

Klinische Studien

Das 1x1 Klinischer Studien von der Substanz der zugelassenen Arzneimittel

Ob wir nun eine medizinische Fachzeitschrift aufschlagen, in medizinischen Datenbanken surfen, zu einer medizinischen Fortbildung gehen oder von einem Pharmareferenten besucht werden, immer wieder werden wir mit Studien und Daten aus Studien konfrontiert. Es gibt sehr viele verschiedene Arten von Studien und nicht jeder, der nicht selbst gerade in der medizinischen Forschung tätig ist, weiß genau, wie die einzelnen Arten von Studien aufgebaut sind und wie ihre Aussagekraft zu beurteilen ist.

In der Medizin werden wohl die meisten Studien im Zusammenhang mit der Neuentwicklung bzw. Fortentwicklung von Medikamenten gemacht. Jedes Medikament muss bis zu seiner Zulassung zur Anwendung am Menschen mehrere Studienphasen durchlaufen, die einer genau vorgegebenen Systematik unterliegen. Wir wollen Ihnen daher in dieser Sondernummer einen Überblick zum „1x1 Klinischer Studien“, besonders in der Entwicklung neuer Medikamente bis zur Marktreife, geben, aber auch kritisch den zunehmenden Einfluss der Pharmafirmen auf Studien und die Verordnung von Medikamenten beleuchten.

Wer heute ein Medikament auf den Markt bringen will, dem schreibt der Gesetzgeber vor, den Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit dieses Medikamentes durch klinische Tests zu erbringen. Der Hersteller hat dabei gesetzliche Regelungen, internationale Vorschriften und ethische Empfehlungen zu beachten.

Der Weg vom Entwickeln eines Präparates bis zur Marktreife ist ein Weg, der lückenlos dokumentiert und nachvollziehbar ist, der 8-10 Jahre dauern und Kosten bis zu 874 Millionen Euro⁽³⁾ verursachen kann.

Schon die Herstellung des zur klinischen Prüfung vorgesehenen Präparates hat nach internationalen Richtlinien, der **GMP** (Good Manufacturing Practice) zu erfolgen.

Als nächster Schritt sind Arzneimittel mittels Studien in der präklinischen Phase zu testen.

Präklinische Phase

Präklinisch erfolgt

- ▲ die Akquisition von Substanzen (chemische Synthese oder Isolierung aus biologischen Materialien)
- ▲ das Screening (Frage der pharmakologischen Wirkung in Zellkulturen oder Tierversuchen)

- ▲ die Formulierung (Herstellung der Präparate in einer geeigneten Galenik)
- ▲ die Toxikologie (maximal tolerable Dosen im Tierversuch)

Durchführung „Präklinischer Studien“

„Präklinische Studien“ sind nach **GLP** (Good Laboratory Practice) Guidelines (**Leitlinien**) durchzuführen.

Warum GLP?: Bei der Zulassung neuer Stoffe sollen sicherheitsrelevante Daten in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen erhoben werden, um die internationale Vergleichbarkeit von Ergebnissen sicherzustellen. Im Rahmen der OECD ist die gegenseitige Anerkennung von Daten durch internationale Abkommen geregelt. Durch GLP sollen Doppeluntersuchungen an Tieren vermieden werden (Tierschutz). Die vollständige Dokumentation von Prüfungen (Studien) und damit nachvollziehbare Ergebnisse sollen Vertrauen in die Sicherheit bzw. Unbedenklichkeit neuer Stoffe schaffen. Labors, die dieses Qualitätsmanagement eingeführt haben, werden auch regelmäßig durch Audits und Inspektionen auf das Einhalten dieser Richtlinien überprüft.

Inhaltsverzeichnis:

Klinische Studien

Seite 1 – 6

Klinische Studien - Pharmasponsoring

Seite 6 – 8

Klinische Phasen

Klinisch werden Substanzen, die sich präklinisch als erfolgversprechend erwiesen haben, in drei Phasen bis zur eventuellen

Einführung in die Routinetherapie getestet.

In der Phase IV folgt die Langzeitüberwachung der Präparate (Anwendungsbeobachtung), beziehungsweise Therapie-

rapiestrategien in Feldstudien. Erst in letzter Zeit wurden die Verfahren der Therapieoptimierungsprüfungen (TOP) und der Therapieoptimierungsvergleiche (TOV) definiert.

PHASEN der KLINISCHEN PRÜFUNG			
PHASE I:	Erstversuch an Gesunden Dosisfindung, Pharmakokinetik, Nebenwirkungen	10-20 Probanden	Entscheidungsphase Studienmethodik: ❖ RCT=randomisiert, kontrolliert oder ❖ unkontrolliert
PHASE II:	Testung der vorläufigen Wirkung des Medikaments an Patienten („Wirkungsfindung“/ RCTDosisfindung)	100-800 Patienten	Entscheidungsphase Studienmethodik: RCT
PHASE III	Testung von Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments an Patienten („Wirkungsvergleich“)	400-4.000 Patienten	Registrierungsphase Studienmethodik: RCT
Späte Phase III/ PHASE IV	a) Vergleich mit anderen am Markt befindlichen Medikamenten b) Einbeziehen besonderer Patientengruppen (z.B. Kinder) c) Erfassung seltener Nebenwirkungen d) Studien über die Langzeitwirkung des Medikaments und dessen Einfluss auf die Lebens- qualität	100-10.000 Patienten	Nach der Zulassung Beispiele für Studienmethodik: ❖ Anwendungsbeobachtungen ❖ Kohortenstudien ❖ Fall-Kontroll-Studien ❖ RCTs
		Die ange- gebenen Zahlen sind Richtwerte	

Phase I Studien werden an Probanden, also gesunden Menschen, durchgeführt. Für sie gilt dieselbe **freiwillige Einwilligung** (nach umfassender Aufklärung) wie für die in **Phase II und III** einbezogenen Patienten.

