

1969 bis 2019

Seit 50 Jahren

neutral, unabhängig und anzeigefrei

arznei-telegramm®

50. Jahrgang, 15. November 2019

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

EIN HALBES JAHRHUNDERT a-t 93

Start des **arznei-telegramm**® in bewegten Zeiten 93**arznei-telegramm**® intern –

Wer wir sind und wie wir arbeiten 95

Arzneimittel im Wandel –

Von kleinen Molekülen zu komplexen Biologika 98

Immer noch nicht optimal –

Studien und Zulassungsentscheidungen 100

Arzneimittelrisiken – Früh erkennen und vermeiden 103

Die Preisfrage – Was darf ein Arzneimittel kosten? 105

Verharmlosende und irreführende Werbung –

Eine permanente Gefahr 108

Arzneimittelqualität –

Weiterhin positiv, oder geht es doch bergab? 110

STICHWORTVERZEICHNIS

Arzneimittel	IQWiG	101	Postmarketingphase	103
- meistverordnete	99 ISDB	96	Publikationsbias	101
- umsatzstarke	98 Kombinations-		Registrierung	100
Arzneimittelgesetz	100 präparate	99	Reihenuntersuchung	110
Arzneimittelkursbuch	97 Kündigungen	98	Schering	95
Arzneimittelpreise	105 Layout	94	Schnelldreher	100
Arzneimittelqualität	110 Lieferdefizite	111	Studien, klinische	101,103
atd Datenbank	97 MENCIL	93	Surrogatparameter	102
Billiglohnländer	111 Nachzulassung	100	Therapieerichtungen,	
blitz-a-t	97 Nahrungsergänzungs-		besondere	101
Bundesverdienstkreuz	96 mittel	101,112	transparenz-	
CME-Punkte	97,109 Netzwerk der gegensei-		telegramm	96
CONTERGAN	93,103 tigen Information	96,104	Unabhängigkeit	95,97
Datenmanipulation	102 Nischenindikation	105	unerwünschte	
e a-t	97 Nitrosamine	111	Wirkungen	103
Evergreening	107 Nutzenbewertung,		Verbraucherschutz,	
Fortbildung	109 frühe	101	vorbeugender	93,96
G-BA	101 Onkologika	102	Werbung	95,108
Generika	107,110 Originalprä-		Wirksamkeits-	
Globalisierung	111 parate	98,105,107,110	bewertung	101
Grenzwerte	111 Patentschutz	106	Zeitschriften-	
Gute Pillen –	Pharmakovigilanz	104	finanzierung	96
Schlechte Pillen	97,112 Pharmareferenten	109	Zulassung	100

Zugang zu a-t-Quellen vor 1990: In dieser Sonderbeilage erwähnen wir viele a-t-Quellen aus den Jahren 1969 bis 1989, die über unsere Internetseiten nicht elektronisch zugänglich sind. Damit Sie auch Zugang zu diesen alten Quellen bekommen, haben wir sie eingescannt und über Links in den elektronischen Versionen zugänglich gemacht. Im Unterschied zu regulären a-t-Ausgaben verzichten wir in dieser Sonderbeilage auf viele Quellenzitate – immer dann, wenn diese über die a-t-Zitate, die in den elektronischen Versionen verlinkt sind, leicht zu finden sind.

Interessenkonflikt: Soweit es auf diesen Sonderseiten um das **arznei-telegramm**® und seine Produkte geht, besteht natürlich ein Interessenkonflikt, –Red.

▼ = Vorsicht: < 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

50 Jahre **arznei-telegramm**®

50 JAHRE ARZNEIMITTELINFORMATION – START DES a-t IN BEWEGTEN ZEITEN

Das **arznei-telegramm**® entstand 1969/1970 aus Flugblättern einer Gruppe junger Ärzte und Studenten, die sich Unabhängiger Arbeitskreis Arzneimittelpolitik Berlin (UAAB) nannte. Die Zeit war reif für Informationen, die nicht die Sichtweise der Pharmaindustrie widerspiegeln. **Arzneimittelskandale wie CONTERGAN* und MENCIL**** hatten erhebliche Zweifel am verantwortungsbewussten Handeln der pharmazeutischen Industrie geweckt. Es war offensichtlich, dass für Pharmafirmen wie Grünenthal Umsatz und Gewinn wichtiger waren als das Wohl der Patienten. Zu einer Zeit, als bereits weit über 100 Nervenschäden unter dem laut Werbung „gefahrlos“ Schlafmittel bekannt waren, schrieb die kaufmännische Leitung:

„CONTERGAN stellt zurzeit fast 50 Prozent unseres gesamten Inlandumsatzes, und es geschieht alles, um diesen Augapfel ... abzusichern.“ (Grünenthal, kaufmännische Leitung, Dez. 1960)¹

Der **CONTERGAN-Prozess** wurde im Dezember 1970 – trotz eindeutig erkennbarer Schuld der Angeklagten – nach 283 Verhandlungstagen eingestellt, ohne dass die Verantwortlichen verurteilt wurden. Ein Sachverständiger bezeichnete die völlig unregelmäßige klinische Arzneimittelprüfung als dunkelsten Punkt in der Medizin der Bundesrepublik Deutschland (UAAB, Flugblatt 4/69). Der Prozess hat deutlich gemacht, wie wichtig verbindliche gesetzliche Regelungen für die Sicherheit von Arzneimitteln sind. Im CONTERGAN-Einstellungsbeschluss betonten die Richter, dass Arzneimittelhersteller bei Verdacht auf Arzneimittelrisiken bereits dann tätig werden müssen, wenn gegen ein Präparat begründete Bedenken bestehen. Seitdem zieht sich die **Strategie des vorbeugenden Verbraucherschutzes** wie ein roter Faden durch die Arbeit des **arznei-telegramm**®: Die Gesundheit der Patienten ist höher zu bewerten als die Vermarktungsinteressen der Arzneimittelanbieter. Daher sind im Zweifelsfall zügig Maßnahmen zur Risikoabwehr durchzuführen. Auch auf diesen Sonderseiten, auf denen wir Ereignisse und Erkenntnisse der letzten 50 Jahre Revue passieren lassen, werden an verschiedenen Stellen die Be-

* **Thalidomid (CONTERGAN)** war vom 1. Okt. 1957 bis zum 27. Nov. 1961 überwiegend als rezeptfreies Schlafmittel im Handel. Nach Einnahme in der Frühschwangerschaft brachten weltweit mehr als 10.000 Mütter Kinder mit Fehlbildungen zur Welt, vornehmlich mit verkürzten bzw. fehlenden Gliedmaßen (Phokomelie), aber auch mit schwerwiegenden Schäden innerer Organe. Weniger bekannt ist, dass bereits frühzeitig unter CONTERGAN Nervenschäden bekannt geworden sind.

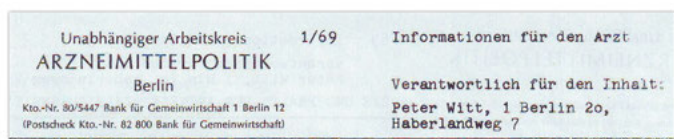
** Der Appetithemmer **Aminorex (MENCIL)**; auf den Tablettengläschen stand: „zur angenehmen Gewichtsreduktion“) musste 1968 vom Markt genommen werden. Allein in Deutschland erkrankten 850 Personen – meist junge Frauen – nach Einnahme von Aminorex an lebensbedrohlicher pulmonaler Hypertonie, die auch tödlich verlief. Eine Schadens-Chronik der bislang vermarkteten Appetithemmer – „ein Blick zurück mit Schrecken“ – erschien als e a-t 2/2015.

deutung des CONTERGAN-Verfahrens und des vorbeugenden Verbraucherschutzes thematisiert.

Das halbe Jahrhundert seit Start des **arznei-telegramm**® brachte viele Veränderungen, etwa durch Arzneimittelgesetzgebung und Nachzulassungen, Bestrebungen nach Produkt- und Kostentransparenz, evidenzbasierte Medizin, Internet, Verlagerung von Zulassungen und Risikoabwehr auf die europäische Arzneimittelbehörde (EMA), Rabattverträge, Nutzenbewertungen des IQWiG/G-BA, Globalisierung, Biologika, personalisierte Medizin und vieles mehr. Entsprechend haben wir auch die Arbeit des **a-t** weiterentwickelt, systematisiert und beispielsweise die Methoden der evidenzbasierten Medizin einbezogen.

Manche Entwicklungen im Arzneimittelbereich verliefen und verlaufen allmählich, zunächst fast unbemerkt, wie die Zunahme der Generika oder derzeit das Vordringen von Biologika in immer mehr Anwendungsbereiche (so genannte Schwellenabsenkung), andere dagegen brachten rasch spürbare Einschnitte, wie die Maßnahmen gegen die ehemals zahlreichen irrationalen Kombinationspräparate. Solche Entwicklungen – darunter viele positive, aber auch tendenziell negative – wollen wir anlässlich der fünf Jahrzehnte, die das **arznei-telegramm**® den Arzneimittelmarkt nicht nur kritisch begleitet, sondern auch dazu beigetragen hat, Fehlentwicklungen zu korrigieren (vgl. Seite 104), fokussiert auf einige Schwerpunkte beleuchten.

VOM FLUGBLATT ZUM „a-t“ – DIE ERSTEN JAHRE: Die ersten Flugblätter erschienen 1969 unter den Pseudonymen Peter Witt und Emil Stress, da die Reaktionen der Pharmaindustrie und ihrer Rechtsabteilungen nicht absehbar waren. Der lockere Zusammenschluss der Kollegen im UAAB stieß allerdings bald an seine Grenzen. Die Arbeit blieb vor allem an Ulrich MOEBIUS* hängen, anfangs unterstützt von Klaus Werner WENZEL, bis dieser als Oberarzt seinen Arbeitsschwerpunkt in der Klinik sah. Aufgrund der zahlreichen Nachfragen und Ermunterungen durch Kollegen, die sich weitere Informationen jenseits der Pharmaindustrie wünschten, ersetzte das regelmäßig erscheinende **arznei-telegramm**® 1970 die unregelmäßig verbreiteten Flugblätter.



Die ersten **a-t**-Ausgaben enthielten überwiegend telegrammartig kurze Meldungen, die – untypisch für diese Zeit – auch Arzneimittelpreise, Unterschiede in verschiedenen Ländern sowie Marketingmethoden der Pharmaindustrie thematisierten. Ab und zu gab es auch längere Artikel mit Hintergrundinformationen, beispielsweise zu den Preisunterschieden in Deutschland und der Schweiz (**a-t** 1971; Nr. 4: 25-7). Kostenvergleiche sahen Pharmafirmen auch in jener Zeit nicht gern, denn schon damals neigten sie dazu, kräftig an der Preisschraube zu drehen (s. Seite 105).

Arzneimittelherstellern gingen die Berichte und Kommentare des **a-t** spürbar gegen den Strich, zumal diese spezielle Art, eine zweite Meinung zu verbreiten, sich in Form und Inhalt deutlich von den durchweg schöngefärbten Industrieverlautbarungen abhob. Die Reaktionen der Firmen ließen nicht lange auf sich warten. Darauf angesprochen, steigt bei den **a-t**-Gründern auch heute noch der Adrenalinspiegel: Klageandro-

* U.M. MOEBIUS war zunächst in den 1960er Jahren bei Schering und bei Gründung des **a-t** als Stationsarzt tätig.



1970 - 1972



1973 - 1975



1975



1976 - 1983

MIT SCHERE UND LAYOUTKLEBER

Anfangs residierte das **a-t** in einem Wohnwagen mit Telefonanschluss, Mitte der 1970er Jahre dann in einem kleinen Laden in der Nähe des Klinikums Steglitz, Berlin. Die Texte entstanden zunächst auf einer konventionellen Schreibmaschine, aber bald schon mithilfe einer Kugelschreibmaschine, die verschiedene Schriftgrößen und Schriftarten ermöglichte: Unseres Wissens ist das **a-t** die erste Zeitschrift, die für den Versand als Postvertriebsstück akzeptiert worden ist, obwohl sie im Flattersatz* gesetzt wurde und die Post noch Blocksatz als Voraussetzung für die kostenreduzierte Versandart ansah.

Von Anfang an erscheint das **a-t** im Selbstverlag mit eigener Aboverwaltung. Das schafft Unabhängigkeit auch von möglichen Einflussnahmen durch Verleger.

Das Layout, mit Papiermesser, Layoutkleber und Kopierer, erfolgte ebenfalls in Eigenregie, nach einiger Zeit schon professioneller auf einem selbst gebastelten Leuchttisch. Und es hat Spaß gemacht, das **a-t** in allen Schritten, abgesehen vom Druck, selbst handwerklich fertigzustellen. Korrekturen, Textumstellungen oder Einschübe neuester Nachrichten machten die geklebten und überklebten Druckvorlagen manchmal – im wahrsten Sinne des Wortes – so vielschichtig, dass sich der Drucker beschwerte. Schließlich durften die vielen Schnittkanten im gedruckten Heft nicht sichtbar werden.

Einige Erleichterung brachte später eine Kugelschreibmaschine (Composer), mit der einzelne Texte und Korrekturen auf Magnetkarten gespeichert werden konnten und auch Blocksatz möglich war – ein sanfter Einstieg in die elektronische Textverarbeitung. Das Layout mit den zuvor auf den Magnetkarten korrigierten Texten ging fortan beträchtlich zügiger. Die Techniker des Schreibmaschinen-Anbieters taten uns allerdings leid. Selbst im Hochsommer mussten sie die Geräte in dunklem Anzug mit weißem Hemd und Schlips warten und reparieren.

In den 1980er Jahren kam der erste Computer hinzu – mit zwei waschschüsselgroßen Wechselplatten zu jeweils 10 Megabyte –, der später um einen in der äußerlichen Dimension riesigen, nach heutigen Ansprüchen mickrigen Festspeicher mit 480 Megabyte erweitert wurde. Dieser war so schwer, dass er von zwei Leuten transportiert werden musste. Die erste Aufgabe dieser Neuanschaffung war das Stichwortverzeichnis unseres Arzneimittelverzeichnisses **transparenz-telegramm** (s. Seite 97).

* Beim **Flattersatz** laufen (im Gegensatz zum heute bei Zeitschriften üblichen Blocksatz) die Zeilen ungleichmäßig aus.

hungen, einstweilige Verfügungen und eine Schadenersatzforderung der Firma Pfizer am 20. Dez. 1970 über 2,3 Millionen DM, die schlaflose Weihnachten bereitete.* Hinzu kamen persönliche Diffamierungen, die zur Vorladung des Stationsarztes und **a-t**-Mitbegründers K.W. WENZEL beim Klinikchef zur Aufklärung angeblicher „Machenschaften“ führten bzw. zur Gefährdung der Facharztstelle nach einem Fernsehinterview. Die zum Teil nichtigen Anlässe für heftige Gegenreaktionen und Verleumdungen machten deutlich, wie tief der Stachel „**a-t**“ im Selbstverständnis der Pharmaindustrie saß, die alleinige Informationshoheit zu haben, Arzneimittel zu erklären.

* Nachdem sich die Presse, insbesondere der Spiegel, für diesen massiven Einschüchterungsversuch interessiert hatte, verlief die juristische Intervention im Sande.

REPRINT *arznei-telegramm*® 1970-1975

Wir haben noch einige Exemplare unserer Dokumentation „*arznei-telegramm* 1970-1975“, die auch die vorangegangenen Flugblätter des Jahres 1969 sowie ein Schlagwortverzeichnis enthält (Format 17 x 24 cm; ca. 500 Seiten). Bis Ende 2019 können Sie den **Reprintband zum Sonderpreis von 5 €** inkl. Porto und Verpackung (bei Lieferung ins Ausland 10 €) per Vorkasse bestellen. Bitte **überweisen** Sie 5 €* auf unser unten genanntes Konto (Verwendungszweck „Reprintband“ und, falls zur Hand, Ihre Kundennummer) und senden uns zusätzlich eine **E-Mail** mit Ihrer Post-/Lieferanschrift (sowie dem Namen des Kontoinhabers, falls nicht mit Ihnen identisch). Sie erhalten das Buch nach Zahlungseingang. Alternativ können Sie Ihrer schriftlichen formlosen Bestellung **per Post** einen 5-€-Schein* beilegen (auch hier bitte die Post-/Lieferanschrift nicht vergessen).

Bankverbindung: Postbank Berlin: IBAN DE46 1001 0010 0319 9741 09, BIC PBNKDEFFXXX
E-Mail: vertrieb@arznei-telegramm.de
Postanschrift: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, Bergstr. 38 A, Wasserturm, 12169 Berlin

* Bei Lieferung ins Ausland: 10 € (inkl. Porto und Verpackung)

Bis 1971 verschickte das **a-t** bei strittigen Fragen Artikel betroffenen Firmen oder Institutionen vorab zur Durchsicht auf Richtigkeit bzw. zur Stellungnahme zu. Dies gab den Anbietern jedoch auch Zeit für juristische Schritte. So reagierte Albert-Roussel Pharma auf die Zusendung eines vorgesehenen Textes mit einer einstweiligen Verfügung mit hohem Streitwert, die das Erscheinen der aktuellen **a-t**-Ausgabe gefährdete und möglicherweise sogar das noch junge **a-t** insgesamt. Seitdem verzichtet das **a-t** grundsätzlich auf Vorabinformationen über geplante Inhalte.

Andere Strategien, dem **a-t** zu schaden, waren subtiler. Beispielsweise wurde kolportiert, das *arznei-telegramm*® werde von „drüben“ – also von der DDR – finanziert, um so die Kritiker in eine für etablierte Kreise anrühliche linke Ecke zu stellen. Der Ursprung solcher Behauptungen, die dem **a-t** selbst gegenüber nicht offen geäußert wurden, ließ sich nicht ausmachen. Wohl aber finden wir aktuell in Schering-Akten der 1970er Jahre, die inzwischen über das Landesarchiv Berlin zugänglich sind, interne Schreiben, beispielsweise von einem Anwalt der Rechtsabteilung der Firma:

„M.E. ist es nun auch für uns an der Zeit, Herrn Dr. MOEBIUS überall dort Schwierigkeiten zu machen, wo dies möglich und sachlich begründbar ist.“ Zudem regt der Firmenjurist an, „zu überlegen, ob wir (also Schering, Red.) einen Journalisten finden, den das Thema ‚Herr Dr. MOEBIUS betreibt sein Geschäft mit der Angst‘ interessiert...“²

Angebliche Verängstigung von Patienten war – nicht nur damals – ein gängiger Vorwurf, um öffentliche Diskussionen über Risiken von Arzneimitteln zu diskreditieren. Schering – und sehr wahrscheinlich auch eine Reihe weiterer Firmen – überlegte auch, wie man das **a-t** „vom Informationsfluss abschalten“² könne. Anlass war eine Anfrage des **a-t** zu DUOGYNON, einer Hormonkombination, die unter Verdacht stand, Fehlbildungen auszulösen. Zwar hatte Schering die Indikation als Schwangerschaftsfrühdagnostikum 1973 gestrichen, die Fachkreise jedoch darüber nicht hinreichend informiert (a-t 1978; Nr. 9: 83-6). In diesem Kontext teilte der Chef des Pharmabereichs Dr. HANNSE seinen Kollegen mit:

„Sollten wir uns eines Tages zur Freigabe dieses Informationsmaterials entschließen, dann werden wir mit Sicherheit nicht zuerst an Herrn Dr. MOEBIUS denken, sondern an Wissenschafts- oder Medizinjournalisten, von denen wir eine sachliche und abgewogene Information der Öffentlichkeit erwarten können.“^{2*}

„Abgewogen“ steht hier eindeutig für „im Sinne der Firma“. Und mangelnde Ausgewogenheit war lange ein gängiger Vorwurf von Arzneimittelanbietern dem **a-t** gegenüber –, als wären ausgewogene Verlautbarungen bei der Pharmaindustrie Standard. Gerade weil diese oft wesentliche Zusammenhänge verschleiert bzw. Informationen verschweigt, ist das *arznei-telegramm*® als Gegenpol entstanden.

