

# BioFokus

---

## Forschung am Menschen

### Gedanken eines klinisch tätigen Forschers

Prof. Dr. Alois Gratwohl  
Ordinarius für Hämatologie und Stammzelltransplantation  
Universitätsspital Basel

Forschung für Leben



Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen und genetischen Forschung, der Tierversuche sowie der Forschung in der Landwirtschaft. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache.

## **Impressum**

### **BioFokus**

ISSN 1661-9854

17. Jahrgang

### **Herausgeber**

Verein «Forschung für Leben»

Präsident: Prof. Dr. Alexander Borbély

[www.forschung-leben.ch](http://www.forschung-leben.ch)

### **Autor**

Prof. Dr. Alois Gratwohl

Ordinarius für Hämatologie und Stammzelltransplantation

Universitätsspital Basel

### **Redaktion**

Astrid Kugler, dipl. geogr.

Prof. Dr. Urs A. Meyer

Prof. Dr. Vladimir Pliska

Prof. Dr. Hans-Peter Schreiber

### **Gestaltung**

Lukas Rosenmund

### **Nachdruck**

Nachdruck, ausser wo anders vermerkt, unter

Angabe der Quelle und der Autoren erlaubt.

### **Geschäftsstelle**

Verein «Forschung für Leben»

Postfach 876, CH-8034 Zürich

Tel. 044 365 30 93, Fax 044 365 30 80

[info@forschung-leben.ch](mailto:info@forschung-leben.ch)

### **Bankverbindung**

ZKB Wiedikon (BC 715), Kto. 1115-1277.952

# Forschung am Menschen: Gedanken eines klinisch tätigen Forschers

*Medizinische Forschung am Menschen hat zahlreiche Facetten und birgt viele Risiken, ist aber der einzige Weg, medizinischen Fortschritt zu erreichen. Mit ihrer Tendenz, den einzelnen Menschen maximal zu schützen, läuft die Politik Gefahr, längerfristig dem zu schaden, den sie zu schützen meint. Forschung am Menschen ist Forschung für den Menschen.*

## Einleitung

Forschung am Menschen ist ein hochaktuelles Thema. Vordergründig, weil in der Schweiz gegenwärtig ein neues Gesetz zum Umgang mit der Forschung am Menschen in Vorbereitung ist. Mehr noch, weil Forschung am Menschen oft kontrovers diskutiert und aufgefasst wird. Sie ist als Teil der medizinischen Forschung verbunden mit der Hoffnung auf ein Heilversprechen, und damit auch immer direkt verknüpft mit der Sorge um Missbrauch oder bleibende Schäden. Die Forschung am Menschen ist dabei im gleichen Zwiespalt wie jeder andere Forschungszweig. Ein grosser Unterschied liegt allerdings darin, dass nur wenige Menschen konkrete Vorstellungen über die Vor- und Nachteile, Risiken und Nutzen einer modernen Forschungsrichtung wie der Nanotechnologie oder der Molekularbiologie besitzen, dagegen viele Menschen sich schon mit der Forschung an Menschen konfrontiert sahen, sei es aus eigener Erfahrung, sei es durch Berichte von Dritten. Beispielsweise bleiben die Bilder der Contergan-Kinder mit Missbildungen an Armen und Beinen für immer als Symbol im kollektiven Gedächtnis bestehen; Berichte von unmenschlicher «Forschung» an Wehrlosen aus dem Dritten Reich bleiben haften, auch wenn die damals erhobenen Daten aus der Literatur weitgehend verschwunden sind. Die Sorge um ein mögliches «Schon-wieder» ist real gegenwärtig. Vor diesem Hintergrund kann sich jeder und jede die schrecklichen Geschehnisse in der Vergangenheit als Wiederholung in der Zukunft vorstellen und wird damit unweigerlich in Verantwortung genommen. Dies alles erschwert

## Die Contergan-Tragödie

Im Jahre 1962 erkannte der Hamburger Arzt Widukind Lenz den Zusammenhang zwischen der Einnahme des Thalidomid-haltigen Beruhigungsmittels Contergan durch Schwangere und der in jenen Jahren hohen Anzahl von Missbildungen bei Neugeborenen.

