

TGN1412 – DIE BOTSCHAFTEN VON PANNEN

FAZIT LUZIA OSTERWALDER

Dass in unserem System das Geld im Zentrum steht, darf keine Ausrede sein. Leider werden viele Scheusslichkeiten erst enden, wenn wir den Kapitalismus überwunden haben werden. Im Zentrum sollte das Gemeinwohl ALLER (für die ganze Schöpfung) stehen, mit der Achtung und Ehrfurcht vor ihr. „Die Natur versteht gar keinen Spaß, sie ist immer wahr, immer ernst, immer streng, sie hat immer Recht, und die Fehler und Irrtümer sind immer des Menschen.“ Zitat von Johann Wolfgang von Goethe

FAZIT IRENE VARGA

MANAGEMENT SUMMARY

Erst extreme Pannen in den westlichen Industrieländern bieten kleine Einblicke in die gravierenden Prozess- und Denkfehler, die üblicherweise vor den Bürger/innen versteckt bleiben.

DENKANSTOSS

TGN1412-Desaster: Nicht eine einzelne, medizinische Panne an und für sich beweist, dass wissenschaftliche und organisatorische Vorarbeiten ungenügend und z.T. auch nicht zweckmässig sind, sondern erst der dadurch ermöglichte Einblick in die branchenüblichen, hinter Betriebsgeheimnissen verschanzten Prozesse: Heute wird Wissen zu einem viel zu grossen Teil erst via «Versuch und Irrtum» an Mensch und Umwelt erarbeitet, obwohl die Forderung als gesellschaftlich anerkannt gilt, dass genau dies zu unterlassen sei.

Die Einblicke durch Pannen bestätigen die Enthüllungs-Beschreibungen von Dottor X in “Cavie umane nel nuovo millennio”, 2010.

PROBLEM

Es dominiert heute der gefährliche Glaube an die alles zum Besten regelnden «unsichtbare Markthand» und der Irrglaube an das Orakel «Tierversuch» und der unreflektierte Anspruch auf «a pill for every ill». So werden Tiere als Alibi für viele Unzulänglichkeiten eingesperrt und gefoltert. Allfällige einfache Lösungen zur Heilung und Linderung von Folgen aus krankheitsauslösenden Situationen werden nicht gesucht, weil mit ihnen nicht oder nicht genügend verdient werden kann. Auch die Grundlagenforschung an den Hochschulen und Spitälern richtet sich zu sehr am Markt aus, anstatt dass sie sich weitestgehend mit Prävention, Gesunderhaltungs- und Selbstheilungsprozessen von Zellen, Organen und Organismen auseinandersetzen würde. Wer soll marktunabhängige Forschung tätigen, wenn nicht die staatlichen Einrichtungen?

LÖSUNG

Wir brauchen eine generelle Überholung sämtlicher Prozesse und Zielsetzungen und eine Unterlassung von allen ethisch und wissenschaftlich schlechten Ansätzen: wir brauchen Bio-Dummy-Systeme – die am umfassenden Wissen und Pannenwissen unzähliger bereits erprobter Substanzen geeicht werden - als patientengerechte Modelle. Wir brauchen tauglichere Früherkennungswarnsysteme. Wir brauchen sorgfältigeren Umgang mit statistischen Erhebungen und Auswertungen und Bewertungen. Wir brauchen eine grosse und breite Fülle von Reviews durch Experten, ohne Interessenskonflikt aus sehr vielen Gebieten und Bereichen, auf allen Ebenen und bei allen Entscheidungsschritten. Wir brauchen noch weit intensivere Unterstützung von Supercomputern und von künstlicher Intelligenz bei der Findung und Bewertung von Wissen und Vorhersage-Methoden.

Wir brauchen ein JA zum Tier- und Menschenversuchsverbot und ein JA zu Forschungswegen mit Impulsen für Sicherheit und Fortschritt.

Viele Wege führen nach Rom, warum nicht endlich jenen Weg gehen, der ethisch und wissenschaftlich gut ist?

s. Details: System Error s. (21) Volksinitiative (24) Doktor X (40) Wahrscheinlichkeiten (29)

Inhalt

TGN1412 – DIE BOTSCHAFTEN VON PANNEN.....	1
FAZIT LUZIA OSTERWALDER	1
FAZIT IRENE VARGA.....	1
DENKANSTOSS.....	1
PROBLEM.....	1
LÖSUNG	1
Inhalt.....	2
VORWORT ZUM PROTOKOLL	4
WIE LAUTET DIE BOTSCHAFT AUS PANNEN?	4
FALLBEISPIEL: TGN1412 – DAS DESASTER.....	4
FILMBERICHT TGN1412.....	5
TGN1412 – WAS IST DAS?.....	5
TGN1412 IN KLEINER DOSIS?.....	5
TGN1412 EINIGE BETEILIGTE	6
IMMUNSYSTEM.....	6
ABKLÄRUNG ZUM ZELLTEST	7
TGN1412 PANNE OHNE BEDEUTUNG?.....	8
PRO-TEST sinngemäss: «Pannen sind sehr selten».....	8
CONTRA-PRO-TEST: auch 1 Panne ist 1 zu viel	8
DIE PANNEN - GESCHICHTE !.....	9
Renne, Januar 2016: BIA 10-2474 – 1 Toter.....	10
Tödliche MS Medikamente im Test – 4 Tote	10
PROBLEME:.....	11
Problem: WISSEN.....	11
Problem: TRANSPARENZ	11
Problem: PRIORITÄTEN.....	11
Problem: PROZESSMANAGEMENT	11
Problem: ÜBERTRAGBARKEIT	12
Problem: STATISTIK.....	12
Problem: RISIKO.....	12
Problem: ANGEMESSENHEIT	12
ZIEL & LÖSUNGSKOMPONENTEN:.....	12
ZIEL: Gerechtigkeit und Unversehrtheit	13

Lösungskomponente: faire POLITIK UND BILDUNG 13
 Lösungskomponente: WISSEN 13
 Lösungskomponente: TRANSPARENZ 13
 Lösungskomponente: PRIORITÄTEN 13
 Lösungskomponente: PATIENTEN-KLASSIFIZIERUNG..... 13
 Lösungskomponente: RISIKO MINIMIERUNG 14
 Lösungskomponente: ANGEMESSENHEIT 14
 KLINISCHE STUDIE, nur ein Bruchteil der Tierversuchsproblematik?..... 14
 A N H A N G..... 14
 ANSCHAUUNGSMATERIAL..... 14
 FINE..... 18

Protokoll des 6. TVVI Monatshöcks in St. Gallen
 der IG Tierversuchsverbots-Initiative CH (TVVI)
 am 21.6.2017, 19 Uhr – ca. 21:30
 Migros-Restaurant Bahnhof St. Gallen

Anwesend:

- 3 Mitglieder vom **Initiativkomitee**: Renato Werndli (rw), Luzia Osterwalder (LO), Irene Varga (VAI)
- 1 zusätzliches Mitglied der IG: B.Sch.

VORWORT ZUM PROTOKOLL

2017.01.28/VAI: Dieses Protokoll

- ist kein Stichtags- und kein Vertragsprotokoll, wo es wichtig ist, den Status von Aussagen und Urhebern an einem ganz bestimmten Zeitpunkt bindend festzuhalten.
- Es ist ein Projektprotokoll, wie es in lernenden Organisationen verwendet wird: an der Sitzung werden Ideen gesammelt und im Nachgang reifen gelassen. Jeder darf/soll weiteres zufügen und darf auch seine eigene Meinung/Äusserung korrigieren.