- 1 Monatsbericht der kaufmännischen Leitung, Grünenthal: zit. nach Spiegel Nr. 23; 1968, S. 46-65; <http://www.a-turl.de/?k=echo>
- 2 Schering: Interne Schreiben vom 10. und 28. Aug. 1978: Landesarchiv Berlin – B Rep. 058. Nr. 13192

***arznei-telegramm*® INTERN – WER WIR SIND UND WIE WIR ARBEITEN**

Seit 50 Jahren versorgt das *arznei-telegramm*® Ärzte und Apotheker mit klaren und zuverlässigen Informationen zu Arzneimitteln. Und seit 50 Jahren verzichtet das **a-t** bewusst auf Werbeeinnahmen. Die schlichte Zeile im Impressum – „Das **a-t** wird **ausschließlich über die Abonnements finanziert**“ – signalisiert eine unserer wichtigsten Grundlagen: Die **Unabhängigkeit**. Da das **a-t** weder von Warenanbietern noch von Krankenkassen, Standesorganisationen, Parteien oder sonstigen Interessengruppen gesponsert oder auf andere Weise unterstützt wird, kann es ohne Einflussnahme ausschließlich auf Grundlage der besten verfügbaren Daten – also so evidenzbasiert wie möglich – Therapeutika bewerten.

Wie stark der **Einfluss von Werbemaßnahmen** auf die Bewertung von Arzneimitteln in Zeitschriften sein kann, dokumentiert eine 2011 veröffentlichte Untersuchung von Allgemeinmediziner: Der zufolge erhalten Leser von Zeitschriften, die vor allem über Werbung finanziert werden wie Ärzte Zeitung, Medical Tribune und Münchener Medizinische Wochenschrift (MMW), fast nur sehr positive (91,8%) oder positive (7%) Bewertungen neuerer, viel beworbener Arzneimittel, während die Bewertungen in Fachzeitschriften ohne Werbeeinnahmen wie dem *arznei-telegramm*® meist gegenteilig ausfallen: 82,3% ablehnend oder sehr ablehnend und je 8,8% neutral oder positiv (s. Abb. 1 Seite 96). Die nachvollziehbare Folgerung der Autoren: Ärzte müssen sich entscheiden zwischen werbefreien Fachzeitschriften mit objektiven Informationen, die allerdings bezahlt werden müssen (**a-t** ab 56 €/Jahr,** –Red.), und kostenlosen vertriebenen Periodika mit potenziell verzerrten Informationen (**a-t** 2011; 42: 39).

Unabhängige Pharmazeitschriften (s. Kasten Seite 96) wie das *arznei-telegramm*® haben international seit Jahrzehnten eine wichtige **Lotsefunktion**. Sie gelten als verlässliche Informationsquelle und notwendiges Korrektiv für Darstellungen des Pharmamarketings. Und sie geben praxisnahe Empfehlungen mit Blick auf den für Patienten relevanten belegten Nutzen im Verhältnis zu (potenziellen) Schadwirkungen. Der Nutzen von Arzneimitteln wird so evidenzbasiert wie möglich

* Die Schering-Zitate stehen unseres Erachtens für die damalige Haltung weiter Teile der Pharmaindustrie, für die uns allerdings entsprechende Interna aus den 1970er Jahren nicht zugänglich sind, –Red.
 ** Studenten ab 38 €/Jahr; Weiteres siehe Impressum Seite 112.



1983 - 1991



1992 - 1997

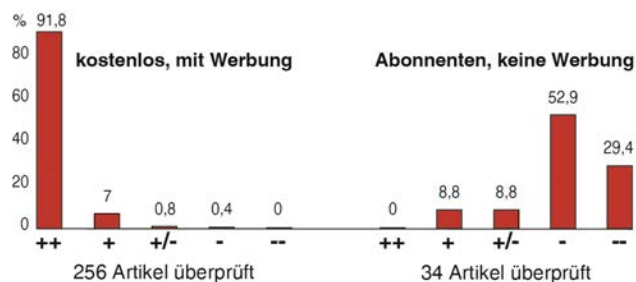


1998 - 2008



seit 2008

Abb. 1: Bewertung von Arzneimitteln* in Abhängigkeit von der Finanzierung der Zeitschrift



* Bewertet wurden: ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Clopidogrel, Duloxetin, Glitazone, Inkretinmimetika, Insulinanaloga, Vareniclin.

Einstufung der Bewertungen: ++ = sehr positiv, + = positiv, +/- = neutral, - = negativ, -- = sehr negativ

bewertet und gegen die unerwünschten Effekte abgewogen, wobei – im Sinne des vorbeugenden Verbraucherschutzes – auch Signale zu potenziellen Schädigungen einbezogen werden. Der Beitrag des **a-t** zu mehr Rationalität und Sicherheit in der medikamentösen Therapie wurde 2011 mit dem **Bundesverdienstkreuz** gewürdigt (a-t 2011; 42: 83).

Entsprechend der Tradition der meisten unabhängigen Pharmazeitschriften weltweit sind **a-t-Artikel nicht namentlich gekennzeichnet**. Vor allem in den Anfangsjahren sollten so Autoren vor Diffamierungen und Einflussnahmen durch Warenanbieter geschützt werden. Heute steht für uns ein anderer Aspekt im Vordergrund: Jeder Artikel des **a-t** wird von einem oder zwei Redaktionsmitgliedern – ausschließlich Fachkollegen, überwiegend Ärztinnen und Ärzte – erarbeitet. Anschließend wird jeder Text von allen RedaktionskollegInnen und externen Beratern (auch ehemalige **a-t**-Kollegen, die jetzt in Klinik oder Praxis tätig sind) kritisch gelesen und korrigiert, bevor mithilfe sämtlicher eingegangener Anmerkungen und Korrekturen die Endfassung entsteht, die wiederum einen Fakten-Check durchläuft. Jeder **a-t**-Artikel hat somit viele Verfasser und drückt die Bewertung der gesamten Redaktion aus.**

Das **a-t** wertet routinemäßig rund 70 **nationale und internationale Zeitschriften** sowie themenbezogen gezielt Artikel auch in weiteren Zeitschriften aus sowie Datenbanken wie PubMed, Cochrane, Studienregister u.a., ferner Veröffentlichungen relevanter nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden, Zulassungsunterlagen, Leitlinien, Publikationen von IQWiG, G-BA, NICE u.a. In diesen Quellen findet die Redaktion Anregungen für praxisrelevante Themen und wesentliche Informationen, um den Nutzen von Arzneimitteln mit dem der übrigen medikamentösen Möglichkeiten zu vergleichen, neu in den Handel gebrachte Arzneimittel zu bewerten und Risiken abzuwägen.

Wichtige Anregungen stammen auch aus **Anfragen unserer Leserinnen und Leser** mit oft kniffligen Fragestellungen, die zum Teil umfangreiche Recherchen erfordern. Die bunte und praxisbezogene Vielfalt der Themen der Korrespondenz-Rubrik mit redaktionellen Kommentaren ist wichtiger Bestandteil des **a-t**.

Im Rahmen der Recherchen fordern wir regelmäßig auch bei Warenanbietern und ggf. bei Behörden Daten an, die dort zu Nutzen und Schaden vorhanden sind, und zwar grundsätzlich schriftlich. So erhalten wir – sofern die Firmen reagieren (vgl. Seite 105) – nachvollziehbare und nachprüfbare Stellungnahmen auch von diesen Seiten. Firmenvertreter haben jedoch keinen Zugang zu unseren Redaktionsräumen.

Im Laufe der Jahre haben sich im Rahmen der redaktionellen Arbeit nahezu zwangsläufig einige Projekte ergeben (s. Kasten Seite 97), insbesondere das **NETZWERK DER GEGENSEITIGEN INFORMATION** und die **atd Arzneimittel-datenbank**:

** Abweichende Bewertungen einzelner Redaktionsmitglieder, die bislang selten vorgekommen sind, werden deklariert, z.B. in a-t 2018; 49: 102.

UNABHÄNGIGE ZEITSCHRIFTEN INTERNATIONAL

- 1959* **The Medical Letter** (USA)
secure.medicalletter.org
- 1963 **Drug Therapeutics Bulletin** (GB)
dtb.bmj.com
- 1967 **Der Arzneimittelbrief** (D)
www.der-arzneimittelbrief.de
- 1967 **genesmiddelen bulletin** (NL)
www.ge-bu.nl
- 1969 **UAAB-Flugblätter/arznei-telegramm®** (D)
www.arznei-telegramm.de
- 1975 **Australian Prescriber** (AUS)
www.nps.org.au/australian-prescriber
- 1977 **pharma-kritik** (CH)
www.infomed.ch
- 1981 **La Revue Prescrire** (F)
www.prescrire.org
- 1981 **Pharma-Brief** (D)
www.bukopharma.de
- 1992 **Prescrire International** (F)
english.prescrire.org
- 1995 **Worst Pills, Best Pills** (USA)
www.worstpills.org
- 2005 **Gute Pillen – Schlechte Pillen** (D)
gutepillen-schlechtepillen.de



Außer dem US-amerikanischen Medical Letter sind alle beispielhaft genannten Zeitschriften – und viele mehr – Mitglied der 1986 gegründeten **International Society of Drug Bulletins** (ISDB; *www.isdbweb.org*), Prescrire International über die Mutterzeitschrift La Revue Prescrire und die deutsche Zeitschrift für Laien Gute Pillen – Schlechte Pillen über die Gründungszeitschriften **arznei-telegramm®**, Der Arzneimittelbrief und Pharma-Brief.

* Jahreszahl = Jahr des ersten Erscheinens

Im **NETZWERK DER GEGENSEITIGEN INFORMATION** erfassen wir seit 1986 Verdachtsberichte zu unerwünschten Wirkungen, die überwiegend von **a-t**-Abonnenten stammen. Die Berichtenden erhalten routinemäßig Ausdrucke der in unserer NETZWERK-Datenbank gespeicherten Angaben ihrer Meldungen. Seit 2002 können **a-t**-Abonnenten auf unseren Internetseiten in den bislang eingegangenen Verdachtsberichten recherchieren – ausgehend vom Wirkstoff, dem Handelsnamen oder von den unerwünschten Wirkungen. Derzeit enthält das NETZWERK etwa 17.000 Berichte. Das ist quantitativ zwar nicht wirklich viel, aber gerade den **a-t**-Leserinnen und -Lesern verdanken wir wichtige Erkenntnisse, über die wir regelmäßig im **a-t** in der Rubrik **Netzwerk aktuell** berichten. Wie es zur Gründung des NETZWERK kam, beschreiben wir auf Seite 104.

1977 erschien erstmals das **transparenz-telegramm (t-t)***. Zunächst handelte es sich um eine reine Preisvergleichsliste mit grafischer Darstellung der Preisverhältnisse durch entsprechend lange Balken. Zwar enthält das **a-t** von Anfang an themenbezogenen Preisvergleiche, das **t-t** war jedoch die erste Preisliste, in der systematisch Präparate mit gleicher oder ähnlicher Zusammensetzung bzw. gleicher oder verwandter Indikation verglichen wurden. Im Vorwort des mit 176 Seiten noch relativ schmalen ersten Bandes beschreiben ranghohe Mitarbeiter

* Das **transparenz-telegramm** trug zunächst den Untertitel „Weiße Liste“. Dass der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie bzw. der Verlag der ROTEN LISTE die Bezeichnung höchstwahrscheinlich beanstanden würde, war zu vermuten. Die Frage war nur, wie lange Gegenreaktionen auf sich warten ließen. Schließlich musste 1980, als gerade das **transparenz-telegramm** 1980/1 in Druck gegangen war, der Untertitel „Weiße Liste“ aus den Druckplatten von Titelseite und Buchrücken entfernt werden. Dies machte sich am fertigen Buch durch eine unschöne Lücke zwischen dem Schriftzug **transparenz-telegramm** und der Jahresangabe bemerkbar.

DAS a-t – MEHR ALS EINE ZEITSCHRIFT

- 1969 **Flugblätter** des UAAB
- 1970 Start als **arznei-telegramm® (a-t)**
- 1977 Erstes **transparenz-telegramm** und damit erstmals systematische Preisvergleiche für Arzneimittel. Kontinuierlich erweitert. 1992 umbenannt in **Arzneimittelkursbuch (AKB)**.
- 1986 **NETZWERK DER GEGENSEITIGEN INFORMATION**, das erste und einzige Nebenwirkungs-Erfassungssystem einer wissenschaftlichen Zeitschrift: Damit Berichte zu unerwünschten Wirkungen nicht mehr firmenintern bleiben oder in einem behördlichen Bermudadreieck versickern (a-t 1985; Nr. 8: 59-60 und 2002; 33: 123-4).
- 1997 **a-t im Internet**; a-t-Abonnenten können in allen a-t-Texten ab 1990 bis zur aktuellen Ausgabe recherchieren – derzeit also in 30 Jahrgängen.
- 1999 **blitz-a-t** per E-Mail für Dringendes zwischen den a-t-Ausgaben.
- 2000 Die **atd Arzneimitteldatenbank**, die auch die Daten für das Arzneimittelkursbuch lieferte, ist gegen Lizenz im Internet zugänglich.
- 2002 Abonnenten können unerwünschte Wirkungen im Internet in der Datenbank des **NETZWERK DER GEGENSEITIGEN INFORMATION** recherchieren.
- 2005 Mitgründung der unabhängigen und werbungsfreien Patientenzeitschrift **Gute Pillen – Schlechte Pillen (GPSP; www.gutepillen-schlechtepillen.de)**.
- 2006 Ärzte und Apotheker (a-t-Abonnenten) erhalten über Online-Fragebogen **CME-Fortbildungspunkte** (a-t 2006; 37: 53 und 2007; 38: 33), derzeit bis zu drei Punkte pro Monat.
- 2010 **e-a-t**, digitale **arznei-telegramm®**-Artikel, für Wichtiges, das in der aktuellen Printausgabe keinen Platz gefunden hat, bzw. für ausführliche Langversionen von a-t-Artikeln.
- 2013 **Digitales a-t**, das alternativ oder zusätzlich zur Printversion bezogen werden kann. Gleichzeitig erschienene e-a-t-Texte werden dem digitalen a-t jeweils angehängt.
- 2016 **a-t-App** für Smartphones einschließlich Zugang zur **atd Arzneimitteldatenbank** (für atd-Lizenznehmer)

des Bundeskartellamtes die Bedeutung des **t-t**. Anlässlich kartellrechtlicher Verfahren zu Benzodiazepinen (VALIUM bzw. LIBRIUM) und Vitaminen (insbesondere B₁₂) Anfang der 1970er Jahre sahen sie im Preisbereich gravierende Fehlentwicklungen, die Lösung der Problematik jedoch nicht in kartellrechtlichen Maßnahmen, sondern in der Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie.¹

Noch im Jahr des Ersterscheinens folgte eine erweiterte Ausgabe, die auf nunmehr 288 Seiten bereits einige ergänzende Texte enthielt. Der Aufwand für die Herstellung des **t-t** war beträchtlich: Jeder Packungspreis musste auf Mikrofilmen herausgesucht und die Kosten pro Tagesdosis mit einem Taschenrechner bestimmt werden. Die Länge der einzelnen Preisbalken, die aus kleinen Quadraten zusammenge-

setzt waren, also die Zahl der kleinen Quadrate, die hintereinander getippt einen Balken ergaben, musste ausgerechnet und schließlich jeder Preis und jeder Preisbalken Korrektur gelesen werden.

Mit den Jahren erhielt das **t-t** weitere ergänzende Texte und Tabellen mit unerwünschten Wirkungen, Interaktionen u.a. 1985 kamen in die Preistabellen integrierte Kurzbewertungen der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel hinzu – ein erster Schritt in Richtung einer bewertenden Arzneimittelliste. Da inzwischen die Angaben zu Nutzen und Risiken mehr Raum einnahmen als die Preisvergleiche, hieß das **t-t** ab 1992 **Arzneimittelkursbuch (AKB)**. Die Bewertungen wurden von Ausgabe zu Ausgabe länger und gaben dem Buch seit 1996 Farbe mit Signalcharakter: Grüntöne für positive Bewertungen, Rottöne für Negatives und graue Raster für Varianten ohne besonderen Stellenwert sowie Umstrittenes. Schließlich realisierten wir die sehr berechtigten Wünsche der Leser nach Quellenangaben für unsere Bewertungen. Mit der Ausgabe

2010/11 hatte das Arzneimittelkursbuch schließlich 2.500 Seiten Umfang und wog – trotz des Dünn- druckpapiers – 3,8 Kilogramm. Damit war mit der 16. Ausgabe die Grenze des Machbaren erreicht. Wegen der vielen neuen und komplexen Arzneimittel, vor allem Biologika und Zytostatika, hätte die Folgeausgabe – geschätzt – 3.500 bis 4.000 Seiten haben müssen und wäre damit völlig unhandlich geworden und zudem nicht mehr zu finanzieren gewesen.



Seitdem gibt es den Inhalt des AKB mit zahlreichen zusätzlichen Informationen ausschließlich als **atd Arzneimitteldatenbank** im Internet. Diese Datenbank war ursprünglich zur Datenverwaltung für die Produktion des **t-t** entstanden und ist seit 2000 parallel zum Buch im Internet zugänglich – monatlich aktualisiert. Die **atd Arzneimitteldatenbank** wird ausschließlich über die Lizenzen finanziert (für a-t-Abonnenten 58 €/12 Monate, Einzellizenz), ohne Zuschüsse oder sonstige Einnahmen. Sämtliche Daten werden innerhalb der Redaktion erfasst und bearbeitet – mit Ausnahme der aktuellen Preise, die wir kaufen müssen. Der Informationsumfang der **atd** wächst kontinuierlich (s. Kasten Seite 98). Die Datenbank informiert auch über viele Wirkstoffe, die nicht mehr im Handel sind oder hierzulande noch nicht erhältlich, aber beispielsweise in den USA verfügbar sind.



