

Unsaubere Inkontinenz-Studie in Innsbruck

Erst gefeiert, nun gefeuert

■ Im letzten Jahr veröffentlichten Innsbrucker Urologen in *Lancet* eine Studie zur Zelltherapie gegen Inkontinenz. Innerhalb weniger Monate mutierte diese zum angeblich größten Wissenschaftsskandal Österreichs. Daniela Kaulfus berichtet, wie es dazu kam – und warum.

Vergangenes Jahr hatte der Innsbrucker Urologe Hannes Strasser in *Lancet* (Band 369, S. 2179) eine Studie veröffentlicht, die einer Zell-Therapie gegen Inkontinenz hohe Wirksamkeit bescheinigte. Letztautor ist Georg Bartsch, Vorstand der Urologischen Abteilung der Universitätsklinik Innsbruck und Vorgesetzter Strassers. Beide wurden von den Urologen gefeiert.

Inzwischen ist die Studie zum Wissenschaftsskandal mutiert und Strasser suspendiert. Die Studie sei illegal durchgeführt worden, heißt es im Inspektionsbericht der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES). Es würden Genehmigungen fehlen, die Patienten seien mangelhaft aufgeklärt worden, Dokumente wären gefälscht und die Studie möglicherweise „virtuell“.

Erste Zweifel

Zweifel an der Studie kamen erstmals auf durch eine Klage eines Patienten, den Strasser erfolglos behandelt hatte. Der Patient hatte den Träger der Uniklinik, die Tiroler Landeskrankenanstalten GmbH, auf Schmerzensgeld verklagt und am 11. Juli 2008 vom Bezirksgericht Innsbruck Recht und rund 3.000 Euro bekommen.

Tröpfchenweise kamen im Prozess pikante Details ans Tageslicht, die sogar *Nature* zu einem Artikel veranlassten (Band 453, S. 6): Der Kläger gab an, nicht darüber informiert gewesen zu sein, dass er Teilnehmer einer experimentellen Studie war. Vielmehr habe ihm Strasser versichert, dass die klinischen Studien bereits abgeschlossen seien und die Therapie eine hohe Erfolgsrate gezeigt habe. Auch auf dem Urologenkongress 2006 hatte Strasser von Erfolgsquoten zwischen 93 % (Frauen) und 73 % (Männern) berichtet. Nach Studienende waren an der Innsbrucker Urologie rund 400 Patienten mit der Methode behandelt worden.

Nachdem der Prozess den Verdacht hatte aufkommen lassen, dass Strassers Studie illegal durchgeführt worden sein könnte, beauftragte das Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend am 1. Februar 2008 die AGES, den Fall zu klären.

Die Studie

Strasser *et al.* berichten über eine Zelltherapie gegen Inkontinenz bei Frauen. Unter Inkontinenz leiden meist ältere Frauen. Häufig ist der Rhabdosphinkter geschwächt, also der muskuläre Mantel, der die Harnröhre umhüllt. Das kann von Verletzungen durch eine Geburt oder altersbedingter Apoptose herrühren. Nach einer klinischen Vorstudie wollen Strasser *et al.* getestet haben, in wieweit die Funktion des geschwächten Schließmuskels der Harnröhre durch die Zelltherapie wieder hergestellt werden kann.

Im Methodenteil des *Lancet*-Papers gibt Strasser an, die Studie sei vom Gesundheitsministerium genehmigt worden. Des Weiteren hätten die 63 Teilnehmerinnen schriftlich ihr Einverständnis erklärt. Bei 42 Frauen sei die neue Zelltherapie mittels autologer Myo- und Fibroblasten angewendet worden, während die 21 Frauen der Kontrollgruppe mit einer konventionellen endoskopischen Kollagen-Injektion behandelt wurden.

Ersteren wurden Biopsien aus dem Oberarm entnommen. Daraus isolierte die Firma Innovacell Myo- und Fibroblasten und vermehrte sie *in vitro*. Auch aus dem Bindegewebe wurden Fibroblasten entnommen und vermehrt. Fibro- und Myoblasten wurden in einem bestimmten Verhältnis ultraschallgezielt durch die Harnröhre in den Schließmuskel transferiert. Ultraschall erlaubt genauere Platzierungen als endoskopische Injektionen. Die Kontrollgruppe erhielt durch die Uretherwände im unteren Teil des Harntrakts endoskopisch eingespritztes Kollagen.

