

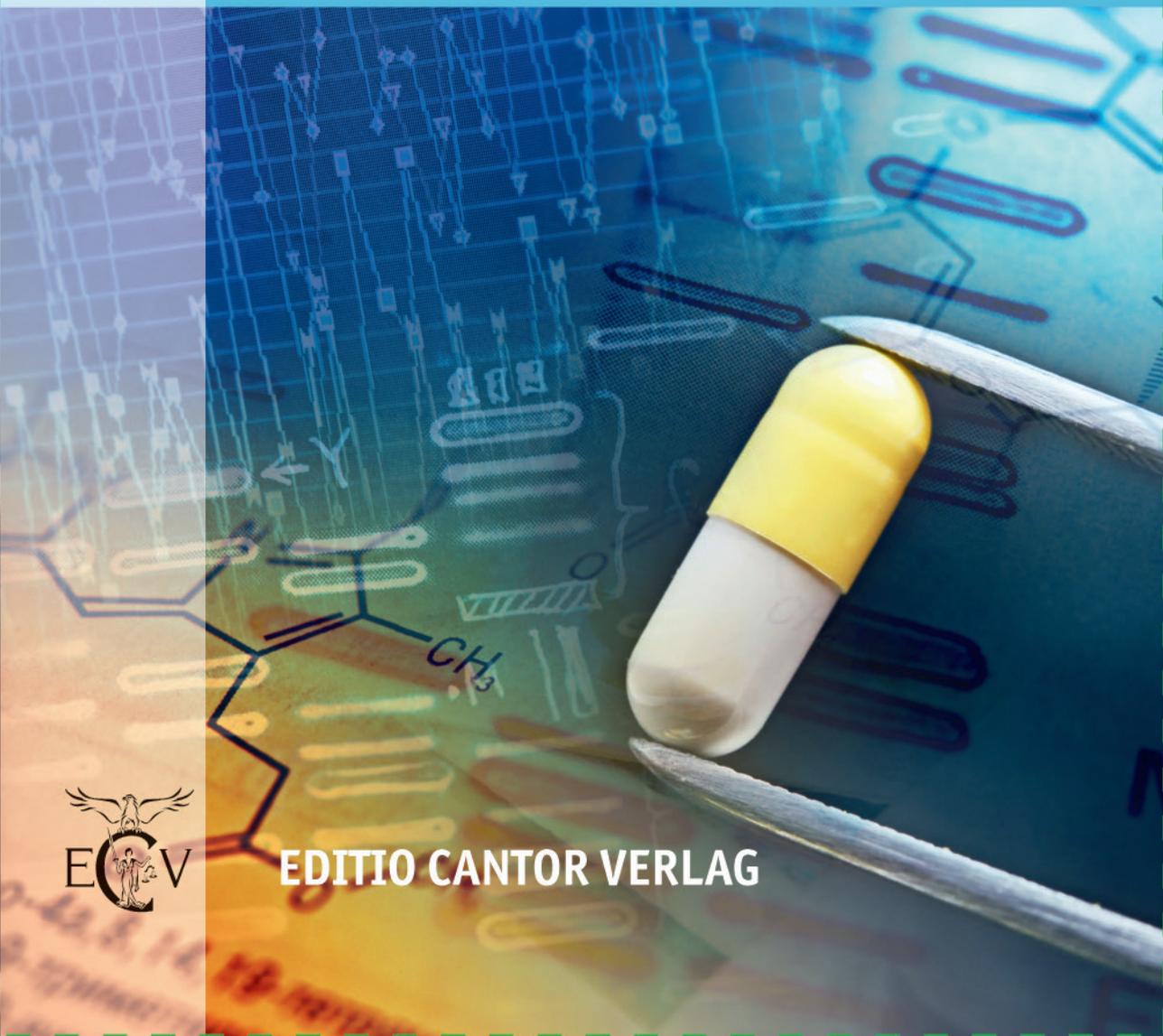
Matthias Klüglich

# Arzneimittel- entwicklung

Von Target bis Launch



EDITIO CANTOR VERLAG



# Arzneimittelentwicklung

Von Target bis Launch

Matthias Klüglich

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

# Inhalt

<b>Vorwort</b>	.....	9
<b>1 Einleitung</b>	.....	11
<b>2 Grundlagenforschung und therapeutische Rationale</b>	.....	21
2.1 Theorie der Krankheitsentstehung	.....	21
2.2 Unmet Medical Need	.....	25
2.3 Vom Target zum pharmakologisch aktiven Molekül	.....	26
2.4 Vom pharmakologisch aktiven Molekül zur klinischen Wirkung	.....	29
2.5 Chemische Forschung	.....	33
2.6 Biopharmazeutische Forschung	.....	35
2.7 Schutz des geistigen Eigentums	.....	37
<b>3 Präklinische Entwicklung</b>	.....	40
3.1 Chemistry, Manufacturing, Control	.....	40
3.1.1 Chemische Entwicklung	.....	40
3.1.2 Formulierungsentwicklung	.....	41
3.1.3 Analytik und Stabilität	.....	42
3.2 Pharmakologie, Toxikologie, Pharmakokinetik	.....	45
3.2.1 Target Engagement	.....	45
3.2.2 Experimentelle Pharmakologie	.....	46
3.2.3 Sicherheitspharmakologie	.....	48
3.2.4 Toxikologie	.....	49
3.2.5 Pharmakokinetik	.....	60
<b>4 Klinische Entwicklung</b>	.....	67
4.1 Target Product Profile und klinischer Entwicklungsplan	.....	67
4.2 Design klinischer Prüfungen	.....	78
4.2.1 Allgemeine Aspekte	.....	78
4.2.2 Erstanwendung	.....	83
4.2.3 Paralleldesign	.....	86
4.2.4 Crossover	.....	87
4.2.5 Rollover	.....	88

4.2.6	Seamless Design	.....	89
4.2.7	Adaptives Design	.....	90
4.2.8	Outcome Trial	.....	91
4.2.9	PROBE-Design	.....	91
4.2.10	Pragmatic Trial	.....	92
4.2.11	Statistische Grundlagen	.....	93
4.2.12	Quality by Design	.....	103
4.3	Klinisches Prüfprogramm	.....	104
4.3.1	Ethische Normen	.....	104
4.3.2	Pharmakovigilanz	.....	106
4.3.3	Phase 1	.....	109
4.3.4	Phase 2	.....	119
4.3.5	Phase 3	.....	120
4.3.6	Phasenüberlappung	.....	125
4.3.7	Planung, Durchführung und Bericht einer klinischen Prüfung	.....	130
4.3.8	Operatives Management	.....	135
4.3.9	Market Access, Gesundheitssystem und Gesundheitsbehörden	.....	141
4.3.10	Sonderfall Pädiatrie	.....	146
4.3.11	Seltene/vernachlässigte Erkrankungen	.....	151
4.3.12	Submission und Approval – der Zulassungsprozess	.....	152
<b>5</b>	<b>Gesetzliche und regulatorische Rahmenbedingungen</b>	.....	160
5.1	Von der Leitlinie zur Gesetzgebung	.....	160
5.1.1	International Council for Harmonisation and Good Practice	.....	160
5.1.2	Leitlinien	.....	163
5.1.3	Qualitätsmanagement	.....	169
5.1.4	Arzneimittelgesetz	.....	170
5.1.5	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung	.....	173
5.2	Die klinische Studie im regulatorischen Kontext	.....	174
5.2.1	Unterlagen	.....	174
5.2.2	Genehmigung (Deutschland)	.....	180
5.2.3	EU-Verordnung 536/2014	.....	182
<b>6</b>	<b>Gibt es ein Erfolgsrezept?</b>	.....	184
6.1	Krankheitsbilder, Therapieoptionen und Entwicklungserfolge	.....	184
6.1.1	Blutdruck, Schlaganfall und Herzinfarkte	.....	184
6.1.2	Das Cholesterin und die Gefäße	.....	187

6.1.3	Prophylaxe und Therapie des Apoplex	.....	189
6.1.4	Blutzucker und mehr	.....	191
6.1.5	Angriffe von innen und außen – Probleme der Abwehr	.....	195
6.1.6	Atemwege offenhalten	.....	199
6.1.7	Wenn die Lunge von innen vernarbt	.....	202
6.1.8	Kampf dem Krebs	.....	205
6.2	Klinische Entwicklung – besondere Herausforderungen	.....	210
<b>7</b>	<b>Ökonomische Aspekte</b>	.....	212
7.1	Wirtschaftliches Umfeld	.....	212
7.2	Finanzierung und Budget	.....	215
7.2.1	Überall Risiko	.....	215
7.2.2	Alles im Plan	.....	218
7.2.3	Budgetierung für das kommende Jahr	.....	220
7.3	Personalmanagement	.....	220
7.3.1	Einige allgemeine Regeln	.....	220
7.3.2	Interne und externe Mitarbeiter	.....	221
7.3.3	Der Full Time Equivalent	.....	223
<b>8</b>	<b>Innovative Konzepte</b>	.....	228
8.1	Pharmakologische Innovation	.....	228
8.1.1	Personalisierte und stratifizierte Medizin	.....	228
8.1.2	Von der Chemie zur Biologie	.....	231
8.1.3	Integrierte Konzepte	.....	232
8.1.4	Kreative Innovation	.....	233
8.2	Operative Innovation	.....	234
8.2.1	Digital Trials	.....	234
8.2.2	Risikomanagement	.....	236
8.2.3	Prozesssteuerung	.....	236
8.3	The Big Picture – Quo vadis?	.....	238
	<b>Abkürzungen</b>	.....	241
	<b>Literatur</b>	.....	246
	<b>Der Autor</b>	.....	249
	<b>Sachverzeichnis</b>	.....	251

# Vorwort

Wie entsteht ein Medikament? Arzneimittelentwicklung ist *Hightech* an der Schnittstelle von Biologie, Chemie, Ethik, Informationstechnologie, Medizin, Pharmazie, Statistik und vielen weiteren natur- und geisteswissenschaftlichen Disziplinen. Das vorliegende Buch ermöglicht einen ersten Einblick in die Welt der Arzneimittelentwicklung, vom Verständnis der Krankheitsentstehung über das pharmakologische Wirkparadigma zu den konkreten Entwicklungsschritten. Es richtet sich an Ärzte und Apotheker, an Mitarbeiter in den Forschungs- und Entwicklungsbereichen der Arzneimittelindustrie, an Patienten, Prüfteams und Study Nurses, an alle, die sich auf die eine oder andere Weise mit der Entstehung von Medikamenten beschäftigen und einen Blick über den Zaun werfen möchten.

