

Arzneimittelforschung

Erstanwendung am Menschen in der Phase I

Bevor eine Substanz als Arzneimittel zugelassen wird, müssen ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit am Menschen nachgewiesen sein. Dies erfolgt in systematischen Untersuchungen in klinischen Arzneimittelprüfungen der Phasen I–III. Von besonderer Bedeutung ist hier die erste Anwendung einer Substanz am Menschen in der Phase I. Sie basiert allein auf den Ergebnissen der präklinischen Forschung und bildet selbst Entscheidungsgrundlage für weitere klinische Prüfungen der Phasen I–III.

Erstanwendungsstudien dienen der ersten Einschätzung von Sicherheit und Verträglichkeit einer neuen Substanz. Ein weiteres Ziel ist die Charakterisierung des pharmakokinetischen Verhaltens der Substanz im menschlichen Körper, wobei Fragen zur Absorption, Bioverfügbarkeit, Distribution, Metabolisierung und Elimination sowie zur Dosislinearität des Wirkstoffs bearbeitet werden. Von besonderem Interesse ist dabei die Bestimmung der systemischen Exposition sowie ihrer inter- und intraindividuellen Variabilität. All diese Untersuchungen werden zunächst in Studien mit einmaliger Verabreichung, dann in solchen mit mehrmaliger Verabreichung aufsteigender Dosen durchgeführt. In der späteren Phase I werden auch die Einflüsse von Geschlecht, Alter, Rasse, Nahrungsaufnahme, gleichzeitig eingenommenen anderen Arzneimitteln, genetischen Polymorphismen und Organschäden (z. B. Leber- und Niereninsuffizienz) auf die Pharmakokinetik untersucht [1].

Soweit am verwendeten Kollektiv erfassbar, werden auch erste Daten zur Phar-

makodynamik erhoben. Im Vordergrund stehen die Aufstellung von Dosis- und Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen, die Bestimmung des ungefähren Dosisbereichs, der klinisch effektiv sein könnte, und die Messung der Wirkdauer. Validierte Surrogatparameter können dabei helfen, das pharmakologische Prinzip im Menschen schon in Phase I zu verifizieren [1, 2]. Bei Surrogatparametern handelt es sich um reproduzierbar und möglichst nicht invasiv messbare Parameter, die sensitiv und spezifisch für die Erkrankung der Zielindikation sind [1].

Der vorliegende Artikel befasst sich mit den Besonderheiten von Erstanwendungsstudien in der frühen Phase I. Kurz dargestellt werden die Entscheidungs- und Kontrollprozesse vor sowie die Voraussetzungen und gesetzlichen Besonderheiten für die Durchführung einer Erstanwendung. Die Auswahl der galenischen Formulierung bzw. Applikationsform einer neuen Substanz, die Wahl des Studienkollektivs und die Risiken für die Studienteilnehmer sind ebenfalls Gegenstand des Beitrages. Schwerpunktmäßig werden Erstdosisbestimmung, Dosissteigerungsschemata und Typen von Erstanwendungsstudien behandelt.

Entscheidungs- und Kontrollprozesse vor der Erstanwendung

Vor Beginn einer Erstanwendungsstudie finden mehrere Entscheidungs- und Kontrollprozesse statt: Nach toxikologischer Freigabe einer neuen Substanz erfolgt ei-

ne weitere Entscheidung darüber, ob sie als Prüfpräparat am Menschen in Frage kommt. An dieser Diskussion sind neben Klinischen Pharmakologen Fachvertreter der präklinischen Toxikologie, Pharmakologie, Sicherheitspharmakologie und Pharmakokinetik sowie Vertreter der klinischen Produktentwicklung und des Marketings beteiligt. Nur wenn die Nutzen-Risiko-Abwägung für die neue Substanz positiv ausfällt, wird sie für die klinische Prüfung freigegeben. Nach Ausarbeitung eines Studienplans für die Erstanwendung erfolgt eine weitere Nutzen-Risiko-Abwägung für das spezielle Prüfvorhaben unter Leitung der Klinischen Pharmakologie und optional Vertretern der klinischen Produktentwicklung, Arzneimittelsicherheit und anderer präklinischer Disziplinen [2, 3]. Erstanwendungen finden in der Regel in geeigneten Einrichtungen der Hersteller neuer Substanzen oder in von ihnen beauftragten Auftragsforschungsinstituten statt.

Voraussetzungen

Vor der Erstanwendung am Menschen müssen die physikalischen, chemischen und pharmazeutischen Eigenschaften einer neuen Substanz genau charakterisiert sein. Außerdem muss ihr pharmakokinetisches Verhalten in mindestens 2 Tierspezies untersucht und das pharmakologische Wirkprofil anhand von In-vitro- und In-vivo-Labortests genau beschrieben sein. Konzentrations- und Dosis-Wirkungs-Beziehungen müssen in pharmakologischen

Tabelle 1

Vor einer Erstanwendung am Menschen erforderliche präklinische Sicherheitsstudien [5, 6]

Präklinische Sicherheitsstudien	Bemerkungen
1. Sicherheitspharmakologische Studien	Beurteilung der Effekte einer Prüfsubstanz auf die Vitalfunktionen, also auf das kardiovaskuläre, respiratorische und zentralnervöse System
2. Studien zur akuten Toxizität nach einmaliger Verabreichung	Studien an 2 verschiedenen Säugetierspezies
3. Toxizitätsstudien nach mehrmaliger Verabreichung	Studien an einem Nage- und einem Nicht-Nagetier, Dauer der Substanzexposition abhängig von der Dauer der geplanten klinischen Prüfung (s. auch Tabelle 2)
4. Lokale Verträglichkeitsstudien	Anwendung des für die klinische Studie geplanten Applikationsweges
5. In-vitro-Genotoxizitätstests	Studien zu Genmutationen und chromosomalen Schäden
6. Kanzerogenitätstests	Studien nur unter bestimmten Voraussetzungen
7. Reproduktionstoxikologische Studien	Nehmen nur Männer an der klinischen Prüfung teil, genügt die Beurteilung der männlichen Reproduktionsorgane im Rahmen von Toxizitätsstudien mit mehrmaliger Verabreichung. Bei Einschluss gebärfähiger Frauen, die akzeptierte Methoden der Kontrazeption anwenden, müssen spezielle Studien zur embryofetalen Entwicklung vorliegen.

