

Eingang 700 4.6.2005	Az	Anlg.
Vorsitzender	Sekretariat	

## Stellungnahme von Prof. Dr. Ulrich Hegerl

zum Thema „Forschung an besonders verletzlichen Patienten“ im Rahmen der  
Enquete-Kommission „Ethik und Recht in der modernen Medizin“

### Eigene Tätigkeit«- und Forschungsfelder:

Leitender Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München; Betreuung stationär-psychiatrischer Patienten, unter anderem mit den Diagnosen Depression, Schizophrenie, Demenz, Suchterkrankungen, Angststörungen.

Leitung des vom BMBF geförderten Kompetenznetzes „*Depression, Suizidalität*“

Leitung des von der Europäischen Kommission geförderten „*European Alliance against Depression*“

Allein im Kompetenznetz Depression, Suizidalität werden mehr als 20 Subprojekte durchgeführt. Diese reichen von Therapiestudien im Bereich leichter depressiver Erkrankungen, wie sie in der Primärversorgung häufig sind, bis zur Untersuchung der suizidpräventiven Wirksamkeit von regionalen Mehrebenen-Interventionsprojekten zur besseren Versorgung depressiver Patienten (Nürnberger Bündnis gegen Depression).

### Forschungsbedarf (Abb. 3)

Zur Beurteilung der momentanen Forschungssituation sowie bestehender Defizite ist die Unterscheidung von Untersuchungen zur Wirksamkeit von denen zur Untersuchung der Effektivität oder Effizienz (Abb.1) hilfreich. Im Bereich der Pharmakotherapie werden nur Psychopharmaka zugelassen, die in randomisierten, kontrollierten Studien, meist unter Einschluß einer Placebo-Kontrolle, ihre prinzipielle Wirksamkeit gezeigt haben. In Abb. 2 ist dargestellt, dass die spezifische Wirkung eines Pharmakons durch die Placebokontrolle von unspezifischen Effekten durch Zuwendung, Aktivierung usw. sowie von Besserungen, die nur auf den Spontanverlauf zurückzuführen sind, abgehoben werden kann. Aus diesen Studien kann jedoch nur in sehr beschränktem Ausmaß daraufgeschlossen werden, wie effektiv diese Behandlung tatsächlich im Versorgungsalltag ist. In Abb. 2 sind eine Reihe von Faktoren aufgeführt, die dazu führen können, dass die Ergebnisse aus den randomisierten kontrollierten Studien nicht generalisierbar sind. Als Beispiel sei genannt, dass in diese kontrollierte Studien nur hochselektierte Patienten eingeschlossen werden (z.B. ohne akute Suizidalität ohne Komorbidität, ohne Begleitmedikation), so dass die Wirksamkeit bei Patienten, wie sie in hausärztlichen Praxis häufig sind, eine andere sein könnte. Auch ist die Versorgung in randomisierten kontrollierten Studien sehr intensiv mit einer Fülle von Gesprächen und Untersuchungen, so dass der Placebo-Effekt hier möglicherweise größer als im Versorgungsalltag ist, wodurch der tatsächliche Placebo-Effekt überschätzt werden könnte.

Unsere zur Zeit verfügbare Evidenz bezüglich des Nutzens von psychiatrischen Therapien basiert überwiegend auf von der Industrie durchgeführten multizentrischen Phase-3-Studien (Zulassungsstudien). Unser Wissen darüber, ob diese Ergebnisse auf den Versorgungsalltag übertragbar sind und wie Patientenfaktoren, Aspekte der praktischen Durchführung und des Versorgungs-Settings den tatsächlichen Nutzen einer Behandlung beeinflussen, ist äußerst begrenzt. Dies gilt noch mehr für die Frage der Kosteneffektivität.

