



AIDS-HILFE KÖLN

MED-INFO

Medizinische Informationen zu HIV und AIDS

Ausgabe 49

Juli 2004

Medikamenten- Studien

Medikamente gegen HIV und AIDS kamen so schnell auf den Markt wie bei keiner anderen Krankheit vorher. Der medizinische Fortschritt ermöglichte es, relativ schnell Ansatzpunkte für wirksame Medikamente zu finden. Die Durchführung zahlreicher Studien trug maßgeblich dazu bei, dass HIV-Medikamente bei uns relativ schnell verfügbar waren.

Diese Broschüre beschreibt die Entwicklung von Medikamenten von der ersten Idee bis zur Zulassung. Sie zeigt auch, welche Aspekte Patienten bedenken sollten, die an einer Medikamentenstudie teilnehmen möchten. Das betrifft zum Beispiel die Aufklärungspflicht, die Betreuung während der Studie und die rechtliche Absicherung.

Wie fing alles an?

Anfang der achtziger Jahre wurden HIV und AIDS zum ersten Mal diagnostiziert. Es gab zu diesem Zeitpunkt keine Medikamente, die Infektion führte rasch zur Erkrankung und auch zum Tod. Die Situation der Patienten war nahezu hoffnungslos.

Hinzu kam, dass überwiegend Menschen betroffen waren, die gesellschaftlich eine geringe Lobby hatten. Aus dieser Situation heraus gingen die AIDS-Aktivist*innen der ersten Stunde auf die Straße, um öffentlich intensivere Forschungen einzufordern. Sie trugen nicht unerheblich zu einer Verbesserung der Situation bei.

Einen ersten Hoffnungsschimmer vor dem Bild der allgemeinen Hilflosigkeit und Aussichtslosigkeit in der HIV-Therapie gab es 1985, als im Rahmen einer klinischen Studie der erste HIV-Patient Retrovir (AZT) erhielt. AZT ist das erste Medikament aus der Klasse der NRTI (nukleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitoren). Bereits in den 60er Jahren wurde AZT als Substanz gegen bestimmte Krebsformen entdeckt und hatte 1985 eine Wiedergeburt als antiretrovirales Medikament. Eine im darauffolgenden Jahr durchgeführte Therapiestudie mit AZT zeigte nur einen **vorübergehenden** Erfolg: Die Todesfälle nahmen ab und die Zahl der Menschen, bei de-

nen die Krankheit ausbrach, wurde geringer. Im März 1987 kam es mit großen Erwartungen zur Zulassung von AZT, dem ersten HIV-Medikament, durch die amerikanische Zulassungsbehörde.

Schon bald stellte sich aber heraus, dass dieses eine Medikament nicht ausreichte, um die Krankheit dauerhaft aufzuhalten. Sehr schnell stellten sich Resistenzen und erhebliche Nebenwirkungen ein.

In weiteren Studien kam es in den darauf folgenden Jahren zur klinischen Prüfung und schließlich auch Zulassung von weiteren Medikamenten aus der Gruppe der NRTI: Hivid (ddC), Videx (ddI) und Zerit (d4T). Sie alle wurden als Monotherapie verabreicht, das heißt, dass immer nur eines dieser Medikamente gegeben wurde. Trotz dieser ersten Fortschritte in der Therapie der HIV-Infektion basierte die Behandlung von Patienten mit HIV damals vor allem in der Therapie und Vorbeugung von opportunistischen Infektionen.

Ein erster Schritt in eine hoffnungsvollere Richtung war das Ergebnis einer 1995 veröffentlichten Studie, die zeigte, dass eine Kombinationstherapie mit zwei NRTI einer Monotherapie überlegen war.

Wann gelang der Durchbruch?

Einen Wendepunkt in der HIV-Therapie stellte das Jahr 1996 dar. Auf der Welt-AIDS-Konferenz in Vancouver wurde erstmals über eine deutliche Verminderung der Sterberaten unter einer Kombinationstherapie der NRTI mit einer neuartigen Klasse von Medikamenten berichtet, den sogenannten Protease-Inhibitoren (PI). Die positiven Ergebnisse führten daraufhin zur Zulassung der beiden PI Norvir (Ritonavir) und Crixivan (Indinavir) in den USA. Auch in der breiten klinischen Anwendung war der Erfolg der Kombinationstherapie unübersehbar. Sogar bei Patienten, die bereits an schweren AIDS-Erkrankungen litten, besserte sich der Allgemeinzustand drastisch.

Es breitete sich eine voreilige Euphorie aus. In den Medien wurde über die neuen „AIDS-

Cocktails“ berichtet. Dabei wurde zum Teil der Eindruck vermittelt, die Krankheit sei mit dieser Kombinationstherapie heilbar. Die Wirkungen wurden überschätzt, die Nebenwirkungen unterschätzt – sowohl von Wissenschaftlern als auch von den Medien. Damals war noch nicht klar, dass sich auch bei diesen Medikamenten nach einer gewissen Zeit der Einnahme Resistenzen bilden können. Für die Patienten bedeutete die neue Kombinationstherapie, jeden Tag mehrere Male genau um die gleiche Uhrzeit eine große Zahl von Tabletten schlucken zu müssen. Fast alle Patienten litten unter starken Nebenwirkungen.

