

Thomas D. Szucs und Tamer El Saadany «Learning and Confirming» in Pharmaforschung und -entwicklung. Von Sackgassen und Durchbrüchen

Seit vielen Jahrhunderten benutzen Menschen Wirkstoffe, um Beschwerden zu lindern oder Krankheiten zu heilen. Heute gibt es in der Schweiz einen Markt mit insgesamt 2903 Präparaten in 9630 Verpackungen.¹ Die Zulassung eines Medikaments ist ein langwieriger Prozess; etwa 90% der neu entwickelten Arzneimittel gelangen nicht auf den Markt. Welche Bedingungen müssen erfüllt sein, damit es ein Medikament aus dem Labor in die Klinik schafft? Welche Faktoren führen zum Misserfolg? Wie kann aus Fehlern gelernt werden? Diese Kernfragen sollen im Folgenden anhand von konkreten Beispielen beantwortet werden.

Warum brauchen wir neue Medikamente?

Trotz der hohen Anzahl vorhandener Medikamente gibt es viele Gründe für die Entwicklung neuer Wirkstoffe und Therapien. Immer wieder werden die Gesundheitsbehörden mit neuen Infektionskrankheiten konfrontiert, für die es keine Behandlungen gibt. Ein aktuelles Beispiel ist das Zika-Virus. Wenn Schwangere von diesem Virus infiziert sind, kann dies zu schweren Missbildungen

¹ Bundesamt für Gesundheit, Spezialitätenliste 2017,
<http://www.spezialitätenliste.ch>

des Fötus führen.² Ein weiteres Beispiel ist SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), eine virale Erkrankung, die zu schweren Lungenentzündungen führen kann; sie wurde erstmals 2002 in Südchina beobachtet und breitete sich dann in 29 Ländern aus. Gut zehn Jahre später war man mit MERS (Middle East Respiratory Syndrome) konfrontiert; eine ähnliche Erkrankung, deren Ausbreitung sich vor allem auf den Nahen Osten beschränkte und von Kamelen auf den Menschen übertragen wird.³ Ein weiteres prominentes Beispiel ist schliesslich Ebola: Eine Epidemie wütete von 2013 bis 2016 in Ostafrika. Die Infektion mit dem Ebola-Virus nimmt häufig einen schweren Verlauf und endet nicht selten tödlich.⁴ Auch unser Umgang mit und vor allem unsere Nähe zu Tieren stellt uns vor grosse Herausforderungen: Weltweit stammen fast 75% aller aufkommenden menschlichen Infektionskrankheiten von Tieren.⁵

Ein weiterer Grund für die Entwicklung neuer Medikamente sind die fortschreitenden wissenschaftlichen Erkenntnisse. Immer besser verstehen wir komplexe Erkrankungen. Seit den 2010er Jahren wissen wir, welche wichtige Rolle die Genetik bei Krebserkrankungen spielt und wie genetische Varianten auch zunehmend individualisiert therapeutisch mit Erfolg angegangen werden können. Die Entzündung als pathologischer Prozess scheint bei vielen Erkrankungen eine zentrale Rolle zu spielen, so beispielsweise bei Krebs,⁶

² Farakh Javed et al.: Zika virus: what we need to know?, in: *Journal of Basic Microbiology* 58/1 (2018) 3–16.

³ Yudong Yin, Richard G. Wunderink: MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia, in: *Respirology* 23/2 (2018) 130–137.

⁴ Cordelia E. M. Coltart et al.: The Ebola outbreak, 2013–2016: old lessons for new epidemics, in: *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 372/1721 (2017).

⁵ Center for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases: Our work, Our stories, 2011–2012, <https://www.cdc.gov/ncezid/what-we-do/our-work-our-stories.html>

⁶ Kyohei Nakamura, Mark J. Smyth: Targeting cancer-related inflammation in the era of immunotherapy, in: *Immunology & Cell Biology* 95/4 (2017) 325–332.

der Alzheimer-Demenz,⁷ bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen⁸ oder auch bei Depressionen.⁹ Aus diesen Erkenntnissen lassen sich neue Therapiemöglichkeiten entwickeln.