Als weiteres Forschungsdefizit ist zu nennen, dass die universitäre Forschung sich auf Patienten konzentriert, die im universitären Setting häufig sind. Unser Wissen über die Effektivität und Effizienz von Behandlungen im Bereich nicht-universitärer Versorgungsangebote oder zu Strategien zur Versorgungsoptimierung sind begrenzt. Dies ist gerade auch vor den Umbauten und Umbrüchen im Gesundheitssystem ein Problem, das rationale Planungen behindert.

Ein nach wie vor dringendes Problem ist die Aufklärung neurobiologischer Pathomechanismen psychiatrischer Erkrankungen. Trotz deutlicher Wissenszuwächse in den letzten Jahrzehnten ist unser diesbezüglicher Kenntnisstand nicht ausreichend, um basierend auf pathogenetischen Modellen neue und bessere Therapieansätze zu entwickeln.

### Plazebo-Problematik

Für den Nachweis der prinzipiellen Wirksamkeit eines Psychopharmakons ist die Plazebo-kontrollierte randomisierte Studie die beste Methode. Diese birgt jedoch das Problem, dass ein Teil der Patienten Plazebo erhält und damit eine Behandlung, die nicht die gleiche Wirksamkeit wie zugelassene Psychopharmaka zeigt. Zudem ist mit dem Zeigen einer Überlegenheit einer neuen Behandlungsform gegenüber Plazebo noch nicht gesagt, dass diese Behandlung besser als bereits verfügbare Behandlungen ist.

Als Alternative wird statt Plazebo eine aktive Kontrollbedingung, das heißt ein etabliertes Pharmakon postuliert, mit dem Ziel, die Nicht-Unterlegenheit des neuen Medikaments gegenüber dem etablierten Medikament zu zeigen. Dies ist jedoch nur sinnvoll, wenn tatsächlich zuverlässig wirksame Medikamente zur Verfügung stehen. Im Bereich der Antidepressiva ist dies z.B. nur eingeschränkt der Fall. Nicht selten unterscheiden sich in plazebokontrollierten randomisierten Studien zugelassene Antidepressiva nicht von Plazebo, was an Besonderheiten in den verwendeten Evaluationsinstrumenten, der Patientenauswahl oder anderen Faktoren liegen könnte. Unterscheidet sich ein neues Medikament nicht von einem bereits zugelassenen, so ist dies somit nicht mit ausreichender Sicherheit ein Beleg dafür, dass das neue auch besser als Plazebo ist.

Ein weiterer Nachteil der Testung auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer etablierten Substanz ist auch, dass aus statistischen Gründen deutlich größere Patientenzahlen in diesen Studien benötigt werden.

Gefordert werden könnte auch, dass neue Substanzen sich gegenüber etablierten Substanzen als überlegen zeigen müssen. Auch hier wären große Fallzahlen nötig. Zudem ist der Fortschritt im Bereich der Psychopharmakologie oft nur in kleinen Schritten möglich, so dass das Risiko besteht, dass kleinere Vorteile übersehen werden. Denkbar wäre z.B., dass für die Gesamtgruppe gesehen, eine neue Substanz nicht besser ist, dass diese jedoch gerade für die Patienten, die auf das etablierte Antidepressivum nicht ansprechen, eine sinnvoll und sehr wirksame Alternative darstellen könnte. Auch Unterschiede zwischen dem neuen und dem etablierten Medikament hinsichtlich des Verträglichkeitsmusters könnte gruppenstatistisch nicht, für den einzelnen jedoch durchaus von Vorteil sein.

Anwendungsbeobachtungen und offene Studien sind nicht geeignet, um sichere Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu bekommen.

Im Rahmen der Diskussion zu Plazebo ist zu bedenken, dass Plazebo nicht „keine Therapie“ ist, sondern durch die intensive Betreuung, durch Aktivierung und andere Faktoren durchaus positive therapeutische Effekte entfaltet. Es wurde daraufhingewiesen, dass bei der Prüfung eines neuen Medikaments im Rahmen von Plazebokontrollierten randomisierten Studien ca.

