

Wissenschaftsrat

**Empfehlungen zur Förderung
der Klinischen Pharmakologie**

Empfehlungen
zur Förderung der Klinischen Pharmakologie

<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
Vorbemerkung	2
A. Ausgangslage	4
I. Arzneimittel	4
1. Arzneimittelentwicklung	6
2. Arzneimittelprüfung	8
3. Arzneimittelzulassung	10
4. Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit	11
II. Klinische Pharmakologie	13
1. Etablierung des Faches an den Hochschulen	15
2. Neue Forschungsaufgaben	18
3. Lehre	21
4. Weiterbildung, wissenschaftlicher Nachwuchs	22
5. Transfer wissenschaftlicher Ergebnisse in das Gesundheitswesen und weitere Aufgaben	24
B. Empfehlungen	28
I. Etablierung an den Hochschulen	29
II. Forschung	33
III. Aus- und Weiterbildung	35
IV. Arzneimittelprüfung	37
V. Verbreitung wissenschaftlicher Informationen über Arzneimittel	38
VI. Zur Gründung eines Forschungszentrums	40
VII. Zusammenfassende Empfehlungen	41
Anhang 1: Weiterbildungsordnung	43
Anhang 2: Weiterbildungsermächtigungen	46
Anhang 3: Vorschlag zur Qualifikation als Leiter einer klinischen Prüfung	47

Vorbemerkung

Der Bundesminister für Forschung und Technologie hat den Wissenschaftsrat im Februar 1988 gebeten, Empfehlungen dafür zu erarbeiten, in welcher Weise das medizinische Fachgebiet "Klinische Pharmakologie" am sinnvollsten gefördert werden könnte. Er bezog sich dabei unter anderem auf die Empfehlung der Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages "Chancen und Risiken der Gentechnologie", klinisch-pharmakologische Fragestellungen auch im Hinblick auf gentechnisch hergestellte Arzneimittel verstärkt zu bearbeiten.

Bereits in seinen "Empfehlungen zur klinischen Forschung in den Hochschulen" hatte der Wissenschaftsrat im Zusammenhang mit der Darstellung der Zusammenarbeit von klinischer Forschung und Industrieforschung darauf hingewiesen, daß eine Anzahl von dafür wesentlichen Forschungsgebieten in den Hochschulen der Bundesrepublik quantitativ und zum Teil auch qualitativ unzureichend vertreten sei, wie beispielsweise die Klinische Pharmakologie und Psychopharmakologie sowie - was für die klinische Prüfung von Arzneimitteln und multizentrische Therapiestudien von besonderer Bedeutung sei - die Epidemiologie und Biostatistik.¹⁾

Im Zentrum der Klinischen Pharmakologie steht die Arzneimitteltherapie und ihre Optimierung. Den vorliegenden Empfehlungen ist daher ein Kapitel über Arzneimittel sowie ihre Entwicklung, Prüfung, Zulassung und Überwachung vorangestellt. Anschließend werden die Klinische Pharmakologie und ihr derzeitiger Stand dargestellt und daraus Empfehlungen zu ihrer Förderung abgeleitet.

¹⁾ Köln 1986, S. 35.

Die vorliegenden Empfehlungen wurden von einer Arbeitsgruppe vorbereitet, in der auch Sachverständige mitwirkten, die nicht Mitglieder des Wissenschaftsrates sind. Zusätzlich wurden Stellungnahmen weiterer Sachverständiger eingeholt. Der Wissenschaftsrat weiß sich allen, die am Zustandekommen dieser Empfehlungen beteiligt waren, zu Dank verpflichtet.

Die Empfehlungen wurden am 6. Juli 1990 verabschiedet.

A. Ausgangslage

A.I. Arzneimittel

Die Behandlung von Krankheiten mit Arzneimitteln spielt in der Medizin eine zentrale Rolle und gehört zu den wichtigsten Aufgaben des Arztes. Mit Hilfe von Arzneimitteln kann in den Krankheitsprozeß eingegriffen werden, so daß Gesundheitsstörungen überwunden oder Krankheitsabläufe gemildert werden. Darüber hinaus können Arzneimittel zur Verhütung von Krankheiten und zur Änderung von Körperfunktionen sowie als Diagnostika am Menschen angewendet werden.

Die Entwicklung und Anwendung von Impfstoffen hat wesentlich zur Gesunderhaltung der Bevölkerung beigetragen, was sich z.B. am deutlichen Rückgang der Kinderlähmung gezeigt hat. Medikamente spielen ferner für die Geburtenkontrolle und damit für die Beeinflussung des Bevölkerungszuwachses eine wichtige Rolle.

Schließlich stehen heute in vielen Bereichen hochwirksame Arzneimittel zur Verfügung, die es erlauben, ein breites Spektrum von Krankheiten (wie z.B. Diabetes mellitus oder Bluthochdruck) zu behandeln, oder die schwere Eingriffe, wie z.B. Herz- oder Lebertransplantationen, durch Beherrschung der immunologischen Abwehrreaktionen erst ermöglichen.

Durch den zunehmenden Einsatz der Gentechnologie ist zu erwarten, daß das Potential der Arzneimitteltherapie noch vergrößert wird. Trotz vieler Erfolge darf jedoch nicht übersehen werden, daß für viele Erkrankungen noch keine oder nur unvollkommene Möglichkeiten der medikamentösen Therapie bestehen. Dazu zählen Virusinfektionen, maligne Tumoren, Arteriosklerose und Herzinfarkt, Autoimmunerkrankungen sowie entzündliche rheumatische Erkrankungen. Damit besteht weiterhin ein erheblicher Bedarf für

die Entwicklung ganz neuer oder erheblich verbesserter Arzneimittel mit möglichst kausaler Wirkung.

Im Jahr 1987 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 35 Milliarden DM für Arzneien, Heil- und Hilfsmittel ausgegeben¹⁾. Die Anzahl der ärztlichen Verschreibungen für Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) lag 1988 bei 729 Millionen; die Gesamtzahl der verordneten Tagesdosen betrug 21,4 Milliarden, wofür 20,6 Milliarden DM aufgewandt wurden. Das bedeutet, daß durchschnittlich jedem Bundesbürger für jeden Tag etwas mehr als eine Tagesdosis eines Arzneimittels verordnet wurde - Selbstmedikation, Arzneimittelverbrauch in den Krankenhäusern und Ärztemuster nicht eingerechnet. In der Gruppe der über 65jährigen ergibt sich rechnerisch sogar eine tägliche Therapie mit 3 Medikamenten. Bezieht man die Zahl der Arzneiverordnungen auf die rund 77.000 an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte, so entfallen durchschnittlich 9.400 Verordnungen pro Jahr bzw. 40 Verordnungen pro Arbeitstag auf den einzelnen Arzt. Die gesetzlichen Krankenversicherungen wurden dadurch mit etwa 266.000 DM pro Arzt belastet²⁾. Allgemeinärzte und Internisten verordnen im Durchschnitt pro Quartal über 570 verschiedene Fertigarzneimittel, so daß bezweifelt wird, ob ein Arzt für alle von ihm verordneten Mittel ausreichende therapeutische Erfahrung an den eigenen Patienten sammeln kann³⁾.

Für die Zahl der im Handel erhältlichen Arzneimittel gibt es je

¹⁾ Statistisches Bundesamt: Fachserie 12, Gesundheitswesen, Reihe S. 2, 1989.

²⁾ Schwabe, Ulrich und Dieter Paffrath: Arzneiverordnungs-Report '89, Stuttgart 1989.

³⁾ Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Jahresgutachten 1988, Medizinische und ökonomische Orientierung, Baden-Baden 1988, S. 153.

nach Definition unterschiedliche Angaben. Im Arzneimittelverzeichnis des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (ROTE LISTE) sind rund 8.500 Medikamente aufgeführt. Daneben gibt es Arzneimittel aus der Fertigung von Krankenhäusern, Apotheken, Drogerien und Reformhäusern. Folgt man der weiten Definition des Arzneimittelgesetzes, bei der verschiedene Darreichungsformen und Stärken eines Medikaments und z.B. jeder Heiltee mitgezählt werden, kommt man auf eine Zahl von rund 140.000 Fertigarzneimitteln. Die Nachfrage konzentriert sich jedoch auf etwa 2.000 Arzneimittel, auf die ca. 88% des Umsatzes der Apotheken entfallen¹⁾.

I.1. Arzneimittelentwicklung

Als Wegbereiter einer systematischen Arzneimittelentwicklung gilt Paul Ehrlich. Er fand im Jahr 1910 nach dem Ausprobieren von Hunderten von chemischen Kombinationen ein Mittel gegen Syphilis, das später Salvarsan genannt wurde und eine vertretbare Relation von erwünschter Wirkung und unerwünschten Nebenwirkungen aufwies.

Auch heute werden neue Wirkstoffe häufig noch durch das sogenannte Screening gefunden. Dabei wird eine Vielzahl von Stoffen - meist im Tierversuch - auf ihre pharmakologische Wirksamkeit untersucht. Für dieses empirische Vorgehen bestehen oft keine oder nur vage theoretische Konzepte der möglichen Wirkungsmechanismen, so daß viele verschiedene Stoffgruppen und Stoffe getestet werden müssen. Hat sich die Wirksamkeit einer Substanz erwiesen, so kann versucht werden, sie durch systematische Variation ihrer Molekülstruktur zu optimieren. Dabei werden häufig auch Naturstoffe als Ausgangssubstanzen gewählt und modifiziert.

¹⁾ Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie: pharma daten 89, S. 31.

Neben den chemischen Synthesemethoden werden in den letzten Jahren zunehmend gentechnologische Verfahren bei der Wirkstoffherstellung angewandt, z.B. für Humaninsulin oder den Blutgerinnungsfaktor VIII, der zur Behandlung der Bluterkrankheit (Hämophilie) benötigt wird¹⁾.

Nach Angaben der pharmazeutischen Industrie werden durchschnittlich ca. 6.000 neue Substanzen - in Einzelfällen auch 10.000 - synthetisiert, von denen schließlich eine einzige einen neuen Wirkstoff darstellt, der allen Anforderungen an ein neues Arzneimittel im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit entspricht.

Besondere Anstrengungen werden gegenwärtig bei der Entwicklung und Anwendung von kausal wirkenden Arzneimitteln unternommen. Ausgehend von den physiologischen und molekularen Grundlagen einer Erkrankung werden gezielt Substanzen entwickelt, die eine genau beschreibbare Intervention erlauben. Dazu sind jedoch detaillierte Kenntnisse der Krankheitsmechanismen erforderlich, die nur in Ausnahmefällen vorliegen, so daß dieses an sich erstrebenswerte Vorgehen bisher auf wenige Beispiele beschränkt bleibt.

¹⁾ Der Wirkstoff wurde früher aus Spenderblut isoliert, was dazu geführt hat, daß zahlreiche Hämophile mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert wurden.