Tabelle 2

Minimale Dauer der Toxizitätsstudien mit mehrmaliger Verabreichung an Nagetieren und Nicht-Nagetieren in Abhängigkeit von der Dauer der geplanten klinischen Prüfung [5, 6]

Dauer der klinischen Prüfung Phase I und II	Minimale Dauer der Toxizitätsstudien mit mehrmaliger Verabreichung	
	Nagetier	Nicht-Nagetier
Einmalige Verabreichung	2 Wochen	2 Wochen
Bis zu 2 Wochen	2 Wochen	2 Wochen
Bis zu 1 Monat	1 Monat	1 Monat
Bis zu 3 Monaten	3 Monate	3 Monate
Bis zu 6 Monaten	6 Monate	6 Monate
>6 Monate	6 Monate	6 Monate [5] bzw. 9 Monate [6] ^a

^a Gemäß dem Entwurf der 3. Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen [5] beträgt in Deutschland die Mindestdauer 6 Monate, auf europäischer und internationaler Ebene [6] ist eine Dauer von mindestens 9 Monaten erforderlich.

und toxikologischen Untersuchungen aufgestellt worden sein. Dazu muss eine spezifische Methode zur Bestimmung der Substanz und ihrer Metaboliten in Körperflüssigkeiten vorliegen [1, 4, 5].

Weiterhin ist vor Beginn der Phase I eine Reihe von präklinischen Sicherheitsstudien durchzuführen. Sie dienen der Einschätzung des Risikos bei der Erstanwen-

dung am Menschen. Im Wesentlichen sollen potenzielle unerwünschte Wirkungen bzw. toxische Effekte charakterisiert und geeignete Parameter für ihre klinische Überwachung identifiziert werden. Die „International Conference on Harmonisation“ hat Richtlinien zu den erforderlichen präklinischen Sicherheitsstudien aufgestellt [5, 6] (■ **Tabelle 1, 2**).

Besonderheiten in der Gesetzgebung für die Durchführung von Phase-I-Prüfungen in Deutschland

Klinische Prüfungen, die innerhalb eines Phase-I-Entwicklungsprogramms auf bereits positiv bewerteten und genehmigten klinischen Prüfungen aufbauen, nehmen in der Gesetzgebung eine Sonderstellung ein. Gemäß GCP-Verordnung, gültig seit dem 9.8.2004, müssen in diesen Fällen sowohl die zuständige Ethikkommission als auch die zuständige Bundesoberbehörde die Anträge auf zustimmende Bewertung bzw. Genehmigung innerhalb von 14 Tagen bearbeiten [7]. Diese Fristverkürzungen gelten allerdings nicht bei klinischen Prüfungen von Gentransfer-Arzneimitteln, somatischen oder xenogenen Zelltherapeutika sowie Arzneimitteln, die aus einem oder mehreren gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten.

Auswahl des Kollektivs

Üblicherweise finden Arzneimittelprüfungen der frühen Phase I an freiwilligen, gesunden männlichen Probanden zwischen 18 und 45 Jahren statt. Patienten der Zielindikation werden dagegen in Erstanwendungsstudien in der Regel noch nicht eingesetzt: Einerseits können die rigiden Studienbedingungen eine starke Belastung für sie darstellen, andererseits ist der medizinische Nutzen für sie fraglich, z. B. weil die Dosis nicht individuell angepasst werden kann. Nur in Ausnahmefällen werden Patienten schon in der Phase I eingesetzt, so z. B. wenn es sich um die Prüfung von sehr toxischen Substanzen wie Zytostatika handelt, die gesunden Probanden aus ethischen Gründen nicht zugemutet werden können. Im Vergleich zu Patienten stellen junge, gesunde Probanden ein relativ homogenes Kollektiv dar. In diesem sind die Reaktionen auf die Prüfsubstanz uniformer und werden nicht durch Krankheitsexazerbationen, Multimorbidität oder Interaktionen mit Begleitmedikamenten verändert [2, 8].

