



Erforschung eines Medikaments gegen Osteoporose: Frauen im indischen Ahmedabad warten auf die Entnahme von Blutproben.

## Leiden für die ...

◀ Fortsetzung von Seite 67

licher Frist genügend Patienten zu finden. Ausserdem ist in den Entwicklungsländern das Reservoir an Patienten fast unerschöpflich, die noch nicht mit den unterschiedlichsten Mitteln gegen diverse Krankheiten vorbehandelt – im Fachjargon «treatment naïv» – sind. Das macht es für die Forscher einfacher, herauszufinden, ob zum Beispiel ein neues Präparat die Osteoporose wirksam bekämpft oder nicht.

Nicht zuletzt eröffnen sich der Pharmaindustrie in den Entwicklungsländern Märkte für neue Medikamente. «Gewisse Formen von Hepatitis und Magenkrebs treten in Asien viel häufiger auf als in Europa oder den USA», sagt Thomas Cueni. Präparate dagegen zu entwickeln, ist mit ein Grund, warum Pharmafirmen in China Forschungszentren eröffnet haben.

## Heuschnupfen im Visier

Grundsätzlich bestreitet niemand, dass es sinnvoll ist, Medikamente auch in Entwicklungsländern zu testen. Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes sind weltweit auf dem Vormarsch. Und klinische Forschung kann zur Verstärkung der medizinischen Infrastruktur in Entwicklungsländern beitragen. Kevin Schulman bemängelt indessen, dass er in seiner Untersuchung keine Phase-3-Studie gefunden hat, die sich etwa dem Kampf gegen Tuberkulose verschrieben hätte. Dabei ist diese ge-

fährliche Infektionskrankheit in Entwicklungsländern stark verbreitet.

Auf der anderen Seite wurden in Entwicklungsländern mehrere Studien gegen Heuschnupfen oder zur Behandlung von Inkontinenz wegen überaktiver Blase durchgeführt – Leiden, die bei der Wahrung der Volksgesundheit zum Beispiel in Indien nicht an oberster Stelle stehen. «Die in Schwellen- und Entwicklungsländern durchgeführte Forschung muss den Menschen dort etwas nützen», sagt Peter Jüni, Leiter der Clinical Trial Unit am Berner Inselspital. «Nur hingehen und in klinischen Versuchen Daten erheben – das ist ethisch problematisch.»

Lassen sich die Menschen aber im Rahmen von Studien gegen die «richtigen» Krankheiten behandeln, so besteht laut Annelies den Boer von Wemos die Gefahr, dass ihre Situation ausgenutzt wird. Vor ein paar Jahren testete die Firma Glaxo-Smith-Kline unter anderen in Indien ein Brustkrebs-Medikament. «Für die betroffenen Frauen war das die einzige Möglichkeit, überhaupt eine Behandlung zu bekommen», sagt den Boer. «Wie hätten sie sich da frei für eine Studienteilnahme entscheiden können?»

Ethisch vorbildlich wäre es auch, wenn die Teilnehmer einer Studie nach Abschluss der Untersuchung die beste der getesteten Therapien weiterhin erhalten würden. Laut Kevin Schulman werden indessen Medikamente zur Behandlung von verbreiteten Krankheiten mit Abstand am häufigsten in den reichsten Ländern verkauft. Er sagt: «Wir müssen sicherstellen, dass die

weltweite Zunahme an klinischen Studien auch dazu führt, dass die Menschen in diesen Ländern einen besseren Zugang zu den getesteten Medikamenten kriegen.»

## Kontrollen gefordert

Seit langem bestehen verschiedene internationale Richtlinien wie die Helsinki-Deklaration oder Vorschriften der Good Clinical Practice, die genau solche ethischen Grundsätze bei der medizinischen Forschung am Menschen regeln. Die Marktzulassung für ein Medikament kriege nur, wer diese Auflagen erfülle, sagt Joachim Gross von der Heilmittelbehörde Swissmedic. Und Thomas Cueni hält fest: «Keine Interpharma-Firma führt eine Studie durch, ohne dass eine positive

Bewertung einer unabhängigen Ethik-Kommission vorliegt.»

Die Frage ist nur, ob die ethischen Richtlinien bei klinischen Studien in Entwicklungsländern eingehalten werden. In dem Bericht «A bitter pill» wirft die Wemos den westlichen Zulassungsbehörden vor, sie würden sich bei ihren Entscheidungen zu sehr auf die Ethik-Kommissionen jener Länder verlassen, in denen die Studien durchgeführt wurden. Doch dort ist es oft nicht zum Besten bestellt.