An vielen Stellen werden englische Fachbegriffe benutzt oder finden sich zusätzlich zu den deutschen Übersetzungen im Text. Sie sind kursiv gekennzeichnet. Die Verwendung der englischen Sprache für diese Begriffe trägt der Tatsache Rechnung, dass eine deutsche Übersetzung zwar möglich ist, im Arbeitsalltag aber selten genutzt wird. Die Kenntnis der originalsprachlichen Fachbegriffe erleichtert den Einstieg in vertiefende Literatur und hilft im Gespräch mit Fachkolleginnen und -kollegen. Die Begriffe *klinische Studie* und *klinische Prüfung* werden meist in gleicher Bedeutung verwendet. Eine *klinische Prüfung* setzt voraus, dass ein Medikament oder ein Medizinprodukt geprüft wird. Eine *klinische Studie* kann eine *klinische Prüfung*, oder auch eine nicht-interventionelle Studie oder Methodenstudie sein, wenn z. B. der Krankheitsverlauf anhand von Biomarkeruntersuchungen aufgeklärt werden soll. Der Begriff *klinische Studie* umfasst also sowohl *klinische Prüfungen* als auch *andere klinische Studien*.

Arzneimittelentwicklung ist ein weites Feld. Der Blickwinkel des vorliegenden Buches ist zwangsläufig geprägt vom Werdegang und Berufsweg des Autors. Für die medizinhistorischen Aspekte des einleitenden Kapitels habe ich die sehr zu empfehlende „Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin“ von W. Eckart [70] zu Rate gezogen. Die Beschreibung der statistischen Testverfahren basiert auf der „Methodik klinischer Studien“ von M. Schumacher und G. Schulgen [74], darüber hinaus hat mich Dr. Gerhard Nehmiz in Spezialfragen beraten. Wichtige Anregungen aus dem Buch „Planung und Budgetierung“ von R. Rieg [73] sind in das Kap. 7 eingeflossen. Aus den beiden online verfügbaren Publikationen „Protein Therapeutics“ (J. M. Carton, W. R. Strohl) und „Similarities and differences in the discovery and use of biopharmaceuticals and small-molecule chemotherapeutics“ (J. Samanen) habe ich Details zur Geschichte und Entwicklung der Biotechnologie übernommen. Am allermeisten verdanke ich meinen klinischen und klinisch-pharmakologischen Lehrern, Prof. Dr. Martin Middeke, Prof. Dr. Heinrich Holzgreve, Prof. Dr. Thomas v. Arnim, Dr. Birgit Gergelyfy, Dr. Thomas Beier, Dr. Waclaw Adamus †, Dr. Dr. Bernd Disse und Dr. Thor Voigt. Den vielen Kollegen in Forschung und Entwicklung bei Boehringer Ingelheim und in der Abteilung F&E Projektmanage-

ment unter Dr. Peter Bette habe ich Einblicke in die pharmakologische Grundlagenforschung und ein Verständnis der nichtklinischen Aufgabenpakete der Arzneimittelentwicklung zu verdanken. Die Poliklinik der LMU München, das Rotkreuzklinikum München, die frühere Hoechst AG und die Firma Boehringer Ingelheim haben es mir ermöglicht, über mehr als 27 Jahre an vielen spannenden Entwicklungsprojekten mitzuarbeiten. In diesen Zeiten habe ich viel erlebt und gelernt. Das vorliegende Buch wäre ohne die langjährige Tätigkeit ganz besonders in der Arzneimittelentwicklung bei Boehringer Ingelheim nicht möglich geworden. Für alle Aussagen und Interpretationen trage ich jedoch allein die Verantwortung.

Biberach an der Riss, Herbst 2017

*Matthias Klüglich*

# 1 Einleitung

## From *Bench to Bedside* oder Wissenschaft statt Voodoo

Seit Zehntausenden von Jahren sucht der Mensch nach Mitteln und Möglichkeiten, Krankheit zu heilen. Es liegt im Dunkel der Geschichte, wann erstmals Arzneistoffe gezielt einem Patienten zugeführt wurden, um sein Leiden zu lindern oder den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Eine unüberschaubare Vielzahl an Heilmitteln und Heilmethoden wurde ausprobiert und z. T. über lange Zeiträume angewandt. Die Hoffnung auf Heilung durch Intervention ist so alt, wie das Menschheitsgedächtnis reicht. Funde steinzeitlicher Kulturen zeigen Schädeltrepanationen, sie waren weit verbreitet.<sup>1</sup> Der Medizinmann ist aus frühzeitlichen Sozialstrukturen nicht wegzudenken. Sein Wissen über Heilkräuter ist ebenso gefragt wie seine transzendentalen Erkenntnisse.

Das Bedürfnis nach Heilung schließt religiöse Dimensionen ein. Die Grenzen zwischen Arzt, Heiler und Schamane verfließen. Heilung hat in der Wahrnehmung des Patienten eine transzendente Komponente. Sie wird zur persönlichen Lebenserfahrung. Das individuelle Erleben besitzt eine eigene Wirklichkeit, die weder unterschätzt noch gar belächelt werden darf. Körper und Seele werden als gleichermaßen heilsbedürftig wahrgenommen. Die Worte der Bibel klingen vielen, die im westlichen Kulturkreis aufgewachsen sind, vertraut: „... der dir alle deine Sünde vergibt und heilet alle Gebrechen ...“ [1]. In anderen Religionen findet sich eine entsprechend enge Beziehung zwischen körperlichem und seelischem Heil. Heute widmet sich die Psychosomatik der Erforschung des Einflusses psychischen Befindens auf die somatische Gesundheit. Die Neuropsychimmunologie untersucht die Interdependenz von Nervensystem, Immunabwehr und seelischem Erleben.

Das individuelle Bewusstsein bildet die Brücke von der Innenwelt des Organismus zu seiner Umwelt. Heilung wird zuerst von einer positiven Interaktion mit dem sozialen Umfeld erhofft. Es liegt jedoch in der Natur des Menschen, Heilung darüber hinaus als von außerhalb des Ich kommende, von seelischen und sozialen Bezügen unabhängige, direkt körperlich wirksame Kraft denken zu wollen. Die Menschheit sucht nach Mitteln und Möglichkeiten, Krankheiten vorhersagbar und nicht abhängig von der seelischen Befindlichkeit des Patienten oder von religiösen Bedingungen bekämpfen zu können. Der Arzt beginnt, sich vom Priester und Schamanen zu lösen. Ob dabei materielle, rational erfassbare oder immaterielle Prinzipien eine Rolle spielen, bleibt lange Zeit irrelevant. Zu bruchstückhaft sind die Kenntnisse physiologischer und biochemischer Zusammenhänge. Wer heilt, hat Recht.

<sup>1</sup> Eine Heilmethode, deren therapeutisches Konzept spekulativ bleibt.

Wie lassen sich Erkenntnisse über Heilmittel gewinnen, wovon sich Hinweise auf therapeutische Wirksamkeit ableiten? An erster und wichtigster Stelle steht die zufällige Beobachtung, verbunden mit hellwacher Aufmerksamkeit. Tiere lecken ihre Wunden – Speichelflüssigkeit hat tatsächlich aufgrund ihres Gehalts an Lysozym, Immunglobulin A, Laktoferrin und Histatin eine antibakterielle Wirkung und das im Speichel enthaltene Opiorphin wirkt schmerzstillend. In der Bibel wird berichtet, dass Jesus einen Blinden heilt, indem er die Augen des Blinden mit Speichel bestreicht [1]. Der Schimmelpilz *Claviceps purpurea*, das Mutterkorn, befällt Getreide und war lange Zeit eine häufige Verunreinigung v. a. im Roggen. Die im Mutterkorn enthaltenen Alkaloide wirken vasokonstringierend. Aufgrund der hierdurch verursachten Durchblutungsstörungen kommt es nach Verzehr zu Halluzinationen und Bauchkrämpfen. Finger und Zehen können absterben, das klinische Bild wird als Ergotismus bezeichnet. Wie der Name des Pilzes andeutet, lässt sich aus diesen Eigenschaften aber auch eine therapeutische Wirkung ableiten. Die Inhaltsstoffe des Mutterkorns regen die Wehen an und fördern die Blutstillung nach der Geburt. Das haben aufmerksame Beobachter früh bemerkt. Ein weiteres Beispiel: die Bezeichnung der Tollkirsche als *Atropa belladonna*. Eine Tollkirschenvergiftung führt zu zentralnervösen Störungen, der Mensch wird toll. Wird atropinhaltige Flüssigkeit aber ins Auge getropft, weitet sich aufgrund der parasympholytischen Wirkung die Pupille. Große Augen und weite Pupillen werden als besonders schön wahrgenommen. Daher die Bezeichnung *Atropa belladonna* für die schwarze Tollkirsche. Auch das Warfarin,<sup>2</sup> das millionenfach zur Dauerantikoagulation eingesetzt wird, verdankt seine Entdeckung aufmerksamer Beobachtung und Neugier. In den 1920er-Jahren bemerkten Farmer eine gefährliche, manchmal sogar tödliche Blutungsneigung ihrer Kühe. Bei genauer Beobachtung stellten sie fest, dass die Tiere besonders dann bluteten, wenn sie feuchtes, leicht angegorenes Heu gefressen hatten. Ein Farmer brachte einen Ballen des verdächtigen Heus in ein biochemisches Labor. Es ließ sich zeigen, dass durch den Fermentationsprozess aus zwei Molekülen Coumarin das Dicoumarol wurde, ein Vitamin-K-Antagonist. Eine stärker wirksame Variante des Dicoumarol ist das bis heute eingesetzte Warfarin [2].

Die Reihe pharmakologisch aktiver Bestandteile von Pilzen, Früchten, Kräutern und Samen, deren therapeutische Wirkung der Wissenschaft oder dem Menschheitsgedächtnis bekannt ist, ließe sich fortsetzen. Die Symptome, die der Einnahme folgen, sind lange bekannt und vorhersehbar, ohne dass sich Ursache und Wirkung auf physiologischer und biochemischer Ebene beschreiben lassen. Das Wissen um die reproduzierbare, verlässliche Wirkung wird von Generation zu Generation und horizontal über die Grenzen von Volksgruppen und Gesellschaften hinweg weitergereicht. Neue therapeutische Konzepte werden auf Basis persönlicher oder gesellschaftlicher Erfahrung und aus der Tradition heraus entwickelt. Was früher einmal geholfen hat, wird weiter angewendet, manchmal auch verändert oder verfeinert.

Die Bezeichnung „Erfahrungsmedizin“ ist bis in die Gegenwart nicht unüblich und weckt als vermeintlicher Gegenentwurf zur „Schulmedizin“ die Vorstellung uralter Menschheitserfahrung. Im Bereich der nicht verschreibungspflichtigen Alltagsmedizin begegnen uns zahlreiche erfahrungsbasierte Behandlungskonzepte. Kamillentee wird eine wundheilende Wirkung zugeschrieben. Baldrian beruhigt, Hopfen hilft einzuschlafen. Das Gift der Eibe, Pfeil- und Mordgift, aber auch immer wieder naturheilkundlich eingesetzt, ist heute in der Behandlung von Krebserkrankungen unverzichtbar geworden. Die chinesische Kräutermedizin bezieht sich auf eine jahrtausendealte Tradition. Die Idee der Impfung entstand aus der Erfahrung heraus, dass

---

2 In Deutschland Marcumar®, mit vergleichbarem Wirkstoff.

milde Verläufe einer Infektionserkrankung den Betroffenen, wenn er überlebte, immun gegen zukünftige Ansteckung machten. Der individuelle Heilversuch fließt in den allgemeinen Erfahrungsschatz ein. Glaubt der Behandelte eine Linderung seiner Leiden oder gar die Heilung seiner Krankheit wahrzunehmen, dann hat die Therapie gewirkt. In diesem Fall wird die Behandlung anderen Patienten mit derselben Krankheit ebenfalls empfohlen.