Hinzu kommen auch immer bessere diagnostische Verfahren, wie hochauflösende computertomographische Bilder oder zunehmend günstigere Möglichkeiten zur Sequenzierung von DNA – eine Flut an diagnostischen Informationen, die zunehmend therapeutisch genutzt werden können.¹⁰ In diesem Zusammenhang kann geradezu von einer genomischen und digitalen Revolution gesprochen werden.

Auch besteht bei den Medikamenten, die bereits in Gebrauch sind, ein enormes Verbesserungspotential, da häufig die gewünschte Wirksamkeit nicht eintritt. Man könnte hier von einer «Unpräzisionsmedizin» sprechen: Für jeden erfolgreich therapierten Patienten kann je nach Medikament 3–24 Patienten nicht geholfen werden.¹¹ So gibt es auf der einen Seite verhältnismässig hochwirksame Medikamente wie beispielsweise Schmerzmittel, die bei ca. 80% der Patienten helfen, auf der anderen Seite Medikamente aus der Onkologie, die nur bei ca. 20% die gewünschte Wirksamkeit zeigen.¹²

⁷ Patrick Lucey McGeer, Joseph Rogers, Edith Graef McGeer: Inflammation, Antiinflammatory Agents, and Alzheimer's Disease: The Last 22 Years, in: *Journal of Alzheimer's Disease* 54/3 (2016) 853–857.

⁸ Kathryn J. Moore: Targeting inflammation in CVD: advances and challenges, in: *Nature Reviews Cardiology* 16/2 (2019) 74–75.

⁹ Miroslav Adzic et al.: Therapeutic Strategies for Treatment of Inflammation-related Depression, in: *Current Neuropharmacology* 16/2 (2018) 176–209.

¹⁰ Marianne Abifadel et al.: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia, in: *Nature Genetics* 34/2 (2003) 154–156; Amanda J. Hooper et al.: The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population, in: *Atherosclerosis* 193/2 (2007) 445–448; Peter Martin Visscher et al.: 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation, in: *The American Journal of Human Genetics* 101/1 (2017) 5–22.

¹¹ Nicholas J. Schork: Personalized medicine: Time for one-person trials, in: *Nature* 520/7549 (2015) 609–611.

¹² Brian B. Spear, Margo Heath-Chiozzi, Jeffrey Huff: Clinical application of pharmacogenetics, in: *Trends in Molecular Medicine* 7/5 (2001) 201–204.

Ein global zunehmendes Problem stellt auch die Resistenzbildung gegenüber Medikamenten dar. Dies beschränkt sich nicht nur auf infektiöse Erkrankungen wie Malaria, Tuberkulose oder einfache Harnwegsinfektionen, sondern erstreckt sich auch auf Medikamente gegen Krebserkrankungen. Der Mechanismus der Krebszellen ist dabei vergleichbar mit infektiösen Erregern: Imatinib (Gleevec™) revolutionierte die Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie: Während bei Neudiagnose der Erkrankung ca. 80% der Patienten auf die Medikation ansprechen, bilden sich durch genetische Mutationen zunehmende Resistenzen in bis zu 95% der Leukämie-Patienten.¹³

Schliesslich führen Lebensstilveränderungen in der Wohlstandsgesellschaft zu einer Zunahme von Adipositas, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wodurch – neben Aufklärung und Prävention – der Bedarf an Medikamenten steigt.

Wie erforschen wir neue Medikamente?

Forschung ist nicht nur ein weites Feld, sondern oft auch ein Irrgarten. Am Anfang neuer Erkenntnisse steht häufig eine Beobachtung: Im Ersten Weltkrieg stellte man fest, dass Senfgas nicht nur zu gravierenden Haut- und Atemwegsverletzungen führt, sondern auch das Knochenmark in seiner blutbildenden Funktion unterdrückt. Louis Sanford Goodman und Alfred Zack Gilman machten sich dies zunutze, um mithilfe einer intravenösen Applikation von Senfgas das Wachstum von Lymphomen zu hemmen – vergleichbar mit einer Chemotherapie.¹⁴ Häufig spielt auch der

¹³ Neil P. Shah: Loss of response to imatinib: mechanisms and management, in: Hematology. American Society of Hematology Education Program, Washington 2005, 183–187.

¹⁴ Louis Sanford Goodman et al.: Nitrogen mustard therapy; use of methylbis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders, in: Journal of the American Medical Association 132 (1946) 126–132.

