

Verbotene Früchte vom Baum der Erkenntnis

Ceci n'est pas une étude

Ein Plädoyer für die Entbürokratisierung der hausärztlichen Forschung, ausgelöst durch die Erfahrungen einer Gruppe von Thurgauer Hausärzten nach einem formal nicht korrekt durchgeführten Forschungsprojekt.

Markus Gnädinger,
Frank Bossert,
Felix Eichmann, Bruno Haug,
Martin Krüsi, Markus Nadig,
Stefan Pazeller, Theo Ringli,
Martin Ruppli,
Michel Salzgeber, Ivo Schmid,
Roman Schöb,
Bernhard Wältli,
Markus Zeller

Mitglieder des Qualitätszirkels
Oberthurgau

Mit seinem Bild «Ceci n'est pas une pipe» wollte René Magritte zu bedenken geben, dass ein noch so ausgefeiltes Abbild der Realität nicht dieser selber entspricht, dass das Gemälde also nicht aus Bruyère-Holz und Bakelit, sondern nach wie vor aus Leinwand und Ölfarbe besteht. In unserem Text geht es um einen anderen Umstand, der uns «um den Brei herumreden» lässt. Aber lassen Sie uns die ganze Geschichte von Anfang an erzählen.

Die Vorgeschichte

Im Winter 2011/2012 haben wir einen klinischen Versuch zur oralen Bioverfügbarkeit von Vitamin-D-Supplementen durchgeführt. Anlässlich eines Projekts des hausärztlichen Qualitätszirkels Oberthurgau nahmen 13 Hausärzte in einem Selbstversuch im Abstand von 3 Monaten zweimal 60000 E Cholecalciferol (Vitamin D Wild, ölige Tropfen) ein, einmal nüchtern und das andere Mal nach einer fetthaltigen Mahlzeit, und massen den Anstieg von 25-Hydroxyvitamin D im Serum nach 8 Tagen. Die Studie zeigte eine grosse inter-individuelle Variabilität und eine mögliche geringfügige Nahrungsfett-Abhängigkeit. Dieses Pilotprojekt wurde Ende August am FamilyDocs-Kongress in Lausanne als Poster präsentiert und gewann den zweiten Preis [1].

Das Problem

Und wo liegt das Problem? Für ein erfolgreiches Bewilligungsverfahren von Medikamentenstudien sind hierzulande u. a. vier wichtige Hürden zu überwin-

Ceci n'est pas une étude

Les études cliniques aux médicaments sont fortement régulées. Notre groupe de recherche attend une indemnité de jusqu'à 5000 CHF pour avoir exercé une étude à la vitamine D appliqué aux médecins eux-mêmes. Avec cet article, nous espérons d'influencer les régulations futures de la nouvelle loi sur la recherche humaine.

der verantwortliche Studienleiter und alle beteiligten Forscher in den Studienzentren den Nachweis von GCP-Kenntnissen erbringen, was in der Regel bedeutet, einen diesbezüglichen Kurs absolviert zu haben. Für einen klinischen Versuch muss eine Probandenversicherung abgeschlossen werden; 2004 lag die Offerte bei 35 Franken pro Proband, inzwischen sind die Preise sicherlich angestiegen [2]. Für einen multizentrischen Versuch, wie das in der Hausarztmedizin eben häufig der Fall sein dürfte, muss jede kantonale EK mit teilnehmenden Ärzten in deren Gebiet angeschrieben werden, und da man bei der Ausschreibung eines Versuchs häufig nicht weiss, woher die teilnehmenden Ärzte kommen, heisst das in praxi, dass alle EKs der Schweiz und des Fürstentums Liechtenstein berücksichtigt werden müssen.

Die geltende Regelung führt dazu, dass nicht-kommerzielle Projekte aus der Hausarztpraxis gar nicht durchgeführt werden.