Unabhängigkeit ist das A und O auch für das Arzneimittelkursbuch und die **atd Arzneimitteldatenbank**. In einem Punkt hat sie jedoch ihre Grenze: **a-t**, AKB und **atd** sind de facto von den Abonnenten, den Lesern bzw. Lizenznehmern, abhängig. Jeder Abonnent und jede Abonnentin des **a-t** unterstützt unsere Arbeit, ebenso die Lizenznehmer der **atd Arzneimitteldatenbank**.


arznei-telegramm®
 Arzneimitteldatenbank

In der **atd** Arzneimitteldatenbank finden Sie systematisch bearbeitete Angaben zu mehr als 1.900 Wirkstoffen in über 18.000 Arzneimitteln. Die **atd** Arzneimitteldatenbank wird monatlich aktualisiert und ergänzt.

In ausführlichen Bewertungen werden Nutzen und Schaden abgewogen und Arzneimittel klassifiziert: vom Mittel der Wahl bis zum überholten Therapieprinzip. Die Bewertungen sind durch tausende, zum großen Teil verlinkte Literaturangaben belegt. Die **atd** informiert über **Nebenwirkungen** – alphabetisch, nach Häufigkeit oder nach beeinträchtigten Organsystemen sortiert, **Anwendungsgebiete** mit Dosisangaben für jede Indikation und **Wechselwirkungen** – alphabetisch oder nach relevant oder fraglich klinisch relevant angeordnet – und enthält Daten zur **Pharmakokinetik**. Zudem nennt die Datenbank Handelsnamen, Wirkstärke, Packungsgrößen und Preise.

Die übersichtlich und ohne Schnickschnack dargestellte **atd** kann – wie das **a-t** – per **App** auch auf mobilen Geräten genutzt werden.

In der **atd** finden Sie derzeit* Auskünfte zu:

- 1.892 Wirkstoffen, zzgl. Wirkstoffe außer Handel
- 18.491 Handelspräparaten, zzgl. Handelspräparate außer Handel
- 2.671 Bewertungen, zzgl. Bewertungen von Wirkstoffen außer Handel
- 8.343 Indikationen
- 44.614 Kontraindikationen
- 195.191 unerwünschte Wirkungen
- 305.786 Wechselwirkungen
- 7.655 Angaben zur Pharmakokinetik

Die Lizenz der **atd** kostet für Einzelnutzer mit **a-t**-Abonnement 58 € pro Jahr, für Nichtabonnenten 114 € pro Jahr.* Eine kostenlose **Problizenz** erhalten Sie unter: <http://www.a-turl.de/?k=ilbe>

* Stand November 2019

Zweifellos bedauern wir es, wenn Kollegen, die prinzipiell kritische Bewertungen im Pharmamarkt wünschen, das **a-t** kündigen, wenn wir bei der Bearbeitung eines Themas aus sachlichen Gründen nicht die von ihnen erwarteten Schlüsse ziehen können. Das betraf zuletzt beispielsweise unsere Kritik am Sonderstatus der Homöopathie (z.B. **a-t** 2019; **50**: 49-50) oder zuvor die Bewertung der auffälligen Thromboembolierisiken kombinierter Kontrazeptiva mit Gestagenen der 3. und 4. Generation wie Drospirenon (in AIDA u.a.), über die wir vielfach berichtet haben (z.B. **a-t** 2002; **33**: 54 und 2011; **42**: 109) – und auf die inzwischen in jeder Fachinformation hingewiesen werden muss (**a-t** 2015; **46**: 41-2).

Bisweilen wird auch beklagt, das **a-t** berichte zu negativ, es solle mehr positive Texte bringen. Unbestritten sind die mit Werbung gespickten Zeitschriften – wie eingangs beschrieben – dem **a-t** hinsichtlich positiver, im Klartext: geschönt- oder falsch-positiver Mitteilungen, „überlegen“. Schließlich müssen diese ein positives Umfeld für Werbetreibende schaffen. Bei evidenzbasierten Bewertungen etwa von neuen Arzneimitteln bleibt jedoch oft mehr Fragliches als Positives übrig. Dies deutlich zum Ausdruck zu bringen, erachten wir als wichtige Funktion des **a-t**. Daher macht das **a-t** weder um Reizthemen noch um kritische und negative Bewertungen einen Bogen. Im Gegenteil!

1 PICKEL, W., SCHMIDT, K.E.: transparenz-telegramm 77/1, Vorwort, 1. Dez. 1976

ARZNEIMITTEL IM WANDEL – VON KLEINEN MOLEKÜLEN ZU KOMPLEXEN BIOLOGIKA

Blickt man aus heutiger Sicht und mit heutigem Kenntnisstand auf die Arzneimittel zurück, für die vor 50 Jahren am meisten Geld ausgegeben wurde, kann man sich einerseits gruseln über so manche Behandlungsstrategie, aber auch staunen, dass einige Medikamente auch heute noch verwendet werden. Wie wohl Kollegen in 50 Jahren über die heutigen Therapeutika urteilen werden? Im Folgenden geht es jedoch darum, die umsatz- und mengenmäßig relevantesten Arzneimittel der 1970er Jahre mit dem aktuellen Medikamentenangebot zu vergleichen.

DIE UMSATZSTÄRKSTEN ARZNEIMITTEL (Tab. 1a und b): Elf der zwölf umsatzstärksten Medikamente des Jahres 1972 sind heute nicht mehr im Handel. Allerdings gibt es die drei damaligen Marktführer EUGLUCON 5, VALIUM und AMUNO (Rang 1 bis 3) aktuell noch als generische Nachfolgepräparate: Glibenclamid (inzwischen mikronisiert), Diazepam und Indometazin. Dass auch viele andere in den 1970ern viel verordnete Originalpräparate inzwischen vom Markt verschwunden sind (s. Seite 99), sehen wir als Indiz dafür, dass die Wertschätzung der Originalanbieter für ehemalige Umsatzträger mit Ablauf des Patenten oft drastisch abnimmt.*

Tab. 1a: Die umsatzstärksten Arzneimittel 1972^{a,b}

Rang	Handelsname	Wirkstoff(e)	Indikation	Mio.DM
1	EUGLUCON 5 ^c	Glibenclamid	Diabetes mellitus	65,2
2	VALIUM ^c	Diazepam	Angstzustände	46,9
3	AMUNO ^c	Indometazin	Arthritis	35,0
4	INTENSAIN-LANICOR ^d	Carbocromen + Digoxin	Angina pectoris	33,6
5	EUGYNON ^d	EE + Norgestrel	Kontrazeption	29,0
6	ADUMBRAN ^d	Oxazepam	Angstzustände	27,3
7	COSALDON RETARD ^d	Pentifyllin, Nikotinsäure	Durchbl.-stör.	25,2
8	STUTGERON ^d	Cinnarizin	Durchbl.-stör.	24,7
9	PERSUMBRAN ^d	Dipyridamol, Oxazepam	Angina pectoris	24,3
10	INSULIN HOECHST ^d	Insulin vom Rind	Diabetes mellitus	24,3
11	ESSAVEN ^d	Roskastanienextrakt, ess. Phospholipide u.a.	variköser Komplex	23,9
12	NEOYNON ^d	EE + Levonorgestrel	Kontrazeption	23,0

Indikationsangabe als Beispiel; **Abkürzungen**: Durchbl.-stör. = Durchblutungsstörung, EE = Ethinylestradiol, ess. = essenzielle

- a **Basis**: Verkäufe über öffentliche Apotheken in der BRD (Westdeutschland); Umsatz in DM bezogen auf Herstellerabgabepreise.
- b Die **500 umsatzstärksten Arzneimittel** der Bundesrepublik Deutschland (Westdeutschland) des Jahres 1972 – allerdings bezogen nur auf das 1. Halbjahr – sind in **a-t** 1973; Nr. 1: 3-6 zu finden.
- c Originalpräparat nicht mehr im Handel, nur noch als Generikum erhältlich.
- d Als Originalpräparat sowie Präparat mit identischer Zusammensetzung nicht mehr im Handel.

Tab. 1b: Die umsatzstärksten Arzneimittel 2019^a

Rang	Handelsname	Wirkstoff	Indikation (z.B.)	Mio.€
1	HUMIRA	Adalimumab	Psoriasis vulgaris	844
2	XARELTO	Rivaroxaban	Vorhofflimmern	691
3	ELIQUIS	Apixaban	Vorhofflimmern	633
4	REVLIMID	Lenalidomid	multiples Myelom	569
5	ZYTIGA	Abirateronazetat	Prostatakarzinom	340
6	LUCENTIS	Ranibizumab	Makuladegeneration	311
7	COSENTYX	Secukinumab	Psoriasis vulgaris	292
8	AVASTIN	Bevacizumab	Kolonkarzinom	279
9	STELARA	Ustekinumab	Psoriasis vulgaris	278
10	EYLEA	Aflibercept	Makuladegeneration	272
11	GILENYA	Fingolimod	Multiple Sklerose	268
12	XTANDI	Enzalutamid	Prostatakarzinom	267

a **Basis**: Verkäufe über öffentliche Apotheken in Deutschland von Juli 2018 bis Juni 2019; Umsatz in € bezogen auf Herstellerabgabepreise.

- * Bei vielen **Originalpräparaten** haben die Anbieter auf Preiswettbewerb verzichtet und den Markt dadurch nach und nach Generikaanbietern überlassen. Originale wie beispielsweise AMOXYPEN (Grünenthal, Amoxicillin), FELDIN (Pfizer, Piroxicam), FLUCTIN (Lilly, Fluoxetin), LISINO (Essex Pharma, Loratadin), TOLVIN (Essex Pharma, Mianserin), VIBRAMYCIN (Pfizer, Doxycyclin) und viele andere sind heute nicht mehr im Handel, sondern nur noch generische Nachfolgepräparate.

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Ethinylestradiol + Drospirenon: YAS-MINELLE (A, CH)

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Apixaban: ELIQUIS (A, CH)

Diazepam: GEWA-CALM (A) VALIUM (CH)

Oxazepam: PRAXITEN (A) ANXIOLIT (CH)

Rivaroxaban: XARELTO (A, CH)

Einzig den Tranquilizer ADUMBRAN (Rang 6; Oxazepam) gibt es heute noch – allerdings nur in niedriger Dosierung.

Charakteristisch für die **1970er Jahre** – aber auch noch in Folgejahrzehnten ein Problem – ist die Dominanz von **Benzodiazepinen** wie VALIUM (Diazepam) und ADUMBRAN (Oxazepam) auf Rang 2 und 6 der umsatzstärksten und gleichzeitig auf Rang 1 und 7 der meist verordneten verschreibungspflichtigen Arzneimittel (Tab. 2a s. unten) – eine Doppellistung, die damals bei häufig verordneten Präparaten mit relativ hohem Preisniveau möglich war. Heute werden aufgrund extrem hoher Preise bereits weniger häufig verordnete Präparate zu Umsatzführern, während häufig verordnete Pharmaka wie Analgetika oder Schilddrüsenmittel nicht mehr unter den umsatzstärksten Mitteln zu finden sind.

Ehemals relevante Indikationsbereiche haben heute an Bedeutung verloren, vor allem **Venenmittel** (a-t 1998; Nr. 1: 3-9; blitz-a-t vom 25. Sept. 2002 u.a.; 1971 Rang 11) und **Vasodilatoren** wie Carbocromen, Dipyridamol und Nikotinsäure (1972 Rang 4, 9 und 7), aber auch **Leber,schutz“präparate** wie HEPABIONTA (außer Handel), die jedoch nicht unter den führenden zwölf der 1970er Jahre zu finden sind. Dass Vasodilatoren bei ischämischen Herzerkrankungen „kontraindiziert“ sein müssten, da sie eine Minderperfusion funktionsgeschädigter Myokardpartien verstärken können („Raubeffekt“), monierte das a-t bereits 1971 (Nr. 1: 11).

Heute haben die **monoklonalen Antikörper** (Endsilbe „-mab“; a-t 2015; 46: 33-4 und 2017; 48: 99) mit fünf der zwölf umsatzstärksten Arzneimittel große wirtschaftliche Bedeutung (Rang 1, 6 bis 9). Statt für Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus, Herzerkrankungen, Durchblutungsstörungen oder Venopathien wird **2019** (Tab. 1b Seite 98) am meisten Geld für Biologika ausgegeben, die beispielsweise zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen sind (Rang 1, 7 und 9) oder bei Prostata- und Kolonkarzinom (Rang 5, 8 und 12) sowie für Mittel gegen multiples Myelom (Rang 4) und Makuladegeneration (Rang 6 und 10).

Beträchtliche Kosten verursachen auch die **neuen oralen Antikoagulantien** (NOAK) XARELTO (▼Rivaroxaban; Rang 2) und ELIQUIS (Apixaban; Rang 3), die wir als Reserve-Antikoagulantien einordnen (a-t 2018; 49: 81-2 u.a.). Bezogen auf die Medikamentenkosten pro Patient und Jahr sind sie immerhin rund 1.000 € teurer als Cumarin-Antikoagulantien (a-t 2015; 46: 83-6).

1972 mussten für die zwölf umsatzstärksten Arzneimittel, bezogen auf die rund 59 Millionen Einwohner der alten Bundesrepublik, 382 Mio. DM aufgewendet werden und 2019 für die heutige Bundesrepublik mit rund 82 Mio. Einwohnern, 5.000 Mio. €. Pro Kopf gerechnet bedeutet dies einen **Anstieg der Kosten** auf mehr als das 18-Fache.* Das lässt sich gewiss nicht nur mit allgemeiner Kostensteigerung bzw. Inflation erklären, sondern auch und vielmehr mit Verteuerungsstrategien der pharmazeutischen Industrie (s. Seite 105) sowie der zunehmenden Dominanz von Antikörpern, für die Hochpreise etabliert wurden.

Zum Vergleich: Das a-t kostete 1971 30 DM für 10 Ausgaben im Jahr (3 DM bzw. 1,53 €/Ausgabe). Heute bieten wir das a-t für 62 € (print) bzw. 56 € (digital) für 12 Ausgaben/Jahr an, entsprechend 5,17 € bzw. 4,66 € pro Ausgabe. Das bedeutet eine Kostensteigerung in fünf Jahrzehnten auf das 3,4- bzw. 3,0-Fache (für Studenten-Abos geringer).

DIE MEISTVERORDNETEN REZEPTPFLICHTIGEN ARZNEIMITTEL (Tab. 2a und b): Unter den in den 1970er Jahren am häufigsten verordneten Arzneimittel dominierten **Kombinationspräparate** (1972: 7 von 12, darunter 4 Analgetika-Kombinationen: GELONIDA, DOLVIRAN, OPTALIDON und SPASMO-CIBALGIN). Inzwischen haben solche Fixkombinationen längst nicht mehr diese Bedeutung (2018/19: 0 von

* Die Kosten pro 1 Million Bundesbürger betragen 1972 3,3 Mio. € (6,5 Mio. DM) und 2019 61 Mio. €. Die Kosten sind also auf mehr als das 18-Fache gestiegen.

12). Hierzu haben auch administrative Maßnahmen beigetragen, etwa 1987 die Eliminierung von Barbituraten aus Analgetika-Fixkombinationen, um Risiken wie Missbrauch, Abhängigkeit und Herabsetzung des Reaktionsvermögens bzw. das Störwirkungspotenzial zu verringern (a-t 1991; Nr. 3: 31), sowie weitere Maßnahmen gegen andere irrationale Kombinationen. Auch die nachvollziehbare Forderung, dass jeder einzelne Bestandteil einer Fixkombination zur Wirksamkeit beitragen oder zumindest die Verträglichkeit eines anderen Bestandteils verbessern sollte (so genannte CROUT'sche Kriterien; vgl. a-t 1998; Nr. 4: 37-8), hat zum Umdenken beigetragen und die Strategie gefördert, Einstoffpräparate vorzuziehen, weil deren Nutzen und Schaden besser kalkulierbar sind. In Indikationen wie Bluthochdruck, Hepatitis C oder gegebenenfalls zur Empfängnisverhütung sind Fixkombinationen jedoch nach wie vor sinnvoll und üblich.

1972 befanden sich die vier genannten Analgetikakombinationen sowie ein nichtsteroidales Antirheumatikum unter den zwölf meistverordneten Medikamenten (Rang 2, 4, 6, 9 und 12; insgesamt 26,7 Millionen Packungen, Westdeutschland), 2019 lediglich ein Monoanalgetikum und ein NSAR (Rang 1 und 2; zusammen 43,3 Millionen Packungen). Bezogen auf die Zahl verordneter Packungen sind dies pro eine

Tab. 2a: Die meistverordneten verschreibungspflichtigen Arzneimittel 1972^a

Rang	Handelsname	Wirkstoff(e)	Indikation	Mio.P.
1	VALIUM ^b	Diazepam	Angstzustände	10,0
2	GELONIDA ^c	ASS + Phenazetin + Kodein	Schmerzen	7,1
3	NOVODIGAL	Beta-Azetaldigoxin	Herzinsuffizienz	7,1
4	DOLVIRAN ^c	ASS + Phenazetin + Kodein + Phenobarbital + Koffein	Schmerzen	6,1
5	CODIPRONT	Kodein + Phenyltoloxamin	Reizhusten	5,1
6	AMUNO ^b	Indometazin	Arthritis	5,0
7	ADUMBRAN	Oxazepam	Angstzustände	4,7
8	MODENOL ^c	Butizid + Reserpin + Rescinnamin + Raubasin + KCl	Bluthochdruck*	4,6
9	OPTALIDON ^c	Aminophenazon + Butalbital + Koffein	Schmerzen	4,3
10	EUGLUCON 5 ^b	Glibenclamid	Diabetes mellitus	4,2
11	INTENSAIN-LANICOR ^c	Carbocromen + Digoxin	Herzinsuffizienz	4,2
12	SPASMO-CIBALGIN ^c	Aminophenazon + Allobarbital + Drofenin	Schmerzen	4,2

Indikationsangabe als Beispiel; **Abkürzung: Mio.P.** = Millionen Packungen

- a **Basis:** Verkäufe über öffentliche Apotheken in der BRD (Westdeutschland).
- b Originalpräparat nicht mehr im Handel, nur noch als Generikum erhältlich.
- c Als Originalpräparat sowie Präparat mit identischer Zusammensetzung nicht mehr im Handel.

Tab. 2b: Die meistverordneten verschreibungspflichtigen Arzneimittel 2018/19^a

Rang	Handelsname	Wirkstoff	Indikation (z.B.)	Mio.P.
1	NOVAMINSULFON LICHT.	Metamizol	Schmerzen	24,2
2	IBUFLAM	Ibuprofen	Arthritis	19,1
3	RAMILICH	Ramipril	Hypertonie	12,2
4	L-THYROXIN HENNING	Levothyroxin	Hypothyreose	9,7
5	AMLODIPIN DEXCEL	Amlodipin	Hypertonie	7,8
6	TORASEMID AL	Torasemid	Ödem	7,6
7	BISOPROLOL-RATIOPH.	Bisoprolol	Herzinsuffizienz	7,0
8	L-THYROX HEXAL	Levothyroxin	Hypothyreose	6,5
9	METO HEXAL SUCC.	Metoprolol	Herzinsuffizienz	6,4
10	METFORMIN LICH	Metformin	Diabetes mellitus	6,0
11	PANTOPRAZOL PUREN	Pantoprazol	Magengeschwür	5,3
12	PANTOPRAZOL BASICS	Pantoprazol	Magengeschwür	5,0

Abkürzung: Mio.P. = Millionen Packungen

- a **Basis:** Verkäufe über öffentliche Apotheken in Deutschland von Juli 2018 bis Juni 2019.