Im Vergleich zu Männern sind Frauen in klinischen Prüfungen unterrepräsentiert [9]. Dies trifft besonders auf Phase-I- und frühe Phase-II-Studien zu, von denen ge-

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsf - Gesundheitsschutz 2005 · 48:438–444
DOI 10.1007/s00103-005-1024-7
© Springer Medizin Verlag 2005

B. Miletzki · C. H. Gleiter

Arzneimittelforschung. Erstanwendung am Menschen in der Phase I

Zusammenfassung

In der Arzneimittelforschung nimmt die Phase I der klinischen Prüfung eine besondere Stellung ein. In ihr wird ein neuer chemischer Wirkstoff zum ersten Mal am Menschen, in der Regel an jungen, gesunden, freiwilligen Probanden, angewendet. Untersucht werden die Sicherheit und Verträglichkeit sowie das pharmakokinetische und – soweit möglich – das pharmakodynamische Verhalten einer neuen Substanz im menschlichen Körper, zunächst nach Einmal- dann nach Mehrfachgabe. Der Einfluss von Alter, Geschlecht, Rasse, Arzneimittelinteraktionen, Nahrungsaufnahme und Organschäden wird meist in Studien der späteren Phase I untersucht. Dieser Artikel befasst sich vor allem mit den Besonderheiten von Erstanwendungsstudien in der frühen Phase I. Beschrieben werden die Entscheidungs- und Kontrollprozesse vor sowie die Voraussetzungen und gesetzli-

chen Besonderheiten für die Durchführung einer Erstanwendung. Des Weiteren wird auf die Wahl der galenischen Formulierung und Applikationsform, auf die Art des Studienkollektivs und auf die Risiken bei einer Studienteilnahme eingegangen. Neben den verschiedenen Dosissteigerungsschemata, die der Ermittlung der maximal tolerablen Dosis dienen, und den gebräuchlichen Studientypen bei der Erstanwendung, liegt der Schwerpunkt des Artikels auf der Zusammenfassung der Literatur zur Erstdosisbestimmung, für die bisher noch keine standardisierte Vorgehensweise und keine geschlossene Darstellung der Methodenvielfalt existiert.

Schlüsselwörter

Neuer chemischer Wirkstoff · Phase I · Erstanwendung · Dosissteigerung · Maximal tolerierte Dosis

Drug research. First into human in phase I

Abstract

Phase I clinical trials are of particular importance in drug research. In this phase, a new chemical entity is applied for the first time to humans, normally to young healthy volunteers. The primary aims are safety and tolerability, the pharmacokinetic, and as far as possible the pharmacodynamic behaviour of the new substance in the human body. The effects of age, gender, race, drug interactions, food intake and organ damage are examined in studies of later phase I. This article deals mainly with "first into human" studies during early phase I. We describe the processes before, as well as the technical, medical and regulatory requirements dur-

ing, the conduct of a "first into human" trial. Furthermore, the choice of galenic formulation, route of application, and study population, and the risks at trial participation are addressed. In addition to different dose escalating schemes, which serve for the identification of the maximum tolerated dose, and other common study designs for "first into human" trials, this article reviews the literature on the determination of the first dose.

Keywords

New molecular entity · Phase I · First into human · Dose escalation · Maximum tolerated dose

sunde fertile Frauen wegen des Risikos teratogener Schäden zeitweise sogar ganz ausgeschlossen wurden [10]. Inzwischen wird ihre Einbeziehung auch in frühe Phasen der Arzneimittelentwicklung gefordert. Das teratogene Risiko kann durch die Entwicklung geeigneter Prüfpläne und die Anwendung verlässlicher Kontrazeptiva minimiert werden. Frühzeitig gewonnene Erkenntnisse über geschlechtsspezifische Unterschiede können so in die Planung späterer Phase-II- und -III-Prüfungen einfließen und erheblich zur Optimierung der Arzneimittelanwendung bei Frauen beitragen [10].

Gegenstand von Phase-I-Studien mit Frauen sind in der Regel Untersuchungen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im pharmakokinetischen und -dynamischen Profil einer neuen Substanz sowie zu deren Effekten auf körpereigene Hormone oder Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva [11].

Ein weiterer Sonderfall sind Phase-I-Prüfungen an Kindern. Auf internationaler bzw. europäischer Ebene besteht Konsens darüber, dass die Erstanwendung an Kindern bei Substanzen gegen Erkrankungen durchgeführt werden muss, die überwiegend oder ausschließlich bei Kindern vorkommen und deren Anwendung bei Erwachsenen wenig nützliche Information bringen oder diese einem unangemessenen Risiko aussetzen würde [12, 13]. Auf klinische Studien an Kindern geht auch die am 6.8.2004 in Kraft getretene 12. Änderung des deutschen Arzneimittelgesetzes [14] ein.

Galenische Formulierung und Applikationsform

Selbst wenn die vorgesehene Handelsform ausschließlich nicht-parenteral verabreicht werden wird, kann es sinnvoll sein, eine Substanz bei der Erstanwendung als intravenöse Infusion zu verabreichen. Dies ermöglicht eine genaue körperrgewicht- bzw. oberflächenbezogene Dosierung, führt zu einer systemischen Verfügbarkeit von 100% und reduziert die interindividuelle Variabilität. Außerdem kann eine Infusion bei unmittelbar auftretenden unerwünschten Wirkungen beendet werden, was einen Sicherheitsfaktor darstellt. Ist eine intravenöse Formulie-

Tabelle 3

Empirische Methoden zur Bestimmung der Erstdosis

Autoren	Erstdosis beim Menschen
Spilker [16]	1/10–1/2 der zu erwartenden Schwellendosis für die Wirkung am Menschen (ohne Angaben zu deren Berechnung)
Dollery und Davies [17]	1/100–2/100 der (nicht näher definierten) „Predicted Dose“ in mg/kg
Posvar und Sedman [18]	1/10–1/1000 der maximalen „No-Effect“-Dosis, die in präklinischen Studien ermittelt wurde
Kuhlmann [19]	1/5–1/10 der in Tierversuchen wirksamen Dosis
Kuhlmann [19]	1/50–1/100 (oder weniger) der toxikologischen „No-Effect“-Dosis
Thomas [20]	1/10–1/100 der ED50, der Dosis mit 50% des maximalen Effekts in der empfindlichsten Tierspezies

Tabelle 4

Typen von Dosissteigerungsstudien

Dosisstufe	1	2	3	4	5	6	7	8	Dosissteigerung
Probanden- gruppe	A	A	A	A	A	A	A	A	• Intraindividuell
	A	B	C	D	E	F	G	H	• Interindividuell
	A	A	A	A					• Kombiniert intra- / interindividuell: sequenziell
	A	A	A	A		B	B	B	• Kombiniert intra- / interindividuell: überlappend
	A		A		A		A		• Kombiniert intra- / interindividuell: alternierend
		B		B		B		B	

nung nicht herstellbar, wird mit oralen Lösungen oder Suspensionen individuell dosiert [3].