Korrespondenz:
Markus Gnädinger
Facharzt für Innere Medizin
Birkenweg 8
CH-9323 Steinach
Tel. 071 446 04 64
Fax 071 446 34 11
markus.gnaedinger[at]hin.ch

den: die Swissmedic-Notifikation, der Good Clinical Practice(GCP)-Kurs für alle Studienärzte, die Probandenversicherung und die Bewilligung der Ethikkommission (EK) in allen Kantonen, in denen der Versuch stattfindet. Die Notifikation bedingt die Kenntnis von Dutzenden von Vorschriften, das Lesen von Hunderten von Seiten. Für die Notifikation müssen

Selbstanzeige und die Folgen

Mit unserer Selbstanzeige [3] wollten wir Öffentlichkeit und Verwaltung auf die wichtige Problematik der Studienregulation hinweisen, dass klinische Forschung in der Hausarztmedizin zwar möglich, sofern sie sich auf den Umgang mit Medikamenten bezieht, jedoch praktisch nicht umsetzbar ist. Dies führte



Sollten harmlose Projekte nicht auch ohne Swissmedic-Notifikation möglich sein?

dazu, dass unter der Referenznummer 600 12 686 nun von Swissmedic ein «Verwaltungsstrafverfahren wegen Meldepflichtverletzung bei einem klinischen Versuch» mit einer angedrohten Busse bis 5000 Franken gegen uns angestrengt worden ist.

Leider führt die geltende Regulation nicht dazu, dass geplante Versuche besser, sondern dass nicht-kommerzielle Projekte aus der Hausarztpraxis *gar nicht* durchgeführt werden. Bis Ende Oktober 2012 waren die Verordnungsbestimmungen zum neuen Humanforschungsgesetz (HFG) in der Vernehmlassung. Nun warten wir auf die revidierte Fassung des Textes und die konkreten Ausführungsbestimmungen. Unsere provozierende Aktion sollte die Zuständigen im Bundesamt für Gesundheit (BAG) dazu veranlassen, diese Bestimmungen mit einem ordentlichen Ermessensspielraum zugunsten von einfachen klinischen Versuchen zu versehen – dies nicht nur in der Hausarztmedizin, sondern auch in der Pädiatrie, Onkologie und anderen Bereichen.

Die Sicht der Behörden

Wir haben das BAG angeschrieben und die folgende Antwort erhalten: *«Besten Dank für Ihre Stellungnahme, die wir sehr gerne bei der weiteren Überarbeitung der Verordnungen zum HFG einbeziehen werden. Indessen werden sich leider in jedem Konzept Sonderfälle finden lassen, die vielleicht nur ungenügend von den vorgeschlagenen Neuansätzen profitieren. Wichtig ist deshalb, die Gesamtbilanz im Auge zu behalten, und hier zeigen viele Rückmeldungen (und auch die internationale De-*

bate), dass wir nicht grundsätzlich auf dem falschen Weg sein dürften.» [4].

Obwohl in den Verordnungsentwürfen des BAG eine neue Kategorie für risikoarme Medikamentenversuche vorgesehen ist, die von der Swissmedic-Notifikationspflicht ausgenommen wären, würde unsere oben erwähnte Studie weiterhin eine solche benötigen, da die Dosierung von 60000 E Cholecalciferol nicht den Empfehlungen des Herstellers entspricht. Nur Studien, die sich genau an die zugelassenen Dosierungen und Indikationen halten, könnten diesen vereinfachten Weg beschreiten [5].