* **Metamizol** ist hierzulande seit 1987 verschreibungspflichtig und in Ländern wie Großbritannien, USA, Kanada oder Australien nicht im Handel. In Schweden wurde Metamizol 1974 wegen des Agranulozytoserisikos aus dem Handel gezogen und nach kurzer erneuter Vermarktung in den 1990er Jahren wegen wiederum auffällig häufiger Agranulozytosen erneut vom Markt genommen (a-t 1999; Nr. 6: 64-5).

* Korrektur nach Drucklegung

Million Einwohner rund 17% mehr. Mit **Metamizol*** (Rang 1) dominiert heute allerdings mit Abstand (24,2 Millionen Packungen) ein Analgetikum, das relativ eingegrenzte Indikationen wie Koliken oder Tumorschmerzen hat und darüber hinaus nur bei akuten oder chronischen starken Schmerzen oder Fieber verwendet werden darf, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht angezeigt sind oder nicht ansprechen (a-t 2011; 42: 47-8).¹ Reservestatus und Verordnungsrealität – Rang 1 – passen nicht zusammen (a-t 2011; 42: 47-8).

Waren früher vor allem die ausufernden Verordnungen von Benzodiazepinen ein Problem, sind es derzeit **Protonenpumpenhemmer**, die bei steigenden Verordnungszahlen Rang 11 und 12 (jeweils Pantoprazol) einnehmen, ohne dass dies durch Zunahme typischer Erkrankungen mit gesicherter Indikation erklärt werden könnte (vgl. a-t 2010; 41: 106-7 und 2018; 49: 83-4).

SCHNELLDREHER:* **DIE MEISTVERKAUFTE REZEPTFREIE ARZNEIMITTEL** (Tab. 3a und b): Arzneimittel gegen Schmerzen, Husten und verstopfte Nase sind typische **Selbstmedikations-Präparate**. Auch in diesem Bereich haben sich über die Jahrzehnte **Einstoffpräparate** durchgesetzt (1972 lediglich 2 von 12, heute 8 von 12). Erstaunlich ist, dass zwei so genannte Schnelldreher heute wie vor 50 Jahren unter den führenden 12 zu finden sind: das abschwellende Nasenmittel **OTRIVEN** (Xylometazolin) und die nach unserer Bewertung nicht empfehlenswerte Analgetikakombination **THOMAPYRIN** (a-t 2001; 32: 101-2 und 2003; 34: 58-60), die

Tab. 3a: Meistverkaufte rezeptfreie Arzneimittel 1972^a

Rang	Handelsname	Wirkstoff(e)	Indikation	Mio.P.
1	THOMAPYRIN	ASS + Phenazetin + Koffein	Schmerzen	7,9
2	SPALT	Mandelsäurebenzylester + Salizylamid + Phenazon-salizylat + Koffein	Schmerzen	7,8
3	OTRIVEN	Xylometazolin	verstopfte Nase	7,4
4	TOGAL	ASS + Chinin + Lithiumzitat	Schmerzen	5,8
5	THOMAPYRIN N	ASS + Paracetamol + Koffein	Schmerzen	5,3
6	KLOSTERFRAU MELISSENGEIST	Destill. aus Melissenbl. + Alantwurz + Angelikaw. + Ingwerw. u.a.	Erkältung, Unwohlsein	4,4
7	DULCOLAX	Bisacodyl	Obstipation	4,4
8	DORITHRICIN	Tyrothricin + Neomycinsulfat + Benzalkoniumchlorid + Benzokain	Halsschmerzen	4,3
9	LIQUIDEPUR	Sennesblätter + Anis- + Kümmelöl	Obstipation	4,1
10	NEURALGIN	ASS + Phenazetin + Koffein	Schmerzen	4,0
11	BRONCHICUM	Thymian- + Quebracho- + Seifenkraut-Extrakt + Menthol	Husten	3,8
12	ESSAVEN	Roskastaniensamenextrakt + essenzielle Phospholipide u.a.	variköser Komplex	3,7

Indikationsangabe als Beispiel; Abkürzung: Mio.P. = Millionen Packungen

a Basis: Verkäufe über öffentliche Apotheken in der BRD (Westdeutschland).

Tab. 3b: Meistverkaufte rezeptfreie Arzneimittel (OTC) 2019^a

Rang	Handelsname	Wirkstoff(e)	Indikation	Mio.P.
1	NASENSPRAY RATIOPH.	Xylometazolin	verstopfte Nase	26,9
2	BEPANTHEN	Dexpanthenol	Wundmittel	19,2
3	VOLTAREN	Diclofenac	Schmerzen	17,8
4	PARACETAMOL RATIOPH.	Paracetamol	Schmerzen	14,2
5	NASENSPRAY AL	Xylometazolin	verstopfte Nase	13,1
6	SINUPRET	5 Kräuterextrakte	Sinusitis	11,7
7	OTRIVEN	Xylometazolin	verstopfte Nase	10,2
8	THOMAPYRIN	ASS + Paracetamol + Koffein	Schmerzen	9,4
9	NASIC	Xylometazolin, Dexpanthenol	verstopfte Nase	9,3
10	IBEROGAST	9 Kräuter(extrakte)	Magenstörung	8,8
11	IBU RATIOPHARM	Ibuprofen	Schmerzen	8,5
12	ACC HEXAL	Azetylstyrein	Husten	7,6

Indikationsangabe als Beispiel; Abkürzung: Mio.P. = Millionen Packungen

a Basis: Verkäufe über öffentliche Apotheken in Deutschland von Juli 2018 bis Juni 2019

* Als **Schnelldreher** werden Arzneimittel bzw. Waren mit hoher Umschlagshäufigkeit bezeichnet. Das Verkaufsregal bzw. die Verkaufsschublade in der Apotheke muss daher häufig nachgefüllt werden.

Anfang der 1970er Jahre noch Phenazetin statt anschließend Paracetamol (THOMAPYRIN N) enthielt.

Damals wie heute dominieren **Analgetika** auch den Selbstmedikationsmarkt (1972 5 von 12, heute 4 von 12 Präparaten). Aktuell befinden sich keine Laxanzien mehr unter den Schnelldrehern (1972: Rang 7 und 9). Die früher propagierte „Darmpflege“ mit Abführmitteln scheint zumindest in größerem Maßstab out und der Erkenntnis gewichen zu sein, dass bei Neigung zu Verstopfung nichtmedikamentöse Maßnahmen wie ballaststoffreiche Kost und ausreichende Flüssigkeitsaufnahme sowie als Reserve ein Laxans wie Macrogol zu bevorzugen sind (a-t 2014; 45: 78-9). Auch Lutschtabletten gegen Halsschmerzen (1972: Rang 8) fehlen heute in der Schnelldreherliste. Ohnehin erachten wir sie überwiegend als nicht sinnvoll (a-t 2005; 36: 75; s. auch Seite 114).

1972 fiel **KLOSTERFRAU MELISSENGEIST** nicht nur wegen seines Ethanolgehaltes von 79% Vol.-% aus dem Rahmen, sondern auch wegen breiter und fantasiereicher „traditioneller“ Anwendungen sowie äußerlichem und innerlichem Gebrauch (Rang 6). Heute gehören die Kräutermittel **SINUPRET** und **IBEROGAST** zu den Arzneimitteln, von denen unseres Erachtens abzuraten ist: Der Nutzen des Sinusitismittels **SINUPRET** (Rang 6) mit fünf pulverisierten oder als Extrakt verarbeiteten Kräutern erscheint uns nicht hinreichend belegt (a-t 2012; 43: 22-3 und 91-2). Das gilt auch für das bei Magen-Darm-Erkrankungen wie Reizmagen und Reizdarmsyndrom zugelassene **IBEROGAST** (Rang 10), das neben Schöllkraut acht weitere Kräuterextrakte enthält und mit Leberschäden bis hin zur Notwendigkeit der Lebertransplantation und bei einer Frau mit nachfolgendem Tod in Verbindung gebracht worden ist (a-t 2016; 47: 87 und 2019; 50: 72; s. auch Seite 108).

In den vergangenen 50 Jahren sind viele irrationale, bedenkliche bzw. nutzlose Präparate vom Markt verschwunden. Aber auch heute noch werden häufig verwendete Arzneimittel angeboten, die wir wegen unzureichender Nutzenbelege bzw. potenzieller Risiken als überflüssig bzw. bedenklich erachten.

1 Sanofi: Fachinformation NOVALGIN Tabletten, Stand Juli 2019

IMMER NOCH NICHT OPTIMAL – STUDIEN UND ZULASSUNGSENTSCHEIDUNGEN

Als **CONTERGAN** 1957 in den Handel kam, war der stark expandierende Arzneimittelmarkt Deutschlands ohne jegliche Kontrolle. Im Gegensatz zu anderen Ländern der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) hatte die Bundesrepublik Deutschland kein **Arzneimittelgesetz** (AMG) – ein beträchtlicher Nachteil für einen Staat, der zur damaligen Zeit den Ruf der „Apotheke der Welt“ hatte.

ZULASSUNG MIT WEBFEHLERN: Als das AMG 1961 in Kraft trat, war es durch die Ereignisse um **CONTERGAN** mit tausenden Geschädigten (s. Seite 93) bereits überholt. Denn als Basis für die Vermarktung von Arzneimitteln sah es lediglich eine **Registrierung** beim damaligen Bundesgesundheitsamt (BGA) vor – ohne Prüfung auf Wirksamkeit und Sicherheit. Erst mit dem AMG von 1976 (in Kraft getreten 1978) mussten für die **Zulassung** Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen werden. Zu diesem Zeitpunkt waren allerdings dem BGA bereits 140.000 Fertigarzneimittel* angezeigt worden. Eine gigantische Hypothek, denn diese „Alt-Arzneimittel“ mussten nun nachgelassen werden. Deren Überprüfung auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sollte einschließlich Abverkaufsfrist bis Ende 1992 abgeschlossen sein.¹ Dennoch waren noch 25 Jahre später Alt-Arzneimittel im Handel, die lediglich „fiktiv“ zugelassen waren (a-t 2018; 49: 39).

Positive Folge von AMG und **Nachzulassung** war, dass der Arzneimittelmarkt nicht weiter unkontrolliert wuchs, sondern

* Dabei wurde jede Packungsgröße gezählt.

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Azetylsalicylsäure + Paracetamol + Koffein: THOMAPYRIN (A)

Eisenkraut + Enzianwurzel + Gartensau-erampferkraut + Holunderblüten + Schlüsselblumenblüten: SINUPRET (A, CH)

Schöllkraut-extrakt u.a. Extrakte: IBEROGAST (A, CH)

Xylometazolin: OTRIVEN (A, CH)

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Andexanet alfa: ONDEXXYA (A)

Buprenorphin-Depot: BUVIDAL (A)

Dapagliflozin: FORXIGA (A, CH)

Eisenkraut + Enzianwurzel + Gartensauerampferkraut + Holunderblüten + Schlüsselblumenblüten: SINUPRET FORTE (A, CH)

zunächst sogar etwas schrumpfte. Auf der Strecke blieb beispielsweise eine Vielzahl irrationaler Kombinationen (siehe Seite 99). Anbieter, die bisweilen nicht die erforderlichen Nachweise liefern konnten – oder aus finanziellen Gründen nicht liefern wollten –, wählten, soweit dies möglich war, andere Vermarktungsstrategien: Aus registrierten Alt-Arzneimitteln, beispielsweise Vitamin- oder pflanzlichen Präparaten, wurden Nahrungsergänzungsmittel, für die keine behördliche Zulassung erforderlich ist, oder etwa aus Arzneimitteln zur Befuchtung der Augen wurden Medizinprodukte.

Die Hoffnung, durch die neuen Anforderungen des AMG unzureichend geprüfte und riskante Arzneimittel vom Markt fernzuhalten, erfüllte sich jedoch nicht. Denn für die **Wirksamkeitsbewertung** ist im Rahmen der Zulassung lediglich zu klären, ob ein statistisch nachweisbarer Effekt dokumentiert ist, wobei zum Teil auch Studien akzeptiert werden, in denen das Prüfprodukt lediglich mit Placebo verglichen bzw. auf der Basis von Surrogatkriterien (s. Seite 102) geprüft wird oder nur geringe Patientenzahlen einbezogen sind. Unter diesen Voraussetzungen sind keine zuverlässigen Rückschlüsse auf den tatsächlichen klinischen Nutzen des Prüfpräparates möglich. Nach § 5 des AMG darf zudem die Zulassung noch nicht einmal dann versagt werden, wenn „therapeutische Ergebnisse nur in einer beschränkten Zahl von Fällen erzielt worden sind“.

Das AMG 1976 spiegelt die politische Zielsetzung der 1960er und 1970er Jahre wider, auch den so genannten **Besonderen Therapierichtungen** unter dem Deckmantel des „**Wissenschaftspluralismus**“ Zulassungen zu ermöglichen, mit einem Verfahren, bei dem anstelle der eigentlich erforderlichen aussagekräftigen Studien anderes Erkenntnismaterial ausreicht, beispielsweise Expertenurteile von Sachverständigen (z.B. Kommission D für Homöopathie* oder E für Phytotherapeutika), die über wissenschaftliche Kenntnisse und Erfahrungen mit der jeweiligen Therapierichtung verfügen. Mit diesem so genannten **Binnenkonsens** wird umgangen, dass eine kritische Bewertung der Datenlage durch unabhängige Datenerhebungen erfolgen muss (a-t 2019; 50: 49-50). Somit sagt eine Zulassung der „Besonderen Therapierichtungen“ nichts über einen Wirksamkeitsnachweis aus.

Insbesondere Anbieter umstrittener Arzneimittel betonen hingegen bisweilen, dass die Zulassung eine Art Qualitätssiegel sei. Entsprechend warb die Firma Bionorica Ende der 1990er Jahre unter Bezug auf die Neuzulassung von SINUPRET FORTE, das fünf pulverisierte pflanzliche Bestandteile enthält und bei Nasennebenhöhlenentzündung angewendet werden soll, mit „dokumentierter Qualität und Wirksamkeit“. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verwies jedoch auf unsere Frage nach der Grundlage der Zulassung lediglich auf einen Monografie-Entwurf der Kommission E (a-t 1998; Nr. 4: 37-8).

Bis 1995 erfolgten die Zulassungen** in Europa durch nationale Behörden, in Deutschland durch das BfArM bzw. seit 1994 durch das BfArM oder das für Impfstoffe und Sera sowie später auch für biologisch hergestellte Arzneimittel zuständige Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Seither ermöglicht das EU-Recht neben der zentralen Zulassung bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA, heute EMA, die für bestimmte Arzneimittel wie Biologika und Orphan Drugs verpflichtend ist, auch eine nationale Zulassung, die dann auf weitere Mitgliedsstaaten ausgedehnt werden kann (Verfahren der gegenseitigen Anerkennung).

Die verschiedenen Verfahren lassen grundsätzlich keine Rückschlüsse auf die Qualität der Zulassungen zu. Das europäische Verfahren ist allerdings insofern transparenter, als die EMA routinemäßig ausführliche öffentliche Bewertungsbe-

richte (EPAR; European Public Assessment Report) im Internet veröffentlicht. Entsprechende Unterlagen stehen vom BfArM und PEI sowie von den anderen Behörden der EU-Länder zumeist nicht zur Verfügung.

Beim Vergleich der Tätigkeit von Zulassungsbehörden international steht oft die Geschwindigkeit der Zulassungen mehr im Blickpunkt als die Qualität (a-t 1998; Nr. 4: 37-8). Pharmahersteller und von diesen gesponserte Patientengruppierungen fordern bisweilen von den Behörden, die **Zulassung von Arzneimitteln zu beschleunigen**. Gängiges Argument ist, dass so die Patienten rascher mit neuen Arzneimitteln behandelt werden können. Damit wird suggeriert, dass neue Arzneimittel nahezu automatisch patientenrelevante Vorteile bringen. Dass dies nicht die Regel ist, ist eine häufige Erfahrung, wenn das **a-t** Neueinführungen bewertet – z.B. bei **Andexanet alfa** (ONDEXXYA, a-t 2019; 50: 74 und **e-a-t** 9/2019), **Buprenorphin-Depot** (**BUVIDAL**; a-t 2019; 50: 36-8) oder **Dapagliflozin** (FORXIGA; a-t 2019; 50: 57-9) bei Typ-1-Diabetes. Wichtiger als Geschwindigkeit ist unseres Erachtens, Patienten zuverlässig vor unzureichend geprüften Arzneimitteln zu schützen, die sich nicht oder nur schlecht hinsichtlich Nutzen und Schaden in die vorhandenen Therapieoptionen einordnen lassen. Profiteure einer beschleunigten Zulassung sind nur selten die Patienten, aber immer die Pharmaanbieter, die ihre Produkte rascher vermarkten und so die wirtschaftlich lukrative patentgeschützte Vermarktungsphase ihrer Präparate verlängern können (a-t 2015; 46: 119-21).

FRÜHE NUTZENBEWERTUNG: Um eine Einordnung des Nutzens neuer Arzneimittel gegenüber etablierten Therapien zu ermöglichen, durchlaufen sie in Deutschland seit 2011 nach dem **Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)** bei Markteinführung und Indikationserweiterung eine **frühe Nutzenbewertung**. Für die wissenschaftliche Beurteilung wird in der Regel das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Für die abschließende Bewertung ist der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA; s. auch Seite 107) zuständig.*

Eine aktuelle Analyse der **IQWiG-Bewertungen** der 216 von 2011 bis 2017 bewerteten Arzneimittel (152 neue Wirkstoffe, 64 neue Indikationen) ernüchert: Nur bei 25% wird ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt und bei 16% ein geringer oder nicht quantifizierbarer. Bei rund 40% der Mittel mit Zusatznutzen bezieht sich dieser zudem nur auf Teilbereiche der zugelassenen Indikationen. Zwei Arzneimittel (1%) sind schlechter als Standardbehandlungen. Für mehr als die Hälfte (125; 58%) kann dagegen kein Zusatznutzen attestiert werden. Dies beruht aber lediglich bei 9% der Arzneimittel (n = 19) tatsächlich auf Abgleichen mit einer vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (s. Abbildung 1). Bei den übrigen Arzneimitteln ohne Zusatznutzen (106; 49%) ist eine Bewertung überhaupt nicht möglich, weil nur Vergleichsstudien mit Placebo (n = 64) oder Therapien vorlagen, die vom G-BA nicht als geeignet angesehen waren (n = 42).² Die IQWiG-Bewertungen können somit

Abb. 1: Zusatznutzen von 216 neuen Arzneimitteln/Indikationen (IQWiG 2011-2017)²

Zusatznutzen	n	%
erheblich	21	10
beträchtlich	33	15
gering	19	9
nicht quantifizierbar	16	7
keiner	125	58
negativ: weniger Nutzen	2	1

geeignete Vergleichstherapie fehlte

* Homöopathika ohne Indikationsangaben werden bis heute nicht zugelassen, sondern lediglich registriert.

