

Sigurd v. Ingersleben

Clofibrat — fragliches Hyperlipidämie-Risiko versus sicheres Arzneimittelrisiko*

1. Zum Problem der Clofibrat-Indikation

Ischämische Herzkrankheiten sind nach medizinisch-pathologischem Verständnis das Ergebnis mangelhafter Sauerstoffversorgung des Herzmuskels, die auf einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot beruht. Als Hauptursache dafür werden arteriosklerotische Veränderungen der Koronararterien angesehen, für die wiederum vor allem Störungen des Fettstoffwechsels verantwortlich gemacht werden. Die Normalisierung des Fettstoffwechsels sowie die Verminderung arteriosklerotischer Gefäßschädigungen haben damit erhebliche praktische Bedeutung erlangt, die sich u.a. ablesen läßt an der weitverbreiteten Anwendung von Präparaten zur Lipidsenkung, an der clofibrathaltige Medikamente bislang den weitaus größten Anteil hatten. Es konnte nämlich gezeigt werden, daß Hypercholesterinämien das Risiko einer Koronarschädigung bzw. eines Infarkts erheblich vergrößern (ähnlich wie die Risikofaktoren Rauchen, Hochdruck, Diabetes mellitus und Hyperurikämie). Cholesterinwerte über 225 mg % lassen eine höhere Inzidenz von Koronarkrankheiten erkennen, wobei sich die Inzidenzrate pro Zunahme um 25 mg % jedesmal erhöht um ihren Gesamtwert, also verdoppelt, verdreifacht usf. (W. Bolt, P. Schölmerich, 1977). Als quasi risikolos werden Werte unter 200 mg % angesehen, die faktisch nur noch bei einigen Naturvölkern vorkommen.

Ansatzpunkte, der koronaren Herzkrankheit vorzubeugen, bietet die Behauptung eines *kausalen* Zusammenhangs zwischen Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankheit. Diese Hypothese fußt einerseits auf umfangreichen tierexperimentellen Befunden und wird gestützt durch epidemiologische Untersuchungen, denen eine *Korrelation* zwischen Blutfettgehalt und Arteriosklerose zu entnehmen ist. Andererseits ist der biochemische Zusammenhang zwischen Fettverzehr, erhöhten Cholesterinspiegeln und Atherogenese nicht nur nicht bewiesen, sondern durch andere epidemiologische Befunde in Frage gestellt (z.B. D. Seidel, 1978). Dennoch wird bei der Infarktprävention von der Richtigkeit dieser These ausgegangen und die Reversibilität oder doch Reduktibilität von

* Clofibrat: Substanz zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut („Lipidsenker“). Clofibrathaltige Präparate wurden rund fünfzehn Jahre lang weit verbreitet angewandt, bis sie im Dezember 1978 vom Bundesgesundheitsamt wegen des Verdachts schädlicher Nebenwirkungen verboten wurden.

Gefäßläsionen durch Lipidsenkung und damit die Verminderbarkeit des Infarkttrisikos unterstellt.

Hinter diesem Sachverhalt verbirgt sich als wissenschaftstheoretisches Problem die Ableitung von Präventions- oder Interventionsmöglichkeiten aus der Kenntnis von Risikofaktoren, die ihrerseits abgeleitet werden aus signifikanten Korrelationen, auch wenn die pathogenetisch kausale Funktion der betreffenden Noxe nicht gesichert ist. Zugrunde liegt das Prinzip der multifaktoriellen Krankheitsgenese (H. Schaefer, M. Blohmke, 1972) als Versuch, den Krankheitsbegriff zu vervollständigen und naturwissenschaftlich-reduktionistische Krankheitsauffassungen zu korrigieren. Die Ableitung konkreter präventiver Maßnahmen aus nur einem, funktional nicht hinlänglich aufgeklärtem Risikofaktor vollzieht aber die Reduktion lediglich auf einer anderen Stufe.

Darüberhinaus abstrahiert das Risikofaktoren-Konzept bei aller Bemühung um ätiologische Vollständigkeit von individuellen, subjektiven Faktoren. Mit ihm sind zwar der physikalisch-mechanizistische und der physiologisch-biochemisch reduzierte Krankheitsbegriff des 19. bzw. der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts überwunden, doch wird dafür ein physiologisch-objektivistisch reduzierter Krankheitsbegriff eingeführt. Die Bedeutung subjektiver Faktoren für die Lebenserwartung ergibt sich beispielsweise aus einer Langzeitstudie über das Altern in den USA, bei der sich die Arbeitszufriedenheit als wichtigster Faktor für die Vorhersage der Lebenserwartung erwies (K. Renker, 1979). Mit dem Risikofaktoren-Konzept ist es bislang nicht gelungen, die konkrete Rolle des Subjektiven bei der Vermittlung von Sozialem und Biologischem als methodologisches Prinzip zu begreifen.

Die Ableitung von Risikofaktoren aus statistischen Korrelationen setzt dieses Konzept aber noch anderweitig beträchtlicher methodologischer Unsicherheit aus, wie sich geradezu beispielhaft am Risikofaktor Hypercholesterinämie erwiesen hat. Die pauschale Zusammenfassung der Lipoproteinfraktionen führte zur Anschauung des Cholesterinspiegels als signifikanter Variable. Inzwischen hat aber die genauere Erforschung der einzelnen Fraktionen höchst unterschiedliche Funktionen der verschiedenen Lipoproteine ergeben (D. Seidel, a. a. O., G. Assmann, 1978) bis hin zur Behauptung einer protektiven Funktion der High-Density-Lipoproteine (G.T. Miller, N.E. Miller, 1975) und einer Relation zwischen hohem Anteil an dieser Fraktion und niedrigerer Myokardinfarktrate. Damit ist die Variable „erhöhter Cholesterinspiegel“ nicht mehr hinlänglich aussagefähig, obgleich die eingangs angeführte Korrelation zwischen erhöhtem Cholesterinspiegel und Infarktinzidenz in mehreren Studien „bestätigt“ wurde. Die Anwendung von Clofibrat muß also gesehen werden vor dem Hintergrund einer überholten Diagnostik (Cholesterinspiegelbestimmung) und umstrittenen Indikation (Lipidsenkung).