Probanden und Patienten haben auch das Recht, jederzeit aus der Studie auszusteigen und diese abzubrechen. Probanden können für ihre Beteiligung an Phase I Studien honoriert werden, Patienten nicht.

Durchführung „Klinischer Studien/Prüfungen“

Die Durchführung von „**Klinischen Prüfungen**“ ist im **Arzneimittelgesetz (AMG)** umfassend geregelt. Bis dato im Abschnitt I und III des **AMG** (BGBL Nr185/1983 u.f.) (siehe Glossar).

Ab spätestens 1. Mai 2004 wird eine Novelle dieses Gesetzes in Kraft treten, in der zusätzliche Forderungen aus der dies-

bezüglichen EU Richtlinie Berücksichtigung finden werden.

Die Vorschriften des AMG sind in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki - „Empfehlungen für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind“ - und legen besonderes Augenmerk auf den Schutz von Patienten und Probanden. Diesen Forderungen, die entsprechend auch von der World Health Organization (WHO) fors-

muliert wurden, wird Rechnung getragen, indem Prüfprotokolle **Ethikkommissionen** vorgelegt werden müssen, wie sie z.B. von Landesregierungen, Universitäten und Spitälern eingerichtet wurden. (Österreich verfügt z.Z. über 32 verschiedene Ethikkommissionen ⁽¹⁾). Um die Genehmigung zur Durchführung einer Klinischen Prüfung zu erhalten,

bedarf es eines Antrages an das Bundesministerium für Gesundheit und Frauen unter Einsendung der relevanten Unterlagen. Gleichzeitig oder zuvor ist auch die positive Stellungnahme der Forderungen, die entsprechend auch zuständigen Ethikkommission einzuholen. Rolle und Verantwortlichkeiten der verschiedenen an der Durchführung von

klinischen Studien Beteiligten - **SPONSOR, PRÜFARZT, MONITOR, INSPEKTOR** - werden auf nationaler und internationaler Ebene durch eine Reihe von Regularien, wie dem Arzneimittelgesetz (AMG) und der EU Richtlinie zu **GCP (Good Clinical Practice) Leitlinien** bestimmt.

Aufgaben des Sponsors

*Der **Sponsor** ist jene physische oder juristische Person, die die Verantwortung für die Planung, die Einleitung, die Betreuung und die **Finanzierung** einer klinischen Prüfung übernimmt.*

Der Sponsor stellt das Prüfpräparat zur Verfügung, erstellt das Prüfprotokoll, die Investigator's Brochure, stellt den Monitor bei, meldet die Studie bei der Behörde und der Ethikkommission an und ab und meldet den Beginn der Studie an die Direktion der Anstalt, in der die Studie durchgeführt wird. Für den Sponsor besteht auch die Verpflichtung, für Teilneh-

mer an Klinischen Studien (Probanden und Patienten) und für die Prüfärzte eine Haftpflichtversicherung abzuschließen. Der **Sponsor** entscheidet, wie die Studie durchgeführt wird: **offen, einfachblind** oder **doppelblind**, ob an **einer** Institution oder **multizentral**. Die Fallzahl und die Randomisierung werden ebenfalls vorgegeben. Der Sponsor muss standardisierte,

eingehende, schriftliche Verfahrensvorschriften, die **SOP's = Standard Operating Procedures**, für alle Aktivitäten, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung notwendig sind, zur Verfügung stellen.

Der Sponsor hat das Recht und die Möglichkeit, alle oder Teile seiner studienbezogenen Aufgaben extern an ein Auftragsforschungsinstitut zu vergeben. CRO's = Contract Research Organisations haben sich darauf spezialisiert, diese Dienstleistung anzubieten.

Aufgaben des Prüfers

Laut AMG ist der Prüfer ein zur selbstständigen Berufsausübung in Österreich berechtigter Arzt oder Zahnarzt, der für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortlich ist. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von einem Team vorgenommen, so ist der Prüfer der verantwortliche Leiter des Teams.

