

Bericht 10. Bioethik-Symposium*

Vom Wirkstoff zum Arzneimittel

Es ist ein langer, steiniger und teurer Weg von der Entdeckung einer biologisch wirksamen Substanz hin zu einem gezielt wirksamen Arzneimittel, das verlässlich in der medizinischen Therapie bei Jung und Alt eingesetzt werden kann. Mag am Anfang die Beobachtung stehen, dass eine Substanz normale oder pathologische Vorgänge an lebenden Zellen und Organismen beeinflusst, so zielt dann die Grundlagenforschung auf das Wirkprinzip der gewonnenen Reinsubstanz und deren Dosis-Wirkungs-Beziehung und ihrem Verhalten (Aufnahme, Metabolismus, Ausscheidung etc.) im Organismus. Auf der Grundlage der Ergebnisse in vitro und daran anschließend in Tierversuchen können erste, sehr begrenzte Untersuchungen an gesunden und kranken Personen vorgenommen und Darreichungsformen entwickelt werden unter Einhaltung strenger Prüfregeln gemäß dem Arzneimittelgesetz.

Das 10. Bioethik-Symposium der BWG am 20.02.2014 galt diesem langwierigen Prozess mit der Vielfalt seiner wissenschaftlichen, juristischen und ethischen Implikationen und Fragestellungen.

Prof. Dr. Knut Baumann, Geschäftsführender Leiter des Instituts für Medizinische und Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig, gab mit seinem klaren, lebhaften Vortrag „Arzneimittelentwicklung – von der Laborbank zum Patienten“ den Einstieg. Noch vor der Untersuchung der potenziellen Wirksubstanz stellen sich Fragen nach dem Bedarf neuer Medikamente, nach möglichen Therapieverbesserungen und der Bezahlbarkeit – wissend, dass bis zur behördlichen Zulassung und Einführung eines neuen Arzneimittels 10–15 Jahre unter einem durchschnittlichen Aufwand von 1000–1600 Mio. Euro (!) vergehen werden: von der Erforschung der Angriffspunkte (Targets) und der Leitstrukturen (i.D. ca. 5 Jahre) zu ersten Untersuchungen an Tieren und Menschen (nach i.D. 8–10 Jahren).

Wo nicht im kranken Organismus fehlende Stoffwechselprodukte ersetzt werden (müssen), greifen krankheitsmodifizierende Substanzen in ca. 50% der Fälle an biologischen Rezeptoren, in ca. 25% an krankheitsrelevanten Enzymen bzw. Hormonen und Hormonrezeptoren an; in > 10 % wirksamer Substanzen ist der Wirkmechanismus (noch) nicht bekannt.

Ausgehend von der Überlegung, dass jedes Medikament „irgendwie“ in Stoffwechselprozesse – meist rezeptor- oder enzymvermittelt – eingreift, ist zu fragen,

* Vorgelegt von Klaus P.G. Gahl und Christel Müller-Goymann.

welche Rezeptor- und Enzymproteine im Krankheitsgeschehen involviert sind und durch Wirkstoffe beeinflusst werden können, ohne an anderen Stellen zu schaden. Derzeit nutzen unsere Medikamente ca. 200–500 Angriffspunkte von vielleicht 5–10 tausend möglichen Targets bei den wichtigsten 150–400 (nicht seltenen) Krankheiten.

Von der Beobachtung eines Substanzeffektes geht heute die Target-Identifizierung über die Ermittlung im Krankheitsprozess involvierter, d.h. pathogenetisch relevanter Proteine oder Signalträger zu deren gezielter Modulierung und der dadurch gelinderten oder geheilten Störung. So wünschenswert die zunehmende Validierung von der Wirksamkeit an isolierten Enzymen oder Rezeptoren über den Effekt an Zellen und Organen bis hin zur reproduzierbaren, dosisabhängigen Einflussnahme auf den Krankheitsprozess ist, so weit sind wir vom Ziel klinisch validierter Targets in vielen Fällen noch entfernt.

