



## Einsichten eines Wissenschaftsnarren (9)

# Von Mäusen, Makaken und Menschen

*Richtig übel wird es, wenn sich mangelnde Qualität in präklinischen Studien bis zu verheerenden Ergebnissen in Tests am Menschen hochschaukelt – findet unser Narr. Und referiert einen aktuellen Fall.*

Tuberkulose tötet weit über eine Million Menschen pro Jahr weltweit; problematisch ist vor allem die Situation im südlichen Afrika sowie in Osteuropa und Zentralasien. Ein sicher wirksamer Impfschutz gegen Tuberkulose (TB) fehlt, allerdings wird in Ländern mit hoher Inzidenz eine Lebendimpfung mit dem abgeschwächten Mykobakterien-Impfstamm *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) durchgeführt. BCG schützt aber kaum gegen Lungen-TB, in jedem Fall ist der Impfschutz hochgradig va-

*»Am Anfang stand, wie es sich für eine spektakuläre Story gehört, eine Top-Publikation.«*

riabel und unvorhersehbar. Weltweit sucht man daher seit Jahren nach einer verbesserten TB-Impfung.

Moment, der Narr interessiert sich für TB? Ehrlich gesagt, erst seit das *British Medical Journal* vor ein paar Wochen eine Untersuchung veröffentlicht hat (*BMJ* 360: j5845), in der schwerwiegende Vorwürfe gegen Forscher und deren Universität erhoben werden: Interessenskonflikte, Tierexperimente von fraglicher Qualität, selektive Verwendung von Daten, Täuschung der Förderer und Ethikkommissionen bis hin zur Gefährdung von Studienteilnehmern. Es gab auch einen *Whistleblower* – er musste seine Koffer packen.

Das Ganze spielt in Oxford, an einem der angesehensten virologischen Institute der Erde, die Studie selbst wurde an Säuglingen

der ärmsten Bevölkerungsschichten Südafrikas durchgeführt. Eine explosive Mischung, die ich hier näher beleuchten möchte, da wir viel daraus lernen können: Über die ethische Dimension präklinischer Forschung und die verheerenden Folgen; darüber, welche Qualitätsmängel Tierexperimente und deren selektive Veröffentlichung haben können; über die wichtige Rolle systematischer Reviews von präklinischer Forschung; und letztlich auch über das Versagen von Kommissionen und Behörden, informierte Entscheidungen zu klinischen Studien zu treffen.

Am Anfang stand, wie es sich für eine spektakuläre Story gehört, eine Top-Publikation: Eine Phase-I-Studie, publiziert in *Nature Medicine*. Die Autoren vom *Jenner Institute* in Oxford berichteten darin, dass man die unbefriedigende Wirkung der herkömmlichen BCG-Vakzine auf das Immunsystem deutlich steigern kann. Und zwar durch eine gleichzeitige Impfung („Booster-Impfung“) mit einem anderen Antigen des Tuberkulose-Bakteriums namens Ag85A, exprimiert von einem modifizierten *Vaccinia-Virus* (dann MVA85a genannt). Dies war ein Durchbruch, und eine effizientere Tuberkuloseimpfung schien in greifbarer Nähe.

Man führte Tierexperimente in verschiedensten Spezies durch, von der Maus über das Rind bis zum Makaken als Primaten-Modell. Die Ergebnisse, soweit veröffentlicht, befeuerten die Hoffnung auf eine neue Ära der TB-Prophylaxe noch weiter.

Schließlich schloss die Universität Oxford einen Vertrag mit einer Biotech-Firma zur weiteren Entwicklung und Vermarktung. Die Universität wie auch die Mitglieder des Forscherteams wurden *Shareholder*. Fördergeber von *Wellcome Trust* bis *Bill and Melinda Gates Foundation* zeigten sich spendabel, es flossen insgesamt Fördermittel von über 40 Millionen Pfund.

Nun war noch die Sicherheit und Effizienz im Menschen zu zeigen, und man wählte logischerweise eine Weltregion mit hoher TB-Inzidenz. Diese fand man in Südafrika. Am

Ende lief die Studie folglich an 2.900 Säuglingen aus einer Region, in der zwei bis drei Prozent der Kinder eine klinisch manifeste Tuberkulose entwickeln. Und sie wurde mit sämtlichen Genehmigungen und nach allen Regeln der Kunst durchgeführt: Genehmigung durch alle Behörden inklusive Ethik, randomisiert, kontrolliert, verblindet. Aber: Sie verlief negativ! MVA85a reduzierte die TB-Rate der geimpften Kinder *nicht*.

Nun sind negative (besser eigentlich: *neutrale*) klinische Studien leider keine Seltenheit. Aber hier war die Enttäuschung besonders groß – und hatte dramatische Folgen. War doch die Ausgangslage aus den Tierversuchen (vier Spezies, inklusive Primaten!) scheinbar so vielversprechend wie selten zuvor. Die *Bill and Melinda Gates Foundation*, der weltweit größte Förderer der Erforschung von Infektionskrankheiten in Entwicklungsländern, fasste darauf-

*»Es gab auch einen Whistleblower – er musste seine Koffer packen.«*

hin den Entschluss, sich aus dieser Form der translationalen Forschung ganz zurückzuziehen! Denn Tierexperimente sind ja offensichtlich nicht prädiktiv für den Menschen!