I.2. Arzneimittelprüfung

Erfolgversprechende Substanzen werden eingehend mit Hilfe physikalischer, chemischer, biologischer und mikrobiologischer Versuche analysiert. Erwünschte und auch unerwünschte arzneiliche Wirkungen (Pharmakodynamik) werden im Tierversuch untersucht und statistisch abgesichert. Der Weg des Arzneistoffs durch den Organismus, seine Zielorgane, sein Abbau und seine Ausscheidung (Pharmakokinetik) werden aufgeklärt. Nach erfolgreichem Abschluß dieser Tests beginnt die erste Anwendung am Menschen, die als klinische Prüfung bezeichnet wird. Sie dient dem Ziel, Nutzen und Risiko (Schaden) von Arzneimitteln erkennen und beurteilen zu können. Die klinische Prüfung erfolgt in mehreren Phasen:

- In der Phase I wird das Arzneimittel zunächst an gesunden Freiwilligen erprobt, um die für den Menschen unbedenkliche Dosis zu finden und die Verträglichkeit zu prüfen.
- In der Phase II der klinischen Prüfung wird das neue Mittel an einer kleinen Gruppe sich freiwillig zur Verfügung stellender Kranker erprobt, um die therapeutische Wirksamkeit, auch im Vergleich zu bereits eingeführten Medikamenten, sowie die optimale Dosis zu ermitteln.
- In der Phase III wird die Prüfung auf einen größeren Patientenkreis ausgedehnt, um die Resultate zu überprüfen und statistisch abzusichern. In dieser Phase werden zwischen mehreren hundert und einigen tausend Patienten einbezogen.
- In der Phase IV, die im Gegensatz zu den vorangehenden Phasen nach der Zulassung erfolgt, wird die Prüfung durch eine systematische Beobachtung der therapeutischen und der unerwünschten Wirkungen fortgesetzt.

Der Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung sowie Fragen der Aufklärung, Einwilligung und Auswahl von gesunden und kranken Versuchspersonen sind im sechsten Abschnitt des Arzneimittelgesetzes aus dem Jahr 1976¹⁾ geregelt. Darin ist u.a. festgelegt, daß die klinische Prüfung eines Arzneimittels von einem Arzt geleitet werden muß, der mindestens eine zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann. Eine inhaltliche Definition möglicher Zusatzqualifikationen wird jedoch nicht gegeben²⁾. Mit der "Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln" wurden Einzelheiten für die Planung und Durchführung von klinischen Prüfungen sowie für deren Auswertung und Dokumentation unter anderem mit dem Ziel angegeben, die Qualität der Zulassungsunterlagen über die klinische Prüfung anzuheben³⁾.

Die Entwicklungskosten eines neuen Wirkstoffes bis zur Markteinführung werden einschließlich fehlgeschlagener Projekte von der pharmazeutischen Industrie mit durchschnittlich rund 250 Millionen DM angegeben, die Gesamtaufwendungen der bundesdeutschen Arzneimittelhersteller für Forschung und Entwicklung für das Jahr 1989 mit 4,5 Milliarden DM⁴⁾. Nach einer Untersuchung aus dem Jahr 1987 betrug die Entwicklungsdauer von der Patentanmel-

1) Bundesgesetzblatt, Teil I, S.2445 ff. (1976).

2) Zum Vergleich: Die amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) akzeptiert nur Prüfprotokolle für noch nicht zugelassene Medikamente, die von Prüfern mit spezieller Qualifikation und entsprechender widerrufbarer Ermächtigung ausgeführt werden. Um die strengeren amerikanischen Prüfbestimmungen für die dortige Zulassung zu erfüllen, werden daher Prüfungen durch deutsche Hersteller teilweise ins Ausland verlagert.

3) Bundesanzeiger vom 30. Dezember 1987 Nr. 243, S. 16.617ff.

4) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie: pharma daten 89, S. 23.

dung bis zur Zulassung ca. 10 Jahre¹⁾ und ist seitdem weiter gestiegen.

I.3. Arzneimittelzulassung

Das Arzneimittelgesetz schreibt vor, daß Fertigarzneimittel seit 1978 nur nach einer Zulassung durch das Bundesgesundheitsamt (BGA) bzw. das Paul-Ehrlich-Institut (Sera, Impfstoffe etc.) in den Verkehr gebracht werden dürfen. Der Hersteller muß dafür unter anderem die Ergebnisse der analytischen, pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfung vorlegen, mit denen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen sind²⁾. Das BGA unterzieht die eingereichten Unterlagen auf der Grundlage der Arzneimittelprüfrichtlinien³⁾ einer eingehenden Prüfung, um zu einer Beurteilung des zu erwartenden therapeutischen Nutzens des Arzneimittels im Verhältnis zu den mit der Anwendung verbundenen Risiken zu gelangen. In den Jahren 1980-1989 wurden fast 7.800 Arzneimittel zugelassen, davon ca. 1.400 (18 %) mit neuen Wirkstoffen. Außerdem galten Arzneimittel, die bei Verabschiedung des Arzneimittelgesetzes im Jahr 1976 im Handel waren, bis zum 30. April 1990 als zugelassen. Durch die verschiedenen Auswirkungen des Arzneimittelgesetzes und der darin festgelegten Übergangsfristen und gestiegenen Anforderungen ist im BGA in den letzten Jahren ein sogenannter Zulassungstau entstanden, der zu teilweise mehrjährigen Bearbeitungszeiten für die Zulassungsanträge geführt hat.

¹⁾ Durchschnittswert der Jahre 1979-1986 nach Suchy, Herbert: Patentrestlaufzeit neuer pharmazeutischer Wirkstoffe, pharmadialog Nr. 96, Juni 1987.

²⁾ Homöopathische Arzneimittel bedürfen lediglich einer Registrierung, bei der keine Angaben über Wirkung und Anwendungsgebiete sowie keine Unterlagen über pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfung notwendig sind.

³⁾ Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien, BAnz. Nr. 243a vom 29. Dezember 1989.

Im Jahr 1988 wurden vom BGA 443 Zulassungen, darunter 10 für gentechnisch hergestellte Präparate, erteilt. Lediglich 64 (14%) der neu zugelassenen Arzneimittel enthielten neue Wirkstoffe. In 102 Fällen wurde dagegen die beantragte Zulassung versagt; zusätzlich wurden 271 Anträge von den Herstellern zurückgenommen. Hauptgründe für die Versagung der Zulassungen waren die mangelnde Nachweise von Qualität und Wirksamkeit¹⁾. 1989 wurden 1.106 Arzneimittel zugelassen, darunter 148 mit neuen Stoffen; 82 beantragte Zulassungen wurden nicht erteilt und 912 Anträge zurückgezogen²⁾.

I.4. Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit

Nach Abschluß der klinischen Prüfung (Phase III) liegen zuverlässige Aussagen über die Wirkung eines neuen Medikamentes vor. Auch häufige Nebenwirkungen sind erkannt. Dagegen können seltene oder erst nach länger andauernder Anwendung auftretende Nebenwirkungen bei der klinischen Prüfung aufgrund der begrenzten Patientenzahl und Überwachungsdauer kaum erfaßt werden. Es ist daher notwendig, die bereits zugelassenen Arzneimittel auch weiterhin zu beobachten (Phase IV, Drug Monitoring). Durch das Arzneimittelgesetz (§ 29) sind die Hersteller verpflichtet, der zuständigen Bundesbehörde (BGA oder Paul-Ehrlich-Institut) unverzüglich jeden ihnen bekanntgewordenen Verdachtsfall einer Nebenwirkung oder anderer Arzneimittelrisiken wie z.B. einer Wechselwirkung mit anderen Mitteln, die die Gesundheit schädigen können, anzuzeigen. Das Bundesgesundheitsamt kann die Zulassung in bestimmten Fällen zurücknehmen, widerrufen oder ruhen lassen.

¹⁾ Bundesgesundheitsamt: Tätigkeitsbericht 1988, S. 32f.

²⁾ BGA-Pressestelle: Bundesgesundheitsamt im Jahre 1989, Berlin 1990, S. 20.

So wurde 1988 der Widerruf der Zulassung für 229 Arzneimittel angeordnet. Außerdem haben die Hersteller auf ca. 360 Zulassungen verzichtet¹⁾.

Jeder Arzt ist durch die Berufsordnung verpflichtet, ihm bekanntgewordene unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu melden. Dort gingen 1988 mehr als 11.500 Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen von den Ärzten direkt oder über Hersteller oder das BGA ein²⁾. Hier wird jedoch eine hohe Dunkelziffer vermutet, da nur ein geringer Teil der Ärzte regelmäßig über unerwünschte Wirkungen berichtet. Die Arzneimittelkommission informiert sowohl die Ärzteschaft als auch das BGA über neue und unerwünschte Nebenwirkungen. Einzelheiten der gegenseitigen Information wie auch der Information der Öffentlichkeit und andere Maßnahmen sind im sogenannten "Stufenplan" geregelt³⁾. Im übrigen haben auch die ca. 10.700 im Außendienst der Arzneimittelindustrie eingesetzten Pharmaberater⁴⁾ die gesetzliche Verpflichtung, ihnen von Angehörigen der Heilberufe mitgeteilte Nebenwirkungen schriftlich weiterzuleiten.

¹⁾ Bundesgesundheitsamt: Tätigkeitsbericht 1988, S. 340.

²⁾ Bundesärztekammer: Tätigkeitsbericht '89.

³⁾ Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes, BAnz. Nr. 114 vom 26. Juni 1980.

⁴⁾ Zahlenangabe für das Jahr 1985 aus: pharma argumente, 5. Auflage, Frankfurt 1988.

A.II. Klinische Pharmakologie

Der Begriff "Klinische Pharmakologie" wurde bereits in dem 1881 erschienenen Buch "Die Nebenwirkungen der Arzneimittel" von Louis Lewin als Untertitel¹⁾ verwendet. Zu den ersten, die sich mit der Klinischen Pharmakologie intensiv beschäftigten, wird Paul Martini gerechnet, der 1932 sein grundlegendes Werk "Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung" publizierte.

Für die Klinische Pharmakologie existieren verschiedene Definitionen. H. Kewitz, der 1968 auf den ersten Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie an die Freie Universität Berlin berufen wurde, definiert sie als "ein geschlossenes akademisches Wissensgebiet, das in Lehre und Forschung die Grundlage für die wichtigste Tätigkeit des Arztes, nämlich die Behandlung von Krankheit mit Arzneimitteln, darstellt". Das wesentliche Ziel dieser anwendungsorientierten Disziplin ist die Konzeption, Erprobung und wissenschaftliche Untermauerung neuer arzneitherapeutischer Prinzipien nach den Kriterien Sicherheit und Wirksamkeit sowie die laufende kritische Überprüfung und Weiterentwicklung bekannter Therapieprinzipien²⁾. Dazu gehören auch die Erprobung und Überwachung der Arzneimittelanwendung am gesunden und kranken Menschen, die Prüfung der Pharmakodynamik (Wirkung) und Pharmakokinetik (Schicksal von Arzneimitteln im Organismus) unter Berücksichtigung von Lebensalter, pathophysiologischen Besonderheiten, Applikationsformen und Wechselwirkungen bei der Anwendung verschiedener Pharmaka, Erkennung von Nebenwirkungen und Intoxikationen durch Medikamente einschließlich Beratung des

¹⁾ Lewin, Louis: Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Pharmakologisch-klinisches Handbuch, Berlin 1881.