Die Suche nach möglichen Ausgangssubstanzen geht auch heute noch in vielen Fällen zurück auf die zufällige Beobachtung und Erfahrung des Effektes von pflanzlichen oder tierischen oder anorganischen (Gift-) Stoffen oder von Nebenwirkungen von bereits gebräuchlichen Arzneistoffen. Heutzutage sind hochkomplexe (bio)chemische Verfahren (Hochdurchsatz-Screening (HTS) oder kombinatorische Chemie) im Einsatz – allerdings noch immer halbblind auf der Suche nach der Stecknadel im Heuhaufen. Andererseits werden mögliche Wirkstoffe unter Zuhilfenahme der Struktur der Zielproteine oder der Rezeptoren an Zelloberflächen an die jeweilige „Bindetasche“ angepasst. Umgekehrt können auch körpereigene (Boten-) Stoffe als Vorlage dienen. Als Beispiel brachte Baumann die Optimierung der Wirkung eines Hemmstoffes der Blutgerinnung (Thrombin-Inhibitor) auf das körpereigene Fibrinogen durch „passgerechte“ Veränderung eines zunächst suboptimalen Wirkstoffes, der der „Schablone“ des Fibrinogens anmoduliert wird. Im Zuge der Optimierung nimmt dabei seine Wirkstärke zu und es lässt sich damit auch die Aufnahme über die Magenschleimhaut verbessern. Man gelangt hier also von der Wirkung im Reagenzglas über die Wirksamkeit bei Injektion in die Blutbahn zur Applikabilität als Tablette.

Wegen oft mehrerer Targets eines Heilmittels im Organismus gilt es dann, verschiedene Wirkungseigenschaften zu optimieren: Wirkstärke, Selektivität, pharmakokinetische Eigenschaften wie Resorption, Verteilung im Organismus, Verstoffwechslung (Metabolismus) und Ausscheidung bei gleichzeitiger Verminderung toxischer und genom-beeinflussender (mutagener) Effekte. Das Arzneimittel muss auch chemisch stabil, die Grundsubstanz einfach zugänglich, geschmacklich und preislich akzeptabel sein.

So bleibt in der Entwicklung eines zur Zulassung einzureichenden Medikaments auch nach der Synthese noch ein langer Weg präklinischer Prüfungen der gewünschten und der unerwünschten Wirkungen, der akuten und chronischen Toxizität und Kanzerogenität, der Toleranz und Dosisfindung für die Prüfung

am Menschen. Die „präklinische und klinische Prüfung der Phase I“ – i.D. über 6,5 bzw. 1 Jahr – umfasst in vitro- und Versuchstier-Tests bzw. (ungleichzeitige) Untersuchungen an 20–80 gesunden Freiwilligen. Sie zielt auf die biologische und klinische Sicherheit und der berechenbaren Pharmakokinetik. Streng getestet erreichen i. D. neun von etwa 5.000–10.000 untersuchten Substanzen das Ziel der Einsatzfähigkeit in klinischen Prüfungen der Phase II und III. Vor Beginn dieser späteren Phasen ist auch die Darreichungsform zu ermitteln, die die Bioverfügbarkeit, die Resorption durch Haut und Schleimhaut mitbestimmt.

In den Prozess der klinischen Prüfung greifen auch Zulassungsbehörden und Ethik-Kommissionen ein. Der klinischen Prüfung (insgesamt etwa 6 Jahre) schließt sich der Zulassungsprozess an, der ein weiteres Jahr in Anspruch nimmt. Von den zuvor genannten neun Entwicklungskandidaten durchläuft eine Substanz den Gesamtprozess der klinischen Prüfung und der Zulassung erfolgreich und kommt zur Zulassung.

Material-, finanzieller und Zeitaufwand führen die Arzneimittelentwicklung an die Grenzen der ökonomischen Vertretbarkeit. Trotzdem darf die Pharma-Industrie nicht vor der Erarbeitung von Wirksubstanzen auch für seltene Krankheiten Halt machen. Wie aber können Rahmenbedingungen geschaffen werden, die dem medizinischen Bedarf gerecht werden?

