

Wie sicher wirken Medikamente?

Einführung

Angesichts der 120 000 Arzneimittel, die sich auf dem deutschen Arzneimittelmarkt befinden, fragt man sich, ob diese Medikamente auch alle wirksam sind. Bei 120 000 Arzneimitteln muß man allerdings berücksichtigen, daß alle Handelsnamen, Wirkstärken, Darreichungsformen, Packungsgrößen, sowie Homöopathika und Anthroposophika beinhaltet sind. Werden die verschiedenen Darreichungsformen, Wirkstärken und Packungsgrößen und auch die Homöopathika und Anthroposophika nicht berücksichtigt, dann verbleiben immer noch 9 000 Arzneimittel, die die Frage nach der Wirksamkeit weiterhin rechtfertigen.

Der Nachweis der Wirksamkeit wurde erst in unserem 20. Jahrhundert möglich, die Elemente zum Wirksamkeitsnachweis haben sich jedoch schon im Verlauf des letzten Jahrhunderts entwickelt.

Zum besseren Verständnis der Methoden klinischer Arzneimittelprüfung eignet sich besonders die Darstellung der historischen Entwicklung.

Historischer Rückblick

Grundlage für den Wirksamkeitsnachweis bei der klinischen Arzneimittelprüfung ist das Experiment. Die Forderung nach einem wissenschaftlichen Experiment wurde jedoch erst in der Renaissance von Leonardo da Vinci (1451 – 1519) gestellt.

Das erste unbeabsichtigte Experiment wurde von Ambroise Paré (1510 – 1590) durchgeführt. Als diesem Militäarchirurgen das Öl zur Wundversorgung ausging, verwandte er in seiner Not eine Salbe, bestehend aus Eigelb, Rosenöl und Terpentin. Zu seiner Überraschung heilten die Wunden damit besser und Paré beschloß, fernerhin nicht mehr „Öl in Wunden zu gießen“ (Lukas 10,34).

A.Paré führte auch die ersten beabsichtigten Experimente durch. Als ein Soldat sich das Gesicht verbrannte, behandelte er die eine Seite konventionell und die andere Seite nach der Volksmedizin durch Auflegen roher Zwiebelscheiben. Die „Zwiebelseite“ heilte besser. Er führte damit einen Seitenvergleich zweier Therapien durch.

Einen Gruppenvergleich nahm er vor, als er bei einer Anzahl von Soldaten, die sich

Verbrennungen zugezogen hatten, eine Gruppe konventionell und die andere Gruppe mit rohen Zwiebeln behandelte. Letztere Gruppe heilte besser.

Eine Interventions- und Absetz-Strudie nahm R.Wiseman (1622 – 1676) vor, als er Beinschwellungen mit Schnürstrümpfen behandelte und die Schwellungen schwanden bzw. nach Entfernen der Strümpfe wieder erschienen.

Berühmt geworden ist der randomisierte Mehrgruppenvergleich von James Lind (1716 – 1794). Je zwei Matrosen verordnete er während einer Schiffsreise zur Vermeidung der damals häufig auftretenden Skorbut-Krankheit (Vitamin C-Mangel-Krankheit) Apfelwein, Vitriolelixier, Weinessig oder Orangen und Zitronen. Am Ende der Reise waren nur noch die beiden Matrosen, die Orangen und Zitronen erhalten hatten, in der Lage, sich an Deck aufzuhalten.

James Lind zog aus seinem Experiment den Schluß, daß in erster Linie saubere und trockene Luft Skorbut verhüte. Erst etwa 50 Jahre später führte die britische Marine Zitronensaft zur Prophylaxe von Skorbut ein.

Eine erste Plazebokontrolle führte J.Haygarth (1740 – 1827) durch, als er bei 5 Patienten den damals üblichen Perkins-Traktor, der als Metallkonstruktion über elektrische Ströme für viele Krankheiten gut war, aus Holz konstruierte und damit dieselben Heilerfolge erzielte. Er schloß daraus auf die „wundervollen und mächtigen Einflüsse des Gemüts auf Krankheiten“.