²⁾ Abshagen, Ulrich: Klinikarzt 10, S. 913ff. (1984).

behandelnden Arztes sowie der Gesundheitsbehörden¹⁾. Eine Aufgabe dieser Disziplin ist es auch, die dafür erforderlichen Methoden weiterzuentwickeln, was insbesondere für die klinische Prüfung zutrifft. Für die Arzneimittelentwicklung und Anwendung sind außerdem zunehmend molekularbiologische Kenntnisse erforderlich, u.a. um die Wirkungsmechanismen auf molekularer Ebene zu verstehen.

Die Klinische Pharmakologie unterscheidet sich von der stärker biochemisch orientierten Pharmakologie, die sich vorwiegend mit Untersuchungen am isolierten Gewebe oder Tier befaßt, durch die für sie im Mittelpunkt stehenden Humanuntersuchungen, die ein spezielles Methodenarsenal benötigen. Zudem ist sie eine therapeutische Disziplin, die bei der Aufstellung von Therapieschemata mitwirkt und in schwierigen Fällen die individuelle Arzneimitteltherapie konsiliarisch mit anderen Ärzten oder allein entwickelt.

Wie in vielen Bereichen ärztlicher Tätigkeit sind auch für den Klinischen Pharmakologen ethische Fragen von zentraler Bedeutung für die Arzneimitteltherapie im Einzelfall wie auch für wissenschaftlichen Untersuchungen mit größeren Fallzahlen. Der Wissenschaftsrat hat bereits in seinen Medizinempfehlungen von 1976²⁾ auf ethische Grenzsetzungen bei klinisch-pharmakologischen Untersuchungen hingewiesen. Im Konflikt zwischen dem Schutz des Patienten bzw. Probanden einerseits und der wissenschaftlichen Zielrichtung einer Untersuchung andererseits muß für jede klinische Studie ein Weg gefunden werden, um mögliche Risiken gegen

¹⁾ Vgl. Beschreibung des Gebiets "Klinische Pharmakologie" laut Anlage zur Weiterbildungsordnung, Deutsches Ärzteblatt, Heft 36 (1987), S. 11. Vgl. Anhang 1.

²⁾ Empfehlungen zu Aufgaben, Organisation und Ausbau der medizinischen Forschungs- und Ausbildungsstätten, 1976.

den zu erwartenden Nutzen abzuwägen. Im Arzneimittelgesetz ist der Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung von Arzneimitteln geregelt (vgl. S. 9), so daß für einen Teilbereich verbindliche rechtliche Normen bestehen. Die Einhaltung ethischer Normen bei klinischen Studien ist jedoch in jedem Einzelfall umfassend zu klären, wofür sich Ethik-Kommissionen an den Medizinischen Fakultäten bewährt haben.

Eine wissenschaftliche Gesellschaft für das Fach Klinische Pharmakologie existiert in der Bundesrepublik nicht. Innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie wurde jedoch im Jahr 1971 eine Sektion Klinische Pharmakologie gegründet, die heute ca. 250 Mitglieder hat. Sie sind nur zum Teil Ärzte. Klinisch-pharmakologische Ergebnisse werden darüber hinaus in anderen wissenschaftlichen Gesellschaften und Publikationsorganen mitgeteilt.

II.1. Etablierung des Faches in den Hochschulen

Bereits 1970 hatte eine "Study Group" der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Entwicklung der Klinischen Pharmakologie als integrale Disziplin des Gesundheitswesens empfohlen, was als Reaktion auf die schnellen Fortschritte der Arzneimitteltherapie in den sechziger Jahren, aber wohl auch auf das Thalidomidunglück mit weltweit nahezu 10.000 mißgebildeten Kindern anzusehen war.

In der Bundesrepublik Deutschland hat im Jahr 1979 die Konferenz der für das Gesundheitswesen zuständigen Minister und Senatoren der Länder festgestellt, daß angesichts der vielfältigen Aufgaben, die der "Klinischen Pharmakologie" aufgetragen seien, die derzeitige Situation des Fachgebietes unzureichend sei. Dies gelte besonders für die Ausbildungs- und Forschungskapazitäten. Zugleich wurde die Kultusministerkonferenz gebeten, im Hochschulbereich der Errichtung von Lehrstühlen und der Schaffung

von Abteilungen besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Die Kultusministerkonferenz hat 1981 die Auffassung vertreten, daß die Klinische Pharmakologie als selbständige Institution an den Universitäten vertreten sein sollte, wobei die Frage der Organisationsform unterschiedlich beurteilt werde. Es sei zu beachten, daß neue selbständige Institutionen nur stufenweise aufgebaut werden könnten.

Die gegenwärtige Situation stellt sich wie folgt dar: Von den 28 Hochschulen, die in der Bundesrepublik Deutschland eine Ausbildung im Fach Humanmedizin anbieten, verfügen lediglich 5 über ein Institut oder eine selbständige Abteilung für Klinische Pharmakologie:

- Freie Universität Berlin (seit 1968)
- Universität Heidelberg (seit 1968)
- Universität Frankfurt (seit 1977)
- Universität Göttingen (seit 1984)
- Medizinische Hochschule Hannover (seit 1984).

Außerdem gibt es an den Universitäten Bonn, Gießen, Kiel, München, Münster und Tübingen einzelne Professuren, Funktionseinheiten bzw. Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet¹⁾. Damit ist die Klinische Pharmakologie am größeren Teil der Universitäten mit dem Studienfach Humanmedizin hierzulande nicht vertreten.

¹⁾ Auswertung einer 1987 durchgeführten Umfrage der Weltgesundheitsorganisation (WHO); vgl. Fußnote¹⁾, S. 17.

Für die Stagnation des Faches an den Hochschulen werden verschiedene Gründe genannt. Als Fach, das sich generell mit der Arzneimitteltherapie befaßt, läßt es sich als selbständige Einheit schwer in die vornehmlich nach Organsystemen gegliederte Klinikorganisation einbeziehen. Außerdem besteht bei manchen Klinikern die Sorge, daß die Behandlung mit Arzneimitteln, die für nahezu alle medizinischen Disziplinen ein besonderes Gewicht in der Therapie hat, von der Klinischen Pharmakologie monopolisiert werden könnte, was jedoch weder gefordert wird noch zu erwarten ist. Schließlich scheinen manche Kliniker an Universitätsklinikern und großen Krankenhäusern zu befürchten, daß ihre Einnahmen aus der Krankenversorgung durch die Beteiligung von Klinischen Pharmakologen geschmälert würden. Die klinisch-pharmakologisch weitergebildeten Ärzte fanden wegen der nur sehr begrenzten Anzahl adäquater Stellen innerhalb der Hochschulen häufig außerhalb des Fachgebietes attraktivere Positionen. Einige haben jedoch im Fach weitergearbeitet und an außeruniversitären Krankenhäusern bemerkenswert forschungsaktive Gruppen aufgebaut, so im Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut in Stuttgart, im Benedikt Kreutz-Rehabilitationszentrum in Bad Krozingen und im Zentralkrankenhaus St.-Jürgen-Straße in Bremen.

In einigen anderen europäischen Staaten hat sich im Gegensatz dazu die Klinische Pharmakologie innerhalb der letzten 20 Jahre in wesentlich größerem Umfang an den Universitäten etablieren können. So gibt es an allen Universitäten mit Ausbildungsgängen für Humanmedizin der skandinavischen Länder, Großbritanniens, der Niederlande, der Schweiz und auch der DDR entsprechende Abteilungen oder Sektionen¹⁾. An den Universitäten in Frankreich, Italien und Spanien ist das Fach jedoch nur selten vertreten.

¹⁾ WHO Working Group on Clinical Pharmacology: The Teaching and Organisation of Clinical Pharmacology in European Medical Schools, Europ. J. Clin. Pharmacol., 38, S. 101ff. (1990).

II.2. Neue Forschungsaufgaben

Die Entwicklung von Arzneimitteln hat für viele Krankheiten Heilungsmöglichkeiten eröffnet. In anderen Fällen tragen Medikamente durch Linderung z.B. chronischer Leiden maßgeblich zur Steigerung von Lebensqualität bei. Es gibt aber noch zahlreiche Krankheiten, die gar nicht oder nicht im wünschenswerten Umfang mit einer medikamentösen Therapie behandelt werden können. Forschungsarbeiten in der Klinischen Pharmakologie könnten wichtige zusätzliche Beiträge zur Entwicklung neuer Therapieprinzipien liefern. Im Gegensatz zu der heute noch oft angewandten Empirie bei der Arzneimittelentwicklung wäre es wünschenswert, wenn solche Entwicklungen vermehrt auf der Grundlage von physiologisch und pathophysiologisch sowie biochemisch erfaßbaren Mechanismen erfolgen könnten, aus denen ein neues Therapiekonzept abgeleitet würde. Für solche Arbeiten wäre die Klinische Pharmakologie auf Kooperationen mit Grundlagenfächern aus der theoretischen Medizin bzw. der Biologie angewiesen.

Die Molekularbiologie liefert zur Zeit einen sprunghaften Wissenszuwachs über enzymatische, rezeptorbiologische sowie die Genaktivität beeinflussende Vorgänge in und an der Zelle und über Signalstoffe, die innerhalb und zwischen den Zellen vermitteln. Durch diesen Zweig der modernen Biologie werden die Möglichkeiten der Chemotherapie wesentlich erweitert und differenziert. Dieser Trend wird beschleunigt durch neu eröffnete biotechnologische Wege, um biologisch wirksame Moleküle, wie z.B. Enzyme oder Signalstoffe, technisch in hohen Reinheitsgraden herzustellen. So können viele biotechnisch oder gentechnisch produzierte Peptide und Proteine als Arzneimittel eingesetzt werden. Deren sorgfältige Prüfung und Erprobung wie auch die der auf rein chemischem Weg hergestellten Wirkstoffe erfordern große Forschungs- und Klinikressourcen, jedoch keine grundsätzlich

neuen Methoden. Aus dieser Entwicklung entsteht ein rasch anwachsender Forschungsbedarf in der Klinischen Pharmakologie.

Kooperationsbedarf mit anderen Fächern ergibt sich für die Klinische Pharmakologie auch aus der Genetik. Die "Pharmakogenetik" beschäftigt sich mit den durch die genetische Disposition eines Patienten bedingten besonderen Reaktionsweisen auf bestimmte Arzneimittel. Für die Wahl und Dosierung von Arzneimitteln können Kenntnisse über die genetische Disposition daher von entscheidender Bedeutung sein. Aus der Kooperation zwischen Human-genetik und Klinischer Pharmakologie entsteht hier ein für die Therapie wesentlicher Forschungszweig. Die Enquete-Kommission "Chancen und Risiken der Gentechnologie" des Deutschen Bundestages hat vor diesem Hintergrund empfohlen,

"die Grundlagenforschung zur Pharmakogenetik in klinischen und molekular-biologischen Laboratorien zu fördern und zu koordinieren. Es wird für notwendig gehalten, in den zuständigen Ministerien und forschungsfördernden Institutionen, wie z.B. der Deutschen Forschungsgemeinschaft, entsprechende Forschungsprogramme einzurichten und gegebenenfalls zu intensivieren sowie entsprechend zu fördern. Die besondere Berücksichtigung der Genetik von Rezeptoren für Medikamente und von Enzymsystemen, die dem Abbau von Medikamenten dienen, scheint hierbei erforderlich."¹⁾

Diesen durch die Entwicklung der Gentechnik und der Molekularbiologie noch erheblich erweiterten Forschungsfeldern stehen an den Hochschulen gegenwärtig nur punktuelle Anstrengungen und Erfolge der wenigen bestehenden Abteilungen gegenüber.