Bestimmung der Erstdosis

Die Erstdosis einer Prüfsubstanz soll so gewählt sein, dass einerseits die Sicherheit der Probanden gewährleistet ist, andererseits keine langwierigen Dosissteigerungen nötig sind, um aussagekräftige Dosisbereiche zu erreichen. Die optimale Erstdosis weist daher gerade noch keine pharmakologische Aktivität beim Menschen auf, liegt aber nahe an einer Dosis mit minimaler pharmakodynamischer Wirkung [15].

Generell erfolgt die Bestimmung der Erstdosis durch Extrapolation von Tierversuchen auf den Menschen. Hierfür gibt es bisher keine standardisierte Vorgehensweise. Die verwendeten Methoden zur Berechnung der Erstdosis variieren erheblich und können deutlich voneinander abweichende Resultate liefern. Auch kommt es vor, dass eine Methode, die eine für eine bestimmte Substanz geeignete Dosisschätzungen ergeben hat, für eine andere nicht

geeignet ist. Insgesamt lässt sich ein Trend von älteren empirischen zu neuen systematischeren Ansätzen der Dosisschätzung beobachten [15].

Empirische Berechnungsmethoden für die Erstdosis basieren auf verschiedenen, in pharmakologischen oder toxikologischen Tierversuchen ermittelten Dosen (Tabelle 3). Diese empirischen Methoden beruhen im Wesentlichen auf der persönlichen Erfahrung der Wissenschaftler und haben einen etwas willkürlichen Charakter. Denn die oft fehlenden Definitionen von Begriffen wie „die zu erwartende Schwellendosis für die Wirkung am Menschen“, „Predicted Dose“ oder „No-effect Dose“ lassen einen weiten Interpretationsspielraum zu.

Eine Draft Guidance der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) befasst sich mit der Bestimmung einer sicheren Erstdosis für gesunde Erwachsene [21]. Bei dem in dieser Draft Guidance beschriebenen Vorgehen wird zunächst in mehreren Tierspezies der sog. „No Observed Adverse Effect Level“ (NOAEL) bestimmt. Das ist die höchste

Dosis, die keine statistisch oder klinisch signifikanten unerwünschten Effekte hervorruft. Der NOAEL jeder verwendeten Tierspezies wird dann in die jeweilige humane Äquivalenzdosis konvertiert. Zu diesem Zweck werden in der Regel Faktoren angewandt, die nach Körperoberfläche extrapolieren. Nur in begründeten Fällen wird nach Körpergewicht extrapoliert, weil dies zu höheren Dosen führt. Diese Extrapolationsfaktoren leiten sich von der empirischen Beobachtung ab, dass zwischen anatomischen bzw. physiologischen Parametern und dem Körpergewicht sowie der Körperoberfläche ein regelhafter Zusammenhang besteht. Nach Berechnung der humanen Äquivalenzdosen auf der Basis der verschiedenen Tier-NOAEL wird aus Sicherheitsgründen die niedrigste humane Äquivalenzdosis ausgewählt, also diejenige der empfindlichsten Tierspezies. Die empfindlichste Tierspezies ist jedoch nicht unbedingt identisch mit der für die Extrapolation auf den Menschen geeignetsten Spezies. Liegen Informationen darüber vor, welche Tierspezies die geeignetste ist, z. B. aus vergleichenden In-vitro-Metabolismusstudien oder aufgrund von Erfahrungen mit anderen Substanzen derselben chemischen Klasse, wird deren humane Äquivalenzdosis bestimmt.

In einem weiteren Schritt wird die humane Äquivalenzdosis durch einen Sicherheitsfaktor von 10 geteilt, einem historischen, nicht wissenschaftlich begründeten Wert. Daraus ergibt sich schließlich die maximale empfohlene Startdosis. Abhängig von Art und Umfang der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Information über die neue Substanz kann diese Vorgehensweise modifiziert werden, z. B. durch Reduktion des Sicherheitsfaktors [21].

Die oben beschriebenen empirischen Ansätze, die auf der Extrapolation verschiedener im Tierversuch ermittelter Dosen basieren, produzieren üblicherweise sehr konservative und dabei sichere Startdosen, sodass sie vor allem für Substanzen mit geringer therapeutischer Breite geeignet sind. Sie erfordern aber häufig viele Dosissteigerungsschritte, bis pharmakodynamisch aktive Dosen erreicht werden.

Da Arzneimittelwirkungen meist viel besser mit den Plasmakonzentrationen als mit den applizierten Dosen korrelieren

ren, stützen sich neuere, systematische Methoden bei der Berechnung der Erstdosis auf pharmakokinetische Parameter. Verwendet wird neben den im Tierversuch ermittelten Werten der Spitzenexposition (C_{max}) und der systemischen Exposition, gemessen als Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC: Area under the Concentration versus Time Curve), die vorausgesagte Clearance der Substanz beim Menschen. Für die Voraussage der menschlichen Clearance existieren mehrere Extrapolationsmethoden [22, 23].