Dem Protokollierenden bietet es den Nutzen, dass er/sie während der Sitzung die anderen Teilnehmenden zu Wort kommen lassen kann und selbst einige seiner/ihrer Beiträge später nachliefert.

Alle, die solche Protokolle zum ersten Mal sehen, sind erfahrungsgemäss etwas irritiert. Der Nutzen erschliesst sich im Gebrauch und im Ertrag: Wissen kann so effizient gemehrt werden, ohne unendlich viele Sitzungsstunden einsetzen zu müssen. Die Sitzung soll der Initialzündler sein für entfesselte Kreativität.

WIE LAUTET DIE BOTSCHAFT AUS PANNEN?

FALLBEISPIEL: TGN1412 – DAS DESASTER

2006: Ein Menschenversuch in London gerät bereits in der Phase 1 (10), bei der allerersten Gabe einer neuen Substanz (mit bisher an Menschen unerforschem Wirkungsmechanismus), völlig aus dem Ruder. Alle 6 gesunden jungen Männer, die sich als bezahlte Probanden zur Verfügung stellten, landeten innert sehr kurzer Zeit wegen Multiorganversagen auf der Intensivstation und mussten um ihr Leben kämpfen. Es ist ein grosses Glück im Unglück, dass das Testcenter baulich sehr nahe am Spital (im gleichen Gebäudekomplex) lag. Man konnte die 6 Männer unter massivem Einsatz retten. Einer verlor Teile von Fingern und Zehen (23) (18). Wohlauf aber zu tiefst erschrocken über das Unfassbare, blieben einzig die 2 Placebo-Kandidaten. (2)

Auch wenn vieles falsch lief, angehäuften Wissen durch Erfahrungen am Menschen und moderne Technik konnten genutzt werden, um die Fehler abzufedern und Todesfälle zu verhindern:

Rettungsmassnahme (19c):

- Herz-Lungen-Unterstützung,
- Dialyse,
- Hochdosis Methylprednisolon und
- ein Anti-interleukin-2 Rezeptor Antagonist Antikörper

FILMBERICHT TGN1412

Ein Film-Bericht macht Katastrophenbewältigung mit versöhnlichem Ausklang: mit branchenfreundlichem Film, erzählen zwei betroffene Probanden (1 Placebo-Proband und 1 regenerierter Proband) über das Desaster. Beim «Happy End» wird vom Familienglück des einen Probanden berichtet, während der dauergeschädigte Proband längst wieder aus dem Fokus des Zuschauers gefallen ist. Er bekommt oder will keine Stimme. Genauso wenig wie die gefolterten und getöteten Tiere, die Lücken in der Hypothese und in den in-vitro-Betrachtungen. (9)

TGN1412 – WAS IST DAS?

Eigenheit von TGN1412: Ist ein rekombinanter Antikörper («humanisierter» Maus-Antikörper) und soll die Immunreaktion beschwichtigen und deshalb therapeutisch nützlich sein für rheumatoide Arthritis, MS-Patienten und andere **sogenannte LO** Autoimmunkrankheiten etc. (18) (19c) (6) (7) (13) (14) (15) (16)

Der vorangegangene erfolversprechende Tierversuch an Affen verwendete 500x höhere Dosis (4). Wegen speziesspezifischer Unterschiede liessen sich einmal mehr keine Rückschlüsse vom Tierversuch auf den Menschenversuch ziehen. Die Erkenntnisse auf Parallelen und Abweichungen erfolgt immer erst im Nachhinein. Ganz ähnlich wie beim «mexikanischen Scharfschützen»: erst schiessen, dann die optimale Zielscheibe zeichnen. (29)

Ein Zelltest habe keine relevanten Probleme aufgezeigt. Was niemanden wundern sollte, wenn er einige Komponenten und Funktionen und Abläufe des Immunsystemes kennt: komplexe Systeme lassen sich nicht mit ein paar Petrischalen nachstellen. Dazu gehört schon ein bisschen mehr Planung, Organisation, Kontrolle und **Verantwortung LO**. Auch braucht es nicht ein anderes komplexes Blackboxsystem (Irrweg Tierversuch), sondern ein patientengerechtes, realitätsnahes Modell zum System, für welches man Vorhersagen machen möchte.

TGN1412 IN KLEINER DOSIS?

Angeblich verraten Tiere nach Folter, wo die optimale Dosis für Wirkung liegt und ab wo es für den Patienten gefährlich wird. In der Praxis werden aber viele Menschenversuche gemacht, um eine sichere und unsichere Dosis zu finden und dies ist keineswegs jeweils jene Dosis, die den Tierversuchen entspricht. Eine universelle, zuverlässige Umrechnungsformel von den Ergebnissen einer Spezies zu Werten einer anderen Spezies gibt es nicht. (32)

Wo besondere Sicherheit gewollt ist, wird mit dem Mikrodosis-Ansatz gearbeitet (Phase 0). Mikrodosis ist grob: 1 – 100 Mikrogramm (28) (25) (26) (27) d.h. max. 0.1 Milligramm (mg). Dies allerdings (scheinbar) im Total. (26) (44) Die Studienteilnehmer von TGN1412 erhielten auch 0.1 mg – aber nicht Total sondern pro kg Körpergewicht. Also rund 70 x mehr. Eigentlich viel zu viel für eine immunaktive Komponente! Details: (19c)

Es wäre auch kleiner gegangen. Die technischen Namen für jeweils 1000fache Verkleinerung zum Liter: Milli, Mikro, Nano, Piko, Femto, Atto, Zepto, Yokto. (33).

In Quellen über andere wissenschaftliche Arbeiten spricht man inzwischen bereits von Nano-Dosing (34), Picogramm (35) Picogramm-Belastungen (38) und sogar von Femtobereichen (36) (37) (46)

Und es geht tatsächlich auch in der Testpraxis kleiner als im Mikrobereich: Die Testreihe für Tab08 – der neue Name für TGN1412 – wurde mit tausendfach kleinerer Dosis als in der Pannenstudie gestartet (4)

Von «homöopathischer Dosis» kann jedenfalls bei 7 - 9 mg TGN1412 keine Rede sein.

TGN1412 EINIGE BETEILIGTE

- Universität Würzburg – wo alles begann
- TeGenero AG in Würzburg aus der Universität Würzburg ausgegründet – **Immunologe Prof. Dr. Thomas Hünig** und Thomas Hanke im Jahr 2000 – im Juli 2006 hatte TeGenero die Insolvenz angemeldet (18) (*Kapitalismus ist was «Praktisches»...*) PS: *Investoren-Geplauder: (17)*
- Der CD28-Superagonist TGN1412 wurde «humanisiert» aus dem Mausantikörper 5.11A1 (diese noch aus klassischer Hybridomatechnologie) (18)
- Parexel in London – Private Forschungsklinik im Gebäude vom Northwick Park Hospital d.h. die Räume waren im Spital privat angemietet. (48)
- Ethikkommission
- Spital: Northwick Park Hospital (48) in London
- Desasterstart am 13.3.2006 um 8 Uhr morgens: 6 Probanden für das «Verum» TGN1412, 2 Probanden für Placebo (18)
- Im Nachgang veröffentlichte und teil-veröffentlichte und zurückbehaltene Dokumente (8)
- Kontrollen:
 - MHRA – Healthcare products Regulatory Agency (23)
 - Nachträgliche Untersuchung decken Fehler auf:
 - Adam Cohen vom NL Centre for Human Drug Research in Leiden (23)
 - Marcel Kenter vom Central Comitee on Research Involving Human Subjects in Den Haag (23)
 - Untersuchungsausschuss mit Revieweinbezug der Hersteller (ESG Expert Scientific Group) (48)
 - NHS Trust – London Hospitals (47)
- TAB08 (TGN1412 unter neuer Flagge) (4)
- TheraMAB Biotech Firma in Russland, welche Studien von TGN1412 unter dem Namen TAB08 wiederaufnimmt zusammen mit dem Berater **Prof. Dr. Thomas Hünig** (39) – TheraMAB mit perfekten Marketing-Versprechen (49)

IMMUNSYSTEM

Anzahl beteiligte Zellsorten?