Zufall in der Forschung eine Rolle. Die wohl bekannteste zufällige Entdeckung machte Sir Alexander Fleming 1928, als er nach seiner Rückkehr aus den Ferien die wachstumshemmende Wirkung von Penicillin auf Bakterien entdeckte.¹⁵ Auch die Entdeckung der potenzsteigernden Wirkung von Sildenafil (Viagra®) war zufällig: Das Arzneimittel wurde ursprünglich gegen Angina Pectoris (Schmerz in der Brust bei Durchblutungsstörung des Herzens) entwickelt. Männliche Testpersonen berichteten zwar von ausbleibender Wirkung bezüglich der Schmerzen, aber stattdessen von unerwarteten Erektionen.¹⁶

Heute geht man in der Regel systematischer vor. In der präklinischen Forschung wird mit zehntausenden möglichen Wirkstoffen gestartet. In die klinische Forschung, die vier Phasen umfasst, gelangen ungefähr fünf Kandidaten, wobei sich endlich ein einziger Wirkstoff durchsetzt. In Phase I wird die Sicherheit eines neuen Wirkstoffs erstmalig am Menschen getestet. Phase II dient der Bestimmung der Dosis und zum «proof of concept». In Phase III, die die kostenintensivste ist, werden Wirksamkeit und Sicherheit an einem grösseren Patientenkollektiv demonstriert. Daraufhin wird die Marktzulassung erteilt, und es erfolgt in Phase IV ein Monitoring, das die Sicherheit und Wirksamkeit des neuen Medikaments prüft.

Wo gelangt die Forschung in Sackgassen, wo gelingen ihr Durchbrüche?

Schwierigkeiten können überall auftreten. Der gewünschte Wirkstoff kann das falsche Target anpeilen, oder das als neuer Wirkstoff gewählte Molekül kann unpassend sein. Auch kann die

¹⁵ B. Lee Ligon: Penicillin: its discovery and early development, in: Seminar in Pediatric Infectious Diseases 15/1 (2004) 52–57.

¹⁶ Thomas A. Ban: The role of serendipity in drug discovery, in: Dialogues in Clinical Neuroscience 8/3 (2006) 335–344.

gewünschte Wirkung ausbleiben oder gar eine gegenteilige Wirkung erzielen, oder es werden Patienten behandelt, bei denen das Medikament nicht anschlägt.

Ein Beispiel aus der Kardiologie soll dies veranschaulichen. Um das kardiovaskuläre Risiko einer Person abzuschätzen, wird unter anderem der Cholesteringehalt im Blut bestimmt. Dabei wird zwischen LDL-Cholesterin (dem sogenannten «bösen» Cholesterin) und HDL-Cholesterin (dem «guten» Cholesterin) unterschieden. Ein niedriger LDL-Wert und ein hoher HDL-Wert sind Indikatoren für eine tiefere kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.¹⁷ Die Statine (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer) senken den LDL-Cholesteringehalt im Blut und gehören zu den am erfolgreichsten angewendeten Medikamenten in der Kardiologie. Aus diesem Grund stellte man sich die Frage, ob nicht eine pharmakologische Erhöhung des HDL-Cholesterins zu einer weiteren Verringerung der Risikosituation führen könnte. Als Ansatzpunkt für diese Überlegung wurde das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) gewählt, das unter anderem Cholesterin von HDL auf LDL überträgt.¹⁸

Doch zeigte sich in einer Studie von 2007, dass der von Pfizer entwickelte CETP-Hemmer Torcetrapib nicht zu weniger, sondern zu mehr Todesfällen und kardiovaskulären Ereignissen führte. Dies, obwohl ein Anstieg des HDL-Wertes und eine Senkung des LDL-Wertes im Blut der Testpersonen beobachtet werden konnte. Gleichzeitig wurde jedoch auch ein Anstieg des Blutdrucks in der Gruppe der Patienten, die Torcetrapib einnahm, im Vergleich zur Kontrollgruppe, beobachtet.¹⁹

¹⁷ Emerging Risk Factors Collaboration et al.: Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease, in: *Journal of the American Medical Association* 302/18 (2009) 1993–2000.

¹⁸ Philip J. Barter et al.: Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis, in: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23/2 (2003) 160–167.

¹⁹ Philip J. Barter et al.: Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events, in: *The New England Journal of Medicine* 357/21 (2007) 2109–2122.