¹⁾ Bericht der Enquete-Kommission "Chancen und Risiken der Gentechnologie", Deutscher Bundestag, Drs. 10/6775, S. 162f. (1987).

Wie sehr in der gesamten Klinischen Pharmakologie hierzulande die Forschung der Industrie überlassen wird, läßt sich an einem Vergleich der jeweils über hundert Beiträge aus der Bundesrepublik Deutschland und aus Großbritannien zur "IV. World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics" ablesen, die im Juli 1989 in Mannheim und Heidelberg stattfand. Danach kamen 37% der bundesdeutschen Beiträge aus der Industrie und lediglich 25% aus der Klinischen Pharmakologie der Universitäten sowie weitere 23% aus Universitätskliniken und pharmakologischen Instituten. Die britischen Beiträge stammten demgegenüber zu 22% aus der Industrie und zu 62% aus der Klinischen Pharmakologie.

Die Dominanz der Industrieforschung führt auch dazu, daß in erster Linie solche Pharmaka entwickelt werden, für die ein großer Markt besteht, während solche für spezielle Gruppen ("Orphan Drugs"¹⁾) nicht in erforderlichem Umfang bearbeitet werden.

Seltene Nebenwirkungen von Medikamenten können in der Regel nur nach ihrer Markteinführung aufgefunden werden. Dazu bedarf es sorgfältiger pharmakoepidemiologischer Studien, für die es in der Bundesrepublik wegen der geringen Zahl klinisch-pharmakologischer wie auch epidemiologischer Arbeitsgruppen an den Hochschulen jedoch nur eine schmale Basis gibt. Entsprechende Methoden können auch auf die Prüfung von Naturheilmitteln angewandt werden, um zu wissenschaftlich begründeten Aussagen in diesem in der Bevölkerung stark nachgefragten Sektor der Arzneimittel zu kommen.

¹⁾ Vgl. Liste der von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) anerkannten Orphan Drugs in: Krankenhauspharmazie 10, S. 540f. (1989).

Die stärkere Integration sozialwissenschaftlicher Ansätze würde die Chance bieten, ein weiteres bisher vernachlässigtes Gebiet zu bearbeiten, die Untersuchung der Verschreibungsgewohnheiten der Ärzte einerseits und der Akzeptanz und Umsetzung der ärztlichen Applikationsanweisungen wie auch allgemein der Verbrauchsgewohnheiten der Patienten bei Medikamenten ("Compliance") andererseits. Ärztliche Anordnungen werden im Bereich der medikamentösen Therapie oft nur eingeschränkt befolgt. Die Ursachen dafür müßten detaillierter studiert und Möglichkeiten für Verbesserungen gesucht werden. Grundlegende Beiträge zu dieser Thematik wären für die Optimierung der Arzneimitteltherapie von großem Wert und könnten zudem Auswirkungen auf deren Kostenbegrenzung haben.

II.3. Lehre

In der gegenwärtig gültigen Approbationsordnung für Ärzte in der Fassung vom 21. Dezember 1989 ist für das Fach Klinische Pharmakologie im Gegensatz zu den Fächern Klinische Chemie sowie Pharmakologie und Toxikologie weder ein Kurs noch ein Praktikum vorgesehen. Die Arzneimitteltherapie wird jedoch in gewissem Umfang im Rahmen der Pharmakologie und der klinischen Disziplinen gelehrt. Im dritten Abschnitt der ärztlichen (mündlichen) Prüfung, die nach Abschluß des praktischen Jahres abzulegen ist, muß der Prüfling nachweisen, daß er hinreichende pharmakologische Kenntnisse besitzt, die Arzneitherapie - insbesondere die Anwendung medizinisch bedeutsamer Pharmaka, ihre Indikation und Gegenindikation - beherrscht und die Regeln des Rezeptierens sowie die für den Arzt wichtigen arzneirechtlichen Vorschriften kennt. Der größere Teil der Medizinstudenten erhält seine Ausbildung im praktischen Jahr in akademischen Lehrkrankenhäusern außerhalb der Hochschulen. In diesen Krankenhäusern ist jedoch nur in seltenen Ausnahmefällen eine Abteilung für Klinische Pharmakologie

zu finden, die sich an der Ausbildung der Studenten beteiligen könnte.

Im bundesweiten Durchschnitt werden 6 Semesterwochenstunden (SWS) in Pharmakologie und 2 SWS in Klinischer Pharmakologie (Streuung zwischen 0 und 5 SWS) angeboten¹⁾. In den Hochschulen, an denen Klinische Pharmakologie - häufig von Pharmakologen - gelehrt wird, taucht sie in der Hauptvorlesung "Spezielle Pharmakologie" auf. Vereinzelt werden Arzneitherapeutische Konferenzen und Klinisch-Pharmakologische Visiten angeboten.

II.4. Weiterbildung, wissenschaftlicher Nachwuchs

Durch Beschluß des Deutschen Ärztetages wurde im Jahr 1978 zunächst das Teilgebiet "Klinische Pharmakologie" zum Facharzt für Pharmakologie eingeführt²⁾. Es sah eine zweieinhalbjährige Weiterbildung von Ärzten in Klinischer Pharmakologie innerhalb der Gesamtweiterbildungszeit von fünf Jahren vor. Wegen der Übernahme der EG-Richtlinien zur Weiterbildung in Teilgebieten mußte dieses Modell seinerzeit zugunsten einer insgesamt sechsjährigen Weiterbildung modifiziert werden. Nach Angaben der Bundesärzte-

¹⁾ WHO Working Group on Clinical Pharmacology: The Teaching and Organisation of Clinical Pharmacology in European Medical Schools, a.a.O.

²⁾ Seinerzeit bestand noch die Bezeichnung "Facharzt", die heute durch entsprechende "Gebietsbezeichnungen" abgelöst ist. Über die Weiterbildung von Ärzten in den ca. 30 bestehenden Gebieten wie Allgemeinmedizin, Anästhesiologie, Chirurgie, Innere Medizin, Strahlentherapie oder Urologie hinaus ist zusätzlich eine Weiterbildung in bestimmten Teilgebieten möglich, z.B. Endokrinologie, Gastroenterologie, Hämatologie und andere in der Inneren Medizin oder Gefäßchirurgie, Kinderchirurgie, Plastische Chirurgie und andere in der Chirurgie.

kammer gab es Ende 1988 bundesweit ca. 50 Ärzte mit der Teilgebietsbezeichnung Klinische Pharmakologie.

Inzwischen wurde die Weiterbildung im Teilgebiet aufgegeben. Im Mai 1987 erkannte der 90. Deutsche Ärztetag den Arzt für Klinische Pharmakologie als eigenständige Gebietsbezeichnung an, die gleichwertig neben derjenigen für Pharmakologie und Toxikologie steht. Außer in den Kammerbereichen Berlin und Hamburg wurde die neue Gebietsbezeichnung bereits in die Weiterbildungsordnungen der föderalistisch-autonomen (Landes-)Ärzttekammern aufgenommen. Nach erteilter Approbation zum Arzt sieht die Weiterbildungsordnung¹⁾ hierfür jetzt eine fünfjährige Weiterbildung vor, von der zwei Jahre in der experimentellen Pharmakologie und Toxikologie und drei Jahre im Gebiet Klinische Pharmakologie abzuleisten sind. Gegenwärtig gibt es nur 22 Weiterbildungsstätten für die Klinische Pharmakologie, die im Anhang 2 zusammengestellt sind. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß aufgrund der gegenwärtigen Übergangssituation sowohl die Weiterbildungsstätten für das neueingeführte Gebiet Klinische Pharmakologie als auch die für das vielfach noch bestehende Teilgebiet Klinische Pharmakologie einbezogen sind. Es ist bemerkenswert, daß rund ein Drittel der Weiterbildungsstätten in Unternehmen der pharmazeutischen Industrie und ein weiteres Drittel an Universitäten angesiedelt ist - bei letzteren aber vielfach außerhalb der Kliniken. Lediglich drei Krankenhäuser außerhalb der Universitäten verfügen über eine Weiterbildungsstätte (vgl. auch A.II.1), daneben ein Max-Planck-Institut, ein Institut des Bundesgesundheitsamtes und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

¹⁾ Zum Inhalt der Weiterbildung vgl. Anhang 1.

Durch die geringe Zahl von Abteilungen an den Universitäten und deren bescheidene Ausstattung mit Personalstellen gibt es zur Zeit nur in sehr begrenztem Umfang Stellen für wissenschaftliche Mitarbeiter oder wissenschaftliche Assistenten, die - wie in allen Disziplinen - für die Heranbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses unerlässlich sind.

Bereits in den Jahren 1974-1983 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft zusammen mit der Paul-Martini-Stiftung ein Schwerpunktprogramm "Klinische Pharmakologie" gefördert. Durch das Schwerpunktprogramm wurden seinerzeit Nachwuchswissenschaftler an Forschungsprojekten beteiligt, durch die sie sich für dieses Fach weiterqualifizieren konnten. Die Paul-Martini-Stiftung hat in den letzten 20 Jahren rund 50 jüngeren Wissenschaftlern einen ein- bis zweijährigen Aufenthalt an führenden Klinisch-Pharmakologischen Instituten des Auslands finanziert. Der ganz überwiegende Teil dieser gut ausgebildeten Nachwuchswissenschaftler ist allerdings wegen mangelnder Perspektiven an den Hochschulen und den geschilderten Widerständen in rein klinische Betätigungsfelder oder in die pharmazeutische Industrie abgewandert.

II.5. Transfer wissenschaftlicher Ergebnisse in das Gesundheitswesen und weitere Aufgaben

Die Verwendung der Forschungsergebnisse und Kenntnisse der Klinischen Pharmakologie ist zum einen für individuelle Therapien, zum anderen für die Weitergabe an niedergelassene und im Krankenhaus tätige Ärzte von Bedeutung.

Die Wirkung eines Medikamentes bei einem bestimmten Patienten wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst, zu denen z.B. das Lebensalter, das gleichzeitige Vorliegen verschiedener Erkrankungen und bestimmte genetische Dispositionen gehören. Die Aufgabe der Klinischen Pharmakologie besteht u.a. darin, möglichst viele

dieser Faktoren systematisch zu erfassen, um die individuelle Arzneitherapie vorausberechenbar und sicher zu machen. Durch konsiliarische Beratung des behandelnden Arztes kann der Klinische Pharmakologe zu einer maßgeschneiderten Arzneimitteltherapie beitragen. Da sich die optimale Dosierung in vielen Fällen jedoch nicht genau vorhersagen läßt, werden Blutkonzentrationsmessungen von Wirkstoffen durchgeführt (Therapeutisches Drug Monitoring). Für eine Reihe von Medikamenten besteht ein Zusammenhang zwischen der Blutkonzentration des Wirkstoffes und seiner Wirkung. Dies kann zur Therapiesteuerung verwendet werden. In vielen Kliniken der angelsächsischen Länder ist das Therapeutische Drug Monitoring eine typische Aufgabe der Klinischen Pharmakologie.