Anzahl beteiligte Oberflächenmoleküle?

Anzahl beteiligte Botenstoffe und andere Moleküle?

Anzahl bekannte Funktionalitäten?

- Welche davon im Blut?
- Welche im Gewebe?
- Organspezifische Abläufe?

Anzahl offene/unerklärte Effekte?

Anzahl Signalabläufe und Variationen?

Variabilität (genetisch, umweltbedingt) und Besonderheiten beim Menschen?

Rolle von Darmflorazustand und Zusammensetzung?

Einige Eckwerte: (50)

Und immer wieder das Ganze betrachten und Zusammenhänge und Abläufe beobachten und überprüfen LO

HINWEISE:

«Forscher fanden in menschlichem Blut vier bisher unbekannte Zelltypen. Diese Erkenntnis kann alles, was man über den Blutkreislauf und das Immunsystem des Körpers zu wissen glaubte, auf den Kopf stellen. Es eröffnet aber auch viele Möglichkeiten.“ (51)

„Die klassische Funktion von B-Zellen ist die Antikörper-Produktion. LMU-Forscher haben nun eine bislang unbekannte Rolle dieser Immunzellen nachgewiesen: In der Thymusdrüse treiben sie unerwünschte T-Zellen in den Zelltod und verhindern damit Autoimmunerkrankungen.“ (52)

„Das Immunsystem des Darms (GALT) enthält 70 Prozent der Immunzellen des Körpers.“ (53)

«Außer dem Lebensalter hat auch der Lebensstil einen Einfluss auf das Immunsystem und die Infektanfälligkeit“ (54)

«Wie psychischer Stress das Immunsystem schwächt“: ...Für ihre Studien analysiert Sommershof Blutproben von Patienten, die unter einer posttraumatischen Belastungsstörung (engl. posttraumatic stress disorder, PTSD) leiden, wie sie beispielsweise bei Unfall- oder Kriegsopfern auftreten kann. „Trauma-Patienten zeichnen sich durch eine außerordentlich hohe Stressbelastung aus, die mit bestimmten Veränderungen der Immunparameter korreliert“, erläutert die Forscherin (55)

[BEMERKUNG – VAI, 6.2017:...leider verführt Ungeduld dann aber doch wieder zu Tierfolter, die neben Qualen auch Irrungen stiften werden]

Das Immunsystem ist äusserst komplex und trotz vieler Gemeinsamkeiten innerhalb einer Spezies auch sehr individuell. Nicht zuletzt die Pannen, aber auch die völlig ungenügenden Testsysteme, die ihren Focus auf zu wenige Komponenten und Abläufe und erst noch in falscher Weise (Zelltests in unnatürlicher Umgebung) und auf völlig verfehlte Analogien (Orakel Tierversuch) beweisen, dass hier falsch getestet und unehrlich (selbtherrlich, überheblich) kommuniziert wird. Man hat noch lange nicht ausgelernt und man hat keine tauglichen Modelle.

Probanden aber auch Patienten zahlen die Rechnung. Spätfolgen von «beeinflussten» und «beherrschten» Immunsystemen und Interaktionen mit weiteren Umwelteinflüssen kann niemand voraussagen. Die Erfahrungen mit übertriebenen und entgleisten, vernichtenden Eingriffen «Krieg gegen Unkraut», «Krieg gegen Bakterien und Viren LO», Krieg gegen Schädlinge» und deren Folgen, lassen erahnen, dass hier noch einiges an Unschönem auf uns zukommt. Die Forschung, die Industrie und die Menschheit sind u.a. ständig damit beschäftigt, Probleme zu lösen bekämpfen LO, die sie selbst geschaffen haben.

Mehr Ehrfurcht vor der Natur (resp. Interesse an den Naturgesetzen LO) wäre angebracht und würde uns von manchen Desastern und Herausforderungen bewahren. Und: man soll nicht am Menschen (und schlechten) Erfahrungen lernen sondern durch Denken mittels Experten- und Review-Denkgruppen und Denk-Netzwerken und mit Unterstützung von Supercomputern und künstlicher Intelligenz.

Warum gibt es Olympiaden nur für Sport und Schach u. ähnliches? Warum nicht für die besten medizinischen Vorhersage-Verfahren und Computer? Die Dopingkontrollen wären jedenfalls eine Herausforderung :_) LO

ABKLÄRUNG ZUM ZELLTEST

Zytokinsturm lässt sich durch TGN1412 in lockerer Zellkultur nicht provozieren, sondern nur in dichter Zellkultur, wo die Verhältnisse ähnlich sind wie in Lymphknoten (18)

IG TIERVERSUCHSVERBOTS-INITIATIVE CH

Co-Präsidentin Irene Varga
Dipl. Natw. ETH – Diplomarbeit in Toxikologie, freie Künstlerin & Denkerin
Weiherstr. 17, CH-9305 Berg SG
irene.varga@sunrise.ch / +41 (0)71 455 16 64

Nach Erfahrungen aus dem Menschenversuch klappte es dann auch endlich mit der Entwicklung von besseren Zellkulturen: «Titration von TAB08 (=Ex TGN1412) in dem neuen, RESTORE (für resetting T-cells to original reactivity) genannten Zellkultursystem bestätigte die Freisetzung toxischer Zytokine auf CD4-Effektor-Gedächtniszellen und zeigte darüber hinaus eine dramatische Aktivierung und Expansion der regulatorischen T-Zellen» (4)

Warum nicht gleich so? Ist Eichung von Testsystemen an die biologischen Realitäten ein Luxus?

TGN1412 PANNE OHNE BEDEUTUNG?

PRO-TEST sinngemäss: «Pannen sind sehr selten»

PRO-TEST ist der Ansicht, solche Fälle seien sehr selten. Alleine in England gäbe es 200 derartige Phase 1 Studien, die meist klaglos ablaufen.