** **Tierarzneimittel** werden vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zugelassen.

* Der G-BA besteht aus Vertretern des GKV-Spitzenverbandes, der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG), der Kassenärztlichen und Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigungen (KBV, KZBV) sowie unparteiischen Mitgliedern, von denen einer den Vorsitz stellt.

insgesamt keinen aussagekräftigen Überblick über den möglichen therapeutischen Nutzen der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung überprüften neuen Arzneimittel geben.

STUDIEN UNTER EINFLUSS: Da öffentliches Geld knapp ist, werden Studien hauptsächlich von **Arzneimittelfirmen finanziert**. Dies wirkt sich auf die Themenwahl und auch auf die Konzeption der Untersuchungen aus, die Ergebnisse begünstigen können, die für den Anbieter des Prüfpräparates positiv sind (a-t 2010; 41: 1-3). Arzneimittelhersteller sind nicht dazu verpflichtet, Forschung am Bedarf des Allgemeinwohls auszurichten. Firmenmanager stehen jedoch unter dem Druck der Anteilseigner, den Gewinn bzw. den Wert der Aktien zu steigern. Sie finanzieren daher vorwiegend Studien, die Firmeninteressen nachgehen und nicht der Klärung therapeutisch relevanter Fragen. Nach einer 2003 publizierten systematischen Übersicht gehen klinische Studien, Metaanalysen klinischer Studien und pharmakoökonomische Untersuchungen, die von Pharmaherstellern gesponsert werden, viermal so häufig zu Gunsten des Prüfpräparates aus wie Studien mit anderen Geldgebern. Diese systematische Verzerrung (Bias) zu Gunsten firmeneigener Produkte kommt beispielsweise durch Auswahl ungeeigneter oder fehldosierter Vergleichspräparate zu Stande. Zudem werden firmenfinanzierte Studien demnach seltener publiziert als Untersuchungen anderer Sponsoren und häufiger auf Kongressen vorgestellt (Publikationsbias). Dort ist wegen des fehlenden Peer-Reviews eine für das Produkt günstige Ergebnisinterpretation möglich, selbst wenn diese durch die Daten nicht gedeckt ist (a-t 2003; 34: 62-3). Eine Nachfolgeübersicht, die mehr als 2.600 Studien der Jahre 2003 bis 2006 einbezieht, geht mit diesem Ergebnis konform (a-t 2010; 41: 1-3).

SURROGATPARAMETER: Klinische Studien sollten genügend groß und ausreichend lang angelegt sein und das Prüfpräparat randomisiert bezüglich patientenrelevanter Endpunkte möglichst mit der aktuellen Standardtherapie vergleichen. Surrogatparameter erweisen sich hingegen zur Beurteilung des klinischen Nutzens oft als irrelevant und manchmal sogar als irreführend. Dies hat sich zum Beispiel an der Langzeitprävention mit **Sexualhormonen** nach den Wechseljahren gezeigt, die sich jahrzehntelang praktisch ausschließlich auf Surrogatkriterien wie günstig beeinflusste Blutwerte sowie Beobachtungsstudien stützte – bis randomisierte Interventionsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten eine negative Nutzen-Schaden-Bilanz belegten (a-t 2002; 33: 81-3).

Von 36 **Onkologika**, die die FDA zwischen 2008 und 2012 auf der Basis von Surrogatparametern wie Ansprechrate oder progressionsfreies Überleben zugelassen hat, findet sich bei 31 (86%) nach im Median 4,4 Jahren weiterhin kein Nachweis eines positiven Effektes auf das Gesamtüberleben. Dieser ließ sich lediglich für 5 Mittel (14%) bestätigen (a-t 2016; 47: 14-5). Ebenfalls enttäuschend fällt eine entsprechende Auswertung von Onkologika aus, die unter EMA-Zuständigkeit zwischen 2009 und 2013 auf Basis von Surrogatkriterien zugelassen worden sind: Nach im Median 5,4 Jahren findet sich ein Überlebensvorteil lediglich bei 26 (38%) von 68 Indikationen und eine verbesserte Lebensqualität bei 18%, soweit diese überhaupt mituntersucht worden ist (a-t 2017; 48: 104-5).

Arzneimittel, die auf der Basis von Surrogatkriterien zugelassen worden sind, werden üblicherweise nicht aus dem Handel gezogen, wenn nach der Zulassung der Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens ausbleibt. Eine Ausnahme ist **Olratumab** (LARTRUVO). Der Hemmer des Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptors alpha wurde aufgrund eines Hinweises auf eine Verlängerung des Überlebens aus einer darauf primär nicht angelegten offenen Phase-II-Studie unter Auflagen beschleunigt zugelassen, später aber wegen Unwirksamkeit in einer doppelblinden Phase-III-Studie zurückgezogen. Ein gesetzlich geregelter Entschädigungsanspruch der Krankenkassen, die knapp 40 Mio. € für den Antikörper ausgegeben haben, fehlt bislang (a-t 2019; 50: 55).

MANIPULIERTE STUDIENDATEN: Eine Grundvoraussetzung für die Bewertung von Arzneimitteln ist, dass **alle klinischen Studien tatsächlich veröffentlicht** und somit zugänglich sind – unabhängig davon, ob diese für das Prüfpräparat positiv oder negativ ausfallen. Nach einer 2013 publizierten Auswertung von 585 in der US-amerikanischen Studienbank ClinicalTrials.gov erfassten und vor Januar 2009 abgeschlossenen Studien war jede dritte bis vierte im Median fünf Jahre nach Studienabschluss immer noch nicht veröffentlicht (e-a-t 11/2013). Wenn Studienpublikationen ausbleiben, kann dies eine gezielte Unterdrückung von Informationen sein, die aus Firmensicht unerwünscht sind:

So versuchte **Pfizer** 2010 das IQWiG mit einer Vorauswahl von Studien für **Reboxetin** (EDRONAX) abzuspeisen und wollte zwei Drittel aller bislang zu dem Antidepressivum in Studien erhobenen klinischen Daten unter Verschluss halten. Erst unter öffentlichem Druck gab der Konzern die Blockade auf. Der Hintergrund war klar: Die publizierten Studien suggerierten einen Nutzen von Reboxetin, die Gesamtschau der Daten lässt hingegen keinen Nutzen erkennen (a-t 2010; 41: 1-3 und 111-2). Das Antidepressivum ist daher seit 2010 nicht mehr zu Lasten der GKV verordnungsfähig und seit 2019 außer Handel.

Der Neuraminidasehemmer **Oseltamivir** (TAMIFLU) soll nach einer 2003 publizierten gepoolten Auswertung von zehn randomisierten Studien schwere Komplikationen einer Virusgrippe deutlich reduzieren. Die Studie stammt allerdings überwiegend von Angestellten und bezahlten Beratern des Anbieters Roche, und acht der zehn Studien waren nicht vollständig veröffentlicht (a-t 2010; 41: 4, 13-4). Noch 2011 – neun Jahre nach der Markteinführung – waren die Daten von 60% der Patienten aus Phase-III-Studien zur Influenzatherapie mit Oseltamivir nicht veröffentlicht (a-t 2012; 43: 17-8). Erst 2014 konnten Cochrane-Autoren – wiederum nach öffentlichem Druck – die zuvor von **Roche** zurückgehaltenen unveröffentlichten Zulassungsstudien berücksichtigen. Unter Einschluss dieser Daten bleibt der Beleg aus, dass Oseltamivir das Risiko von Komplikationen einer Influenza wie Pneumonie, Klinikeinweisung oder Tod reduzieren kann. Für Roche hat sich das Zurückhalten relevanter Studiendaten ausgezahlt. Oseltamivir wurde zum Goldesel: Die Bundesregierung hatte den Neuraminidasehemmer nach der Formel „zugelassen, also wirksam“ und auf Anraten des Robert Koch-Instituts trotz vielfach geäußelter Vorbehalte (a-t 2005; 36: 62-3, 2006; 37: 22-3, 2009; 40: 77-80 sowie 2010; 41: 69-70) für etwa 500 Mio. Euro eingelagert. 2009 hatten 96 Staaten so viel Oseltamivir eingekauft, dass geschätzt 350 Millionen Menschen damit hätten behandelt werden können (a-t 2014; 45: 54-5).

Wesentliche Voraussetzung für die Bewertung von Arzneimitteln ist auch, dass die **Studien wissenschaftlich korrekt durchgeführt und vollständig publiziert** werden. Die **Manipulationsmöglichkeiten**, um Ergebnisse zu schönen, sind allerdings vielfältig und der Fantasie offensichtlich keine Grenzen gesetzt. Wer würde auf die Idee kommen, dass den Zulassungsbehörden andere Studienfassungen eingereicht als später – wenn überhaupt – veröffentlicht werden? FDA-Mitarbeiter haben 74 Studien zu zwölf **Antidepressiva** nachverfolgt, die bei der FDA zwischen 1984 und 2004 eingereicht wurden und zur Hälfte positiv (51%; n = 38) bzw. negativ oder nicht eindeutig (49%; n = 36) ausgefallen waren. Veröffentlicht fanden sie davon anschließend lediglich 51 der ursprünglich 74 Studien wieder, von denen aber jetzt 48 (94%) das geprüfte Antidepressivum positiv beschreiben und nur 3 (6%) negativ. Die Aufbesserung der Datenlage für die Psychopharmaka beruht also darauf, dass zahlreiche Negativstudien nicht veröffentlicht und andere so manipuliert worden sind, dass sie ein positives Ergebnis vortäuschen (a-t 2010; 41: 1-3). Schwedische Autoren, die der schwedischen Behörde eingereichte Studien zu selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) mit den tatsächlich publizierten Daten verglichen haben, kamen zuvor bereits zu ähnlichen Ergebnissen. Sie folgerten, dass jegliche

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Oseltamivir: TAMIFLU (A, CH)

Reboxetin: EDRONAX (A, CH)

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

Allergen-
extrakt aus
Birken-
pollen:
ITULAZAX
(A)

Dapa-
gliflozin:
FORXIGA
(A, CH)

Thalidomid:
THALI-
DOMIDE
CELGENE
(A)

Empfehlung eines SSRI auf der Basis veröffentlichter Daten auf verzerrter Datenlage beruht (a-t 2003; 34: 62-3). Aber selbst wenn gravierende Manipulationen erkannt sind, werden die Studien in aller Regel nicht zurückgezogen oder korrigiert (a-t 2011; 42: 25-6).

Manipulationen und Nichtveröffentlichung negativer Daten (Publikationsbias) erachten wir als ethisch zutiefst verwerflich. Sie bedeuten eine grobe Missachtung der Bereitschaft der Patienten, die Unabwägbarkeiten einer Studie für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn auf sich zu nehmen. Die Manipulationen haben zudem langfristige Folgen. Sie wirken sich auch auf **Metaanalysen** aus, die überwiegend veröffentlichte Daten einbeziehen, sowie auf **Leitlinien**, die auf den Ergebnissen von Studien und Metaanalysen basieren. Falsche und wissenschaftlich nicht begründbare Therapien sind die Folge.

ZULASSUNG AUF UMWEGEN: Lehnen Behörden die Zulassung eines Medikamentes ab, nutzen manche Anbieter **Schlupflöcher** in der Arzneimittelgesetzgebung oder gehen juristisch durch alle gerichtlichen Instanzen, um ihr Produkt dennoch auf den Markt zu bringen:

So versagte das BfArM zwar die Nachzulassung für das zur Therapie von Gelenkerkrankungen propagierte **Oxaceprol** (AHP 200) wegen unzureichender Nutzenbelege. Nach Beschwerden des Anbieters Rosen Pharma gewährte schließlich das Bundesverwaltungsgericht die Zulassung auf der Basis eines rumänischen Oxaceprol-Präparates, dessen Indikation noch nicht einmal mit der zunächst für AHP beanspruchten übereinstimmte. Aussagekräftige Studien fehlen jedoch nach wie vor (a-t 2018; 49: 47).

2015 nahm die Firma Strathmann **Pridinol** (MYOSON DIRECT) aus dem Handel, weil die Studiendaten für eine Nachzulassung nicht ausreichten. Zwei Jahre später erhielt sie eine Neuzulassung des vermeintlichen Muskelrelaxans (jetzt als MYOPRIDIN), die lediglich auf Bioäquivalenz mit einem bereits seit 1961 in Italien zugelassenen Präparat beruht. Auf unsere Fragen nach Studien für den Nutzenbeleg hat es die Firma vorgezogen, nicht zu antworten (a-t 2018; 49: 45).

AUSBLICK: Zulassungen sollten nach gründlicher Prüfung ohne Zeitdruck erfolgen. Für Arzneimittel zur Langzeitmedikation sind zwingend Langzeitstudien erforderlich. Surrogatkriterien, etwa Senkung des Cholesterinspiegels oder des Blutdrucks, reichen nicht aus, um die Wirksamkeit eines Arzneimittels zuverlässig beurteilen zu können (a-t 2001; 32: 88-9).

Zulassungsentscheidungen müssen nachvollziehbar sein. Deshalb sollten die entscheidungsrelevanten klinischen Studien spätestens zum Zeitpunkt der Zulassung öffentlich zugänglich sein. Sollte eine Zulassung nur unter Auflage einer Sicherheitsstudie oder einer ergänzenden Studie zum Beleg des Nutzens erfolgen, muss ein definitiver Zeitpunkt angeordnet werden, bis zu dem die entsprechenden Daten der Behörde vorgelegt und öffentlich zugänglich gemacht werden müssen.

- 1 B-GA: Nachzulassung und -registrierung von 63.000 Alt-Arzneimitteln beim B-GA. Pressemitteilung vom 17. Mai 1990
- 2 WIESELER, B. et al.: BMJ 2019; 366: 14340, online publ. am 10. Juli 2019 (8 Seiten) und 14837, online publ. am 24. Juli 2019 (1 Seite)

ARZNEIMITTLERISIKEN – FRÜH ERKENNEN UND VERMEIDEN

Risiken neuer Arzneimittel sind wie Eisberge. Zu erkennen ist nur ein geringer Teil der tatsächlichen Ausmaße. Vor 50 Jahren glich die medikamentöse Therapie einem Blindflug, nicht nur wegen der unzureichenden Wirksamkeitsbelege (s. Seite 100): Informationen über mögliche unerwünschte Effekte fehlten zum Teil vollständig. So nennt die Rote Liste 1971,¹ herausgegeben vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), keine einzige Nebenwirkung.

Rückblickend hat die Firma Grüenthal in den 1960er Jahren beim CONTERGAN-Wirkstoff **Thalidomid** lediglich eine unbedeutende Nebenwirkung – Müdigkeit – als Hauptwirkung vermarktet. Inzwischen sind die immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Effekte von Thalidomid gut bekannt, die bei multiplem Myelom (THALIDOMIDE CELGENE) sowie gegen Lepra genutzt werden.

Damals wurde CONTERGAN als „gefahrlos“ beworben. Auch Jahrzehnte später werden die Risiken neuer Arzneimittel mit der Werbebotschaft „**Nebenwirkungen auf Plazeboniveau**“ verharmlost – z.B. beim Cox-2-Hemmer **Rofecoxib** (VIOXX; a-t 2002; 33: 108) oder dem Antidiabetikum **Troglitazon** (REZULIN; a-t 1997; Nr. 12: 127). VIOXX wurde einige Jahre nach der Plazeboniveau-Behauptung wegen beträchtlicher Schädwirkungen aus dem Handel gezogen (a-t 1997; Nr. 12: 127 und 2010; 41: 85-90). Die Werbung für das in einigen Ländern bereits eingeführte REZULIN war in Deutschland bereits angelaufen, als GlaxoWellcome die Notbremse zog und das Glitazon wegen Leberschäden doch nicht in den Handel brachte. Die Versprechung „Nebenwirkung auf Plazeboniveau“ erachten wir als Desinformation, die den mangelnden Überblick über Art, Schwere und Häufigkeit der tatsächlichen unerwünschten Wirkungen bei neuen Arzneimitteln zur Verkaufsförderung nutzt.

Seit 2004 kennzeichnet das **arznei-telegramm®** Arzneimittel, die weniger als fünf Jahre im Handel sind, mit einem schwarzen Dreieck ▼ („Vorsicht: neues Arzneimittel“, a-t 2004; 35: 119-20) – die europäische Arzneimittelbehörde EMA seit 2012 (a-t 2012; 43: 104; s. auch e-a-t 11/2019b).

ZU SELTEN IM FOKUS: Frühe Kenntnis zu Risiken von Arzneimitteln sollte man eigentlich aus **klinischen Studien** erwarten können. Diese sind jedoch meist zu klein, um seltene, selbst schwere unerwünschte Wirkungen aufdecken zu können. Nach einer Faustregel sind Daten von 300 Patienten erforderlich, um mit 95%iger Wahrscheinlichkeit eine unerwünschte Wirkung zu erfassen, die mit einer Häufigkeit von 1 : 100 (1%) auftritt (a-t 1998; Nr. 4: 37-8). Um seltenere Ereignisse festzustellen, die bei 1 von 1.000 Patienten (0,1%) auftreten, müssten also bereits Daten von 3.000 Patienten erhoben werden. Der Überblick über unerwünschte Wirkungen wird jedoch auch dadurch erschwert, dass der Schwerpunkt klinischer Studien auf der Absicherung der erwünschten Wirkungen, der Wirksamkeit, liegt und unerwünschte Effekte oft nicht systematisch erhoben und in Publikationen nur kursorisch, selektiv oder gar nicht angegeben werden.

So werden in der 2019 publizierten großen plazebokontrollierten DAPA-HF-Studie, in der der SGLT-2-Hemmer **Dapagliflozin** (FORXIGA) bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne Diabetes geprüft wird, ausschließlich schwere unerwünschte Wirkungen erfasst und solche, die zu Absetzen oder Dosisreduktion führten, sowie selektiv Schädwirkungen von „speziellem Interesse“, die auf der Basis bisheriger Erkenntnisse zu SGLT-2-Hemmern ausgewählt wurden (a-t 2019; 50: 84-5). Trotz der immerhin gut 4.700 eingeschlossenen Patienten ist der Erkenntnisgewinn in Bezug auf neue oder noch fragliche Schädwirkungen begrenzt. In der Publikation der Zulassungsstudie für das seit September 2019 gegen Baumpollenallergie angebotene ▼ITULAZAX werden Häufigkeiten einzelner Störfwirkungen gar nicht angegeben. Sie lassen sich lediglich aus einer Grafik abschätzen (s. Seite 91).