Eine besondere Rolle bei der Arzneimitteltherapie spielen mögliche Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten, die gleichzeitig verordnet werden. Das Risiko solcher Interaktionen nimmt mit der Zahl der gleichzeitig verabreichten Medikamente exponentiell zu. Solche Mehrfachverordnungen gibt es besonders bei der Behandlung älterer Patienten mit mehreren Krankheiten und bei Langzeittherapien chronisch Erkrankter. Die Bedeutung einer diesem Problem zugewandten konsiliarischen Tätigkeit des Klinischen Pharmakologen in der Klinik wird durch die Tatsache unterstrichen, daß Krankenhauspatienten im Schnitt 5-8 Arzneimittel gleichzeitig verordnet werden, in Einzelfällen über 20.¹⁾

Eine Umfrage bei großen Krankenhäusern hat ergeben, daß mehr als 80% dieser Kliniken die Beratung durch einen Klinischen Pharmakologen gewünscht hätte. Demgegenüber sind aber nur an 16% die-

¹⁾ Zitiert nach Abshagen, Ulrich: Klinische Pharmakologie - ein Weg aus der Krise der Arzneimitteltherapie, Pharm. Ind. 47, S. 1231ff. (1985).

ser Kliniken Klinische Pharmakologen tätig¹⁾. Als wichtigste Dienstleistungen des Klinischen Pharmakologen wurden von den Krankenhäusern die Beratung oder Bearbeitung beim Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen, die Beratung bei speziellen komplizierten Therapieproblemen sowie die Beteiligung an der Therapielehre genannt.

An Krankenhäusern mit einem Klinischen Pharmakologen sind diese in der Regel Mitglieder in deren Arzneimittelkommission und damit an der Zusammenstellung des unmittelbar verfügbaren Arzneimittelsortiments beteiligt.

Empirische Untersuchungen zeigen, daß viele Arzneimittelverordnungen in pharmakologischer oder ökonomischer Hinsicht fragwürdig sind und ein dementsprechender Beratungsbedarf besteht. Da nach Expertenmeinung insgesamt zu viele Arzneimittel, zu viele Arzneimittel mit zweifelhafter Wirkung und zum Teil Arzneimittel in nicht sinnvoller Kombination verordnet werden, bestehen in diesem Bereich Möglichkeiten zur Qualitätsverbesserung, aber auch zur Kostenreduzierung²⁾. Die Arzneimitteltherapie ist im Vergleich zu anderen Behandlungsformen, wie der stationären Behandlung, der operativen Therapie und der Physiotherapie, häufig preisgünstiger. Zudem bestehen keine Kapazitätsengpässe und keine regionalen Unterschiede im Behandlungsangebot.

¹⁾ Paul-Martini-Stiftung: Ergebnisse zur Umfrage "Stand der Klinischen Pharmakologie in der Bundesrepublik Deutschland", 1989.

²⁾ Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Jahresgutachten 1987, Medizinische und ökonomische Orientierung, Baden-Baden 1987.

Niedergelassene und Klinikärzte werden über Arzneimittel durch das medizinische Schrifttum und zu einem erheblichen Teil durch die mehr als 10.000 Pharmaberater der pharmazeutischen Industrie informiert, die einerseits eine wichtige Informationsaufgabe wahrnehmen, andererseits aber den Absatz der Produkte ihres Unternehmens erhöhen wollen. Demgegenüber findet eine neutrale Information über rationale Pharmakotherapie durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, sowie die Kammern und Kassenärztlichen Vereinigungen nur in vergleichsweise begrenztem Umfang statt. Wie erwähnt, verfügen nur wenige große Kliniken über einen eigenen klinischen Pharmakologen. Aus der zitierten Umfrage der Paul-Martini-Stiftung geht jedoch hervor, daß die Mehrzahl der Kliniken an regelmäßigen kurzen Informationsberichten über neue Erkenntnisse der Pharmakotherapie interessiert wäre.

B. Empfehlungen

Die Klinische Pharmakologie ist diejenige medizinische Disziplin, die sich in besonderer Weise mit der Arzneimitteltherapie befaßt. Im Vergleich zu der Bedeutung der Arzneimitteltherapie für den einzelnen Patienten, den damit verbundenen hohen Ausgaben für das Gesundheitswesen sowie dem Aufwand der pharmazeutischen Industrie für Forschung aber auch Marketing, muß die Etablierung und Ausstattung der Klinischen Pharmakologie an den bundesdeutschen Hochschulen als völlig unzulänglich bezeichnet werden. Dies gilt auch im internationalen Vergleich.

Einige Aufgaben der Klinischen Pharmakologie können zwar von benachbarten klinischen Disziplinen wie der Inneren Medizin oder der Pädiatrie sowie der Pharmakologie wahrgenommen werden. Für die Verstärkung der Forschung, die gezielte Weiterentwicklung der Methoden - z.B. im Bereich der Arzneimittelprüfung, deren Qualität nach internationalen Maßstäben hierzulande häufig Mängel aufweist - sowie für die akademische Lehre und Heranbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses ist eine eigenständige Klinische Pharmakologie jedoch unerlässlich. Bei entsprechender Förderung könnte die Klinische Pharmakologie entscheidende Beiträge zu einer erweiterten, verbesserten und zudem kostengünstigen Arzneimitteltherapie leisten, die einen gezielten Einsatz von Medikamenten bei verminderten Nebenwirkungen und Interaktionen erlauben würde. Um diese Ziele zu erreichen, empfiehlt der Wissenschaftsrat die im folgenden dargestellten Maßnahmen, in deren Mittelpunkt der Aufbau leistungsfähiger Hochschuleinrichtungen für Klinische Pharmakologie steht, die durch ihre Aufgaben in der Forschung, in der Heranbildung des Nachwuchses, der Arzneimittelprüfung, der Krankenversorgung und im Transfer von Ergebnissen eine breite Ausstrahlung in das gesamte Gesundheitssystem haben werden.

B.I. Etablierung an den Hochschulen

Über die wenigen bestehenden Institute, Lehrstühle, Abteilungen und Arbeitsgruppen hinaus sollte die Klinische Pharmakologie langfristig in allen medizinischen Fakultäten angemessen vertreten sein. Kurzfristig läßt sich dieses Ziel nicht erreichen, da ein deutlicher Mangel an entsprechend ausgewiesenen Nachwuchswissenschaftlern besteht. Es wird daher ein stufenweiser Aufbau empfohlen.

In einem ersten Schritt sollten diejenigen Bundesländer, die über keine leistungsfähige Abteilung für Klinische Pharmakologie an einer ihrer Universitäten verfügen, diese aufbauen bzw. vorhandene Arbeitsgruppen dazu ausbauen. Erste Einrichtungen für Klinische Pharmakologie sollten eine Zentrumsfunktion für das Bundesland entwickeln und durch entsprechende Absprachen untereinander auch zu einer bundesweiten Kooperation und Aufgabenteilung gelangen. Erfolgversprechend ist die Gründung von solchen selbständigen wissenschaftlichen Einheiten, die eine multidisziplinäre Arbeit erlauben, um den vielfältigen miteinander verbundenen Anforderungen in Forschung, Lehre, Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses, Krankenversorgung und im Ergebnistransfer in das Gesundheitswesen zu genügen. Dafür ist neben einer sächlichen auch eine personelle Mindestausstattung erforderlich. Erst sie ermöglicht eine Integration von in Nachbardisziplinen ausgebildeten Wissenschaftlern (wie Molekularbiologen, Biochemiker, Genetiker) in die klinisch-pharmakologischen Arbeitsgruppen. Dazu bedarf es neuer Stellen und eventuell der Umwidmung bestehender.

Aufgrund der zu erwartenden oben genannten Vorteile für das Gesundheitssystem insgesamt, die auch in einer Kostenreduzierung der Arzneitherapie liegen, steht zu erwarten, daß den Aufwendungen für die Etablierung des Faches an den Universitäten auch erhebliche Einsparungen bei verordneten Arzneimitteln gegenüber-

stehen werden. Wegen dieser Auswirkungen neuer Zentren für Klinische Pharmakologie auf das Gesundheitssystem sollten Gesundheits- und Wissenschaftsministerien der Länder gemeinsam nach Finanzierungsmöglichkeiten suchen. Insbesondere in den größeren Bundesländern sollten sich die medizinischen Fakultäten im Wettbewerb miteinander um eine Einrichtung für Klinische Pharmakologie beim Land bewerben können.

Die für eine stärkere Etablierung des Faches notwendigen staatlichen Aufwendungen können durch private Initiativen gezielt ergänzt werden. Der Wissenschaftsrat schlägt der pharmazeutische Industrie sowie den großen Wissenschaftsstiftungen vor, den Aufbau der Klinischen Pharmakologie durch die Einrichtung von Stiftungslehrstühlen und auch die Vergabe von Stipendien zu unterstützen.

Ein im Gegenstand der Klinischen Pharmakologie begründetes Problem liegt in der erfolgversprechenden Einbindung des Fachgebietes in die Universitätsklinik. Das Fach ist einerseits methodenorientiert, was in der Entwicklung und Anwendung spezieller Methoden der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik zum Ausdruck kommt, und andererseits auf die Medikation des Kranken gerichtet, wofür der Kontakt zu Patienten unerlässlich ist. Da der Arzt für Klinische Pharmakologie aber in der Regel keine spezielle organspezifische Kompetenz hat, wird er nur in Ausnahmefällen die alleinige Verantwortung für Patienten übernehmen können. Es bestehen verschiedene Organisationsformen, die beiden Anforderungen gerecht werden könnten:

(1) Der Klinische Pharmakologe besitzt neben seiner Weiterbildung in diesem Gebiet eine zweite z.B. als Internist oder Kinderarzt und ist in letzterem Fach verantwortlicher Kliniker. Die Klinische Pharmakologie wäre der Forschungsschwerpunkt eines größeren Faches. Da Ärzte jedoch in der Regel eher in ihrer Eigenschaft als Internisten oder Pädiater in leitende Klinik-

funktionen berufen werden, besteht bei diesem Modell die Gefahr, daß sich auch der Nachwuchs mit Doppelqualifikation stärker in die Richtung der großen Fächer entwickelt.

(2) Die Klinische Pharmakologie wird als experimentelle Abteilung in eine Klinik integriert¹⁾ und übernimmt für diese klinisch-pharmakologische Forschung sowie Serviceleistungen, einschließlich denen in der unmittelbaren Krankenversorgung. Dieses Modell birgt die Gefahr, daß Selbständigkeit und eigenständige Forschungsaktivitäten einer solchen Abteilung eingeengt werden; der Zugang zu Patienten ist jedoch günstiger.

(3) Die Klinische Pharmakologie wird als eigenständiges Institut in einem Klinikum eingerichtet. Neben eigenständiger Forschung würde ein solches Institut in erster Linie spezifische Leistungen für die Fachkliniken erbringen wie Beteiligung bei der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, Konsiliardienst, Drug Monitoring. Ein solches Institut würde im Bereich der Medikation ähnliche Dienstleistungen einbringen, wie z.B. die Radiologie bei der Diagnostik. Der für die eigene klinisch-pharmakologische Forschung notwendige Zugang zu Betten wird am wirkungsvollsten über einen Bettenpool von Kliniken gesichert. Der Wissenschaftsrat hat dies bereits in seinen Empfehlungen zur klinischen Forschung in den Hochschulen als Grundlage für eine forschungsorientierte Klinikorganisation vorgeschlagen²⁾.

