

Kerstin Breithaupt-Grögler
 Doris Heger-Mahn
 Christine Klipping
 Raunhild Butzer
 Ingrid Duijkers
 Daniela Geyer
 Robert Hermann
 Christian Hinze
 Marianne Mahler
 Monika Seibert-Grafe
 Knut Westermann

Klinische Arzneimittelprüfung an Frauen

Überlegungen zum Thema
 Schwangerschaftsverhütung

Ausgehend von einer Initiative der Food and Drug Administration in den USA (1, 2), die seit 1993 in einer Richtlinie den Einfluß von Frauen in klinische Prüfungen ausdrücklich fordert, wird in letzter Zeit auch in Europa vermehrt über dieses Thema diskutiert. Hierbei handelt es sich nicht nur um Prüfungen, die auch bisher schon an Frauen durchgeführt wurden, wie zum Beispiel Prüfungen weiblicher Hormonpräparate an fertilen Frauen oder spezifische Untersuchungen an postmenopausalen Frauen oder Patientinnen, sondern grundsätzlich um Prüfungen mit allen Entwicklungssubstanzen.

Physiologische Unterschiede zwischen Frauen und Männern bezüglich Arzneimittelmetabolismus und Pharmakokinetik, pharmakodynamische Unterschiede auch in Abhängigkeit vom Zyklus sowie das völlige Fehlen von Ergebnissen aus Phase I an Probandinnen für die Verabreichung von Substanzen in Phase II an Patientinnen waren der Hintergrund für Überlegungen, auch in Phase-I-Studien Frauen einzubeziehen (3, 4, 5).

Zumindest könnten sich vor Beginn der Phase II vergleichende Untersuchungen als sinnvoll erweisen, aus denen hervorgeht, ob die an Männern gewonnenen Erkenntnisse auf Frauen unmittelbar übertragbar erscheinen. Denkbar wäre auch, für neuentwickelte Substanzen Interaktionsprüfungen mit hormonellen Antikonzeptiva und anderen überwiegend von Frauen eingenommenen Medikamenten zu befürworten.

Da in der früheren Entwicklungsphase einer Substanz reproduktionstoxikologische Untersuchungen in der Regel noch nicht abgeschlossen sind, ist eine „conditio sine qua non“ zur Durchführung von Prüfungen an fertilen Frauen die Einhaltung eines sicheren Konzeptionsschutzes.

Das potentielle Risiko einer Fruchtschädigung aufgrund mutierter Spermien ist grundsätzlich jedoch ebenso wenig auszuschließen. Auch männliche Probanden sollten aus dem selben Grund während und für einen bestimmten Zeitraum nach einer klinischen Prüfung mit einer neuen Entwicklungssubstanz auf einen adäquaten Konzeptionsschutz achten.

Das potentielle Risiko einer Fruchtschädigung aufgrund mutierter Spermien ist grundsätzlich jedoch ebenso wenig auszuschließen. Auch männliche Probanden sollten aus dem selben Grund während und für einen bestimmten Zeitraum nach einer klinischen Prüfung mit einer neuen Entwicklungssubstanz auf einen adäquaten Konzeptionsschutz achten.

Probandinnen

Vor Beginn einer Arzneimittelprüfung, die Frauen einschließt, sollte zunächst geklärt werden, warum eine Substanz an Frauen geprüft werden soll und welches Kollektiv von Teilnehmerinnen für die Untersuchung geeignet erscheint. Für allgemeine klinische Prüfungen werden in der Regel Frauen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren herangezogen. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollten in Phase-I-Prüfungen nicht mehr eingeschlossen werden, da bereits unregelmäßige Zyklen mit schwankenden Stoffwechsellagen vorliegen könnten.

Auch ist bei Frauen im Alter über 35 Jahren zu beachten, daß eine hormonelle Antikonzeption nicht mehr eingesetzt werden sollte. Postpartum sollten Frauen frühestens im Anschluß an zwei regelmäßige Zyklen nach Beendigung der Stillperi-

ode wieder in klinische Prüfungen einbezogen werden.

Frauen mit akutem Kinderwunsch sollten grundsätzlich nicht an einer Arzneimittelprüfung teilnehmen.

Aufklärung

Probandinnen müssen als Teil der Voruntersuchung für eine klinische Prüfung zu ihrer gynäkologischen Anamnese (Menarche, Zyklus, letzte Menstruation, Schwangerschaften, Geburten und anderes) und der Art der eingesetzten Verhütung befragt werden.

Die allgemeine Aufklärung über die Studie muß immer auch eine Aufklärung zum erforderlichen Konzeptionsschutz (6) sowie zum Risiko einer eventuellen teratogenen Schädigung durch die zu prüfende Substanz beinhalten.