Die Patienten notierten ihre postoperativen Beobachtungen in Patiententagebüchern: Blasenentleerungen, Einlagenwechsel, subjektive Bewertung von 0 (kontinent) bis 6 (komplett inkontinent). Des Weiteren bewerteten sie anhand eines Fragebogens ihre Lebensqualität. Strasser *et al.* maßen die Kontraktilität und Dicke des Rhabdosphinkters, wie auch die Dicke des Harnleiters. Mit urodynamischen und klinischen Tests erfassten sie zudem die Funktionstüchtigkeit des therapierten Schließmuskels. Zeitpunkte der postoperativen Datenerhebung waren nach 3, 6 und 12 Monaten. Das Resultat: 38 der 42 zelltherapierten Frauen seien nach einem

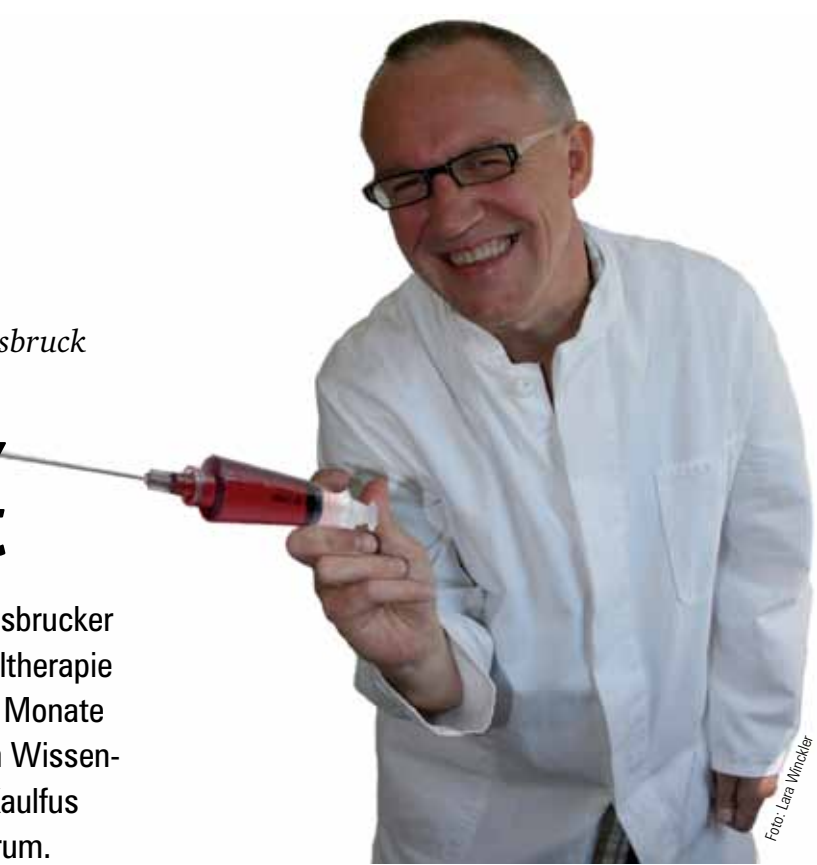


Foto: Lara Winkler

Jahr geheilt gewesen, mit Kollagen konnten Strasser *et al.* nur zwei Frauen zur Kontinenz verhelfen.

Die Mängelliste

Wäre das alles so gemacht worden, könnte man wenig gegen die Studie einwenden. Doch der 117 seitige AGES-Bericht vom 5. August 2008 legte 38 Mängel frei. Die vier zentralen Vorwürfe sind:

► 1. Fehlende Genehmigungen

Die Phase-III-Studie, die der *Lancet*-Publikation zugrunde liegt, sei, so AGES, ohne Zustimmung der Ethikkommission sowie ohne Begutachtung und Genehmigung des Arzneimittelbeirates durchgeführt worden. In *Lancet* behauptet Strasser das Gegenteil: „After approval from the Ministry of Health of the Federal Government of Austria ...“. Was stimmt?

Strasser gibt an, er habe für seine „Transurethrale ultraschallgezielte Injektion von autologen Myoblasten, Fibroblasten und Kollagen zur Behandlung der Harn-Inkontinenz“ zwei Anträge bei der Ethikkommission eingereicht: eine Studie Phase I (für 10 Patienten) und eine Studie Phase III (für 90-100 Patienten). Auf dem Deckblatt von Antrag Phase I steht sein Name und der von Georg Bartsch. Bartsch ist auch als Prüfarzt in der Aufgabendelegationsliste der Studie I eingetragen.