«Ethik-Kommissionen in Indien haben Kompetenz-Probleme; sie sind zu wenig unabhängig und kriegen nicht genug finanzielle Unterstützung», sagt der indische Medizinethiker Amar Jesani. «Eine wirkliche Überwachung der Studien gibt es derzeit nicht.» Und

## Klinische Studien Tests am Menschen

Bevor ein neues Medikament von den Arzneimittelbehörden die Marktzulassung erhält, muss es im Rahmen von **klinischen Studien** an Menschen getestet worden sein. In der **Phase 1** testen ein paar Dutzend gesunde Probanden das Medikament. Solche Studien sollen zeigen, ob es sicher ist oder Nebenwirkungen hat. In der **Phase 2** wird der Wirkstoff mehreren hundert Patienten abgegeben. Dabei wird erstmals die Wirksamkeit sowie die Form der Verabreichung erforscht. Klinische Studien der **Phase 3** dienen dazu, Medikamente unter praxishnahen Bedingungen und mit unbehandelten Kontrollgruppen an Tausenden von Patienten zu testen. In der **Phase 4** schliesslich werden bereits zugelassene Präparate weiter erforscht, um allenfalls seltenen Nebenwirkungen auf die Spur zu kommen. (pim.)

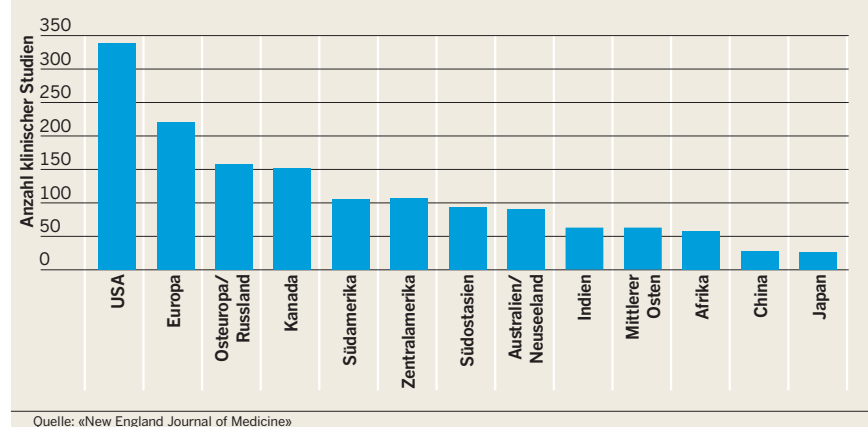
in China hat laut Kevin Schulman eine Studie noch im Jahr 2004 ergeben, dass in 90 Prozent aller publizierten klinischen Untersuchungen Hinweise auf eine ethische Beurteilung fehlten.

Wemos verlangt deshalb von den Arzneimittelbehörden im Westen strengere Kontrollen. «Die Behörden sollen überprüfen, was für Leute in einer Ethik-Kommission sitzen oder ob die Behandlung nach dem Ende der Studie weiterging», sagt Annelies den Boer. Auch Kevin Schulman fordert die strikte Einhaltung ethischer und wissenschaftlicher Richtlinien.

Inzwischen hat die europäische Arzneimittelbehörde EMEA den Ball aufgenommen. Sie hat kürzlich angekündigt, häufiger als bisher Studien vor Ort zu inspizieren.

## Globalisierung der klinischen Forschung

In welchen Ländern die 20 grössten US-Pharmafirmen Studien für die Zulassung von Medikamenten durchführen (Stand Nov. 2007)



Quelle: «New England Journal of Medicines»

## Von West nach Ost

Wo Forschung an Patienten stattfindet

	1995	2005
Anzahl Länder insgesamt	33	70
<b>Vertretene Regionen</b> (Anteil der Studien in %)		
Afrika	5,0	8,7
Osteuropa und Russland	2,5	5,2
Mittlerer Osten	1,3	3,5
Asien	8,8	6,1
USA	53,8	42,6
Europa	40,0	36,5

Vergleich von je 150 klinischen Studien, die im Jahr 1995 beziehungsweise 2005 in drei renommierten Fachblättern veröffentlicht wurden.