Der begeisternde, klare Vortrag Baumanns gab einen sehr guten Überblick über die in der Öffentlichkeit oft wenig bedachte und deswegen kritisierte Basis medikamentöser Therapie.

Nach der Darstellung der Entwicklung eines Arzneimittels aus einer biologischen Primärsubstanz fokussierte *Prof. Dr. Uwe Heinrich*, Direktor des Fraunhofer Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Hannover, mit seinem Vortrag „Vom Blockbuster zur personalisierten Arzneimittelentwicklung“ auf die Möglichkeiten einer individualisierten Therapie, die die genetische Konstellation, das molekularbiologische Substrat und gar den individuellen Lebensstil des Kranken berücksichtigt. Zunächst enttäuschend: eine solche „individualisierte Medizin“, ein solches Medikament wird es in naher Zukunft nicht geben! Jedoch ist aufgrund molekular-biologischer Untersuchungen eine stratifizierende Medizin zunehmend möglich, ja sie wird (besonders in der Onkologie) bereits vielfach genutzt, indem Patientengruppen mit identischen oder sehr ähnlichen genetischen und molekularbiologischen Krankheitsmerkmalen (z.B. Signaltransduktions-Enzymen der Zellentwicklung bei Tumoren) mit darauf zielenden Arzneimitteln behandelt werden. Bezug nehmend auf Baumanns Vortrag wies auch Heinrich auf die langwierigen und kostenaufwändigen Entwicklungen neuer Pharmaka hin und schlüsselte Gründe dafür auf, dass > 60 % der primär möglichen Wirksubstanzen das Ziel der Zulassung nicht erreichen, sei es aufgrund nicht ausreichender oder nicht zielgenauer Wirkungen oder wegen toxischer Wirkungen etc.

Ein neuer Weg der Arzneimittelprüfung ist die Untersuchung an organotypischen Geweben, die in Dünnschnitten aus Organmaterial gewonnen werden können. So kann z.B. bronchoskopisch entnommenes Gewebe aus peripheren Bronchien und angrenzenden Lungenbläschen (Alveolen) in seiner Reaktion auf Allergene bzw. auf bronchialerweiternde Medikamente untersucht werden. Oder es wird engumschrieben bronchoskopisch, d. h. unter Sicht, ein zu testendes Allergen instilliert und beobachtet, welche immun-relevanten Zellen in saline broncho-alveoläre Spülflüssigkeit (sog. BAL) austreten. Auf diese Weise können Asthma auslösende Substanzen (z.B. Pollen) und die Wirksamkeit antiallergischer Substanzen in kleinen Lungenarealen getestet werden. Durch derartige Arzneimittelprüfungen lässt sich die Ansprechbarkeit von Patienten auf therapeutisch indizierte Medikamente individuell ermitteln. Das ist angesichts der großen Zahl sog. Non-Responder (geschätzt 30–70% der Patienten) und der Häufigkeit auch tödlicher Nebenwirkungen (in Deutschland ca. 35.000 Todesfälle pro Jahr!) und der nicht zu unterschätzenden finanziellen Belastung der Kostenträger eine wichtige Aufgabe pharmazeutischer Forschung. Das Ziel individualisierter Medizin – schon von Hippokrates bedacht – wird seit der Mitte des 20. Jhd. verstärkt verfolgt: angestoßen durch die Beobachtung selektiver Toxizität des Anti-Malaria-Medikamentes Primaquin (und anderer Medikamente) bei angeborenem Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (1956). Inzwischen sind für zahlreiche Medikamente Stoffwechsel-, Abbau- und Eliminationsprozesse aufgeklärt worden – in Bezug auf ihre genetisch geprägte Konstellation an „Entgiftungsenzymen“ (z.B. CYP 450). Auch für die Aktivierung mancher Arzneimittel (sog. Pro-Drugs) zu der therapeutisch gewünschten Substanz wurden Mechanismen aufgeklärt.

„Individuelle Medikation“ heißt dann: „the right drug for the right patient at the right time!“ Dazu ist die Erfassung molekularbiologischer, genomischer „Biomarker“ erforderlich, die die Wahrscheinlichkeit zu erkranken, die Ausprägung bestimmter Krankheitssubtypen, den Verlauf von Krankheiten und den Wirkmechanismus der einzusetzenden Medikamente bestimmen.