Auf seinen Phase-I-Antrag erhält Strasser ein Schreiben von der Ethikkommission mit dem Schluss: „[...] möchten wir Ihnen mitteilen, dass die beiden Projekte [Anm. d. Red.: Es wurde eine zweite Studie über dendritische Zellen eingereicht, die hier nicht von Belang ist] vom Arzneimittelbeirat des Bundesministeriums für Soziale Sicherheit und Generationen (AMB) begutachtet werden müssen. Aufgrund der Rechtslage und der Neuheit der Therapieverfahren müssen entsprechende Gutachten eingeholt werden, da die Ethikkommission für die Genehmigung der beiden Projekte nicht zuständig ist.“

Daraufhin will Strasser die Studien I und III beim AMB eingereicht haben. Er erhält auch eine Genehmigung – aber nur für die Phase I-Studie. Strasser gibt gegenüber der AGES an, davon ausgegangen zu sein, die Genehmigung des AMB betreffe Phase I und III. Das relevante Endgutachten des AMB spricht laut AGES jedoch explizit von Phase I und 10 Patienten. Auf eine Folgestudie III mit 90-100 Patienten würde nirgends Bezug genommen.

Strasser versäumt zudem, die vom AMB genehmigte Phase-I-Studie – wie gesetzlich vorgeschrieben – nochmals der Ethikkommission vorzulegen. Strasser sagt dazu, es gehe aus dem Schreiben der Ethikkommission nicht hervor, dass nach allfälligem Vorliegen eines AMB-Gutachtens wiederum ein Ethikkommission-Votum nötig gewesen wäre. Die Ethikkommission habe sich ja für unzuständig erklärt.

AGES führt jedoch aus, dass die Ethikkommission damit keine „Unzuständigkeitserklärung“ abgegeben habe, sondern nur ein Votum im Sinne von „noch nicht zuständig“ – das heißt, erst müsse das AMB konsultiert werden. Der Weg „Ethikkommission-AMB-Ethikkommission“ wäre also richtig gewesen. Strassers Vorgesetzter und Prüfarzt der Phase-I-Studie, Georg Bartsch, sollte der Sinn dieser Ausdrucksweise bekannt sein, so AGES, schließlich sei er einmal Mitglied der Ethikkommission gewesen.

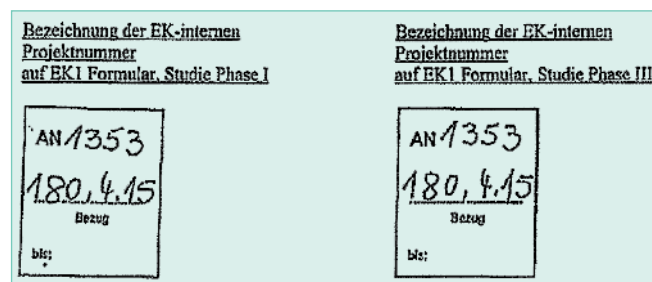
Strasser dagegen sucht den Fehler bei der Ethikkommission und wirft dreien ihrer Mitglieder Befangenheit vor. Sie seien an zelltherapeutischen Firmen beteiligt, die Interesse an

der Vermarktung der neuen Therapie gezeigt hätten. Die Firma Innovacell, deren Miteigentümer Strasser ist, habe dies abgelehnt und mit einer anderen Firma kooperiert. Des Weiteren betonte Strasser im Telefonat mit *Laborjournal*, dass es für das Zulassungsverfahren für neuartige Therapien (unter die Strassers zelltherapeutische Methode fällt) erst seit der EU-Verordnung 1394/2007 eine klare Regelung gebe. Er habe jedenfalls alles richtig gemacht.

► 2. Probleme mit Dokumenten

Die Ethikkommission gibt gegenüber den Inspektoren an, dass das Einreichformular für die Studie Phase III eine Nummer trage, die den administrativen Prozessen nach nicht hätte vergeben werden können. Laut Bericht weisen weitere Dokumente Authentizitätsprobleme auf, viele fehlen, von manchen tauchten Varianten auf, und von vorgelegten Dokumenten seien, bis auf eines, nur Kopien vorhanden. Die Bestätigung über eine Patientenversicherung sei nach Angaben der Versicherung sogar gefälscht.