Weitere Forderungen an den Prüfarzt (Investigator) und seine Aufgaben sind im AMG §35 und durch die ICH-Guidelines ^(4+Glossar) festgelegt. Vor Beginn einer Studie muss dem Prüfarzt ein Votum der Ethikkommission vorliegen. Die Prüfartbroschüre (Investigator's Brochure) muss von ihm eingehend studiert werden. Sie beinhaltet alle relevanten Informationen über das Prüfpräparat. Der Prüfarzt muss die Ressourcen sicherstellen (u.a. Prüfungsteilnehmer und Personal) und die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer gewährleisten. Er ist für die

Einwilligung der Prüfungsteilnehmer nach vorheriger Aufklärung verantwortlich, dass alle erhobenen Daten lückenlos in den **Prüfbögen (Case Report Forms)** und in allen erforderlichen Berichten dokumentiert werden. Es liegt auch im Aufgabenbereich des Prüfers **Standard Operating Procedures (SOP's) = Arbeitsanweisungen** zu erstellen. **Schwere unerwünschte Ereignisse** (serious adverse events) müssen unverzüglich dem Sponsor, der Ethikkommission und dem BM für Gesundheit und Frauen gemeldet werden. Um auf die Aufgaben

vorbereitet zu sein und um den Forderungen des AMG Folge leisten zu können, gibt es in Österreich für Ärzte die Möglichkeit einen der **Prüfärztekurse** zu absolvieren. Diese werden von den Ärztekammern angeboten. Da die Aufgaben des Prüfers mit der Komplexität der Studien zugenommen hat, greifen Zentren, die viele Studien durchführen, vermehrt auf speziell geschultes Personal zurück. Analog zur Ausbildung zum Klinischen Prüfarzt wurde in Österreich vom Berufsverband der dipl. MTA die Ausbildung zum **Klinischen Studienadministrator (Site-Coordinator)** für Personen aus den Gesundheitsberufen geschaffen, an die der Prüfarzt Aufgaben delegieren kann. In einigen europäischen Ländern und USA werden diese Aufgaben an „Study-Nurses“ übertragen.

Aufgaben des Monitors

Laut AMG ist der Monitor eine Person, die vom Sponsor oder einem Auftragsforschungsinstitut angestellt oder beauftragt wird und für die Überwachung und den Bericht über den Fortgang der Studie und die Überprüfung der Daten verantwortlich ist.

Die Aufgaben des Monitors sind ebenfalls durch die ICH-Guidelines geregelt

() ICH-Guidelines: siehe Glossar*

Der Monitor ist für die laufende Qualitätskontrolle verantwortlich.

Darüber hinaus fungiert er/sie auch als „trouble-shooter“ und ist die Drehscheibe im Karussell der Durchführung Klinischer Studien.

Er startet und beendet die Studie und er muss sicherstellen, dass die Studie protokollgemäß verläuft.

Aufgaben des Inspektors

Im AMG und in den ICH-Guidelines ist vorgesehen, dass Studien im Auftrag der Behörde überprüft werden können.

Der Gesetzestext lautet: „Inspektion“ ist eine durch das Bundesministerium für Gesundheit und Frauen oder durch einen von ihm beauftragten Sachverständigen oder durch eine ausländische Gesundheitsbehörde durchgeführte Überprüfung von Unterlagen, Einrichtungen, Aufzeichnungen, Qualitäts-

sicherungssystemen und allen sonstigen Ressourcen, die nach Ansicht des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen oder einer ausländischen Gesundheitsbehörde im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen. Diese können sich in der Prüfstelle, in den Einrichtungen des Sponsors oder des

Auftragsforschungsinstituts oder in sonstigen Einrichtungen (z.B. in Labors, bei Ethikkommissionen), die nach Ansicht des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen zu inspizieren sind, befinden.

Den Inspektionen kommt eine entscheidende Bedeutung zu, da dadurch die **externe Qualitätssicherung** der Studien garantiert ist. Die Studien werden mittels Zufallsgenerator ausgewählt.

Durchführung von Studien

Eine Methode ist die **randomisierte, kontrollierte Studie = RCT** – randomised controlled trial. Die Studienmethodik kann offen, blind oder doppelblind sein. Der Goldstandard in der klinischen Forschung ist die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind immer prospektiv, die Zugehörigkeit zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe ist einem Zufallsverfahren (Randomisierung) überlassen.

Unter **Randomisierung** versteht man die Anwendung eines Zufallsergebnisse

liefernden Verfahrens. Der Begriff wird vor allem in der Statistik und der Pharmakologie verwendet.

So werden bei Untersuchungen zur Wirksamkeit von Arzneimitteln die einzelnen Probanden randomisiert, das heißt, per Zufall zwei alternativen Behandlungsmethoden zugeteilt. Damit werden Fehler, die sich bei nicht zufälliger Verteilung ergeben können, vermieden.

Soll zum Beispiel die Wirksamkeit eines Stoffes A gegenüber dem Stoff B bei einer Krankheit untersucht werden, so kann man

- den ersten Patienten mit A behandeln,

den zweiten Patienten mit B, den dritten wieder mit A und im Wechsel so fortfahren (nicht randomisierte Zuteilung).

- oder per statistischem Zufall bestimmen, welcher Patient das Präparat A bzw. B erhält (randomisierte Zuteilung).

Die randomisierte Zuteilung liefert verlässlichere Ergebnisse weil

1. eine (auch unbewusste) Befangenheit des Untersuchers bei der Einteilung ausgeschlossen werden kann und
2. bekannte und nicht bekannte Einflussfaktoren auf beide Gruppen möglichst gleich verteilt sind.

STUDIEN NACH DER ZULASSUNG

Ist das Arzneimittel von der Behörde zugelassen, können Phase IV Studien angeschlossen werden. Dafür eignen sich verschiedene Methodiken u.a.