Roche testete den eigens entwickelten CETP-Hemmer Dalcetrapib in einer ähnlichen, randomisiert kontrollierten Studie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Resultierend konnte kein signifikanter Unterschied in der mit Dalcetrapib behandelten Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich erneuter kardiovaskulärer Ereignisse oder Tod jeglicher Ursache aufgezeigt werden.²⁰ Weitere CEPT-Hemmer, Evacetrapib, entwickelt von Eli Lilly, und Anacetrapid, entwickelt von MSD, wiesen ähnliche Resultate auf.²¹

Bereits 1997 konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei Menschen, die in der Region Omagari in Japan lebten, gehäuft ein genetisch bedingter Mangel des CEPT-Proteins vorkam. Betroffene Personen hatten zwar einen höheren HDL-Cholesterinwert, lebten jedoch im Durchschnitt weniger lang als von der Mutation nicht betroffene Personen aus der gleichen Region.²² Folglich ist die Hemmung des CEPT-Proteins therapeutisch nicht anstrebenswert, sondern vielmehr gefährlich. Erklärt werden kann dies durch sogenannte Off-Target-Effekte wie die unbeabsichtigte Erhöhung des Blutdrucks. Es stellt sich die Frage, an welcher Stelle im Entwicklungsprozess man vorsichtiger hätte vorgehen müssen. Hatte man die blutdruckerhöhende Komponente des Wirkstoffs unterschätzt? Hätte man mit anderen diagnostischen Mitteln den negativen Effekt der CEPT-Hemmer schneller erkannt? Abschliessend kann gesagt

²⁰ Gregory G. Schwartz et al.: Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome, in: *The New England Journal of Medicine* 367/22 (2012) 2089–2099.

²¹ A. Michael Lincoff et al.: Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease, in: *The New England Journal of Medicine* 376/20 (2017) 1933–1942; The HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group: Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease, in: *The New England Journal of Medicine* 377/13 (2017) 1217–1227.

²² Ken'ichi Hirano et al.: Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan. Marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity, in: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17/6 (1997) 1053–1059.

werden, dass das HDL-Cholesterin ein Marker zu sein scheint, der das kardiovaskuläre Risiko anzeigt, nicht aber das Ziel einer Behandlung darstellt.

Ein häufiger Grund dafür, dass die pharmazeutische Forschung in eine Sackgasse führt, ist auch die Interpretation von Statistiken, vor allem die Überschätzung des oft gebrauchten p-Werts. In einer Studie, in der die Wirksamkeit eines Medikaments untersucht werden soll, wird für die Auswertung meist der p-Wert ermittelt. Dieser drückt die Wahrscheinlichkeit aus, ob der beobachtete Effekt lediglich zufällig zustande gekommen ist. Noch heute gilt ein p-Wert unter 0.05, das heisst 5%, als signifikant. Doch dieser als signifikant definierte Wert hat eine Fehlerquote von mindestens 30%. Ist eine Studie nicht genügend aussagekräftig, weil beispielsweise zu wenige Versuchsteilnehmer eingeschlossen wurden, liegt die Fehlerquote noch viel höher. Will man die falsch positive Quote tatsächlich unter 5% halten, muss ein p-Wert von unter 0.001 vorliegen.²³ Die Wahrscheinlichkeit, ein echt positives Resultat zu erhalten, verringert sich weiter, wenn mehrmals hintereinander getestet wird. Eine Überlegung soll dies veranschaulichen: Verwendet man beim Klettern ein Seil mit 20 Knoten, wobei die Reisswahrscheinlichkeit eines jeden Knotens bei 5% liegt, so beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass das Seil reisst, 64%. Die dazugehörige Formel lautet: $P = 1 - (1 - p)^n$, wobei P = Reisswahrscheinlichkeit aller Knoten, p = Reisswahrscheinlichkeit eines einzelnen Knotens und n = Anzahl der Knoten bedeuten. Das heisst $P = 1 - (1 - 0.05)^{20}$. Kein Sportler würde sich freiwillig einem so hohen Risiko aussetzen. Auch in der Wissenschaft darf eine derartig hohe Unsicherheit nicht toleriert werden, und es sollte daher ein Paradigmenwechsel erfolgen.