Angesichts des aus den genannten Gründen oft dürftigen Kenntnisstandes bei Markteinführung ist die Zeit danach von besonderer Bedeutung. Denn in der **Postmarketingphase** wird ein Arzneimittel erstmals außerhalb der relativ kontrollierten und hinsichtlich Begleiterkrankungen begrenzten klinischen Prüfung auch Patienten verordnet, die nicht den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien entsprechen. Dies kann besonders dann zum Problem werden, wenn die Verordnungszahlen nach Markteinführung durch Werbemaßnahmen rasch steigen, also innerhalb kurzer Zeit viele Patienten mit

der Neuerung behandelt werden. Kommt es dann zu bislang noch nicht bekannten schweren unerwünschten Wirkungen, kann gleich eine größere Zahl von Patienten betroffen sein, bis die Schädigung erkannt wird und gegengesteuert werden kann. So musste Biogen den erst 2016 gegen Multiple Sklerose eingeführten monoklonalen Antikörper **Daclizumab** (ZINBRYTA) 2019 wegen potenziell lebensbedrohlicher immunvermittelter Erkrankungen des Gehirns weltweit aus dem Handel ziehen. Auf die Schädigungen wurde hierzulande in der Fachinformation nicht hingewiesen (a-t 2018; 49: 29 und 80). Wir haben seit Markteinführung wegen erheblicher Sicherheitsbedenken von der Anwendung abgeraten (a-t 2016; 47: 92-4).

MELDEN IST WICHTIG: Oft unterschätzt wird die Bedeutung der **Meldung vermuteter unerwünschter Wirkungen** beispielsweise an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Solche Spontanberichte tragen dazu bei, das Störwirkungsspektrum von Arzneimitteln besser überblicken zu können. Die erfassten Meldungen ermöglichen zwar keine zuverlässigen Rückschlüsse auf Kausalität oder Häufigkeit der Ereignisse. Mehrere gleichlautende Verdachtsberichte ergeben jedoch ein Risikofield, dem nachgegangen werden sollte. Oft ist es schon hilfreich, wenn über den Verdacht einer unerwünschten Wirkung berichtet wird. Dies kann Kolleginnen und Kollegen sensibilisieren, auf die Möglichkeit der beschriebenen Störwirkung zu achten und ggf. ebenfalls zu melden.

Der Informationsfluss von Erfassungsstellen zurück zu den berichtenden Kolleginnen und Kollegen war allerdings noch in den 1980er Jahren spärlich. Die Berichte verschwanden meist ohne Rückkoppelung in einer Art Bermuda-Dreieck – bei Firmen wie bei Behörden. Anlässlich dieser unbefriedigenden Situation gründete das **a-t** das so genannte **NETZWERK DER GEGENSEITIGEN INFORMATION**. Der Name ist Programm: Jeder eingehende Bericht wird mit einem Ausdruck der gespeicherten Daten beantwortet, ergänzt um Informationen zu bereits vorhandenen ähnlichen Berichten. Unter der Überschrift „Die unendliche Geschichte: Informationsdefizite“ lud das **a-t** seine Leser ein, ein solches Netzwerk aufzubauen und über unerwünschte Wirkungen zu berichten (a-t 1985; Nr. 8: 59-60). 1986 nahm das Projekt computergestützt Formen an.

a-t-Leser hatten bereits die Aufmerksamkeit auch auf zuvor nicht bekannte unerwünschte Wirkungen gelenkt. Über die redaktionelle Erwähnung dieser Verdachtsmeldungen im **a-t** wurden auch andere Leser informiert, beispielsweise über ein LYELL-artiges Syndrom unter **Tiaprofensäure** (SURGAM) oder Giemen, Luftnot und Husten unter **Captopril** (LOPIRIN; a-t 1986; Nr. 4: 25-6; Original außer Handel, heute nur noch Generika). Inzwischen ist es Allgemeinwissen, dass ACE-Hemmer häufig bis sehr häufig lästigen Reizhusten auslösen können, in der klinischen Erprobung war Husten jedoch offensichtlich nicht aufgefallen oder nicht beachtet worden. In den 1980er Jahren fehlte jedenfalls ein entsprechender Hinweis im wissenschaftlichen Prospekt von LOPIRIN.²

Das Beispiel Captopril veranschaulicht, wie wichtig die Information auch über den Verdacht einer unerwünschten Wirkung sein kann. Nach den ersten Hinweisen auf ACE-Hemmer und Husten berichteten Kollegen, dass – in Unkenntnis der Störwirkung – Patienten unnötig wegen „Atemwegsinfektionen“ behandelt wurden (a-t 1986; Nr. 1: 7 und Nr. 4: 31).

Das **a-t** veröffentlicht inzwischen seit Jahrzehnten in fast jeder Ausgabe in der Rubrik „**Netzwerk aktuell**“ Erkenntnisse zu erfassten Störeffekten, die von allgemeinem Interesse erscheinen. Die NETZWERK-Datenbank gibt uns dafür Hilfestellungen: Alle erfassten unerwünschten Wirkungen werden routinemäßig elektronisch mit den Nebenwirkungen abgeglichen, die in der **atd Arzneimitteldatenbank** (s. Seite 97) auf der Basis von Fachinformationen und Literaturdaten gespei-

chert sind. Störwirkungen, die literaturbekannt sind, werden auf den Kontrollausdrucken als solche gekennzeichnet. Dadurch fällt unmittelbar auf, welche unerwünschte Wirkung bekannt und welche möglicherweise neu ist.

Bisweilen tragen auch ungewöhnliche Maßnahmen dazu bei, Arzneimittelrisiken zu erkennen. So stimulierten Berichte des britischen Fernsehsenders BBC über unerwünschte Wirkungen des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers **Paroxetin** (SEROXAT, Generika) 2003 fast 1.400 E-Mails von Betroffenen und Angehörigen an den Sender. Die Auswertung dieser Mitteilungen – ein ungewöhnlicher Ansatz, Näheres zu Arzneimittelrisiken zu erfahren – ergab deutlich mehr Hinweise auf Suizide bzw. Suizidversuche, als dem britischen Spontanerfassungssystem im entsprechenden Zeitraum gemeldet worden waren (a-t 2003; 34: 63-4). Suizidalität unter Paroxetin war auch der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA in den zur Zulassung eingereichten Studien nicht aufgefallen. Das änderte sich erst, als ein Behördenmitarbeiter bemerkte, dass Suizidalität als „emotionale Labilität“ kodiert und so verschleiert worden war (a-t 2004; 35: 45-6).

DIE NADEL IM HEUHAUFEN: Unerwünschte Wirkungen zu erkennen, erfordert Wachsamkeit – **Pharmakovigilanz** (vigilantia [lat.] = Wachsamkeit, Fürsorge) – von Ärzten, Apothekern sowie insbesondere von **Behörden**, die einen großen Datenpool unerwünschter Wirkungen überblicken können. Insbesondere auf europäischer Ebene gehen inzwischen zahlreiche Verfahren zur Risikoabwehr auf Signale zurück, die aus der Spontanerfassung von Arzneimittelrisiken stammen. Manchmal klappt dies allerdings trotz konkreter Hinweise nicht wirklich gut, etwa beim Cholesterinsynthese (CSE)-Hemmer **Cerivastatin** (LIPOBAY, außer Handel):

Im November 2000 berichtete das **a-t** in der Rubrik „Netzwerk aktuell“ über Rhabdomyolysen unter CSE-Hemmern, darunter auch über eine unter dem erst 1997 eingeführten Cerivastatin (a-t 2000: 31: 100). In Vorbereitung dieses Artikels erfuhren wir auf Anfrage vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), dass dort keine Rhabdomyolyse unter Cerivastatin erfasst sei (was sich später als Fehlinformation herausstellte), jedoch unter anderen CSE-Hemmern, beispielsweise 11 Berichte unter Atorvastatin (SORTIS, Generika).³ Der Cerivastatin-Anbieter Bayer ließ unsere Frage, wie viele Rhabdomyolysen bzw. andere Muskelschäden der Firma bekannt sind, unbeantwortet und wich aus: „Ein begründeter Verdacht auf unbekannte Arzneimittelrisiken liegt nicht vor.“⁴ Wenig später – im Februar 2001 – stolperten wir über einen knappen Beitrag aus Australien über relativ häufige Rhabdomyolysen in Verbindung mit Cerivastatin. Wir fragten also erneut beim BfArM nach und erhielten ohne Kommentierung der beachtlichen Zahl von Ereignissen die „aktualisierten“ Daten: 46 Rhabdomyolysen unter Cerivastatin, weiterhin 11 unter Atorvastatin (a-t 2001; 32: 36).⁵ Diese Häufigkeit war so auffällig, dass wir eigentlich eine Ankündigung des BfArM erwartet hätten, nunmehr – ggf. über die EMA – rasch Maßnahmen zur Risikoabwehr zu treffen oder zumindest eine Überprüfung des Rhabdomyolyserisikos unter CSE-Hemmern einzuleiten. Denn das Atorvastatin-Präparat SORTIS wurde zu dieser Zeit als Marktführer 2,6-mal häufiger verordnet als LIPOBAY, hatte jedoch im Vergleich zu diesem weniger als ein Viertel der Verdachtsberichte zu Rhabdomyolysen ausgelöst. Auf unsere erneute Nachfrage teilte uns die Behörde jedoch lediglich mit, dass ihr inzwischen 52 Berichte zu Cerivastatin vorliegen⁶ und wies erst einen Monat später auf „mögliche regulatorische Maßnahmen“ in der EU hin.⁷ Trotz der folgenden EU-weiten Anwendungsbeschränkungen sahen wir für Cerivastatin keine Indikation mehr: „Warum muss ein riskanterer, weniger gut geprüfter CSE-Hemmer auf dem Markt bleiben?“ (a-t 2001; 32: 76). Letztlich handelte der LIPOBAY-Hersteller Bayer und zog das Präparat im August 2001 zurück, verspielte aber seinen Kredit sofort durch miserables Risikomanagement: Die Nachricht ging zuerst an die Aktionäre und

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz

Captopril: CAPTOSOL (CH)

Paroxetin: SEROXAT (A) DEROXAT (CH)

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz

Hydroxiethylstärke: VOLUVEN (A, CH)

Sofosbuvir: SOVALDI (A, CH)

Tisagenlecleucel: KYMRIA (A)

Voretigeneparvovec: LUX-TURNA (A)

stand in der BILD-Zeitung, bevor Ärzte und Apotheker informiert wurden (a-t 2001; 32: 88-9).

Nicht nur im Fall Cerivastatin hat das BfArM zu spät reagiert: ebenfalls beispielsweise beim leberschädlichen Analgetikum Flupirtin (KATADOLON u.a.; außer Handel; a-t 2000; 31: 30 und 2018; 49: 24) oder beim Fumarsäuregemisch FUMADERM, zu dem Berichte über progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) offensichtlich jahrelang in der BfArM-Datenbank schlummerten, bis Anfragen des a-t die Dringlichkeit überfälliger Maßnahmen zur Risikoabwehr erkennen ließen (a-t 2013; 44: 63-4).

In anderen Situationen wird das BfArM jedoch durch unzureichende gesetzliche Rahmenbedingungen ausgebremst. So schaffen es Anbieter, seit Jahren angeordnete Risikomaßnahmen durch Ausschöpfen von Rechtsmitteln zu verhindern, etwa bei den als pflanzliche Tranquilizer vermarkteten Kava-kava-Extrakten (KAVASEDON u.a.; a-t 2019; 50: 73-4), oder sogar ein behördlich aus Gründen der Risikoabwehr angeordnetes Vermarktungsverbot wieder aufzuheben, wie bei den angeblichen Chondroprotektiva ARTEPARON und ARUMALON (beide inzwischen wieder außer Handel; a-t 1993; Nr. 3: 26). Auch die EMA wird bisweilen durch Einsprüche von Herstellern daran gehindert, Maßnahmen zur Risikoabwehr durchzusetzen, etwa bei der Marktrücknahme von Infusionslösungen mit ▼Hydroxiethylstärke (HES; VOLUVEN u.a.) wegen Übersterblichkeit oder erhöhten Dialyserisikos (a-t 2013; 44: 113 und 2018; 49: 14).

KEINE BETRIEBSGEHEIMNISSE: Dem a-t gegenüber erweisen sich manche Hersteller als wenig kooperativ in Bezug auf Risikoabwehr oder Informationen über Arzneimittelrisiken: Relativ häufig verweigern Anbieter – wie Bayer bei Cerivastatin – dem a-t konkrete Auskünfte zu den in der Firma erfassten beziehungsweise bekannt gewordenen unerwünschten Wirkungen. Jedoch sind **Nebenwirkungsberichte keine Betriebsgeheimnisse**, kommentiert das a-t 2002 solche Informationsblockaden – Jahrzehnte nach der CONTERGAN-Katastrophe, deren Ausmaß durch zügige Information über die der Firma mitgeteilten Verdachtsberichte hätten verringert werden können. Wir sehen Arzneimittelanbieter in der Pflicht, Fachkreise so offen und transparent wie möglich qualitativ und quantitativ über die Risiken der vertriebenen Arzneimittel – und auch bereits den Verdacht darauf – zu informieren, damit diese Informationen in Therapieentscheidungen einfließen können. Sofern Berichte über Störwirkungen überhaupt jemandem gehören, dann am ehesten den Geschädigten und nicht den Firmen, die jene Arzneimittel vertreiben, die womöglich den Schaden ausgelöst haben (a-t 2002; 33: 123-4).

Ohne Zweifel gehören Informationen über unerwünschte Wirkungen zu den Basisinformationen, wenn es um die Bewertung von Arzneimitteln geht. Denn diese setzt ein **Abwägen von Nutzen und Schaden** voraus. Für Firmen besteht gewiss immer ein **Zielkonflikt zwischen Verkaufsförderung und Risikoabwehr**, die den Absatz von Arzneimitteln behindern kann. Unseres Erachtens dürften jedoch Unternehmen, die erkannte Risiken zeitnah und transparent kommunizieren, langfristig als seriöse und verantwortliche Anbieter anerkannt werden, während Firmen, die Informationen blockieren, eher Misstrauen hervorrufen. Auch die Fachkreise sollten zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit beitragen und erkannte bzw. vermutete unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln melden, beispielsweise den Behörden, der Arzneimittelkommission – oder auch dem a-t* (online oder offline⁸).

- 1 Rote Liste 1971, Editio Cantor, Aulendorf
- 2 von HEYDEN, Wissenschaftliche Broschüre von LOPIRIN (Captopril), Stand März 1984
- 3 BfArM: Schreiben vom 23. Okt. 2000
- 4 Bayer: Schreiben vom 4. Okt. 2000

* Alle **NETZWERK-Berichte** mit Verdacht auf schwere oder tödliche Ereignisse in Verbindung mit Arzneimitteln oder solche, die Arzneimittel betreffen, die unter besonderer Beobachtung stehen (▼), melden wir routinemäßig anonymisiert an das BfArM bzw. an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) weiter, –Red.

- 5 BfArM: Schreiben vom 27. Febr. 2001
- 6 BfArM: Schreiben vom 25. Apr. 2001
- 7 BfArM: Schreiben vom 31. Mai 2001
- 8 NETZWERK DER GEGENSEITIGEN INFORMATION; für Abonnenten Berichtsbogen über: <http://www.a-turl.de/?k=rebu>

DIE PREISFRAGE – WAS DARF EIN ARZNEIMITTEL KOSTEN?

Die Pharmaindustrie ist einer der profitabelsten Industriezweige. Da verwundert es nicht, dass Arzneimittelpreise seit Jahrzehnten ein Dauerthema sind – auch im a-t. Die Rede ist von „Kostenexplosion“, „Mondpreisen“ oder gar von „obszönen Preisen“. Kostentreiber sind vor allem die patentgeschützten Originalpräparate: Nur 6,4% aller verordneten Arzneimittelpackungen verschlingen inzwischen fast die Hälfte des GKV-Gesamtumsatzes für Arzneimittel.¹ „Die Zeitbombe tickt, die schnell beitragsatzrelevant werden kann“, kommentiert Jürgen KLAUBER vom Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) die Situation.²

UNGEBREMSTE HOCHPREISE: Deutschland ist ein Hochpreisland: Wie eh und je können Pharmafirmen neue Arzneimittel im ersten Jahr nach Markteinführung ohne jegliche Begrenzung zu beliebigen Fantasiepreisen in den Handel bringen. So können sie ausloten, was der Markt hergibt. Für Gentherapeutika in **Nischenindikationen** werden inzwischen mehrere Hunderttausend Euro verlangt: So etwa für das bei hämatologischen Malignomen zugelassene ▼**Tisagenlecleucel** (KYMRIA; e-a-t 12/2018b) pro Dosis – entsprechend einer Therapie – mehr als 300.000 €. Für das zur Therapie des Sehverlustes aufgrund erblicher Netzhautdystrophie bei nachgewiesenen bi-allelicen RPE65-Mutationen zugelassene ▼**Voretigeneparvovec** (LUXTURNA) hat der G-BA soeben Jahrestherapiekosten für beide Augen von 821.100 € beschlossen.³ Mit ▼**Onasemnogen abeparvovec**, das im Mai 2019 in den USA als ZOLGENSMA für die Behandlung der seltenen infantilen spinalen Muskelatrophie zugelassen wurde, eröffnet Norvartis mit rund 2 Mio. Dollar die bislang größte Kostendimension. Die FDA ermittelt derzeit – also nach der Zulassung – wegen manipulierter Daten in Zulassungsunterlagen.⁴

Aber nicht nur extrem teure Mittel gegen seltene Krankheiten (Orphan Drugs) verschärfen die Finanzierungsprobleme im Gesundheitswesen, sondern auch **Biologika**, die zunehmend für Massenindikationen in den Handel gebracht werden. So verursachen die neuen Antikörper, die nicht etwa als Reservemittel zur Migräneprophylaxe, sondern pauschal bei Erwachsenen zugelassen sind, Jahreskosten von knapp 9.000 €. Dabei fehlen Belege für einen relevanten Wirkvorteil gegenüber etablierten Therapieoptionen (a-t 2019; 50: 50-2). Bei 2,4 Millionen potenziellen Patienten könnten die neuen Antikörper die GKV theoretisch pro Jahr mehr als 20 Milliarden Euro kosten. Dies entspräche der Hälfte der derzeitigen Jahresausgaben für Arzneimittel (2018).¹ Ähnlichen Kostensprengstoff bergen auch die gewiss gut wirksamen Biologika zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis, für die pro Patient und Jahr zwischen 15.000 € und 28.000 € aufgewendet werden müssen (a-t 2019; 50: 33-6).

Zu den Kostentreibern gehören auch die gigantischen Summen, die Pharmaunternehmen für den **Kauf von Start-ups** ausgeben, die vielversprechende Arzneimittelentwicklungen in der Pipeline haben. Der Kaufpreis dieser Firmen wird so zügig wie möglich **auf die Arzneimittelpreise umgelegt**. **Gilead** hat, um Konkurrenten auszusteichen, die Firma Pharmasset für 11 Milliarden Dollar gekauft, obwohl diese bis dahin weniger als 300 Millionen Dollar in den Polymerasehemmer **Sofosbuvir** investiert hatte, an dem Gilead interessiert war. Mit dem anschließend als „1.000-Dollar-Pille“ auch bei Laien bekannt gewordenen Hepatitis-C-Mittel ▼**SOVALDI** gelang es Gilead, den teuren Firmenkauf auf Kosten von Patienten und Krankenkassen in eine gigantische Gewinnmarge umzumünzen, die 2015 bei 55% lag (a-t 2016; 47: 79-80).