Die Vielfalt möglicher Ursachen von Verläufen scheinbar gleicher Krankheiten (Heinrich verdeutlichte das am Bild des „Rheuma“ mit seinen ca. 400 verschiedenen Formen) drängt zur diagnostischen und therapeutischen Individualisierung. An diesen Prozessen wie an der Medikamentenwirkung sind (z.T. artspezifische oder individuell kodierte) Eiweiß-/Enzymaktivitäten beteiligt. Zu diesen Erkenntnissen hat die Entschlüsselung des menschlichen Genoms (2001), besonders die inzwischen schnell mögliche Sequenzierung der für die Enzym-Synthese kodierenden und der nicht-kodierenden DNA (ncDNA und ncRNA) wesentlich beigetragen. Die Komplexität der Prozesse von der DNA des Genoms („genomics“) über die Transkription auf die RNA zur Proteinsynthese („Proteomics“) und die Stoffwechselprozesse („metabolomics“) hat auch im Blick auf die Arzneimittelentwicklung eine technologische Revolution in Gang gesetzt. Sie ermöglicht heute für große Patientengruppen eine gezielte Arzneitherapie: in der Krebsbehandlung (ca. 30%

der derzeit zugelassenen individualisierten Therapien), bei der Mukoviszidose = zystischer Fibrose (4.5% mit einer bestimmten Genmutation) und bei der Therapie mit bestimmten Antikoagulantien (ca. 30% der so behandelten Personen haben einen Defekt in der enzymatischen Aktivierung für das Antikoagulans!).

Die ca. 50% der medikamentös behandelten Patienten zeigen keine oder mindestens keine optimalen Effekte der eingesetzten Medikamente. Deswegen muss es das Ziel pharmazeutischer Forschung sein, individuelle Biomarker für den zu behandelnden Krankheitsprozess bzw. für den Wirkmechanismus des jeweiligen Arzneimittels zu finden. Diese Aufgabe ist selbstverständlich nur mit hohem personellen, finanziellen und zeitlichen Aufwand zu leisten.

Auch Heinrichs Vortrag war mit den spannenden, zukunftsweisenden Perspektiven der Pharmaka-Entwicklung faszinierend.

Die Entwicklung eines Arzneimittels bis zur Freigabe für die therapeutische Nutzung wird begleitet von rechtlichen Regelungen. Über diese Aufgaben in Deutschland berichtete *Dr. Jobst Limberg* vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn. Die Zulassung einer Substanz als Arzneimittel setzt eine Nutzen-/Risiko-Abwägung der therapeutischen Wirksamkeit und der klinischen Sicherheit voraus. Das erfordert die statistische Auswertung explorativer und konfirmatorischer Studien. Über ein vorgeschriebenes Dokumentationsformular sind die Regelungen weitestgehend international gleich und verlangen neben dem Nachweis der pharmazeutischen Qualität prä-/klinische Untersuchungen.

Die „klinische Prüfung“ erfolgt in vier Phasen: 1. Prüfung der Verträglichkeit und Sicherheit am Menschen; 2. Überprüfung des Therapie-Konzeptes und der Dosisfindung; 3. Nachweis der Wirksamkeit für die beantragte Indikation; 4. Studien bereits zugelassener Arzneimittel in der entsprechenden Indikation mit der Ermittlung sehr seltener Nebenwirkungen und/oder zwecks Erweiterung des Indikationsspektrums des Medikamentes. Klinische Unbedenklichkeit wird einem Medikament zuerkannt, wenn weder eine erhöhte Sterblichkeit noch schwerwiegende Nebenwirkungen unter der Anwendung beobachtet werden. Klinische Studien müssen eine symptomatische oder kurative Verbesserung des Krankheitsbildes und eine Lebensverlängerung nachweisen. Auch dürfen keine krankhaften Veränderungen von sog. Surrogatparametern (z.B. Blutdruck, Blutveränderungen u.a.) auftreten. Zu dokumentieren sind pharmakologische Parameter wie die Verläufe der Blutkonzentration der getesteten Substanz (maximale Eliminationszeit u.a.). Änderungen in den Produktions- und den Prüfverfahren wie auch der Rezeptur sind zu beachten.