CONTRA-PRO-TEST: auch 1 Panne ist 1 zu viel

- auch wenn eine Schwalbe keinen Frühling macht, sollte es doch aufrütteln und den Irrglauben an das zuverlässige Orakel «Tierversuch» in Frage stellen
- «Seltenheit» sagt noch null und nichts über die Vermeidbarkeit aus! Auch 1 Panne von unendlich vielen ist unverzeihlich, wenn sie hätte vermieden werden können. Noch häufiger als Phase I Pannen sind natürlich solche nach der Markteinführung. (22) (56)
- «Seltenheit» zeugt viel eher vom «Wunder der Natur», welches unseren Körper mit seiner fantastischen Komplexität dazu befähigt, mit sehr vielen neuen Situationen und Substanzen fertig zu werden, als von der Sorgfalt und Treffsicherheit der Forschung (22) (56)
- Die Öffentlichkeit erfährt in der Regel nicht, wie häufig man «knapp» an einem Unglück vorbeigeschrammt ist, welches durch erfahrene Unfall-Medizin gerade noch hat verhindert werden können
- «Selten» sind nur die Spitzen der Eisberge. «Seltenheit» kann auch gut von ungenügender Kontrolle und mangelnder Transparenz zeugen: Viele Probleme und Schäden fallen unter das Radar: denn sie können auch erst viel später in Erscheinung treten. Ein Zusammenhang zur Testsubstanz wird dann aber kaum mehr beweisbar sein.
- Wenn die Schädigung nicht individuell charakteristisch (z.B. «grüne Dreiecke im Gesicht») ist für eine bestimmte Substanz, dann lässt sich bei «versteckten Schäden» und «Spätschäden» kaum mehr sagen, welche der 100'000en von Substanzen und ihrer unzähligen Abbauprodukte für Gesundheitsschäden von Probanden und der Bevölkerung verantwortlich oder mitverantwortlich sind.
- Die Öffentlichkeit erfährt auch nichts über langfristige Vergleichssterblichkeitsraten und Gesundheitsbelastungen: Es gibt öffentlich keine statistische Auswertung darüber, wie hoch die Mortalität

und die Morbidität von Probanden ist im Vergleich zu Menschen mit ähnlichen Ausgangslagen wie die individuellen Studienteilnehmenden.

- Was ist gemeint mit «derartige Phase 1 Studien»? Wie viele wirklich neue Wirkpfade werden angegangen? Wie viele sind «me-too»-Substanzen, die bereits «auf ausgetretenen Pfaden wandeln»?
- Wenn ein Proband stirbt und die Todesursache nicht eindeutig der Testsubstanz zugeordnet werden kann, dann kommt die «Panne» kaum auf das Konto der Testsubstanz. Falls fundiertes Wissen über Patient und Substanz vorliegen und die Abklärungen gründlich waren, dann ist Überreaktion auf zufällige Ereignisse/Pannen weder aus Sicht der Investoren noch aus Sicht der künftigen Patienten erwünscht. Nie sollten jedoch solche Daten geheim gehalten und/oder ohne weitere Prüfungen ad acta gelegt werden.
- Ohne Pannen sieht ein Laie nicht in die Abläufe und Pläne der Medikamententestung hinein. Allgemein meint der Laie: Tierversuche klären die Dosis und die Wirkung und Nebenwirkung von Substanzen. Der Einblick durch Panne erst zeigt die Realität: die Forschung tappt mit der Dosis und oft auch mit der Wirkung ziemlich im Dunkeln und allfällige Treffer haben viel mit Zufall zu tun. Verfehlungen werden erfolgreich kleingeredet.
- Solange in **Studien und bei den Teilnehmenden** solche **LO** Überraschungen auftreten, solange sind die Vorbereitungen nicht auf jenem Qualitätslevel, wo sie sein sollten.

DIE PANNEN - GESCHICHTE !

*Wozu suchen, wenn doch die Tiere unter Folter schon alles gestanden haben? (zynisch)
Also besser: wozu Tiere foltern, wenn dann die Geständnisse doch nichts taugen?*

Zu bedenken: Um die höchste unschädliche Dosis (Maximum tolerated Dosis, MTD) zu finden, muss man **heute** im Probanden testen bis man eindeutige, klare, nicht zufällige, reproduzierbare «Entgleisungen» - mit oder ohne Schädwirkungen - durch die Testsubstanz erzeugen kann.

Nachtrag VAI 20170625: idealerweise forscht man vorher ausgiebig an gut ausgearbeiteten und geeichten Modellen, bis man weiss, bei welchen Substanzen und welcher Dosis man in gefahrloser und nützlicher Zone ist. Dann erübrigt sich das realisieren von «Entgleisungen».

Hinweis über Erfahrungen mit homöopathischen Substanzen: Wie kann die Ähnlichkeit eines Mittels gefunden werden? Ein Mittel wird potenziert in D, C, LM Potenzen usw. Das Mittel wird in derselben Potenz (z. B. D6 oder C200) täglich eingenommen und jede Veränderung betreffend der Gefühle, Gedanken, Träume und körperlichen Reaktionen wird von jeder Testperson notiert – solange man/frau es vertreten kann. Bei Bedarf wird die Potenz geändert !!! diese Informationen werden verwendet um nach dem Ähnlichkeitsprinzip das beste Mittel zu finden. In der Praxis wird ein Mittel nicht regelmässig verordnet, das Mittel wird wenn überhaupt einmal genommen und die Reaktion abgewartet. Denn es ist nun mal so, dass niemand vorhersehen kann, wie ein Organismus auf ein Mittel reagiert. LO

Renne, Januar 2016: BIA 10-2474 – 1 Toter

«Das Krankenhaus in Rennes (16.1.2016): Einer der Probanden soll den französischen Medien eine Kopie der Dokumente von Biotrial zugespielt haben. Hierin wird der Wirkstoff genannt. Bei der Testmedikation handelt es sich um eine Substanz mit dem Code BIA 10-2474.» (57) - Hätten wir sonst über die Panne erfahren? – Erfahren wir über die Pannen in Drittweltländern?

Ziel von BIA 10-2474: Schmerzmittel, Stimmungsaufheller, Anti-Angstzustandsmittel das mit dem menschlichen Endo-cannabinoiden System in Wechselwirkung tritt.

Man testet (erhöht die Dosis) bis man deutliche negative Effekte hat. Die Probanden zeigten keinerlei Beeinträchtigung bei der Einzeldosis von

0.25
1.25
2.5
5
10
20
40
100 mg

Sondern Probleme gab es erst nach mehrfachen Multidosen:

0.25
2.5
10
20
50 mg

Und zwar verlief 10 x 20 (Total 200 mg) ohne Probleme
aber bei 5 x 50 (Total 250 mg) kam es zum Desaster: Nach langem Bangen stirbt 1 Proband. 4 Probanden haben neurologische Beschwerden. (41) (42) (43) (57)

Stossend sind solche Menschenversuche speziell darum, weil das Therapie-Maximum bei 1,25 mg erwartet war (Rezeptor-Sättigung). – Eliminations-Saturierung war erwartet bei 40 – 100 mg. (43)

Geschieht solcherlei immer nur «bei den anderen», oder haben die meisten Studien einfach Glück?

Tödliche MS Medikamente im Test – 4 Tote

Opfer der Campath Studie (Phase II):

abnormale Blutungsneigung führte dazu, dass 1 Proband starb

Opfer der Tysabri Studie (Phase III):

erhöhte Anfälligkeit auf Viren, führte dazu, dass 3 der Probanden an seltener Viruserkrankung starben (5)

Wo sieht man die Toten, Kranken, deren Schicksal gemäss Abklärung nicht in (direktem) Zusammenhang mit der Testsubstanz stünde? Wo sieht man die Untersuchungen zu Spätschäden?

PROBLEME:

Problem: WISSEN

Es gilt als gesellschaftliche Erwartung, dass am Menschen und vor allem auch an Kindern und Schwangeren nicht geforscht wird und dass Erstanwendungen nur vorgenommen werden, wenn gute Hinweise vorliegen, dass dies einem Menschen voraussichtlich mehr Nutzen als Schaden bringt.

In der Realität wurde statt Erwartung eine Illusion aufgebaut. Der Laie meint: der Tierversuch sei die Rettung aus dem Dilemma «Fortschritt oder Sicherheit?» und sagt, welche Dosis einer neuen Substanz/Methode Heilung oder Linderung bringt und ab welcher Dosis dass es gefährlich wird (Die Illusion vom sicheren therapeutischen Fenster).