Im Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Band 41: „Hypolipidemic Agents“ stellte I.D. Frantz zur Frage der „rationalen hypolipidämischen Therapie“ bereits 1975 fest:

„Eine befriedigende Diskussion dieses Problems ist gegenwärtig unmöglich. Es können lediglich Meinungen unzulänglicher Beweiskraft ausgedrückt werden. In diesem unglücklichen Zustand hat sich dieses Gebiet viele Jahre lang befunden, und es scheint sich durch zusätzliche klinische Studien zur Vorbeugung und Früherkennung kaum vervollständigt zu haben. Wie kann man den Behandlungsnutzen abwägen gegen die Risiken, wenn man nicht sicher ist, daß Lipidsenkung überhaupt das Risiko eines Herzinfarktes reduziert? Das beste, was man tun kann, ist die Zusammenfassung aller beweiskräftigen Fakten aus den vorliegenden Studien einschließlich einer Aussage aufgrund tierexperimenteller Befunde, um dann doch nur zu einer nicht sonderlich stichhaltigen Vermutung zu gelangen. Die unumgängliche Erfordernis eines tierexperimentellen Beweises wird von einigen Forschern nicht gesehen. Sie halten die epidemiologischen Befunde für hinlänglich beweiskräftig. Diese Auffassung kann jedoch keine Ursache-Wirkungsbeziehung beweisen. Streng genommen wird nur die Korrelation zwischen niedrigem Cholesterinspiegel und reduziertem Verzehr von tierischen Fetten belegt, wenn es auch wahrscheinlich zutrifft, daß diese Umstände die Lipid-Hypothese als angemessenste Erklärung der beobachteten Fakten stützen. Andere, noch nicht identifizierte Umweltfaktoren könnten eine hervorragende Rolle spielen. Definitive klinische Studien sind notwendig: Wahrscheinlich reicht jedoch eine einzelne Studie nicht aus“ (frei übersetzt vom Autor).

Der jüngste und bisher umfassendste Versuch, die Senkung der Infarkthäufigkeit durch Lipidsenkung nachzuweisen, wurde mit der dazu weitaus verbreitetsten Substanz, Clofibrat, in einer von der Weltgesundheitsorganisation der UNO (WHO) koordinierten, multizentrischen fünfjährigen Langzeitstudie unternommen (Committee of Principal Investigators, 1978).

2. Das Clofibrat-Verbot

In der BRD führten die alarmierenden Befunde dieser Studie zum Widerruf der Zulassung aller clofibrathaltigen Medikamente. Der hervorstechendste Befund war die *signifikant erhöhte Mortalität* in der mit Clofibrat behandelten Prüfgruppe *an verschiedenen, nicht kardiovaskulären Krankheiten* (Gallensteine, Krebs) im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe mit ebenfalls hohem Cholesterinspiegel. Als Erklärung wurden Toxizität und Kanzerogenität von Clofibrat in Betracht gezogen (M.F. Oliver, 1978). Die Presse der BRD reagierte auf das Clofibrat-Verbot in voller Breite. Während sich aber die Tagespresse vor allem mit der erhöhten Mortalität unter Clofibrat und der Tatsache beschäftigte, daß das Bundesgesundheitsamt eine ganze Präparatengruppe zumindest vorläufig aus dem Verkehr gezogen hatte, ereiferte sich die Fachpresse der Ärzte und Apotheker vorrangig über die angeblich *kurzfristige* Entstehung des Beschlusses und das Bekanntwerden der Beschlusstendenz in der Tagespresse *noch vor* dem definitiven Beschluß. Der Verdacht wurde laut, die ärztlichen Körperschaften seien nicht hinlänglich am Entschei-

dungsprozeß oder zumindest an der Vorbereitung der Information der Öffentlichkeit und insbesondere der Ärzte beteiligt worden. Das Resultat seien unzulänglich erörterte therapeutische Alternativen, verunsicherte Patienten und die Störung des Arzt-Patienten-Verhältnisses. Zwar ist die publizistische Vermarktung der Entscheidung des Bundesgesundheitsamtes keineswegs unproblematisch, und eine Analyse der Informationskanäle und -mechanismen würde sicherlich zu aufschlußreichen Ergebnissen führen, doch ist damit nicht gerechtfertigt, daß ausgerechnet die Medizinpresse über ihrer Empörung beinahe vergaß, in die sachliche Diskussion der mit Clofibrat verbundenen Risiken einzutreten. Den Vogel abgeschossen hat sicherlich der Artikel des Heidelberger Biostatistikers Knipping unter dem Titel: „Nach der Blitzaktion des BGA: Clofibrat-Studie wertlos, Rechenfehler und Pannen“, der sich hervortut durch ein Maximum an Spekulation und ein Minimum an Fehlernachweisen. Der führende Clofibrat-Hersteller der BRD, die ICI Pharma, deutsche Tochter der britischen Imperial Chemical Industries Limited, stellte beim Verwaltungsgericht Berlin zusammen mit dreizehn anderen Clofibrat-Herstellern erfolglos einen Antrag auf Aussetzung der sofortigen Vollziehung und legte gleichzeitig Widerspruch gegen das Verbot ein. Nutzen und Risiko der Clofibrat-Behandlung wurden dagegen nur äußerst zurückhaltend verhandelt, während die Problematik der Indikation (Prophylaxe ischämischer Herzkrankheiten versus Hyperlipidämie) gar nicht erst vorkam. Die Kritik richtete sich weitaus überwiegend gegen die behördliche Verfahrensweise, ohne deren offenkundige Orientierung an den Patienteninteressen zu erkennen und zu würdigen, deren Wahrung doch auch die Medizinpresse für sich in Anspruch nimmt. Dabei hatte sich das Bundesgesundheitsamt bei seiner Entscheidung ausdrücklich auf das Contergan-Urteil von 1970 bezogen und die dort festgeschriebene Verpflichtung der Behörde betont, „Arzneimittel vom Verkehr auszuschließen, solange der begründete Verdacht schwerer Arzneimittelschäden nicht überzeugend widerlegt werden kann und weniger weitreichende Maßnahmen das Risiko für die Patienten nicht überzeugend vermindern können“ (BGA-Pressedienst, 1978). Selbst wenn man geneigt sein sollte, aufgrund der biometrischen Methodenkritik an der WHO-Studie die erhöhte Mortalität unter Clofibrat zu bestreiten, bleiben dennoch Risiken und Probleme der Clofibrat-Anwendung zu erörtern, die nicht dazu angetan sind, den Verdacht der Schädlichkeit zu entkräften. Am 18. und 19. Juni 1979 erst wird von diesen Problemen ausführlicher die Rede sein: das Bundesgesundheitsamt veranstaltet eine öffentliche Anhörung von Sachverständigen, auf deren Ergebnisse man gespannt sein darf. Ohne diesen Verhandlungen vorgreifen zu wollen und zu können, gibt aber die Geschichte der Lipidsenkerforschung und der Entwicklung von Clofibrat bemerkenswerte Hinweise auf Praxis und Verfahrensweise der Arzneimit-