- Anwendungsbeobachtungen
- Kohorten-Studien
- Fall-Kontroll Studien

Die **Anwendungsbeobachtung** ist im AMG §2a⁽³⁾ definiert:

„Anwendungsbeobachtung“ ist eine Untersuchung zugelassener Arzneispezialitäten an Patienten, sofern

1. die Arzneispezialität ausschließlich unter den in der Zulassung genannten Bedingungen verwendet wird,
2. die Anwendungsbeobachtung keine zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen notwendig macht,
3. die Anwendungsbeobachtung keine zusätzlichen Belastungen des Patienten mit sich bringt, und

4. die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt wird, sie der medizinischen Praxis entspricht und die Entscheidung zur Verordnung der Arzneispezialität klar von der Entscheidung getrennt ist, einen Patienten in die Anwendungsbeobachtung einzubeziehen.

Zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewendet.

Anwendungsbeobachtungen sollen die therapeutische Realität dokumentieren, sie sollen bisher nicht festgestellte Wirkungen und Nebenwirkungen aufdecken und Ergebnisse für das Arzneimittelmarketing liefern.

Kohortenstudie

Eine oder mehrere definierte Patientengruppen (eine Kohorte) wird über einen bestimmten Zeitraum beobachtet, um zu

untersuchen, wie viele Personen eine gewisse Erkrankung entwickeln.

Beispiel: Die Population einer ganzen Region wird beobachtet und das Vorliegen von Risikofaktoren (z.B. Hypercholesterinämie, Hypertonie) erfasst. Für Risikofaktoren kann dann eine mögliche Assoziation zu einem Outcome (z.B. Herzinfarkt) untersucht werden. Beispiele von Kohortenstudien sind die Framingham Study und die Nurses' Health Study I und II.⁽²⁾

Case-Control-Studie (Fall-Kontroll-Studie)

In Fall-Kontroll-Studien wird die Assoziation zwischen der Exposition mit einem möglichen schädigenden Agens und dem Vorliegen einer Erkrankung untersucht. Es werden Patienten identifiziert, die an einer bestimmten Erkrankung leiden („Cases“). Um die „Cases“ zu vergleichen,

werden Personen („Controls“) identifiziert, die den Patienten („Cases“) möglichst ähnlich sind (z.B. bezüglich Alter, Geschlecht, Blutdruck, Einnahme anderer Medikamente, Begleiterkrankungen usw.), die Erkrankung jedoch nicht aufweisen. Anschließend wird ermittelt, wie viele der „Cases“ und wie viele der „Controls“ der zu untersuchenden Noxe ausgesetzt waren.

Besteht eine positive Assoziation zwischen Exposition und Erkrankung, so ist der Anteil der Exponierten im Kollektiv der „Cases“ höher als im Kollektiv der „Controls“. Eine positive Assoziation in der Case-Control-Studie ist aber nicht unbedingt ein Beweis für eine kausale

Beziehung. Entscheidend für die Qualität einer Fall-Kontroll-Studie ist die Zusammensetzung und Vergleichbarkeit der Kontrollgruppe. Oft ist eine Case-Control-Studie die einzige mögliche Art, einen Zusammenhang zwischen einem Risikofaktor und dem daraus resultierenden Schaden nachzuweisen. Dies gilt vor allem dann, wenn die Krankheit entweder sehr selten auftritt oder die Zeit zwischen der Exposition (z.B. Asbest) und dem Auftreten der vermuteten Krankheit (Pleuramesotheliom) lange dauert. Beispiel: Es soll untersucht werden, ob eine Assoziation zwischen der koronaren Herzkrankheit und Rauchen besteht. Cases: Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Controls: Patienten ohne ko-

ronare Herzkrankheit. Es wird nun die Anzahl Raucher (Exposition) und Nichtraucher (keine Exposition) sowohl im Kollektiv der Erkrankten wie auch der Gesunden ermittelt. Eine positive Assoziation zwischen Rauchen und koronarer Herzkrankheit besteht, wenn der Anteil Raucher in der Gruppe der Cases höher war als in der Gruppe der Controls, z.B. 56% vs. 44%.⁽²⁾

Bei Fall-, Kontroll- und Kohortenstudien spricht man auch von **Beobachtungsstudien**, während RCTs (randomisierte kontrollierte Studien) unter experimentelle oder **Interventionsstudien** subsumiert werden (bei letzteren u.U. auch Studien mit anderen Zuteilungsverfahren als der Randomisierung).

Arzneimittelsicherheit

Um **Arzneimittelsicherheit** zu gewährleisten, werden überdies regelmäßige und aktualisierte Informationen vom Hersteller an die Zulassungsbehörden zur Beur-

teilung des Nutzen-Risiko-Potenzials geliefert. Sollte der behandelnde Arzt aber den Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) oder einen

Qualitätsmangel bezüglich eines Medikaments haben, so ist er nach § 75 (Überwachung des Arzneimittelgesetzes und der Meldepflicht-Verordnung) verpflichtet, dies unverzüglich dem Bundesministerium für Gesundheit und Frauen zu melden.