¹⁾ Vgl. Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur Förderung klinischer Forschergruppen in den Hochschulen, in: Empfehlungen und Stellungnahmen 1987, Köln 1988, S. 103ff.

²⁾ A.a.O., S. 53ff.

Für die rasche Entwicklung der Klinischen Pharmakologie wäre es vorteilhaft, wenn an verschiedenen Universitäten in der Bundesrepublik Deutschland unterschiedliche Modelle gleichzeitig verwirklicht würden. Modell 1 ist als Übergangslösung möglich. Abteilungen innerhalb von Fachkliniken (Modell 2) könnten forschungsintensive Gruppen sein, die günstige Qualifikationsmöglichkeiten für Lehrstühle der Klinischen Pharmakologie bieten, wie sie dem Modell 3 entsprechen. Das Modell 3 ist für den Aufbau von Einrichtungen mit Zentrumscharakter für eine größere Region besonders geeignet, das Modell 2 bietet Ansatzpunkte für Zentren mit weniger breiter Ausstrahlung.

Der Zugang zu einem speziellen Krankengut läßt sich in Einzelfällen auch durch eine enge, vertraglich abgesicherte Kooperation mit außeruniversitären Fachkliniken erreichen, die z.B. auf Rheumapatienten spezialisiert sind. Neben dem Zugang zu stationären Patienten ist es auch erforderlich, Möglichkeiten der Einbeziehung ambulanter Patienten z.B. im Rahmen der Polikliniken zu schaffen. Für besondere Aspekte der Arzneimitteltherapie empfiehlt sich die Einrichtung von Spezialambulanzen.

Der Wissenschaftsrat hält es darüber hinaus für wesentlich, daß die Klinische Pharmakologie in ihren Funktionen bei der Krankenversorgung an den daraus folgenden Einkünften angemessen beteiligt wird. Dies ist notwendig, um eine Gleichbehandlung zu anderen klinischen Disziplinen herzustellen. Anderenfalls wird die Attraktivität des Gebietes für den Nachwuchs weiterhin gering bleiben, so daß er sich anderen klinischen Gebieten zuwenden wird.

Unabhängig von den verschiedenen Randbedingungen für die Schaffung geeigneter Arbeitsmöglichkeiten müssen die Medizinischen Fakultäten der Klinischen Pharmakologie an ihren Klinika adäquate Entfaltungsmöglichkeiten bieten und damit das Fach als vordringliches und aktuelles Aufgabengebiet der Medizin anerkennen.

B.II. Forschung

Erfolge in der klinischen Forschung sind vor allem dort erzielt worden, wo es zu einer dauerhaften Zusammenarbeit von Klinikern mit theoretischen Medizinern und/oder Vertretern der natur- und sozialwissenschaftlichen Grundlagenfächer gekommen ist¹⁾. Auf solche Kooperationen ist die Klinische Pharmakologie in besonderer Weise angewiesen, da sie neben ihren eigenen Methoden spezielle Kenntnisse sowohl über Krankheitsmechanismen auf molekularer Ebene als auch über einzelne Organsysteme benötigt. Die Bildung von fachübergreifenden Forschungsschwerpunkten wie sie etwa in durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderten klinischen Forschergruppen²⁾ oder Sonderforschungsbereichen stattfindet, ist auch hier eine gute Grundlage.

Eine Besonderheit der Pharmaforschung besteht darin, daß sie ganz überwiegend in der pharmazeutischen Industrie stattfindet, die zu den forschungsintensivsten Wirtschaftszweigen gehört. Anders als in anderen Branchen mit hohem Forschungs- und Entwicklungsanteil, wie z.B. der Chemie oder Teilen des Maschinen-

¹⁾ Vgl. Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur klinischen Forschung in den Hochschulen, Köln 1986, S. 49.

²⁾ Vgl. Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur Förderung klinischer Forschergruppen in den Hochschulen, a.a.O.

baus, fehlen der pharmazeutischen Industrie auf vielen Gebieten Partner in den Universitäten, die für die weitere Entwicklung neuer Arzneimittel innovative Impulse geben und außerdem solche Forschungsgebiete abdecken könnten, die von der Industrie wenig bearbeitet werden, wie z.B. die unabhängige vergleichende Untersuchung verschiedener Wirkstoffe oder die Entwicklung und Anwendung von Orphan Drugs. Auch aus diesem Grund hält der Wissenschaftsrat die Einrichtung bzw. Verstärkung der unabhängigen Forschung an den Hochschulen auf diesem Gebiet für unerlässlich.

Neben der institutionellen Förderung der Klinischen Pharmakologie durch Einrichtung neuer Arbeitsgruppen kann durch überregionale Forschungsförderungsprogramme versucht werden, das Fachgebiet zu stärken. Drittmittelstellen schaffen zusätzliche Qualifizierungschancen für den wissenschaftlichen Nachwuchs und beziehen wissenschaftliche Mitarbeiter aus Nachbardisziplinen in verstärktem Maße ein. Wie abgeschlossene Förderprogramme der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Paul-Martini-Stiftung gezeigt haben, ist es für die dauerhafte Zuwendung des Nachwuchses zum Fach jedoch unerlässlich, daß parallel Stellen an den Hochschulen eingerichtet werden, die eine berufliche Perspektive bieten.

Für die Einrichtung von Förderprogrammen kommen zahlreiche Themen insbesondere aus der Arzneimittelentwicklung und -prüfung in Frage, für die hier nur Beispiele genannt sind. Vorrangig sollten Beiträge zur Entwicklung neuer Wirkstoffe gefördert werden, die aufbauend auf biochemischen und molekularbiologischen Mechanismen neue Therapiekonzepte ableiten. Die Kenntnisse über bereits eingeführte Pharmaka könnten durch die schon oben genannten pharmakoepidemiologischen Studien oder solche zum Nachweis der Wirksamkeit von Naturheilmitteln verbessert werden. Der Wissenschaftsrat hält es jedoch für wesentlich, daß gerade in der Forschung die vorhandenen wie auch die noch zu etablierenden

Zentren eng zusammenarbeiten und sich auf ausgewählte Gebiete konzentrieren. Wegen der notwendigen Methodenvielfalt sind durch die Bündelung der begrenzten Ressourcen am ehesten auch international beachtete Erfolge zu erzielen.

Bei der Durchführung von Studien zur Arzneimittelwirkung auf den gesunden oder kranken Menschen ist es prinzipiell nie ganz auszuschließen, daß Gesundheitsschäden entstehen. Es ist daher selbstverständlich, daß entsprechende Versicherungen für Probanden abgeschlossen werden. Bei der Finanzierung solcher Versicherungen hat es jedoch gelegentlich Schwierigkeiten gegeben. Der Wissenschaftsrat appelliert daher an die Förderungseinrichtungen, auch hierfür Mittel bei von ihnen geförderten Projekten bereitzustellen. Auch die Universitäten sollten sich - wo notwendig - an der Finanzierung und administrativen Abwicklung von Probandenversicherungen beteiligen, da sie eine Grundvoraussetzung für viele klinische Studien sind.

B.III. Aus- und Weiterbildung

Fundierte Kenntnisse und Erfahrungen in der Arzneimitteltherapie sind für Ärzte nicht nur bei der Wahl der optimalen individuellen Behandlung von Patienten unerläßlich sondern auch für die Kontrolle der Kostenentwicklung im Gesundheitswesen, da jeder an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmende Arzt im Durchschnitt Medikamente für mehr als eine viertel Million DM p.a. verschreibt. Systematische Unterrichtsangebote in Klinischer Pharmakologie sollten möglichst frühzeitig im klinischen Teil des Studiums beginnen und bis ins praktische Jahr hinein fortgeführt werden. Entsprechend muß die Klinische Pharmakologie als Lehr- und Prüfungsfach in die Approbationsordnung für Ärzte integriert werden, wofür jedoch - wie bei allen Ergänzungen des

Lehr- und Prüfungsstoffes - andere Stoffgebiete entsprechend gekürzt werden müssen. Der Wissenschaftsrat wird im Zusammenhang mit den gegenwärtig von ihm erarbeiteten Empfehlungen zur Struktur des Medizinstudiums hierzu gesonderte Vorschläge vorlegen.

Die Zahl von bundesweit 22 Weiterbildungsstätten für die Qualifizierung vom Arzt zum Klinischen Pharmakologen ist völlig unzureichend. Es müssen daher alle Möglichkeiten genutzt werden, um das Weiterbildungsangebot rasch zu erhöhen. Der Wissenschaftsrat bittet die zur Weiterbildung ermächtigten Ärzte, über den eigenen Bedarf hinaus junge Ärzte zur Weiterbildung anzunehmen, da nur so eine nachhaltige Verbesserung der Situation zu erreichen ist. Da hierfür nicht überall Personalstellen in ausreichender Zahl zur Verfügung stehen, könnte diese Lücke durch spezielle Weiterbildungsstipendien geschlossen werden. Der Wissenschaftsrat bittet den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, die Medizinisch Pharmazeutische Studiengesellschaft und die Paul-Martini-Stiftung, solche Stipendien bereitzustellen.¹⁾

¹⁾ Im Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sind knapp 500 Firmen zusammengeschlossen, die ca. 94 % des Produktionswertes aller pharmazeutischen Erzeugnisse in der Bundesrepublik repräsentieren. Die Medizinisch Pharmazeutische Studiengesellschaft ist eine Vereinigung forschender Unternehmen der Arzneimittelindustrie, die die Bedeutung medizinisch-pharmazeutischer Forschung für die Arzneimittelherstellung und -therapie und deren vielfältige Wechselbeziehungen zu allen Bereichen des Gesundheitswesens verdeutlichen soll. Zur Förderung der Wissenschaft hat sie 1966 die Paul-Martini-Stiftung gegründet, die insbesondere die Klinische Pharmakologie unterstützt.

B.IV. Arzneimittelprüfung

Um die Qualität der Arzneimittelprüfung in der Bundesrepublik Deutschland zu verbessern und dabei die in anderen Ländern üblichen Standards zu erreichen, schlägt der Wissenschaftsrat vor, Arzneimittelprüfungen nur bei Beteiligung eines Klinischen Pharmakologen durchzuführen. Dies ist kurzfristig wegen der begrenzten Zahl der im Gebiet oder Teilgebiet weitergebildeten Ärzte von bundesweit etwa 50 nicht möglich. Ein rascher Schritt in diese Richtung wäre jedoch die Festlegung einer inhaltlichen Qualifikation für den Leiter der Arzneimittelprüfung anstelle der im Arzneimittelgesetz (§ 40) vorgeschriebenen "zweijährigen Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln" (vgl. S. 9). Nach der zweijährigen Fortbildung unter Anleitung eines erfahrenen Klinischen Pharmakologen sollte ein "Zertifikat" vergeben werden, das zur verantwortlichen Leitung der Arzneimittelprüfung befähigt. Als Voraussetzung für die Erteilung des Zertifikats müssen Kenntnisse aus der allgemeinen und speziellen klinischen Pharmakologie sowie der Biometrie nachgewiesen werden. Sie können durch Mitarbeit an einer klinisch-pharmakologischen Abteilung oder durch Fortbildungsveranstaltungen erworben werden, wie sie zum Teil schon jetzt von der Sektion Klinische Pharmakologie der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie angeboten werden. Die nötigen Erfahrungen in der klinischen Prüfung könnten entweder in den zur Weiterbildung ermächtigten (Universitäts-)Kliniken oder pharmazeutischen Firmen gewonnen werden. Eine Möglichkeit für die inhaltliche Gestaltung der Fortbildung zum "Leiter der klinischen Prüfung" ist im Anhang 3 dargestellt. Verbindliche Regelungen müßten vom Verordnungsgeber erlassen werden.