500 Patienten über 6 Wochen unter intensiver klinischer Überwachung behandelt werden, während bei Zulassung eines ineffektiven Medikaments 100.000 Patienten eine ineffektive Behandlung unter normaler klinischer Betreuung erhalten werden.

Für den Bereich der Antidepressiva hat die Untersuchung von Khan et al 2003 (Abb. 4 und 5) gezeigt, dass in den der Food and Drug Administration (FDA) vorliegenden Zulassungsstudien zu neueren Antidepressiva das Suizidrisiko für die Patienten, die Placebo erhalten haben, nicht höher war, als für die, die ein Antidepressivum erhalten hatten.

### Gesetzliche Rahmenbedingungen

Bezüglich der 12. AMG-Novelle ist anzumerken, dass der Aufwand für Investigator Initial Trials deutlich zugenommen hat, so dass die Zahl derartiger Studien deutlich zurückgehen wird und die klinische Forschung in noch höherem Maße als bisher durch die pharmazeutische Industrie durchgeführt werden wird. Viele der Neuerungen der Novelle sind sinnvoll und tragen zur Transparenz, zeitlichen Planbarkeit und Qualitätsverbesserung bei, so dass es nicht leicht ist, konkrete Änderungsvorschläge zu formulieren.

Zwei Aspekte seien jedoch genannt:

Es sollte überlegt werden, ob die Regelungen der 12. AMG-Novelle tatsächlich auch für alle Investigator Initial Trials Anwendung finden müssen, oder ob eine Untergruppe (insbesondere für zugelassene Medizinprodukte) definiert werden kann, für die die Anforderungen reduziert werden können. Ohne eine derartige Anpassung würde die Industrie-unabhängige klinische Forschung weitgehend zum Erliegen kommen.

In § 13 GCP ist die Berichterstattung zu Adverse Events nicht eindeutig geregelt. Nach der EU Detailed Guidance müssen für Substanzen, die noch keine EU-Zulassung haben, auch Adverse Events berichtet werden, die außerhalb der aktuellen Studie erfasst worden sind. Nach Zulassung müssen nur Adverse Events aus der aktuellen Studie gemeldet werden. Hier besteht jedoch in Deutschland noch keine Klarheit, da z.B. von BfArM-Mitarbeitern eine umfassendere über die EU-Forderungen hinausgehende Meldepflicht gefordert wurde. Hier wäre eine Klärung sinnvoll.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl

