

## **Wissenschaftliche Publikationen lesen und verstehen – Worauf sollte ich achten?**

Prof. Dr. Andreas Stallmach (Universitätsklinikum Jena)

Prof. Dr. Andreas Stallmach:

Schwieriger Auftrag. Ich stelle mich dem Auftrag und versuche, dem gerecht zu werden und lassen Sie uns mal anfangen. Also, nehmen wir mal an, ich habe Kopfschmerzen und ich nehme jetzt ein Medikament und habe danach keine Kopfschmerzen mehr. Das ist erstmal gut, aber die Frage ist, warum habe ich keine Kopfschmerzen mehr? Habe ich keine Kopfschmerzen mehr, weil ich das Medikament genommen habe oder liegt es daran, dass einfach Zeit vergangen ist, und jeder von uns, der Kopfschmerzen hatte, weiß, wenn er sich hinlegt, bisschen Stress reduziert, dann sind nach 5/6 Stunden die Kopfschmerzen weg. Also, die Frage ist immer in der Behandlung von Erkrankung: Gibt es Kausalität? Ist das, was ich mache, ursächlich mit einer Besserung verknüpft? Und jetzt stellen Sie sich mal vor, wir machen bei Patienten mit Post-COVID eine klinische Studie und wir haben hier 1100 Studienteilnehmer und 500 Patienten berichten, es geht ihnen besser und 600 Patienten sagen, es geht mir nicht besser. Diese Studie hat kein positives Ergebnis, weil mehr Patienten über eine fehlende Besserung berichten, als Patienten über eine Besserung. Aber jetzt erinnern Sie sich nochmal daran, dass ich eben gesagt habe, es gibt unterschiedliche Ursachen für Post-COVID. Und möglicherweise sind es nicht 1100 gleiche Studienteilnehmer, möglicherweise sind es Patienten, die ganz viel Autoimmunität haben. Und möglicherweise sind die Patienten mit Autoimmunität die grünen „Mensch, ärgere dich nicht“-Steine. Und wenn ich jetzt die Patientenpopulation besser charakterisieren würde, dann würde ich feststellen: Donnerwetter, bei den Patienten, die eine Besserung haben, sind ja fast alle mit Autoimmunität. Und die Patienten, die keine Besserung haben, da sind nur ganz wenige mit Autoimmunität. Das heißt, wenn ich das Patientenkollektiv sorgfältig charakterisiere, dann kann es durchaus sein, dass bestimmte Subgruppen von einer Behandlung sprechen. Das Problem der Post-COVID-Studien im Moment ist, dass wir das Ganze ziemlich schwarz-weiß betrachtet haben und eben nicht unbedingt Subgruppen von Patienten in die Studien aufgenommen haben. Das heißt, wir als Studiendurchführende müssen unsere Patienten entsprechend den Ursachen charakterisieren.

Zweiter Teil. Nehmen wir mal an, wir machen eine randomisierte klinische Studie. Das ist so ungefähr die, die aussagekräftigste Methode in der Medizin. Und jetzt gehen wir mal von Post-COVID weg und wir gucken uns Menschen mit einem hohen Wurstkonsum an, die dick sind. Und das ist jetzt unsere Studienpopulation. Und diese Studienpopulation wird randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Das heißt, zufällig wird der Patient in die eine Gruppe eingeteilt oder in die andere. Und was ist die Behandlung? Die Behandlung ist fettreduzierte Wurst im Vergleich zu normaler Wurst. Studien beinhalten immer das Prüfpräparat und ein