B.V. Verbreitung wissenschaftlicher Informationen über Arzneimittel

Durch den vorgeschlagenen Ausbau der Klinischen Pharmakologie an den Medizinischen Fakultäten - aber auch an großen Krankenhäusern - wäre künftig eine verbesserte Beratung der behandelnden Ärzte bei der Aufstellung der individuellen Arzneimitteltherapie in komplizierten Fällen, bei der vermuteten Wechselwirkung mehrerer Wirkstoffe oder auch bei Vergiftungsfällen möglich. Mit dieser Unterstützung in Einzelfällen können auch Ärzte außerhalb von Krankenhäusern erreicht werden.

Daneben sollte ein System allgemeiner Arzneimittelinformation aufgebaut werden, das auch die niedergelassenen Ärzte erreicht. Gegenüber dem hohen Informationsaufwand der Pharmaindustrie für ihre jeweiligen Präparate besteht in der Ärzteschaft ein großer Bedarf an neutraler Information, der durch Fachpublikationen, ein differenziertes Angebot an Fortbildungsveranstaltungen und durch den Aufbau eines Informationsnetzes befriedigt werden kann. Die Fortbildungsaufgaben können nicht allein von den Hochschulen getragen werden. Hier liegt ein wichtiges Feld auch für die Klinischen Pharmakologen außerhalb der Universitäten sowie die Ärztekammern, kassenärztlichen Vereinigungen und Akademien des Gesundheitswesens, die diese Aufgaben schon bisher in gewissem Umfang wahrnehmen.

Der Wissenschaftsrat empfiehlt den Aufbau eines computergestützten Informations- und Servicenetzes, das von den ausgebauten Hochschuleinrichtungen für Klinische Pharmakologie getragen wird und angeschlossenen Nutzern aus Kliniken und Praxen möglichst in dialogfähiger Form verlässliche Daten über bekannte Arzneimittelwirkungen, -nebenwirkungen und -interaktionen zugänglich macht, aber auch Hilfe bei der Behandlung komplizierter oder ungewöhnlich gelagerter Krankheitsfälle bietet. Als Grundlage eines sol-

chen Informationssystemen sind wissensbasierte Systeme notwendig, die in Zusammenarbeit von Klinischen Pharmakologen mit der medizinischen Informatik und anderen Disziplinen aufgebaut werden müssen, wofür erhebliche Forschungsarbeiten zu leisten sind. Entsprechende wissensbasierte Systeme sollen z.B. im Rahmen eines Verbundprojektes mit Unterstützung des Bundesministeriums für Forschung und Technologie entwickelt werden. Neben den Fragen der Wissensrepräsentation und -akquisition sind auch rechtliche Probleme eines solchen Informationssystems zu klären, wie etwa das der Verantwortung für den korrekten Stand der gespeicherten und weitergegebenen Informationen. Eine solche Entwicklung ist dann besonders erfolgversprechend, wenn damit ein geeignetes computergestütztes Informationsnetz aufgebaut wird, das die Zentren in den einzelnen Bundesländern miteinander verbindet. Zu den Aufgaben des Netzwerkes müßte dann neben der Beratungsfunktion auch die ständige Pflege und Aktualisierung des Datenbestandes gehören. Die Einrichtung eines solchen Informationsverbundes würde zu einer nachhaltigen Verbesserung der Arzneimitteltherapie führen, wodurch sich der zu seinem Aufbau erforderliche Aufwand relativiert.

Ähnliche Bestrebungen finden sich in anderen Ländern der Europäischen Gemeinschaft. Es besteht daher die Chance, eine leistungsfähige Lösung im europäischen Verbund zu erreichen. Sie könnte sowohl Nutzen für den Europäischen Binnenmarkt, als auch für den Transfer in andere Länder bringen. Eine Förderung durch die Europäische Gemeinschaft würde sich daher anbieten. Sie könnte auch eine wichtige Rolle bei der frühzeitigen Abstimmung und Harmonisierung der nationalen Entwicklungen spielen.

B.VI. Zur Gründung eines Forschungszentrums

Die Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages "Chancen und Risiken der Gentechnologie" hat u.a. empfohlen, ein vom Bund finanziertes Forschungszentrum einzurichten, in dem klinisch-pharmakologische Fragestellungen - vor allem bei gentechnisch gewonnenen Arzneimitteln - vorrangig bearbeitet werden sollen¹⁾. Wie in der vorliegenden Empfehlung im einzelnen dargestellt, hält auch der Wissenschaftsrat die Förderung der Klinischen Pharmakologie für unerlässlich, kann die Einrichtung eines entsprechenden Forschungszentrums aber nicht befürworten, wofür es mehrere Gründe gibt.

Für ein großes außeruniversitäres Forschungszentrum wäre die unerlässliche Anbindung an geeignete Kliniken nur schwer zu erreichen, wie das Beispiel des Deutschen Krebsforschungszentrums zeigt. Die Klinische Pharmakologie ist als Disziplin bisher so unzureichend ausgebaut, daß ein Zentralinstitut, das sich vorrangig mit einem sehr wichtigen, aber doch begrenzten Themenkreis befaßt, personelle Ressourcen binden würde, die für die notwendige Weiterentwicklung des Faches an den Medizinischen Fakultäten in größerer Breite dringend notwendig sind. Die wenigen verfügbaren Wissenschaftler haben an den Universitäten in Lehre, Forschung sowie Fort- und Weiterbildung eine größere Multiplikatorfunktion.

Der Wissenschaftsrat ist der Ansicht, daß auch die Forschungsaufgaben von einer vergrößerten Anzahl entsprechend ausgestatteter selbständiger Einheiten an den Universitäten mit direktem Zugang zu Patienten kompetent bearbeitet werden könnten und sollten. Er sieht in einer Stärkung des Faches in den Medizini-

¹⁾ A.a.O., S. 139.

schen Fakultäten die erfolgversprechendere Alternative. Dazu ist es jedoch notwendig, daß sich die Medizinischen Fakultäten dieser Aufgabe annehmen und die Wissenschafts- und Gesundheitsministerien sowie die Forschungsförderungsorganisationen die Entwicklung und Integration der Klinischen Pharmakologie nachhaltig fördern.

B.VII. Zusammenfassende Empfehlungen

Die Arzneimitteltherapie und ihre Optimierung stehen im Zentrum des medizinischen Fachgebietes "Klinische Pharmakologie". Angesichts der großen Bedeutung für die medizinische Wissenschaft und die ärztliche Versorgung sowie der erheblichen Kosten der Arzneimitteltherapie sind die Etablierung und Ausstattung der Klinischen Pharmakologie an den bundesdeutschen Hochschulen völlig unzulänglich. Der Wissenschaftsrat empfiehlt daher eine nachhaltige Förderung durch den Aufbau leistungsfähiger Hochschuleinrichtungen für Klinische Pharmakologie, die durch die eng miteinander verbundenen Aufgaben in der Forschung, der Heranbildung des Nachwuchses, der Arzneimittelprüfung, der Krankenversorgung und im Transfer von wissenschaftlichen Ergebnissen eine breite Ausstrahlung in das gesamte Gesundheitssystem haben werden. Gesundheits- und Wissenschaftsminister der Länder sollten gemeinsam nach Finanzierungsmöglichkeiten hierfür suchen. Zusätzlich schlägt der Wissenschaftsrat der pharmazeutischen Industrie sowie den großen Wissenschaftsstiftungen vor, den Aufbau der Klinischen Pharmakologie durch die Einrichtung von Stiftungslehrstühlen und die Vergabe von Stipendien zu unterstützen.

Für die erfolgversprechende Einbindung der Klinischen Pharmakologie in ein Universitätsklinikum gibt es verschiedene Organisationsformen, die sowohl den unerläßlichen Kontakt des Faches zu Patienten wie auch die notwendigen experimentellen Arbeitsmöglichkeiten miteinander verbinden. Der Wissenschaftsrat hält es für die rasche Entwicklung des Fachgebietes für vorteilhaft, wenn die dargestellten Modelle an verschiedenen Universitäten gleichzeitig verwirklicht werden könnten.

Neben der Einrichtung neuer Arbeitsgruppen kann durch überregionale Forschungsförderungsprogramme versucht werden, das Fach und seine Forschung im Verbund mit Nachbardisziplinen zu stärken. Erfolgversprechende Forschungsthemen liegen insbesondere im Bereich der Arzneimittelentwicklung und -prüfung.

Systematische Unterrichtsangebote in Klinischer Pharmakologie sollten nach Ansicht des Wissenschaftsrates möglichst frühzeitig im klinischen Teil des Medizinstudiums beginnen und bis ins praktische Jahr hinein fortgeführt werden. Dafür ist eine Integration als Lehr- und Prüfungsfach in die Approbationsordnung für Ärzte notwendig. Auch der Umfang der Weiterbildungsmöglichkeiten für die Qualifizierung vom Arzt zum Klinischen Pharmakologen ist völlig unzureichend und bedarf einer nachhaltigen Verbesserung.

Um die Qualität der Arzneimittelprüfung in der Bundesrepublik Deutschland zu verbessern und dabei die in anderen Ländern üblichen Standards zu erreichen, schlägt der Wissenschaftsrat vor, Arzneimittelprüfungen nur bei Beteiligung eines Klinischen Pharmakologen durchzuführen. Da dies jedoch kurzfristig nicht möglich ist, wäre ein rascher erster Schritt die Einführung einer inhaltlichen Qualifikation im Arzneimittelgesetz für den Leiter der Arzneimittelprüfung.

Der Ausbau der Klinischen Pharmakologie ermöglicht den Aufbau eines Systems neutraler Arzneimittelinformation, das auch die niedergelassenen Ärzte erreicht. Der Wissenschaftsrat empfiehlt den Aufbau eines computergestützten Informations- und Servicenetzes, das von den Hochschuleinrichtungen für Klinische Pharmakologie getragen wird. Dafür würde sich eine Lösung im europäischen Verbund anbieten.

Der Wissenschaftsrat wird die Länder bitten, in drei Jahren über den Stand der Klinischen Pharmakologie an ihren Universitäten zu berichten.

Anhang 1: Weiterbildungsordnung

a) Auszug aus der Anlage zur Weiterbildungsordnung

Klinische Pharmakologie

Die Klinische Pharmakologie umfaßt die Erprobung und Überwachung der Arzneimittelanwendung am gesunden und kranken Menschen, die Prüfung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik unter Berücksichtigung von Lebensalter, pathophysiologischen Besonderheiten, Applikationsformen und Wechselwirkungen bei der Anwendung verschiedener Pharmaka, Erkennung von Nebenwirkungen und Intoxikationen durch Medikamente einschließlich Beratung des behandelnden Arztes sowie der Gesundheitsbehörden.

