehen; die britische Regierung hatte dies aber abgelehnt.(8)

Fehlende Transparenz

Auch von möglichen kompromittierenden Einflüssen auf die Kontrollbehörden einmal abgesehen, wird es für diese immer schwieriger werden, die Verantwortlichkeiten bei klinischen Studien nachzuvollziehen. Der Trend in der Arzneimittelforschung geht schon seit den 90er Jahren zum privaten Sponsoring durch Firmen und zur Auslagerung von einzelnen Schritten des Entwicklungsprozesses an spezialisierte Dienstleistungsunternehmen. An der TGN1412-Studie waren beispielsweise neben der deutschen Firma TeGenero, welche den Antikörper entwickelt und in Tierversuchen getestet hatte, und der deutschen Firma Boehringer Ingelheim, in deren Labors die Substanz produziert wurde, die bereits erwähnte, international tätige Dienstleistungsfirma Parexel involviert. Dabei handelt es sich um ein Auftragsforschungsinstitut, das weltweit medizinische Versuche für Pharmafirmen durchführt. Auf seiner Webseite wirbt das Unternehmen mit der besonders schnellen und kostengünstigen Abwicklung solcher Studien. Weltweit konkurrieren hunderte solcher Contract Research Organisations (CROs) um Aufträge aus der Industrie. Zur Koordinierung besonders groß angelegter Studien an Tausenden Probanden - Voraussetzung für die Testung von Medikamenten, die der Behandlung chronischer Erkrankungen oder der Vorbeugung von so genannten Volkskrankheiten dienen sollen - sind zusätzlich kommerzielle Site-Management-Organisations (SMOs) auf den Plan getreten. Diese Koordinierungszentren fungieren als Schaltstelle zwischen den Sponsoren und den auf der ganzen Welt verteilten Zentren (Forschungseinrichtungen, Arztpraxen oder Kliniken), an denen die Versuche durchgeführt werden. Oft heuern SMOs auch ein ganzes Netzwerk niedergelassener Ärzte an, die dann ihrerseits – gegen eine entsprechende Entlohnung - Patienten aus der eigenen Praxis für die Testung neuer Medizinprodukte rekrutieren.

Zeit ist Geld

In diesem schier unüberschaubaren Geflecht aus finanziellen, akademischen und persönlichen Interessen vermag die neue EMEA-Richtlinie wenig auszurichten. Dabei sind glücklicherweise solch dramatische Folgen für Probanden wie die in London selten; was dagegen kontinuierlich leidet ist die Transparenz klinischer Studien und deren Qualität. Mehrere Studien belegen, wie Firmen durch das Design und die Auswertung von Studien deren Ergebnisse beeinflussen. Die Strategien reichen von der gezielten Auswahl „günstiger“ ProbandInnen bis hin zur Manipulation von Daten. Letztere werden oftmals bei der Firma selbst oder der CRO verwaltet und selbst den Forschern, die mit der Durchführung der Studie beauftragt sind, nur selektiv zur Verfügung gestellt. Den SMOs wird zusätzlich ein schlampiger Umgang mit Daten

vorgeworfen.(9) Die Allianz aus kommerziellen Dienstleistungsunternehmen und Pharmaunternehmen nahm auch Einfluss auf die Ausformulierung der neuen Richtlinie: Deren ursprüngliche Zielsetzung, „Anforderungen für Studien der Phase 1 für potentielle Hoch-Risiko-Produkte“ zu benennen wurde fallen gelassen. Gleich mehrere Vertreter der Branche hatten kritisiert, eine solche Richtlinie würde den Beginn der klinischen Erprobung neuer Medikamente verzögern und die Testung bestimmter biologischer Produkte – wie zum Beispiel bestimmter Antikörper – generell unmöglich machen.(10) Das Endprodukt ist allgemeiner und weniger konkret gehalten. Es wird damit weiterhin hauptsächlich in der Verantwortung der Sponsoren selber liegen, das Risiko ihrer Testsubstanzen einzustufen.

Fußnoten

1. Peter Kleist, Beat Althaus, Pharmazeutische Medizin: „Die Kontroverse um sogenannte “First-in-man-Studien“, Schweiz. Med. Forum 2007; 7; 25-27
2. „Antikörperstudie: Britische Behörde entlastet Hersteller“, Deutsches Ärzteblatt online, 29.05.2006
3. PEI, „Fragen und Antworten zu den unerwarteten, schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einer klinischen Studie mit der Prüfsubstanz TGN1412 in Großbritannien“, www.pei.de, 20.3.2006
4. MHRA, PM 25.5.06
5. „Guideline On strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products“, EMEA/CHMP/SWP/28367/07, London, 19.07.07
6. MJH Kenter, AF Cohen, „Viewpoint. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412,“ The Lancet, Vol 368, 14.10.06
7. Antwort der MHRA auf Anfrage von Dritten, veröffentlicht auf mhra.gov.uk, 12.04.06
8. Peter Saunders, Post Mortem on the TGN1412 Disaster, PM ISIS 23/05/06, www.i-sis.org.uk
9. Thomas Bodenheimer, Uneasy Alliance – Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry, NEJM, 342,1539-1544, 18.05.2000.
10. siehe hierzu ausführlich „Overview of comments received on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products“, www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/29519007en.pdf.

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 184 vom Oktober 2007
Seite 39 - 41