Ärzte im antiken Griechenland versuchen, sicherlich nicht als erste, ihre Behandlungsmethoden rational-systematisch zu begründen. Einige ihrer philosophischen Ideen bleiben zeitlos gültig, die Systematik jedoch, die darauf aufbaute, erscheint heute artifiziell. Für Pythagoras von Samos (570–497 v. Chr.)<sup>3</sup> ist Gesundheit gleichbedeutend mit Harmonie. Krankheit sei Dysharmonie, Heilung entspreche der Wiederherstellung eines harmonischen Gleichgewichtszustands. Die auf dieser Erkenntnis aufbauende Qualitätenpathologie des fünften vorchristlichen Jahrhunderts ordnet den vier Elementen Erde, Wasser, Luft und Feuer die jeweiligen Eigenschaften trocken, feucht, kalt und warm zu. Ein ausgeglichener Zustand wird v. a. mittels diätetischer Maßnahmen angestrebt. Hippokrates von Kos (460–375 v. Chr.) führt die Beobachtung am Krankenbett in die ärztliche Tätigkeitsbeschreibung ein. Ärztliches Beobachten und Handeln tritt an die Stelle religiöser Riten. Hippokrates wird die Forderung nach einer zwingend der individuellen Behandlung vorausgehenden Diagnostik zugeschrieben: Vor die Therapie haben die Götter die Diagnose gestellt. Das von Hippokrates angewandte therapeutische Spektrum umfasst Arzneistoffe, Diät und chirurgische Maßnahmen.

Die posthippokratische Epoche hängt der sog. Säftelehre, der Humoralpathologie an. Stimmt das Mischungsverhältnis der vier Säfte Blut, Schleim, gelbe Galle und schwarze Galle nicht mehr, wird der Mensch krank, so die Annahme. Den vier Säften werden Charaktereigenschaften zugeordnet: dem Blut der Sanguiniker, der gelben Galle der Choleriker, der schwarzen Galle der Melancholiker und dem Schleim der Phlegmatiker. Die Säftelehre bleibt über 1 000 Jahre in den Köpfen der Ärzte. Aus der Säftelehre stammt die bis in die Neuzeit lebendige Vorstellung, dass Aderlässe und Schröpfen, aber auch Abführmittel, das Gleichgewicht der Säfte wiederherstellen und Krankheit lindern können.

Die römische Ärzteschaft übernimmt die medizinischen Konzepte Athens und entwickelt sie weiter. Aurelius Cornelius Celsus (25 v. Chr. – 50 n. Chr.) verfasst eine Enzyklopädie der ärztlichen Kunst in acht Bänden. Im zweiten Band beschreibt er Krankheitslehre, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten seiner Zeit. Das Prinzip des Gleichgewichts, der Harmonie und Ausgeglichenheit wird anhand von Gegensatzpaaren verdeutlicht. Ruhe und Bewegung, Kaltes und Warmes, Stadt und Land, einfache Kost und Festessen, Schlafen und Wachen, Enthaltbarkeit und sexuelle Aktivität. Celsus fasst das pharmazeutische und toxikologische Wissen des ersten nachchristlichen Jahrhunderts zusammen. Seine Schriften haben die Jahrtausende überstanden, sie wurden im 15. Jh. wiederentdeckt und können heute noch gelesen werden.

Der griechische Arzt Galenos (129–199 n. Chr.) behauptet ein Jahrhundert nach Celsus, dass Krankheiten jeweils mit einem entgegengewirkenden Mittel behandelt werden sollten, um wieder in einen ausgeglichenen Zustand zu gelangen. Dieses gedankliche Prinzip hat sich als Allopathie bis in die Gegenwart erhalten. Galen, von dessen Namen sich die Galenik, die Kunst der Formulierung eines Arzneimittels herleitet, begründet die bis heute allen Medizinstudenten vertraute Entzündungslehre mit den Zeichen Dolor, Calor, Rubor, Tumor und Functio laesa.

---

3 Bekannt durch den Satz des Pythagoras:  $a^2 + b^2 = c^2$

Antikes ärztliches Wissen bleibt im byzantinischen Teil des Römischen Weltreiches erhalten und wird während der mesopotamischen Übersetzungsbewegung in arabischer Sprache für die Nachwelt gesichert. Die monastische, also v. a. in den Klöstern gepflegte und tradierte Medizin des Mittelalters stellt die Krankenpflege und die Behandlung mit Heilkräutern in den Vordergrund. Hospitale und Leprehäuser entstehen als Vorläufer des modernen Krankenhauses. Über die Badekultur werden erste Ansätze eines Hygieneverständnisses entwickelt. Die großen Pestepidemien seit dem 14. Jh. führen allerdings zu einer weitgehenden Verunsicherung und setzen dem Badewesen ein Ende. Im Spätmittelalter werden die ersten Medizinschulen in Salerno, Toledo und Montpellier gegründet. Parallel entsteht das Berufsbild des Apothekers. Apotheker mit ihren Kenntnissen pflanzlicher Heilwirkung auf Basis tradierter Erfahrung sind manchmal gefragter als Ärzte. Im süddeutschen Biberach gab es im 16. Jh. mehrere Apotheker, aber nur einen Stadtarzt.

Das europäische Mittelalter glaubt an die Überlegenheit der antiken Überlieferung. Die Renaissance versteht sich als Wiedergeburt oder Wiedererwerb griechischen und römischen Wissens, auch des medizinischen und pharmazeutischen Wissens. Während der Renaissance werden aber auch die Grundlagen einer naturwissenschaftlichen Medizin und Arzneimittellehre gelegt. Das moderne, bis heute gültige Medizinverständnis beginnt sich zu formieren. Vor der Therapie haben die Götter die Diagnose, und damit auch das Wissen um anatomische, physiologische und biochemische Grundlagen, gelegt – diese Erkenntnis beginnt, sich durchzusetzen. Die Chirurgie bleibt nicht in den Händen des Wundschneiders und Barbiers. Sie wird zu einer akademischen Profession. Vesalius (1514–1564) führte Leichensektionen durch. Andreas Ambroise Paré (1510–1590) beschreibt die Gefäßligatur. Den ersten erfolgreichen Kaiserschnitt der Neuzeit führt Daniel Sennert 1610 in Wittenberg durch. Und Paracelsus (1493–1541) sucht nach einem Konzept für eine rationale Arzneimittellehre.

Das Ziel der Heilkunst des Paracelsus ist, wie seit der Antike schon, die Wiederherstellung eines gesunden Gleichgewichts. Er versteht sich als Modernisierer, der die pharmakologischen Konzepte des Celsus auf eine seiner Ansicht nach wissenschaftliche Basis stellt. Um dies zu verdeutlichen, gibt sich Theophrastus von Hohenheim, wie er ursprünglich heißt, den Namen Paracelsus. Die Krankheitstheorie des Paracelsus unterscheidet zwischen einer angeborenen, genetischen Prädisposition, *ens naturale*, von Umwelteinflüssen, *ens veneni*. Darüber hinaus nimmt Paracelsus, durchaus seiner Zeit verhaftet, auch Einflüsse der Sterne, *ens astrorum*, von Geistern, *ens spirituale*, und Gottes, *ens dei*, an. In seiner Arzneimittellehre fordert er ein Gleichgewicht der Substanzen Schwefel, Quecksilber und Salz. Paracelsus schreckt vor der Anwendung toxischer Substanzen, z. B. von Schwermetallen, nicht zurück. Seine Ideen sind im Vergleich mit der überlieferten humoralpathologischen Sichtweise innovativ. Ihm wird die Aussage „Allein die Dosis macht das Gift“ zugeschrieben. Damit liegt Paracelsus aus heutiger Sicht richtig, auch wenn er, noch ohne ausreichende medizinisch-naturwissenschaftliche Kenntnisse, oft die falschen Schlüsse zieht. So bleibt Paracelsus ein Anhänger der Signaturenlehre. Er stirbt, keine 50 Jahre alt, an einer Quecksilbervergiftung [3].

Im 17. Jh. werden die alten Autoritäten gestürzt, das zweitausend Jahre lang gültige Prinzip der Humoralpathologie ist am Ende. Das geplante Experiment etabliert sich als bevorzugte Methode der Hypothesengenerierung. Induktion und Deduktion werden nicht nur in der Philosophie, sondern auch in den Naturwissenschaften angewendet. Die Medizin sucht fieberhaft nach pathogenetischen Erklärungsmodellen. William Harvey (1578–1657) entdeckt den Blutkreislauf, Marcello Malpighi (1628–1694) die Lungenkapillaren. An den medizinischen Fakultäten in Marburg und Wittenberg wird der chemische Unterricht eingeführt. Im 18. Jh. steigert sich der

allgemeine Wissenschaftsoptimismus. Alles scheint eines Tages erklärbar. Die Enzyklopädisten Diderot (1713–1784) und d'Alembert (1717–1783) wollen das gesamte Wissen ihrer Epoche zusammenfassen. Als Gegenbewegung entsteht eine Gefühlskultur. Moralische Wochenschriften haben Hochkonjunktur, der Pietismus ergänzt eine rational erscheinende Theologie. Der Mesmerismus mit seinem Glauben an geheimnisvolle, unerklärliche Kräfte gewinnt kurzzeitig viele Anhänger. Die rationale Medizin kann noch nicht genug Erfolge vorweisen. Naturwissenschaftliche Experimente lassen sich, nicht zuletzt aus ethischen Gründen, in der ärztlichen Heilkunde kaum durchführen, eine klinische Forschung gibt es nicht.

Anderthalb Jahrtausende nach Celsus und gut dreihundert Jahre nach Paracelsus wird von Samuel Hahnemann (1755–1843) ein Gegenentwurf zur Allopathie konzipiert, die Homöopathie. In konzeptioneller Anlehnung an die damals gerade klinisch erprobte Impfung konzentriert sich die Homöopathie auf Symptome. Sie fragt nicht nach der Pathogenese. Ein Stoff, der in hoher Dosis ein dem Krankheitsbild ähnliches Symptombild verursacht, entfaltet, in geringer Dosis verabreicht, die entgegengesetzte Wirkung. Diesen Grundgedanken erweitert Hahnemann um das Postulat einer immateriellen Potenz, die sich durch wiederholte Schüttelreihen aus der Substanz isolieren lassen soll. Der Potenzierung, die bis zur Abwesenheit der ursprünglich vorhandenen Substanzmoleküle fortgeführt wird, schreibt der Homöopath eine heilende Wirkung zu. Das wissenschaftlich nachvollziehbare Konzept einer Immunisierung durch Provokation mit geringen Substanzmengen wird dabei nicht weiterverfolgt. Da die Auswahl des homöopathischen Medikaments sich an der individuellen Symptomenkonstellation orientiert, lassen sich gruppenweise Vergleiche nicht durchführen. Jeder Patient zeigt, auch wenn er an einer bekannten, definierten Erkrankung leidet, sein eigenes Spektrum an Symptomen. Die Homöopathie sucht für jedes Individuum die als einzige passende Therapie. Eine rationale Überprüfung des Effekts ist nicht möglich.