Eine andere Ursache dafür, dass die Forschung in eine Sackgasse führt, liegt in der unsaubereren Durchführung klinischer Studien. Die häufigsten Verfehlungen liegen, wie die amerikani-

²³ David Colquhoun: An investigation of the false discovery rate and the misinterpretation of p-values, in: Royal Society Open Science 1/3 (2014) 140216.

sche Food and Drug Agency auf ihrer Website auflistet, im Nichtbefolgen des definierten Studienplans sowie der inadäquaten oder ungenauen Dokumentation der Resultate.²⁴ Und pharmazeutische Firmen verwerfen häufig erfolgsversprechende Projekte aufgrund von Nachrichten über das Scheitern verwandter Wettbewerberprojekte.²⁵

Welche Erkenntnisse gewinnen wir?

Louis B. Sheiner unterschied einen frühen Abschnitt in der Entwicklung eines neuen Medikaments, dem «Learning», und einen späteren, dem «Confirming». Das «Lernen» ist als explorativer Prozess zu verstehen, bei dem unerwartete Resultate auftreten können und viele Annahmen aufgestellt werden. Es werden Fragen beantwortet wie beispielsweise «Wie gross müsste die Wirkung des Medikaments sein?» oder «Wie hoch ist die Niereninsuffizienz?» Im nachfolgenden Entwicklungsschritt geht es um die «Bestätigung» des zuvor «Gelernten», es geht um ein Absichern, man befasst sich weniger mit Hypothesen, und die Ergebnisse sind eher erwartet. Auf die Fragen, die gestellt werden, kann mit Ja oder Nein geantwortet werden, wie beispielsweise ob ein Medikament bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden kann. Das «Lernen» erstreckt sich – gemäss dem oben erläuterten Modell – über die Phase I bis in die Mitte der Phase II: Das Medikament wird als sicher befunden, und die wirksame Dosis festgelegt. Dann beginnt das «Confirming» mit der zweiten Hälfte der Phase II, über Phase III bis in die Phase IV; hierbei werden die Sicherheit und Wirksamkeit bestätigt.²⁶

²⁴ U.S. Food and Drug Administration, Clinical Investigator Inspection Search 2018, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/CLLIL/index.cfm>

²⁵ Joshua L. Krieger: Trials and Terminations: Learning from Competitors' R&D Failures, Harvard Business School 2017 (Working Paper 18-043).

²⁶ Louis B. Sheiner: Learning versus confirming in clinical drug development, in: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 61/3 (1997) 275–291.

«Learning and Confirming» als Methode mit unterschiedlichen Fragestellungen ist essentiell für den Forschungsprozess. «Lernt» man in späten Phasen der Entwicklung noch Neues über ein Medikament, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit des Scheiterns. Es lohnt sich deshalb, in den frühen Phasen sorgfältig zu arbeiten; dazu gehören die Beschreibung der Dosis-Wirkung, die Bestimmung und Prüfung von Biomarkern und die Wahl der richtigen Patientengruppe. Die frühen Phasen der Entwicklung sind auch viel kostengünstiger als die späteren. Trotzdem wird die Entwicklung häufig aufgrund von Zeit- und Kostendruck zu schnell vorangetrieben.

Was bedeutet dies konkret? Am Anfang der Entwicklung eines neuen Arzneimittels steht die Wahl des Targets. Zur Bestätigung, dass es sich dabei um das «richtige» Target handelt, wird dieses an Modellen geprüft. Dies können Tiere sein, wie beispielsweise Fadenwürmer, Zebrafische, Mäuse oder auch Hunde und Affen. Dabei können auch genetisch veränderte Organismen gezüchtet werden, bei denen ein Gen «ausgeschaltet» (knock-out) oder «eingeschaltet» (knock-in) wird. Zunehmend werden auch Computermodelle eingesetzt. Diese Simulationen liefern, beispielsweise bei der Bestimmung der oralen Bioverfügbarkeit, also wieviel Prozent eines Wirkstoffs nach Einnahme einer Tablette tatsächlich in den Blutkreislauf gelangt, genauere Ergebnisse als Tierversuche.²⁷ Eine weitere Möglichkeit für Modelle bieten humane Stammzellen, an denen die neuen Arzneimittel getestet werden können. Mittlerweile können auch kleine Organoide, sozusagen Miniorgane, gezüchtet werden, an denen dann getestet werden kann. Dennoch sind präklinische Modelle nicht perfekt, weil es speziesbedingte Unterschiede gibt, wie ein eindrückliches Beispiel zeigt: Für die Entwicklung von TeGenero (TGN1412), einem monoklonalen Antikörper, wurde 2006 in einer Phase-I-Studie ein 500stel der in Tieren für sicher befundenen Dosis an Menschen getestet. Sechs der acht Teilnehmer der Studie entwickelten einen Zytokinsturm, eine lebensgefährliche Reaktion des