STATISTIK, BIOMETRIK

Eine wesentliche Aufgabe und Bedeutung im Rahmen aller Klinischen Studien kommt der Datenerhebung und Statistik zu. Dies beinhaltet u.a. die Entscheidung über die Art der Methodik, die Datenerfassung, den logischen Aufbau und die Codierung von „Case Report Forms“, Erstellen von Versuchsplänen für die Randomisierung einer Studie und die Auswertung der Ergebnisse. Hier müssen international gültige Standards eingehalten werden.

Die Komplexität der Klinischen Studien zeigt, dass es zur Interpretation von Studienergebnissen umfassender Kenntnisse und Erfahrung bedarf. Auch so genannte „Consensus Statements“ sind mit Vorsicht zu interpretieren, wenn sie sich hauptsächlich auf die Ergebnisse einer bestimmten Studie beziehen. Es sollte daher gefordert werden, dass auf jede Studie mit besonders guten positiven Ergebnissen weitere bestätigende Studien folgen, bevor konkrete Empfehlungen für Behandlungsstrategien in der täglichen Routinetherapie gegeben werden.

Glossar:

Studien können durchgeführt werden:

Offen: Arzt und Patient wissen, welche Therapie gegeben wird.

Einfachblind: Arzt weiß, welche Therapie gegeben wird.

Die Medikamentenpackungen müssen nicht identisch sein.

Doppelblind: weder Monitor, Arzt, noch Patient weiß, welche Therapie gegeben wird.

Alle Medikamentenpackungen sind vom Aussehen her ident.

Doppelblind verhindert die Befangenheit von Arzt und Patient.

Im Idealfall erfahren die Beteiligten erst nach Abschluss, welcher Patient welches Medikament erhalten hat. Notfälle - zum Beispiel schwere Nebenwirkungen - können jedoch bei einzelnen Probanden die verfrühte Aufdeckung der Zuordnung zu den Untersuchungsgruppen notwendig machen.

GCP = good clinical practice – Leitlinien für die Durchführung klinischer Studien

GLP = good laboratory practice – Leitlinien für Anforderungen an Labors und präklinische Studien

GMP = good manufacturing practice – Leitlinien zur Herstellung von Produkten

CRF = Case Report Form = Patienten Prüfbogen:

ist ein Dokument, das entsprechend dem Prüfplan Daten und andere Informationen über jeden einzelnen in die klinische Prüfung einbezogenen Prüfungsteilnehmer enthält ad **Ethikkommission**

Im § 41. des AMG ist die Zusammensetzung der **Ethikkommission** festgeschrieben:

- (1) Der Landeshauptmann hat hinsichtlich klinischer Prüfungen außerhalb von Krankenanstalten Sorge zu tragen, dass im Bereich seines Bundeslandes eine Ethikkommission zur Wahrnehmung der Aufgaben gemäß § 41a eingerichtet wird und alle notwendigen Maßnahmen ergriffen werden, um dieser Ethikkommission die Arbeit zu ermöglichen.

- (2) Die Ethikkommission hat sich aus Frauen und Männern zusammengesetzt und mindestens zu bestehen aus:
1. einem Arzt, der im Inland zur selbstständigen Berufsausübung berechtigt ist und nicht der Prüfer ist,
 2. einem Facharzt, in dessen Sonderfach die jeweilige klinische Prüfung fällt, oder gegebenenfalls einem Zahnarzt, und die nicht Prüfer sind,
 3. einem Vertreter des gehobenen Dienstes für Gesundheits- und Krankenpflege,
 4. einem Juristen,
 5. einem Pharmazeuten,
 6. einem Patientenvertreter,
 7. einem Vertreter einer repräsentativen Behindertenorganisation und
 8. einer weiteren, nicht unter die Z 1 bis 7 fallenden Person, die mit der Wahrnehmung seelsorgerischer Angelegenheiten betraut ist oder sonst über die entsprechende ethische Kompetenz verfügt.

Wer wen in die Ethikkommission beruft und wie lange die Berufungsperioden dauern, ist vom Gesetzgeber nicht vorgegeben.

ICH- Guidelines

Konkrete Richtlinien zur Erarbeitung klinischer Daten für Registrierungsunterlagen medizinischer Produkte wurden 1990 von der Europäischen Gemeinschaft formuliert und 1996/1997 international „harmonisiert“ (**ICH-GCP = International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Medical Products**). Diese Richtlinien/Leitlinien werden bei Studien der pharmazeutischen Industrie als verbindlich angesehen.

Klinische Prüfung

Im AMG wird unter §2a eine „**Klinische Prüfung**“ so definiert:

Eine klinische Prüfung ist eine systematische Untersuchung eines Arzneimittels an einem Prüfungsteilnehmer, die mit dem Ziel durchgeführt wird,

1. Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen
2. Nebenwirkungen von Prüfpräparaten festzustellen, oder
3. die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen.

Dies umfasst klinische Prüfungen, die in einer oder mehreren Prüfstellen in einem

oder mehreren Mitgliedstaaten der Europäischen Union durchgeführt werden. Keine klinische Prüfung ist die Anwendungsbeobachtung.

RCTs = randomised controlled trials, randomisierte, kontrollierte Studien
SOP's = Standard Operating Procedures

Sind laut AMG: standardisierte, eingehende, schriftliche Verfahrensvorschriften des Sponsors für alle Aktivitäten, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung notwendig sind. Generell sind SOP's schriftliche Arbeitsanleitungen.