Das Prinzip der Impfwirkung war zu Beginn des 19. Jh. seit Längerem bekannt, u. a. aus Westafrika und aus dem Orient. Die sog. Variolation mit Sekret aus Pockenwunden wurde aber zu Recht als sehr riskant eingestuft. Der Arzt Edward Jenner (1749–1823) beobachtete, dass durchgemachte Kuhpocken, die von *Orthopoxvirus bovis*, einem dem Pockenvirus verwandten Virus hervorgerufen werden, in der bäuerlichen Bevölkerung einen gewissen Schutz vor Pocken boten. Im Jahr 1796 impft er den Sohn seines Gärtners, den 8-Jährigen James Phipps, mit Kuhpockensekret aus einer Pustel und wenige Wochen später mit Menschenpocken, ebenfalls aus einer Pustel. Der Junge überlebt. Weitere Impfversuche, u. a. mit dem eigenen 11 Monate alten Sohn, folgen und scheinen Immunität gegen eine Pockeninfektion zu bewirken. Jenner prägt den Begriff Vakzination, in Anlehnung an *vacca*, die Kuh.

Im frühen 19. Jh. wendet sich die Romantik gegen einen zu optimistischen Wissenschaftsglauben. Dabei darf nicht übersehen werden, dass die medizinischen und pharmakologischen Therapieversuche dieser Zeit tatsächlich heroisch sind und z. T. eher den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn als das Wohl des Patienten suchen. Impfgegner, Homöopathen, Naturheilkundler, Vegetarier, Lebensreformer, es gibt sie alle bereits im 19. Jh. Parallel etabliert sich die wissenschaftliche, die Schulmedizin mit ihren klassischen Disziplinen Anatomie, Biologie, Pathologie, Physiologie, medizinische Chemie, Pharmakologie und Pharmazie, äußere und innere Medizin und Chirurgie. Rudolf Virchow (1821–1902) begründet die Hygiene, Robert Koch (1843–1910) weist die Existenz von Mykobakterien nach, Albert Neisser (1855–1916) isoliert Gonokokken, Karl Ebert (1835–1926) Salmonellen und Artur Nicolaier (1862–1942) das Clo-

*stridium tetani*.<sup>4</sup> Im 19. Jh. werden die ersten molekular definierten Arzneistoffe isoliert, beschrieben, therapeutisch eingesetzt und in großem Maßstab hergestellt: Morphin (1804), Coffein (1820), Nicotin (1828), Atropin (1831), Codein (1832), Chloroform (1831), Acetylsalicylsäure (1853), Barbitursäure (1863), Aminophenazon (1893). Bereits 1827 beginnt Emanuel Merck (1794–1855) in Darmstadt mit der industriellen Produktion von Alkaloiden. Aus der Apotheke des aus dem Odenwald stammenden Apothekers haben sich infolge der Aufteilung des Unternehmens nach dem Ersten Weltkrieg zwei Weltkonzerne entwickelt, die amerikanische Merck & Co. oder Merck, Sharp & Dome (MSD) und die Merck KGaA in Darmstadt. Viele Pharmakonzerne verdanken ihre Entstehung unternehmerisch denkenden Apothekern, Ärzten und Naturwissenschaftlern. Emil v. Behring (1854–1917)<sup>5</sup> führt mit der Serumtherapie gegen Diphtherie bereits vor dem Ersten Weltkrieg ein biologisches Behandlungskonzept in den ärztlichen Alltag ein und wird dafür mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt. In diese Zeit fallen aber auch schwerwiegende ärztlich-wissenschaftliche Verfehlungen. Albert Neisser (1855–1916)<sup>6</sup> injiziert in den Jahren vor 1900 gesunden Prostituierten das Serum syphilitischer Personen. Ohne Information, ohne Einwilligung. Vier von acht Probandinnen, darunter drei junge Prostituierte im Alter von 17–19 Jahren, erkrankten an der Syphilis. Der Fall macht Schlagzeilen. Neisser erhält eine geringe Strafe. Es folgt, in Form einer Ministerialanweisung, die erste Regelung humanexperimenteller Forschung. Ein Humanexperiment ist verboten, wenn der Proband minderjährig oder nicht voll geschäftsfähig ist und wenn er nicht nach eingehender Aufklärung über die Risiken zugestimmt hat. Auch sei das Experiment auf dem Krankenblatt zu vermerken, was einer Pflicht zur Dokumentation entspricht. In dieser Vorschrift findet sich, Jahrzehnte vor den Menschenversuchen des Nationalsozialismus und einigen ethisch fragwürdigen Studien der frühen 1950er-Jahre, bereits die zentrale ethische Voraussetzung einer klinischen Prüfung, der *Informed Consent*.

Im 20. Jh. treten Medizin, Pharmakologie und Pharmazie einen historisch einmaligen Siegeszug im Kampf gegen Krankheit und Leiden an. Die frühen Erfolge der Bakteriologie sind atemberaubend. Zunächst werden Antibiotika auf Sulfonamidbasis entwickelt, ausgehend von einer genialen Idee Paul Ehrlichs (1854–1915). Die Tatsache der Färbung zeigt, so Ehrlich, dass ein Stoff sich im Bakteriuminneren oder in dessen Zellwand anreichert. Ehrlich vermutet, dass Farbstoffe, mit denen sich Bakterien färben lassen, therapeutisch gegen diese eingesetzt werden können. In vielen Tierexperimenten untersucht er v. a. arsenhaltige organische Verbindungen, die jedoch aufgrund ihrer Toxizität nur begrenzt einsetzbar sind. Bekannt geworden ist das Salvarsan<sup>®</sup>, das die Firma Hoechst ab 1910 vermarktet. Salvarsan<sup>®</sup> attackiert den Erreger der Syphilis, das *Treponema pallidum*. In der Fortsetzung der Idee wird die Entwicklung der Sulfonamide aus Farbstoffen von der Interessengemeinschaft (IG) Farben vorangetrieben. Das schließlich von Gerhard Domagk synthetisierte Prontosil<sup>®</sup> wird von der deutschen Wehrmacht während des Zweiten Weltkriegs erfolgreich gegen Infektionen eingesetzt. Der alliierten Seite steht das von Alexander Fleming (1881–1955) entdeckte Penizillin zur Verfügung. Die antibakterielle Wirkung dieses Pilzes beschrieb bereits der Chirurg Theodor Billroth,<sup>7</sup> ohne jedoch den gedanklichen Schritt zum Medikament zu vollziehen. Jahre später experimentiert Fleming mit Bakterienkulturen. Er kehrt aus dem Urlaub zurück und findet eine liegengeliebene Agar-

4 Nazideutschland hat Prof. Nicolaier, den Vater der Tetanusimpfung, wegen seiner jüdischen Wurzeln verfolgt, gedemütigt, entrechtet und 1942 in den Tod getrieben.

5 Behringwerke Marburg, 1904 bis 1997.

6 Nach A. Neisser benannt: Familie der Neisseriaceae, Ordnung der Neisseriales.

7 Namensgeber der Magenoperationstechniken Billroth I und II.

platte, die inzwischen Schimmel angesetzt hat. Da fällt ihm ein bakterienfreier Ring um den Pilz herum auf. Aufmerksam geworden, isoliert er aus dem Schimmelpilz einen antibakteriellen Stoff, den er Penizillin nennt und an vielen verschiedenen Bakterienarten testet. Kaum zu glauben, aber auch ihm kommt nicht der Gedanke, Penizillin als Medikament gegen Bakterieninfektionen zu profilieren. Erst 10 Jahre nach Flemings Beobachtung wird konsequent nach therapeutisch einsetzbaren Penizillinderivaten gesucht. Die USA intensivieren nach dem Eintritt in den Zweiten Weltkrieg die Penizillinforschung. Die Herstellung größerer Mengen von Penizillingemischen gelingt noch während des Krieges. Der Wirkmechanismus, die Störung der bakteriellen Zellwandsynthese, wird aufgeklärt. Wie so oft zu Anfang der rationalen Arzneimittelforschung war auch hier der therapeutische Effekt bekannt, bevor der Wirkmechanismus beschrieben werden konnte.

Im Nachkriegsdeutschland wird die Penizillinproduktion von der Firma Grünental übernommen. In den 1950er-Jahren kommt eine breite Antibiotikaforschung und -entwicklung in Gang. Die Tetracycline werden entdeckt. *Yersinia pestis*, der Erreger der Pest, der jahrhundertlangen Geißel der Menschheit, lässt sich seither mit gut verträglichem Doxycyclin einfach behandeln. Ein fast schon beklemmender Gedanke, in Anbetracht des millionenfachen Sterbens, der Angst und des Elends bis hin zur Verödung ganzer Landstriche, die der Einschleppung der Yersinien nach Europa folgten. Zahllose antibakterielle Wirkprinzipien werden gefunden, wobei auch die Bakterien mutieren und Resistenzen bilden. Die wachsende Zahl resistenter Stämme erforderte immer neue Antibiotikaklassen. Ein Wettlauf zwischen Bakterien und Wissenschaft beginnt. Wer als Sieger hervorgehen wird, ist vielleicht noch offen [4].

Die Forschung und Entwicklung von Antibiotika stellt ein besonders augenfälliges, frühes und erfolgreiches Beispiel rationaler Arzneimittelentwicklung dar. Das 20. Jh. wird aber nicht nur hier, sondern in zahllosen weiteren Indikationsgebieten zum Jahrhundert der Arzneimittelforschung mit umwälzenden therapeutischen Erfolgen. Dabei dürfen schreckliche Fehlentwicklungen nicht verschwiegen werden. Nicht nur, aber besonders in diktatorischen Regimen, allen voran Deutschland, wird der Patient zum heilkundlichen Objekt. Eine menschenverachtende, intellektuell unlautere Rassenideologie glaubt, rücksichtslose Humanexperimente erlauben zu dürfen. Die Rückbesinnung auf die bereits zu Anfang des Jahrhunderts publizierten medizinethischen Grundsätze erfolgt in den Jahren nach der Katastrophe des Zweiten Weltkriegs.

Im letzten Drittel des 20. Jh. erlebt die Arzneimittelentwicklung erneut einen gewaltigen Innovationsschub. Das therapeutische Arsenal chemisch synthetisierter (*New Chemical Entity*, NCE) und biologisch hergestellter (*New Biological Entity*, NBE) Medikamente ist kaum noch überschaubar. Auch auf dem Feld der Impfungen lassen sich phänomenale Erfolge verzeichnen. Jonas Salk (1914–1995) und Albert Sabin (1906–1993) entwickeln einen Impfstoff gegen Poliomyelitis, den sie zunächst an Affen testen. Im Jahr 1955 erfolgen die ersten Schluckimpfungen. Das Grauen der Kinderlähmung ist bald vergessen.<sup>8</sup> Pocken, Gelbfieber, Mumps, Masern, Röteln, Hepatitis, humane Papillomviren, die scheinbaren Herren über Krankheit, Leid und Tod haben für den Geimpften ihre Schrecken verloren.

