



Tierversuche – Medikamentenentwicklung

Methodisch-didaktischer Kommentar

Die Frage „Sollen wir denn etwa am Menschen testen?“ kommt in der Diskussion über Tierversuche nur allzu oft auf. Die Tatsache, dass gerade Tierversuche durch ihre mangelnde Validität und Übertragbarkeit jedoch ein erhöhtes Risiko für den Menschen darstellen, wird allerdings außer Acht gelassen. Denn die wenigsten Menschen sind sich über den Prozess der Medikamentenentwicklung, in deren Rahmen Versuche an Testpersonen gesetzlich vorgeschrieben sind, bewusst. Es handelt sich also keineswegs um eine philosophische Fragestellung, vielmehr ist eine Betrachtung der Sinnhaftigkeit von Tierversuchen im Ganzen notwendig.

In diesem Arbeitsmaterial wird der Ablauf der Entwicklung eines Medikaments veranschaulicht. Es wird deutlich, dass in der Medikamentenentwicklung „Menschenversuche“ Gang und Gäbe und durch vorherige Testungen an Tieren besonders gefährlich sind. Auf Basis der Kenntnis des Prozesses der Medikamentenentwicklung sind die Schülerinnen und Schüler dazu angehalten, sich tiefer mit der Frage „Sollen wir etwa am Menschen testen?“ auseinanderzusetzen.

Weiterhin bietet sich eine anschließende Erarbeitung der der Thematik von Risikomedikamenten an, welche mithilfe einer Textarbeit des angehängten Vertiefungsmaterials erfolgen kann. Ebenfalls kann das Arbeitsmaterial zu Risiken und Misserfolgen von Tierversuchen angeschlossen werden.

Online abrufbar ist eine Übersicht über bekannte Risikomedikamente, in welcher sich Antworten auf die Fragen in den Arbeitsaufträgen finden. Die Liste ist keineswegs vollständig, gibt aber Aufschluss darüber, dass Tierversuche keine definitiven Aussagen über die Medikamentensicherheit beim Menschen erlauben. Hinweis: Die Tabelle zeigt eine knappe Darstellung eines komplexen Sachverhaltes. Alle aufgeführten Wirkstoffe sind kritisch zu beurteilen, jedoch bedeutet die Nennung eines Stoffes in dieser Liste nicht unbedingt, dass von der Verabreichung abzuraten ist. Bei den noch auf dem Markt befindlichen Medikamenten mag in Einzelfällen eine Verwendung indiziert sein. Ziel dieser Übersicht ist es lediglich, aufzuzeigen, dass Tierversuche nicht vor den genannten unerwünschten Wirkungen schützen konnten.

https://aerzte-gegen-tierversuche.de/images/infomaterial/liste_von_risikomedikamenten.pdf



Tierversuche – Medikamentenentwicklung

Ablauf klinischer Studien

„Ja sollen wir denn dann etwa am Menschen testen?!“- dies hört man häufig als Rechtfertigung von Tierversuchen. Die Frage, ob statt an Tieren an Menschen getestet werden soll, ist allerdings hinfällig, denn kein Medikament kommt auf den Markt, ohne zuvor in klinischen Studien (also in Studien an Versuchspersonen) welche auf den Tierversuch folgen, getestet worden zu sein.

Diese schematische Darstellung veranschaulicht den Prozess der Medikamentenentwicklung.