Noch im selben Jahr wurde ein weiteres Medikament aus einer dritten Wirkstoffklasse, ein „NNRTI“ (nicht-nukleosidaler Reverse Transkrip-

tase-Inhibitor), eingeführt: Viramune (Nevirapin). Innerhalb kürzester Zeit wurden die Leistungen der neuen Kombinationstherapien sichtbar: HIV-Positive, die Zugang zur Kombinationstherapie hatten, erkrankten zwischen 1994 und 1998 zu 90 % weniger an AIDS. Dies war ein Erfolg, der

noch einige Jahre zuvor undenkbar war. Ohne intensive Forschungen und ohne bereitwillige Teilnahme an klinischen Studien der Betroffenen wäre die rasante Entwicklung der antiretroviralen Medikamente in diesem Maße sicherlich nicht möglich gewesen.

Wie kommt man von der Idee zur Umsetzung?

Klinische Studien sind wissenschaftliche Untersuchungen, die unter strengen Bedingungen bei Patienten oder gesunden Personen (Probanden) durchgeführt werden. Bevor ein Arzneimittel auf den Markt kommt, muss seine Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sichergestellt werden. Die durchschnittliche Entwicklungszeit eines Medikamentes beträgt etwa sieben bis zehn Jahre. Die Kosten für die Neuentwicklung schwanken zwischen etwa 100 und 400 Millionen Euro. Diese hohen Summen kommen durch die hohen Investitionen zustande, wie etwa das Risiko erfolgloser Projekte. Letztendlich wird von ca. 10000 untersuchten möglichen Wirkstoffen nur ein Arzneimittel auf den Markt gebracht.

In den pharmazeutischen Entwicklungslabors werden heute die Arzneimittel gegen HIV in aller Regel am Computer geplant. Anschließend wird der am Bildschirm entworfene Wirkstoff im Reagenzglas auf seine genauen Effekte und Wirkmechanismen hin geprüft. In einem weiteren

Schritt werden Tierversuche durchgeführt, die über die Wirkung des Stoffes in einem Lebewesen Aufschluss geben sollen. Des Weiteren muss an verschiedenen Tierarten die Aufnahme, Verstoffwechslung und Ausscheidung der Substanz untersucht werden. Bevor das Arzneimittel am Menschen angewendet werden kann, sind Untersuchungen von den möglichen schädlichen Wirkungen notwendig, die sich über eine bestimmte Zeit ausdehnen müssen. Die Ergebnisse der Versuche zur Pharmakologie (Wissenschaft von den Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Organismus) und Toxikologie (Lehre von den Giften) sind wichtige Einflussgrößen, um Nutzen und Risiko einer klinischen Studie vor deren Beginn abzuwägen. Zum Schutz des Patienten muss eine Arzneimittelstudie vorher durch eine unabhängige Ethikkommission begutachtet werden. Die Erprobung am Menschen muss bei der zuständigen Behörde gemeldet werden, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Was passiert in den verschiedenen Studienphasen?

Nachdem die Verträglichkeit des neuen Arzneimittels im Tierversuch gründlich überprüft und beurteilt worden ist, kommt das neue Arzneimittel zum ersten Mal am Menschen in der Phase I der klinischen Studie zum Einsatz.

In der **Phase-I-Studie** wird die Verträglichkeit, die Aufnahme sowie die Verwertung, Verteilung und die Ausscheidung des Wirkstoffes geprüft. Aussagen über die Wirksamkeit können in dieser Phase noch nicht getroffen werden.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die alle gesund sein müssen oder keine Krankheitszeichen haben dürfen, beträgt etwa 10 bis 30. Die Medikamenteneinnahme ist auf einen kurzen Zeitraum (10 bis 14 Tage) begrenzt. Dabei wird laufend das Allgemeinbefinden der Probanden erfragt. Zusätzlich sind in diesem Zeitabschnitt viele Untersuchungen nötig, z. B. des Blutes und des Urins. Da die Teilnehmer gesund sind oder keine Krankheitszeichen zeigen, haben sie selbst keinen unmittelbaren Nutzen von der Teilnahme an der

Phase I Studie. Sie tragen aber in großem Maße zur Erweiterung von medizinischen Erkenntnissen und wissenschaftlichem Fortschritt bei.

Wenn die erste Phase erfolgreich und ohne Komplikationen beendet und ausgewertet worden ist, erfolgt eine **Phase-II-Studie**. Erst in dieser Phase werden die Wirksamkeit, die optimale Dosierung, die Verträglichkeit sowie mögliche Begleiterkrankungen an etwa 500 bis 1000 erkrankten Personen geprüft. Diese müssen bestimmte Voraussetzungen - sogenannte Ein- und Ausschlusskriterien- erfüllen, um an dieser Studie teilnehmen zu dürfen (Bitte Beispiele einfügen).

Sind in der Phase II die geforderte Wirkung, eine ausreichende Sicherheit des Wirkstoffes und ein passender Dosisbereich gefunden worden,

kann das Arzneimittel in der **Phase III** an einer größeren Patientengruppe untersucht werden. Hier wird eine größere Anzahl von Patienten (1500 oder 5000 je nach Wirkstoff) über einen längeren Zeitraum behandelt und untersucht. In der Regel dauert der Untersuchungszeitraum zwischen sechs Wochen und einem Jahr. Weitere Ergebnisse über die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Nebenwirkungen werden erfasst. Erst nach Beendigung der Phase-III-Studie und einer ausführlichen Beurteilung der Ergebnisse kann die Zulassung für das Medikament beantragt werden.