Aber stimmt das wirklich? Ein methodisch hochwertiger systematischer Review der tierexperimentellen Evidenz, auf der die Studie in Südafrika basierte, kam tatsächlich zu einem verheerenden Urteil. Die Qualität der diversen Studien war niedrig (keine Randomisierung, Verblindung,...), die Fallzahlen zu niedrig. Die Meta-Analyse fand keinen Hinweis auf eine Wirksamkeit von MVA85a im Tier. Schlimmer noch: Bei den Primaten sah es sogar so aus, als könnte die *Booster-Impfung* schädlich sein.

Von mangelnder Übertragbarkeit von Tier auf Mensch kann also keine Rede sein: Keine Wirkung beim Tier, keine beim Menschen! Die

Autoren der Meta-Analyse stellten deshalb die naheliegende Frage, wieso es überhaupt zu der Studie an den Säuglingen kommen konnte – und diese einem Risiko bei unklarem Nutzen ausgesetzt wurden.

Was wir allerdings erst jetzt durch die Recherche des *BMJ* wissen, ist, dass bereits von Anfang an Zweifel an den Tierstudien bestanden. Ganz offensichtlich wurden negative Befunde unterdrückt, die eine höhere Sterblichkeit der Affen mit *Booster*-Impfung gezeigt hat-



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

## Ulrich Dirnagl

leitet die Experimentelle Neurologie an der Berliner Charité und ist Gründungsdirektor des 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 Forschungsbetrieb so manche Nase zu drehen.

ten. Einem aufmerksamen Virologen, der in räumlicher Nähe und auf ähnlichem Gebiet forschte, war dies auch frühzeitig aufgefallen. Er hatte dies der Universität gemeldet, woraufhin es mehrere Untersuchungskommissionen gab. Probleme fanden diese jedoch keine.

Wer allerdings Probleme bekam, war der *Whistleblower*. Ihm wurde von der Universität mitgeteilt, dass er in den Räumlichkeiten des Instituts in Zukunft keine Forschung mehr durchführen dürfe. Die Recherche des *BMJ* zeigt diese leider nicht ganz untypischen Vorgänge minutiös auf. Und belegt auch, dass sowohl der Ethikkommission als auch den Genehmigungsbehörden in Südafrika selektiv nur die positiven Studienergebnisse aus den Tierexperimenten vorgelegt wurden.

Hieraus ergeben sich natürlich drängende Fragen. Passiert so etwas häufiger? Wie hoch ist die Qualität der präklinischen Forschung in anderen Feldern? Wie wird die Qualität gesichert? Wie häufig werden negative oder neutrale Daten nicht publiziert, oder gar verschwiegen? Die vorliegende Literatur, die sich in letzter Zeit diesen Fragen angenommen hat, weist auf große Probleme hin. Es werden fast nur positive präklinische Studienergebnisse veröffentlicht, die mittleren Gruppengrößen liegen in aller Regel unter Zehn, und Maßnahmen zur Verhinderung von Bias – beispielsweise Verblindung und Randomisierung – werden ebenfalls häufig keine angegeben. Wie gut ist also die präklinische Evidenz, bevor Studien am Menschen durchgeführt werden? Und wird auf Ebene der Genehmigungsverfahren (Ethik, FDA/EMA) sichergestellt, dass *alle* verfügbare Evidenz in den Entscheidungsprozess einfließt?

Auf Letzteres gibt es bereits eine belastbare Antwort, das Manuskript hierzu ist in der Begutachtung. Die Gruppe von Daniel Strech von der Medizinischen Hochschule Hannover hat eine große Zahl von Ethik-Anträgen zu klinischen Phase-I- oder -II-Studien an drei deutschen Universitäten systematisch durchforstet. Das Team suchte danach, ob die Anträge In-

formationen zur präklinischen Evidenz der beantragten Studien am Menschen beinhalten.

Das Ergebnis war ernüchternd. Die überwiegende Anzahl dieser Anträge zitiert überhaupt keine publizierten Studien zur präklinischen Wirksamkeit des Studienmedikaments. Dort, wo man sich auf präklinische Daten bezieht, fehlt fast immer der Hinweis auf Maßnahmen zur Verhinderung von Bias sowie Fallzahl-Abschätzungen. Außerdem werden praktisch exklusiv positive Resultate angeführt, auch wenn in der Literatur neutrale oder negative existieren. Wie können solche Gremien dann eine informierte Nutzen/Risiko-Abschätzung durchführen?

Der im *British Medical Journal* aufgedeckte Fall aus Oxford ist hoffentlich extrem. Allerdings müssen wir befürchten, dass auch anderswo klinische Studien auf wackeliger präklinischer Evidenz durchgeführt werden. Ich ver-

---

### »Wie konnten Säuglinge bei derart unklarem Nutzen diesem Risiko ausgesetzt werden?«

---

mute, dass ein nicht unwesentlicher Grund für die Schwierigkeiten in der Übertragung von tierexperimentellen Ergebnissen auf den Menschen darin liegt, dass die präklinische Evidenz selektiv berichtet wird und qualitativ auf tönernen Füßen steht. Ethikkommissionen und regulatorische Behörden sollten daher sicherstellen, dass ihnen die Totalität der Evidenz bei der Entscheidungsfindung vorliegt – und zwar in hoher Qualität und in einer beurteilbaren Form. Manch eine klinische Studie, die enttäuschend verlief, wäre dann vermutlich gar nicht durchgeführt worden – und die Studienteilnehmer wären nicht unnötigen Risiken ausgesetzt gewesen.

(Die hier zitierte Literatur findet sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>)