Insbesondere erklärt die Ethikkommission, ein Antrag für eine Phase-III-Studie sei nie eingegangen. In der Tat gibt es davon keine Originaldokumente; Strasser kann von seinem Antrag nur die Kopie des Deckblatts vorweisen. Alle weiteren Seiten seien verschwunden. Das Deckblatt weist dasselbe Datum des Eingangsstempels (16.2.2001) und die gleiche von der Ethikkommission vergebene Projektnummer auf wie das Deckblatt von Phase I (Nr. 1353):



Die AGES zweifelt folglich an der Echtheit des Dokuments.

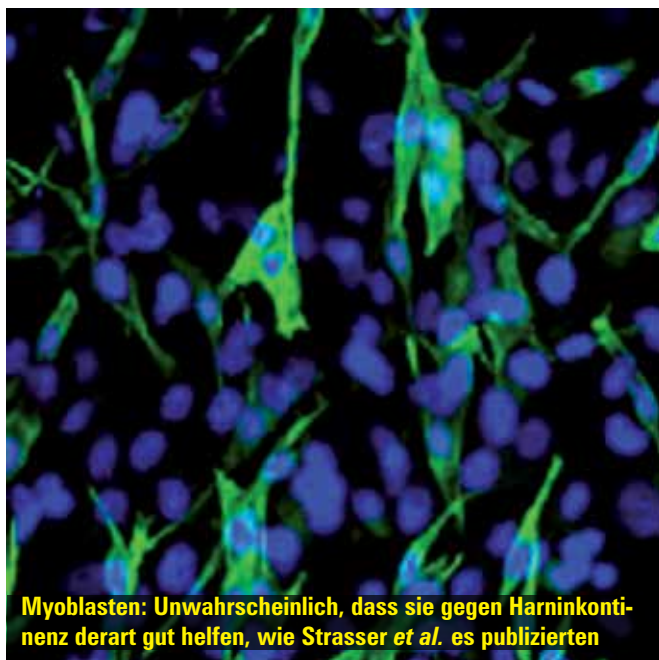
Unbestritten ist, dass die Phase-I-Studie nie durchgeführt wurde. Auch eine Phase-II-Studie fehlt und wurde auch nie beantragt. Im Inspektionsbericht wird dieses „Überspringen“ als Missachtung der Good Clinical Practice (GCP) bewertet: „Der Prüfer [Strasser] erwähnt im Rahmen seiner Stellungnahme richtig, dass ‚in Innsbruck weltweit die ersten Patienten überhaupt mit diesem neuen Verfahren behandelt wurden. Es standen daher keine Erfahrungswerte zur Verfügung‘. Er definiert den Eingriff als ‚neues Therapieverfahren‘. Umso unverständlicher ist das Überspringen der Phasen I und II, die als Sicherheitsnetz für den Patienten dienen und jene Daten etablieren sollen, auf deren Basis ein positives Risiko-Nutzenverhältnis erstellt werden muss, um eine größere Anzahl von Patienten gefahrlos in eine Studie einschließen zu können. Die Studie der Phase III wurde im Gegenteil bereits zeitlich vor den anderen stattgehabten Projekten etabliert. Diese Vorgangsweise wäre von Seiten der Behörde nicht genehmigungsfähig gewesen bzw. hätte bei Befassung einer Ethikkommission keine Zustimmung gefunden.“

► 3. Fehlende Aufklärung der Patienten

Die von Strasser ausgegebene Patienteninformation beurteilt die AGES ebenfalls kritisch. Es sei von einer „neuen Methode“ die Rede, die nun „mit einer etablierten

Standardmethode [...] verglichen werden soll“. [...] Dem Patienten werde erläutert, dass „in wissenschaftlichen Voruntersuchungen die Wirksamkeit der neuen Zelltherapie gezeigt werden“ konnte, und dass er entweder eine Standardtherapie oder das neue Therapieverfahren erhalten werde.

AGES stellt daher fest, dass die Patienten damit nicht über den experimentellen Charakter der Studie ausreichend informiert worden seien. Die Stellungnahme Strassers auf diesen „Mangel 07“ wurde als eine der wenigen von der AGES „zur Kenntnis genommen“. Allerdings bleibt im Lichte zahlreicher nachträglicher und handschriftlicher Korrekturen bei Datum und Patientennummern wieder ein schaler Nachgeschmack.