Nach der Zulassung werden in **Phase-IV-Studien** u. a. weitere Informationen zur Verträglichkeit und zur therapeutischen Wirkkraft gewonnen.

	Ziel	Methode
Grundlagenforschung	Wirkstoff	Design von Wirkstoffen am Computer
Vorklinische Entwicklung	Wirkmechanismus	Versuche im Reagenzglas Tierversuche
Toxikologie (Giftigkeit)	Akute und chronische Toxikologie	Langzeit-Tierversuche
Phase I	Pharmakologie, Verträglichkeit	20 bis 50 Probanden 1 bis 7 Tage
Phase II	Wirkung, Verträglichkeit Dosisfindungen	100 bis 500 Patienten 7 Tage bis 6 Wochen Doppelblindstudien (s.u.)
Phase III	Wirksamkeit, Verträglichkeit	1500 bis 5000 Patienten 6 Wochen bis 1 Jahr Doppelblindstudien
Phase IV	Langzeitverträglichkeit, therapeutische Effizienz	2000 bis 10000 Patienten Monate bis Jahre Doppelblindstudien

Tab. 1 Zusammenfassung zur Entwicklung eines neuen Arzneimittelstoffes.

Welche Arten von Studien gibt es?

In Abhängigkeit von der Fragestellung werden verschiedene Arten von Studien nach strengen wissenschaftlichen Regeln durchgeführt. In der Regel handelt es sich um **kontrollierte klinische Studien**. Hierbei werden zwei Patientengruppen nach bestimmten Auswahlkriterien gebildet. Die objektive Beurteilung der Wirkung und der Sicherheit des zu prüfenden Medikamentes erfolgt durch den Vergleich mit einem **Scheinmedikament** (Placebo). Dabei erhält die Versuchsgruppe das zu prüfende Medikament, während die Kontrollgruppe ein Scheinmedikament bekommt. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes erhalten die Teilnehmer aus den verschiedenen Gruppen Präparate, die sich vom Aussehen und vom Geschmack her nicht unterscheiden. Um systematische Fehler und eventuelle Störfaktoren zu vermeiden, werden die Studienteilnehmer der einen oder anderen Gruppe nach dem Zufallsprinzip zugewiesen. Man spricht dabei von einer **Randomisierung** (englisch random: Zufall) oder einer **randomisierten klinischen Studie**. Um zudem eine objektive und unvoreingenommene Beurteilung von Arzneimitteln zu gewährleisten, sollen klinische Untersuchungen immer, soweit es geht, „verblindet“ durchgeführt werden. Bei **einfachblinden Studien** ist der Arzt, jedoch nicht der Patient informiert. Wissen weder der behandelnde Arzt noch der Patient, ob eine Scheinmedikament oder die zu testende Wirksubstanz verabreicht wird, nennt man dies eine **doppelblinde Studie**. Bei **offenen Studien** wissen alle Beteiligten, welche Therapie eingesetzt wird. Heutzutage ist jedoch die „Verblindung“ aller beteiligten Personen Standard. Wenn es im Notfall - aus welchem Grund auch immer -

forderlich wird, die aktuelle Therapie zu kennen, kann die Zuordnung zur jeweiligen Gruppe durch Öffnen von versiegelten Notfallumschlägen leicht festgestellt werden. Nach Beendigung des Untersuchungszeitraumes wird schließlich ermittelt, wie viele Patienten in welcher Art und Weise auf die Behandlung angesprochen haben. Die Ergebnisse beider Gruppen werden miteinander verglichen, ausgewertet und veröffentlicht.

Neben klinischen Studien gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Studien, die für unterschiedliche Fragestellungen mehr oder weniger geeignet sind. Im Folgenden sollen kurz verschiedene Studientypen vorgestellt werden. Grundsätzlich gibt es rückblickende (retrospektive) und vorausschauende (prospektive) Untersuchungen. Bei einer **Längsschnitterhebung** wird z.B. der Patient über einen längeren Zeitraum mehrfach hintereinander untersucht. Dadurch wird der Krankheitsverlauf in den verschiedenen Stadien festgehalten. Eine **Querschnittsuntersuchung** erfasst verschiedene Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt. Unter einer **Follow-up-Untersuchung** versteht man eine gründliche Nachuntersuchung. Hier sollen z.B. die Spätfolgen einer Therapie oder Operation untersucht werden.

Grundsätzlich dürfen Medikamente nur für die therapeutischen Bereiche angewendet werden, für die sie zugelassen worden sind. Gelegentlich kann sich nach der Zulassung eines Medikaments jedoch herausstellen, dass es auch gegen andere Krankheiten wirksam ist, so dass eventuell die Anwendung auf andere Erkrankungen ausgedehnt werden kann. Man spricht dann von **Off Label**.

Ist geschlechtsspezifische AIDS-Forschung notwendig?