Auf die Bedeutung der Statistik machten W.Cobbet (1800), P.C.A.Laplace (1812) und P.C.A. Louis (1834) aufmerksam. Louis stellte auch schon fest, daß die Aderlaßbehandlung bei verschiedenen Krankheiten nicht unterschiedlich wirkt.

E.Bartlett (1804 – 1855) erkannte die Bedeutung gleicher Bedingungen, Basischarakteristika, eindeutiger Diagnosen und definierter Therapien zum Wirksamkeitsnachweis und O.W.Homes (1809 – 1894) kritisierte die unzureichende Beobachtung.

J.H.Bennett und H.G.Sutton (1865) stellten fest, daß Ergebnisse nur unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Schweregrad und Dauer der Erkrankung (Kofaktoren) und der Spontanheilungstendenz bewertbar sind.

J.Lister (1827 – 1912) hatte Zweifel, ob seine Antisepsis mit Karbolsäure bei der Amputation an 75 Patienten, von denen 43% ohne und 15% mit Antisepsis starben, die Wirksamkeit belege, obwohl der Unterschied signifikant ist.

Die Wirksamkeit von Diphtherie-Serum (Behring et al. 1893), Typhus-Impfstoff (Wright et al. 1900), Schilddrüsenextrakt bei Unterfunktion der Schilddrüse (Murray 1891) und Diät bei der Beri-Beri-Krankheit (Takaki 1906) waren so eindeutig, daß sie bei Vergleich mit früheren Patienten (historische Kontrollen) erkennbar war.

Eine alternative Zuordnung als Vorstufe der Randomisierung führte wohl erstmals J.Filbiger 1898 bei der Behandlung von Patienten mit Diphtherie-Serum durch und Scholly und Ferguson mit Mitarbeitern waren 1921 bzw. 1927 die ersten, die einfachblinde Studien, in denen der Patient nicht weiß, welches Medikament er bekommt, durchführten.

Erst Anfang des 20. Jahrhunderts stellte Paul Martini in seinem Werk: „Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung“ (1932) und R.A.Fisher mit „The design of experiments“ eine heute noch gültige Methodik zum Wirksamkeits-nachweis bei der klinischen Arzneimittelprüfung auf.

Jedoch erst 1948 und 1950 wurden große randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt (Streptomycin bei Lungentuberkulose und Antihistaminika bei Erkältungskrankheiten), die auf den Kenntnissen von Martini und Fisher beruhten.

Die Methodik zum Nachweis der Wirksamkeit von Arzneimitteln hat sich laufend weiterentwickelt und besonders in den letzten 15 Jahren sind wesentliche Erkenntnisse hinzugekommen.

Heutiger Stand des Wirksamkeitsnachweises

Die wichtigsten Punkte zum Nachweis der Wirksamkeit von Arzneimitteln umfassen heute folgende Punkte:

- 1.) Studiendesign
- 2.) Randomisierung
- 3.) Verblindung
- 4.) Ein- und Ausschlußkriterien
- 5.) Endpunkte
- 6.) Überlegenheits- und Äquivalenz-Studie
- 7.) Exploratorische und konfirmatorische Studie
- 8.) Untersuchungsmethoden
- 9.) Therapiedurchführung
- 10.) Auswertung
- 11.) Ergebnisse