Eine solche pharmakokinetisch geleitete Vorgehensweise beginnt mit der Auswahl der Spezies, die beim NOAEL den niedrigsten AUC-Wert (oder C_{max} -Wert) zeigt, also die empfindlichste Spezies darstellt. Je nach zusätzlicher Information können auch die Werte der geeignetsten Spezies (s. oben) verwendet werden. Die Startdosis in Milligramm errechnet sich aus dem AUC- (oder C_{max} -)Wert der empfindlichsten oder geeignetsten Tierspezies und der vorausgesagten menschlichen Clearance. Zusätzlich kann ein empirisch ermittelter Sicherheitsfaktor angewendet werden [15].

Die bei der oben beschriebenen Vorgehensweise noch notwendige Bestimmung eines NOAEL kann bei der Berechnung der Startdosis für den Menschen auch ganz umgangen werden. Dies wird als vorteilhaft betrachtet, weil die NOAEL-Bestimmung schwierig und zeitaufwändig sein kann. Die dafür nötige chronische Gabe hoher Dosen kann physiologische Funktionen und damit pharmakokinetische Parameter verändern. Es werden verschiedene Ansätze beschrieben, mit denen eine sichere und wirksame Erstdosis für den Menschen auf der Basis pharmakokinetischer Parameter, die nach Gabe niedriger und sicherer Dosen ohne unerwünschte Wirkungen im Tierversuch ermittelt wurden, berechnet werden kann [23].

Im Allgemeinen sind pharmakokinetisch basierte Methoden, bei denen die menschliche Clearance vorausgesagt wird, gut für Substanzen geeignet, die vorwiegend renal ausgeschieden werden. Weniger verlässliche Daten liefern sie dagegen für überwiegend hepatisch eliminierte Substanzen [15].

Generelle Voraussetzung für die Extrapolation von Plasmakonzentrationen ist die Annahme, dass die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung einer Substanz in Tier und Mensch gleich ist. Außerdem wird von einer Dosislinearität ausgegangen. Zu beachten ist auch, dass nur die freie, ungebundene Substanz pharmakologisch wirksam ist, die Plasmaproteinbindung aber zwischen den Spezies stark schwanken kann. Daher sollten vergleichende Plasmaproteinbindungsstudien vorausgegangen sein, um die geeignetste Spezies herauszufinden. Zudem können die Plasmakonzentrationen von Tier und Mensch durch unterschiedlichen Metabolismus voneinander abweichen. Durch vergleichende In-vitro-Metabolismusstudien können diese Unterschiede quantifiziert werden. Auch Daten über die systemische Exposition aktiver Metaboliten, falls vorhanden, sollten in die Berechnung der Erstdosis einbezogen werden. Außerdem ist darauf zu achten, dass in präklinischen Versuchen die gleiche galenische Formulierung wie für die klinische Prüfung vorgesehen, verwendet wurde [15, 24].

Dosissteigerungsschemata

Erweist sich die Erstdosis einer Prüfsubstanz als sicher und gut verträglich, folgt die Verabreichung aufsteigender Einzeldosen. Nach jeder Einmalgabe wird deren Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und (soweit möglich) -dynamik beurteilt und die Entscheidung darüber gefällt, ob die nächsthöhere Dosisstufe verabreicht werden kann. Für die Dosissteigerung stehen verschiedene Schemata zur Verfügung. Bei der linearen oder arithmetischen Dosissteigerung wird immer die gleiche Substanzmenge zur vorhergehenden Dosis addiert: $x, 2x, 3x, 4x, 5x$. Hingegen wird bei der geometrischen Steigerung jede Dosis mit demselben Faktor multipliziert: $x, 2x, 4x, 8x, 16x$. Auch ist eine Dosissteigerung nach spezifischen Formeln wie dem Fibonacci- bzw. modifizierten Fibonacci-Schema möglich: $x, 2x, 3x, 5x, 8x, 13x, 21x$ bzw. $x, 2x, 3,3x, 5x, 7x, 9x, 12x, 16x$. Logarithmische Dosissteigerungen wie: $x, 3,3x, 10x, 33x, 100x$ oder $x, 10x, 100x, 1000x$ werden zwar häufig in pharmakologischen Tierversuchen verwendet, die Schritte sind aber für die Erst-

anwendung am Menschen meist zu groß. Die Entscheidung, ob die Dosissteigerung eher schnell oder langsam, d. h. in kleineren oder größeren Schritten, erfolgen soll, hängt von den tierpharmakologischen Befunden ab: Weist die Prüfsubstanz eine steile Dosis-Wirkungs-Beziehung auf, wird eine langsamere Steigerung bevorzugt als bei einer flachen Dosis-Wirkungs-Beziehung. Das Dilemma der meisten Schemata besteht darin, dass im niedrigen, unwirksamen Bereich die Schritte eng beieinander liegen, im höheren für Wirkung und Kinetik interessanten Bereich aber zu weit voneinander entfernt sind. Daher werden Dosissteigerungsreihen auch kombiniert: So wird z. B. die Dosis bis zu einem beobachteten Effekt geometrisch und anschließend linear gesteigert: $x, 2x, 4x, 8x, 16x$ – Effekt beobachtet, danach: $20x, 24x$ (oder $25x$), $28x$ (oder $30x$). Da meist nicht abzusehen ist, ab welcher Dosis die Steigerung verlangsamt erfolgen soll, muss der Prüfplan bezüglich Zahl und Höhe der Dosissteigerungsschritte flexibel angelegt sein [3].