Frauen sind in der AIDS-Forschung – wie auch in anderen medizinischen Bereichen – unterrepräsentiert. Studien mit einem überwiegenden Männeranteil liefern Erkenntnisse, aus denen Behandlungsstrategien für beide Geschlechter ab-

geleitet werden. Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten werden dann erst in der klinischen Praxis deutlich, z.B. wenn unvorhergesehene Nebenwirkungen auftreten.

Vor allem Studien aus den USA weisen zunehmend auf geschlechtsspezifische Unterschiede u.a. in folgenden Bereichen hin: Transmission (Übertragung des Virus von der Mutter auf das Kind), Krankheitsverlauf, Nebenwirkungen, Pharmakokinetik, hormonelles System und psychosoziale Aspekte. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Länder ist aber nur eingeschränkt möglich. Kulturelle und ethnische Hintergründe, soziale Bedingungen und medizinisch-psychosoziale Versorgungssysteme sind dafür zu unterschiedlich.

Seit Jahren fordern Ärzte und Ärztinnen sowie Therapieaktivistinnen weltweit, dass bei der Entwicklung von HIV-Medikamenten und Behandlungsstrategien die Unterschiede zwischen Männern und Frauen stärker berücksichtigt werden. Eine große Übersichtsstudie zeigte: 2002 erreichte der Anteil von Frauen in klinischen Studien in Europa nur in Ausnahmefällen mehr als 15%; selbst bei höheren Anteilen wurden Geschlechtsunterschiede oft gar nicht erst ausgewertet. In den letzten beiden Jahren nimmt die Zahl der Studien langsam zu, die geschlechtsspezifische Unterschiede berücksichtigen, ist aber nach wie vor unzureichend.

Wodurch können die Unterschiede in der Wirksamkeit von Medikamenten und das Auftreten von Nebenwirkungen erklärt werden? Wir müssen hier zwischen biologischen und sozialen "Geschlechtsunterschieden" trennen. Im Englischen werden dafür die Begriffe "sex" und "gender" verwendet. "Sex" bezeichnet das biologische, "gender" das soziale Geschlecht, das z.B. durch gesellschaftliche Einflüsse, Erziehung und Rollenvorgaben bestimmt wird. Auch im Deutschen bürgert sich der Begriff "gender" zunehmend ein.

Folgende biologische Aspekte können die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten beeinflussen: Frauen haben im Durchschnitt ein geringeres Körpergewicht, aber einen höheren Körperfettanteil als Männer. Diese Faktoren beeinflussen ebenso wie die Geschlechtshormone die Verstoffwechslung von Wirkstoffen im Körper. Zu hohe Wirkstoffspiegel im Blut können unter anderem zu einem erhöhten Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen führen. Bei einer Reihe von antiretroviralen Substanzen hat sich dieser Effekt gezeigt.

Unter „gender“-Aspekte fallen viele Faktoren, die Compliance und damit auch die Effektivität einer Therapie beeinflussen. Compliance meint die Bereitschaft und die Fähigkeit eines Patienten zur Mitarbeit bei therapeutischen Maßnahmen. Der Zugang zur medizinischen Versorgung und die Bereitschaft, sich um die eigene Gesundheit zu kümmern, werden durch gesellschaftliche Rollenvorgaben beeinflusst. Frauen neigen z.B. sehr viel eher dazu, die Versorgung ihrer Familienangehörigen vor die Sorge um ihre eigene Gesundheit zu stellen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede gehen nicht immer zu Lasten der Frauen: Es liegen einige Studien vor, in denen Frauen besser auf verschiedene HIV-Medikamente ansprechen. Bei gleichem Zugang zu medizinischer Versorgung und HIV-Therapie erkranken Frauen nicht schneller an AIDS als Männer. Deutliche Unterschiede bestehen allerdings bei der Viruslast und den CD4-Zellen: Frauen weisen in vergleichbaren Stadien der HIV-Infektion eine niedrigere Viruslast und eine höhere CD4-Zellzahl auf als Männer. Noch gibt es aber nicht genügend Daten, um daraus eine Änderung der Therapieempfehlungen abzuleiten.

Folgende Forderungen an die zukünftige AIDS-Forschung lassen sich ableiten: Sowohl frauenspezifische als auch geschlechtsspezifische Forschung ist notwendig. Frauen müssen in Studien in einem statistisch so bemessenen Anteil aufgenommen werden, dass zuverlässige Aussagen ermöglicht werden. Frauen benötigen häufig Unterstützung (z.B. Kinderbetreuung), um an Studien teilnehmen zu können, und sie stellen oft hohe Ansprüche an Transparenz und Sinnhaftigkeit von Forschung. Erfahrungen zeigen: Wird dies berücksichtigt, nehmen Frauen bereitwilliger an Studien teil.

Wie prüft man Arzneimittel in der Schwangerschaft?

Die Prüfung von Arzneimitteln für schwangere Frauen ist äußerst schwierig, da fast alle Arzneistoffe die Plazenta durchqueren. Es fehlen häufig selbst bei lange gebräuchlichen und bei fast allen neu entwickelten Arzneimitteln sichere Daten über etwaige schädliche Wirkungen.

Der Grundsatz, Arzneimittel während der Schwangerschaft insbesondere während der Frühphase möglichst zu vermeiden, lässt sich nicht immer einhalten. Auch Arzneimittel, für die bisher nur im Tierversuch, nicht aber beim Menschen fruchtschädigende Effekte beobachtet wurden, sollten bei Schwangeren nicht eingesetzt werden.