Gemeinsam mit der Probandin muß im ärztlichen Gespräch ein individuell gangbarer Weg gefunden werden, der das Auftreten von Versagern beim Konzeptionsschutz möglichst gering hält. Es muß besprochen werden, wie im Fall des Eintretens einer Schwangerschaft verfahren werden sollte und wie die Probandin dazu steht. Hierzu muß der/die über die Studie aufklärende Arzt/Ärztin selbst über ausreichende und sachgerechte Informationen und Fachkenntnisse verfügen. Es erscheint empfehlenswert, bei Bedarf auch den Kontakt zu einem Gynäkologen und/oder Organisationen der Familienplanung und Verhütungsberatung, wie zum Beispiel Pro Familia, herzustellen.

Antikonzeptiva

Eine hormonelle Antikonzeption (pearl index [Anzahl eingetretener Schwangerschaften in 100 sogenannten Frauenanwendungsjahren; je niedriger, desto sicherer die Methode]: 0,03 bis 4,3 je nach Präparateart [7]) kann in einer klinischen Prüfung nicht immer als sichere antikonzeptive Maßnahme gelten, da die Pille durch die Einnahme der Prüfmedikation einem veränderten Metabolismus unterliegen kann. Die Einnahme von Hormonen muß in jedem Fall als Begleitmedikation angesehen werden, und es ist zu prüfen, inwieweit es sich somit um eine Interaktionsprüfung zweier Pharmaka handelt. Ob die Einnahme der Pille zur Kontrazeption geeignet ist oder nicht, muß von der Art der Studie abhängig gemacht werden. Sollen hormonelle Antikonzeptiva nicht weiter eingenommen werden, so muß die Hormongabe mindestens zwei bis drei Zyklen vor Beginn der Prüfung beendet werden, um wieder Ausgangsstoffwechselbedingungen zu erreichen. In dieser Zeit muß für eine andere Art der Verhütung Sorge getragen werden.

Als Mittel der Wahl zum Konzeptionsschutz in einer klinischen Prüfung, während einer möglicherweise vorangehenden Auswaschphase hormoneller Kontrazeptiva sowie für eine bestimmte Zeit nach Ende der Prüfung können das Intrauterinpressar (IUD, Spirale; pearl index: 0,5 bis 5) und andere mechanische Mittel, das heißt Kondome (pearl index: 7 bis 14) oder Diaphragma plus spermizide Creme (pearl index: 2 bis 25) gelten.

Bei Frauen, die bislang eine Spirale verwenden, ist zu prüfen, ob diese Hormone abgibt. Auch die Abgabe von Kupfer kann für manche klinischen Prüfungen von Relevanz sein, so daß die Spirale unter Umständen als Ausschlußkriterium für eine Studienteilnahme gelten muß. Auch wenn die Spirale als Verhütungsmittel während der klinischen Prüfung ausreichend erscheint, kann die zusätzliche Verwendung von Kondomen die Sicherheit der Studiendurchführung in bezug auf den Konzeptionsschutz erhöhen. Die Probandinnen sollten genauso intensiv über die Notwendig-

keit der Vermeidung einer Schwangerschaft aufgeklärt werden wie diejenigen Frauen, die ein weniger sicheres mechanisches Verhütungsmittel mit höherem pearl index verwenden.

Bei der Verwendung von Kondomen kann eine generelle, zusätzliche Anwendung spermizider Mittel nicht empfohlen werden. Spermizide Mittel können zur Allergisierung führen, von einer systemischen Aufnahme dieser Substanzen muß im allgemeinen aber nicht ausgegangen werden. Mit den Probandinnen ist zu besprechen, ob sie die Verwendung von Kondomen für sich und ihren Partner als akzeptabel empfinden und ob sie in deren Gebrauch erfahren sind. Die zusätzliche Messung der Basaltemperatur kann bei Frauen, die hierin geübt sind, den pearl index aller mechanischen Kontrazeptiva weiter verbessern, als alleinige Methode ist sie sicher nicht geeignet.

Als Erinnerung an das sichere Einhalten einer Antikonzeption sollte die Probandin bei jeder Visite befragt werden, welchen Konzeptionsschutz sie verwendet, ob sie die gegebenen Empfehlungen beachtet hat, ob es Verhütungsspannen oder andere Probleme gab. Die Befragung sollte Bestandteil des Prüfplans sein und – wie zum Beispiel das Einhalten von Nahrungs-, Alkohol- und Nikotinkarenz – im Prüfbogen dokumentiert werden. Die Kosten für Kontrazeptiva, die eigens für die Teilnahme an der klinischen Prüfung verwendet werden, sollten vom Auftraggeber übernommen werden.