Beendet wird eine Dosissteigerung, wenn ein vorher festgelegtes Abbruchkriterium erreicht wird. Das wichtigste Kriterium ist die maximal tolerierte Dosis (MTD). Sie ist definiert als die höchste Dosis, die gerade noch ein akzeptables Profil an unerwünschten Ereignissen aufweist. Die nächsthöhere Dosis wäre die minimale nicht tolerierte Dosis (Minimal Intolerated Dose, MID), bei der entweder mehr als 50% der Probanden klinisch relevante unerwünschte Ereignisse erleiden oder bei einem Probanden ein inakzeptables unerwünschtes Ereignis vorkommt [25]. Von der MTD erwartet man idealerweise, dass sie bei Patienten der Zielindikation die Dosis mit der größten Wirksamkeit bei gleichzeitiger Abwesenheit intolerabler Nebenwirkungen darstellen wird. Sie soll die obere Grenze des zu prüfenden Dosisbereichs für spätere Studien zum Wirksamkeitsnachweis bilden. Allerdings ist bekannt, dass die bei gesunden Probanden ermittelte MTD nicht unbedingt auf das Zielkollektiv übertragbar ist, da Patienten oft höhere Dosen tolerieren [25].

Wird die MTD nicht erreicht, sind verschiedene andere Abbruchkriterien in Gebrauch, so z. B. das Erreichen von $1/10$ bzw. $1/5$ der „nicht-toxischen Dosis“, die

aus präklinischen toxikologischen Studien bekannt ist. Damit ist die höchste Dosis gemeint, bei der noch keine hämatologischen, klinisch-chemischen oder morphologischen substanzinduzierten Veränderungen zu beobachten sind, deren Verdopplung jedoch solche Veränderungen bewirkt [3]. Weitere Kriterien sind das Erreichen des Doppelten von Plasmakonzentrationen oder Dosen, die aufgrund präklinischer Befunde eine Wirkung erwarten lassen oder das Erreichen von Plasmakonzentrationen oder AUC-Werten, die einem Drittel der toxischen „No-Effect-Dose“ der empfindlichsten Spezies entsprechen [2].

Studientypen

Die Anzahl geplanter Dosissteigerungsschritte sowie die Halbwertszeit des Wirkstoffs und seiner aktiven Metaboliten bestimmen, ob eine Probandengruppe mehrere bzw. alle Einzeldosen erhalten kann (intraindividuelle Dosissteigerung) oder ob für jede Dosisstufe eine neue Probandengruppe eingesetzt werden muss (interindividuelle Dosissteigerung). Auch kombinierte intra-/interindividuelle Dosissteigerungsstudien sind üblich. Bei diesen kombinierten Studien werden mehrere Probandengruppen entweder nacheinander oder alternierend dosiert [3] (■ **Tabelle 4**).

Der Einsatz einer neuen Probandengruppe pro Dosisstufe beschleunigt zwar die Studiendurchführung, erfordert aber eine größere Probandenzahl und erschwert die Interpretation der Daten aufgrund der interindividuellen Varianz. Die Gabe mehrerer Einzeldosen an dieselbe Probandengruppe kann dagegen durch die dazwischen liegenden Auswaschphasen die Studiendauer verlängern, reduziert aber die nötige Probandenzahl und ermöglicht die Aufstellung individueller Dosis-Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen. Ein gewisses Sicherheitsrisiko stellen die Dosisstufen beim Übergang von einer Probandengruppe auf die nächste dar. Dies kann bei Gruppen, die nacheinander dosiert werden, durch Überlappungen minimiert werden [3] (■ **Tabelle 4**).

Ein Vergleich mit Placebo sollte angestrebt werden, denn allein durch die Stu-

dienbedingungen, die vom gewohnten Lebensstil stark abweichen, können bei gesunden Probanden verschiedene Symptome oder Befundänderungen [26] auftreten. Um Struktur- und Behandlungsgleichheit zu gewährleisten, sollte zudem randomisiert und verblindet werden. Dosissteigerungsstudien sind sowohl im Parallelgruppen- als auch im Cross-over-Design möglich. Wenn für jede Dosisstufe eine andere Probandengruppe eingesetzt wird, kann entweder für jede Verum- eine eigene Kontrollgruppe oder neben allen Verumgruppen eine einzige Kontrollgruppe mitgeführt werden [3]. Bei einer anderen Form des Parallelgruppendesigns erhält eine Gruppe mehrere Dosisstufen Verum, die andere stattdessen immer Placebo. Treten pharmakodynamische Effekte auf, wird hier aber u. U. schnell erkannt, wer welches Regime erhält [27]. Meistens werden beim Parallelgruppendesign von insgesamt 8 Probanden 6 mit Verum und 2 mit Placebo behandelt, was mit der Empfehlung übereinstimmt, jeweils mindestens 6–10 Probanden mit Verum zu behandeln. Denn bei den – auch gebräuchlichen – kleineren Probandengruppen, bei denen z. B. nur 3 Probanden Verum und einer Placebo erhält, sinkt der Anteil entdeckbarer substanzbedingter unerwünschter Ereignisse erheblich [28].

Beim Cross-over-Design erhält entweder jeder Proband einmal Verum und einmal Placebo. Oder aber jeder Proband erhält mehrere Dosisstufen Verum und nur einmal Placebo, wobei das Placebo jeweils in einer verschiedenen, nach dem Zufallsprinzip zugeordneten Studienphase verabreicht wird [27].