Contergan, entwickelt von der deutschen Firma Grünenthal, war seit Ende der 1950er-Jahre gezielt als Beruhigungs- und Schlafmittel für Schwangere empfohlen worden und half auch gegen die typische, morgendliche Schwangerschaftsübelkeit. In der Folge wurden weit überdurchschnittlich viele Kinder mit schweren Missbildungen an Gliedmassen und Organen geboren. Die Contergan-Tragödie wurde zum grössten Arzneimittelskandal Deutschlands. Weltweit sollen rund 10 000 Contergan-geschädigte Kinder geboren worden sein. Auslöser der Missbildungen ist der Wirkstoff Thalidomid. Er wird heute zur Behandlung von Lepra und Krebs eingesetzt.

die Diskussion um die Forschung am Menschen, weil sie nicht auf Fachleute beschränkt ist und das Niveau der Sachkenntnisse zwischen Fachleuten und Nicht-Fachleuten sehr unterschiedlich ist.

## Der Zwiespalt der Forschung allgemein

Forschung am Menschen und Forschung im Allgemeinen ist nicht eine Erfindung unserer Zeit. Der inhärente Drang nach mehr Wissen, nach dem Warum, Woher oder Wie ist seit Beginn der Menschheit tief in uns verankert und historisch betrachtet eines der tragenden Elemente des Menschseins. Dieser Wissensdrang nimmt in der abendländischen Kultur mit dem Biss Adams in den Apfel der Erkenntnis einen zentralen Stellenwert ein. Gleichzeitig symbolisiert dieses erste «Forschungsergebnis» den bleibenden

Zwiespalt jeder Forschung und jeder neuen Erkenntnis. Wiegt die Erkenntnis, nackt, hilflos und ein Mensch zu sein, den Verlust des Paradieses auf? Es wird immer Befürworter und Argumente der einen oder der anderen Sichtweise geben, damals wie heute. Dieser Zwiespalt der Forschung zeigt sich in der ganzen Menschheitsgeschichte immer wieder. Prometheus brachte den Menschen das Feuer und legte so den Grundstein zur Zivilisation, gleichzeitig schuf er damit auch die Möglichkeit, die Menschheit zu zerstören. Die Parallele zur nuklearen Kernforschung mit ihren Möglichkeiten und Bedrohungen ist offensichtlich. Der Begleitumstand, dass «der Krieg der Vater aller Dinge ist», wie es die alten Griechen formulierten oder wie es Stanley Kubrick in seiner «Odyssee 2001» mit dem Schnitt vom Knochen in Affenhand zum Raumschiff aufzeigt, schmerzt. Es ändert nichts an der Tatsache, dass Feuer, Messer, Raumfahrttechnologie, Atomenergie und medizinische Forschung immer zum Nutzen der Menschheit oder zu Missbrauch und Machtausübung eingesetzt werden können.

Die Geschichte lehrt uns auch, dass Verbote, Indexierung und Zensur nie die geeigneten Instrumente waren, Erkenntnisgewinn aufzuhalten. Sie konnten nicht verhindern, dass die Erde sich um die Sonne dreht, und dass die «Tellerscheibe Erde» eine Illusion ist. Die Geschichte zeigt uns auch, wie schwierig die Gewichtung neuer Erkenntnis aus der retrospektiven Sicht ist. War die Entdeckung Amerikas durch Kolumbus das grösste ökologische Desaster oder der Beginn der erfolgreichen Globalisierung von heute? Wissen und Werten sind voneinander unabhängige Grössen.

