

# Kooperation von Patienten, Wissenschaftlern und forschenden Arzneimittelherstellern im Dienste des Klinefelter-Syndroms

Andreas Litty

Deutsche Klinefelter-Syndrom  
Vereinigung e.V. (DKSV)

## Einleitung

Das Klinefelter-Syndrom (KS) bezeichnet eine Chromosomenfehlverteilung bei Jungen und Männern. Zusätzlich zum Chromosomensatz 46,XY liegt mindestens ein weiteres X-Chromosom in allen oder einer größeren Zahl der Körperzellen vor (47,XXY). In der Bundesrepublik Deutschland leben etwa 80.000 Jungen und Männer mit diesem Syndrom. Die Geburtenhäufigkeit liegt bei 1 : 500 bis 1 : 1000. Diese Fehlverteilung der Chromosomen entsteht bei der Bildung der elterlichen Keimzellen entweder in der Eizelle oder der Spermienzelle. Dabei handelt es sich um ein zufälliges Ereignis.

## Woher stammt der Name?

1942 beschrieb erstmals der amerikanische Arzt Dr. Harry F. Klinefelter die körperlichen Auswirkungen dieser Chromosomenanomalie. Als Hauptsymptome tritt eine Unterentwicklung der Hoden auf. Bedingt durch den oft zu kleinen Hoden wird das Hormon Testosteron nicht immer ausreichend produziert. Dies kann zu verschiedenen Auswirkungen, z.B. einer verzögerten Pubertät und/oder einer Osteoporose führen. Männer mit Klinefelter-Syndrom sind meist zeugungsunfähig. Alle Auswirkungen können zu emotionalen Belastungen der Betroffenen führen.

Jungen und Männern mit dem Klinefelter-Syndrom kann durch eine rechtzeitige Testosteronbehandlung geholfen werden. Testosteron ist kein überlebenswichtiges Hormon, bildet aber das männliche Erscheinungsbild aus

und ist für viele sexualhormonabhängige Funktionen verantwortlich. Eine einmal begonnene Testosteron-Behandlung ist fast immer ein Leben lang fortzusetzen. Eine Erholung der Hodenfunktion tritt nicht ein.

## Aufgaben der Deutschen Klinefelter Syndrom Vereinigung (DKSV)

1992 wurde die Deutsche Klinefelter-Syndrom Vereinigung e. V. (DKSV) gegründet. Hier können sich Patienten mit Klinefelter-Syndrom, deren Partnerinnen, Eltern betroffener Söhne und werdende Eltern Rat holen und untereinander austauschen. Von der DKSV werden keine Mitgliederdaten an Wissenschaftler oder forschende Arzneimittelhersteller weitergegeben. Die DKSV weist jedoch ihre Mitglieder darauf hin, an neuen wissenschaftlichen Untersuchungen oder an klinischen Studien teilzunehmen. Dadurch wird die Entwicklung neuer Arzneimittel unterstützt.

An vier Beispielen wird die Kooperation zwischen Patienten, Wissenschaftlern und forschenden Arzneimittelherstellern beschrieben:

1. Vorträge von Ärzten und Wissenschaftlern,
2. eine neue wissenschaftliche Untersuchung zum Thema „Klinefelter“,
3. Erforschung von neuen Testosteron-Arzneimitteln,
4. molekulargenetische Untersuchung des Y-Chromosoms bei Klinefelter-Syndrom (KS)-Patienten.

## 1. Wissenschaftliche Vorträge

Während der jährlich stattfindenden Mitgliederversammlungen und anderen Treffen von Selbsthilfegruppen können KS-Träger bzw. deren Partnerinnen und Eltern an Vorträgen teilnehmen. Damit kann sich jedes Mitglied auf mögliche Mangelerscheinungen oder Lebensbeeinträchtigungen besser einstellen. Die Vorträge werden in der halbjährlich erscheinenden Zeitschrift der DKSV veröffentlicht. Somit erfahren alle Mitglieder mehr über das KS.

Folgende Vorträge fanden statt im Jahr 2000: „Wirkungen von Hormonen im Körper und deren Zusammenspiel“ (Klein, Facharzt für innere Medizin, Endokrinologie, Stuttgart), „Behandlung des Klinefelter-Syndroms im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“ (Woenkhaus, Fachärztin für Endokrinologie, Klinik u. Poliklinik für Innere Medizin, Universität Regensburg).

Im Jahr 2001: „XXY – Bin ich anders? Gibt es Schwierigkeiten im sozialen Bereich?“, „Osteoporose“ (beide Vorträge: Klein, Facharzt für innere Medizin, Endokrinologie, Stuttgart), „Psychologische und psychiatrische Aspekte des Klinefelter-Syndroms“ (Wolff, Institut für Humangenetik Freiburg), „Sprachentwicklung im Kindesalter“ (Kölner/Möller, Logopädinnen vom Sozialpädiatrischen Zentrum in Simmern).