telforschung allgemein und deren Umgang mit erkennbaren Arzneimittelrisiken.

3. Die Geschichte der Clofibrat-Entwicklung und der routinemäßige Umgang mit Arzneimittelrisiken

3.1. Struktur- und allgemeiner Wirkungsvergleich

Clofibrat ist ein chlorierter Ester der Clofibrinsäure. Das Molekül ist lipophil und verfügt über eine aromatische und eine saure, ionisierbare Teilstruktur. Es erfüllt damit die Bedingungen eines Entkopplers von Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung (A. Lehninger, 1977). Diese Strukturmerkmale und Eigenschaften hat Clofibrat gemeinsam mit etlichen anderen Wirkstoffen, und zwar mit den Flavonkarbonsäuren (J.B. Harman, 1975) und den Salizylsäure-Abkömmlingen, die die Hämostase durch Antikoagulation i. w. S. bzw. Hemmung der Thrombozyten-Aggregation beeinflussen. Clofibrat ist aber auch eng verwandt mit den herbiziden Phenyl- und Phenoxyessigsäure-Derivaten, des weiteren mit diversen entzündungshemmenden Substanzen und dem psychotropen Meclofenoxat (Helfergin^(R)). Ob die Entkopplerwirkung bei der üblichen Clofibratdosis von immerhin 2000 mg/Tag tatsächlich zum Tragen kommt, könnte erst nach entsprechenden Langzeituntersuchungen beurteilt werden, die bislang nicht vorliegen. Die Rechtfertigung des Verzichts auf solche Versuche fußt auf der Weitläufigkeit der Entkopplerdefinition, die auf etliche weitere — nachgewiesenermaßen unbedenkliche Wirkstoffe ebenfalls zutrifft. Dennoch liegt die Vermutung nahe, daß diese Wirkung unter Clofibrat-Langzeitanwendung — kurzfristige Anwendung kommt für Lipidsenker nicht in Frage — zum Tragen kommt. Für diese Vermutung sprechen die z.T. schweren Myalgien unter Clofibrat (J.F. Bridgman et al., 1972) sowie dessen indirekte fibrinolytische Wirkung (R. Chakrabarti, G.R. Fearnley, 1968; P.L. Spreafico et al., 1973). Hinzukommt die Sekretion von Neurotransmittern aus den synaptischen Vesikeln unter Meclofenoxat, die sämtlich den Einfluß auf Actomyosin und verwandte kontraktile Proteine nahelegen (möglicherweise durch ATP-Entzug als Ergebnis der Blockade der oxidativen Phosphorylierung durch Entkopplung). Allerdings muß ausdrücklich davor gewarnt werden, diese Überlegung zur Grundlage von Spekulationen über die entkoppelnde Wirkung von Clofibrat zu machen, solange nicht Resultate spezifischer Untersuchungen vorliegen, die besonders die Frage der möglichen Wirkstoffakkumulation bei Langzeitanwendung berücksichtigen. Vielmehr geht es hier darum, ein aus der Struktur von Clofibrat ableitbares, ungeklärtes Risiko, für das verschiedene Nebenwirkungen sprechen, vorzuführen. Insbesondere die ebenfalls unaufgeklärte indirekte fibrinolytische Wirkung — ebenfalls denkbar als Entkopplungsresultat (Verhinderung

der Thrombozytenretraktion durch Senkung der Kontraktilität des Thrombosthenins: Verhinderung primärer Plättchenthromben) — hätte Anlaß sein müssen, diesem Wirkungsbereich erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken, so wie dies bei den nicht-steroidalen Antirheumatika geschehen ist (P.S. Schönhofer, 1979).