- Bei der Wahl des Studiendesigns hat sich die Durchführung an sog. parallelen Patientengruppen am besten zum Wirksamkeitsnachweis bewährt, da z.B. Spontanheilungen in beiden Gruppen vorkommen können.
- Die Randomisierung garantiert, daß die Gruppen, bei denen die Wirksamkeit der Medikamente geprüft wird, vergleichbar sind, systematische Einflüsse (Bias) vermieden werden und sensitive biometrische Tests anwendbar sind.
- Eine Verblindung von Patient, Untersucher, Auswerter usw. schließt subjektive Einflüsse aus. Meist werden in offenen Prüfungen, in denen bekannt ist, welche Medikamente gegeben werden, die Therapieeffekte überschätzt.
- Ein- und Ausschlußkriterien sorgen dafür, daß das Kollektiv sehr einheitlich ist (Voraussetzung für den Nachweis der Wirksamkeit) und eine Gefährdung des Patienten ausgeschlossen ist (Sicherheit).
- Mit den Endpunkten sind die Ziele der Studie (Zielparameter oder -variable) gemeint. Diese müssen für die Wirksamkeit eines Arzneimittels relevant sein. Bei Surrogat-Endpunkten handelt es sich um Stellvertreter für einen Endpunkt, z.B. die Blutdrucksenkung für das Verhindern von Schlaganfällen.
- Überlegenheitsstudien werden durchgeführt, wenn man nachweisen will, daß das „neue“ Medikament eine bessere Wirksamkeit aufweist als das „alte“ Medikament . Plazebo-kontrollierte Studien sind immer Überlegenheitsstudien. Wenn man nur nachweisen will, daß ein „neues“ Medikament gleich wirksam ist, jedoch z.B. weniger Nebenwirkungen aufweist, werden Äquivalenzstudien durchgeführt.
- Bei exploratorischen Studien werden Wirkungen untersucht, die sich als wirksam bei Krankheiten erweisen können (Hypothesengenerierung). In konfirmatorischen Studien werden die Hypothesen bewiesen. Konfirmatorische Studien sind zur Zulassung eines Medikamentes notwendig.

- Untersuchungsmethoden müssen ausreichend empfindlich und spezifisch sein. Sie müssen aber auch für den Patienten zumutbar und sicher sein und auch klinisch relevante Verbesserungen erkennen lassen.
- Die Therapiedurchführung muß bezüglich der Art der Applikation, Dosis, Therapiedauer und Häufigkeit der Untersuchungen standardisiert sein.
- Bei der Auswertung der Parameter unterscheidet man die Intention-to-treat-Analyse, bei der alle in die Studie aufgenommenen Patienten ausgewertet werden und die per-Protokoll-Analyse, bei der nur die Patienten ausgewertet werden, die wirklich an der Studie teilgenommen haben.
- Ergebnisse sind hinsichtlich der Wirksamkeit und Konsistenz, Evidenz, Plausibilität und des Konsens zu prüfen. Der Placeboeffekt ist zu berücksichtigen. Signifikanzen sind nur von Bedeutung, wenn sie auch mit klinisch relevanten Verbesserungen verbunden sind.
Die Auswertung der Ergebnisse von Teilgruppen (Subgruppenanalyse) sind nicht beweisend für die Wirksamkeit.
Zahlreiche Ausfälle an Patienten können die Ergebnisse einer Studie invalidisieren.

Beispiele der Wirksamkeit

Definitionen der Wirksamkeit:

Wirksamkeit kann bei Intervalldaten (quantitative Daten) als Veränderung von Punktschätzern (z.B.Mittelwerte) und bei Nominal- und Ordinaldaten (qualitative Daten) z.B. durch Responderraten erkennbar werden.

Bei Ereignishäufigkeiten unterscheidet man die Veränderung des absoluten Risikos (Quotient aus Ereignishäufigkeit in der Behandlungsgruppe und Ereignishäufigkeit in der Kontrollgruppe), die relative Verminderung des Risikos (Quotient aus der Differenz der Ereignishäufigkeiten in der Kontroll- und Behandlungsgruppe und der Ereignis-häufigkeit

in der Kontrollgruppe), absolute Verminderung des Risikos als Differenz der Ereignishäufigkeiten in der Kontroll- und Behandlungsgruppe und die Zahl der Patienten, die man behandeln muß, um ein Ereignis zu verhindern (1 / absolute Verminderung des Risikos).