Im Jahr 2002: „Varianten des Klinefelter-Syndroms“ (Wolff, Institut für Humangenetik Freiburg).

## 2. Wissenschaftliche Untersuchung zum Thema „Klinefelter“

Das Institut für Klinische Genetik der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden trat mit dem Anliegen, „eine neue wissenschaftliche Untersuchung zum Thema Klinefelter“ zu erstellen, an den Vorstand der DKSV heran. Es sollte eine neue Studie über die derzeitige Situation von Männern und Jungen mit Klinefelter-Syndrom erstellt werden.

Der Vorstand entschloss sich dazu, diese Arbeit zu unterstützen. Er lud die in der Ausbildung zur Fachärztin für Humangenetik tätige Assistenzärztin zu einem Jahrestreffen der DKSV ein. Dort wurde den anwesenden Mitgliedern des DKSV die Studie vorgestellt. Fragebögen wurden für Männer mit KS und Eltern von Söhnen mit KS entwickelt und verteilt. Gefragt wurde u.a. nach der Aufklärung über die Diagnose, der Entwicklung im Kindesalter, gesundheitlichen Problemen und medizinischer Fürsorge, sozialen Aspekten, Sexualität und Partnerschaft sowie der beruflichen Entwicklung. Mit dieser Arbeit sollte der Kenntnisstand sowohl von betreuenden und interessierten Ärzten als auch von Betroffenen, Eltern oder werdenden Eltern von betroffenen Söhnen erweitert werden.

An der Studie nahmen etwa 50 Männer mit KS und 50 Eltern von Söhnen mit KS teil. Die ermittelten Daten wurden in einer Dissertation zusammengefasst. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Die persönlichen Daten der Teilnehmer wurden nicht veröffentlicht oder weitergegeben. Wichtig für eine statistische Aussage war allein das Geburtsdatum. Der DKSV wurde das Recht eingeräumt, in die anonymisierte Datensammlung Einblick zu nehmen. Auf der nächsten DKSV-Jahresversammlung soll die Studie vorgestellt werden.

## 3. Erforschung von neuen Testosteron-Arzneimitteln

Als Testosteron-Arzneimittel sind Tabletten, Kapseln, Implantate, intramuskuläre Injektionen, Pflaster und Gele im Einsatz.

Wirksame Arzneimittel zu entwickeln kann nur durch gemeinsame Anstrengungen aller daran beteiligten Partner erreicht werden. Die Partner sind der Sponsor, der als pharmazeutisches Unternehmen den Auftrag für die Entwicklung des neuen Arzneimittel gibt, der Prüfarzt, der in Praxis, Klinik und im pharmazeutischen Unternehmen die klinischen Prüfungen plant und durchführt, und der Studienteilnehmer oder Patient, der das neue Arzneimittel im Rahmen der klinischen Prüfungen erhält und/oder Besserung seiner Beschwerden erwartet. Dabei müssen die klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels entsprechend der gesetzlichen Regeln durchgeführt und dokumentiert werden (Breithaupt-Grögler et al, 1997). Eine Kooperation zwischen Arzneimittelherstellern und Patienten findet also nur über die Wissenschaftler während der Arzneimittelprüfung statt. Die Behörden erteilen die Zulassung, wenn die Qualität der Prüfungsdaten den internationalen Standards entspricht und die Ergebnisse vielversprechend sind.

Vier Testphasen sind für die Medikamenteinführung vorgeschrieben, drei vor und eine Phase nach der Zulassung des Arzneimittels:

1. Phase: Erste Anwendung des neu entwickelten Arzneimittels in der Regel an gesunden Probanden oder je nach Medikamentenwirkung sofort am Patienten. Die erste Phase dauert in der Regel ein bis zwei Jahre. Das Arzneimittel wird auf eine vorhandene Wirkung, die Verträglichkeit und Sicherheit hin untersucht.

2. Phase: Das Arzneimittel wird an einhundert bis zweihundert ausgewählten Patienten getestet. Hier findet eine strenge Auswahl der Patienten statt.

3. Phase: Das Arzneimittel wird für die Zulassung an Tausenden von Patienten getestet.

Nach der Zulassung ist das Arzneimittel verschreibungspflichtig.

4. Phase: Das Arzneimittel wird weiterhin auf unerwünschte Nebenwirkungen geprüft.

Zur Zeit der Manuskripterstellung wurde ein neu entwickeltes Testosteron-Gel in der dritten Phase geprüft. Der Vorstand der Deutschen Klinefelter-Syndrom Vereinigung wurde über die Studie informiert und gab diese Informationen in der halbjährlich erscheinenden Mitgliederzeitschrift weiter.