3.2. Die Entdeckung der lipidsenkenden Wirkung von Aryloxyallylverbindungen

Daß die verschiedenen Clofibrat-Wirkungen nicht in der zu fordernden systematischen Weise bearbeitet wurden, erklärt sich aus dem Forschungszusammenhang, der gekennzeichnet ist von der Heterogenität der Forschungsansätze. Die erste Mitteilung über cholesterinspiegelsenkende Eigenschaften chemischer Substanzen bezog sich auf Phenyllessigsäuren, während bereits 1894 ein deutsches Patent auf ein „Verfahren zur Darstellung von Oxy-i-butyryl-Phenolen“ erteilt worden war, die „in der Medizin Verwendung finden sollen“, ohne daß der Patentinhaber allerdings deren Wirkung mitteilen konnte. 1947 wurde dann die Herstellung von verschiedenen α -Derivaten der Isobutyrsäure beschrieben (P. Galimberti, A. Defranceschi, 1947), 1956 die von Clofibrat, dem Äthylester eines Phenolderivats dieser Säure (M. Julia et al., 1956), nachdem ein Jahr zuvor bereits eine umfangreiche Beschreibung „einiger substituierter α -(Aryloxy)-isobutyrsäuren und -amide“ erschienen war (H. Gilman, G.R. Wilder, 1955). Aufschlußreich an dieser letzteren Arbeit, die regelmäßig in der Syntheseliteratur zu Clofibrat genannt wird (z.B. Ehrhart / Rusching, 1972; Merck-Index, 1976) sind die Fußnote (1): „This work was supported by a contract with the Chemical Corps, Camp Detrick, Maryland“ sowie der Hinweis: „It has been reported that some compounds of this type have recently been studied as plant hormones“ — wobei anzumerken ist, daß es sich dabei um Herbizide handelt — und schließlich die Fußnote (3) „The results of the biological tests will be reported elsewhere“, ohne Autoren und Zeitschrift zu nennen. Immerhin handelt es sich ja offenbar um Forschungen mit Unterstützung einer militärischen Spezialeinheit, die vermutlich auch auf humantoxische Risiken abzielten. Daß diese Forschungen von militärischem Interesse waren, geht sicherlich auf die Verwendung der herbiziden Aryloxyallylverbindungen als Entlaubungsmittel in Vietnam und Mexiko zurück: in Vietnam zur Enttarnung des Dschungels und Vernichtung der Reisernte mit entsprechenden, kalkulierten Risiken für die Bevölkerung (AAAS Report, 1971), in Mexiko zur Vernichtung der Marihuanaernte, deren Verbringung in die USA verhindert werden sollte (R.S., 1979).

Die Erforschung der Wirkungen von Aryloxyallylverbindungen wurde also nicht nur industriell, sondern auch in militärischen Einrichtungen beispielsweise der USA betrieben, wie auch aus anderen Quellen hervor-

geht (W.J. Dougherty et al., 1976). Aufschlußreicher hinsichtlich der Methoden der Arzneimittelentwicklung ist aber die am Beispiel von Clofibrat erkennbare „Systematik“ der industriellen Wirkstoffsuche. Hat man üblicherweise die Vorstellung, das sogenannte Allgemeine screening beziehe sich ausschließlich auf therapeutisch verwendbare, pharmakologische Wirkungen (E. Kutter, 1978), so wird in der Praxis offenbar das gesamte Spektrum der biologischen Aktivität überhaupt durchgeprüft und anschließend in den verschiedenen Branchen der chemischen Industrie vermarktet. Das ist zwar zunächst keineswegs ein kapitalistischen Produktions- und entsprechenden Forschungsverhältnissen geschuldeter Makel, doch ergeben sich aus *dieser* Systematik Sicherheitsprobleme, die unter diesen Verhältnissen äußerst schwierig gegen die Interessen der Hersteller der verschiedenen Produkte zu handhaben sind.

Die ersten Ergebnisse der Erforschung der biologischen Wirkung von Aryloxyallylverbindungen bestanden in der Entdeckung ihres Einflusses auf das Pflanzenwachstum, der zurückzuführen ist auf ihre strukturelle Ähnlichkeit mit dem natürlichen Wachstumshormon (Auxin) Indol-3-Essigsäure (IES), von dem das Zellstreckungswachstum abhängt. Aber „IES kann in vielen Fällen auch die Mitoseaktivität in einem Gewebe auslösen oder verstärken.“ Diese Fähigkeit läßt zumindest an neoplastische Potenzen solcher Verbindungen denken und sie in die Nähe von Kanzerogenen rücken. Als primäre Wirkung der Auxine werden die Aktivierung der für das Wachstum verantwortlichen Gene sowie Veränderungen der Plasmamembran erwogen (G. Czihak et al., 1976). Die ersten größeren Arbeiten über die Entwicklung verschiedener Aryloxyallyl-Herbizide sowie ihre unterschiedliche Selektivität und Intensität stammen von W.G. Templeman und Mitarbeitern von den Imperial Chemical Industries Ltd. (ICI) Ende der dreißiger Jahre (W.G. Templeman, 1939; W.G. Templeman, C.J. Marmoy, 1940; R.E. Slade, W.G. Templeman, W.A. Sexton, 1945; u.f.) und bezogen sich unter anderem auf Indol-3-buttersäure, Naphthyl-1-essigsäure und verschiedene chlorierte Phenoxyessigsäuren. Die gleichen Stoffgruppen waren zu jener Zeit aber auch Gegenstand der Antikoagulantien- und Fibrinolyticaforschung, die sich dann vorwiegend auf Flavonoid-(Cumarin-) und Indandionabkömmlinge spezialisierte (Ehrhart/Ruschig, 1968). Außerdem interessierten sie in der Analgeticaforschung, in deren Verlauf beispielsweise auch die plättchenaggregationshemmende Wirkung der Azetylsalizylsäure (Aspirin^(R)) erkannt und das Indolessigsäurederivat Indimethacin (Amuno^(R)) entwickelt wurden. Übrigens weist der Name Clofibrinsäure auf den Zusammenhang mit der Fibrinolyticaforschung hin: offenbar wurde zuerst die fibrinolytische Wirkung entdeckt.

Vor diesem Hintergrund frappiert die Tatsache, daß es ebenfalls Mitarbeiter der ICI waren, denen das britische Patent auf „Pharmazeutische