Zur frühen Phase I gehören auch Studien zur Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und -dynamik nach Mehrfachgabe. Meist werden 3–4 verschiedene Dosen über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis Wochen placebokontrolliert, randomisiert und doppelblind verabreicht. Üblich ist das Parallelgruppendesign mit einer neuen Probandengruppe für jede Dosisstufe [27].

Der Einfluss von Geschlecht, Alter, Rasse, genetischen Polymorphismen, Nahrungsaufnahme und gleichzeitig eingenommenen anderen Medikamenten, die bei der vorgesehenen Indikation häufig verabreicht werden, sowie von Leber- oder

Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik und – falls am Gesunden messbar – auf die Pharmakodynamik wird in der Regel in der späteren Phase I untersucht [27]. Zum Teil werden diese Studien parallel zu bereits laufenden Phase-II- und -III-Studien durchgeführt.

Risiko für Probanden bei der Erstanwendung in der Phase I

Trotz größter Sorgfalt bei Studienplanung und Durchführung ist die Teilnahme an Arzneimittelprüfungen für gesunde Probanden nicht völlig ohne Risiko. Es existieren einige wenige Daten zum allgemeinen Risiko für gesunde Probanden in Arzneimittelprüfungen, nicht aber speziell zum Risiko bei einer Erstanwendung in der Phase I. Einer britischen Erhebung zufolge zeigten von 8163 gesunden Probanden, die innerhalb eines Jahres an Arzneimittelprüfungen teilnahmen, 565 (6,9%) leichte und 45 (0,55%) mäßiggradige unerwünschte Arzneimittelwirkungen [29]. Nur vereinzelt wird von bleibenden Schäden (1 Fall unter 149.985 gesunden Probanden [30]) und von lebensbedrohlichen Reaktionen [31] oder Todesfällen [30, 32] unter gesunden Probanden in klinischen Arzneimittelprüfungen berichtet. Als Gründe für Zwischenfälle kommen meist Wechselwirkungen durch die Einnahme nicht erlaubter Medikamente oder durch Genussmittel sowie durch eine unzulässige gleichzeitige oder kurzfristig wiederholte Teilnahme an mehreren klinischen Prüfungen in Frage. Auch unerwähnte oder verschwiegene Vorerkrankungen können ein Risiko darstellen [33]. Insgesamt kommen in Arzneimittelprüfungen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei gesunden Probanden mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,04% [29] bis 0,07% [30] vor. Sie sind somit insgesamt selten. Dies demonstriert die hohe Sicherheit, die durch das hochstandardisierte Vorgehen bei Phase-I-Prüfungen für die Probanden gewährleistet wird.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. C. H. Gleiter

Abteilung Klinische Pharmakologie,
Institut für Pharmakologie und Toxikologie,
Universitätsklinikum Tübingen,
Otfried-Müller-Straße 45, 72076 Tübingen
E-Mail: christoph.gleiter@med.uni-tuebingen.de