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird jeweils nur die männliche Form der Bezeichnung von Personen verwendet. Damit ist aber immer sowohl die weibliche als auch die männliche Form gemeint.

Quellen:

- 1 <http://www.ethikkommissionen.at>
- 2 <http://www.evimed.ch/glossar>
- 3 Pharmig Daten und Fakten 2002/2. Arzneimittelforschung und Entwicklung
- 4 The ICH Guideline for Good Clinical Practice and the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, Copyright 1995-2002 by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)
- Kursunterlagen: Ausbildung zum/zur Klinischen StudienadministratorIn (Wien, Nov.2002)
- Österreichisches Arzneimittelgesetz, AMG (BGBl Nr185/1983 u.f.)
- H. Sauer, Grundlagen klinischer Studien sowie Probleme bei der Bewertung von Therapiestudien, Manual, Gastrointestinale Tumoren, 2001 by Tumorzentrum München
- <http://www.net-lexikon.de>

Klinische Studien - Pharmasponsoring

Werden ÄrztInnen und PatientInnen von den Marktanteilen der Pharmaindustrie beeinflusst?

Den Haag, im Juli 2001: Hans ter Steege, beschreibt in seinem Report:

„Marketing plans for medicinal products available on prescription only: the current situation“⁽¹⁾ im Auftrag des holländischen Gesundheitsministeriums, wie die pharmazeutische Industrie versucht, das Verschreibeverhalten von ÄrztInnen zu beeinflussen.

Ausgestattet mit einer staatsanwaltlichen Vollmacht konnte er 10 Firmen zur Herausgabe ihrer Marketingpläne für 28 verschreibungspflichtige Medikamente „überreden“. In einem Interview stellte er fest: „... in diesem Report konnten wir zeigen, wie der Marketingapparat der Pharmaindustrie den Ärzten kaum eine Chance lässt, unabhängig zu bleiben.“⁽²⁾

Hans ter Steege beschreibt in seiner Analyse, dass diese 10 Firmen in einem Jahr für das Marketing von 28 Medikamenten 72 Millionen Euro ausgegeben haben. Außerdem ging aus den Unterlagen der Firmen eindeutig hervor, dass die Industrie vor allem die sogenannten Phase IV Studien (Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung eines Arzneimittels) offen als reines Verkaufsinstrument ansehen. Nach den Reaktionen der Pharmafirmen auf den Report befragt, stellte er fest, dass es offiziell keinerlei Reaktionen der betroffenen Firmen gab, aber hinter den Kulissen versuchte man seine Ermittlungskompetenzen zu beschneiden.

Die Organisation „No Free Lunch“ ist eine Interessengemeinschaft von amerikanischen ÄrztInnen, Pharmazeuten und anderen Angehörigen von Gesundheitsberufen, die sich zum Ziel gesetzt haben, KollegInnen für das Thema zu sensibilisieren und wie sie ausdrücklich betonen: **„Our quarrel is not with the pharmaceutical industry, but with pharmaceutical industry promotion. The time has come to eliminate its influence from our practices.“**

Und genau dies ist der Punkt. Pharmaindustrie und Ärzte sind aufeinander angewiesen und haben prinzipiell ein gemeinsames Ziel, nämlich effektive Pharmakotherapie für die Patienten. Nur häufen sich immer mehr die Anzeichen, dass auch bei uns verstärkt auf

Take the CAGE:

Have you ever prescribed „Canaliculus forte?“ !
 Annoyed by people who complain about drug lunches and free gifts? !
 Is there a medication loGo on the pen you are using right now? !
 Do you drink your morning Eye-opener out of a „Lacuna mite“ coffee mug? !
 If you answered YES to 2 or more of the above, you may be drug company dependent. Don't despair! Click here for **HELP!**

Quelle: <http://www.nofreelunch.org>

die mannigfachen Verflechtungen, Abhängigkeiten und immer subtileren Marketingmethoden der Industrie aufmerksam gemacht werden sollte.

Zu den subtilsten Methoden des neuen Pharmamarketings gehören so genannte „Advertorials“, das sind Werbeeinschaltungen in Printmedien, die als redaktioneller Beitrag getarnt sind. Direkte Werbung an VerbraucherInnen für rezeptpflichtige Medikamente bzw. Wirkstoffe ist in Österreich, wie auch in vielen anderen europäischen Ländern, verboten. Dieses Verbot lässt sich ganz legal recht einfach umgehen: Man berichtet z.B. in einer Tageszeitung über eine Erkrankung, zitiert einen bekannten Mediziner zu der Erkrankung und versteckt im Text wird ausführlich über einen bestimmten, besonders innovativen Wirkstoff berichtet. Relativ klein und unscheinbar findet sich ober- oder unterhalb des Artikels das Wort „Werbung oder Promotion“. Im niederländischen Report sind 3,5% des Werbebudgets für diese und ähnliche Marketingmaßnahmen ausgewiesen.