Der Proband meint, alles Erdenkliche für seine Sicherheit sei getan worden, und die Tests seien fast nur noch Formsache, die dem Glück der Patienten noch im Wege stünden. Viele Erwartungen und Hoffnungen bleiben unerfüllt: 9 von 10 nach Tierversuchen erfolgsversprechende Substanzen dürfen nicht auf den Markt (58). 50% der Wirkstoffe auf dem Markt brauchen Korrektur (Beipackzettel, Patientenkreis etc.) oder Rückruf. (22)

Problem: TRANSPARENZ

Solange Geheimhaltung für wirtschaftliche Interessen mehr Gewicht hat, als Zivilisation und Fortschritt im Interesse aller Geschöpfe dieser Erde, solange wird einseitige Darstellung und Wahrnehmung dominieren. (11)

Problem: PRIORITÄTEN

Solange Wirtschaft Vorfahrt hat vor Leben (Betriebsgeheimnis, Patente, Nutzenbetrachtungen, Gewinnmaximierung), solange ist es schwierig soziale, politische, gesetzliche Regeln und Prozesse aufzubauen, welche der Mehrheit der Geschöpfe auf diesem Planeten helfen. Dies gilt in allen Bereichen, aber wo immer es um das Wohlergehen von Geschöpfen geht, dort sind Interessenskonflikte und Übervorteilung von Schwächeren besonders schmerzhaft.

Problem: PROZESSMANAGEMENT

Solange wir wissen, dass wir einen Probanden mit einer neuen Substanz in Gefahr bringen können und darum Tests mit besonders zähen (junge Männer) machen wollen/müssen, solange ist dies eine Bankrotterklärung für die Vorarbeiten. Die Vorarbeiten, die ganz klar auch nützliche Komponenten enthalten aber insgesamt leider ungeeignet sind für die eigentliche Problemstellung, dienen als Eintrittsticket für die Forschung am Menschen, die gesellschaftlich eigentlich nicht gewollt wäre.

Immerhin sieht die Forschergemeinde ein, dass bei voraussichtlich ungesunden Wirkstoffen keine Forschung an Gesunden getätigt werden soll: Viele Chemotherapie-Wirkstoffe werden sinnvollerweise direkt an Patienten statt an gesunden Freiwilligen getestet. (8)

Selbstverständlich müsste dieser Vorsichtsgedanke auf sämtliche Substanzen ausgebaut werden: Ist die Substanz gefährlich, hat es nie Sinn, sie an Gesunden zu testen. Ist sie nicht gefährlich, warum soll man dann die Gesunden damit belästigen und ihnen ein Restrisiko aufdrücken?

Problem: ÜBERTRAGBARKEIT

Die Wissenschaft hat es bisher versäumt sich überzeugende (mit sehr treffsicherer Vorhersagekraft) tierversuchsfreie Bio-Dummy-Systeme aufzubauen. – Und sie will dies mehrheitlich auch noch nicht (12)

Die Übertragbarkeit von Tierversuchen (32) ist aus vielen Gründen mehr als fraglich. Auch Zelltests, die einer Problemstellung nicht als Modell gerecht werden, sind ungenügend. Der Name allein bringt noch keine brauchbaren Resultate.

Problem: STATISTIK

Wenn Schuhverkäufer denken würden wie Medikamentenverkäufer, dann gäbe es nur die Schuhnummer 40. Medikamentenverkäufer aber beharren auf den Durchschnittsbedürfnissen, und sie kommen damit durch, denn der Konsument kann selbst nicht beurteilen, welches Mass er braucht.

Studienergebnisse sind Heeresstrategie nach der Logik: was für 60% gut ist, passt. Das ist verheerend, denn wegen Polymorphismus, Darmflorazustand, Allgemeinzustand, Umwelteinflüssen etc. etc. hat jedes Individuum sehr individuelle Heilmittel und Heilmethoden-Bedürfnisse. Die Studien mit ihren Durchschnittswerten – die selten repräsentativ sind für die eigentliche Population - jubeln zu früh.

Signifikanz wird oft verwechselt mit Wahrheit. Ein Wahrscheinlichkeitsirrtum von kleiner als 5% gilt als «signifikant». Die Wahrscheinlichkeit eine Doppelsechs zu würfeln beträgt rund 3%. Dies ist so wenig, dass man es in der Denkart der Wissenschaftler als erwiesen erachten würde, dass die Würfel gezinkt seien, wenn jemand zufällig eine Doppelsechs würfelt. (29) (30a) (30b). Im Wilden Westen dachte man wohl ganz ähnlich, was zu vielen Toten führte (unbewiesen, aber Image der Filmbranche).

Oder ganz einfach: «Der Durchschnittsmensch hat einen Hoden und eine Frauenbrust» (31, MacHale).

Problem: RISIKO

Heute müssen Menschen für Forschung erhalten, obwohl ihre Gesundheit durch die Eingriffe oder Nicht-Eingriffe nicht profitiert oder manchmal sogar geschädigt wird.

Problem: ANGEMESSENHEIT

Zwar sind die Unbedenklichkeits-Anforderungen an Life-Style Medikamente tatsächlich viel höher, als an lebensrettende Medikamente, dennoch scheint niemand daran interessiert zu sein, zuerst alle risikoarmen Lösungsansätze durch zu probieren, auch wenn Zeit vorhanden wäre. Oft schießt man mit Kanonen auf Spatzen, dabei heilt Zeit – und so manche Ernährungs- und Lebensumstellung - viele «Wunden», auch ganz ohne «Wunder von Fortschritt und Technik».

ZIEL & LÖSUNGSKOMPONENTEN:

IG TIERVERSUCHSVERBOTS-INITIATIVE CH

Co-Präsidentin Irene Varga
Dipl. Natw. ETH – Diplomarbeit in Toxikologie, freie Künstlerin & Denkerin
Weiherstr. 17, CH-9305 Berg SG
irene.varga@sunrise.ch / +41 (0)71 455 16 64

ZIEL: Gerechtigkeit und Unversehrtheit

Das Leben auf der Erde soll für seine Geschöpfe so angenehm und paradiesisch verlaufen, wie nur möglich.

Lösungskomponente: faire POLITIK UND BILDUNG

Dort, wo soziale Gerechtigkeit und faire Bildung und Chancen bestehen, gibt es weniger Gefahr, dass Menschen sich als Versuchskaninchen einspannen lassen.

Wo gute Bildung geboten wird und freiheitliches Denken ermöglicht und gefördert wird, dort trauen sich die Menschen auch eher zu, Lösungen zu finden, die hohen fachlichen aber auch ethischen Ansprüchen genügen.

Wir brauchen ein JA zum Tier- und Menschenversuchsverbot und ein JA zu Forschungswegen mit Impulsen für Sicherheit und Fortschritt. (24)

Lösungskomponente: WISSEN

Wir brauchen eine generelle Überholung sämtlicher Prozesse und Zielsetzungen und eine Unterlassung von allen ethisch und wissenschaftlich schlechten Ansätzen: wir brauchen Bio-Dummy-Systeme – die am umfassenden Wissen und Pannwissen unzähliger bereits erprobter Substanzen geeicht werden - als patientengerechte Modelle. Wir brauchen tauglichere Früherkennungswarnsysteme. Wir brauchen sorgfältigeren Umgang mit statistischen Erhebungen und Auswertungen und Bewertungen. Wir brauchen eine grosse und breite Fülle von Reviews durch Experten, ohne Interessenskonflikt aus sehr vielen Gebieten und Bereichen, auf allen Ebenen und bei allen Entscheidungsschritten. Wir brauchen noch weit intensivere Unterstützung von Supercomputern und von künstlicher Intelligenz bei der Findung und Bewertung von Wissen und Vorhersage-Methoden.