Zubereitungen, die α -Aryloxy-aliphatische Karbonsäuren und/oder α -Arylimino-aliphatische Karbonsäuren, deren Ester und Salze enthalten", zur Senkung des Cholesterinspiegels erteilt wurde (B.P. 860,303, 1959), dem 1966 das nahezu gleichlautende U.S. Patent folgte. Damit ließ sich die ICI die lipidsenkende Wirkung der gleichen Stoffklasse patentieren, die sie bis dahin nur auf dem Herbizidsektor favorisiert hatte, ohne daß dem Patentanspruch eine toxikologische Abgrenzung zu entnehmen wäre. Es ist von außerordentlicher Bedeutung, daß die Patentschriften auf die Stoffklasse Aryloxy-aliphatische Karbonsäuren und nicht etwa auf die Stoffgruppe Phenoxy-isobuttersäuren ausgeschrieben wurden, weil damit der Hersteller selbst in Anspruch nimmt, daß *der gesamten Stoffklasse* ähnliche Wirkungen zukommen, von denen therapeutisch die Lipidsenkung genutzt wird. Es wäre wichtig zu erfahren, wie und mit welchen Ergebnissen im Detail nach Entdeckung der hypolipidämischen Wirkung von Clofibrat an der Ratte dessen Humantoxizität geprüft und ausgeschlossen wurde. Denn es ist kaum anzunehmen, daß nach Entwicklung potenter Herbizide vor der Einführung des Lipidsenkens aus der gleichen Stoffklasse dieser engen Verwandtschaft bei der ICI keine Beachtung geschenkt und bei der Prüfung auf Toxizität und unerwünschte Wirkungen nicht besondere Rechnung getragen worden wäre. Das gleiche gilt für andere therapeutisch genutzte p-Chor-phenoxyessigsäure-Derivate, die z.T. neutrotrope, lokalanästhetische, antiarrhythmische und antihypoxische Eigenschaften aufweisen.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Verbindungen aus der Stoffklasse der Aryloxyallylverbindungen ist selbstverständlich Zurückhaltung am Platze. Aus dem Bereich der Herbizidforschung liegen diverse ausführliche Arbeiten vor aus den fünfziger Jahren (M.S. Smith et al., 1952; C.H. Fawcett et al., 1953; R.L. Wain, F. Wightman, 1953; R.L. Wain, 1955) sowie eine neuere Darstellung derselben Arbeitsgruppe um Wain aus dem Jahre 1976 (J.L. Garraway, R.L. Wain, 1976). Diese zeigen eindrucksvoll, wie weitreichende Molekülveränderungen vorgenommen und mit welchem erheblichen Aufwand geprüft werden, ohne daß indes Schlüsse auf die Humanwirkung gezogen werden könnten. In diesen Arbeiten bezieht sich der Begriff der Aktivität auf auxinähnliche Eingriffe in die pflanzliche Wachstumsregulation. Dagegen ist die molekulare Primärwirkung dieser Verbindungen beim Menschen offen. Drei Strukturmerkmale wurden für die Wachstumsregulation als wesentlich erkannt: aromatisches Ringsystem, Seitenkette mit Karboxylgruppe und wenigstens einem Kohlenstoff-Atom zwischen dieser Gruppe und Ring sowie räumliche Annäherbarkeit zwischen Karboxylgruppe und Ring (J.B. Koepfli, 1938; J.B. Harman, 1975). Beim derzeitigen Stand der Struktur-Wirkungstheorie ist weder auszuschließen noch ohne weiteres zu unterstellen, daß diese Wirkungsbedingungen für das pflanzliche Zellverhal-

ten übertragbar sind auf den Menschen. Auf jeden Fall erfüllt Clofibrat diese Bedingungen und könnte sogar unter bestimmten Reaktionsverhältnissen, die erst noch mit den Verhältnissen *in vivo* zu vergleichen sind, zu einem Benzodioxinon zyklisiert werden. Witiak et al. haben solche Ringverbindungen an Pflanzen z.T. mit Erfolg geprüft (1971). Die drei genannten Merkmale decken sich aber auch mit der Entkopplerdefinition (lipophil, aromatisch, ionisierbare, saure Gruppe, s.o.). Zusammenfassend ist festzuhalten: Die molekulare Wirkung von Clofibrat ist unbekannt, folglich sind *dosisunabhängige* Wirkungen nicht abschätzbar. Über den Metabolismus herrscht ein Methodenstreit, die an sich naheliegende metabolische Ätherspaltung (zusätzlich zur anerkannten Esterspaltung), die zu einem p-Chlorphenol führt und neue toxikologische Fragen aufwirft, ist unreflektiert. Hinsichtlich der Frage der Kanzerogenität verwirren die Strukturähnlichkeit mit den zellwachstums- und mitosefördernden Herbiziden einerseits und möglichen zytostatischen Potenzen von Clofibrat (J. Gold, 1976) andererseits.

Bleibt die Frage nach den Synthesebedingungen. Die Patentschrift legt das technische Verfahren und die Reaktionsbedingungen nicht fest, die, wie man nach Seveso — auch dort wurde ein, wenn auch mehrfach chloriertes, Phenoxyessigsäurederivat hergestellt — begreifen mußte, von Laborbedingungen, -dimensionen und -präzision erheblich abweichen. Eben diese Bedingungen und Präzision entscheiden aber über die Produktionssicherheit und vor allem die Reinheit des Endprodukts (F. Vahrenholt, 1976). Theoretisch ist bei einem der Anlage in Seveso vergleichbaren „Eintopfverfahren“, wie es auch in der pharmazeutischen Industrie üblich ist (Ost-Rassow, 1965), die Entstehung der gleichen toxischen Nebenprodukte denkbar, die bei der Herbizidproduktion übrigens ohne weiteres in Kauf genommen werden. Wenn die Produktion von Clofibrat auch nicht nach x-tausend Tonnen pro Jahr zählt wie die Herbizidproduktion und die Clofibrat-Hersteller keinen Augenblick zögern werden, ihre pharmako-chemischen Produktionsverfahren abzugrenzen gegen die Herbizidherstellung, besteht trotz kleinerer Synthese-Ansätze doch das Risiko, daß bei einem noch immerhin nach Kilogramm zählenden Synthese-Ansatz bei einem nicht hinlänglich kontrollier- und steuerbaren Verfahren TCDD- und andere Verunreinigungen entstehen. TCDD z.B. ist verantwortlich für die Teratogenität von 2,4-D und 2,4,5-T, den Hauptvertretern der herbiziden Phenoxyessigsäuren (R. Roll, 1971 und 1973; AAAS-Report, 1971, A. Hay, 1979; u.a.m.). Immerhin erhält Clofibrat in einigen Staaten den Warnhinweis, das Präparat nicht während der Schwangerschaft einzunehmen (der sich allerdings auf die Substanz selbst beziehen könnte). TCDD entsteht auch durch Pyrolyse von Pentachlorphenol, das ebenfalls entstehen könnte und unlängst als potenter Entkoppler nachgewiesen wurde (R.H.-D. Götz et al., 1978).