### **Der Zwiespalt der medizinischen Forschung**

Das zwiespältige Denken gegenüber der medizinischen Forschung ist gegenwärtig besonders stark ausgeprägt. Es wird jedoch noch dadurch verstärkt, dass die unmittelbaren Vor- oder Nachteile für die meisten Menschen schwer greifbar und klar vorstellbar sind. Die Motive der medizinischen Forschenden sind die gleichen wie diejenigen aller anderen Forscherinnen und Forscher: Ihr Ziel ist Erkenntnisgewinn. Dieser soll dazu dienen, Krankheiten besser zu verstehen, sie verhüten oder gezielter behandeln zu können. Medizinische Forschung will grundsätzlich direkt und konkret Leiden mindern. Es ist natürlich äusserst schwierig,

### **Menschenversuche im Dritten Reich**

Während der Zeit des Nationalsozialismus wurden in Deutschland Tausende von Menschen, deren Leben als «unwert» galt, gezwungen, an staatlich organisierten Versuchsreihen teilzunehmen. Praktisch in allen Konzentrationslagern des Dritten Reichs wurden spätestens ab 1941 an KZ-Häftlingen menschenverachtende medizinische Versuche vorgenommen. Aus heutiger Sicht gelten diese Versuche mit oft tödlicher Folge als verbrecherischer Massenmord. Nach Schätzungen sollen etwa 3000 Menschen Opfer dieser Zwangsversuche geworden sein. Doch nur gerade 20 KZ-Ärzte und 3 weitere an den Medizinverbrechen beteiligte Personen mussten sich vor dem Ersten Amerikanischen Militärgerichtshof in Nürnberg (Nürnberger Ärzteprozess vom 9. Dezember bis 20. August 1947) verantworten. Sieben der Angeklagten wurden zum Tode verurteilt, fünf zu lebenslanger Haft und vier zu Haftstrafen zwischen 10 und 20 Jahren. Sieben Angeklagte wurden freigesprochen.

Argumente gegen diese Ziele zu finden, denn was soll dagegen sprechen, Krankheiten zu verhindern oder bessere Behandlungsmethoden zu finden? Deshalb die Vermutung: Hat die grundsätzliche Kritik an der biomedizinischen Forschung damit zu tun, dass man Folgen fürchtet, die das eigene Weltbild in Frage stellen?

Erinnern wir uns an die Reaktion auf die erste Herztransplantation. Sie hat ein fundamentales Umdenken erzwungen, indem denkbar wurde, den Menschen als Summe seiner Einzelteile und nicht mehr als ein unteilbares Ganzes zu betrachten. Das Herz «verlor» den Sitz der Seele. Dies verursachte Angst vor dem Verlust der eigenen personhaften Identität. Eingreifend in den praktisch realen Alltag zwang die «Macht des Faktischen» der Herztransplantation Gesetzgeber, Ethiker, Theologen und Laien, sich neu mit der Frage nach der Bestimmung des Lebensendes, also des Todes, auseinanderzusetzen.

## Angst und Hoffnung der Stammzellforschung

In der Schweiz hat die Diskussion während der Gesetzgebung zur Stammzellforschung die oben erwähnten Punkte in aller Deutlichkeit hervorgehoben und verstärkt. *Dolly*<sup>1</sup> und die parallel dazu erfolgte erstmalige Beschreibung humaner embryonaler Stammzellen haben vor etwas mehr als zehn Jahren die Stammzellforschung von einem Tag auf den anderen von der Theorie in den realen Alltag katapultiert. Wieder war etwas möglich geworden, das zuvor undenkbar schien. Noch ist die Anwendung humaner embryonaler Stammzellen Theorie, noch ist die Forschung auf diesem Gebiet reine Grundlagenforschung; die Auswirkungen sind trotzdem gross. Die Hoffnung, eines Tages patientenspezifische Stammzellen herstellen und für Organersatz einsetzen zu können, ist berechtigt, auch wenn der Weg dazu noch lang ist. Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der Stammzellen sind nicht mehr aufzuhalten.