Auch **Novartis** investierte mit 8,7 Mrd. Dollar⁵ viel Geld für den Kauf der kleinen US-amerikanischen Firma AveXis, die nur ein Produkt entwickelt hat, das bereits erwähnte extrem teure Gentherapie **Onasemnogen abeparvovec**.

Zur **Begründung der Hochpreise** für neue Arzneimittel wird die Pharmaindustrie nicht müde zu betonen, wie aufwändig und kostspielig **Forschung und Entwicklung** sind. 2009 ging der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VfA) pro Präparat mit neuem Wirkstoff von „durchschnittlich“ 802 Millionen Dollar Entwicklungskosten aus. Berechnungen von unabhängiger Seite kamen jedoch nur auf durchschnittlich weniger als 50 Millionen Dollar (a-t 2011; **42**: 41-3). 2016 sollten laut VfA bereits 2,6 Milliarden Dollar pro Neuentwicklung erforderlich sein. Die Hochrechnungen stammen aus dem von der Industrie gesponserten Tufts Center (Boston, USA) und entstehen auf Basis vertraulicher Angaben nicht genannter Hersteller ohne konkrete Benennung der ausgewerteten Arzneimittel – ein nicht überprüfbares „Black-Box“-Modell. Die Kostenhochrechnung enthält zudem einen erstaunlich hohen Aufschlag für Kapital- bzw. Opportunitätskosten, also z.B. für Kapitalgewinne, die wegen der Forschungsaufwendungen nicht realisiert werden können. Es überrascht wenig, dass unabhängige Autoren, die die einbezogenen Produkte und zugehörigen Hersteller transparent machen und fehlgeschlagene Entwicklungen ebenfalls einbeziehen, nur auf etwa ein Drittel der Kosten kommen (im Median 757 Millionen Dollar, im Durchschnitt 906 Millionen Dollar; a-t 2017; **48**: 87-8).

Die vom VfA verbreiteten Hochrechnungen interpretieren wir daher als durchsichtige Argumentationshilfe für Pharmafirmen, die wegen hoher Preisforderungen in der Kritik stehen. Da zudem – ebenfalls nach Daten aus den USA – zumindest vor einem Jahrzehnt für **Marketing** doppelt so viel ausgegeben wurde wie für Forschung (a-t 2008; **39**: 23), sind Zweifel angebracht, ob sich die Entwicklungskosten überhaupt relevant auf die Verkaufspreise von Arzneimitteln auswirken.

Innovationen dienen seit Jahrzehnten als **Motor der Teuerung**. Allerdings verstehen Firmen unter Innovation üblicherweise jegliche mit einem neuen Wirkstoff in den Handel gebrachte Arzneimittel und nicht nur Medikamente, die für Patienten einen relevanten Fortschritt bedeuten. So wurde in den 1980er Jahren fast jedes neu eingeführte **nichtsteroidale Antirheumatikum** (NSAR) als Innovation vermarktet und war meist teurer als die schon erhältlichen (a-t 1981; Nr. 2: 17-8), aber ebenso schlecht verträglich wie ältere NSAR (a-t 1996; Nr. 8: 77-8; s. auch Seite 108).

Bisweilen werden Arzneimittel aus kommerziellen Gründen sogar aus dem Handel gezogen, wie etwa der zunächst gegen chronisch lymphatische Leukämie verwendete Antikörper **Alemtuzumab** (MABCAMPATH), um sie anschließend teurer wieder auf den Markt zu bringen. So vermarktete die Sanofi-Tochter Genzyme den Antikörper ein Jahr später als extrem teures Multiple-Sklerose (MS)-Mittel LEMTRADA (a-t 2013; **44**: 98-100). Und selbst eine Altsubstanz wie perorales **Dimethylfumarat**, ein kleines Molekül mit schlichter chemischer Struktur, kostet als MS-Mittel TECFIDERA bezogen auf gleiche Dosierungen dreimal mehr als Dimethylfumarat, das als SKILARENCE gegen Psoriasis zugelassen ist (a-t 2014; **45**: 28-9). So werden hohe Preise etabliert – oft in Indikationsbereichen, in denen eine Langzeittherapie die Regel ist.

Durch „Neunmal teurer als Gold“⁶ – Titel eines der ersten Bücher für Laien, das sich kritisch mit der Pharmaindustrie und der so genannten Kostenexplosion beschäftigte – wurde Mitte der 1970er Jahre das Sulfonylharnstoff-Antidiabetikum **Glibenclamid** (EUGLUCON; als Original seit 2017 außer Handel) zum Synonym für teure Arzneimittel schlechthin. Das 1969 in den Handel gebrachte Antidiabetikum war bereits

nach wenigen Jahren das mit Abstand umsatzstärkste Arzneimittel in Westdeutschland (s. Tab. 1a Seite 98). Aus heutiger Sicht könnte man sich jedoch fast für die EUGLUCON-Preisära erwärmen: 2013 errechneten wir für das zum MS-Mittel mutierte Alemtuzumab bezogen auf gleiche Gewichtsbasis das 29.000-Fache des Goldpreises (blitz-a-t vom 7. Okt. 2013).

WENN DER PATENTSCHUTZ ENDET: Sobald der Patentschutz* ausläuft, sinken die Umsatz- und Gewinnerwartungen durch zunehmende Konkurrenz durch preiswerte Generika oft drastisch. Originalanbieter versuchen daher, die Dauer des Patentschutzes mithilfe weiterer Patente zu verlängern. Die Zahl ergänzender Patentmeldungen steigt gegen Ende des Primärpatentes steil an, sodass bisweilen ein „**Patentdickicht**“ die Folge ist (a-t 2009; **40**: 75). Dieses kann so verwoben sein, dass Generikaanbieter zu Fehleinschätzungen kommen und bereits eingeführte Nachfolgepräparate wegen Patentverletzung wieder aus dem Handel nehmen müssen, was zum Beispiel bei Nebivolol und Tamsulosin (a-t 2006; **37**: 31) sowie bei Olanzapin (a-t 2009; **40**: 15) der Fall war.**

Vor allem bei kommerziell besonders erfolgreichen Arzneimitteln versuchen Originalanbieter zudem, den nachdrängenden Wettbewerb zu behindern, indem sie kurz vor oder zur Zeit des Patentablaufs des Originals eine neue, länger patentgeschützte Variante des alten Originals in den Handel bringen, um ärztliche Verordnungen auf diese umzuleiten, bevor die Generika-Konkurrenz die Verkaufszahlen des Originals einbrechen lässt. Dabei kann es sich um eine **Variation der galenischen Zubereitung** handeln, wie 1982 vor Ablauf des Glibenclamid-Patentes beim Ersatz von konventionellem Wirkstoff durch mikronisiertes Glibenclamid in geringerer Dosis pro Tablette (a-t 1982; Nr. 5: 45-6) oder wie beim Wechsel von konventionellem Omeprazol (ANTRA) auf ANTRA MUPS (Multiple Unit Pellet System), ein Präparat mit veränderter Wirkstofffreisetzung aus Pellets. Die Pseudoinnovation MUPS hat das **a-t** alternativ aus Firmenperspektive mit „**Mit Unserem Patent-Schutz**“ übersetzt (a-t 1999; Nr. 5: 49-50). Als Flop erwies sich die teure galenische Indometazin-Variante als GITS-Kapsel (**gastro-intestinales therapeutisches System**), bei der gelöster Wirkstoff mittels osmotischen Drucks durch ein mit Laser in die Kapsel gebohrtes Loch austrat. Das Freisetzungsprinzip klang zwar innovativ, hatte aber Lötampen-ähnliche Löcher im Magen-Darm-Trakt zur Folge (z.B. OSMOGIT; außer Handel; a-t 1983; Nr. 9: 82-3).

Mitarbeiter der Firma Ciba-Geigy (vor Jahren in Novartis aufgegangen; **e**-a-t 6/2011) waren in den 1980er Jahren so von ihrer Gewinnmaximierungsidee begeistert, dass sie diese als Cartoon auf der Titelseite einer internen Marketingbroschüre⁷

**Achieving growth
with existing products**



darstellten: Durch **neue Technologien für Altwirkstoffe** lässt sich der Markt ausquetschen wie eine Zitrone (a-t 1983; Nr. 7: 61 und 1993; Nr. 2: 21-2). Die neue – und natürlich teure – Pflasterzubereitung mit dem bereits seit 1879 angewendeten Angina-pectoris-Mittel Glyceroltrinitrat (Nitroglyzerin; NITRODERM TTS) sei „ein klassi-

* **Patentschutz** gilt für 20 Jahre ab dem Tag der Anmeldung. Da ein Zulassungsverfahren oft lange dauert, bleibt tatsächlich nur eine kürzere Schutzdauer. Kann das Patent erst nach aufwändigen klinischen Studien wirtschaftlich genutzt werden, ist eine Verlängerung des Zeitraums um maximal 5 Jahre möglich, durch zusätzlich bei Kindern durchgeführte Studien um 6 Monate.

** Auch bei Originalpräparaten gibt es bisweilen Patentschutz-Auseinandersetzungen, die zu Markttrübnissen führen können. So hat das Landgericht Düsseldorf kürzlich Sanofi und Regeneron untersagt, den PCSK9-Hemmer **Alirocumab** (PRALUENT, hierzulande außer Handel) in Deutschland zu fertigen und zu vermarkten, da es den deutschen Teil eines Patents von Amgen – Anbieter von **Evolocumab** (REPATHA) – verletzt, das auf Antikörper gegen PCSK9 gerichtet ist. In anderen Ländern ist Alirocumab weiterhin im Handel.⁸

* **EUGLUCON** kostete Mitte der 1970er Jahre pro Kilogramm Wirkstoff je nach Packungsgröße zwischen 97.000 DM und 127.000 DM und damit rund siebenmal mehr als, Barrengold (Preis pro Kilogramm lediglich 10.125 DM).⁶

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz

Alemtuzumab: LEMTRADA (A, CH)

Alirocumab: PRALUENT (A, CH)

Dimethylfumarat: TECFIDERA (A, CH)

Evolocumab: REPATHA (A, CH)

Glibenclamid: AMGLIDIA (A) DAONIL (CH)

Glyceroltrinitrat: NITRODERM TTS (A, CH)

Omeprazol: LOSEC (A) ANTRA-MUPS (CH)

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz

Cetirizin: ZYRTEC (A, CH)

Citalopram: SEROPRAM (A, CH)

Clomipramin: ANA-FRANIL (A, CH)

Desloratadin: AERIUS (A, CH)

Escitalopram: CIPRALEX (A, CH)

Esomeprazol: NEXIUM (A) NEXIUM MUPS (CH)

Glibenclamid: AMGLIDIA (A) DAONIL (CH)

Insulin aspart: FIASP (A, CH) NOVORAPID (A) INSULIN NOVORAPID (CH)

Insulin glargin: LANTUS (A, CH)

Insulin glargin, Biosimilar: ABA-SAGLAR (A, CH)

Levocetirizin: XYZALL (A) XYZAL (CH)

Olanzapin: ZYPREXA (A, CH)

Rosuvastatin: CRESTOR (A, CH)

Sofosbuvir: SOVALDI (A, CH)

HOCHPREISE IN DER SELBSTMEDIKATION

Das Prinzip, den Markt „auszuquetschen wie eine Zitrone“, hat durchaus auch im Bereich der **Selbstmedikation** Erfolg, etwa wenn heute schlichte Azetylsalicylsäure (9 Cent pro 500 mg als Generikum) durch Zugabe von Vitamin C und als Brausetablette mit entsprechender Werbung beispielsweise als ASPIRIN PLUS C (56 Cent pro 500 mg ASS) „veredelt“ wird (Faktor 6). Auch rezeptfreie Arzneimittel, für die es Festbeträge gibt, werden oft deutlich teurer angeboten, teils zum Vielfachen des Festbetrages (s. Tab. 1). Hier entscheiden die Käufer allerdings selbst, welche Arzneimittel sie verwenden (und bezahlen). Da für solche rezeptfreien Präparate massiv geworben wird, werden sie trotz der hohen Preise oft verkauft.

sches Beispiel dafür, welches Potenzial aus einem alten Wirkstoff herausgeholt werden kann“, schreibt die Marketingabteilung in nur selten zugänglicher Deutlichkeit. Hier zeichnet sich bereits die Strategie des so genannten **Evergreenings** ab – das Konzept, Marktanteile älterer Produkte langfristig zu erhalten oder auszuweiten.

Meister des Evergreenings sind die **Insulin-Oligopolisten** Lilly, Novo Nordisk und Sanofi. Weltweit kontrollieren sie 96% des Insulinmarktes (2015). Werbung wie „humaner geht’s nicht“ hat dazu beigetragen, die teureren Humaninsuline gegen tierisches Insulin durchzusetzen. Es folgten molekülveränderte Analoginsuline mit noch höheren Kosten. Mit Ablauf des Patents für das erste lang wirkende Insulinanalog Glargin (LANTUS) schüttelte Sanofi die U300-Variante **▼TOUJEO** aus dem Ärmel, die nicht nur Nachahmer ausbremsen sollte, sondern auch noch teurer angeboten wird als LANTUS selbst (a-t 2015; 46: 57). Sogar das erste Biosimilar eines Analoginsulins (**▼ABASAGLAR**) von Lilly wird teurer gelistet als Humaninsulin (a-t 2016; 47: 69-70). Die „goldene Zitrone“ gebührt jedoch der Firma Novo Nordisk für das Insulin-aspart-Präparat **▼FIASP**, das sie in gleicher Stärke wie das patentfrei gewordene NOVORAPID auf den Markt gebracht hat. Es unterscheidet sich von diesem lediglich durch den Hilfsstoff Nikotinamid und eine Zunahme (!) von Hypoglykämien ein bis zwei Stunden postprandial – wahrhaftig eine „bizarre Blüte des Evergreenings“ (a-t 2017; 48: 44).

Unter diesen Rahmenbedingungen gibt es bis heute kein einziges preiswertes generisches Insulin – knapp hundert Jahre nach seiner Entdeckung. Dabei hatten die Entdecker damals zum Nutzen der Allgemeinheit bewusst auf Patentschutz verzichtet. Die Erkenntnis ist gewiss nicht neu, aber am Beispiel der Insuline wird sie besonders deutlich: Für Pharmaanbieter stehen Erhalt und Maximierung des Umsatzes im Vordergrund (a-t 2016; 47: 69-70).

Der Versuch, den Umsatz bei Patentablauf auf weiterhin patentgeschützte und somit teure **Wirkstoffvarianten** umzu-

leiten, ist verbreitet, etwa vom Antiallergikum Loratadin (LISINO; als Original außer Handel) auf dessen **aktiven Hauptmetaboliten** Desloratadin (AERIUS) oder vom Razemat Cetirizin (ZYRTEC) auf das **aktive Enantiomer** Levocetirizin (XUSAL; a-t 2001; 32: 30). Analog wollte Lundbeck noch vor Ablauf des Patentes des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers (SSRI) Citalopram (CIPRAMIL) – das damals immerhin zwei Drittel des Firmenumsatzes über Apotheken brachte – Escitalopram (CIPRALEX) in den Handel bringen, das pharmakologisch wirksame Enantiomer des Razemats Citalopram. Das lief jedoch nicht nach Plan, weil sich die Zulassung der Variante verzögerte. Bei Markteinführung waren daher bereits zahlreiche Patienten auf preiswerte Citalopram-Generika umgestellt (a-t 2003; 34: 83-4).

Abbildung 1 gibt Beispiele, wie sich die **generische Konkurrenz** auch auf die Preise von Originalen auswirkt: So gibt es **Olanzapin-Generika** im Jahr acht nach Patentablauf bereits ab 7% des Preises von ZYPREXA, als dieses noch patentgeschützt war. Preise von Originalen bleiben zwar häufig trotz der Konkurrenz noch lange hoch, ZYPREXA kostet derzeit immerhin noch zehnmal mehr als das preiswerteste Generikum und bis zum 5,7-Fachen des Festbetrages. Insbesondere wegen der erheblichen Zuzahlungen für Festbetragsarzneimittel, die Patienten nicht bezahlen wollen oder können, kann eine solche Hochpreisstrategie nach Patentablauf aber letztlich zur Bedeutungslosigkeit des Originals führen, sodass es schließlich vom Markt verschwindet (s. auch *-Text Seite 98). Für das Glibenclamid-Erstpräparat EUGLUCON fehlt daher in der Abbildung 1 eine aktuelle Preisangabe. Andere für die Originalanbieter nicht mehr lukrative Erstpräparate werden an andere Firmen abgegeben, beispielsweise ANA-FRANIL (Clomipramin) und ISMO (Isosorbidmononitrat) von Novartis bzw. Roche an Riemsler, das mit solchen Zukäufen das Portfolio aufpoliert.

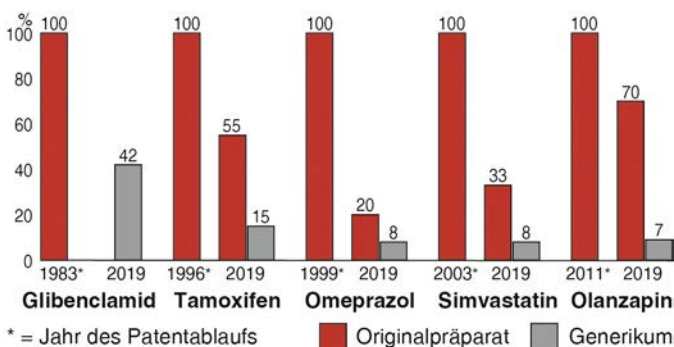
Noch größer als bei ZYPREXA ist die Differenz zwischen Listenpreis und Festbetrag bei den Medikamenten, die wir in Tab. 1 nennen, unter anderem beim CSE-Hemmer CRESTOR (Rosuvastatin; bis 12,8-fach) oder dem Protonenpumpenhemmer NEXIUM MUPS (Esomeprazol; bis 9,4-fach).

Tab. 1: Arzneimittel, die zu mehr als dem Achtfachen des Festbetrages angeboten werden (Stand Sept. 2019)

Handelsname	Rp.	Wirkstoff	Anbieter	% vom Festbetr.*
CALCITONIN ROTEXM.	Rp.	Calcitonin v. Lachs	Rotexmedica	1.687
CRESTOR	Rp.	Rosuvastatin	AstraZeneca	1.284
INVEGA RETARD	Rp.	Paliperidon	Janssen-Cilag	1.247
SUPERPEP	-	Dimenhydrinat	Hermes	964
GRIPPOSTAD Heißgetr.	-	Paracetamol	Stada	941
NEXIUM MUPS	Rp.	Esomeprazol	AstraZeneca	939
PLAVIX	Rp.	Clopidogrel	Sanofi	885
SORTIS	Rp.	Atorvastatin	Pfizer	877
FEMARA	Rp.	Letrozol	Novartis	827
CIPRALEX	Rp.	Escitalopram	Novartis	818

* Die Angabe bezieht sich auf die prozentual teuerste Zubereitung und Packungsgröße, die unter dem genannten Handelsnamen angeboten wird.