Quelle: «New England Journal of Medicines»

## George Szpiros kleines Einmaleins

# Isaac Newton auf dem Laptop

Die Zahl Pi oder die Eulersche Zahl  $e$  sind die Stars unter den mathematischen Konstanten. Weniger bekannt ist, dass es viele weitere Konstanten gibt, wie zum Beispiel die Littlewood-Salem-Izumi-Konstante, die in der Geometrie rechtwinkliger Dreiecke eine bedeutende Rolle spielt.

Die sogenannten trigonometrischen Funktionen Sinus, Cosinus und Tangens finden in Physik, Landvermessung und Ingenieurwissenschaften mannigfache praktische Anwendungen. Reine Mathematiker interessieren sich hingegen für theoretische Fragen, zum Beispiel für Phänomene, die entstehen, wenn trigonometrische Funktionen mit Faktoren multipliziert und addiert werden. Nähern sich solche Summen einem Grenzwert, wenn immer mehr Glieder dazuaddiert werden, oder streben sie gegen unendlich? In seinem 1935 erschienenen Klassiker



Isaac Newton hilft noch heute weiter. (AP)

«Trigonometric Series» bewies der polnische Mathematiker Antoni Zygmund für eine bestimmte Summe von Cosinus-Funktionen, dass es von den Summanden abhängt – genauer gesagt von einem Parameter in den Summanden –, ob die Summe einen endlich grossen Grenzwert besitzt. Ist dieser Parameter grösser als eine gewisse Schranke, bleibt die Summe beschränkt, unter dieser Schranke strebt sie gegen unendlich. Bei seinem Beweis berief sich Zygmund auf unveröffentlichte Arbeiten von John E. Littlewood, Raphael Salem und Shin-ichi Izumi, weshalb diese Schranke heute Littlewood-Salem-Izumi-Konstante genannt wird. Um den genauen Wert dieser Konstante zu finden, muss ein Integral gleich null gesetzt werden, und da beginnen die Probleme. Das Integral ist nämlich nicht exakt lösbar und kann bloss näherungsweise berechnet werden. 1964, als die Computerwissenschaft noch in den Kinderschuhen steckte, veröffentlichten zwei Mathematiker der Northwestern University eine kurze Meldung in der Zeit-

schrift «Mathematics of Computation», in der sie mitteilten, dass der gesuchte Wert zwischen 0.30483 und 0.308484 liege. Sie hatten die Nullstelle des Integrals näherungsweise mit einer IBM-Maschine des Typs 709 berechnet. Ein halbes Jahr später kam die kalte Dusche. Robert Church vom Sperry-Rand-Center in Massachusetts reichte eine kurze Arbeit ein, in der er darauf aufmerksam machte, dass das Resultat der Kollegen schon an der dritten Dezimalstelle falsch war.

Churchs Arbeit war am 28. Oktober 1964 bei «Mathematics of Computation» eingegangen. Bloss sechs Wochen später, am 15. Dezember, bestätigten die Mathematiker Yudell Luke, Wyman Fair, Geraldine Coombs und Rosemary Moran vom Midwest Research Institute in Missouri das Resultat von Church und besserten gleich auch nach. Auf 15 Dezimalstellen genau berechneten sie den Wert der Littlewood-Salem-Izumi-Konstante auf einem IBM-1620-Computer.

Dann wurde es eine Weile – genauer: über vierzig Jahre lang – still um die Konstante. Im Februar wurde nun eine Arbeit ins Internet gestellt, die dem-

nächst in «Mathematics of Computation» erscheinen wird. In ihr berechnen der Spanier Juan Arias de Reyna von der Universidad de Sevilla und Jan van de Lune vom Zentrum für Mathematik und Computerwissenschaften in Amsterdam die Konstante noch viel genauer. Für ihre Suche benutzten sie eine von Isaac Newton und Joseph Raphson im 17. Jahrhundert entwickelte Methode. Sie erlaubte es, die Konstante auf einem Laptop innert 20 Minuten auf 5000 Dezimalstellen genau zu berechnen.

Fragt sich nur, warum Mathematiker ihre Zeit mit solchen Berechnungen zubringen. Wem nützt die Kenntnis von 5000 Stellen hinter dem Komma? De Reyna und van de Lune erklären, dass es nicht nur die Zahl an sich war, die ihr Interesse weckte, sondern vor allem die Methoden, die zu ihrer Berechnung eingesetzt werden können. Sie wollten zeigen, dass ein Laptop und ein kommerzielles Programmpaket wie Mathematica es möglich machen, auch anspruchsvolle mathematische Herausforderungen zu meistern.

g.szpiro@nzz.ch