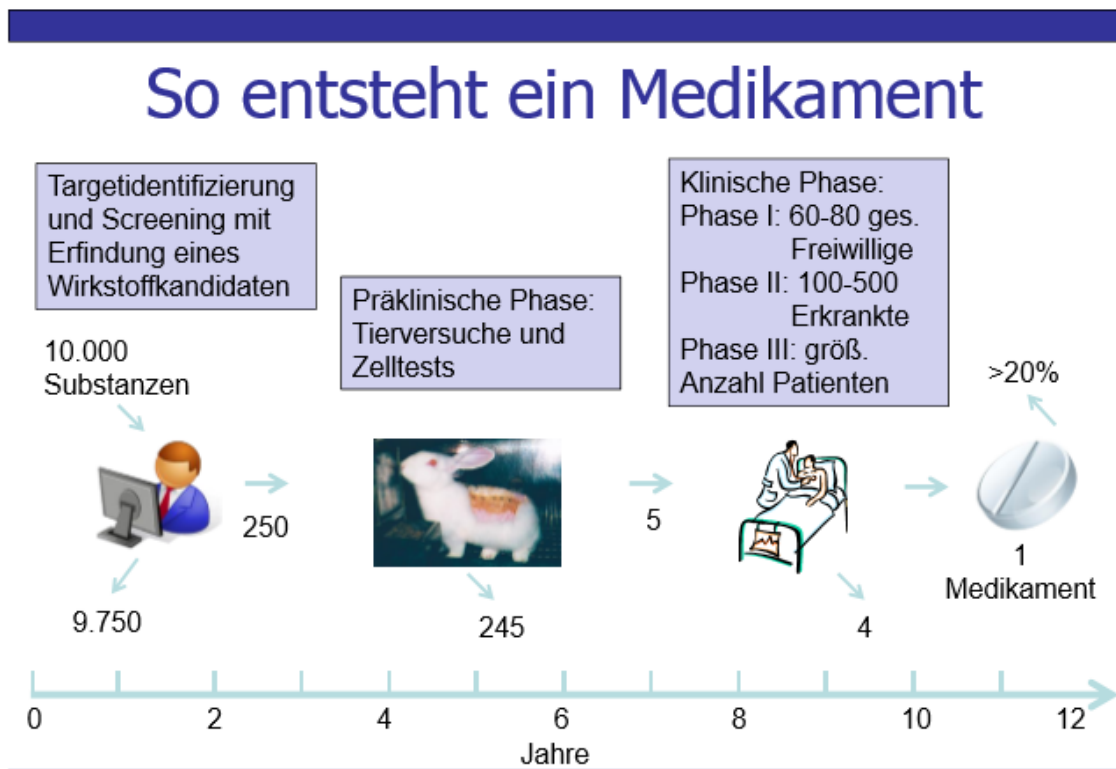


Abbildung 1: Prozess der Medikamentenentwicklung

Die Entwicklung eines neuen Medikaments, die über 1 Mrd. € kostet, verläuft über zahlreiche Stationen. Bis zur ersten Zulassung dauert es durchschnittlich 13 Jahre und weitere Jahre



vergehen bis es allen Altersgruppen zur Verfügung steht. Von ursprünglich 10.000 Wirkstoffen schafft es letztendlich einer in die Apotheke.

In der Anfangsphase werden Computermodelle und Simulationsprogramme eingesetzt. Allerdings wird bereits in dieser Phase häufig unter falschen Bedingungen und Annahmen geforscht, da die Ideen aus der Grundlagenforschung an Tieren stammen (vgl. hierzu Arbeitsmaterial zur Übertragbarkeit).

Innerhalb der nächsten 2 Jahre setzen sich ca. 250 interessante, d.h. potenziell wirksame und nutzbare, Substanzen durch. Nun beginnen die Tierversuche. Hier bleiben etwa 5 Substanzen, die im Tierexperiment positive Resultate erbrachten haben, übrig, d.h. sie erwiesen sich im Tierversuch als wirksam gegen bestimmte künstlich beigebrachte Symptome und waren nicht schädlich. Aussagen über die Wirksamkeit am Menschen können noch nicht getroffen werden.

In der Phase der sog. präklinischen Testung werden die meisten Tierversuche durchgeführt.

Zunächst wird an Bakterien, Zell- und Gewebekulturen und isolierten Organen getestet, zuletzt am Gesamtorganismus Tier (mindestens 2-3 Tierarten) vor der ersten Anwendung am Menschen. Tierversuche verhindern die Probandenstudien nicht, sondern erfordern diese zwangsläufig. Die Klinische Phase I bis III ist durch den Gesetzgeber vorgeschrieben.

Phase I: Erprobung an wenigen gesunden Probanden, ca. 60-80, meist männlich

Phase II: Test an ca. 100-500 Erkrankten

Phase III: Testung an größerer Patientenzahl (1.000-10.000), weiterhin Überprüfung von Sicherheit und Wirksamkeit des Präparates

Ein Medikament kommt nur ins Zulassungsverfahren, wenn es alle drei klinischen Phasen ohne Probleme durchlaufen hat. In der Phase IV erfolgen weitere Studien nach der Zulassung. Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen oder Wirkungslosigkeit während der klinischen Phase erhalten 95 % der potentiellen Arzneimittel, die im Tierversuch als sicher und wirksam galten, keine Marktzulassung. Das bedeutet, nur 5 % der im Tierversuch erfolgreichen Medikamente überstehen die klinische Phase.