Vergleichspräparat oder ein Scheinpräparat. Und jetzt gucken wir uns an, was kommt raus bei der Gruppe, die die fettreduzierte Wurst bekommt, beziehungsweise bei der Gruppe von Patienten, die die normale Wurst bekommt. Und die Frage ist jetzt, worauf gucken wir in der Studie? Was ist der Endpunkt dieser Studie? Und wenn der Endpunkt der Studie ist, schmeckt die Wurst oder schmeckt die Wurst nicht, dann liefert diese Studie ein Ergebnis. Und möglicherweise sagen viele Patienten, die in der Gruppe fettreduzierte Wurst sind, schmeckt nicht. Das heißt, die Studie hat ein negatives Ergebnis. Wenn wir aber die Frage beantworten wollen, ob das Essen von fettreduzierter Wurst den Bauchumfang reduziert, ist es was ganz Anderes. Das ist nicht die Frage, ob die fettreduzierte Wurst schmeckt, sondern die fettreduzierte Wurst zu einer Abnahme führt. Das heißt, wenn man eine klinische Studie betrachtet, dann muss man sich erst mal die Frage stellen: Was ist der Endpunkt, was soll mit dieser klinischen Studie beantwortet werden? Und diese Frage ist von ganz großer Bedeutung, um die Studie zu bewerten. Was bedeutet das bei Post-COVID? Ich versuche Ihnen das an einem Beispiel deutlich zu machen. Wir haben in Muskelzellen Rezeptoren, die dazu führen, dass wenn sie aktiviert werden, der Muskel sich bewegt. Und diese Rezeptoren werden durch bestimmte Eiweiße, Schlüssel, wie ein Schlüssel in ein Schloss geht, aktiviert. Und das ist dann eben so, der Muskel bewegt sich. So, jetzt wissen wir, dass wir bei einer Subgruppe von Patienten Autoantikörper haben. Das sind Eiweiße des Immunsystems, die sich gegen diese Rezeptoren richten. Und diese Autoantikörper aktivieren die Rezeptoren. Und was passiert? Der Muskel wird ständig aktiviert, ständig aktiviert, ständig befeuert. Und der Patient gerät in einen Erschöpfungszustand. Soweit die Theorie. Wenn ich jetzt eine Behandlung mache, die diese Autoantikörper entfernt. Und Frau Scheibenbogen hat schon sehr früh, hier 2018, bei Patienten mit chronischer Fatigue, sich mit dieser Frage Autoantikörper beschäftigt. Und hat Patienten mit chronischer Fatigue, mit einem chronischen Müdigkeitssyndrom mit einer Blutwäsche behandelt, die dazu führt, dass diese Autoantikörper entfernt werden. Und das kann man auf Patienten mit Post-COVID übertragen. Sie sehen hier mal eine Abbildung von unseren Patienten in Jena. Und Sie sehen, die allermeisten haben keine Autoantikörper. Aber es gibt einige, die haben sehr viel von diesen Autoantikörpern. Und die Überlegung ist jetzt, wenn diese Patienten sehr viel von diesen Autoantikörpern haben, dann kann man durch eine Blutwäsche diese Autoantikörper entfernen. Und ja, das klappt. Ich kann durch eine Blutwäsche die Autoantikörper entfernen. Ist jetzt diese Studie positiv? Fragezeichen. Ist es das Ziel, bei Patienten Autoantikörper zu entfernen? Ist jetzt sehr vereinfacht und das soll nicht lächerlich klingen. Ist es das Ziel, die Frage zu beantworten, ob die Wurst schmeckt oder nicht? Nein, das Ziel ist doch, die Frage zu beantworten, ob diese Behandlung dem Patienten hilft, ob es ihm besser geht. Und wenn man sich anguckt, geht es dem Patienten besser, ist Fatigue weniger stark ausgeprägt, dann sehen Sie, dass es nicht der Fall ist. Das heißt, die Studie führt dazu, dass wir erfolgreich Autoantikörper entfernen. Und trotzdem ist die Studie keine erfolgreiche Studie, weil es den Patienten eben nicht besser geht. Das haben wir publiziert. Das hat große