Unsere Forderungen

Kommen wir zu unseren konkreten Forderungen. Die Verordnungen zum neuen HFG sollen bei harmlosen medikamentösen Therapien auch Projekte mit neuen Dosierungsschemata oder Indikationen ohne Swissmedic-Notifikation erlauben (Kategorie A), über welche die Ethikkommission abschliessend befinden könnte. Die Zusammenarbeit mit Clinical Trial Units (CTU), wie sie an Zentrumsspitalern praktiziert wird, sollte auf periphere Spitäler, Ambulatorien und Praxen erweitert werden. Schliesslich sollten für forschungsinteressierte Ärzte GCP-Kurse mit konzisen, praxisrelevanten Inhalten angeboten werden, z. B. als Seminare an unseren grossen nationalen Kongressen [6]. Darüber hinaus sollten Studienhaftpflichtversicherungen unkompliziert über die Zusammenarbeit mit CTUs oder universitären Instituten abgeschlossen werden können und für nicht-kommerzielle Projekte auch vergünstigte Preise vorsehen. Formulare für ein «informiertes Studien-Einverständnis» sollten einfach lesbar, kurzgefasst und verständlich sein [7]. Das Konzept der Leit-Ethikkommission, wie im HFG vorgesehen, sollte konsequent verwirklicht werden: ein Ansprechpartner pro Studie für jeden Forscher, nicht mehr ein Dutzend EKs.

Unser Versuch war insofern speziell, als wir Hausärzte selber die Probanden waren und gleichzeitig als Studienzentren dienten. Selbstverständlich stellt diese Konstellation eine Ausnahme dar, und die allermeisten Versuche in der Hausarztmedizin können nur an und mit Patienten durchgeführt werden. Wir bewegen uns jeden Tag im Spannungsfeld der Off-Label-Therapie [8] und wüssten Dutzende von Fragestellungen, die sich zu untersuchen lohnen würden. Leider ist auch mit dem neuen HFG nur vorgesehen, offiziell anerkannte Indikationen und Dosierungen gegeneinander zu vergleichen, nicht jedoch Off-Label-Indikationen zu testen.

Wir möchten nicht der gänzlichen Freiheit das Wort reden: Wenn jeder tun und lassen könnte, was ihm passt, so herrschte Chaos! Auch ein «Durchmogeln» und knapp an den Vorschriften Vorbeilavieren kommt nicht in Frage. Wir sind auch nicht für zweierlei Mass: hier die Pharmaindustrie mit einem «Dschungel» von Richtlinien, die eingehalten wer-

den müssen, und da z. B. der narrenfreie hausärztliche Forscher, der sich mit seinem Projekt um die Regulation foutieren kann [6]. Gleiches Recht soll für alle gelten. *Aber:* Harmlose Projekte sollen um die Swissmedic-Notifikation herumkommen, egal, ob sie von der Pharmaindustrie, einer Universität oder einem Hausarztzentrum initiiert sind. Sinnvoll wäre höchstens die Anweisung, dass zu Beginn das Studienprotokoll und nach Abschluss der Studie alle Rohdaten sowie später die Publikation ans Heilmittelinstitut geliefert werden müssten, um allfällige Nicht-Publikationen von missliebigen Resultaten zu unterdrücken.

Wenig überzeugendes «Killerargument»

An dieser Stelle kommt das Killerargument: «Als kleines Land können wir uns keine von EU oder USA abweichende Regulation von Medikamentenversuchen erlauben.» Dem lässt sich entgegen: Die EU-Länder haben die gleichen Probleme mit der «kleinen hausärztlichen Forschung» wie wir, und ein Problem wird nicht durch die Tatsache gelindert, dass andere auch darunter leiden. Global gesehen wären die meisten Behörden ja froh, müssten sie sich nur mit Problemen wie dem unseren herumplagen, und würden gerne mit uns tauschen. Will heissen: Nutzen wir den Spielraum, den uns internationale Verträge und Gepflogenheiten erlauben, für eine sinnvolle Lösung! Schliesslich ist es ja nicht verboten, etwas besser zu machen als andere Länder – unser Zivilgesetzbuch erwies sich ja sogar als «Exportschlager» Richtung Türkei und andere Länder.