Zu Ende des Jahrhunderts ist, dank antiretroviraler Medikamente, die Diagnose AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) kein Todesurteil mehr. Die arterielle Hypertonie ist behandelbar, Franklin D. Roosevelt müsste sich nicht mehr mit einem systolischen Blutdruck von über 200 mmHg von Stalin in die Schläfrigkeit schwadronieren lassen [5]. Blutfette können medi-

<sup>8</sup> Philip Roth hat in seinem 2010 erschienenen Roman „Nemesis“ dieser Krankheit ein ergreifendes, verstörendes Denkmal gesetzt [6].

kamentös gesenkt werden. Dem Schlaganfall lässt sich vorbeugen. Tritt er ein, können die Spätfolgen mittels Lysetherapie gemildert werden. Diabetikern stehen zahlreiche kurz-, mittel- und langwirksame Insuline zur Verfügung. Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes werden zahlreiche orale Medikamente angeboten. Die rheumatoide Arthritis ist, wenn schon nicht heilbar, so doch auf unterschiedlichste Weise behandelbar. Für Krebspatienten existieren kurative oder lebensverlängernde Therapieoptionen. Seit 1990 ist die Zahl tödlicher Krebserkrankungen in Europa um etwa ein Fünftel zurückgegangen. Über 90 % aller Patienten mit Hepatitis C können heute geheilt werden. Es gibt immer weniger Erkrankungen, gegen die kein Kraut gewachsen ist. Die Biostatistik hat sich als Methode des Evidenznachweises allgemein durchgesetzt. Die randomisierte, kontrollierte klinische Prüfung (*Randomized Controlled Trial, RCT*) ist Standard des Wirknachweises geworden.

Und doch sind Ideen und Fantasien aus vergangenen Jahrtausenden weiter lebendig. Im Voodoo-Kult wird an Puppen, die einem Patienten nachempfunden sind, stellvertretend eine Heilung vollzogen. Die Vorstellung, dass zwischen äußerlich ähnlichen Dingen eine innere Verbindung, eine Sympathie, besteht, lässt sich im Volksglauben vieler Kulturen beobachten. Weite Verbreitung findet diese Vorstellung in der noch heute bei Heilpraktikern und in der Naturmedizin beliebten Signaturenlehre, die bereits für die Antike und bei Paracelsus nachweisbar ist. Pflanzen oder Pflanzenbestandteile, die eine Ähnlichkeit mit Organen aufweisen, wird eine Heilkraft in Bezug auf diese Organe zugeschrieben. Das Judasohr, ein Pilz, der v. a. am Holunder wächst und einem menschlichen Ohr verblüffend ähnlich sieht, wird zur Behandlung von Durchblutungsstörungen des Ohrs eingesetzt. Das Blümchen Augentrost soll gegen entzündliche Konjunktivitis helfen. Birkenwasser wird zum Spülen der Haare verwendet. Es soll das Ergrauen hinauszögern. Ein Tee aus den Schalen der nierenförmigen Bohne soll die Nierenfunktion anregen. Die Engelswurz mit ihren aufgeblähten Blättern verspricht Besserung bei funktionellen Darmbeschwerden. Eine Salbeiblüte erinnert an Hals und Rachen; Salbeitee wird bei Halsentzündungen gegurgelt. Die Mistel, ein Halbschmarotzer, wächst wuchernd auf Bäumen und Sträuchern und soll gegen Krebserkrankungen helfen.

Der wissenschaftliche Gegenentwurf lautet *From Bench to Bedside*. Vom Labor zum Patienten. Aus der wissenschaftlichen Erkenntnis abgeleitet und klinisch geprüft, soll die Wahrscheinlichkeit von Nutzen und Risiko eines Medikaments exakt beschreibbar sein. Das zentrale Modell pharmakologischer Wirksamkeit, die Rezeptorbindung, wurde 1894 von Emil Fischer anschaulich als Schlüssel-Schloss-Prinzip beschrieben. Die meisten therapeutischen Prinzipien lassen sich über dieses Modell beschreiben.

Evidenzbasierte, rational begründbare Arzneimittelforschung verfolgt dabei einen doppelten Ansatz. Erstens fordert sie für das pharmakologische Wirkprinzip eine pathophysiologische Theorie, die sich durch wissenschaftliche Experimente untermauern lässt. Es muss nachvollziehbar sein, warum ein bestimmter Eingriff in das biologische Regelwerk des Krankheitsmechanismus einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung erwarten lässt. Einige Beispiele sollen dies verdeutlichen.

## Beispiele

Werden Angiotensinrezeptoren blockiert, kann Angiotensin seine Wirkung nicht mehr entfalten. Die Spannung der Gefäßwand lässt nach. Dadurch reduziert sich der periphere Widerstand des arteriellen Gefäßsystems. Der erhöhte Blutdruck sinkt. Die Normalisierung des Druckes wiederum führt zu einer geringeren chronischen Belastung der Blutgefäße, wodurch das langfristige Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall zurückgeht. Angiotensinrezeptorblocker schützen über einen nachvollziehbaren Mechanismus vor Komplikationen der Hypertonie.

Eine neue Gruppe von Antidiabetika, die sog. Inhibitoren des SGLT-2 (*Sodium-dependent Glucose Transporter 2*), hemmt die Rückresorption von Glucose im proximalen Tubulus der Niere. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung ist dabei so einfach wie einleuchtend. Der Diabetiker kann überflüssige Blutglukose über den Harn ausscheiden. Das Risiko diabetischer Folgeschäden geht durch die blutzuckersenkende Behandlung zurück.

Fehlt Serotonin im neuronalen Zwischenraum bestimmter Hirnareale, so können neuropsychiatrische Störungen die Folge sein. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI*) verhindern die Rückresorption des Serotonin und erhöhen dadurch die Konzentration im synaptischen Spalt. Die antidepressive Wirkung der SSRI beruht auf der besseren Verfügbarkeit von Serotonin für die synaptische Signalübertragung.

Die Inhalation von Betamimetika oder Antimuskarinika führt zu einer Erschlaffung der Bronchialmuskulatur. Bei Asthma bronchiale nimmt dadurch der Atemwegsdurchmesser zu, das Ausatmen fällt wieder leichter, Luftnot und Hustenreiz verschwinden.

Die genannten Beispiele zeigen, wie eine pharmakologische Intervention rational nachvollziehbar dem pathophysiologischen Zustand entgegenwirkt. Beim Bluthochdruck wird der periphere Widerstand reduziert. Ist zu viel Glukose im Blut, wird sie über die Niere ausgeschieden. Fehlt Serotonin im interzellulären Raum, lässt sich dessen Wiederaufnahme in die Zellen blockieren. Ist der Bronchus verkrampft, wird die Kontraktion der Atemwegsmuskulatur gehemmt. Das pharmakologische Wirkprinzip passt zur pathophysiologischen Theorie.

Die zweite Forderung evidenzbasierter Arzneimitteltherapie betrifft den klinischen Nachweis der Wirksamkeit mit vordefinierter Irrtumswahrscheinlichkeit. Dabei genügt nicht allein die statistische Signifikanz im Vergleich zu einer neuen mit der bisher verfügbaren Therapie. Der nachzuweisende therapeutische Fortschritt muss auch klinisch relevant sein. Bei ausreichend hoher Fallzahl lassen sich nämlich auch minimale Verbesserungen mit statistischer Signifikanz bei niedriger Irrtumswahrscheinlichkeit zeigen. Für den einzelnen Patienten wären sie allerdings nutzlos. Den statistischen Wirksamkeitsnachweis zu führen, ist Ziel der klinischen Forschung, v. a. in der Phase 3 der klinischen Entwicklung. Die auf diese Weise nachgewiesene Wirkung am Patienten steht über der pharmakologisch-pathophysiologischen Theorie. Letztere kann noch so einleuchtend, oft auch im Tierexperiment eindrucksvoll sein, ohne klinischen Wirksamkeitsnachweis erfolgt keine Zulassung. Umgekehrt kann aber durchaus ein Medikament bei nachgewiesener Wirksamkeit und akzeptablem Nebenwirkungsprofil zugelassen werden, selbst wenn nicht oder noch nicht klar ist, auf welchem Mechanismus der klinische Effekt beruht. Allerdings sind solche Fälle eher selten und verursachen ein Unbehagen. Das forschenden-

de Unternehmen wird große Anstrengungen unternehmen, den Wirkmechanismus aufzuklären und so die erste Forderung evidenzbasierter Medizin zu erfüllen.

Rationale Arzneimittelentwicklung ist ein mühsamer und langwieriger Prozess. Die Suche nach einem Wirkmechanismus und einem geeigneten Wirkstoffkandidaten dauert etwa 4–6 Jahre. Nach der Entscheidung mit einem Kandidatenmolekül in die klinische Entwicklung zu gehen, werden nochmals 1–2 Jahre benötigt, um die Erstanwendung beim Menschen konkret vorzubereiten. Zu diesem Zeitpunkt müssen sämtliche präklinische Studien zur sicherheitspharmakologischen und toxikologischen Charakterisierung des Wirkstoffs in der regulatorisch geforderten hohen Qualität vorliegen. Die klinische Entwicklung mit den Phasen 1, 2 und 3 benötigt etwa 6 Jahre. Ein weiteres Jahr muss für den Einreichungs- und Zulassungsprozess eingeplant werden. Erst nach einer Gesamtentwicklungszeit von 11 bis 14 Jahren steht, sofern die Entwicklung erfolgreich ist, ein neues Medikament zur Verfügung (Abb. 1).