Schwer wiegt der Vorwurf gegenüber der Stammzellforschung, dass «Leben vernichtet wird, um Leben zu retten». Wie bei der ersten Herztransplantation wurde mit der embryonalen Stammzellforschung Neuland betreten, aber noch stärker wie damals Ethik und Gesetzgebung unter Zugzwang gesetzt. Wenn Eizellen, überzählige befruchtete Embryonen oder *reprogrammierte Zellen*<sup>2</sup> mit *Totipotenz*<sup>3</sup> als Ausgangsbasis für die Forschung im Reagenzglas dienen, wird uns bewusst, dass uns für diese Zellen und Gewebe die Sprache fehlt. Es wird bewusst, dass eine neue Definition des personhaften Lebens notwendig ist. Wir realisieren, dass wir die unterschiedlichen Formen von Zellprodukten, die es vorher in unserem Denken nie gab, definieren müssen. Die Forschung zwingt Laien, Juristen, Ethiker und Forscher, den Beginn des personhaften Lebens neu zu bestimmen und die Frage nach der Schützenswertigkeit früher Lebensformen zu überdenken. Dieser Druck der Forschung, Änderungen im Denken zu erzwingen, ist wahrscheinlich die grösste Ursache für den Widerstand gegen die Forschung, denn es ist immer einfacher, in gewohnten Bahnen zu denken.

## Klinische Leukämieforschung als Beispiel

Ich habe diese längere Einleitung bewusst gewählt. Sie erklärt u.a. die Grundhaltung der *geplanten Gesetzgebung*<sup>4</sup>, welche geprägt ist von der Sorge um Missbrauch, und auch geprägt ist von der Vergangenheit, in der Forschung zu oft Fakten geschaffen hat, die noch nicht geregelt waren, in Sprache, Gesetzgebung und ethischer Verarbeitung. Diese Grundhaltung lässt aber ausser Acht, was klinische Forschung am Menschen primär bedeutet: Jahrelange geduldige Arbeit in kleinen Schritten, vereinzelt in grossen Sprüngen. Beispielsweise war noch vor 30 Jahren die Diagnose Leukämie praktisch identisch mit einem Todesurteil. Die meisten Patienten starben an ihrer Krankheit in kurzer Zeit nach der Diagnosestellung. Schritt für Schritt konnte die Behandlung verbessert werden. Oft waren die Gründe für Verbesserung oder Verschlechterung der Resultate unklar, denn jeder einzelne Forscher überblickte nur eine geringe Anzahl Patienten. Mit der Gründung der grossen multizentrischen *Studiengruppe*<sup>5</sup> kam der Durchbruch. In sorgfältiger Kleinarbeit wurden die Verfahren der Leukämiebehandlung verbessert und standardisiert. Vergleiche zwischen verschiedenen Verfahren wurden möglich, Kriterien für Diagnose, Prognose und Behandlungserfolg konnten erarbeitet werden. Das Gleiche gilt für die Entwicklung der Transplantation blutbildender Stammzellen. Eingeführt als Knochenmarktransplantation und als experimentelles Instrument der «letzten Möglichkeit» bei bis dahin unheilbaren Leukämien, hat sie sich enorm entwickelt. Sie zählt heute zu den Standardbehandlungen für viele schwere angeborene oder erworbene Erkrankungen des blutbildenden Systems. Auch dies ist das Resultat jahrelanger, internationaler enger Zusammenarbeit. Die Teilnahme und die Behandlung von Patienten im Rahmen eines Studienprotokolls waren eine Selbstverständlichkeit.

Diese Selbstverständlichkeit ist heute abhanden gekommen. Der Aufwand für gemeinsame Studienprotokolle bei Krankheiten, die jedes einzelne

1 Walisisches Bergschaf, das 1996 als erstes Säugetier durch ein Klonverfahren in Edinburgh erzeugt wurde.

2 Zellen, die mit Hilfe biotechnischer Methoden die Fähigkeit zurückerhalten, sich in mehrere Zelltypen auszudifferenzieren.

3 Nach der Befruchtung von Eizelle und Samenzelle besitzen bis zum 16-Zell-Stadium (Zygote) wahrscheinlich manche dieser 16 Zellen noch Totipotenz, d.h. die theoretische Fähigkeit, einen ganzen Organismus oder eine Plazenta neu zu bilden.

4 Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG).