Auch viele Webseiten und Projekte von Selbsthilfegruppen werden durch die Pharmaindustrie gesponsert. Die Industrie versucht auch so immer mehr direkt PatientInnen mit ihren Produkten zu erreichen. Aus diesem Grund hat die ARGE Selbsthilfe Österreich⁽³⁾ „Grundsätze zum Sponsoring von PatientInnenorganisationen“ der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für PatientInneninteressen auf ihrer Webseite veröffentlicht.

Ein weitaus größerer Teil des Werbeetats der Pharmaindustrie ist jedoch für uns Ärzte vorgesehen. 30% des Geldes fließen, laut holländischem Report, in die Unterstützung von Kongressen und Fortbildungsveranstaltungen. Diese gesponserten Veranstaltungen sind schon lange

ein sehr umstrittenes Thema. Im neuen deutschen Gesundheitsreformgesetz findet sich deshalb der Passus: „Die Fort- und Weiterbildung muss frei von wirtschaftlichen Interessen organisiert sein“. Die, die Kongresse veranstaltenden medizinischen Fachgesellschaften, Berufsgruppen oder Universitäten, benötigen jedoch dringend Mittel um überhaupt Fortbildungsveranstaltungen durchführen zu können. Aus diesem Grund schlägt z.B. die Deutsche Kassenärztliche Bundesvereinigung vor, einen gemeinsamen „Fortbildungspool“ zu gründen, in den dann die pharmazeutische Industrie einzahlt und somit die direkte Verflechtung zum einzelnen Veranstalter wegfällt. Bei der Pharmaindustrie stößt der Vorschlag zumindest nicht auf generelle Ablehnung. Sehr kritisch beurteilen viele ÄrztInnen aber auch die Verbindungen von wissenschaftlichen Gesellschaften zur Pharmaindustrie. Als prominentes Beispiel wäre hier die American Heart Association und ihre Beziehungen zur Firma Genetech zu nennen. Die American Heart Association gibt, wie viele dieser Organisationen, Leitlinien und Therapieempfehlungen heraus. Im März 2002 erschien im British Medical Journal ein Artikel von Jeanne Lenzer: Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the „brain attack“ campaign⁽⁴⁾, der folgendes aufdeckte: Die Amerikanische Heart Association hob das Präparat Alteplase (tPA) der Firma Genetech in ihren Therapieempfehlungen für Schlaganfälle von optional (class IIb) auf definitiv zur Therapie empfohlen (class I), nachdem die Firma die Gesellschaft mit insgesamt 11 Millionen Dollar in den letzten Jahren unterstützt hatte. tPA galt und gilt bezüglich seiner Wirksamkeit und Sicherheit unter Experten als umstritten. Nachdem die finanziellen Verbindungen bekannt wurden, nahm die American Heart Association ihre Empfehlungen zurück.

Um das Ausmaß und die Art der Verbindungen zwischen Autoren von Leitlinien und der Industrie zu quantifizieren, haben Wissenschaftler der Universität Toronto eine Übersichtsarbeit 2002 im JAMA veröffentlicht: Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry⁽⁵⁾. 192 Autoren von Leitlinien, die von amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften empfohlen werden, wurden entsprechende Fragebögen zugesandt. 100 Fragebögen konnten ausgewertet werden und die Ergebnisse sprechen für sich:

Von den 100 Leitlinienautoren, die für insgesamt 37 clinical practice guidelines verantwortlich waren, hatten 87% irgendeine Verbindung zu den Pharmafirmen deren Produkte für die Guidelines in Betracht gezogen wurden. 59% hatten mit der Firma Verbindungen, deren Medikamente in den Guidelines auch berücksichtigt wurden, und 96% dieser Autoren bestätigten Verbindungen zu diesen Firmen zu früheren Zeitpunkten.

58% aller Autoren bekamen finanzielle Unterstützung für ihre Forschungen und 38% waren Angestellte oder Consultants. Im Durchschnitt hatten die Autoren zu 10,5 verschiedenen Pharmafirmen nähere Kontakte. 55% der Autoren wiesen daraufhin, dass aber auch niemand systematisch nach diesen Verbindungen zur Industrie fragte, und nur in 2% der publizierten Versionen der Guidelines wurde auf diese Kontakte hingewiesen.

Einige Beispiele wer wen unterstützt: Die American Cancer Society wird unter anderem gesponsert von AstraZeneca, Johnson & Johnson, Bristol-Meyers Squibb, Eli Lilly.

Breast Cancer Awareness Month wird von AstraZeneca dem Hersteller von Nolvadex (Tamoxifen) unterstützt, und Eli Lilly, die Erzeugerfirma von Prozac stellte gemeinsam mit anderen 17 Herstellern von Psychopharmaka 11,72 Dollar der National Alliance of the Mentally Ill zur Verfügung⁽⁴⁾.

Auf Grund dieser Verflechtungen änderten einige renommierte medizinische Journals, wie z.B. The Lancet, the Journal of the American Medical Association (JAMA), das Canadian Medical Association Journal (CMAJ) und das New England Journal of Medicine (NEJM), ihre

Regeln. Diese Fachzeitschriften weigern sich Studien zu publizieren, in denen der Autor nicht ein Statement unterzeichnet, dass er vollständigen Zugang zu den Daten hatte, die volle Verantwortung der Studienleitung und die Entscheidung zu publizieren wahrnahm.