Wie sehen Studienverläufe in der Praxis konkret aus?

Für die Studiendurchführung an einem Zentrum müssen alle vorab beschriebenen rechtlichen Voraussetzungen erfüllt sein. Das Studienzentrum kann eine Arztpraxis, eine Klinik oder eine Firma sein, die sich auf die Durchführung von klinischen Prüfungen spezialisiert hat. Das Zentrum muss speziell für die Durchführung klinischer Studien geschultes Personal zur Verfügung haben. Das sind Prüfärzte (Ärzte, die Erfahrung in der Durchführung von Studien haben) und Studienkoordinatoren oder -assistenten (medizinisches Personal mit einer zusätzliche Qualifikation). Da es verschiedene Phasen von klinischen Prüfungen gibt, sind auch die Ein- und Ausschlusskriterien unterschiedlich, die in dem jeweiligen Studienprotokoll festgelegt sind.

Im Folgenden wird anhand einer von der pharmazeutischen Industrie in Auftrag gegebenen Phase-II-Studie der praktische Ablauf einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum für HIV beschrieben. Zur Erinnerung: In der Phase II kommt es zu ersten Anwendungen bei ca. 100 bis 500 Patienten. Es wird die Wirksamkeit und die relative Unbedenklichkeit bei Patienten getestet und die richtige Dosierung des Medikamentes gesucht.

Wie findet ein Prüfzentrum Studienteilnehmer?

In der Regel sind es Patienten, die dort wegen ihrer Krankheit behandelt werden und regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen erscheinen. Auch können andere Ärzte und Kliniken Patienten in

das Zentrum schicken und überprüfen lassen, ob eine Teilnahme möglich ist. Der Arzt sucht die Patienten anhand der Krankenakten oder den von den anderen Ärzten mitgegebenen Informationen aus und informiert sie ausführlich über diese Studie. Dazu dient die Patienteninformation, in der der Ablauf der Studie beschrieben ist. Bevor sich jemand bereit erklärt, an einer Studie teilzunehmen, muss er genug Zeit gehabt haben, diese Information zu lesen und alle noch offenen Fragen mit seinem Arzt zu besprechen. Die freiwillige Teilnahme wird dann durch die eigenhändige Unterschrift des Patienten in der Einverständniserklärung bestätigt.

Welche Untersuchungen werden durchgeführt?

Nach der Einverständniserklärung wird der Patient zuerst untersucht, damit der Arzt weiß, ob alle Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studie erfüllt sind. Einschlusskriterien dienen zur Bestätigung der Diagnose. Ausschlusskriterien sind notwendig um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten.

Diese Erstuntersuchung nennt man Screeninguntersuchung. Dazu gehören eine körperliche Untersuchung, verschiedene Blutuntersuchungen, z.B. die Bestimmung der Viruslast, der Helferzellen, des Blutbildes, der Leberwerte, und in einigen Fällen auch ein Resistenztest und ein EKG. Es können 14 bis 28 Tage vergehen, bis alle Ergebnisse vorliegen.

Wie verläuft die konkrete Studie?

Sind alle Ergebnisse zufrieden stellend, benachrichtigt das Studienpersonal den Patienten und vereinbart einen Termin zum Start der Studie. Dieser Termin wird Tag 1 oder Baseline genannt. An diesem Tag findet erneut eine Untersuchung mit Blutabnahme statt.

Da alle Studien so geplant sind, dass es verschiedene Gruppen gibt, die miteinander verglichen werden, erfolgt an diesem Tag auch die Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe. In der Fachsprache wird dieser Vorgang Randomisierung genannt und bedeutet „eine zufällige Zuordnung von Patienten in eine Behandlungsgruppe“. Der Arzt wird dem Patienten die durch die Randomisierung zugeeilte neue Therapie erklären. Das Studienmedikament (entweder das zu erprobende Medikament oder das Vergleichsmedikament) wird dem Studienteilnehmer aushändig. Die Vorschriften für die Aufbewahrung des Medikamentes werden erklärt und der Patient wird nochmals auf alle bis dahin bekannten Nebenwirkungen aufmerksam gemacht. Der Studienkoordinator hat in der Zwischenzeit einen Terminplan ausgearbeitet, an dem der Patient ablesen kann, wann und in welchem Abstand er zu den Studienterminen kom-

men muss. Die Terminvorgaben sind im Protokoll festgelegt und müssen eingehalten werden.

Die Gründe dafür sind:

- Schutz und Sicherheit des Patienten werden durch die regelmäßigen Untersuchungen gewährleistet.
- Die Wirksamkeit der Therapie muss festgestellt werden. Unter Umständen ist eine Verbesserung der Behandlung notwendig.
- Alle Informationen über eventuell auftretende Nebenwirkungen müssen vom Arzt dokumentiert werden.
- Die Ausgabe der Studienmedikation erfolgt nur zu den Studienterminen
- Für den Sponsor muss die Studie lückenlos dokumentiert werden.

Welche Kontrolluntersuchungen werden durchgeführt?