Literatur

1. Kuhlmann J (1999) Integrating clinical pharmacology into drug research and development to decrease the time between discovery and the go/no-go decision. In: Kuhlmann J, Roden DM (eds) *Klinische Pharmakologie. Clinical Pharmacology. Prediction of clinical drug actions from in vitro approaches. Fact or fiction?* W. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York, pp 41–52
2. Wensing G (1995) Erstanwendung am Menschen – Studiendurchführung. In: Gleiter CH (Hrsg) *Erstanwendung am Menschen. Arbeitsgemeinschaft für angewandte Humanpharmakologie (AGAH) e.V.*, S 35–41
3. Gerloff J (1995) Dosissteigerung und maximale tolerierte Dosis. In: Gleiter CH (Hrsg) *Erstanwendung am Menschen. Arbeitsgemeinschaft für angewandte Humanpharmakologie (AGAH) e.V.*, S 25–34
4. Dayan AD (1998) Before the first dose and the first phase II study in man: what should the clinical pharmacologist know about a NCE? In: Kuhlmann J, Mrozkiewicz A (eds) *Klinische Pharmakologie. Clinical Pharmacology. What should a clinical pharmacologist know to start a clinical trial (phase I and II)?* W. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York, pp 1–6
5. Entwurf der 3. Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen vom 30.7.2004, Version 26.8.2004, abrufbar unter: <http://www.bfarm.de> oder <http://www.pei.de>, Zugriff September 2004
6. ICH Guidelines, Safety Topics S 1A–S 7A und M 3(M), abrufbar unter: <http://www.ich.org> oder <http://www.emea.eu.int>, Zugriff September 2004
7. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) vom 9. August 2004. Bundesgesetzblatt 42:2081–2091, abrufbar unter: <http://www.bmgs.bund.de>
8. Wensing G, Kuhlmann J (1998) Risk/benefit evaluation from phase I data. In: Kuhlmann J, Mrozkiewicz A (eds) *Klinische Pharmakologie. Clinical Pharmacology. What should a clinical pharmacologist know to start a clinical trial (phase I and II)?* W. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York, pp 15–24
9. Schmucker DL, Vesell ES (1993) Underrepresentation of women in clinical drug trials. *Clin Pharmacol Ther* 54:11–15
10. Merkatz RB, Temple R, Sobel S et al. (1993) Women in clinical trials of new drugs: a change in Food and Drug Administration policy. *N Engl J Med* 329:292–296
11. Heger-Mahn D, Mahler M (1995) Erstanwendung an Frauen. In: Gleiter CH (Hrsg) *Erstanwendung am Menschen. Arbeitsgemeinschaft für angewandte Humanpharmakologie (AGAH) e.V.*, S 73–85
12. ICH Guideline, Efficacy Topic E 11, abrufbar unter: <http://www.ich.org> oder <http://www.emea.eu.int>, Zugriff September 2004
13. Schaber K, Beckmann C, Brochhausen C et al. (2004) Arzneimittelprüfungen in der Pädiatrie. *Arzneimitteltherapie* 22:150–153
14. Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004. Bundesgesetzblatt 41:2031–2053, abrufbar unter: <http://www.bmgs.bund.de>
15. Reigner BG, Blesch KS (2002) Estimating the starting dose for entry into humans: lesprincipal and practice. *Eur J Clin Pharmacol* 57:835–845
16. Spilker B (1991) Extrapolation of preclinical safety data to humans. *Drug News & Perspectives* 4:211–216
17. Dollery CT, Davies DS (1970) The conduct of initial drug studies in man. *Br Med Bull* 26:233–235
18. Posvar EL, Sedman AJ (1989) New Drugs: first time in man. *J Clin Pharmacol* 29:961–966
19. Kuhlmann J (1997) Drug research: from the idea to the product. *Int J Clin Pharmacol Ther* 35:541–552
20. Thomas M (1997) Study design and assessment of wanted and unwanted drug effects in phase I/II trials. In: O’Grady J, Joubert PH (eds) *Phase I/II clinical drug trials*. CRC Press, New York, S 159
21. FDA Draft Guidance for Industry and Reviewers: Estimating the safe starting dose in clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers, abrufbar unter <http://www.fda.gov/cder/guidance/in-dex.htm> oder <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>, Zugriff: September 2004
22. Mahmood I, Balian JD (1996) Interspecies scaling: predicting clearance of drugs in humans. Three different approaches. *Xenobiotica* 26:887–895
23. Mahmood I, Green MD (2003) Selection of the first-time dose in humans: comparison of different approaches based on interspecies scaling of clearance. *J Clin Pharmacol* 43:692–697
24. Schulz R, Thrun A (1995) Kriterien für die Auswahl der ersten Dosis eines neuen Prüfpräparates beim Menschen. In: Gleiter CH (Hrsg) *Erstanwendung am Menschen. Arbeitsgemeinschaft für angewandte Humanpharmakologie (AGAH) e.V.*, S 53–59
25. Cutler NR, Sramek JJ, Greenbatt DJ et al. (2000) Defining the maximum tolerated dose: An update. *J Clin Pharmacol* 40:1183–1204
26. Narjes H, Nehmiz G (2000) Effect of hospitalisation on liver enzymes in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 56:329–333
27. Posner J (2002) Exploratory development. In: Griffin JP, O’Grady J (eds) *The textbook of pharmaceutical medicine*, 4th edn. BMJ Books, London, pp 170–213
28. Buøen C, Holm S, Thomsen MS (2003) Evaluation of the cohort size in phase I dose escalation trials based on laboratory data. *J Clin Pharmacol* 43:470–476
29. Orme M, Harry J, Routledge P, Hobson S (1989) Healthy volunteer studies in Great Britain: the results of a survey into 12 months activity in this field. *Br J Clin Pharmacol* 27:125–133
30. Williams RL (1990) First time in man studies: an academic perspective. *J Clin Pharmacol* 30:210–212
31. Lipsker D, Walther S, Schulz R et al. (1998) Life-threatening vasculitis related to quinidine occurring in a healthy volunteer during a clinical trial. *Eur J Pharmacol* 54:815
32. Day RO, Chalmers DR, Williams KM, Campbell TJ (1998) The death of a healthy volunteer in a human research project: Implications for Australian clinical research. *Med J Aust* 168:449–451
33. Tishler CL, Bartholomae S (2003) Repeat participation among normal healthy research volunteers: professional guinea pigs in clinical trials? *Perspect Biol Med* 46:508–520

H. Rützler

Was essen wir morgen?

13 Foodtrends der Zukunft

Wien: Springer-Verlag GmbH 2005, 172 S., (ISBN 3-211-21535-2), 24.90 EUR

Auf dem Lebensmittelmarkt und in der Gastronomie tut sich in letzter Zeit viel. Wegen der Verfügbarkeit neuer Technologien und eines zunehmenden Interesses an Essgewohnheiten aus unterschiedlichen Kulturen werden ständig neue Lebensmittelprodukte entwickelt. Hinzu kommen Veränderungen im Lebensstandard, der Wohn- und Familienverhältnisse, im Beruf und in der Alltagsgestaltung, die bedeutende Auswirkungen auf unsere Ernährungsgewohnheiten haben.

Die Autorin hat dieses sich verändernde Ernährungsverhalten unter 13 Phänomene zusammengefasst und bietet dabei viel Wissenswertes über die neuesten Entwicklungen auf dem Lebensmittelmarkt, aber auch interessante Fakten über Ernährungsverhalten in der Vergangenheit. Dabei hat sie zu Recht vermieden, zu stark in die Zukunft hinein zu spekulieren. Ihre Trendbeschreibungen basieren auf Entwicklungen, die schon da sind und sich auch gewiss auf das Verhalten in der nächsten Zukunft auswirken werden. Der Text wird begleitet von Beispielen und Bildern kulinarischer Genüsse, die die Neugier auf all diese neuen Produkte wecken. Das Buch bietet einen Einstieg in das Thema Ernährungstrends, wobei eine Vielzahl von Aspekten angesprochen wird. An manchen Stellen würde man gern mehr zu einem bestimmten Thema erfahren, insgesamt ist das Buch aber sehr lesenswert.

G. Mensink (Berlin)