Seit 2013 werden in allen EU-Mitgliedsstaaten neu zugelassene Medikamente und jene mit unzureichenden Daten zur Langzeitanwendung mit einem schwarzen Dreieck in der



Packungsbeilage als „Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung“ gekennzeichnet. Die Patienten werden aufgefordert, eventuelle Nebenwirkungen zu melden. **Auch dies ist ein großangelegter Menschenversuch, bei dem mögliche Nebenwirkungen erst noch herausgefunden werden sollen.**

Arbeitsaufträge:

1. Wieso ist davon auszugehen, dass die Entwicklung von Medikamenten wie sie gesetzlich vorgeschrieben ist, nicht effektiv ist? Belege am Text.
2. Welche Erklärung könnte es dafür geben, dass die Testpersonen in der Klinischen Phase I überwiegend männlich sind? Beziehe auch deine Überlegungen aus Aufgabe 2 mit ein.
3. Was ist ein „Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung“? Welche Rückschlüsse lassen sich daraus für die Validität von Tierversuchen in der Medikamentenentwicklung ziehen?
4. Die Frage „Sollen wir denn etwa am Menschen testen?“ zeigt, dass Bürger besorgt um die Gesundheit ihrer Mitmenschen sind.
 - a) Was kannst du nun auf diese Frage antworten? Wende dein Wissen aus den Aufgaben 1-3 an.
 - b) Überlege nun, wie der gesamte Prozess der Medikamentenentwicklung so optimiert werden könnte, dass er für Menschen weniger risikoreich ist.



Vertiefendes Material

Medikamentensicherheit und Tierversuche

Alle Medikamente werden vor der Zulassung bzw. Anwendung am kranken Menschen in der so genannten präklinischen Phase exzessiv an Tieren geprüft. Damit soll die Sicherheit eines neuen Medikamentes gewährleistet werden. So sehen es die entsprechenden Vorschriften und Gesetze seit vielen Jahrzehnten vor. Konkret bedeutet dies, dass unzählige Tiere (meist Ratten und Mäuse, aber auch Hunde und weitere Tierarten) in qualvollen Versuchen die neue Substanz per Schlundsonde oder Injektion verabreicht bekommen und unter Umständen mehr oder weniger schnell vergiftet werden. Am Ende der Versuche, die Tage, Wochen, aber auch viele Monate dauern können, werden die Tiere getötet und ihre Organe sezirt. Diese Experimente sollen dazu dienen, die Risiken eines neuen Medikaments bezüglich der Anwendung beim Menschen abzuschätzen.

Doch diese qualvollen Versuche, die vor der Vermarktung einer Substanz durchgeführt werden, machen Arzneimittel nicht sicher. Es gibt eine lange Reihe von Medikamenten, welche von den zuständigen Behörden für den Verkauf in der Apotheke zugelassen wurden und dann auf Grund von Problemen, welche tierexperimentell nicht vorausgesehen wurden, wieder aus dem Verkehr gezogen oder zumindest im Gebrauch erheblich eingeschränkt werden mussten. So sind einer vom Institut für Klinische Pharmakologie, Bremen, veröffentlichten Studie zufolge jährlich 210.000 Krankenhauseinweisungen auf Arzneimittelnebenwirkungen zurückzuführen. Davon sind 70.000 lebensbedrohlich, 16.000 verlaufen tödlich. Eine Studie der Medizinischen Hochschule Hannover geht sogar von 58.000 tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen pro Jahr in Deutschland aus.

Das Problem besteht immer wieder in der fraglichen Übertragbarkeit von tierexperimentellen Ergebnissen auf den kranken Menschen. Eine Substanz, welche bei der Maus keine Schäden hervorruft, kann bei der Ratte zum Tode führen. Eine andere Substanz, welche für die Maus tödlich ist, kann von der Ratte ohne Probleme vertragen werden. Die Giftigkeit kann sogar innerhalb einer Tierart, je nach Stamm und genetischen Eigenschaften variieren. Also werden für die Sicherheitsabschätzung mehrere unterschiedliche Tierarten und Tierstämme verwendet. Jedoch kann niemand vorhersagen, ob eine neue Substanz, die bei Maus, Ratte, Hund und Affen keine Schäden hervorruft, sicher für den Menschen ist.

Auf zwei besonders bekannte Beispiele soll hier kurz hingewiesen werden. Thalidomid (Contergan®), das bei Föten (Embryonen) von Frauen, welche in der Schwangerschaft das damals als sicher angepriesene Schlafmittel eingenommen hatten, schwerste Missbildungen



hervorrief. Mit Thalidomid waren tatsächlich vor der Zulassung Tierversuche durchgeführt worden. Allerdings mit den „falschen“ Tieren, nämlich mit Mäusen und Ratten, bei denen bei üblicher Dosierung keine so genannten teratogenen (d.h. missbildenden) Schäden auftreten. In der Folge wurden weitere Tierversuche gemacht, bis einige Tierarten gefunden wurden, bei denen ähnliche teratogene Schäden wie beim Menschen auftreten: dem Neuseeland-Kaninchen und eine bestimmte Affenart. Diese Tierarten zeigen zwar die missbildenden Eigenschaften des Thalidomids im Nachhinein, aber nicht die anderer teratogener Substanzen. Zum Glück gibt es nur wenige wirklich teratogene Substanzen in der Pharmakologie. Der Tierversuch könnte uns letztlich nicht vor einer neuen Katastrophe dieser Art schützen. Entsprechend dürfen nach heutigem Standard neue Medikamente prinzipiell in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Das hat man aus der Contergankatastrophe für die Zukunft gelernt. Aber nicht aus dem Tierversuch! Es bleibt nicht bei diesem einen Beispiel.