4. Der Risikoaustausch

Während die vorstehenden Produktionsrisiken und der Streit um den wirklichen Metabolismus in absehbarer Zeit aufklärbar zu sein scheinen, ist bisher nicht abzusehen, wie und wann die molekulare Primärwirkung erforscht werden könnte.

Die hier vorgetragenen ungeklärten Risiken der Clofibrat-Behandlung beziehen sich vorwiegend auf Strukturverwandtschaften und Syntheserisiken und geben den Stand der toxikologischen Erfahrungen mit Clofibrat und Aryloxyallylverbindungen keineswegs vollständig wieder. Eine abschließende Beurteilung der Risiken unter Clofibrat ist auf ihrer Grundlage weder möglich noch beabsichtigt. Im Gegenteil wird ausdrücklich davon abgeraten, auf dieser Basis vorschnelle Spekulationen zu konstruieren: etwa im Sinne von „Clofibrat als Ergebnis der Herbizidforschung“ oder gar der Kriegsforschung. Es handelt sich hier vielmehr um den Versuch, den Forschungszusammenhang unter dem Einfluß unterschiedlicher Erkenntnisansätze und widerstreitender Interessen zu rekonstruieren. Daß dieser Forschungskontext offenbar nicht zum Anlaß genommen wurde, das Clofibrat-Wirkungsspektrum eindeutig gegen die anderweitigen Risiken abzugrenzen, irritiert. Zumindest sind der Literatur keine derartigen Arbeiten zu entnehmen. Möglicherweise kommen solche Studien bei der Anhörung des Bundesgesundheitsamtes noch zur Sprache; wobei dann allerdings zu fragen wäre, welche Überlegungen zu dem Entschluß führten, deren Ergebnisse nicht zu veröffentlichen.

4.1. Clofibrat steht im Spannungsfeld zwischen den Risiken, denen es vorbeugen soll, und den Risiken, die es selbst erzeugt. Dieser Sachverhalt stellt zwar nicht das Risikofaktorenmodell in Frage, dessen Erkenntniswert für die ätiologische *Forschung* trotz aller Einwände im Detail (s.o.) vorerst unbestritten ist. Er zwingt aber zu der Überlegung, ob dieses Forschungsmodell berechtigt zur Ableitung praktischer, „pharmakoprophylaktischer“ Schlußfolgerungen: wie z.B. der Empfehlung, ischämischen Herzkrankheiten durch Senkung erhöhter Lipidfraktionen vorzubeugen. Möglicherweise sind epidemiologische Korrelationen zwischen einzelnen Risikofaktoren und manifester Erkrankung ungeklärter, „multifaktorieller“ Genese nicht geeignet zur Entwicklung monofaktorieller Interventionsangebote, die nur einen von mehreren Risikofaktoren auszuschalten vorschlagen. Schon formal erscheint die Überführung theoretischer Modellvorstellungen in praktische Interventionsstrategien unzulässig. Darüberhinaus paraphrasiert aber die „pharmakoprophylaktische“ Ausschaltung eines von mehreren Risikofaktoren die therapeutische Dominanz der Arzneimittel im Bereich der Prävention und installiert damit den pharmakotherapeutischen Reduktionismus (S.v. Ingersleben, 1978) auch dort. Die Verkehrung oder Reduktion der Präventivmedizin auf pharma-

koprophylaktische Maßnahmen liefe auf den Dauergebrauch von Arzneimitteln der gesamten Bevölkerung ab einem bestimmten, „noch zu ermittelnden, risikoträchtigeren“ Alter hinaus.

4.2. Der Wert epidemiologischer Studien erweist sich überzeugend an den Ergebnissen der WHO-Studie, die überhaupt erst den wie auch immer gearteten Zusammenhang zwischen Clofibrat-Anwendung und Schädigung aufzeigte und damit ermöglichte, die Kenntnisse über Nebenwirkungen und Schädigungsmöglichkeiten einzuordnen und auf eine statistische Grundlage zu stellen. Andererseits ermöglichen derartige Studien aber nicht die Aufklärung der Kausalitäten, sondern geben lediglich Orientierungen, in welcher Richtung weiter zu forschen ist. Die WHO-Studie hat jedenfalls eindrucksvoll die Feststellung unterstrichen, daß „das klinisch-pharmakologische Studium eines neuen Arzneimittels zum Zeitpunkt seiner Registrierung (heute Zulassung, S.v.I.) oder bei Abschluß der Phase III oftmals noch nicht beendet (ist). In vielen Fällen kann ein wissenschaftlich fundiertes Urteil über die therapeutische Wirksamkeit und das therapeutische Risiko erst nach jahrelangen Studien an großen Patientenkollektiven gebildet werden. Solche Studien ebnen den Weg zur exakten Einordnung eines neuen Arzneimittels in den verfügbaren Arzneimittelschatz und zur vergleichenden Beurteilung des neuen mit älteren Arzneimitteln. Solche Arbeiten weisen den Weg zu rationaler Therapie in definierten Indikationsgebieten“ (H. Friebel, 1975).

Für die Arzneimittelinnovation nach den Prinzipien des pharmazeutischen Marketing leitet sich aus der Erfahrung mit Clofibrat die Notwendigkeit ab, daß neben der therapeutischen Bewährung von Arzneimitteln der institutionalisierten, interdisziplinären Beobachtung dieses Prozesses — wie sie das 2. Arzneimittelgesetz vorsieht — verstärkte Bedeutung zukommt.

4.3. Clofibrat ist Präzedenzfall und Nagelprobe des zweiten Arzneimittelgesetzes, das am 1. Januar 1978 in Kraft trat. Kann sich das Bundesgesundheitsamt durchsetzen mit seiner Entscheidung, die Zulassung clofibrathaltiger Medikamente aufgrund des unausgeräumten Verdachts unvertretbarer schädlicher Wirkungen, ist damit — entgegen verbreiteten Einschätzungen des 2. Arzneimittelgesetzes — ein wichtiges Instrument behördlicher Arzneimittelkontrolle durchgesetzt. Dennoch kann man keine Illusionen haben hinsichtlich der Suffizienz industrieller Alternativstrategien. Die Wirkung des Clofibrat-Rückrufs auf die Hersteller ist allerdings unverkennbar. Unter ihnen ist seither die Rede von behördlicher „Schutzhaft für Arzneimittel“.