Weiterbildungszeit: 5 Jahre an einer Weiterbildungsstätte gemäß § 5 Abs. 1 Satz 1.

Abzuleisten sind:

2 Jahre in der experimentellen Pharmakologie und Toxikologie, vorzugsweise an einem experimental-pharmakologischen Institut.

3 Jahre im Gebiet Klinische Pharmakologie, davon mindestens 1 1/2 Jahre in enger Verbindung mit klinischen Abteilungen.

Anrechenbar sind bis zu 1 Jahr Weiterbildung entweder in Anästhesiologie, Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Innerer Medizin, Kinderheilkunde oder Psychiatrie.

Inhalt der Weiterbildung:

Vermittlung und Erwerb eingehender Kenntnisse und Erfahrungen über Wirkungsanalysen von Arzneimitteln am Menschen und die klinische Prüfung (Phase 1-4), über die Bewertung von Arzneimitteln nach dem Arzneimittelgesetz in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt, einschließlich der pharmakologischen und klinischen Grundlagen, sowie in der Beratung bei arzneimitteltherapeutischen Fragen und bei Vergiftungen einschließlich der Durchführung von Arzneimittelbestimmungen in Körperflüssigkeiten des Menschen zur Steuerung der Therapie, Arzneimittlepidemiologie, der Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

b) Richtlinien über den Inhalt der Weiterbildung

Klinische Pharmakologie

Inhalt der Weiterbildung

1. Vermittlung, Erwerb und Nachweis eingehender Kenntnisse und Erfahrungen

1.1 in den Grundlagen der klinischen Pharmakologie;

dazu gehören:

- allgemeine Pharmakologie;
Gesetzmäßigkeiten für Resorption, Verteilung, Wirkung, Stoffwechsel und Ausscheidung von Arzneimitteln und Giften
- spezielle Pharmakologie;
Resorption, Verteilung, Wirkungsweise, Wirkungsort, Dosis-Wirkungsbeziehung, Stoffwechsel und Ausscheidung der gebräuchlichen Arzneimittel, einschließlich der Chemotherapeutika und der Hormone
- medizinisch relevante Gifte und ihre Antidote
- biometrische Methoden
- Meldesystem von Arzneimittelrisiken
- epidemiologische Fall-Kontroll-Studien und Kohorten-Studien
- Überwachung der klinischen und ambulanten Arzneimitteltherapie mit zugelassenen Arzneimitteln
- ärztliche Verordnungsweise und Einnahmegewohnheiten der Patienten
- Arzneimittelrecht
- ethische und rechtliche Voraussetzungen für klinische Prüfungen am Menschen; tierexperimentelle Grundlagen (unter Berücksichtigung der tierschutzrechtlichen Bestimmungen)
- Technik in der tierexperimentellen Forschung zur Wirkungsanalyse von Arzneimitteln und Giften nach den Richtlinien für die Prüfung neuer Arzneimittel
- experimentelle Erzeugung von Krankheitszuständen beim Tier zur Wirkungsanalyse von Arzneimitteln
- biologische Test- und Standardisierungsverfahren
- die wichtigsten enzymatischen Arbeitsmethoden
- die in der Pharmakologie gebräuchlichen chemischen Extraktions-, Isolierungs- und Nachweisverfahren, sowie physikalische und physikalisch-chemische Meßmethoden
- Isotopentechnik

1.2 in der klinisch-pharmakologischen Tätigkeit;

dazu gehören:

- Arzneimittelbestimmungen im Blut zur Überwachung und Steuerung der Therapie
- erste klinische Erprobung neuer Arzneimittel am Menschen (Phase I)
- Auffinden der therapeutischen Dosierung und der Indikationsgebiete neuer Pharmaka (Phase II)
- pharmakokinetische Untersuchungen am Menschen (biologische Verfügbarkeit, Metabolismus, Ausscheidung)
- Planung und Durchführung kontrollierter klinischer Arzneimittelprüfungen am Menschen (Phase III)
- Planung multizentrischer Langzeitprüfungen
- klinische Untersuchungsverfahren und Bewertungskriterien für die Wirksamkeitsprüfung der wichtigsten Arzneimittelnebenwirkungen und -interferenzen
- Erkennung und Bewertung von Arzneimittelrisiken, insbesondere Arzneimittelnebenwirkungen und -interferenzen
- Erfassung und Bewertung von Arzneimittelrisiken nach der Zulassung (Phase IV)
- Klinisch-pharmakologische Beratung der Ärzte in Fragen der Arzneimitteltherapie
- Begutachtung der Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit einschließlich der Risiken von Arzneimitteln. Dazu gehört die Anfertigung von mindestens 5 ausführlich begründeten Gutachten

2. Vermittlung und Erwerb von Kenntnissen

2.1 in Erkennung und Behandlung von Störungen der Vitalfunktionen (Schocktherapie, Reanimation, Defibrillation)

2.2 in der Behandlung von Vergiftungsfällen

Anhang 2: Weiterbildungsermächtigungen im (Teil-)Gebiet "Klinische Pharmakologie"^{1,2)}

Land/Ort	Institution des zur Weiterbildung ermächtigten
Baden-Württemberg	
Mannheim	Fa. Boehringer
Heidelberg	Abteilung für Klinische Pharmakologie der Universität
Freiburg	Fa. Biondesign
Bad Krozingen	Abt. für Klinische Pharmakologie, Benedikt Kreutz Rehabilitationszentrum
Stuttgart	Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie
Tübingen	Fa. CIBA-GEIGY, Humanpharmakologisches Institut
Bayern²⁾³⁾	
München	MPI für Psychiatrie, Abteilung Neuropharmakologie
Regensburg	Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität
Berlin³⁾	
Berlin	Bundesgesundheitsamt, Institut für Arzneimittel, Abt. Experimentelle und Klinische Pharmakologie
Berlin	Institut für Klinische Pharmakologie der Freien Universität
Bremen	
Bremen	Zentralkrankenhaus St.-Jürgen-Straße, Institut für Klinische Pharmakologie
Hessen²⁾³⁾	
Darmstadt	Fa. E. Merck
Frankfurt	Zentrum der Pharmakologie der Universität
Frankfurt	Fa. Hoechst
Niedersachsen	
Göttingen	Abteilung Klinische Pharmakologie der Universität
Hannover	Abteilung Klinische Pharmakologie der Medizinischen Hochschule
Nordrhein	
Bonn	Medizinische Klinik der Universität
Düsseldorf	ohne Angabe
Köln	Arzneimittelkommission
Rheinland-Pfalz	
Ludwigshafen	Fa. Knoll
Grünstadt	Institut für Klinische Pharmakologie Bobenheim
Schleswig-Holstein	
Kiel	1. Medizinische Universitätsklinik

1) Nach Angaben der Ärztekammern, Stand: Sommer 1989. Im Bereich der Ärztekammern Berlin und Hamburg wurde das Gebiet noch nicht eingeführt. In den Kammerbereichen Saarland und Westfalen-Lippe gibt es keinen zur Weiterbildung ermächtigten Kammerangehörigen. 2) Das Gebiet "Klinische Pharmakologie" wurde eingeführt, es gibt aber noch keine Weiterbildungsermächtigungen. 3) Angaben beziehen sich auf das Teilgebiet "Klinische Pharmakologie".

Anhang 3: Vorschlag zur Qualifikation als Leiter einer klinischen Prüfung

I. Klinische Pharmakologie (max. 6 Monate)

Allgemeine Klinische Pharmakologie

Die hier aufgeführten Inhalte können auch im Rahmen von externen Fortbildungsveranstaltungen erlernt werden:

- Übertragung von tierexperimentellen Daten auf den Versuch am Menschen
- Aufgabenstellung der Klinischen Pharmakologie
- Rechtliche Grundlagen der Phase I-Prüfungen
- Ethische Grundlagen und ethische Grenzen von Phase I-Prüfungen
- Versuchsdesign (doppelblind, Placebo-kontrolliert, randomisiert, cross-over)
- Probandenauswahl (Ein-, Ausschlußkriterien)
- Meßgerät und Meßverfahren bei Phase I-Prüfungen
- Probensammlung und Aufarbeitung mit klinisch-chemischer Analytik
- Der Versuchsbericht und das klinisch-pharmakologische Gutachten

Spezielle Klinische Pharmakologie

Auch hier können externe Fortbildungsveranstaltungen herangezogen werden. Im einzelnen sollten folgende Themen besprochen werden:

- Aufbau eines Prüfplans für eine dose tolerance, dose finding, Bioverfügbarkeitsstudie, Kinetikstudie
- Kinetische Parameter:
Clearance, Halbwertszeit, AUC, steady state, first pass effect, Definition von Kompartimenten

II. Klinische Entwicklung (max. 17 Monate)

Hier sollte unterschieden werden zwischen einer Ausbildung an einer Klinik und einer Ausbildung in der pharmazeutischen Industrie.

IIa. An einer Klinik

Die Mitarbeit soll unter der Anleitung eines erfahrenen Klinischen Pharmakologen erfolgen. Im einzelnen können dabei nachfolgende Tätigkeiten durchgeführt werden:

- Mitarbeit bei der Erstellung von Prüfplänen
- Genehmigungsverfahren der klinischen Prüfung bei einem ethischen Komitee
- Auswahl und Rekrutierung von geeigneten Patienten/Probanden
- Durchführung von im Prüfplan vorgegebenen Messungen
- Erfassung und Dokumentation von "Unerwünschten Ereignissen" (UEs)
- Dokumentation von Daten auf entsprechenden Dokumentationsbögen

I Ib. In der pharmazeutischen Industrie

Auch hier soll gewährleistet sein, daß die Fortbildung unter Anleitung eines erfahrenen Klinischen Pharmakologen erfolgt. Nachfolgend sind Ausbildungsinhalte stichwortartig aufgelistet:

- Prüfplanerstellung
- Prüferrekrutierung
- Prüfplangenehmigung
- Erläutern des Prüfplans beim Prüfer
- regelmäßige Besuche beim Prüfer (=Monitoring)
- Erfassung und Dokumentation von UE's

III. Biometrie (max. 1 Monat)

Biometrische Grundkenntnisse sind Voraussetzung für die erfolgreiche Planung und Auswertung von Phase I-IV -Studien. Die Inhalte dieses Ausbildungsabschnittes können sowohl am "praktischen Beispiel" als auch im Rahmen von Vorträgen erlernt werden.

- Prinzipien der Versuchsplanung (Stichprobenverfahren, Randomisieren, Alpha-/Beta-Fehler, Stichprobenumfangsermittlung, kontrollierte/nicht-kontrollierte Studien, formale Gestaltung von Dokumentationsbögen)
- Deskriptive Statistik (Grundgesamtheit, Stichprobe, Störgrößen/Einflußgrößen, Zufall, Randomisierung)
- Analytische Statistik (Signifikanztest, Alpha/Beta-Fehler und relevanter Unterschied, Hypothesen (Null/Alternativ), Sequentielle Verfahren, parametrische vs. nichtparametrische Verfahren, multiple Tests)

(

(