²⁷ Wolfgang Boomgaarden: Novel research findings on bioavailability of drugs, https://www.pharmainformatic.com/html/prediction_of_f.html

Immunsystems, und mussten intensivmedizinisch behandelt werden.²⁸ Erst vier Jahre später konnte man erklären, warum die Affen, an denen der Wirkstoff zunächst getestet worden war, nicht wie die Versuchsteilnehmer in der Phase-I-Studie reagierten: TeGenero wirkt via Bindung an den CD28-Rezeptor auf CD4+-Effektorspeicher-T-Zellen, eine bestimmte Art von weissen Blutzellen, die eine Ausschüttung von Zytokinen, das heisst Stoffen, die das Immunsystem stimulieren, auslösen. Dieser CD28-Rezeptor ist auf den CD4+-T-Zellen bei den Versuchstieren nicht ausgeprägt, weshalb keine Reaktion erfolgte.²⁹

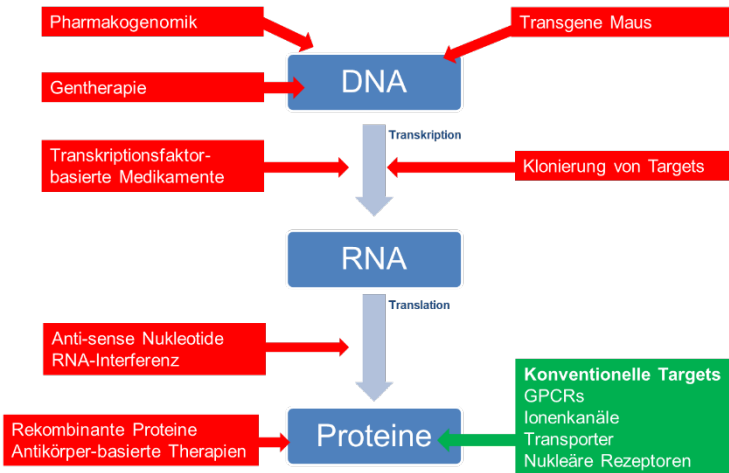


Abb. 1: Schematische Darstellung von Targets, die auf verschiedenen Ebenen durch Medikamente angegangen werden können.

Hat man das richtige Target gefunden, beginnt die Suche nach dem passenden Molekül. Bei der Auswahl kann auf Naturstoffe oder synthetische Moleküle zurückgegriffen werden. Bei den

²⁸ Husain Attarwala: TGN1412: From Discovery to Disaster, in: Journal of Young Pharmacists 2/3 (2010) 332–336.

²⁹ David Eastwood et al.: Monoclonal antibody TGN1412 trial failure explained by species differences in CD28 expression on CD4+ effector memory T-cells, in: British Journal of Pharmacology 161/3 (2010) 512–526.

Naturstoffen stehen ca. 160 000 Moleküle zur Auswahl, von denen ca. 130 000 als potentiell geeignetes Medikament sind. Bei den synthetischen Stoffen ergibt sich eine Auswahl von über 22 Millionen Molekülen, von welchen ca. 15.8 Millionen als potentielle Medikamente in Frage kommen.³⁰

Auch die Wirtschaftlichkeit spielt eine wichtige Rolle. Ist ein Medikament zwar wirksam, jedoch zu teuer, wird die Vermarktung scheitern, wie beispielweise bei dem Medikament Glybera, das für die äusserst seltene genetische Erkrankung Lipoprotein-Lipase-Defizienz entwickelt wurde. Die Therapie ermöglicht den Ersatz des defekten Gens. Bei Kosten der einmaligen Behandlung von 900 000 Euro und nur einer geringen Anzahl betroffener Patienten entwickelte sich das Medikament zum wirtschaftlichen Flop.³¹