Gute Denkanstösse zu Vorhersage-Modelle: Prof. Dr. Thomas Hartung, Dr. Ray Greek

Lösungskomponente: TRANSPARENZ

Wo Lücken möglich sind, sind auch absichtliche und unabsichtliche Fehlinterpretationen möglich. Es darf nirgends auf der Welt zu Menschenversuchen kommen und es dürfen keine medizinischen Pannen unaufgearbeitet und undokumentiert bleiben. Es braucht darum u.a. ein striktes Ressourcen Monitoring.

Lösungskomponente: PRIORITÄTEN

Es sind Lösungen auszuarbeiten, welche Sicherheit von Mensch, Tier und Umwelt an die erste Stelle setzt und gleichzeitig in diesem Rahmen auch berechnete wirtschaftliche Interessen gewahrt werden können.

Lösungskomponente: PATIENTEN-KLASSIFIZIERUNG

Zur sorgfältigen Vorbereitung gehört gute Kenntnis über den individuellen Patienten, seinen Enzymvarianten, seinen Eigenheiten, seinem aktuellen Zustand, dem Zustand seiner Darmflora etc. – Vorbereitende Bio-Dummy-System-Test sollen so nahe wie möglich am individuell Betroffenen parametrisiert werden.

Lösungskomponente: RISIKO MINIMIERUNG

Zur sorgfältigen Vorbereitung gehört auch, dass die Mediziner wissen, welche Parameter als Frühwarn-Signal strikt beobachtet werden müssen und was allfällige Notfall-Massnahmen wären.

Lösungskomponente: ANGEMESSENHEIT

Nicht immer haben Krankheiten mechanistische Ursachen die ausserhalb unserer Beeinflussungsmöglichkeit stehen.

Wo immer möglich sollte zuerst versucht werden diese zu nutzen:

- Meiden, was einem nicht gut tut
- Verhaltensänderung: Gewohnheiten durchbrechen oder sich Stabilität durch Rituale verschaffen
- Rhythmusänderung, Ernährungsoptimierungen,
- Naturnähe suchen
- Ruhe suchen und sich welche gönnen
- Bewegung suchen ohne sich zu überlasten
- Soziale Kontakte optimieren und Hackordnungen ~~optimieren-vermeiden~~ LO
- Manchmal genügt der Blick auf ein Bild, und plötzlich erscheint das Leben wieder lebenswert (60)
- Konflikte erkennen und möglichst schnell lösen LO
- Psychohygiene, Innenschau LO
- Verzeihen LO

KLINISCHE STUDIE, nur ein Bruchteil der Tierversuchsproblematik?

Gemäss Statistiken (Toxikologie) wäre man tatsächlich versucht anzunehmen, dass die Medikamentenentwicklung nur noch sehr wenige Tiere «verbraucht». (59)

Aus dem Fokus gerät aber hierbei die Tatsache, dass sehr viel «Grundlagenforschung» mit Hinblick auf Vermarktung von Medikamenten getätigt und gefördert wird (angewandte Grundlagenforschung). - Auch die Geschichte von TGN1412 begann an der Universität. (18)

A N H A N G

ANSCHAUUNGSMATERIAL

(1) <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/02/25/ich-bin-guten-mutes-dass-wir-auch-in-europa-wieder-studien-durchfuehren-konnen> (Tab08, TGN1412)

(2) TGN1412 <https://de.wikipedia.org/wiki/TGN1412> - TGN1412 (von TeGenero – Unternehmung inzwischen insolvent) ist ein agonistischer monoklonaler Antikörper, der gegen das CD28-Antigen auf T-Lymphozyten gerichtet ist und zur Behandlung von Multipler Sklerose, Blutkrebs und Rheuma vorgesehen war. Bekannt wurde TGN1412 auch in Nicht-Fachmedien, als es während einer klinischen Studie (in London) zu schwerwiegenden Zwischenfällen (Zytokinsturm, Multiorganversagen) bei den gesunden Probanden kam. (1) (2) (3)

- (3) <http://adisinsight.springer.com/drugs/800038312> - Heute heisst TGN1412 neu TAB08 resp. «Theralizumab» und wird von TheraMab hergestellt und in Russland getestet (2016). Als Berater wirkt der Erfinder von TGN1412.
Die Firma, welche den Test durchführte: Parexel (18)
- (4) <http://www.laborundmore.com/archive/763502/Der-CD28-Superagonist-TGN1412-als-TAB08-auf-dem-Weg-zur-Therapie-von-Autoimmunerkrankungen.html> Zytokinsturm: durch pro-inflammatorische Botenstoffe wie TNF Interferon-gamma und IL-6 ausgelöste akute systemische Entzündungsreaktion ... - Auf der Basis dieser In-vitro-Befunde wurde eine neue Phase-I-Studie durchgeführt, bei der eine 1000-fach niedrigere Eingangs-dosis im Vergleich zur Londoner Studie von 2006 gewählt wurde, gefolgt von vorsichtiger schrittweise Anhebung bis zu 7µg/kg Körpergewicht
- (5) <http://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/medikamenten-test-die-raetsel-von-tgn-1412/2629858.html>
- (6) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964774/> TGN1412, a genetically engineered humanized anti-CD28 antibody was produced by transferring complement-determining regions from variable regions of heavy and light chains of monoclonal anti-mouse CD28 antibody 5.11A1 into human heavy and light chain variable antibody construct.
- (7) <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-46332273.html> "Jeder muss sich bei monoklonalen Antikörpern bewusst sein, dass man dabei den Teufel mit dem Beelzebub austreibt", sagt etwa Johannes Löwer, Leiter des Paul-Ehrlich-Instituts, das in Deutschland mit der Prüfung von TGN 1412 befasst war. Zwischen Theorie und klinischer Praxis kann sich eine tragische Kluft auftun.
- (8) https://www.researchgate.net/publication/7077920_TGN1412_Time_to_change_the_paradigm_for_the_testing_of_new_pharmaceuticals
- (9) <https://www.youtube.com/watch?v=hNB5O-EGbMA> HD - The Drug Trial that went terribly wrong
- (10) <https://www.youtube.com/watch?v=1FDB8vsOE0g> Clinical drug trial phases explained
- (11) <https://www.youtube.com/watch?v=RXrGLolGec> The hidden side of clinical trials | Sile Lane | TEDxMadrid — «Lücken-Wissen»: ca. Die Erfahrungen aus 50% aller Studien werden nie veröffentlicht. Ab 2018 neue klinische Regeln in EU: Daten müssen berichtet werden innert 12 Monaten. In USA gibt es so ein Gesetz seit 2008. Es wird von 20% der Unternehmen eingehalten und von 80% gebrochen. NORM: culture of secrecy
- (12) <https://www.pei.de/DE/infos/presse/pressemitteilungen/2016/07-mausmodell-kann-zytokinsturm-durch-tgn1412-antikoerper-vorhersagen.html> kein Wille der Forschungsgemeinde, um auf Krücken zu verzichten und endlich die längst fälligen, echten, menschengerechten, tierversuchsfreien Bio-Dummy-systeme zu entwickeln
- (13) <http://www.i-s-b.org/herstellung-monoklonaler-antikorper/> Mausantikörper
- (14) https://de.wikipedia.org/wiki/Monoklonaler_Antik%C3%B6rper humanisiert ist nicht human. Humanisierter Mausantikörper für TGN1412.
- (15) <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/chimaere-antikoerper/13443> (Begriff) rekombinante Antikörper, die durch Kombination der Immunglobulin-Gene von Individuen zweier Spezies gebildet werden. Zweck solcher Konstrukte ist die Verringerung der Immunantwort gegen diese Antikörper bei therapeutischem Einsatz im Empfängerorganismus
- (16) <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/humanisierte-antikoerper/32814> (Begriff)
- (17) http://forum.finanzen.net/forum/Parexel_Medikamententest_verlief_fast_toedlich-t249898 Fundgrube bezüglich Meinungsvielfalt von Investoren (pro und contras) z.B. ecki, 17.3.2006, 15:21: ... TeGenero hat Maus-antikörper humanisiert, also versucht einen Maus-AK menschenverträglich zu machen. das hat anscheinend nicht geklappt. Deshalb gefällt mir MOR auch so, die arbeiten nur mit 100% humanen AKs. Keine Garantie für Verträglichkeit, aber doch eine bessere Chance.—
- (18) <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-27-2012/wie-der-antikoerper-tgn1412-hoffnungen-der-immunologen-zerstoerte> Im Jahr 2000 hatte der Immunologe Thomas Hünig zusammen mit Thomas Hanke das kleine Biotechnologie-Unternehmen TeGenero aus der Universität Würzburg ausgegründet. Der erfolgversprechendste Wirkstoffkandidat dieser Firma war ein monoklonaler Antikörper, der das Signalmolekül CD28 auf T-Zellen binden konnte
Dieser ursprüngliche Mausantikörper 5.11A1 wurde dann für die Anwendung am Menschen humanisiert
- Geplant war die Phase-I-Studie als doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie, die an einem Studienzentrum der Parexel Clinical Pharmacology Research Unit (CPRU) durchgeführt werden sollte. CPRU hatte Räume am Northwick Park Hospital in Harrow (UK) angemietet
- (19a) http://www.vgt.ch/justizwillkuer/vasella-novartis/beilage_10_gutachten_walz.pdf
«Tests an menschlichen Geweben hätten die katastrophale Wirkung von TGN1412 voraussagen können, wie in einer wissenschaftlichen Arbeit eindrucksvoll demonstriert wurde.» Dr. Walz
reference:
Drugs tests on trial. Nature, 2006, 440(7087), S.970 - (19b) <http://www.nature.com/nature/journal/v440/n7087/full/440970a.html>
The incident at London's Northwick Park Hospital has drawn attention to the limitations of preclinical animal trials in determining the safety of drugs in humans, especially for 'humanized' antibody drugs that are targeted at mimicking human biological processes. It has also sparked some debate about whether the participants were sufficiently aware of the dangers they faced.