- 6 -

Es empfiehlt sich, die Wirksamkeit von chemisch definierten Substanzen und homöopathischen Arzneimitteln zu unterscheiden.

Chemisch definierte Substanzen

- Beschwerden:

Antibiotika weisen Responderraten zwischen 75% und 95% auf.

Analgetika lindern Schmerzzustände in 50% bis 100%, wobei die Besserung wesentlich von der Ursache des Schmerzes abhängt.

Schlafmittel können im Mittel etwa in 70% den Schlaf herbeiführen.

Analeptika reduzieren epileptische Anfälle etwa um 50%.

Erbrechen z.B. bei chemotherapeutischer Behandlung wird durch *Antiemetika* um etwa 50% reduziert.

Beschwerden bei allergischen Erkrankungen werden durch *Allergika* in 50% - 100% gebessert.

Parkinsonmittel verbessern in 60% - 80% die Schüttellähmung.

Sympathikolytika verbessern bei Vergrößerung der Vorstehdrüse (Prostata) in etwa 80% den Harnabfluß.

Mittel gegen Durchfall verbessern in 60% - 90% die Situation.

Die Erfolgsraten bei *Entwöhnungsmitteln* liegen bei Nikotin- und Alkoholabusus bei 30% bzw. 70%.

- Befunde:

Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre werden durch Medikamente (*H₂-Rezeptor - Antagonisten, H⁺, K⁺-ATPase-Inhibitoren*) zu 60% - 90% zur Ausheilung gebracht .

Antidementiva verbessern in 50% - 70% die Hirnleistung.

Antimykotika führen bei Pilzkrankheiten der Haut und Nägel in 50 bis 100% zur Ausheilung.

Zytostatika bewirken bei Krebserkrankungen sehr unterschiedliche Rückbildungen des Tumors, wobei die Responderraten zwischen wenigen % und 95% liegen.

Interferone können zu 30% - 50% bei chronischer Leberentzündung die Leberfunktion verbessern.

Wachstumshormon fördert das Wachstum bei Minderwuchs um 4 – 6 cm pro Jahr.

Antiarrhythmika beseitigen zu 50% - 100% Herzrhythmusstörungen.

Antihypertonika senken den erhöhten Blutdruck um 10% - 15%.

Lipidsenker beeinflussen abnorme Fettwerte im Blut zu etwa 20%.

- Prognose

Durch *Antiarrhythmika* konnte eine Verbesserung der Sterblichkeit nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Antihypertonika führen zu einer relativen Senkung des Risikos für Herz/Kreislaufkrankheiten um etwa 30%. Die absolute Reduktion hingegen beträgt nur etwa 2% und etwa 50 Patienten mit Bluthochdruck müssen über Jahre behandelt werden, um 1 Krankheitsereignis zu verhindern.

Lipidsenker bewirken eine Senkung des Risikos für Herz/Kreislaufkrankungen relativ um etwa 30% und absolut um etwa 2%. Etwa 50 Patienten mit Fettstoffwechselstörungen müssen über Jahre behandelt werden, um 1 Ereignis einer Herz-/Kreislaufkrankung zu verhindern.

Medikamente zur Behandlung der Herzschwäche vermindern die Krankenhausaufnahme um relativ 30% und absolut um 8% und die Sterblichkeit um 20% bzw. 5%. 30 bzw. 25 Patienten müssen über etwa 1 Jahr behandelt werden, um 1 Krankenhauseinweisung bzw. 1 Todesfall zu verhindern.

Aus diesen Beispielen zur Wirksamkeit ergibt sich, daß Beschwerden gut, Befunde eindeutig und die Prognose nur gering durch chemisch definierte Substanzen beeinflusst werden können.

Homöopathische Arzneimittel

In einer Zusammenstellung von 107 kontrollierten Studien mit Homöopathika wiesen 76% ein positives und 22% ein negatives Ergebnis zugunsten der homöopathischen Arzneimittel auf.