Literaturverzeichnis

AAAS Report (American Association for the Advancement of Science), zit. n. An unanswered question: does defoliation in Vietnam cause birth defects?, JAMA 215, 554 (1971)

- Assmann, G., Zur Pathobiochemie der High Density-Lipoproteine, in: Lang, H., Rick, W., Róka, L. (Hg.), Aktuelle Probleme der Pathobiochemie, Berlin-Heidelberg-New York (Springer) 1978
- BGA-Pressedienst, Bundesgesundheitsamt verbietet clofibrathaltige Arzneimittel, 13/1978 vom 19.12.1978
- Bolt, W., Schölmerich, P., Präventivmedizinische Gesichtspunkte bei inneren Krankheiten, in: Gross, R., Schölmersch, P. (Hg.), Lehrbuch der Inneren Medizin, Stuttgart-New York 1977, 1185-1191
- Bridgman, J.F., Rosen, S.M., Thorp, J.M., Complications during clofibrate treatment of nephrotic syndrome hyperlipoproteinemia, *Lancet* 1972 II, 506-509
- Chakrabarti, R., Fearnley, G.R., Effects of clofibrate on fibrinolysis, platelet stickiness, plasma-bilirubin, and serum-cholesterol, *Lancet* 1968 II, 1007
- Committee of Principal Investigators, A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate, *Br. Heart J.* 40, 1069-1118 (1978)
- Czihak, G., Langer, H., Ziegler, H. (Hg.), Biologie, Berlin-Heidelberg-New York (Springer) 1976
- Dougherty, W.J., Coulston, F., Golberg, L., The Evaluation of the Teratogenic Effects of 2,4,5-Trichloroacetic Acid in the Rhesus Monkey, *Environ. Qualit. Safety* 5 (1976), 89-96
- Ehrhart, G., Ruschig, H., Arzneimittel. Entwicklung, Wirkung, Darstellung, Weinheim 1968
- Ehrhart, G., Ruschig, H. (Hg.), Arzneimittel. Entwicklung. Wirkung. Darstellung, Weinheim (V. Chemie) 1972², 5 Bde., Bd. 2, 424-437
- Fawcett, C.H., Osborne, D.J., Wain, R.L., Walker, R.D., Studies on Plant Growth-Regulating Substances. VI. Side Chain Structure in Relation to Growth-Regulating Activity in the Aryloxyalkylcarboxylic Acids, *Ann. Appl. Biol.* 40, 232-243 (1953)
- Frantz, I.D., The Rationale for Hypolipemic Therapy, in: Kritchevsky, D. (Hg.), Hypolipidemic Agents, Berlin-Heidelberg-New York 1975, S.409-415
- Friebel, H., Langzeitversuch und Langzeiterfahrung in der angewandten Therapie (Phase IV), in: Eickstedt, K.-W., Gross, F. (Hg.), Klinische Arzneimittelprüfung, Stuttgart (Fischer) 1975
- Galimberti, P., DeFranceschi, Synthesis of some α -derivatives of isobutyric acid, *Gazz. chim. it.* 77, 431-438 (1947)
- Garraway, J.L., Wain, R.L., The Design of Auxin-Type Herbicides, in: Ariens, E.J. (Hg.), Drug Design, Vol VII, New York-San Francisco-London (Academic Press) 1976, 131-153
- Gilman, H., Wilder, G.R., Some Substituted α -(Aryloxy)-isobutyric Acids and Amides, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 6644-6646 (1955)
- Gold, J., Enhancement by clofibrate of in vivo effectiveness of cytotoxic and other chemotherapy in Walker 256 carcinosarcoma, in: AACR Abstracts, 1976, 6
- Götz, R.D.-H., Schwarz, L.R., Greim, H., Toxicity of Pentachlorophenol and 2,4,6-Trichlorophenol in Isolated Rat Liver Cells, in: Boissier, J.R., Lechat, P., Fichelle, J. (Hg.), Advances in Pharmacology and Therapeutics, Oxford etc. (Pergamon) 1978
- Harman, J.B., The Flavonoids, London (Chapman and Hall) 1975
- Hay, A., Critics challenge data that led to 2,4,5-T ban, *Nature* 279, 3 (1979)
- Ingersleben, S.v., Die praktische Bedeutung des Wissenschaftsverständnisses der Pharmakologie, Dissertation FU Berlin 1978, 2. überarbeitete Fassung Berlin (Bundesgesundheitsamt) 1979 (im Druck).
- Ingersleben, S.v., Struktur-Wirkungs-Überlegungen zu Clofibrat, unveröffentl. Typoskript, Berlin 1979