Zu jedem Studienbesuch sind bestimmte Untersuchungen vorgeschrieben. Der Arzt wird den Patienten auch nach allen gesundheitlichen Veränderungen und Auffälligkeiten befragen, die zwischen den einzelnen Terminen aufgetreten sind. Auch der Patient sollte alle Fragen mit sei-

Was macht die Ethik-Kommission?

Eine Ethik-Kommission besteht aus Medizinern, einem Theologen, einem Rechtswissenschaftler und einem medizinischen Laien. Sie ist von anderen Vereinigungen unabhängig und existiert an allen Universitätskliniken und Landesärztekammern. Sie diskutiert, überprüft und gibt schließlich Empfehlungen zu schwierigen moralischen Fragen wie z.B. Schwangerschaftsabbruch, zu der medizinischen Forschung oder auch zur klinischen Medikamentenforschung. Die Empfehlungen müssen die Grundrechte auf körperliche Unversehrtheit und auf Selbstbestimmung des Menschen gewährleisten. Des Weiteren prüft die Ethik-Kommission das Risiko für die Einzelperson und die voraussichtliche Bedeutung des Medikamentes für die Heilkunde.

Sie kontrolliert z.B. den Prüfplan, die Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die Beschreibung besonderer Rekrutierungsverfahren, die Fachinformation, eventuell geplante Zahlungen an Patienten, den Lebenslauf des Prüfarztes und eventuell vorliegende Entscheidungen anderer Ethik-Kommissionen. Nach dem Arzneimittelgesetz darf bei Menschen eine klinische Arzneimittelprüfung grundsätzlich nur begonnen werden, wenn zuvor eine öffentlich rechtliche Ethik Kommission zugestimmt hat. Kasten: Wo kann ich mich über Studien informieren?

Zur Zeit gibt es in Deutschland kein zentrales Studienregister. Wer sich zu aktuellen Studien informieren möchte, muss sich an die großen Studienzentren wenden (häufig sind es die Universitätskliniken). Aber auch viele HIV-Schwerpunktärzte sind über laufende Studien gut informiert.

nem Arzt besprechen. Bei Nebenwirkungen sollte umgehend der Studienarzt oder das betreuende Studienzentrum benachrichtigt werden. Für die Zeiten außerhalb der Sprechstunde, die Nacht und die Wochenenden gibt es an den meisten Zentren eine Notfalltelefonnummer, die immer von einem Arzt besetzt ist.

Wie lange dauert eine Studie?

Die Dauer der Studie ist abhängig von der im Studienprotokoll festgelegten Zeit. Im Durchschnitt sind es 48 Wochen. Falls der Studienteilnehmer das zu erprobende Medikament erhalten hat und dieses auch eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt hat, wird dem Patienten nach Beendigung dieser Studie in einer Anschlussstudie die Möglichkeit gegeben, die Behandlung fortzuführen.

Falls der Patient das Vergleichsmedikament (ein schon in der Apotheke erhältliches Medikament) erhalten hat, ist die Teilnahme mit einem Abschlussbesuch beendet. Der Arzt wird in diesem Fall für die Fortführung der Therapie ein Rezept ausstellen.

Es kann auch sein, dass der Patient die Studie im Verlauf abbrechen muss. Gründe dafür können sein:

- Der Studienteilnehmer verträgt das Medikament nicht, egal ob er das Studien- oder Kontrollmedikament erhalten hat.
- Die erhoffte Wirksamkeit konnte nicht festgestellt werden.
- Der Sponsor musste die Studie abbrechen.

Der Patient kann aber auch selbst jederzeit sein Einverständnis zur Studienteilnahme zurückziehen, auch ohne Angabe von Gründen. In allen Fällen wird der Arzt gemeinsam mit dem Probanden einen anderen Behandlungsplan erstellen.

Welchen Kontrollen unterliegen die Studienzentren?

Während der gesamten Studiendauer wird kontrolliert, ob das Studienzentrum die ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen (Leitlinien zur Guten Klinischen Prüfungen, Deklaration von Helsinki, Deutsche Arzneimittelgesetz, Verfahrensordnung der zuständigen Ethikkommission) einhält, die bei klinischen Prüfungen erforderlich sind. Das geschieht unter Wahrung des Datenschutzgesetzes durch Mitarbeiter des Sponsors und die zuständigen Überwachungsbehörden.

Welche Besonderheiten gibt es bei der Entwicklung von HIV- Medikamenten?

Im Vergleich zu anderen Medikamenten gibt es in der Entwicklung von HIV-Medikamenten keinen grundsätzlichen Unterschied. Allerdings wird aus ethischen Gründen auf Studien mit Scheinmedikamenten (Placebos) verzichtet.

Des Weiteren gibt es durch die europäische Zulassungsbehörde EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) die Möglichkeit des beschleunigten Zulassungsverfahrens. Es kann durchgeführt werden, wenn alle folgenden Kriterien zutreffen: Es handelt sich um eine schwerwiegende Erkrankung wie z.B. AIDS, es gibt z.Z. keine alternative Therapiemöglichkeiten und die bisherigen Daten aus den Zulassungsstu-

dien weisen außerordentlich gute Ergebnisse auf. Des Weiteren kann auf offiziellem Wege im Rahmen eines **Expanded Access Programms** (EAP, oder auch Early Access Programm, manchmal auch Compassionate Use Programm genannt) bestimmten Patienten die Möglichkeit gegeben werden, ein Arzneimittel zu erhalten, das noch nicht zugelassen ist. Dieses Medikament steht jedoch kurz vor seiner Zulassung. So können Patienten weiter behandelt werden, die sonst über keine anderen Therapiemöglichkeiten mehr verfügen. Eine weitere Möglichkeit, ein bestimmtes Medikament zu erhalten, das in Europa noch nicht zugelassen ist, besteht darin, dieses auf Einzelverschreibung z.B. aus den USA zu importieren.