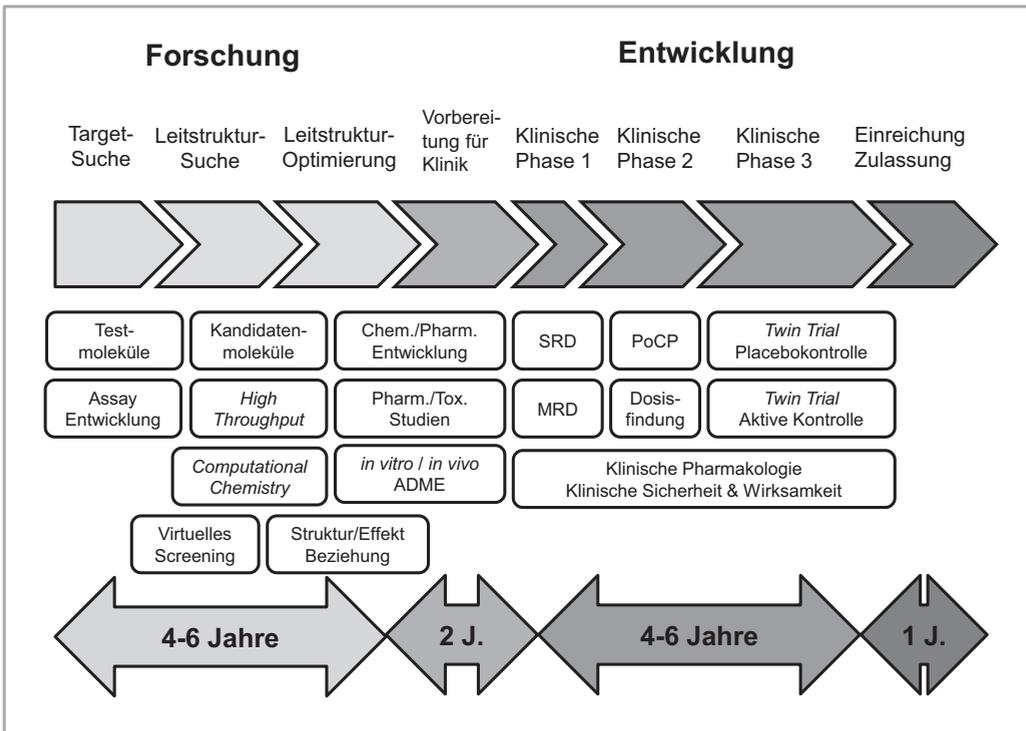


Abb. 1. Forschung und Entwicklung eines neuen Medikaments am Beispiel einer NCE.

## 2 Grundlagenforschung und therapeutische Rationale

### 2.1 Theorie der Krankheitsentstehung

„Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity.“ [7] Gesundheit ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen, nicht lediglich die Abwesenheit von Krankheit. So sagt die WHO. Aber was ist Krankheit? Das Wort „krank“ deutet auf eine Schwächung, auf fehlende Funktionalität hin. In übertragener Bedeutung gibt es die Kränkung. Jemand ist gekränkt, er hat sich etwas zu Herzen genommen und kann nicht aus einer Position der Stärke heraus agieren. Was aber meint Krankheit im physiologischen Kontext? Biologische Systeme zeichnen sich durch eine faszinierende Komplexität aus. Täglich wächst die Zahl der Prozesse und Signalwege, der physiologischen Systeme und biochemischen Reaktionen, die sich aufklären ließen. Mit jeder neuen Erkenntnis öffnet sich eine weitere Ebene, ein weiterer Zweig mit vielen Verästelungen. Funktioniert in diesem Regelwerk ein einzelner Signalweg, ein Teilprozess, eine Reaktion nicht richtig, gerät das vielfach vernetzte Gefüge aus dem Zustand optimaler Funktionalität. Die philosophische Erkenntnis der Antike, dass Gesundheit mit Harmonie gleichzusetzen sei und Krankheit mit einem Verlust des harmonischen Gleichgewichts, ist unvermindert gültig. In biologischen Abläufen gibt es fast immer ein Zuviel oder ein Zuwenig. Seltener finden sich Schwellenwerte, deren Überschreitung eine irreversible Änderung nach sich zieht. Die optimale Abstimmung kompliziert vernetzter Teilprozesse lässt sich als harmonischer Zustand beschreiben, Überschuss oder Mangel als Störung der Balance. Das ubiquitäre pharmakologische Konzept der Hemmung oder Aktivierung greift die Idee eines aus dem Gleichgewicht geratenen Systems auf.

Krankheit wird in Form von Symptomen erlebt. Nicht die Störung selbst, sondern die durch sie hervorgerufenen inneren Signale wie Schmerz und die äußerlichen Zeichen, z. B. eine Schwellung, lassen sich wahrnehmen. Der Übergang von gesund zu krank ist fließend und oft eine Frage der Quantität. Ein Muskelkater nach Erstbesuch eines Fitness-Centers ist völlig normal. Spontan auftretende Muskelschmerzen nicht. Himmelhoch jauchzend oder zu Tode betrübt, das können angemessene Reaktionen sein. Ohne adäquaten Anlass und in Extremform erlebt, sind Gefühls- und Verhaltensschwankungen möglicherweise Ausdruck einer bipolaren, manisch-depressiven Störung.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Eine definierte Symptomkonstellation wird als Syndrom bezeichnet. Manche Syndrome stehen für Erkrankungen, deren Ursachen unbekannt sind. Oft wurde zunächst das Syndrom beschrieben und später dessen Ursache entdeckt, so beim Down-Syndrom, das durch eine dritte Kopie des Chromosoms 21 (Trisomie 21) verursacht wird.

Krankheit ist die Störung einer Struktur oder Funktion, die für den reibungslosen Ablauf physiologischer Prozesse unverzichtbar ist. Wenn eine Störung bedeutet, dass Teilprozesse überschießend oder zu schwach reagieren, was sind mögliche Ursachen der Fehlfunktion und welche Folgen sind zu erwarten? Lässt sich die Kette vom Auftreten erster Symptome, von der Verschiebung des gesunden Gleichgewichts, vom kranken Organismus hin zur kausalen Ursache und schließlich zum eigentlichen Ursprung der Krankheit zurückverfolgen?

Mutationen, spontan oder durch Umwelteinwirkung getriggert, haben die Evolution möglich gemacht. Die natürliche Auslese hat bewirkt, dass sich jeweils diejenigen Individuen mit einer vorteilhaften Änderung ihres genetischen Codes durchsetzen und vermehren konnten. Bezogen auf das oben erläuterte Krankheitsmodell ermöglicht eine zufällige Mutation im günstigen Fall eine reibungslose Funktionalität auf einer besser an Umweltbedingungen angepassten Stufe. Nachteilige Mutationen hingegen wären gleichzusetzen mit einer Störung des harmonischen Zusammenspiels der Prozesse und damit als krankheitsrelevant zu betrachten. Ein bekanntes Beispiel für eine mutationsbedingte, kongenitale Erkrankung ist die Mukoviszidose. Die Mutationen, es sind weit über Tausend unterschiedliche beschrieben worden, betreffen das *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*(CFTR)-Gen auf Chromosom 7. Das von diesem Gen kodierte Protein bildet einen transmembranen Chloridkanal, über den der Elektrolytgehalt der Zelle kontrolliert und der Elektrolyttransport in den Extrazellulärraum reguliert wird. Fehlt dieser Kanal oder funktioniert er nur z. T., ist die Schleimbildung in Bronchien und Pankreas gestört. Die dadurch eingeschränkte mukoziliäre Clearance führt zu chronischen Infektionen der oberen Luftwege und schließlich zu peribronchialen Fibrosierungen. Aufgrund des zähen Schleims verstopfen auch die feinen Kanälchen des Pankreas. Das Organ vernarbt, was wiederum einen Insulinmangeldiabetes und eine Malabsorption nach sich zieht. An zahlreichen weiteren Organen treten Störungen auf.

Betreffen genetische Störungen die Keimbahnzellen, werden sie vererbt. Die Chorea Huntington, eine neurodegenerative Störung, die im Alter zwischen 35 und 45 Jahren ausbricht und zu einem frühzeitigen Tod führt, wird autosomal dominant vererbt. Kinder eines betroffenen Elternteils haben ein 50%iges Risiko, selbst an Chorea Huntington zu erkranken. Das krankheitsverursachende Huntington-Protein wird von einer Mutation auf Chromosom 4 kodiert.

Kongenitale genetische Erkrankungen wie die beiden Beispiele Mukoviszidose und Chorea Huntington können symptomatisch behandelt werden. Der Störung physiologischer Abläufe, die durch die falsch kodierten Proteine verursacht werden, lässt sich pharmakologisch gegensteuern. Im Fall der Chorea Huntington wird Riluzol verabreicht, ein Benzothiazol, das im zentralen Nervensystem die Wirkung des Neurotransmitters Glutamat abschwächt und dadurch Krankheitsverlauf und Symptomatik positiv beeinflusst. Zur Behandlung der Mukoviszidose stehen die Substanzen Ivacaftor und Lumacaftor zur Verfügung. Ivacaftor verbessert die Funktionalität des CFTR. Lumacaftor unterstützt die Proteinfaltung von CFTR-Kanälen und erleichtert deren Einbau in die Zellmembran.

Wichtiger als die symptomatische Beeinflussung eines krankhaften Zustands, noch besser als der Versuch, sich Harmonie und Gleichgewicht durch Gegensteuerung wieder anzunähern, ist die kausale Therapie. Sozusagen das Auswechseln des schadhafte Zahnrads im Getriebe. Für die genetisch bedingten Erkrankungen wäre das die Korrektur der Mutation. Fieberhaft wird deshalb an gentherapeutischen Verfahren geforscht. Ließe sich der Gendefekt reparieren, wären genetisch bedingte Krankheiten heilbar. Tatsächlich wurden bereits etliche gentherapeutische Studien bei Mukoviszidosepatienten durchgeführt. Virusvektoren transportieren mRNA (*messenger ribonucleic acid*) zur Kodierung des CFTR in die Zellen. Bislang blieben diese Ver-

suche leider erfolglos: entweder, weil die Wirksamkeit ungenügend war, oder weil inakzeptable Nebenwirkungen auftraten. Das einzige<sup>2</sup> für die Behandlung einer genetischen Störung zugelassene Gentherapeutikum ist Alipogen tiparovec mit dem Handelsnamen Glybera®. Es handelt sich um einen Virusvektor, der eine intakte Kopie des Lipoproteinlipasegens in die Zellen transportiert. Das Gen wird nicht in die DNA eingebaut, bleibt aber im Zellkern und wird dort produktiv. Ein Anstieg der Lipoproteinlipase bei Patienten mit angeborenem Lipoproteinlipasemangel nach Therapie mit Glybera® ist messbar, die Wirkung auf den Fettstoffwechsel ist nachweisbar, eine *restitutio ad integrum* lässt sich aber nicht erreichen.

Unabhängig von der genetischen Prädisposition spielen Umwelteinflüsse eine wesentliche Rolle in der Entstehung von Krankheiten. Im Fall von Verletzungen ist dies ganz offensichtlich. Bei Verlust der Integrität einer biologischen Struktur bilden sich kompensatorische Mechanismen, die einerseits den Schaden begrenzen, andererseits zu einer Störung des physiologischen Zusammenspiels führen. Aber auch ohne direkte Zerstörung eines Gewebes befindet sich der Organismus in ununterbrochener Interaktion und Auseinandersetzung mit seiner Umgebung. Umweltfaktoren mit extrem starkem Einfluss auf Struktur oder Funktion eines Organismus werden als Gifte bezeichnet. Sowohl ein „zu viel“ als auch ein „zu wenig“ kann gesundheitsschädigend wirken. Die Dosis macht das Gift, aber auch den Mangel. Das gilt nicht nur für Nahrungsmittel und Arzneistoffe. Mangelnde Hygiene erhöht das Risiko für Infektionen. Chronische Infektionen wiederum führen aufgrund der entzündlichen Reaktion langfristig zu Schäden, von der koronaren Herzerkrankung bis zur autoimmunen Entgleisung oder karzinomatösen Entartung. Übertriebene Sauberkeit andererseits, also zu viel Hygiene, wird als Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale und ganz allgemein allergischer Erkrankungen angesehen.