Aufmerksamkeit, zu großer Aufmerksamkeit geführt. Möglicherweise haben wir nicht die richtigen Patientinnen und Patienten ausgewählt, aber es drückt aus, wie wichtig es ist, sich mit den Endpunkten in klinischen Studien zu betrachten, zu beschäftigen. Es wird ja immer die Frage aufgeworfen, wann gibt es denn jetzt endlich Medikamente zur Behandlung von Post-COVID, wann gibt es Tabletten und, kommen wir nochmal auf diese Abbildung zurück mit diesen Rezeptoren in den Zellen, mit den Autoantikörpern. Und diese Zellen werden aktiviert. Das ist noch in Ordnung. Die Autoantikörper würden zu einer überschießenden Aktivierung und zu chronischer Müdigkeit führen. Kann man durch Medikamente die Autoantikörper blockieren? Und ja, es gibt Medikamente. Der Mediziner spricht von sogenannten Abtamern. Und alle, die Post-COVID, ME/CFS haben, wissen, was ich meine, wenn ich von Abtamern spreche. Das sind Medikamente, die in Erlangen zunächst entwickelt wurden und die in einer großen klinischen Studie getestet wurden, BC 007. Und obwohl dieses Konzept so überzeugend ist und obwohl alle sagen, klar, das funktioniert, hat diese klinische Studie leider keinen Vorteil gegenüber Placebo gezeigt. Es geht den Patienten nicht besser in der Behandlung und die Firma ist in Konkurs gegangen. Das ist dann mal ein negatives Beispiel für eine aufgrund der Ursachenforschung konstruierten Behandlung, die eben keinen Effekt gezeigt hat. Obwohl die Antikörper durch dieses Abtamer blockieren, blockiert werden, geht es den Patienten leider nicht besser. Die Studie ist noch nicht komplett ausgewertet. Möglicherweise gibt es Subgruppen von Patienten, die davon profitieren. Das müssen wir abwarten.

Nikotinpflaster ist im Chat angesprochen worden, ist etwas, was ich auch bei Patienten ausprobiert habe. Es gibt Kollegen, die sagen, Nikotinpflaster helfen bei Long-COVID. Und auch hierzu gibt es einen Unterbau und man hat eine Studie durchgeführt. Und hat eine Studie durchgeführt, indem man bei Patienten mit Long-COVID, die mit Nikotinplastern behandelt wurden, die Gehirnaktivität dargestellt. Und gucken Sie sich einfach nur die unteren Bilder an. Je röter es ist, desto besser ist die Gehirnaktivität. Und die Kollegen können tatsächlich zeigen, mit diesem Ansatz, dass wenn ich mir ein Nikotinpflaster aufklebe, meine Gehirnaktivität bei Kernspinnuntersuchung ansteigt. Schmeckt die Wurst oder nehme ich ab? Es ist nicht die Frage: Steigt meine Gehirnaktivität an? Die Frage ist, kann ich mich besser konzentrieren? Ist meine Aufmerksamkeit besser? Habe ich weniger chronisches Müdigkeitssyndrom? Und das ist bisher durch Nikotinpflaster nicht zweifelsfrei beantwortet. Deshalb kann ein Nikotinpflaster immer nur ein individueller Heilversuch sein und nicht eine generelle Empfehlung für alle Patienten mit Long-COVID. Sie erinnern sich an dieses Bild, Kopfschmerzen, ich nehme Medikamente, keine Kopfschmerzen. Aber der Faktor Zeit ist eben wichtig. Das heißt, wenn wir klinische Studien betrachten, müssen wir verschiedene Dinge adressieren. Das Erste, was wir adressieren müssen, ist die Frage, was soll mit der klinischen Studie beantwortet werden? Und ist das, was beantwortet wird, tatsächlich geht das mit einer Verbesserung des Befindens des Patienten einher? Wenn ich eine Behandlung

made, dann möchte ich als Patient, dass es mir danach besser geht. Es reicht mir nicht, wenn meine Blutwerte besser sind. Und das drückt aus, dass der Prozess klinische Studien eine Arbeit von vielen, vielen Jahren ist. Wir fangen mit theoretischen Überlegungen an, versuchen diese theoretischen Überlegungen in Experimenten, Tierexperimenten, Zellkulturexperimenten zu überprüfen. Dann führen wir klinische Studien durch und irgendwann, wenn dann so eine klinische Studie zu einem positiven Ergebnis geführt hat, bei dem es den Patienten besser geht, wird das Medikament zugelassen und erst dann wird es von der Krankenkasse bezahlt. Also, es gibt Patienten mit lang anhaltendem Post-COVID, mit Übergang in ME/CFS. Wir arbeiten intensiv in der Forschung an dem Verständnis dieser Krankheitsbilder. Corona ist vorbei, keine Frage, aber diese Menschen, um diese Patienten müssen wir uns kümmern. Und ich bin sicher, dass wir ursächliche Behandlungen entwickeln können. Aber Sie verstehen vielleicht aufgrund meiner Ausführung, dass die Sache komplex ist und dass eine belastbare klinische Forschung, die Patienten hilft und Patienten nicht gefährdet, dass die einfach Zeit braucht. Vielen, vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.