Schwangerschaftstest

Schwangerschaftstests im Urin (Nachweisgrenze ≈ 50 mIE/ml Urin, das heißt, bereits sieben bis zwölf Tage nach der Empfängnis positiv [8]) sollten in jedem Fall bei der Voruntersuchung, also etwa zwei bis drei Wochen vor Beginn der Prüfung, und vor der ersten Gabe der Prüfmedikation durchgeführt werden. Bei einer Prüfung mit Einzelgaben (individuelles Cross-over Design) sollte der Schwangerschaftstest vor jeder weiteren Gabe erneut erfolgen, bei Langzeitgaben muß er in sinnvollen Zeitabständen, das heißt etwa alle zwei bis vier Wochen, wiederholt

werden. Bei der Abschlußuntersuchung, etwa zwei bis drei Wochen nach der letzten Gabe der Prüfmedikation, sollten der Schwangerschaftstest wiederholt und die Probandinnen danach befragt werden, ob zwischenzeitlich eine Menstruation eingetreten ist. Ist zwischen letzter Einnahme der Prüfmedikation und Abschlußuntersuchung noch keine Menstruation eingetreten, so sollte der Schwangerschaftstest nochmals wiederholt werden.

Konzeptionsschutz hat versagt

Interzeption

Als wichtigste Maßnahme beim Versagen des Konzeptionsschutzes sind die Möglichkeiten der Interzeption mit der Probandin zu besprechen und für deren praktische Durchführbarkeit Sorge zu tragen. Beim Verdacht, daß eine Konzeption erfolgt sein könnte, kann mit der Gabe von Hormonen (sogenannte Pille danach, innerhalb von 12 bis maximal 48 Stunden) oder der Einlage eines IUD (innerhalb von drei bis vier Tagen) eine Nidation der befruchteten Eizelle verhindert werden. Hierzu ist eine tägliche Erreichbarkeit des Prüfarztes nötig. Die Hormonpräparate sollten im Studienzentrum verfügbar und der Kontakt zu einer örtlichen gynäkologischen Abteilung vorbereitet sein. Es muß vor Eintritt des Bedarfsfalls sichergestellt sein, daß dieser Weg organisatorisch gut funktioniert. In aller Regel wird die weitere Studienteilnahme durch eine Interzeption beendet.

Schwangerschaftsabbruch

Trotz aller Vorsichtsmaßnahmen zur Verhütung einer Schwangerschaft während einer klinischen Arzneimittelprüfung wird man nicht umhin können, sich mit dem Thema Schwangerschaftsabbruch – auch in versicherungsrechtlicher Hinsicht – auseinanderzusetzen. Dies muß generell vor Prüfungsbeginn geschehen, und die hierzu getroffenen Überlegungen sind in der Probandeninformationsschrift niederzulegen. Die Frage der

Kostenübernahme für einen solchermaßen erforderlich werdenden Eingriff sollte ebenfalls zu Beginn einer Prüfung überdacht werden.

Grundsätzlich sind mehrere Möglichkeiten denkbar:

① Beim Eintreten einer Schwangerschaft unter Prüfmedikation (wobei eine zeitgleiche Exposition mit dem Prüfpräparat beziehungsweise seinen Metaboliten unbedingt erforderlich ist) muß eine Schwangerschaftsunterbrechung empfohlen werden, weil ein teratogenes Risiko besteht.

► Falls die Probandin dieser Empfehlung entsprechen möchte, sollte durch den Prüfarzt eine medizinische Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch ausgesprochen werden (auch die derzeitige Gesetzeslage sieht eine medizinische Indikation vor; das Durchlaufen des Beratungsverfahrens ist beim Vorliegen medizinischer Gründe für eine Abruption graviditatis nicht erforderlich).

► Falls die Probandin der Empfehlung nicht nachkommen will, sollte der Prüfarzt sich schriftlich bestätigen lassen, daß er über die Risiken der Fortsetzung der Schwangerschaft und einer eventuellen Schädigung des Kindes aufgeklärt hat. Dieses ist für eine mögliche haftungsrechtliche Situation im Fall eines tatsächlich geschädigten Kindes wichtig. Darüber hinaus ist dafür Sorge zu tragen, daß die Probandin eine entsprechend kompetente Schwangerschaftsbetreuung erhält.

② Es besteht keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch, weil kein teratogenes Risiko besteht, zum Beispiel bei Plazebogabe.