Mutationen betreffen auch somatische Zellen, werden im Lauf des Lebens erworben und können, im ungünstigen Fall Ursache einer krebsartigen Geschwulst sein. Tatsächlich entstehen auch im gesunden Organismus permanent zahlreiche Mutationen durch Fehler in der Replikation von DNA. Nur werden diese Mutationen i. d. R. vom Immunsystem erkannt und die betroffenen Zellen können eliminiert werden. Menschen mit angeborener Immunschwäche haben deshalb ein erhöhtes Krebsrisiko. Auch bei erworbener Immunschwäche, z. B. bei AIDS-Patienten, treten maligne Lymphome oder das Kaposi-Sarkom gehäuft auf. Karzinomatös entartete Zellen, also Krebszellen, die jegliche Kontrolle verloren haben und sich ungehemmt und unhemmbar vermehren, werden normalerweise vom Immunsystem als gefährlich erkannt und attackiert. Die körpereigene Abwehr macht zwischen inneren und äußeren Feinden keinen grundsätzlichen Unterschied. Im Organismus tobt ein permanenter Kampf. Das eigene Terrain, die eigenen Zellen, Zellverbände, Organe müssen gegen Angreifer von innen und außen verteidigt werden. Krankheit lässt sich auch als Nachlassen der eigenen Verteidigungslinien verstehen. Der Feind macht Bodengewinne, erobert ein Organ.

Die Umwelt, in der sich Leben entwickelt hat, ist lebensfeindlich. Ohne Sauerstoff kein Überleben, aber Sauerstoff ist auch ein Zellgift. Antioxidanzien schützen vor den negativen Wirkungen des Sauerstoffs auf Endothelzellen. Ohne Sonnenlicht gäbe es keine Energie und keine Fotosynthese. Aber kosmische Strahlung ist mutagen, die Atmosphäre schützt das Leben nur partiell. Mangelhafte Behauptung in einer feindlichen Umwelt kann als Verlust optimaler Funktionalität oder, im Sinne der Antike, als innere Dysharmonie interpretiert werden. Die Schwäche des Immunsystems, die fehlerhafte Koordination in der Verteidigung, der Mangel an Abwehrkapazität sind Symptome eines aus der Balance geratenen Systems. Hier stößt das

<sup>2</sup> Stand Mai 2017.

Harmoniemo­dell als therapeutische Idee jedoch auch an seine Grenzen. Schwäche ist nicht immer Folge von Dysharmonie, sondern manchmal eben einfach nur Schwäche. Ein komplexes System kann aus dem Gleichgewicht geraten, es kann aber auch ganz einfach in seiner Funktionalität und Effizienz nachlassen. Biologische Systeme sind einem unausweichlichen Alterungsprozess unterworfen. Zwangsläufig treten Abnutzungserscheinungen auf, Prozesse ermüden, die Fehlerhäufigkeit nimmt zu.

Krankheit entsteht also durch

1. Zufall (z. B. Spontanmutationen, ererbte Schäden)
2. Umwelteinflüsse (z. B. mutagene Trigger, Infektionen, Gifte)
3. Ermüdung (z. B. Alter, Abnutzung)

Der Epidemiologe J. P. Mackenbach führt alle Erkrankungen sogar auf lediglich nur zwei elementare Ursachen zurück, die auch gemeinsam auftreten können. Entweder ist die Interaktion mit der Umgebung gestört<sup>3</sup> oder im Design des Organismus ist ein Fehler [8]. Wenn Umgebungsänderungen eine Anpassung des Organismus erforderlich machen, dieser aber dazu nicht in der Lage ist oder falsch reagiert, gerät das System aus dem Gleichgewicht. Die Invasion durch Bakterien erzwingt eine Immunreaktion. Antwortet das Abwehrsystem nicht korrekt, werden Organe entweder durch die Mikroorganismen direkt oder durch fehlgeleitete Immunreaktion indirekt geschädigt. Gleiches gilt für das unkontrollierte Wachstum von Tumorzellen, wenn DNA-Schäden nicht rechtzeitig repariert werden, die Apoptose entarteter Zellen versagt oder das Immunsystem nicht adäquat gegen die Tumorzellen vorgeht. Fehler im Design des Organismus sind nach dem Prinzip der Evolution unvermeidbar. Spontanmutationen ermöglichen Anpassung und Weiterentwicklung – um den Preis ungünstiger Veränderungen, die wesentlich häufiger auftreten. Die negativen Konsequenzen müssen vom Lebewesen über das Immunsystem unter Kontrolle gehalten werden oder das betroffene Individuum fällt für die Fortpflanzung aus.

Nur für sehr wenige Erkrankungen lässt sich, wie bei kongenitalen Mutationen, eine einzige Störung als Ursache festmachen. In diesem Fall ist die Genese monokausal. In der Regel sind Krankheiten allerdings multifaktoriell bedingt. Erst im Zusammenspiel zahlreicher kausaler Faktoren wird die Störung klinisch sichtbar. Die genetische Prädisposition bestimmt, mit welchem Erkrankungsrisiko ein Mensch von Geburt an ausgestattet ist. Kommen externe Einflüsse und ein Zeitfaktor hinzu, z. B. Zigarettenrauchexposition über einige Jahrzehnte, bricht bei entsprechend veranlagten Personen die Krankheit aus. Beim Kettenraucher kann ein Bronchialkarzinom auftreten. Erkrankungen, für deren Entstehung die genetische Veranlagung nur eine untergeordnete Rolle spielt und deren Pathogenese von zahlreichen Umweltfaktoren abhängig ist, sind i. d. R. selten. Es muss viel zusammenkommen, damit z. B. eine idiopathische Lungenfibrose entsteht. Sogenannte Volkskrankheiten hingegen sind infolge weit verbreiteter genetischer Prädispositionen, gekoppelt mit zivilisationsbedingten Umweltfaktoren, Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, häufig. Viele Menschen tragen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus oder einer essentiellen Hypertonie. Kalorienreiche, kohlehydratbetonte Ernährung sind Risikofaktoren für den Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht und natriumreiche Kost für die Hypertonie. Treffen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten auf eine entsprechende genetische Prädisposition, kommt es zur manifesten Erkrankung.

Evolutionsbiologisch betrachtet, ist der Arterhalt die wichtigste Aufgabe eines Lebewesens. Auf Säugetiere bezogen, sind das Überleben der Kindheit, das Erwachsenwerden, sowie das Zeugen

<sup>3</sup> Hier wäre allerdings die Frage nach dem „Warum“ zu stellen.

und Aufziehen von Nachkommen relevant. Ein besonders langes Leben oder Gesundheit in hohem Alter sind dagegen keine primären Ziele. Entsprechend haben sich in der Evolution des Menschen zunächst viele physiologische Eigenschaften als vorteilhaft erwiesen, die heute, bei Wegfall direkter Bedrohung, nicht mehr benötigt werden. Sie wirken sich nun, da der Mensch älter wird, langfristig negativ aus. Ausgeprägte Stressreaktionen, mit akuter Erhöhung der Katecholamin- und Kortisonspiegel im Blut, steigern die Erfolgchancen bei Kampf oder Flucht. Da der moderne Mensch im zivilisatorischen Alltag weder einem lebendigen Tiger noch einem bis an die Zähne bewaffneten, befeindeten Angreifer begegnet, sondern den Stress eher im Prüfungsraum oder auf dem Podium erlebt, wäre eine höhere Hürde für Stresshormonausschüttung gesünder. Die häufige, chronifizierte Blutdruck- und Cholesterinerhöhung wirkt sich nämlich langfristig negativ aus. Das Gefäßsystem altert schneller, Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko steigen. Was kurzfristig und im physischen Überlebenskampf sinnvoll war – die leicht abrufbare Stressreaktion – wird jetzt nicht mehr benötigt und wird zur chronischen Belastung der Organe.

Auch der Alterungsprozess an sich ist evolutionär sinnvoll und ist wohl auch physiologisch unvermeidbar. Ohne Älterwerden ist Leben schwer vorstellbar. Zellen, die nicht altern, sondern sich ungebremst vermehren, sind nichts anderes als Krebszellen. Altwerden, absterben und durch Neues ersetzt werden ist ein Grundprinzip der Natur. Insofern sind altersbedingte Krankheiten und Abnutzungserscheinungen etwas Natürliches. Eine komplette Abwesenheit krankhafter Erscheinungen ist in der Biologie nicht vorgesehen.

## 2.2 *Unmet Medical Need*

Nach all den Erfolgen der rationalen Arzneimittelforschung und -entwicklung der letzten 100 Jahre ist es angebracht, zu resümieren. Welche Felder müssen noch beackert werden, was ist der *Unmet Medical Need*, wo lässt sich Risikokapital im biomedizinischen Sektor sinnvoll investieren? Arzneimittelentwicklung ist unfassbar teuer. Die Gesamtkosten pro erfolgreich zugelassenes Medikament belaufen sich auf mehr als eine Milliarde Euro [9]. Es versteht sich von selbst, dass derart gigantische Investitionen betriebswirtschaftlich präzise geplant, fortlaufend überwacht und immer wieder infrage gestellt, adaptiert und neu ausgerichtet werden müssen. Ein Unternehmen, das für seine Projekte keinen *Business Case* erstellt, gerät bald in Vergessenheit. Projekte, deren *Net Present Value* (NPV)<sup>4</sup> negativ wird, müssen abgebrochen werden. Ohne ausreichenden *Return on Investment* ist Arzneimittelentwicklung auf Dauer unmöglich. Mit dem Argument eines vergleichsweise hohen Entwicklungsrisikos wird für forschende Arzneimittelunternehmen eine überdurchschnittliche Profitabilität gefordert. Neu auf den Markt gebrachte Medikamente müssen entweder einen sehr hohen Absatz haben oder sehr teuer sein oder am besten beides.

Um die Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung seltener Erkrankungen, der *Orphan Diseases*, voranzutreiben, sind deshalb spezielle Anreize seitens der Politik und der Zulassungsbehörden unerlässlich. Marktmechanismen allein würden nicht greifen. Dasselbe gilt für Arzneimittel gegen Erkrankungen, die vorwiegend Länder und Bevölkerungen mit niedrigem Ein-

4 NPV = Kapitalwert. Gewinn, der erforderlich ist, um nach Abzug von Kosten und Verzinsung ein mindestens ausgeglichenes Saldo zu erreichen.