- (19c) <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa063842> Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412
- (21) <https://www.westendverlag.de/buch/system-error/> System Error - Warum der Freie Markt zur Unfreiheit führt - PD Dr. Ulrich Thielemann
<http://www.mem-wirtschaftsethik.de/das-mem/personen/ulrich-thielemann/>
- (22) http://www.vgt.ch/justizwillkuer/vasella-novartis/beilage_10_gutachten_walz.pdf (Ref 1 und 2)
- (1) Innovation Stagnation. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA), 2004, S.8 – Ref 2: **Postapproval Risk: 50%** FDA 1990 <http://www.gao.gov/assets/150/149086.pdf>
<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM113411.pdf>
- (2) <http://www.interpharma.ch/forschung/1805-forschung-bei-entwicklung-von-medikamenten>
10 für Markt von 100 für Klinische Studie von 100'000 präklinisch (vitro, silico, vivo)
Medikamentenversager 2011-2013: über 50 Anpassungen oder Rücknahmen http://agstg.ch/downloads/medien/agstg_liste-medikamentenversager_novartis_roche_sanofi_actelion_pfizer_swissmedic.pdf
Hinweis auf FDA «96% Fehlerrate»: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4594046/>
- (23) <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/26045/TGN1412-Kritik-am-Hersteller-des-Katastrophen-Antikoerpers-und-an-Aufsichtsbehoerde>
- (24) www.tierversuchsverbot.ch, <https://tierversuchsverbot.ch/initiative/>
- (25) <https://www.cro-kottmann.de/de/clinical-trial-klinische-studie.html> Mikrodosierung
- (26) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025138/> microdosing
Thus, by definition, microdosing means use of 'less than 1/100th of the dose calculated to yield a pharmacological effect of the test substance to a maximum dose of < 100 micrograms (European Medicines Agency paper).' However, in addition to this, the US FDA suggests a maximum microdose of < 30 nanomoles for protein products.[7,8]
- (27) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148612/> microdosing
- (28) <https://en.wikipedia.org/wiki/Microdosing> The basic approach is to label a candidate drug using the radioisotope carbon-14,[citation needed] and then administer the compound to human volunteers at levels typically about 100 times lower than the proposed therapeutic dosage (from around 1 to 100 micrograms but not above).
- (29) https://www.amazon.de/Hund-Eier-legt-Fehlinformation-Querdenken/dp/3499621967/ref=sr_1_1?s=books&ie=UTF8&qid=1498229408&sr=1-1&keywords=dubben Der Hund, der Eier legt: Erkennen von Fehlinformation durch Querdenken Taschenbuch – 1. November 2006 von Hans-Hermann Dubben (Autor), Hans-Peter Beck-Bornholdt (Autor)
- (30a) <https://www.psychologytoday.com/blog/one-among-many/201706/the-life-and-times-p>
- (30b) <http://amstat.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00031305.2016.1154108?scroll=top&needAccess=true>
- (31) <http://www.azquotes.com/quote/593290>
- (32) <https://contra-pro-test-deutschland.ch/fakten/uebertragbarkeit/>
- (33) https://de.wikipedia.org/wiki/Vors%C3%A4tze_f%C3%BCr_Ma%C3%9Flichkeiten nano pico...
- (34) https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/ShowSingleNews.176.0.html?&no_cache=1&tx_ttnews%5Btt_news%5D=6658 Wechselwirkungen zwischen Medikamenten sind auch bei niedrigster Dosierung messbar
Nr. 22 / 2013 20.02.2013 Interaktion bei minimaler Dosis wie bei therapeutisch effektiver Dosis / Arzneimittelstudien werden sicherer / Veröffentlichung in „Clinical Pharmacology and Therapeutics“ - Wechselwirkungen zwischen Medikamenten zuverlässig und sicher nachweisen – ein Ziel des neuen Verfahrens „Nano-Dosing“ am Universitätsklinikum Heidelberg. Bild: Universitätsklinikum Heidelberg
- (35) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382463> Protective antibody levels and dose requirements for IV 5% Nabi Hepatitis B immune globulin combined with lamivudine in liver transplantation for hepatitis B-induced end stage liver disease. (5 pg/ml)
- (36) https://books.google.it/books?id=eQyMCWRIVf4C&pg=PA35&lpg=PA35&dq=femto+dosing+fg&source=bl&ots=SlxipxvgQn&sig=Qaa899uuG9AFHSMF6xUpBbY8dNo&hl=de&sa=X&ved=0ahUKEwjiLn5yNTUAhVQZ1AKHWMBB_sQ6AEIODAD#v=onepage&q=femto%20dosing%20fg&f=false Mutagens in Food von Hikoya Hayatsu – femtoogramm / TCDD (Dioxin) compared with Alkohol and Broccoli
- (37) <http://www.nature.com/nbt/journal/v28/n6/abs/nbt.1641.html> Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations - 14 fg/ml (0.4 fM).
- (38) <https://books.google.it/books?id=aEUboc6GGNMC&pg=PA26&lpg=PA26&dq=pico+dosing+pg/kg&source=bl&ots=rKOCc6teW&sig=fOPUSxKS-uCESMsaBiaXiHcMIsE&hl=de&sa=X&ved=0ahUKEwiZ94aLy9TUahVML1AKHfaMAv8Q6AEIODAD#v=onepage&q=pico%20dosing%20pg%2Fkg&f=false> Dying

from Dioxin: A Citizen's Guide to Reclaiming Our Health and Rebuilding Democracy (1995) ... acceptable daily dosis of dioxin x pg per day and kg depending of the state and organisation