Wie bekomme ich Medikamente aus dem Ausland?

Nicht selten gibt es Situationen, in denen Patienten dringend eine neue Therapie benötigen und ein entsprechendes neues Medikament in Deutschland noch nicht zugelassen ist, aber z.B. schon in den USA. Meistens wird die Zulassung gerade beantragt. Heutzutage hat jede Apotheke die Möglichkeit, Arzneimittel aus dem Ausland zu importieren, wenn eine gültige ärztliche Verschreibung (Rezept) vorliegt. So können Patienten, die dieses Medikament dringend benötigen, schon behandelt werden, bevor das Medikament im eigenen Land zugelassen ist. Patienten, die diese Medikamente erstmalig bekommen haben sollten folgendes beachten: Da weder die Apotheken noch die Großhändler diese Medikamente auf Vorrat halten dürfen, kann eine Nachbestellung bis zu 14 Tagen dauern!

Wer ist für die Zulassung von HIV-Medikamenten zuständig?

Für die Zulassung von Medikamenten ist in Europa die EMA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) und in den USA die FDA (Food and Drug Administration) verantwortlich. Zwischen diesen beiden Institutionen gibt es keinen grundsätzlichen Unterschied. Während des Zulassungsverfahrens werden die Qualität, die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels streng überprüft. Des Weiteren werden die Anforderungen an das Arzneimittel, die Kennzeichnungspflichten, die Packungsbeilage sowie

die Fachinformation festgelegt. An der Prüfung der eingereichten Unterlagen sind die Wissenschaftler des deutschen BfArM (Bundeszentrale für Arzneimittel) ebenso wie die der anderen Zulassungsbehörden der Mitgliedsstaaten der Europäischen Union beteiligt. In der Zulassung der HIV-Medikamente gibt es keinen wesentlichen Unterschied zu anderen Medikamenten.

Ist der Studienteilnehmer bei klinischen Studien geschützt?

Der Schutz des Patienten wird durch zahlreiche Gesetze und Vorschriften sichergestellt, die von allen Beteiligten jederzeit streng befolgt werden müssen. Die wichtigsten Bestimmungen sind das Arzneimittelgesetz, die GCP-Richtlinien (Good Clinical Practice, Standards für gute klinische Praxis) und die Empfehlungen des Weltärztebundes von Helsinki (Deklaration von Helsinki).

In den Richtlinien der GCP werden ausführlich die Definitionen und Pflichten von Ethik-Kommission, Prüfärzten und Sponsoren beschrieben. Auch eine Anleitung für den Aufbau eines Prüfplans, der korrekten Dokumentation, der Aufklärung und Einwilligung sowie der Aufbewahrung von Daten werden gegeben. In der Deklaration von Helsinki werden arztethische Leitgedanken und Empfehlungen des Weltärztebundes aus dem Jahr 1964 aufgeführt. Auch hier stehen die

Rechte des Individuums bei der Durchführung von wissenschaftlichen Versuchen am Menschen im Vordergrund.

Für gesundheitliche Schäden bei einer klinischen Prüfung, die im zeitlichen oder sachlichen Zusammenhang mit der Studie stehen, haftet der Urheber der Studie, d.h. das Pharmaunternehmen oder die Universität. Es muss eine Versicherung mit einer Mindestversicherungssumme von einer Million Euro für den Todesfall oder die dauernde Erwerbsunfähigkeit abgeschlossen sein. Abgedeckt sind damit Schäden durch die Wirkung des Medikaments und Schäden durch Behandlungsmethoden im Rahmen der Studie.

Die Versicherungsbedingungen müssen jedoch wie bei allen Versicherungen sorgfältig beachtet werden.

Welche Aufklärungspflichten haben die Pharmafirmen?

Das Arzneimittelgesetz muss bei der Durchführung von klinischen Prüfungen zwingend beachtet werden. Es fordert neben vielen anderen Pflichten eine genaue Aufklärung der Studienteilnehmer durch die Pharmafirmen. Das geschieht in der Regel direkt in den Studienzentren. Voraussetzung für die Studienteilnahme ist die schriftliche Einwilligung des Patienten. Der Patient muss zuvor umfassend über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt werden. Auch die Behandlung, die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen während der Studie oder die Alternativen außerhalb der Stu-

die werden erläutert. Über die möglichen Risiken, die Versicherungen während der Studie aber auch über die Vorteile wird ebenfalls informiert.

Die Aufklärung erfolgt in der Regel mit Hilfe eines mehrseitigen Formulars, das zuvor sorgfältig von der Ethik-Kommission geprüft wurde. Mit der Einwilligung erlaubt der Patient auch die Aufzeichnung und anonyme Weitergabe von Krankheitsdaten. Diese Einwilligung kann der Studienpatient jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Welche Vorteile bringen Studien für den Patienten?