Myoblasten: Unwahrscheinlich, dass sie gegen Harninkontinenz derart gut helfen, wie Strasser et al. es publizierten

Zudem seien die Patienten, so die Inspektoren, nicht gemäß Good Clinical Practice über die im Protokoll beschriebenen Nachkontrolluntersuchungen sowie die Studiendauer und Anzahl der Studienteilnehmer informiert worden. Auch nicht über Kriterien für vorzeitiges Studienende, über Kosten, Zahl bereits behandelter Patienten (Entwicklung der Studie), Vorliegen einer Versicherung oder alternative Therapien.

Generell stellt die AGES „eine mangelhafte bis keine Versionskontrolle bei studienkritischen Dokumenten wie Protokoll, Patienteninformation, CRF (Case Report Forms), Rohdatenlisten, biometrischer Bereich“ fest. So stehe etwa im Protokoll, die Zellen würden dem Oberschenkel entnommen. Tatsächlich aber stammten sie aus dem Oberarm. Auffällig seien zudem das nahezu gänzliche Fehlen von Originaldokumenten sowie das Fehlen von Korrespondenz (etwa mit Ethikkommission, AMB, *Lancet*).

► 4. Durchführung einer „virtuellen Studie“

Die Inspektoren äußern aufgrund der Fülle unvollständiger, fehlender oder gar gefälschter Dokumente den Verdacht, die Studie „Phase III“ sei als „virtuelle Studie“ nachträglich über die mit Myoblasten therapierten Patienten „gestülpt“ worden.

So seien die Quelldaten der Harninkontinenz-Ergebnisse unvollständig. Die Patiententagebücher fehlen. Für den aus 22 Einzelfragen bestehenden Lebensqualitäts-Score seien Aufzeichnungen angeblich nur teilweise vorhanden. In den

CRF (Case Report Forms) und Krankenakten finde man nur den Gesamtwert (Summe aus Einzelfragenergebnissen).

Der AGES-Bericht wörtlich: „Lebensqualitätsfragebögen müssen durch den Patienten selbst ohne Einflussnahme durch den behandelnden Arzt beantwortet werden, bei sonstigem Verlust der Validität. Laut Angaben Prof. Strassers waren diese vorhanden; demgemäß wären Source Daten vernichtet worden.“

Die Prüfung ergab, dass das Protokoll zur Phase III und die präsentierte Rohdatenliste für die *Lancet*-Publikation einander nicht deckten. Bei den Nachuntersuchungen fehlten anscheinend größtenteils die Drei- und bei einigen Patienten die Zwölf-Monatsdaten für einige Parameter, die in der *Lancet*-Publikation aber erscheinen.

Nicht nur für die AGES-Inspektoren ist die Studie schwer nachzuvollziehen. Auch sind die Versuche einiger Urologen, Strassers Therapie anzuwenden, gescheitert. *Nature* berichtet von Forschern außerhalb Österreichs, die mit der Methode keine so hohe Erfolgsquote erreichten wie das Innsbrucker Team. Der Urologe Giacomo Novara von der Universität Padua meinte dazu gegenüber *Nature*: „Sie [die Behandlung] schaut enorm gut aus, aber es ist immer wichtig, gute Resultate an unabhängigen Orten zu wiederholen.“ Auch am Klinikum der TU München waren Strassers Ergebnisse nicht reproduzierbar. Urologe Florian May erklärt gegenüber der *Süddeutsche Zeitung online* am 3.9.08: „Es konnte nur bei einem von 14 Patienten eine langfristige Heilung erzielt werden.“ Der Chef desselben Klinikums, Jürgen Geschwend, resümiert: „Die Innsbrucker Ergebnisse waren einfach zu gut.“ Nicht einmal Strasser selbst konnte seine Ergebnisse reproduzieren. So soll das Krankenhaus Schwaz (bei Innsbruck) Strasser gebeten haben, ihre Patienten mit seiner Methode zu behandeln. Strasser sei dem nachgekommen, doch ohne Erfolg.