Das zweite Beispiel ist der Blutfettsenker Cerivastatin (Lipobay®), der zu Muskelzerfall und zum Tode führen kann. Hunderte von Fällen sind klinisch dokumentiert. Auch bei diesem Medikament wurden vorher exzessiv Tierversuche mit verschiedensten Tierarten gemacht. Die Schwierigkeit besteht darin, dass es bei der Anwendung am Menschen Nebenwirkungen gibt, die tödlich sein können, aber nur relativ selten auftreten. Ein Problem, das bei einer Substanz mit einem tödlichen Risiko von 1:10.000 behaftet ist, wird bei der Anwendung an einer Gruppe von 5.000 Kranken unter Umständen gar nicht auffallen. Wird das Medikament aber bei einer Million Menschen eingesetzt, gibt es unter Umständen 100 Todesfälle und die Katastrophe ist da. Dieses Problem ist mit keinem Tierversuch vorauszusehen oder zu verhindern! Warum setzt man dann neue Medikamente nicht zuerst bei kleineren Gruppen von Kranken über viele Jahre ein, um Erfahrungen zu gewinnen? Weil die Pharmaindustrie für die Entwicklung einer neuen Substanz ca. eine Milliarde Euro investiert und das Patent nur eine begrenzte Zeit geschützt ist, bevor Nachahmer-Firmen die Substanz billig selbst produzieren können. Das Dilemma ist also: Aus kommerziellen Gründen muss ein neues Medikament in kurzer Zeit bei einer möglichst großen Zahl von Menschen eingesetzt werden, sonst sind die hohen Investitionen verloren. Vor diesem Problem schützt kein noch so ausgefeilter Tierversuch.

Aber es existieren noch zahlreiche weitere Beispiele für Medikamente, die wegen unvorhersehbarer schwerer Nebenwirkungen vom Markt genommen werden mussten, in ihrer Anwendung eingeschränkt wurden oder erhebliche Kritik erfahren haben. Keines der genannten Probleme konnte aufgrund von tierexperimentellen Studien vorausgesehen werden. Alle aufgeführten schwerwiegenden Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen traten erst bei der Anwendung am Menschen auf.



(Gekürzt und bearbeitet nach: <https://aerzte-gegen-tierversuche.de/de/infos/humanmedizin/150-liste-von-risikomedikamenten>)

Medikament	Anwendungsgebiet	Risiken
TGN1412	Multiple Sklerose, Krebs	Multiorganversagen, Amputationen
Cerivastatin (Lipobay)	Cholesterinsenker	Muskelzerstörung, Todesfälle
Rofecoxib (Vioxx)	Rheuma-/Schmerzmittel	Herzinfarkte, Schlaganfälle, Todesfälle
Aprotinin (Trasylol)	Blutstillmittel	Nierenversagen
Rosiglitazon (Avandia)	Diabetes-Mittel	Psychische Störungen, Selbstmord
Sibutramin (Reductil)	Gewichtsreduktionsmittel	Herzinfarkte, Schlaganfälle
Ribonabant (Acomplia)	Gewichtsreduktionsmittel	Depression, Angst, Selbstmord

Abbildung 2: Übersicht über einige Medikamentenskandale, Quelle: <https://www.aerzte-gegen-tierversuche.de/images/infomaterial/hinschauen.pdf>

Arbeitsaufträge

1. Recherchiere weitere aktuelle Arzneimittelskandale im Internet. Berücksichtige hierbei nicht nur bereits im Handel erhältliche Medikamente, sondern auch jene, welche sich noch in der klinischen Testung befanden.
2. Wie viele sogenannte „Risikomedikamente“ gibt es? Recherchiere einen Richtwert.
 - a) Lässt sich eine eindeutige Aussage über die Anzahl der Risikomedikamente geben?
 - b) Setze diese Zahl in Relation zu der Gesamtzahl der auf dem Markt erhältlichen Medikamente und beurteile, ob der Anteil hoch oder niedrig ist.
 - c) Beziehe die Tatsache, dass jedes Risikomedikament für den Anwender schlimmstenfalls Todesfolge haben kann, mit in deine Überlegungen ein.

Hinweis: Nutze für deine Recherchen z.B. die Homepage von Ärzte gegen Tierversuche oder Tierschutz in der Schule