Wenn man allerdings die Studien hinsichtlich der Methodik zum Wirksamkeitsnachweis überprüft, fand sich nur in der Hälfte bis 2/3 der Studien eine ausreichende

Beschreibung der Patientenmerkmale, eine Randomisierung, waren die Methoden der Wirksamkeit beschrieben und die Ergebnisse reanalysierbar. Nur in 1/3 war eine

doppelte Verblindung erfolgt. Bei den Krankheitsbildern und Symptomen gab es viele, die subjektiven Einflüssen leicht zugänglich waren oder deutliche Tendenzen zur Spontanheilung aufwiesen.

Man könnte davon ausgehen, daß Homöopathika Scheinpräparaten entsprechen und ihre Wirksamkeit einem Placeboeffekt entspricht. Jedoch ergab eine Zusammenstellung von 89 placebokontrollierten Studien, daß in der Mehrheit das Homöopathikum wirksamer war als Placebo. Allerdings ist ein Publikationsbias (es wurden eher Studien mit positiven als negativem Ergebnis publiziert) und subjektiver Effekt nicht ausgeschlossen, da häufig Studien nicht verblindet waren.

Vom methodischen Standpunkt sind die Studien mit homöopathischen Arzneimitteln nicht ausreichend, um von einem Beweis der Wirksamkeit auszugehen.

Ausblicke

Welche Wirksamkeit ist aus der zukünftigen Arzneimittelentwicklung zu erwarten?

Hier zeichnen sich einerseits Grenzen der Arzneimittelwirksamkeit, aber auch überraschende Ergebnisse ab.

So konnte z.B. in einer Studie an 58 080 Patienten mit akutem Herzinfarkt (ISIS-4-Studie) durch ein Medikament (Captopril) zusätzlich zur Standardtherapie nur eine Verbesserung der Sterblichkeit im Krankenhaus von 0,5% nachgewiesen werden, d.h. 200 Patienten müßten mit diesem Medikament behandelt werden, damit 1 Patient gerettet wird.

Andererseits konnte in einer Studie an 1 663 Patienten mit Herzinsuffizienz (RALES-Studie) durch Zugabe eines Medikaments zusätzlich zur Standardtherapie eine Verminderung der Sterblichkeit innerhalb von zwei Jahren um nahezu 10% erzielt werden und nur 10 Patienten müßten zur Rettung 1 Patienten behandelt werden.

Weitere Verbesserungen insbesondere bei der Verbesserung der Prognose scheinen dann von Medikamenten erwartet werden zu können, wenn neue Wirkungsmechanismen bestehen.

Neben der klinischen Arzneimittelprüfung ist es deshalb immer notwendig, weitere pharmakologische Forschungen an Arzneimitteln zu betreiben, die dann klinische Studien berechtigen und zu neuen Indikationsbereichen und Wirksamkeiten führen.

Zusammenfassung

- Erste methodische Ansätze zum Nachweis der Wirksamkeit von Medikamenten entstanden in der Renaissance-Zeit.
- Die Etablierung der Methoden zum Nachweis der Wirksamkeit von Arzneimitteln erfolgte erst Mitte des 20. Jahrhunderts.
- Der Nachweis der Wirksamkeit von Medikamenten ist heute weitgehend standardisiert und umfaßt einen Katalog von Maßnahmen wie z.B. Randomisierung, Verblindung und Definition von Endpunkten.
- Bei den chemisch definierten Substanzen besteht eine hohe Wirksamkeit bei Beschwerden und eine deutliche Wirksamkeit bei der Verbesserung von Befunden. Bei der Verbesserung der Prognose ist die Wirksamkeit noch als gering anzusehen.
- Bei den homöopathischen Arzneimitteln ist infolge von Mängeln bei der Planung und Durchführung der Studien ein Nachweis der Wirksamkeit bezüglich Beschwerden und Verbesserung von Befunden nicht gesichert.
- Neue Wirkungsmechanismen lassen eine weitere Zunahme der Wirksamkeit von chemisch definierten Substanzen erwarten.

