



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (40)

Tu felix Britannia – Notizen aus der deutschen Coronastudien-Provinz

Corona hat nichts geändert: Das Gesamtbild der universitären und Industrie-unabhängigen klinischen Studien in Deutschland verdient weiterhin die Note „mangelhaft“.

„Das Virus“ hat der biomedizinischen Forschung zu einem Allzeithoch im öffentlichen Interesse verholfen. Man ist voll des Lobes für die Forscher, und abgesehen von einer Minderheit von Obskuren vertraut die Bevölkerung diesen mehr denn je. Kein Wunder, denn es dauerte nur sagenhafte neun Monate vom Beginn der Pandemie bis zu den ersten Impfungen, und die praktische Anwendung der Erkenntnisse der Medizin rettete einer Vielzahl von COVID-19-Patienten das Leben. Aber die geneigten Leser dieser Kolumne wären enttäuscht, wenn der Narr anlässlich der 4. Corona-Welle seiner schelmischen Rolle nicht gerecht würde. Lassen Sie mich also ketzerisch die Frage stellen: Verdient es die medizinische Wissenschaft wirklich, so pauschal über den grünen Klee gelobt zu werden? Ist die Wissenschaft für die nächste Welle – oder gar die nächste Pandemie – optimal aufgestellt?

»Nur jeder hundertste COVID-19-Patient wurde in eine randomisierte Studie eingeschlossen!«

Wie steht es etwa hierzulande um die randomisierten und kontrollierten Studien, die Interventionen zur Prävention oder Therapie der SARS-CoV-2-Infektion untersuchen? Diese Königsklasse von klinischen Studien generiert die bestmögliche Evidenz zum Nutzen von Impfungen, Maskentragen oder Schulschließungen und natürlich auch von COVID-19-Medikamenten – aber auch zu deren möglichen Schäden. Es sind diese Studien, die eigentlich die Basis für unsere Reaktion auf den gesundheitlichen Notstand liefern sollten. Folgerichtig hat die Pandemie weltweit zu einem Tsunami

solcher Studien geführt. Aber was kommt dabei raus, wie hoch ist deren Qualität?

Ein Team um den klinischen Epidemiologen Lars Hemkens aus Basel hat sich alle weltweit registrierten klinischen Studien der ersten hundert Tage Pandemie angeschaut – insgesamt über 700. Hemkens *et al.* fanden, dass die meisten dieser Studien zu wenige Patienten rekrutierten und daher auch keine brauchbare Evidenz produzierten. Zudem untersuchten viele Studien ein und dieselbe Intervention. Allein über hundert klinische Studien widmeten sich der Wirksamkeit des Anti-Malaria-Mittels Hydroxychloroquin!

Hemkens, der übrigens in der letzten *Laborjournal*-Ausgabe 7-8/2021 (S. 14-15) zusammen mit Gerd Antes sehr lesenswert den Unsinn des Begriffs „Präventionsparadox“ aufspießte, hat sich nun aktuell die klinischen Corona-Studien in Deutschland vorgenommen. Lief es bei uns etwa besser als anderswo auf der Welt? Zumindest war Schlimmes zu befürchten, kam doch der Wissenschaftsrat bereits 2018 zu der Einschätzung, dass „gemessen an einer leitenden Rolle bei herausragend publizierten klinischen Studien die deutsche Forschung im Vergleich mit wichtigen Referenzländern keine internationale Spitzenposition ein[nimmt]“. Wer die etwas verschwbelten, weil diplomatischen Formulierungen des Wissenschaftsrats kennt, ahnt, dass dies ein vernichtendes Urteil ist. Als Schulnote entspricht diese Bewertung der deutschen klinischen Studien, und zwar insbesondere aus der universitären Medizin, einem „mangelhaft“.

Aber vielleicht konnte die hiesige klinische Forschung in der Pandemie ja aufholen, insbesondere da allein das Bundesforschungsministerium (BMBF) mehr als 1,6 Milliarden Euro in die Corona-Forschung investiert hat?

Was Hemkens und Co. fanden, war dennoch ernüchternd: Der Anteil der in Deutschland geplanten Corona-Studien inklusive der dafür rekrutierten Patienten ist im weltweiten Vergleich minimal. Nur weniger als eine Handvoll der Studien, die komplett in Deutschland durchgeführt wurden, war bis zum April 2021 abgeschlossen. Die Mehrzahl der Studi-

en erreichte nicht die geplanten Teilnehmerzahlen oder wurde gar abgebrochen. Nur jeder hundertste in Deutschland hospitalisierte COVID-19-Patient wurde in eine randomisierte Studie eingeschlossen!