Zu der freiwilligen Studie hatten sich einige Personen bei den entsprechenden Prüfärzten vorgestellt. Die Auswahlkriterien für diese Studie waren u.a. männliche Patienten über 18 Jahre. Zu den Ausschlusskriterien zählten Prostata- oder Brustkrebs, eine Allergie gegen Testosteron, einige andere Erkrankungen und weitere durch den Prüfarzt abzuklärende Gründe. Der teilnehmende Patient erhielt die Patienteninformation mit der Studiennummer und dem Prüfungsgegenstand sowie die Patienteneinwilligungserklärung. Die Untersuchung sollte die bereits vorliegenden Ergebnisse anderer Studien überprüfen und mit anerkannten Messmethoden weiterentwickeln. Der Patient wurde über Studienverlauf und Dauer, Auswahl der Teilnehmer, Untersuchungen, Nutzen und Risiken der Studie, Testosteron-Ersatztherapie, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen sowie Ethik und Recht, Patientenversicherung und Datenschutz informiert.

Alle erhobenen Patienten-Befunde wurden während der Studiendurchführung in der Patientenakte und zusätzlich in anonymisierter Form in spezielle Prüfbögen eingetragen. Die Anonymisierung der Patientendaten war aus Gründen des Datenschutzes notwendig. Zur Überprüfung dieser Daten von Seiten einer unabhängigen Kontrollinstanz des Sponsors oder der Behörden musste auch in die Originale Einblick genommen werden können. Jeder teilnehmende Patient erklärte sich damit einverstanden. Nach Studienabschluss mussten alle Daten 15 Jahre beim Prüfarzt aufbewahrt werden. Während der Studie trug der Leiter der klinischen Prüfung

entsprechend dem Arzneimittelgesetz die medizinische Gesamtverantwortung.

#### **4. Molekulargenetische Untersuchung des Y-Chromosoms bei Klinefelter-Syndrom-Patienten**

Bis heute ist unbekannt, warum Patienten mit Klinefelter-Syndrom zeugungsunfähig sind. Eine Arbeitsgruppe am Institut für Humangenetik in Heidelberg hatte sich die Aufgabe gestellt, die strukturelle und genetische Integrität des Y-Chromosoms auf molekularer Ebene zu untersuchen. Für diese Studie kamen insbesondere KS-Patienten mit einem Hodenvolumen von minimal drei Milliliter und einer potentiellen Rest-Spermatogenese in Frage. Weiterhin sollten der genaue Chromosomensatz, die Auswertung des Spermioграмms, das Messen des Hodenvolumens und die endokrinologische Diagnostik der Hormone, Testosteron, FSH und LH als Hintergrundinformation vorliegen. Für den Erfolg der Studie war weiterhin das Alter des Patienten wichtig.

1999 wurde die Studie 70 Personen der Regensburger Selbsthilfegruppe vorgestellt. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und kostenlos. Der behandelnde Arzt sollte nach sorgfältiger Anamnese eine Blutprobe für die molekulare Y-DNA-Analyse an das Institut für Humangenetik senden. Das Ergebnis wurde dem Patienten auf Wunsch vom behandelnden Arzt mitgeteilt. Entsprechend der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes von 1996 wurde zugesichert, die DNA-Probe des Patienten ausschließlich für genetische Untersuchungen des Y-Chromosoms zu verwenden. Andere Wissenschaftler erhielten keinen Zugriff auf die Blutprobe oder die Ergebnisse.

Die zusammengefassten Ergebnisse sollen nur anonymisiert veröffentlicht werden. Auf der Mitgliederversammlung 2003 werden der DKSV die Ergebnisse vorgetragen.

#### **Fazit**

Zwischen Wissenschaftlern und Patienten des Klinefelter-Syndroms, die sich in der DKSV organisiert haben,

findet ein reger Austausch an Informationen und eine enge Kooperation im Rahmen klinischer Prüfungen statt. Weiterhin gibt es Kooperationen zwischen Wissenschaftlern und Arzneimittelherstellern.

Die meisten KS-Träger beschäftigen sich intensiv mit ihren möglichen Krankheitsbildern. Damit können sie Ärzten wertvolle Informationen weitergeben. KS-Träger sind auf eine zufriedenstellende Behandlung angewiesen und geben gerne ihre Erfahrungen an Ärzte und Wissenschaftler weiter, um die psychosozialen und medizinischen Behandlungsmethoden beim Klinefelter-Syndrom zu verbessern.

#### **Literatur**

Breithaupt-Grögler Dr. K., Butzer Dr. R., Heger-Mahn Dr. D., Klipping Dr. C., Mahler Dr. M., (1997) Arzneimittelprüfung als Bestandteil ärztlicher Tätigkeit. In: Arbeitsgemeinschaft für angewandte Humanpharmakologie (AGAH) e. V.

#### **Korrespondenzadresse**

Andreas Litty  
Britzer Str. 81  
12109 Berlin  
Tel: 0172-615 56 94  
Fax: 030-703 13 72  
alitty@compuserve.de