Zulassungsverfahren werden durch nationale Regelungen und durch internationale Übereinkommen geregelt. Sog. „bridging studies“ (inclusive pharmakokinetischer und Bioverfügbarkeitsprüfungen) sind notwendig, um bei Änderung der Rezeptur („Trägersubstanz“, Begleitstoffe im Fertigpräparat) eine Extrapolation klinischer Ergebnisse zu ermöglichen; nur bei Nachweis der Bioäquivalenz des Test- und des

Referenzproduktes sind Ergebnisse übertragbar. Unabdingbar ist der Nachweis äquivalenter Pharmakokinetik (Resorption, Metabolismus, Elimination) und -dynamik (Wirkmechanismus). Bridging-Studien können in Phase I–III der klinischen Prüfung vorgenommen werden wie auch für bereits zugelassene Medikamente, für die eine Indikationserweiterung beantragt wird. Die pharmazeutische Qualität eines für den Einsatz bei Patienten freigegebenen Arzneimittels sollte dem Prüfmuster, das in der Phase III „bestanden“ hat, möglichst ähnlich sein; diese Forderung gilt für alle späteren Produktionschargen.

So gestaltet sich die Entwicklung diskriminierender Tests der in-vitro-/in-vivo-Korrelation bei Verabreichung des Medikaments als Prüfung auf die Freisetzung der Wirksubstanz aus der Darreichungsform bzw. als Bioäquivalenz-Studie jeweils unter einheitlichen Standardbedingungen.

Die Kontrolle der Qualität gilt der Beschaffenheit des Arzneimittels, damit auch Identität, Gehalt, Reinheit, chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften nach der Vorlage des dokumentierten und validierten Herstellungsverfahrens incl. des Ausgangs-, Zwischen- und Fertig-Produktes und dessen Haltbarkeit. Geprüft wird auch die Homogenität und Konformität der hergestellten Chargen. Nationale und internationale Arzneibücher liefern Referenz- und Standardwerte allgemeiner Anforderungen für die definitive Darreichungsform und Prüfverfahren.

Hat eine Wirksubstanz den aufwändigen, jahrelangen Prozess bis zum Zulassungsantrag passiert, fordern die Zulassungsbehörden eine weitere Validierung und Bewertung der Prüfunterlagen und der klinischen Beobachtung. So komplex das Herstellungsverfahren und die Kontrollen sind, so funktionell weitverzweigt ist das Organigramm der Zulassungsbehörde, des BfArM. Internationale Harmonisierungen der Zulassungsverfahren innerhalb der EU und darüber hinaus sind im Wachsen, haben aber bisher nur zu Teilerfolgen gegenseitiger Anerkennung der Prozeduren geführt – ein weites Feld dringend notwendiger internationaler, globaler wissenschaftlicher, industrieller und rechtlicher Kooperation!

Die sehr komplexe Materie der Arzneimittelzulassung wurde durch Limbergs differenzierten Vortrag klar und eindrücklich dargestellt.

Entwicklung und Zulassung neuer Arzneimittel unterliegen nicht nur strengen juristischen Regelungen sondern werden auch von nationalen Ethik-Kommissionen (EK) kontrolliert. Darüber berichtete *Prof. Dr. Kurt Racké*, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Bonn, Vorsitzender der Ethik-Kommission der Uni Bonn, stellvertretender Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen der Bundesrepublik.

Nachdem im 10-Punkte-Programm des „Nürnberger Kodex“ von 1947 (noch unter der Aufsicht des US-Militärgerichtshofes) Richtlinien für die Durchführung von Arzneimittelversuchen an Menschen festgelegt worden waren (Freiwilligkeit

der Versuchspersonen, Aufklärung über Zweck, Risiko und Konsequenzen), wurden – seit 1964 wiederholt revidiert bis Okt. 2013 – vom Weltärztebund in der Deklaration von Helsinki „Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ international verbindlich kodifiziert.