Zudem untersuchte keine einzige registrierte, randomisiert kontrollierte Studie nicht-pharmakologische Interventionen, also Maßnahmen wie Abstandsregel oder Verhaltenseinschränkungen. Auch wurden in Deutschland keine Studien in Pflegeheimen, Kindergärten, Kindertagesstätten oder Schulen durchgeführt. Aber über diesen Missstand hat sich der Narr ja schon in einer früheren Folge aufgeregelt (*LJ* 3/2021: 18-20).

Die Ohrfeige des Wissenschaftsrats hatte also keinerlei Wirkung! Woran liegt es aber, dass das mit den klinischen Studien mit und ohne Corona in Deutschland so schlecht läuft? Geht es unter pandemischen Bedingungen einfach nicht schneller und besser? Die Antwort ist ein klares „Nein“, denn andere Länder machen es uns vor! Die RECOVERY-Studie der Universität Oxford im Rahmen des englischen National Health System wurde in zwei Tagen geplant und schloss innerhalb von zwei Monaten 10.000 Patienten ein. In kürzester Zeit wurde mit smartem Design die Unwirksamkeit (Lopinavir und Ritonavir, beides Anti-HIV-Therapeutika) beziehungsweise Wirkung (Dexamethason) gleich mehrerer Medikamente belegt. Allein für RECOVERY gelang es, jeden sechsten hospitalisierten COVID-19-Patienten in die Studie einzuschließen.

Der großen internationalen SOLIDARITY-Studie der WHO schloss sich Deutschland erst nach einem halben Jahr an. Die ersten Daten, die die Unwirksamkeit von Remdesivir, Hydroxychloroquin, Lopinavir und Interferon beta-1a belegten, waren da schon analysiert. Aus dem europäischen DISCOVery-Trial unter Federführung des französischen Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) blieb Deutschland gleich ganz draußen. Nach hundert Tagen Pandemie waren China, die USA, England, Spanien und Frankreich Spitzenreiter bei den COVID-19-Studien – Deutschland blieb unter „ferner liegen“.

Über die Gründe für die klinische Studienmisere in Deutschland kann man nur spekulieren. Man redet halt nicht gerne darüber oder sucht gar systematisch nach Ursachen. Deshalb ein paar närrische Erklärungsversuche aus dem hohen Bauch heraus:

In Deutschland liegt der Fokus seit jeher auf Industrie-geplanten und -finanzierten Studien. In diesem Sektor ist Deutschland sogar die Nummer 3 hinter den USA und England. Mit solchen Studien querfinanzieren Unikliniken ihre Forschung – und nicht selten auch die Patientenversorgung. Außerdem ermöglichen Industriestudien den Beteiligten lukrative Nebenverdienste – durch Mitwirkung an dazugehörigen Gremien wie Advisory-, Data-, Safety-, Monitoring- und anderen Boards.

Konkret geplant, gemonitort und analysiert werden diese Studien indes von den Pharmafirmen; sogar das Schreiben der Paper wird von spezialisierten Schreibbüros erledigt. Selbstverständlich kriegt man aber trotzdem eine Co-Autorschaft. Dazu stellt die Pharmaindustrie über Anzeigenaufträge bei den Top-Journalen sicher, dass die Paper auch dort erscheinen. Da kann es schon passieren, dass keine Zeit, Interesse und vor allem Patienten mehr übrig bleiben für sogenannte Investigator Initiated Trials (IITs), also Wissenschafts-getriebene Studien aus der akademischen Medizin.



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

leitet die Experimentelle Neurologie an der Berliner Charité und ist Gründungsdirektor des QUEST Center for Transforming Biomedical Research am Berlin Institute of Health. Für seine Kolumne schlüpft er in die Rolle eines „Wissenschaftsnarren“ – um mit Lust und Laune dem Forschungsbe-trieb so manche Nase zu drehen.

Dazu kommt häufig ein Mangel an professioneller Infrastruktur zur Studiendurchführung. Erst seit wenigen Jahren etabliert man Studienzentren (Clinical Trial Centers) an den meisten Universitätskliniken. Diese haben sich aus den Koordinierungszentren Klinische Studien (KKS) heraus entwickelt, die zwischen 1999 und 2009 vom BMBF an zwölf deutschen Unis gefördert wurden. Das Programm des BMBF war schon damals eine Kritik an der deutschen Studienmisere.