Die Rolle des Klinikleiters

Im Gegensatz zu Strasser, dessen Stellungnahmen von den Inspektoren meist zurückgewiesen werden, heißt es zu seinem Vorgesetzter Georg Bartsch: „Nach kritischer Würdigung der Dokumentation schließen sich die Inspektoren der Aussage von Prof. Bartsch an, er sei an ggst. Studie [Phase III] nicht beteiligt gewesen. Die Eigenschaft als Prüfarzt, der im Rahmen eines akademischen Forschungsprojektes gleichzeitig als Sponsor fungiert, ist Prof. Strasser zuzusprechen. Prof. Bartschs Unterschrift erscheint auf keinem Dokument, das der Ablauforganisation einer Phase-III-Studie zugeordnet werden könnte. Einzig auf dem Deckblatt des Protokolls wird Prof. Bartsch als Mitautor genannt, dieses Protokoll ist jedoch nicht unterschrieben, damit nicht valide und könnte im Licht der vorangehenden Ausführungen auch nicht unterschrieben sein. Dass sich Prof. Bartsch als Koautor auf der Publikation findet, belegt nicht schlüssig, dass er an der Durchführung der Studie beteiligt war.“

Noch ein Skandal?

Aber Strassers *Lancet*-Studie scheint nicht das einzige zweifelhafte Produkt der Innsbrucker Urologie zu sein. In einem Online-Artikel der *Süddeutschen Zeitung* vom 3. September 2008 taucht unter der Überschrift „Unerlaubte Studien an Kindern“ wieder die Innsbrucker Urologie auf. Angeblich wurden hunderte Kinder an der Kinderurologischen Abteilung ohne Zustimmung der Ethikkommission wegen einer

fehlgebildeten Harnröhre operiert und mit Medikamenten behandelt. Eines davon, ein Gel mit der aktivsten Form des Sexualhormons Testosteron, sei in Österreich nicht einmal zugelassen. Georg Bartsch wird auch hier als Koautor einer Studie angeführt. Die Agentur prüft die Studie gerade. Bartsch gelingt es offenbar auch ohne seinen Adlatus Strasser, die AGES hinreichend zu beschäftigen.

Strasser wurde am 19. August vom damaligen Innsbrucker Rektor Clemens Sorg vorläufig suspendiert. Kurz bevor Rektor Sorg das Gleiche mit Georg Bartsch machen wollte, wurde Sorg vom Universitätsrat gefeuert (siehe nachfolgenden Artikel ab S. 30). Sorg: „Es ging um Stunden. Ich brauchte nur noch einen schriftlichen Beleg, beispielsweise die Unterschriften die Bartsch bei *Lancet* geleistet hat.“

Bleibt die Frage, ob Georg Bartsch von dem Treiben Strassers gewusst hat? Er bestreitet es. Tatsächlich soll sich Georg Bartsch, angesichts zahlloser Verpflichtungen, nur selten in der Klinik aufgehalten haben. Doch muss nicht ein Abteilungsleiter für Verfehlungen seiner Untergebenen gerade stehen? Kann ein Direktor im Amt bleiben, in dessen Abteilung es anscheinend drunter und drüber geht?

Des Weiteren hat sich Georg Bartsch zumindest bei der *Lancet*-Studie als Autor eintragen lassen, obwohl er nichts zu der Studie beigetragen hat. Es handele sich um eine Ehreautorenschaft, sagte er gegenüber *Laborjournal*. Der Fall zeigt exemplarisch die Anrühigkeit von Ehreautorenschaften: Geht es gut, erntet der Ehrenautor unverdienten Ruhm – geht es schlecht, lehnt er die Verantwortung ab.

Auch *Lancet* findet das anrühig. Im Editorial zur *Retraction* des Papers von Strasser *et al.* schreibt *Lancet*: „Honorary or gift authorship is unacceptable. Using gift authorship as an excuse for not taking responsibility for research when serious flaws are uncovered, goes a step further, and should not be tolerated. With credit comes responsibility – always.“

Auch nach den Statuten der Medizinischen

Universität Innsbruck sind Ehreautorenschaften verboten. Erlassen wurden die Statuten übrigens von einer Ethikkommission, deren Mitglied Georg Bartsch war. Herr Bartsch steht offenbar auf dem Standpunkt: Was kümmert mich mein Geschwätz von gestern?

(Nachtrag: Kurz vor Drucklegung dieser *Laborjournal*-Ausgabe schaltete sich die Staatsanwaltschaft ein. Am 5. September leitete sie ein Ermittlungsverfahren gegen Studienleiter Hannes Strasser ein. „Es liegt der Verdacht der Körperverletzung und die Gefährdung der körperlichen Sicherheit vor“, so Staatsanwalt Wilfried Siegele.)