In Deutschland sind solche Richtlinien in verschiedenen Gesetzen verankert (Heilberufegesetz und Berufsordnung, EU-Direktive, Medizinproduktegesetz und Verordnung über klinische Prüfung von Medizinprodukten, Stammzellgesetz u.a.); so auch die Aufgaben und die Organisation von EK, die im Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen in Deutschland zusammengefasst sind.

Das Arzneimittelgesetz (AMG) von 2004, zuletzt geändert im Okt. 2012, regelt die Zulässigkeit klinischer Prüfungen am Menschen nach einem „dualen Prinzip“ der voneinander unabhängigen zuständigen EK und der zuständigen Bundesbehörden. Auch die „Good-Clinical-Practice-Verordnung“ (GCP-V) regelt in Deutschland die Genehmigung und Durchführung klinischer Studien mit Arzneimitteln, um die Sicherheit der an der Studie beteiligten Personen und die Integrität der Studienergebnisse zu garantieren.

Zu den zentralen Aufgaben der EK gehört es, sicherzustellen, dass die Rechte, das Wohlergehen und die Sicherheit und das Selbstbestimmungsrecht der potenziellen Studienteilnehmer gewährleistet sind. Die EK prüft die Relevanz der klinischen Prüfung und ihrer Planung, den Prüfplan, die Prüferinformationen, die Angemessenheit der Nutzen-/Risiko-Bewertung und andere Prüfbedingungen. Nach einer umfangreichen Checkliste werden die erforderlichen Antragsunterlagen für die jeweils beantragte Studie gemäß dem AMG geprüft. Sehr ausführlich widmete sich Racké den Regelungen von Arzneimittelstudien bei Minderjährigen, für die der gesetzliche Stellvertreter die Einwilligung nach eingehender Information geben muss. Ist der Minderjährige in der Lage, Wesen, Bedeutung der Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen auszudrücken, so ist auch seine Einwilligung (außer der des rechtlichen Stellvertreters) erforderlich.

Nur kurz sprach Racké über Arzneimittelprüfungen an nicht aufgrund von Minderjährigkeit einwilligungsunfähigen Personen (z.B. mit Demenzprozessen, Bewusstseins Einschränkungen) oder an Schwangeren oder in der Intensivmedizin. Für nicht einwilligungsfähige Personen muss ein gesetzlicher Vertreter oder Bevollmächtigter das „informierte Einverständnis“ (informed consent) geben.

So detailliert die klinischen Prüfungen, wie sie durch EK begleitet werden, dargestellt wurden, es fehlte doch die Diskussion wichtiger ethischer Probleme der Medikamentenzulassung wie Placebo- oder Doppelblind-Studien, die ökonomische Vertretbarkeit der Einführung neuer Therapie-Prinzipien mit unbekanntem Zusatznutzen gegenüber der bislang geltenden Standardtherapie oder die Berücksichtigung der Behandlung von Personen mit sehr seltenen Erkrankungen (sog. orphan diseases bzw. orphan drugs).

Das überaus spannende Symposium hat wieder gezeigt, wie komplex verwoben der geforderte und gebotene Fortschritt in der Medizin einschließlich Pharmakologie, Pharmazie und klinischer Medizin ist und dass interdisziplinäre wissenschaftliche und weltweite wirtschaftliche und soziokulturelle Zusammenarbeit erforderlich sind. Vor allem der lange und sehr teure Weg der Entwicklung neuer Arzneimittel bis zu ihrer Zulassung zum therapeutischen Einsatz wird sicher allzu häufig übersehen in der Kritik an „überteuerten“ Medikamenten. Die faszinierende Darstellung dieser Prozesse durch die Referenten dürfte die Berechtigung deutlich gemacht haben wie auch die Notwendigkeit weiterer pharmakologischer und pharmazeutischer wie klinischer Forschung und der globalen Harmonisierung der juristischen Regularien in dem gleichermaßen auch mit ethischen Problemen beladenen Feld.