Während einer klinischen Studie ist für den Patienten eine umfangreiche medizinische Betreuung gewährleistet. In kurzen und regelmäßigen Zeitabständen werden umfassende und genaue ärztliche Untersuchungen durchgeführt. Dies liegt daran, dass der Prüfarzt jede Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten feststellen muss, um die Wirkungen bzw. unerwünschten Nebenwirkungen des Medikamentes zu erkennen. Der Prüfarzt muss bei jeder Untersuchung den Patienten befragen, welche Erfahrungen er mit dem Studienmedikament macht. Daher bringt er viel Zeit für Gespräche und Fragen mit.

Manchmal ist eine Studienteilnahme auch die einzige Chance, eine wirksame Therapie zu erhalten. Dies trifft vor allem für Patienten zu, die multiple Resistenzen aufweisen. Hier stehen oft keine wirksamen HIV-Medikamente mehr zur Verfügung. Dann kann die Teilnahme an einer Studie eine Chance sein.

Infolgedessen werden Teilnehmer an einer klinischen Studie engmaschig betreut und nach dem neuesten medizinischen Wissensstand therapiert.

Vor allem auf dem Gebiet der HIV-Forschung haben klinische Studien dazu beigetragen, dass neue Medikamente rasch entwickelt werden konnten. Daher wurden z.B. relativ rasch nach der Entdeckung von HIV Medikamenten zum Nutzen des Patienten eingesetzt - eine Entwicklung, wie es sie bei keiner anderen Krankheit vorher gab. Aufgrund der vielfältigen Probleme, die mit der HIV-Infektion zusammenhängen, ist es dennoch unbedingt notwendig, dass weitere verbesserte Medikamente in klinischen Studien geprüft werden. Auf längere Sicht betrachtet, kommen die Erfahrungen und Erkenntnisse, die durch eine klinische Studie erworben werden, der allgemeinen und somit auch der eigenen Gesundheitsversorgung zugute.

IMPRESSUM:

MED-INFO, Medizinische Informationen zu HIV und AIDS

herausgegeben von der

AIDS-Hilfe Köln e.V.

Beethovenstraße 1

Tel.: 0221/ 20 20 30

in Zusammenarbeit mit der

Deutschen AIDS-Hilfe Berlin e.V.

Text:

Dr. Clara Lehmann, Uniklinik Köln

Co-Autorinnen: Ellen Rund und Gisela Kremer, Uniklinik Köln

(„Wie sehen Studienverläufe in der Praxis konkret aus?“)

Ulrike Sonnenberg-Schwan, München

(„Ist geschlechtsspezifische AIDS-Forschung notwendig?“)

Redaktionsgruppe

Leitung:

Carlos Stemmerich

Ehrenamtliche Mitarbeit:

Daniela Kleiner

Eckhard Grützediek

Sebastian Kurscheid

Andrea Czekanski

Christoph Feldmann

Sascha Hendricksen

V.i.S.d.P.:

Carlos Stemmerich

Produktion:

Layout und Satz: neue maas 11, Köln

Herstellung: Prima Print, Köln

Auflage: 4000

Hinweis:

Das MED-INFO ist bei der Deutschen AIDS-Hilfe e.V. zu bestellen

Tel: 030-690087-0

Fax: 030-690087-42

www.aidshilfe.de

Bestellnummer dieser Ausgabe: 140015

Folgende Ausgaben der MED-INFO-Reihe sind aktuell:

Nr.26: HIV und Zahngesundheit

Nr.31: Umgang mit der HIV-Therapie –Compliance-

Nr.32: PCP

Nr.33: Toxoplasmose

Nr.34: Kaposi-Sarkom

Nr.35: Zytomegalie (CMV)

Nr.36: Therapiepausen

Nr.37: Lymphome (Bestellnummer: 140001)

Nr.38: Sexuelle Störungen (Bestellnummer: 140002)

Nr.39: Resistenzen (Bestellnummer: 140003)

Nr.40: Magen-Darm-Beschwerden (Bestellnummer: 140004)

Nr.41: Haut und HIV (Bestellnummer: 140005)

Nr.42: Feigwarzen, HPV und AIDS (Bestellnummer: 140007)

Nr.43: HIV-Therapie (Bestellnummer: 140010)

Nr.44: HIV und Hepatitis B (Bestellnummer: 140009)

Nr.45: Fettstoffwechselstörungen (Bestellnummer: 140011)

Nr.46: HIV und Depressionen (Bestellnummer: 140012)

Nr.47: Neurologische Erkrankungen (Bestellnummer: 140013)

Nr.48: Lipodystrophie (Bestellnummer: 140014)

Nr.49: Medikamentenstudien (Bestellnummer: 140015)

Nr.50: Laborwerte (Bestellnummer: 140016)

Nr. 51: HIV und Hepatitis C (Bestellnummer: 140017)

MED-INFO-Broschüren online unter: www.HIV-MED-INFO.de

Das MED-INFO dient der persönlichen Information und ersetzt nicht das Gespräch mit einem Arzt des Vertrauens.

Geschützte Warennamen, Warenzeichen sind aus Gründen der besseren Lesbarkeit nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Alle Angaben in dieser Ausgabe entsprechen dem Wissensstand bei Fertigstellung des Heftes.