Stimmen das Target und das Molekül und wird Letzteres an der geeigneten Patientengruppe mit dem richtigen Outcome getestet, steht dem Erfolg nichts im Wege. Anders als im oben genannten Beispiel, wo das HDL-Cholesterin als Behandlungsziel definiert wurde, was mehrfach scheiterte, wurde ein Antikörper, Evolocumab, zum vollen Erfolg. Dieser senkt das LDL-Cholesterin via Bindung an das PCSK9-Protein. Für diese Erkenntnis war wegberaubend, dass Mutationen im PCSK9-Gen eine Hypercholesterinämie verursachen³² und dass eine nicht funktionierende Version eben dieses Gens zur Senkung des LDL-Cholesterins führt.³³

³⁰ Alan L. Harvey, Ru Angelie Edrada-Ebel, Ronald J. Quinn: The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era, in: Nature Reviews Drug Discovery 14/2 (2015) 111–129.

³¹ Hinnerk Feldwisch-Drentrup: Wenn das teuerste Arzneimittel der Welt scheitert (2017), <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/01/04/wenn-das-teuerste-arzneimittel-der-welt-scheitert/chapter:1>

³² Marianne Abifadel et al.: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia, in: Nature Genetics 34/2 (2003) 154–156.

³³ Amanda J. Hooper et al.: The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population, in: Atherosclerosis 193/2 (2007) 445–448.

Wenn regulatorische Behörden mit neuen Studienergebnissen konfrontiert werden, stehen sie immer vor einem Dilemma. Akzeptiert man ein positives Resultat, bei dem es sich jedoch um ein falsch positives Resultat handelt, schadet man durch unnötige Nebenwirkungen dem behandelten Patienten. Weist man dagegen ein falsch negatives Resultat zurück, entgeht den Patienten ein potentieller Nutzen. Vor einem anderen Dilemma steht man in der Forschung. Es wird geschätzt, dass ca. 85% der gesundheitlichen Forschung vergeblich durchgeführt wird.³⁴ Dies hat verschiedene Gründe. 28% der randomisierten, kontrollierten Studien werden vorzeitig abgebrochen; in 40% dieser Fälle liegt es an der langsamen Rekrutierung von Versuchsteilnehmern. Ein weiterer Grund liegt in der häufig fehlenden Publikation von generiertem Wissen. 21% der abgeschlossenen Studien werden nicht publiziert, bei den nicht abgeschlossenen sind es sogar 47%.³⁵ Auch die fehlende Bereitschaft, aus den Fehlern früherer Studien zu lernen, führt zur Verschwendung. Nur 50% der Studien basieren auf ausreichender Literaturrecherche und Nutzung zuvor durchgeführter Studien.³⁶ Die Steigerung der Qualität von Studien ist essentiell. Initiativen wie INQUIRE (Increasing quality in patient-oriented academic clinical research) der Universität Basel helfen bei der Durchführung von klinischen Studien vom Konzept bis zur Translation des erworbenen Wissens in die Klinik.³⁷

³⁴ Paul Glasziou, Iain Chalmers: Is 85% of health research really «wasted»? (2016),

<https://blogs.bmj.com/bmj/2016/01/14/paul-glasziou-and-iain-chalmers-is-85-of-health-research-really-wasted/>

³⁵ Benjamin Kasenda et al.: Prevalence, characteristics, and publication of discontinued randomized trials, in: Journal of the American Medical Association 311/10 (2014) 1045–1051.

³⁶ Youri Yordanov et al.: Avoidable waste of research related to inadequate methods in clinical trials, in: BMJ 350 (2015) h809.

³⁷ Universität Basel, Departement Klinische Forschung, INQUIRE Framework (2019), <https://dkf.unibas.ch/en/inquire>

conexus 2 (2019) 63–76

© 2019 Thomas D. Szucs und Tamer El Saadany. Dieser Beitrag darf im Rahmen der Lizenz CC BY-NC-ND 4.0 – Creative Commons: Namensnennung/nicht kommerziell/keine Bearbeitungen – weiterverbreitet werden.



<https://doi.org/10.24445/conexus.2019.02.006>

Prof. Dr. Thomas D. Szucs, Institut für Sozial- und Präventivmedizin,
Universität Zürich, Hirschengraben 84, 8001 Zürich

thomas.szucs@ifspm.unizh.ch

Tamer El Saadany, dipl. Arzt, Seespital Horgen, Asylstrasse 19, 8810 Horgen

taemer.elsaadany@bluemail.ch