

# „Die Gesundheit meines Patienten soll oberstes Gebot meines Handelns sein“

(Deklaration von Helsinki)

Randomisierte Doppelblindstudien gelten seit einem halben Jahrhundert als der Goldstandard für die objektive Wirksamkeitsprüfung von Arzneimitteln. Solche (zwei- oder auch dreiarmligen) Untersuchungen können ein Verum

- mit der besten verfügbaren Behandlung,
- mit einem Placebo,
- mit keiner Therapie
- oder auch mit der „üblichen Behandlung“ vergleichen.

Gute, direkte Vergleichsstudien, z.B. zwischen zwei Rheumamitteln oder zwei Antihypertensiva der gleichen Wirkstoffgruppe („head to head“) sind in der Literatur Mangelware.

Die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen sind in der zuletzt 2008 revidierten Deklaration von Helsinki niedergelegt. Danach müssen Nutzen, Risiken und Wirksamkeit einer neuen Intervention *mit der gegenwärtig besten, wirksamen Behandlung verglichen* werden. Die Anwendung eines Placebos (oder keiner Therapie) ist nur unter folgenden Umständen erlaubt:

- Es existiert gegenwärtig keine wirksame Therapie.
- Falls (zum Nachweis der Wirksamkeit oder Sicherheit einer neuen Intervention) der Einsatz eines Placebos aus zwingenden und wissenschaftlich schlüssigen, methodischen Gründen nötig ist, dürfen die Patienten in der Placebogruppe nicht dem Risiko einer schweren oder irreversiblen Schädigung ausgesetzt werden.

Placebos galten lange als inerte Substanzen, deren Wirkung im Wesentlichen auf purer Suggestivkraft beruht. Heute weiß man, dass Placebos auch ohne Suggestion eine klinisch relevante Wirksamkeit haben können.

Seit mehr als zwei Dekaden streiten sich Wissenschaftler darüber, ob bei klinisch kontrollierten Studien Placebos auch dann eingesetzt werden dürfen, wenn eine wirksame Behandlung verfügbar ist. Die z.T. kniffligen methodischen Details dieser Kontroverse (die sich auch um die Frage dreht, was genau unter „wirksam“ verstanden wird und wie man zu dieser Schlussfolgerung gelangt) will ich Ihnen an dieser Stelle ersparen.

In die Debatte (die noch lange nicht beendet ist) haben sich jetzt drei klinische Pharmakologen vom Mailänder Mario Negri-Institut zu Wort gemeldet. Sie beklagen, dass Studien mit Placebokontrollen (statt Vergleichen mit etablierten Behandlungsprinzipien) nur den Herstellern nützen, die betroffenen Patienten aber schädigen würden und nehmen von vielen möglichen Beispielen die Therapie der Multiplen Sklerose unter die Lupe.

Patient/innen mit Multipler Sklerose sind zwar nicht gerade das tägliche Brot von Hausärzten (Prävalenz in europäischen Ländern immerhin ca. 150 pro 100.000 Personen), die entsprechenden Medikamente eignen sich aber gut für die nachfolgenden Vergleiche.



Der Ausgangspunkt der Analyse ist die Feststellung, dass – trotz gewisser Zweifel an der Nachhaltigkeit ihrer Wirkung – Beta-Interferone und Glatirameracetat die (placebokontrollierte) Standardtherapie gegen die schubförmig remittierende Multiple Sklerose sind. Stimmt man diesem Statement zu (und aus meiner Sicht gibt es keine stichhaltigen Gegenargumente),

müssten alle neuen Medikamente mit diesen etablierten Therapiestandards verglichen werden. Wurden sie aber nicht ...

Im Gegenteil: Fast alle klinischen Studien erfolgten mit Placebokontrolle und die Autoren zählen dabei eine eindrucksvolle – aber noch unvollständige – Liste von unterschiedlichen Arzneisubstanzen auf (Linomide, Dalfampridine, Dirucotide, Mitoxantron, Cladribin, Natalizumab, Fingolimod, Teriflunomide, Laquinimod). Eine Begründung, warum ein Placebo als jeweiliger Vergleichsarm gewählt wurde (oder ob z.B. eine Resistenz bzw. Intoleranz gegen die Standardmedikation besteht), fehlte in jedem einzelnen Fall.

Die Autoren berechnen, dass allein in den zehn größeren Studien 2.752 Patienten Placebo erhielten. Bei 2.405 Patienten, für die entsprechende Daten verfügbar waren, traten (auf das gesamte Jahr berechnet) 2.102 Schübe auf. Legt man die publizierten Daten zu Beta-Interferonen bzw. Glatirameracetat zugrunde, hätten 630 dieser Schübe verhindert werden können, wenn statt Placebo einer dieser beiden Arzneimittel gegeben worden wäre.

Die Wissenschaftler lassen keine Zweifel daran, wer dafür verantwortlich zu machen ist: Die von der pharmazeutischen Industrie bezahlten Zulassungsbehörden FDA (US Food and Drug Administration) und EMA (European Medicines Agency) sowie die zuständigen Ethikkommissionen. Und noch eine unangenehme Frage wird gestellt: Haben die den Patienten vorgelegten Aufklärungsprotokolle erwähnt, dass statt einer nachgewiesenen wirksamen Behandlung Placebo gegeben wird?

Bedient man sich der zurückhaltenden Formulierung der Autoren, bleibt die Feststellung: Klinische Studien sollten dem Wohl von Patienten dienen und nicht die Zulassung von Arzneimitteln erleichtern.

Sagt man es aber in der klaren Sprache, die jedermann versteht, gibt es für diese Abläufe eigentlich nur einen Begriff: SKANDAL!

Herzlich

Ihr

Michael M. Kochen