- Ingersleben, S.v., Harmloses Clofibrat? *Ärztliche Praxis* 31, 2004 (1979)
- Knipping, W., Nach der Blitzaktion des BGA: Clofibrat-Studie wertlos, Rechenfehler und Pannen, *Medical Tribune* 14, 10 (1979)
- Koepfli, J.B., Thimann, D.S., Went, F.W., *J. Biol. Chem.* 122, 763 (1938)
- Kutter, E. (Hg.), *Arzneimittelenwicklung. Grundlagen - Strategien - Perspektiven*, Stuttgart 1978
- Lehninger, A., *Biochemie*, Weinheim-New York (Verlag Chemie) 1977²
- The Merck Index, Rahway (Merck) 1976⁹
- Miller, G.T., Miller, N.E., Plasma-High-Density-Lipoprotein Concentration and Development of Ischaemic Heart Disease, *Lancet* 1975 I, 16
- Oliver, M.F., Cholesterol, Coronaries, Clofibrate and Death, *N. Engl. J. Med.* 1360, 1978
- Ost-Rassow, *Lehrbuch der chemischen Technologie*, Leipzig (Barth) 1965²⁷
- Patentschrift Nr. 80986 des Kaiserlichen Patentamtes, Link, G., Verfahren zur Darstellung von Oxy-i-butyryl-Phenolen, vom 14.6.1894
- Patent Specification 860,303 des Patent Office, London, Pharmaceutical Compositions comprising α -Aryloxy-Aliphatic Carboxylic Acids and/or α -Arylimino-Aliphatic Carboxylic Acids their Esters and Salts vom 20.6.1958
- Renker, K., Ein Beitrag zur Frage des sozialen Faktors in der Medizin, in: *Z.ges.H.* 25, 48-53 (1979)
- Roll, R., Untersuchungen über die teratogene Wirkung von 2,4,5-T bei Mäusen, *Fd Cosmet. Toxicol.* 9, 671-676 (1971)
- Roll, R., Toxicological Evaluation of Special Organochlorated Compounds, *Environ. Qualit. Safety* 1 (1973), 117-124
- R.S., Lungenschäden durch vergiftetes Marihuana, *Ärztliche Praxis* 31, 1129 (1979)
- Seidel, D., Biochemie und Regulation des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels, in: Lang, H., Rick, W., Róka, L. (Hg.), *Aktuelle Probleme der Pathobiochemie*, Berlin-Heidelberg-New York 1978, 114-124
- Slade, R.E., Templeman, W.G., Sexton, W.A., Plant-Growth Substances as Selective Weed-Killers, *Nature* 155, 497-498 (1945)
- Smith, M.S., Wain, R.L., Wightman, F., Studies on Plant Growth-Regulating Substances. V. Steric Factors in Relation to Mode of Action of Certain Aryloxyalkylcarboxylic Acids, *Ann. Appl. Biol.* 39, 295-307 (1952)
- Schaefer, H., Blohmke, M., *Sozialmedizin. Einführung in die Ergebnisse und Probleme der Medizin-Soziologie und Sozialmedizin*, Stuttgart (Thieme) 1972
- Schönhofer, P.S., Pharmakodynamik der Rheumatherapie, in: *Ärztliche Praxis* 31, 1301 (1979)
- Spreafico, P.L., Frandoli, G., Turazza, G., Fibrinolysis and platelet aggregation in the course of treatment with a combination of p-chlorophenoxy-isobutyric acid derivatives in elderly arterosclerotics, *Arzneimittel-Forschung* 23, 236 (1973)
- Templeman, W.G., The Effect of Some Plant Growth Substances on Dry-matter Production of Plants, *Empire J. Exp. Agr.* 7, 76-88 (1939)
- Templeman, W.G., Marmoy, C.J., The Effect upon Growth of Plants of Watering Solutions of Plant Growth Substances and of Seed Dressings Containing these Materials, *Ann. Appl. Biol.* 27, 453-471 (1940)
- Unites States Patent Office, Methods for Reducing Cholesterol in the Blood, vom 26.7.1966
- Vahrenholt, F., Seveso. Informationen über eine Umweltkatastrophe, Berlin (Umweltbundesamt) 1976
- Wain, R.L., A New Approach To Selective Weed Control, *Ann. Appl. Biol.* 42, 151-157 (1955)

- Wain, R.L., Wightman, F., Studies on Plant Growth-Regulating Substances. VII. Growth-Promoting Activity in the Chloro-Phenoxyacetic Acids, *Ann. Appl. Biol.* 40, 244-249 (1953)
- Witiak, D.T., Feller, D.R., Stratford, E.S., Hackney, R.E., Nazareth, R., Wagner, G., Inhibitory Action of α -(4-Chlorophenoxy)- α -methylpropionic Acids Analogs on Cholesterol Biosynthesis and Lipolysis in Vitro, *J. Med. Chem.* 14, 754-757 (1971)

Aufgeführt sind nur die zitierten Arbeiten. Weitere Literatur beim Verfasser.

Udo Schagen

Novellierung der AO statt Studienreform

Die derzeitige Diskussion um die Inhalte ärztlicher Ausbildung und die Approbationsordnung für Ärzte (AO) muß vor dem Hintergrund der einheitlich prognostizierten Steigerung der Ärztezahlen von derzeit ca. 130 000 (*Gebb*) auf ca. 250 000 im Jahre 2000 gesehen werden (*Brenner* und *Schwartz, Beske* und *Rüschmann, WIdO*). Trotz lautstark geäußerter Befürchtungen aller Ärzteverbände denken SPD- und neuerdings auch CSU-Politiker gleichwohl nicht an eine Senkung der Studienanfängerzahlen (s. Staatssekretär Wolters, FAZ v. 23.2.79, und F.J. Strauß auf dem letzten Deutschen Ärztetag), aber auch nicht an eine den hohen Studentenzahlen entsprechende Ausstattung der Hochschulen.

Alle Reformvorschläge haben bei einheitlicher Diagnose von nicht mehr hinnehmbaren Ausbildungsbedingungen an der Hochschule nun eines gemeinsam: allein durch Veränderung der Gesetzestexte soll eine Studienreform stattfinden. Ob und wie dadurch die Bedingungen der Ausbildung selbst an den Fakultäten und Fachbereichen der Hochschulen verändert werden sollen oder welche Forderungen hier durchgesetzt werden müssen, wird derzeit kaum diskutiert.

Kritik an der gegenwärtigen Ausbildung und die Vorschläge von Parteien und Verbänden.

Die Front der Gegner der gültigen Ausbildungsordnung für Ärzte wird immer größer. Nachdem sie, bzw. richtiger ihre Verwirklichung an den Hochschulen, zunächst im wesentlichen von Studenten, dann auch von Hochschullehrern aufs Korn genommen wurde, haben sich im letzten Jahr und insbesondere in den letzten Monaten sämtliche Ärzteverbände, die ÖTV als die im DGB zuständige Gewerkschaft und mehr und mehr auch über die Medien weite Kreise der Öffentlichkeit mit der derzeitigen Ausbildungswirklichkeit der Ärzte an den Hochschulen auseinandergesetzt. 'Der Spiegel' meint am 24.7.78: „Die Bonner Studienreform