---

## Der Autor

---

Dr. med. Matthias Klüglich studierte Humanmedizin in München. Er absolvierte die Weiterbildung zum Internisten an der Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität und am Rotkreuzklinikum. Nach insgesamt 7 Jahren Tätigkeit als Arzt im Krankenhaus und Prüfarzt in klinischen Studien wechselte er in die Arzneimittelentwicklung, zunächst in die Bereiche Pharmakovigilanz und klinische Forschung der Hoechst AG in Frankfurt. Nach anschließender Tätigkeit am humanpharmakologischen Institut in Ingelheim und in der experimentellen pharmakologischen Forschung bei Boehringer Ingelheim schloss er die Weiterbildung zum Facharzt für klinische Pharmakologie ab. Als Projektleiter Forschung und Entwicklung beschäftigte er sich daraufhin intensiv mit den nichtklinischen Aspekten der Arzneimittelentwicklung. Zurück in der klinischen Forschung, war er medizinischer Entwicklungsleiter eines seit 2015 zugelassenen Medikaments zur Behandlung der idiopathischen pulmonalen Fibrose. Seit 2012 leitet er die Abteilung Clinical Research Germany bei Boehringer Ingelheim in Biberach. Mehrmonatige Forschungs- und Managementaufgaben führten ihn in die USA, nach Indien und China.

E-Mail: [matthias.klueglich@t-online.de](mailto:matthias.klueglich@t-online.de)

# Sachverzeichnis

5-Fluorouracil	207	Bias	79, 81, 91, 94
6-Mercaptopurin	207	Big Data	233
Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion (ADME)	35, 60, 62f, 65, 77, 119, 125	Biologicals	32, 35f, 45, 51, 61f, 66, 231
Acridinium	200	Biomarker	34
Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)	195	Biosimilar	29, 124
Adalimumab	198	Bioverfügbarkeit	63, 114
Adaptives Design	90	Bleomycin	207
Adriamycin	207	Blockbuster	212f, 228, 233
Adverse Event	106	Bortezomib	208
Afatinib	208f	Budgetierung	128, 135, 217f, 220
Aliskiren	185	Bundesamt für Strahlenschutz	181
Allopathie	13, 15	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	146, 180
Alteplase	189	Busulfan	207
Ames-Test	55	Canagliflozin	193
Amprenavir	196	Captopril	76
Anakinra	198	Carboplatin	207
Analytik	42	Carmustin	207
Anti-drug Antibody (ADA)	59	Case Report Form	137
Apoplex	189	Cerivastatin	188
Arbeitnehmerüberlassung	222	Certolizumab	198
Area under the Curve (AUC)	61, 63f	Chemistry, Manufacturing, Control	40
Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)	162, 173	Chinese Food and Drug Administration (CFDA)	142
Arzneimittelgesetz (AMG)	170	Chlorambucil	207
Asthma bronchiale	147, 199ff	Chloroquin	197
Atazanavir	196	Chlorthalidon	186
Atenolol	187	Chorea Huntington	22
Atorvastatin	188	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	149, 199ff
Attrition Rate	68	Cisplatin	207
Audit	169	Clinical Development Plan	67f, 74
Azathioprim	197, 203f	C <sub>max</sub>	61
Azathioprin	207	Common Technical Document (CTD)	152
Basket-Trial	229	Compassionate Use	159
Bayes	90	Corrective Action - Preventive Action (CAPA)	169
Behörde, lokale	181	Crossover	87
Benefit-Risk Assessment	175	Cyclophosphamid	207

Cyclosporin A	197	Fludarabin	207
Cytarabin	207	Fluorouracil	208
Dabigatran	76, 190f	Fluvastatin	188
Dacarbazin	207	Folinsäure	208
Dapagliflozin	193	Food and Drug Administration (FDA)	143
Data Monitoring Committee	83, 89, 102, 124	Formoterol	200
Datenbank, klinische	136	Forschung, chemische	33
Daunorubicin	207	Freelancer	222
Declaration of Helsinki	105	Full Time Equivalent (FTE)	218, 223
Development Safety Update Report	109	Galenik	41
Diabetes mellitus	191	Gantt Chart	68f, 72
Digital Trial	234	Gefitinid	208
Docetaxel	207	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	145
doppelblind	81, 83	Genotoxizität	55
Dose Limiting Toxicity	86	Gentherapie	22, 168, 232, 239
Doxyrubicin	207	Gesundheitskosten	212f
Drop-out	101	Gesundheitssystem	212
Dysharmonie	13, 23	Glibenclamid	192
Efavirenz	195	Glimepirid	192
Embolie	189	Glycopyrronium	200
Empagliflozin	193	Gold	197
Enalapril	76	Good Clinical Practice (GCP)	162
End-of-Phase 2 Meeting	77	Good Laboratory Practice (GLP)	51, 163
Endpunkte	96	Good Manufacturing Practice (GMP)	161
Entscheidungsbaum	72f	Grundlagenforschung	26, 28
Epixaban	190f	Halbwertszeit	61, 64
Erfahrungsmedizin	12	Harmonie	13, 21f
Erlotinib	208	Hepatitis	212
Erstanwendung	76, 83, 109	HERG-Kanal	118
Etanercept	198	Hexamethonium	110
Ethikkommission	180	High Throughput Screening (HTS)	28, 34
EU-Verordnung 536/2014	182	Homöopathie	15
European Medicines Agency (EMA)	144	Humoralpathologie	13f
evidenzbasiert	18f	Hydralazin	184
Exenatid	193	Hydrochlorothiazid	186f
Expected Monetary Value-Analyse	237	Hydroxychloroquin	197
Explorativ	94, 123	Hydroxydaunorubicin	207
Fahrssimulator	117	Hyperlipidämie	187
Fallzahl	94	Hypertonie	32f, 184, 187
Feasibility	123	idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)	97, 202f
Fehler der ersten Art	98	Imatinib	208
Fehler der zweiten Art	98	Immunotoxizität	56
First Pass Effect	60	Indacaterol	200
First-in-Class	75	Indinavir	195
Flowchart	139f	Infliximab	198

Informed Consent	16, 87, 151, 162, 170, 177	Mevastatin	188
Inspektion	169	Microdose-Studie	119
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	120, 142, 145	Mikronucleus-Test	55
Insulin	192	Minimal Anticipated Biological Effect Level (MABEL)	111
Interactive Response Technology	92	Modellierung	64
Interaktion	113, 118, 125, 176f	Moxifloxacin	118
Interaktionsstudie	63	Mukoviszidose	22
Interimsanalyse	102	Multiple Rising Dose	63, 76, 84
International Council for Harmonisation (ICH)	161	Multiplizitätskorrektur	100
Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)	177	Mutation	23
Investigator's Brochure	175	N-Acetylcystein	203f
Irinotecan	207	Nebenwirkung	107
Kanzerogenität	56	Nelfinavir	196
Kaplan-Meier-Methode	100	Nevirapin	195
Karzinom	205	New Biological Entity (NBE)	29
Kausalitätsbewertung	107	New Chemical Entity (NCE)	29
Kompartimentmodell	61	Niereninsuffizienz	63, 116
Konfirmatorisch	95, 121, 123	Nifedipin	185
Kooperation	215	Nintedanib	202f, 205, 208f
Kortikosteroid	197, 200, 204	Nitrendipin	185
Kosten-Nutzen-Betrachtung	141	No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)	56, 110f
Krankheitsmodelle	117	Nullhypothese	96, 98
Krebs	205	Odds Ratio	99
Lamivudin	195	Off Label	146
Launch	78, 121	Off Target	28, 32, 85
Lead Optimization	34	Offshoring	222
Leberinsuffizienz	63, 116	Olmesartan	185
Leflunomid	197	Olodaterol	200
Leitlinien	163	Orphan Disease	25, 151
Linagliptin	193	Outcome Trial	91
Liraglutid	193	Outsourcing	222
Lomustin	207	Oxaliplatin	207
Lovastatin	188	Oxaplatin	208
Lungenentzündung	27	Paclitaxel	207
Market Access	141	Pädiatrischer Entwicklungsplan	146ff
Maximalkonzentration	61, 64	Paralldesign	86
Maximum Tolerated Dose	85f, 112	Patent	37
Me-too	75	Patentschutz	37
Medizin, personalisierte	228	Patient-Reported Outcome	120, 198
Medizin, stratifizierte	228	Patienten, alte	116
Metaanalyse	103	Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	180
Metformin	192	Pemetrexed	207
Methotrexat	197, 207	Periodic Safety Update Report	109
Metoprolol	187		

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	143	Saquinavir	195
Pharmakodynamik	60	Saxagliptin	193
Pharmakokinetik	60	Scale-up	40
Pharmakologie, experimentelle	46f	Schlüssel-Schloss-Prinzip	18, 29, 32
Pharmamärkte	142	Seamless Design	89
Phasen der klinischen Entwicklung	125ff	Serious Adverse Event	106f
Phototoxizität	54	Sicherheitspharmakologie	46, 48
Pioglitazon	193	Signaldetektion	108f
Pirfenidon	202ff	Signaturenlehre	14, 18
Placebo	80	Signifikanz	98
Plasmaproteinbindung	62	Simulation	64f
Pneumonie	27	Simvastatin	188
Populationspharmakokinetik	63	Single Rising Dose	63, 76, 83f
Pragmatic Trial	92	Sitagliptin	193
Pravastatin	188	Sofosbuvir	212
Prednison	207	Sorafenib	208
Proarabazin	207	Source Data	137
PROBE-Design	91f	Spironolacton	185
Projektplanung	128	Stabilität	42, 44f
Proof of Principle (PoP)	31, 73, 76, 117, 119, 201	Standardarbeitsanweisung (SOP)	169
Propranolol	185, 187	Stickstoff-Lost	207
Prüfbroschüre	175	Stratifizierung	82f
Prüfplan	138, 175	– stratifizierte Medizin	228
Psychometrie	117	Streptokinase	189
Qualitätskontrolle	44	Studienbericht	139
Quality by Design	103	Studienprotokoll	78
Raltegravir	196	Sulfasalazin	197
Ramipril	76, 185	Sunitinib	208
Randomisierung	79	Target	26, 32, 34, 36, 50, 54
Rekrutierung	135f	– Engagement	45
Repaglinid	192	– Identifizierung	26
Reproduktionstoxizität	53	– Product Profile (TPP)	31, 67
Rezeptor	27, 29, 48, 59	Telmisartan	185
Rhabdomyolyse	188	Testverfahren	98
Rheumatoide Arthritis	197	Thalidomid	53
Risiko, relatives	99	Theophyllin	200
Ritonavir	195	Thorough-QT	117
Rituximab	198	– Thorough QT-Studie	125
Rivaroxaban	190f	Timolol	187
Roflumilast	47, 200	Tiotropium	200
Rolover	88	Tipranavir	196
Rosiglitazon	193f	tissue Plasminogen Activator (tPA)	189
Salbutamol	200	Tocilizumab	198
Salmeterol	200	Torsade de Pointes	118
		Toxikologie	49
		Toxizität, akute	51

Toxizität, chronische	51	Verteilungsvolumen	61, 64
Translation	30	Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften	171
Trastuzumab	208	Vildagliptin	193
Triamteren	187	Vinblastin	207
Troglitazon	193f	Vincristin	207
Umbrella-Trial	229f	Vinorelbin	207
Unerwünschtes Ereignis	106f	Vitamin-K-Antagonisten	190, 203
Unmet Medical Need	25f, 57, 74, 88, 142	Ximelagatran	190f
Urokinase	189	Zidovudin	195
Valsartan	185	Zulassung	154, 156, 158
Verapamil	185	Zytogenese-Test	55
Verblindung	81		
Verpackung	42		