(39) <http://news.doccheck.com/de/91723/rheuma-antikoerper-zu-frueh-zu-grabe-getragen/>

(40) "Cavie umane nel nuovo millennio" Autore: Dottor X, 2010 – Tierversuche sind grausam und führen in die Irre. Weil dies völlig unter den Teppich gekehrt wird, tragen sie dazu bei, dass riskante Menschenversuche durchgeführt werden dürfen und müssen und dazu, dass gesunde Probanden und Patienten sich auf das gefährliche «Spiel» der Forschung einlassen. Alternativen sind bitter notwendig! Nicht um Tierversuche zu ersetzen – Tierversuche können ersatzlos abgeschafft werden – , sondern um die Menschenversuche zu ersetzen. Solange Menschenversuche riskant sind, solange hat die Forschung ihre Hausaufgaben bei den (tierversuchsfreien) Alternativen nicht gemacht. <http://www.atra.info/old/?indice=500&id=138&categoria=libro&lingua=ita>

(41) https://de.wikipedia.org/wiki/BIA_10-2474 BIA 10-2474 ist ein experimenteller Inhibitor der Fettsäureamid-Hydrolase, der von dem portugiesischen Pharmaunternehmen Bial Portela e C.ª, S.A. entwickelt wurde. Bei einer klinischen Studie mit dem Wirkstoff kam es am 15. Januar 2016 in Rennes (Frankreich) zu schweren neurologischen Nebenwirkungen mit einem Todesfall.

(42) <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/71313/BIA-10-2474-Pathogenese-von-Todesfall-in-klinischer-Studie-weiter-unklar> Bis zu diesem Zeitpunkt war alles gut gegangen. Bei 84 Probanden, die Einmaldosen von 0,25 bis 100 mg erhalten hatten oder wiederholt über zehn Tage mit 2,5 bis 20 mg behandelt wurden, hatte es keine Probleme gegeben. Doch bei dem ersten Probanden, der die Einnahme von 50 mg pro Tag testen sollte, kam es nach der fünften Einnahme zu neurologischen Komplikationen. Am Anfang bemerkte er Gangstörungen, dann eine verwaschene Sprache.

(43) https://en.wikipedia.org/wiki/BIA_10-2474 For the single dose part of the study, the protocol describes eight groups of eight volunteers (3:1 randomised) who were to receive single doses of BIA 10-2474 at 0.25, 1.25, 2.5, 5.0, 10, 20, 40 and 100 mg, with the possibility of additional groups to be added if no maximum tolerated dose was reached. - Separately, accumulation of BIA 10-2474 given orally in humans was supported by pharmacokinetic data from the trial itself, reviewed by the ANSM expert committee. The molecule showed non-linear pharmacokinetics at doses between 40–100 mg, suggesting elimination pathways had become saturated, leading to accumulation.[13] - ... On these issues, the French regulator's expert committee pointed out, based on the company's IC50 data, that complete FAAH inhibition should have been achieved with a dose of 1.25 mg in humans -... The ANSM expert committee reported[13] that complete FAAH inhibition should have been achieved by a dose of 1.25 mg ... Thus dosing at 50 mg daily was - each day - 40 times more than required to achieve complete inhibition, and in practice this dose level resulted in accumulation.[13]

(44) <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm078933.pdf> A microdose is defined as less than 1/100th of the dose of a test substance calculated (based on animal data) to yield a pharmacologic effect of the test substance **with a maximum dose of <100 micrograms** (for imaging agents, the latter criterion applies).15 Due to differences in molecular weights as compared to synthetic drugs, the maximum dose for protein products is ≤30 nanomoles.

(46) https://dgms.eu/images/cadwork/ecms/Jahrestagungen/2013/DGMS_Tagungsband_2013.pdf Quantifizierung femtomolarer Konzentrationen des CYP3A Substrats Midazolam ...UPLC ...Tandem-Massenspektrometrie

(47) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2009/11/WC500010858.pdf

(48) http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/dh.gov.uk/en/publicationsandstatistics/publications/publicationspolicyandguidance/dh_063117 Expert Group on Phase One Clinical Trials (Chairman: Professor Gordon W. Duff) 12.2006 Final Report: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_073165.pdf - The Parexel unit was in rented space on the Northwick Park Hospital site in London.

(49) <https://www.welt.de/gesundheit/article141436772/Dieses-Rheuma-Mittel-gibt-Millionen-neue-Hoffnung.html> Im Juni 2015 startet eine weitere Studie mit mehr als 100 Rheuma-Patienten in Russland. Der russische TheraMAB-Chef Dimitri Tyrin hofft, diese Studie auch auf die USA ausdehnen zu können. Auch bei weiteren Krankheiten wie der Schuppenflechte Psoriasis und Lupus erythematodes will TheraMAB das Mittel testen.

(50) <https://de.wikipedia.org/wiki/Immunsystem>

(51) <http://ch.galileo.tv/health/neue-forschung-beweist-wir-menschen-haben-viel-mehr-sorten-blut-als-wir-bisher-dachten/>

(52) https://www.uni-muenchen.de/informationen_fuer/presse/presseinformationen/2015/klein_bzellen.html

(53) https://www.rosenfluh.ch/media/arsmedici/2014/04/Darm_und_Immunsystem.pdf Darm und Immunsystem
Abwehr aus dem Bauch heraus

(54) <http://www.allgemeinarzt-online.de/a/abwehr-aus-dem-bauch-heraus-1574780>

(55) <https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/de/fachbeitrag/aktuell/wie-psychischer-stress-das-immunsystem-schwaecht/>

(56) <http://agstg.ch/component/content/article.html?id=394:aktuelle-recherche-zu-zulassungsverfahren-von-medikamenten>
http://agstg.ch/downloads/medien/agstg_liste-medikamentenversager_novartis_roche_sanofi_actelion_pfizer_swissmedic.pdf

(57) <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/01/16/was-ist-beim-test-von-bia-10-2474-passiert>

IG TIERVERSUCHSVERBOTS-INITIATIVE CH

Co-Präsidentin Irene Varga
Dipl. Natw. ETH – Diplomarbeit in Toxikologie, freie Künstlerin & Denkerin
Weierstr. 17, CH-9305 Berg SG
irene.varga@sunrise.ch / +41 (0)71 455 16 64

(58) <http://www.interpharma.ch/forschung/6004-der-weg-zu-einem-neuen-medikament-ist-lang>

(59) <http://tv-statistik.ch/de/statistik/index.php>

(60) http://www.focus.de/panorama/welt/szene-wird-2017-das-jahr-des-indoor-skydiving_id_6420805.html

FINE