Gesponserte Wissenschaft ist keine schlechte Wissenschaft, aber die wissenschaftlichen Fragen, die beantwortet werden, reflektieren das Eigeninteresse des Sponsors.

Die Charta zur ärztlichen Berufsethik in der Schweiz⁽⁶⁾ enthält aus diesem Grund den Punkt 9:

„Verpflichtung zum angemessenen Verhalten bei Interessenkonflikten:

Ärzte und deren Organisationen haben viele Gelegenheiten, durch Erzielung privaten Gewinns oder persönlicher Vorteile ihre ethische Verantwortung zu kompromittieren. Solche Kompromittierungen sind besonders bedrohlich bei persönlicher oder institutioneller Verflechtung mit einer gewinnorientierten Industrie, seien es Medizingerätehersteller, Versicherungen oder die Pharmaindustrie.

Ärzte haben die Verpflichtung, Interessenkonflikte, die im Laufe ihres Berufslebens und sonstiger Aktivitäten auftreten, zu erkennen, diese gegenüber der Öffentlichkeit kundzutun und in angemessener Weise beizulegen.

Verbindungen zwischen der Industrie und ärztlichen Führungskräften (opinion leader) müssen bekanntgemacht werden, insbesondere wenn letztere die Kriterien für klinische Prüfungen und deren Publikationen festlegen, wenn sie

Editorials oder Leitlinien verfassen oder als Herausgeber wissenschaftlicher Zeitschriften fungieren“.

Auch die Vereinigung pharmazeutischer Unternehmen, Pharmig, hat einen österreichischen Verhaltenskodex für die wissenschaftliche Zusammenarbeit mit Ärzten und Werbung gegenüber Fachkreisen sowie Laien veröffentlicht⁽⁷⁾.

„Brauchen wir Pharmareferenten?“ Diese provokante Frage stellten sich die Kollegen der unabhängigen Zeitschrift „arzneitelegramm“ im Oktober 2003. Basierend auf vielen internationalen Studien der letzten 5 Jahre, die sich mit dem Thema beschäftigen, sprechen sie sich in diesem Artikel für die drastische Einschränkung oder sogar das generelle Unterbinden der Besuche von Pharmareferenten aus. Viele Mediziner glauben, dass ihr Verschreibeverhalten auf keinen Fall durch die Informationen der Pharmareferenten beeinflusst wird. Ein im JAMA veröffentlichtes Review von Ashley Wazana⁽⁸⁾ fasste die Ergebnisse aller in der Medline gelisteten Studien von 1994-2000, die sich mit dem Thema befassen, zusammen. Eines der Ergebnisse ist zum Beispiel, dass je mehr „Geschenke“ ein Arzt, eine Ärztin erhält, desto häufiger glauben diese KollegInnen, dass Pharmareferenten keinerlei Einfluss auf ihr Ordnungsverhalten haben.

Auch sind viele MedizinerInnen überzeugt, dass die Pharmaindustrie nicht wissen kann, welche Präparate er oder sie wirklich rezeptiert. Aber da gibt es zum Beispiel die Firma IMS⁽⁹⁾ die sich seit 50 Jahren darauf spezialisiert hat mit Branchenwissen die Marketing- und Vertriebsabteilungen der Pharmaindustrie

zu unterstützen. Da kann man z.B. die monatlichen Absätze des deutschen Pharmamarktes auf Basis der Verordnungen der Ärzte erhalten. Als Datenquelle gibt die Firma die über die Apothekenabrechnungszentren und Rezeptsammelstellen abgerechneten GKV (gesetzliche Krankenversicherungs)-Rezepte, sowie statistisch hochgerechneten Privatrezepte an.

Die Pharmaindustrie weiß sehr genau über die Effizienz ihrer Außendienstmitarbeiter Bescheid.

Eine konsequente Offenlegung jeglicher Unterstützung der Pharmaindustrie für alle im Gesundheitswesen Tätigen und Selbsthilfegruppen, und eine ehrliche Diskussion in aller Öffentlichkeit über die Verbindungen der Industrie zu medizinisch tätigen Personen würde sicherlich den schmalen Grat zwischen ehrlicher Unterstützung und gewinnorientierter Beeinflussung verbreitern.

Literatur:

1. Marketing plans for medicinal products available on prescription only: the current situation; H. ter Steege et al.; The Hague, July 2001, second revised edition; Englische Version (pdf-File): http://www.igz.nl/productie/bestanden/marketingrapport_in_engels_nieuwe_versie.pdf
2. <http://www.evibase.de>
3. <http://selbsthilfe-oesterreich.at>
4. Lenzler J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the „brain attack“ campaign. BMJ 2002;324:723- 729
5. Choudry NK.: Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. JAMA 2002;287(5):612- 7
6. Bauer W: Charta zur ärztlichen Berufsethik; Schweizerische Ärztezeitung / Bulletin des médecins suisses / Bollettino dei medici svizzeri 2003; 84(45):2347-2349
7. <http://www.pharmig.or.at>
8. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry, is a gift ever just a gift? JAMA 2000;283: 373-80.
9. <http://www.imshealth.de/>

www.kgkk.at

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Dr. Erich Trampitsch

Stellvertreter des leitenden Arztes