5 Eine Studie wird an einer Vielzahl von Instituten und Kliniken durchgeführt.

Arbeitsgruppenmitglied nur bei wenigen Patienten behandelt, ist zu gross. Administrative und finanzielle Hürden wurden aufgebaut, die nur noch Firmen, die genügend Geld und ein Interesse an einem neuen Produkt haben, überwinden können. Die europäische Gesetzgebung und die geplante schweizerische Gesetzgebung sehen für eine klinische Studie, unabhängig davon, ob ein völlig neues unbekanntes Medikament getestet wird oder ob an sich bekannte Verfahren miteinander verglichen werden, die gleichen Kriterien vor.

Wenn eine Firma die nötigen Ressourcen für eine solche Studie aufbringen kann, lässt sie sich in der Regel international rasch durchführen. Das Beispiel des innovativen, spezifischen Medikaments gegen die chronische *myeloische Leukämie*<sup>6</sup>, Glivec® mit dem Wirkstoff Imatinib, beweist, dass Durchbrüche möglich sind. In weniger als einem Jahr gelang es, weltweit mehr als 1000 Patienten in eine Studie einzuschliessen und die Wirkung und Sicherheit dieses Medikaments zu testen. Dies bei einer sehr seltenen Krankheit.

Der Alltag zeigt auch die andere Seite der Realität: Aus der Sicht der Kliniker sind weitere Untersuchungen über Feinabstimmungen, z.B. über eine optimale Dosierung des Medikaments, unabdingbar. Solche Studien wurden auch geplant, doch da die Firma diese nicht mehr koordiniert und die betroffenen Kliniken das nötige Geld nicht aufbringen können, konnten bis heute, also fünf Jahre später, noch nicht genügend Patienten rekrutiert werden.

Obwohl das Überleben von Patienten, die in Studien eingebunden sind, grundsätzlich besser ist, werden immer weniger Patienten nach Studienprotokollen behandelt. Dies führt zu einem paradoxen Effekt: Patienten werden zwar nicht mehr in Studien eingeschlossen, sie werden aber mit derselben Therapie behandelt, wie sie in der Studie vorgesehen ist. Der Unterschied besteht darin, dass die Resultate nicht kontrolliert und ausgewertet werden. Die Sicherheitsnetze fehlen. Die Absicht der europäischen und auch schweizerischen Gesetze, die Situation der Patienten durch eine klare Regelung der Forschung zu stärken, zeigt in der Realität den gegenteiligen Effekt.

## Recht auf Forschung als Patient?

Die rasche Entwicklung neuer Medikamente auf vielen Gebieten führt zu einem zweiten paradoxen Effekt: Das Hauptziel von initialen Forschungsstudien ist es, ein neues Medikament rasch registrieren zu können. Dazu muss die Studienanlage entsprechend konzipiert werden. Wichtig ist, dass die Information der Ärzteschaft und diejenige der Patienten parallel anlaufen. Die Aussicht auf eine erfolgsversprechende, bessere Behandlung bewirkt, dass Patienten die Ärzte bedrängen, in die Studie aufgenommen oder mit dem neuen Medikament behandelt zu werden. Wieder das Beispiel Glivec®: Mit der erfolgreichen Registrierung dieses Medikaments wechselten praktisch alle Patienten von der bisherigen Behandlung mit Interferon zur Behandlung mit Glivec®. So wissen wir nie, ob nicht bestimmte Patientengruppen von der alten Behandlung mit Interferon-A längerfristig mehr profitiert hätten. Alle Schlussfolgerungen werden aus einer einzigen inkompletten Studie gezogen.

Deshalb die Frage: Gibt es ein Recht der Patienten, bei vergleichenden Studien, den einen Studienarm zu verlassen und gemäss den Patienten der anderen Studiengruppe behandelt zu werden, wenn sich bessere kurzfristige Resultate ankündigen?