Hausärztliche Forschung nicht behindern

Handelt es sich hier um einen «Streit um des Kaisers Bart», gar um einen «Kampf gegen Windmühlen» oder um ein echtes Problem? Weder für Patienten noch für Ärzte ist es lebensnotwendig, die Wissenslücke um die Nahrungsfett-Abhängigkeit der Vitamin-D-Aufnahme zu schliessen. Jedoch haben uns

Geplante Studie

25-Hydroxyvitamin D-Spiegel im Serum, Einnahme von 100 000 E Cholecalciferol (1/3 Streuli-Ampulle), Münze werfen, ob nüchtern (vor dem Zubettgehen) oder postprandial (mind. 20 g Fett in der Mahlzeit) und Kontrollserum nach 14 Tagen.

Einschlusskriterien

Gesunde, praktizierende Ärztinnen oder Ärzte oder Leitende Spitalärztinnen und Ärzte

Ausschlusskriterien

Bekannte Störung des Vitamin-D/Kalzium-Stoffwechsels, Einnahme von Vitamin D, Solarium oder Tropenferien, Darmerkrankung.

Beginn bis Mitte März (wegen Sonnenstand), Gratisbestimmungen im Team-W Goldach.

Reaktionen von anderen hausärztlichen Forschern auf den Artikel im Schweizerischen Medizin-Forum [3] gezeigt, dass ein echtes und die Forschungsarbeit behinderndes Problem besteht.

Unser Pilotprojekt [1] hat sich als schwer publizierbar herausgestellt, weil wir zu viel ölige Trägerlösung mit dem Vitamin D verabreicht haben, weil das Datenrauschen der Resultate im Verhältnis zum interessierenden Signal zu gross war und weil wir zu wenige Versuchsteilnehmer in die Studie eingeschlossen hatten. Hier wollten wir Sie, geschätzte Leserinnen

Ein Ansprechpartner pro Studie für jeden Forscher, nicht mehr ein Dutzend Ethikkommissionen.

nen und Leser der SÄZ, ursprünglich einladen, sich an einer Nachfolgestudie zu beteiligen (s. Kasten).

Leider müssen wir Ihnen hier dringend abraten, sich an einem derartigen Projekt zu beteiligen, solange die Untersuchungen gegen uns laufen und unser Handeln nicht als gerechtfertigt qualifiziert wird. Falls Sie unser Anliegen aber trotzdem unterstützen möchten, so könnten Sie unserem Gesundheitsminister (Inselgasse 1, 3003 Bern) Ihre diesbezügliche Meinung mittels einer Postkarte darlegen.

Honni soit qui mal y pense!

Literatur

- 1 Gnädinger M, Bossert F, Eichmann F, et al. Oral vitamin D – is it necessary to be taken with meals containing fat? *Primary Care*. 2012;12(14):271.
- 2 Gnädinger M. Irrungen und Wirrungen der Forschung in der hausärztlichen Praxis. *Schweiz Ärztezeitung*. 2004;85(7):317.
- 3 Gnädinger M. Die Kraft, die Böses will, doch Gutes schafft. *Schweiz Med Forum*. 2012;12(43):841–2.
- 4 Andrea Arz de Falco, Vizedirektorin des Bundesamtes für Gesundheit, E-Mail-Nachricht an M. Gnädinger vom 13.11.2012.
- 5 Kind C. Vom Schlechten des Guten – Der forschende Hausarzt und die Regulation. *Schweiz Med Forum*. 2012;12(43):842–3.
- 6 Kleist P. Darf es auch etwas weniger sein? *Schweiz Ärztezeitung*. 2012;93(38):1387.
- 7 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) und Arbeitsgemeinschaft der Ethikkommissionen (AgeK). Schriftliche Aufklärung im Zusammenhang mit Forschungsprojekten. *Schweiz Ärztezeitung*. 2012;93 (36):1299–301.
- 8 Kleist P. Pharmazeutische Medizin: im «Off Label»-Spannungsfeld. *Schweiz Med Forum*. 2009;9(51/52): 954–5.