»Wir brauchen mehr Methodenkompetenz, vor allem klinische Epidemiologie und Biostatistik.«

Weiterhin gab und gibt es immer noch viel zu wenige Möglichkeiten, IITs gefördert zu bekommen. Den Krankenkassen, die eigentlich ein großes Interesse an Industrie-unabhängigen Studien haben sollten, ist die Förderung solcher Studien durch das Sozialgesetzbuch verboten! Bleiben die Förderlinien von Deutscher Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem BMBF. Aber die verdampfen meist wie Tropfen auf einem heißen Stein, da in der Regel zu kleine Studien gefördert werden, die zudem am Ende oftmals zu wenige Patienten rekrutieren. Was im Übrigen nicht nur Ressourcenverschwendug ist, sondern auch unethisch den tatsächlich rekrutierten Patienten gegenüber. Schließlich haben die ja bei den Studien mitgemacht und durchaus ein Risiko auf sich genommen, um zukünftigen Patientengenerationen durch den angepeilten Wissensfortschritt zu nutzen.

Aber damit nicht genug: In Deutschland hat die klinische Epidemiologie – also diejenige Disziplin, die die methodischen Grundlagen für klinische Studien liefert und dabei sicherstellt, dass sie gut geplant, durchgeführt und analysiert werden – keine Tradition und ist nur an wenigen Standorten nennenswert vertreten. In England oder den Niederlanden haben medizinische Unis meist Abteilungen für klinische Epidemiologie mit mehr als fünfzig Wissenschaftlern, und diese sind sogar spezialisiert auf bestimmte medizinische Disziplinen.

Warum ist das dort so, und bei uns nicht? Da beißt sich die Katze in den Schwanz: Es gibt in einem solchen Umfeld einfach wenig Bedarf für Methodiker an Deutschlands medizinischen Fakultäten – eben weil nur wenige Studien in der akademischen Medizin durchgeführt werden. Dafür zwar umso mehr in der Industrie, aber die hat ihre eigene Expertise oder kauft diese von Firmen wie PAREXEL oder QUINTILES ein. Was wiederum heißt, dass sich klinische Studien hierzu-

lande vor allem mit Fragen beschäftigen, die für die Industrie interessant sind. Und diese decken sich nicht immer mit den Fragen, die für Patienten relevant wären.

Zu alledem kommt noch eine Art Founder-Effekt hinzu. In Nordamerika und England wurde ab den Siebziger- und Achtzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts die Evidenzbasierte Medizin (EBM) entwickelt. Deren „Giganten“ Guyatt, Sackett, Cochrane, Chalmers *et al.* gründeten Epidemiologie-Schulen, die auch heute noch in diesen Ländern das Fundament klinischer Studienexzellenz bilden. Und aus denen sich kompetenter Nachwuchs rekrutieren lässt.

Des Narren Fazit zur klinischen Studienkultur in Deutschland lautet also: Es gibt großen Nachholbedarf! Wir brauchen mehr Methodenkompetenz, also vor allem klinische Epidemiologie und Biostatistik, dazu mehr Fördermittel – und im Gegenzug ein bisschen weniger Auftragsforschung für die Industrie. Demut ist angesagt, und ein Blick nach England. Das glückliche England – da könnten wir viel lernen!

Abschließend möchte ich aber nicht versäumen, noch etwas zum „Wunder“ der Express-Impfstoffentwicklung zu sagen. Selten wird erwähnt, dass die Technologie, auf der die mRNA-Impfstoffe von BioNTech und Moderna beruhen, das Resultat von vielen Jahrzehnten Grundlagenforschung war. Abgesehen von der angewendeten allgemeinen Molekular- und Biotechnologie, die natürlich noch viel ältere Wurzeln hat, ging es bereits in den frühen Neunzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts richtig los. Damals hatte Katalin Karikó die Idee, von außen gegebene mRNA zu nutzen, um Zellen zur Synthese von Proteinen zu bewegen. Dies gelang ihr 2005 zusammen mit Drew Weissman durch spezifische Modifikation der mRNAs, die diese weniger immunogen machten. Parallel dazu – und ebenfalls über Jahrzehnte – wurden Nanopartikel entwickelt, die die Aufnahme der mRNAs in die Zellen überhaupt erst ermöglichen. Und eine ähnlich langwierige und komplizierte Geschichte hat der virale Gentransfer hinter sich, der die Basis für die Impfstoffe von AstraZeneca, Johnson&Johnson und anderen ist.

Alle diese Technologien sind *nicht* das Produkt von Forschungsprogrammen zur Entwicklung von Impfstoffen! Deshalb eine weitere Moral von dieser G'schicht: Vergiss die Grundlagenforschung nicht! Aber davon ein andermal mehr ...

Der Wissenschaftsnarr dankt Lars Hemkens für Einblicke in seine aktuellen Studienergebnisse und anregende Diskussionen. Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>.