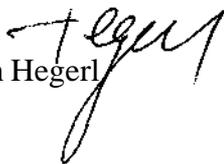


Fig. 1

**Wirksamkeit (RCTS)**



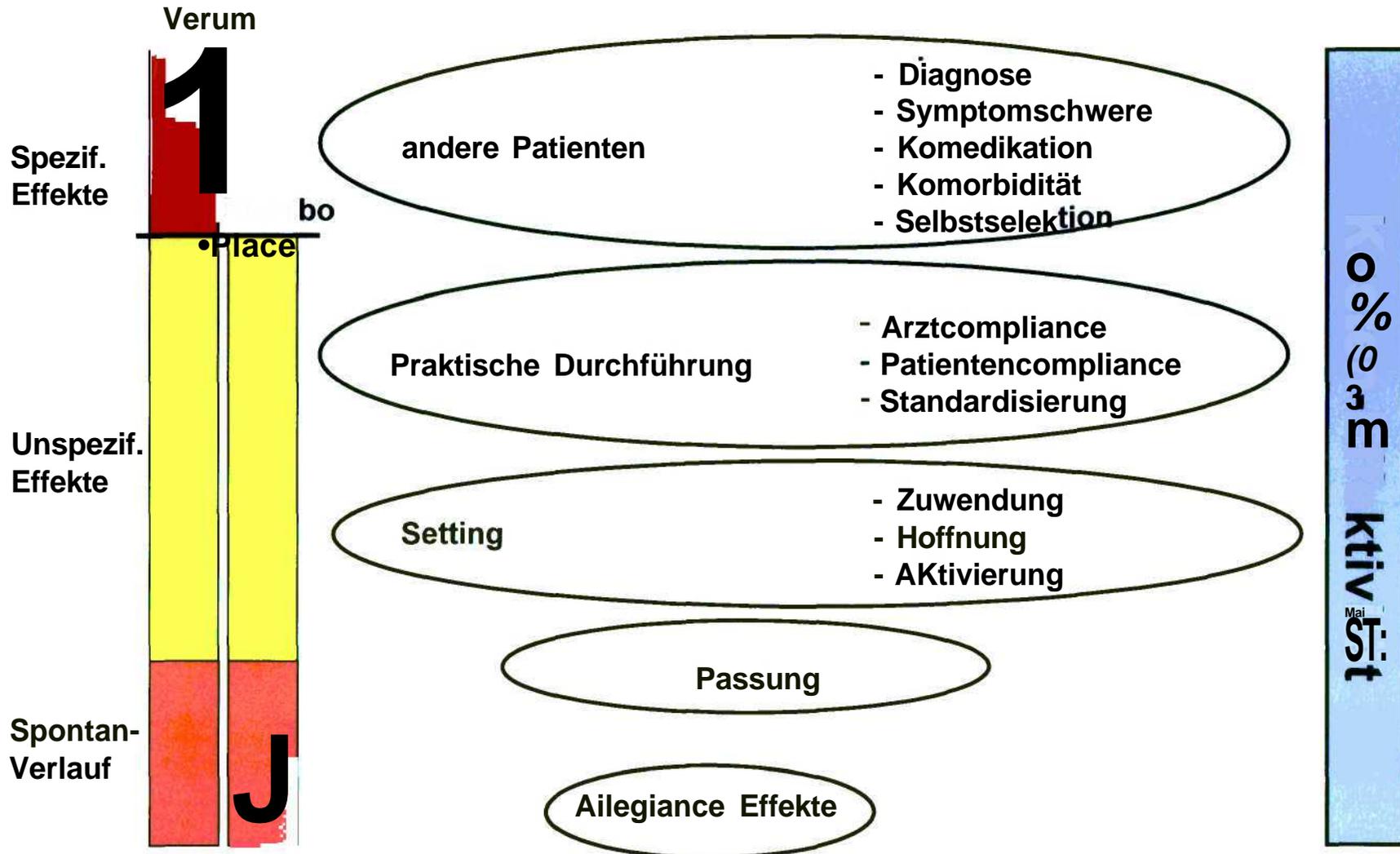
**Effektivität (Wirksamkeit in klinischen Alltag)**



**Effizienz (Kosten-Effektivität)**

886 2

# Von der Wirksamkeit zur Kosten-Effektivität



## Frage 3: Forschungsbedarf

- Effektivität und Kosten-Effektivität von Behandlungen
- Forschung UNI-spezifisch (20 000 Reha-Betten, Heime, Forensik, Psychotherapie, Primärversorgung)
- Versorgungsforschung
- neurobiologische Pathomechanismen

## Khan et al 2003

48,277 depressed patients participating in controlled clinical trials for 9 modern FDA-approved AD

77 committed suicide

### **Results:**

- no significant difference between groups of AD concerning **absolute suicide rate** or **suicide rate by patient exposure year**
- no differences in method of suicide

Abb. 5

**Absolute suicide rate among patients in clinical trials  
(FDA database) of nine investigational antidepressants**

	<b>Number of patients</b>	<b>% (N)</b>
<b>SSRI</b>	<b>26,109</b>	<b>0,15 (38)</b>
<b>other antidepressants</b>	<b>17,273</b>	<b>0,20 (34)</b>
<b>placebos</b>	<b>4,895</b>	<b>0,10 (5)</b>

Khan et al 2003