## Gibt es Pflichten der Patienten?

Das Schwergewicht im Vorentwurf des Humanforschungsgesetzes liegt auf den Pflichten der Ärzte und den Rechten der Patienten. Das ist wichtig und im Prinzip gut. Es fehlt aber ein Element, denn Rechte sind immer mit Pflichten und Pflichten sind immer mit Rechten verbunden. Ohne diese Dualität fehlt jeder Gesetzgebung der Sinn. Auf die klinische Forschung übertragen lautet die Frage: Hat der Patient das Recht, bei einer modernen, neuen Behandlung die Teilnahme an einer Studie abzulehnen? Die Antwort lautet: Jeder Patient muss das Recht haben, eine bestimmte Behandlung abzulehnen, insbesondere Behandlungsstudien, in denen eine neue Substanz getestet wird. Darf dies jedoch auch für Be-

<sup>6</sup> Entartung der blutbildenden Stammzellen im Knochenmark. Dabei haben die Stammzellen die Fähigkeit verloren, funktionstüchtige Blutzellen voll auszudifferenzieren. Die Vermehrungstendenz der Stammzellen bleibt aber erhalten. Die unreifen Blutzellen wuchern unkontrolliert und werden zu früh ins Blut entlassen.

obachtungsstudien gelten? Das heisst, darf ein Patient die Analyse und Prüfung von Daten, die aus seiner Behandlung resultieren, verweigern? Darf ein Patient den Nutzen einer modernen, neuen Technik für sich beanspruchen, ohne gleichzeitig zur Wissenserweiterung beizutragen? Ist dies zulässig, wenn es sich dabei um kosten-intensive, aufwendige Behandlungen wie einer Transplantation handelt, die weitgehend von der Allgemeinheit getragen wird und zu der unbekannte Spender freiwillig beitragen? Es ist wichtig, dass die Gesellschaft auch auf diese Fragen Antworten findet.

### **Lösungsansätze**

Die Rahmenbedingungen für die klinische Forschung müssen verbessert und klar kontrolliert werden. Der Ansatz soll nicht auf Verbot, sondern auf Kontrolle liegen. Klinische vergleichende Forschung und observationelle Forschung müssen anderen Kriterien unterliegen als die primäre Erprobung neuer Medikamente oder neuer Technologien. Hier sind separate Rahmenbedingungen zu schaffen.

Neue Kostenstrukturen sind zu finden. Die beobachtende vergleichende Forschung muss als Qualitätskontroll-Instrument ihren Platz behalten. Einfache Modelle könnten hier genügen. Es macht keinen Sinn, wenn kostenintensive, teure Therapien von Krankenkassen und Trägern des Gesundheitssystems übernommen werden, aber die Datenerfassung und die Analyse, die einen Bruchteil der Gesamtkosten ausmachen, nicht finanziert werden. Die obligatorische Datenerfassung und die Analyse bei Therapien wären ein sinnvolles Forschungs- und Qualitätsinstrument.

### **Schlussfolgerung**

Forschung ist ein zentraler Bestandteil des Menschseins. Klinische Forschung am Menschen ist untrennbar damit verbunden und wesentliches Element der heutigen besseren Gesundheitsprävention und Behandlung von Krankheiten. Die Forschung am Menschen im Gesundheitswesen zu erhalten, ist eine zentrale Aufgabe. Ohne sie wird es längerfristig kein vernünftiges Gesundheitswesen mehr geben. Forschung am Menschen ist Forschung für den Menschen.

**Mitgliedschaft beim Verein  
«Forschung für Leben»**

- Ich werde gerne Mitglied  
des Vereins «Forschung für Leben».  
Mitgliederbeitrag jährlich: CHF 50.–
- Ich/wir werde(n) gerne Gönner  
des Vereins «Forschung für Leben».  
Gönnerbeitrag jährlich: CHF 500.–

Name: .....

Vorname: .....

Adresse: .....

PLZ / Ort: .....

Telefon: .....

E-Mail: .....

**Bitte einsenden an:**

«Forschung für Leben», Postfach 876, CH-8034 Zürich  
Fax: 044 365 30 80, Mail: [info@forschung-leben.ch](mailto:info@forschung-leben.ch)