③ Schwieriger ist es in den Fällen, eine sachgerechte Empfehlung zu geben, in denen das Risiko weder eindeutig bejaht noch eindeutig verneint werden kann, was in der Mehrzahl der Fälle vorkommen dürfte. Hierbei sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen, die eine Entscheidungsfindung beeinflussen können:

► Pharmakokinetische Eigenschaften des Stoffes (zum Beispiel Überwindung der Plazentaschranke);

► die Expositionszeit und -dauer (zum Beispiel Exposition in einem sehr frühen Schwangerschaftsstadium,

wo eine Schädigung die Schwangerschaft in ihrer Entstehung bereits beenden würde = „Alles- oder Nichts-Gesetz“; Exposition während der vulnerablen Organogenese; Einmalgaben oder Mehrfachwendungen);

► die Struktur der Prüfsubstanz und vergleichbare Erkenntnisse dazu mit ähnlich strukturierten Stoffen.

Eine Entscheidung, wie im Einzelfall zu verfahren ist, wird letztlich immer individuell getroffen werden müssen.

Schlußfolgerung

Die Frage des Konzeptionsschutzes ist in jeder klinischen Prüfung an Frauen im konzeptionsfähigen Alter – auch bei Einmalgaben, bei nur topischer Aufbringung der Substanz oder abgeschlossenen, negativen Teratogenitätsprüfungen – zu berücksichtigen. Die für die jeweilige Studie angemessenen und geeigneten Maßnahmen zum Konzeptionsschutz sind im Prüfplan und der Probandeneinverständniserklärung festzuhalten. Schwierigkeiten entstehen dort, wo der Konzeptionsschutz nicht berücksichtigt wurde, er versagt hat oder das Versagen zu spät erkannt wurde.

Die Risikoabschätzung für das eventuelle Auftreten teratogener Schädigungen und die Indikation eines Schwangerschaftsabbruches sind vor Beginn einer klinischen Prüfung sach- und fachgerecht zu diskutieren und ebenfalls im Prüfplan und der Einverständniserklärung schriftlich niederzulegen. Im Einzelfall kann es schwierig sein, hier zu einer angemessenen Verfahrensweise zu kommen, die sowohl dem Recht der Probandin auf Sicherheit und Selbstbestimmung als auch den zur Prüfsubstanz vorliegenden Erkenntnissen sowie den haftungsrechtlichen und juristischen Aspekten gerecht wird.

Frauen, die einen aktuellen Kinderwunsch haben, sollten nicht in klinische Prüfungen einbezogen werden. Frauen, die an einer klinischen Prüfung teilnehmen und unter der aktiven Prüfmedikation schwanger werden, sollten, wenn das Risiko einer teratogenen Schädigung nicht auszuschließen ist, eine medizinische Indikation zum Abbruch der Schwanger-

schaft beanspruchen können. Der betroffenen Frau sollte bei einer Entscheidung für die Schwangerschaft, unabhängig von den juristischen und haftungsrechtlichen Belangen, soweit möglich und erforderlich medizinische Hilfestellung geleistet werden.

Die aufgezeigten Punkte, die in klinischen Arzneimittelprüfungen mit Frauen zu berücksichtigen sind, sollten nicht länger dazu führen, fertile Frauen von allgemeinen Arzneimittelprüfungen auch mit Entwicklungssubstanzen auszuschließen. Bei sorgfältiger und verantwortungsvoller Planung der Prüfung und umfassender Aufklärung der Probandin ist die Teilnahme von Frauen an klinischen Prüfungen in vielen Fällen nicht nur sinnvoll, sondern könnte auch selbstverständlich werden.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 1997; 94: A-991-993
[Heft 15]

Literatur

1. FDA Department of Health and Human Services. Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs. Federal Register 1993; 58 (139): 39406-39416.
2. Merkatz RB, Temple R, Sobel S et al.: Women in clinical trials of new drugs. A change in food and drug administration policy. N Engl J Med 1993; 329: 292-296.
3. Angell M: Caring for women's health – what is the problem? Editorial, N Engl J Med 1993; 329: 271-272.
4. ACCP Task Force on Women's Health and Research Issues. Women as research subjects. Pharmacotherapy 1993; 13: 534-542.
5. Schmucker DL, Vesell ES: Underrepresentation of women in clinical drug trials. Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 11-15.
6. Arbeitsgruppe „Teilnehmer in klinischen Prüfungen“ der Arbeitsgemeinschaft angewandte Humanpharmakologie e.V. Klinische Arzneimittelprüfung und Empfängnisverhütung – eine Informationsschrift für Probandinnen. Schriftenreihe der AGAH, Berlin 1996.
7. Leidenberger FA: Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Springer Verlag, 1992.
8. Struve J: Klinischer Einsatz der hCG-Bestimmung – ein Überblick. Labormedizin 1990; 13: 609-620.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Kerstin Breithaupt-Grögler
AG „Teilnehmer in klinischen Prüfungen“ in der
Arbeitsgemeinschaft angewandte
Humanpharmakologie
(AGAH e. V.), Berlin
Fachärztin für Klinische
Pharmakologie
Wildenbruchstraße 41
60431 Frankfurt