Abb. 1: Preisentwicklung nach Ablauf des Patentes (bezogen auf die Kosten der größten handelsüblichen Packung des Originalpräparates bei Patentablauf [= 100%])



AUSBLICK: Die bisherigen Strategien, Extrempreise in den Griff zu bekommen, sind gescheitert. „Keine Mondpreise mehr zahlen“, versprach das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010 für das 2011 in Kraft getretene **Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)** (a-t 2010; 41: 101-3). Das Versprechen wurde nicht eingelöst. Die so genannte **frühe Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA; Seite 101) hat oft nur einen enttäuschend geringen Einfluss auf den Erstattungsbetrag, den die Krankenkassen ab dem zweiten Jahr nach Markteinführung und Verhandlung zwischen GKV-Spitzenverband und dem jeweiligen Anbieter für ein neues Mittel bezahlen müssen. So konnte der extrem hohe Preis des überbezahlten, aber gut wirksamen Hepatitis-C-Mittels **▼Sofosbuvir** (s. Seite 105) lediglich um 11% gesenkt

werden (a-t 2015; 46: 17-8). Und selbst bei Präparaten, deren Zusatznutzen nicht belegt oder gering ist, liegen die Mehrkosten meist über den Kosten der laut G-BA zweckmäßigen Vergleichstherapie, bei vielen zum Teil erheblich. „Der Preis eines Mittels ohne Mehrwert darf nicht höher sein als der für jenes bestehende Medikament, das nach wissenschaftlichen Kriterien als offizielles Vergleichsmittel festgelegt wurde“, betonte der GKV-Spitzenverband 2013. Die Realität sieht leider anders aus (a-t 2013; 44: 53-4).

Da es sich bei der Anwendung von Arzneimitteln überwiegend nicht um private Entscheidungen für den Eigenbedarf handelt, sondern um ärztliche Verordnungen, die von der Solidargemeinschaft der Krankenversicherten bezahlt werden – 2018 im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung immerhin 41 Milliarden Euro¹ –, besteht ein besonderes öffentliches Interesse an transparent begründeter und nachvollziehbarer Preisbildung.

Völlig unklar bleibt jedoch bislang, welche Anteile Aufwendungen für Forschung und Entwicklung, Marketing und sonstige Ausgaben sowie Gewinnmargen an den geforderten Preisen haben, aber auch, welchen Beitrag öffentliche Gelder für Grundlagenforschung oder direkte oder indirekte Subventionen an neuentwickelten Medikamenten leisten. All dies sollte transparent gemacht werden. Strategien wie „Pay for Performance“ (a-t 2011; 42: 83-4) lenken von der grundlegenden Problematik der Hochpreise ab und sind kein tragfähiger Lösungsansatz.

Theoretisch könnten preiswerte Generika finanzielle Freiräume für die Verordnung teurer Originale schaffen. Je extremere Preise jedoch für Innovationen verlangt werden, desto weniger realistisch ist diese Erwartung – und desto eher stößt die Finanzierbarkeit des Gesundheitswesens an ihre Grenzen. Angesichts der absehbaren Finanzierungsprobleme ist eine Nachschärfung des AMNOG dringend erforderlich.

- 1 SCHWABE, U., LUDWIG, W.D. in SCHWABE, U. et al. (Hrsg.): „Arzneiverordnungs-Report 2019“, Springer-Verlag Berlin, Seite 4 und Seite 15
- 2 WiDO Newsletter, 9. Okt. 2019
- 3 G-BA: Nutzenbewertung Vortigen Neparvovec; Beschluss vom 17. Okt. 2019; <http://www.a-turl.de/?k=engl>
- 4 FDA: Pressemitteilung vom 6. Aug. 2019; <http://www.a-turl.de/?k=apit>
- 5 GROGAN, K.: Scrip 2018; Nr. 3900: 1 und 6
- 6 FRIEDRICH, V. et al.: Neunmal teurer als Gold, rororo aktuell Nr. 4067, 1977
- 7 Tagungsbericht „International PM-Meeting 83“, Villars, 13.-18. März 1983, Ciba-Geigy, Firmenschrift PM 83
- 8 Sanofi-Aventis: Internetseite, ohne Titel, undatiert; <http://www.a-turl.de/?k=ugau>

VERHARMLOSENDE UND IREFÜHRENDE WERBUNG – EINE PERMANENTE GEFAHR

Pharmaunternehmen haben nach einer US-amerikanischen Erhebung vor einem Jahrzehnt fast **doppelt soviel Geld für Marketing wie für Forschung** ausgegeben (a-t 2008; 39: 23). Werbestrategien beeinflussen massiv die Auswahl und Verordnungshäufigkeit von Arzneimitteln und sind daher seit Anbeginn ein wichtiges Thema des **a-t**:

„Die Reklameflut, die täglich über die Ärzte niedergeht ..., erregt Besorgnis bei jenen, die den grundlegenden Widerspruch zwischen Pharmawerbung und wissenschaftlicher Information erkannt haben“ (a-t 1970; Nr. 1: 1).

Das Geld für **Anzeigen in Fachzeitschriften*** scheint für die Anbieter gut angelegt zu sein: Jeder investierte Dollar soll – je nach beworbenem Produkt – zwischen 2,30 Dollar und 12,20 Dollar Einnahme zurückschöpfen. Dies geht aus Untersuchungen hervor, die 2008 vom Verband der Medizinverleger

* **Werbung in Fachzeitschriften** hat den Nebeneffekt, dass auch in redaktionellen Beiträgen tendenziell positiv über Arzneimittel berichtet wird (s. Seite 96), auch um ein positives Umfeld für die Werbung zu schaffen und um Anzeigenkunden nicht zu verprellen, die eine wesentliche Basis der Finanzierung dieser Medien sind.

(AMP) gesponsert wurden und möglicherweise übertrieben hohe Zahlen nennen. Wenn aber Werbung tatsächlich – wie bisweilen behauptet – auch der Information der Fachkreise dienen soll, muss sie zuverlässige, überprüfbare Angaben enthalten. Die wenigen zu dieser Fragestellung durchgeführten Untersuchungen bestätigen dies international jedoch nicht (a-t 2008; 39: 71-2).

Bezogen auf **Werbematerialien der Pharmaindustrie**, die in deutschen Arztpraxen abgegeben werden, stimmt nach der ersten deutschen Untersuchung zu dieser Frage ein Drittel der Aussagen darin nicht mit den zitierten Quellen überein (KAI-SER, T. et al.: a-t 2004; 35: 21-3).

Werbung ist ein kreativer Bereich, in dem auch schon mal **Sachverhalte auf den Kopf** gestellt werden. Legendar ist beispielsweise die Werbung „Nicht Scheinlösung für Probleme, sondern Lösung für Scheinprobleme“, mit der in den 1960er Jahren das **Benzodiazepin** Chlordiazepoxid (LIBRIUM) von der Roche AG propagiert und die von den Betroffenen erlebten Probleme als wenig relevant diskreditiert wurden. Solche plakativen Sprüche dürften zur Überverordnung von Tranquilizern beigetragen haben. Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) sah Psychopharmaka dennoch vor allem positiv: 1972 sei durch diese Stoffgruppe ein volkswirtschaftlicher Nutzen von 1,8 Milliarden Mark entstanden, da durch diese auf „finanziell aufwendigere Behandlungsmethoden“ hätte verzichtet werden können.¹ Nachvollziehbare Belege lieferten die Lobbyisten hierfür jedoch nicht.

GESUNDHEITSGEFÄHRDENDES MARKETING: Werbung für Arzneimittel kann die Gesundheit von Patienten gefährden, wenn fälschlich Harmlosigkeit suggeriert wird. So behauptete die Leiterin der Sparte Medizin der Firma Bayer Vital in einem YouTube-Video im März 2018, dass ein Hinweis auf Leberschäden in Verbindung mit der Schöllkraut-haltigen Kräutertinktur **IBEROGAST** im Beipackzettel „nicht im Interesse der Patienten“^{2*} sei. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hatte jedoch bereits ein Jahrzehnt zuvor Risikohinweise für die Produktinformationen angeordnet, da lebensbedrohliche Leberschäden beschrieben sind (a-t 2008; 39: 95-7). Sobald **Risikohinweise die Umsatz-erwartungen beeinträchtigen** können, entsteht in pharmazeutischen Firmen ein Zielkonflikt zwischen kaufmännischem Interesse und vorbeugendem Verbraucherschutz, bei dem sich bisweilen die Kaufleute durchzusetzen scheinen.

Geradezu katastrophal waren in den 1980er und 1990er Jahren die Vermarktungsstrategien für **Analgetika und nicht-steroidale Antirheumatika** (NSAR) – einem Teilmarkt, auf dem viele Anbieter um Marktanteile kämpften. Nahezu jede Neueinführung aus dieser allgemein als nebenwirkungsreich erachteten Wirkstoffgruppe sollte der Werbung zufolge besonders gut verträglich sein. Dabei tappten Firmen über die Jahrzehnte wiederholt – und absehbar – in die gleiche Falle: So versprach Cilag 1981, dass **Zomepirac** (ZOMAX) „nur den Schmerz und nicht den Patienten“³ treffe, Syntex/Sanofi bewarb ein Jahrzehnt später (1992) das chemisch nah verwandte **Ketorolac** (TORATEX) fast gleichlautend „trifft den Schmerz und nicht den Menschen“⁴ und Novartis gut ein weiteres Jahrzehnt danach (2007) **Lumiracoxib** (PREXIGE) etwas abgewandelt mit „Trifft den Schmerz“ – „zielgenau“⁵. Alle drei Präparate mussten innerhalb eines Jahres nach Markteinführung wegen schwerer unerwünschter Wirkungen aus dem Handel gezogen werden (a-t 1983; Nr. 3: 17-8, 1993; Nr. 8: 84 und 2007; 38: 117).

Ähnlich sah es fast im gesamten Bereich der NSAR aus: „Werbung auf dem Niveau von Waschmittelreklame“ bescheinigte das **a-t** 2004 18 Neueinführungen, von denen bereits damals 10 wegen ihrer Schädwirkungen vom Markt genommen worden waren, darunter Tolmetin (TOLECTIN) – „höchstmögliche Nebenwirkungsfreiheit“ sowie Indoprofen (FLOSIN) und

* Das Video ist im Internet nicht mehr einzusehen.

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz

Schöllkraut-extrakt u.a. Extrakte: IBEROGAST (A, CH)

Pyrazinobutazon (RANOROC) – „überlegene Verträglichkeit“ (a-t 2004; 35: 126-30). Der Informationsgehalt solcher Werbebotschaften ist gleich null, das Desinformations- und Gefährdungspotenzial hingegen hoch. Selbst wenn dies – wie bisweilen eingewendet wird – offensichtlich ist, erfüllt solche Werbung dennoch ihren verkaufsfördernden Zweck, denn plakative Sprüche bleiben im Gedächtnis hängen.

MISSTRAUEN ANGEBRACHT: Für Arzneimittel, die keinen oder allenfalls einen geringen therapeutischen Zuwinn bringen, wird das meiste Werbegeld ausgegeben, folgert ein kanadischer Autor, der die Arzneimittel ausgewertet hat, die 2013 bis 2015 in Kanada mit dem höchsten Kostenaufwand beworben wurden (e-a-t 12/2017a).

Misstrauen ist auch angebracht, wenn Pharmaanbieter **ethische Prinzipien** ihres Handelns hervorheben. Nach Marktrücknahme des Cox-2-Hemmers Rofecoxib (VIOXX) wegen Kardiotoxizität (a-t 2004; 35: 116) warb MSD: „Wir leben Verantwortung“ – „MSD hat Behörden, Ärzte und Apotheker im Interesse des Patientenwohls stets umgehend informiert“. Lügen haben aber kurze Beine: Bereits eine Woche nach dieser Werbeoffensive zitiert das Wall Street Journal interne E-Mails, nach denen MSD schon Jahre zuvor Hinweise auf Kardiotoxizität des Cox-2-Hemmers hatte und seit 1996 intern diskutierte, wie Studien angelegt sein müssen, damit das kardiovaskuläre Schädigungspotenzial möglichst verborgen bleibt (a-t 2004; 35: 117-8). Bereits drei Jahre zuvor hatte die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA dem Konzern irreführende Werbung für Rofecoxib untersagt, wegen „falscher, unausgewogener oder irreführender“ Behauptungen und Herunterspielen potenzieller Risiken (a-t 2001; 32: 102-3). Dass Behörden auch hierzulande Firmen wegen irreführender Werbung abmahnen, um zumindest die eklatantesten Verstöße einzudämmen, scheint an mangelnder Personaldecke, mangelnder Initiative bzw. Inkompetenz zu scheitern (vgl. z.B. a-t 2001; 32:116-7; 2004; 35: 91-2; 2011; 42: 38-9; 2014; 45: 43).

UNTERWANDERTE FORTBILDUNG: Werbung findet viele Wege, um die Fachkreise zu erreichen und zu beeinflussen. Pharmafirmen stehen gerne hilfreich zur Seite, wenn es um „Informationen“ über Arzneimittel und Therapien geht. Dies gilt besonders für die **Fortbildung**, zu deren Nachweis (CME-Punkte) Ärzte und Apotheker nach dem GKV-Moderernisierungsgesetz seit 2004 verpflichtet sind. Nach § 8 der (Muster-)Fortbildungsordnung dürfen Fortbildungsmaßnahmen nur anerkannt werden, wenn sie „frei von wirtschaftlichen Interessen“ sind und Interessenkonflikte offengelegt werden. Die Realität sieht aber auch hier anders aus: Trotz anhaltender Kritik nutzen Anbieter von pharmazeutischen und medizinischen Produkten nach wie vor von den Ärztekammern zertifizierte Fortbildungsveranstaltungen für ihr Marketing. Dazu ein Beispiel von vielen: 34 **CME-Punkte** gab es – zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen – für mehrtägige Fortbildungen zu **Orthomolekularer Therapie** und Mikronährstoffen, die von einem Veranstalter durchgeführt wurden, der auf seinen Internetseiten „Beratung und Verkauf von Nahrungsergänzungsmitteln“ propagiert (a-t 2016; 47: 75). Weitere Beispiele gaben wir in a-t 2008; 39: 81-2.

Offensichtlich ist es sogar vorgekommen, dass Fortbildungsanbieter – in diesem Fall die Medical Tribune GmbH – der Ärztekammer wiederholt firmenneutrale Unterlagen zur Zertifizierung eingereicht haben, während die durchgeführten Veranstaltungen firmenbezogen waren (a-t 2013; 44: 95).

Der Anteil von **Fortbildungsangeboten im Onlinebereich**, die in der Hand der Industrie liegen, wurde vor zehn Jahren auf 90% geschätzt (a-t 2008; 39: 81-2). Wir haben keinen Anhalt dafür, dass sich dies bis heute relevant geändert hat.

Ein **gängiges Argument für firmennahe Fortbildungen** ist, dass die erforderliche Zahl von Veranstaltungen ohne die Referenten der Pharmaindustrie oder solche mit entsprechen-

den relevanten Interessenkonflikten nicht erreicht würde. Hier erscheint es angebracht, Quantität durch Qualität zu ersetzen und ggf. die erforderliche Punktzahl zu reduzieren. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) richtet im Übrigen seit Jahren Fortbildungsveranstaltungen aus, deren Referenten – soweit wir dies sehen – keine relevanten Interessenkonflikte haben.

Auch das **arznei-telegramm®** hat Konsequenzen aus der misslichen Situation gezogen und ermöglicht seit 2006, **Fortbildungspunkte** zu erlangen, die garantiert nicht auf Fragen zu Inhalten beruhen, die von der Pharmaindustrie beeinflusst sind (a-t 2006; 37: 53).

DIREKTE UND SUBTILE BEEINFLUSSUNG: Wie stark die vor Jahrzehnten noch als Ärztebesucher, Firmenvertreter oder wegen der großzügig verteilten Arzneimittelmuster „Musterländer“ genannten **Pharmareferenten** die Verschreibungsgewohnheiten von Ärzten beeinflussen, wird oft unterschätzt. Wären sie nicht erfolgreich, gäbe es den Berufsstand wahrscheinlich nicht mehr. Das Ergebnis von Überprüfungen der Qualität von knapp 1.700 Pharmareferent-Arzt-Gesprächen in Frankreich, Kanada und den USA fällt ernüchternd aus: In durchschnittlich 59% der Gespräche haben die Ärztebesucher überhaupt keine Informationen zu Risiken gegeben, in 8% stellen sie unbelegte Behauptungen zur Sicherheit auf und in 13% erwähnen sie nicht zugelassene Indikationen (a-t 2013; 44: 63). Eine Untersuchung 20 Jahre zuvor kam zu ähnlich depressierenden Ergebnissen (a-t 1996; Nr. 6: 56).

Seit Jahren sind Pharmareferenten in manchen Arztpraxen unerwünscht (a-t 1994; Nr. 6: 56 und 2002; 33: 40). Das bewahrt die Kolleginnen und Kollegen gleichzeitig auch vor einer geläufigen Fehleinschätzung: Noch immer gehen nämlich viele **Ärzte** davon aus, dass sie selbst **immun gegen Marketingeinfüsse** sind. Und dies sogar „dosisabhängig“: Je mehr Zuwendungen sie von der Pharmaindustrie erhalten, desto häufiger geben sie an, dass Pharmareferenten keinen Einfluss auf ihr Ordnungsverhalten nehmen. Patienten sehen das allerdings anders. Einer Umfrage auf der Internetseite des British Medical Journals zufolge, sprachen sich bereits 2003 79% von 1.479 Personen dafür aus, dass Ärzte keine Pharmareferenten empfangen und sich stattdessen über eher unabhängige Quellen informieren sollen (a-t 2003; 34: 89-90).

Tatsächlich haben in den vergangenen Jahren kritische Positionen zugenommen: Erstmals hat nun eine Firma die Besuche ihrer Pharmareferenten bei Allgemeinmedizinern eingestellt – GSK in den Niederlanden (a-t 2019; 50: 47). Und die Zahl der Pharmareferenten – hierzulande ehemals rund 15.000 – scheint drastisch gesunken zu sein. Wie viele derzeit noch Ärzte besuchen, wissen nach eigenem Bekunden aber weder der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)⁶ noch der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VfA).⁷ Und der Berufsverband der Pharmaberater e.V. (BdP), der es eigentlich wissen müsste, hüllt sich trotz mehrmaliger Anfragen lieber in Schweigen.

Bezeichnungen wie „Pharmareferent“ oder „Pharmaberater“ klingen neutral, man weiß aber immerhin, dass sie eine Firma vertreten, auch wenn sie nicht mehr Firmenvertreter genannt werden wollen. Bei wissenschaftlichen Artikeln, insbesondere in renommierten Journalen, geht man hingegen üblicherweise davon aus, dass es sich um seriöse Informationen handelt. Aber auch hier hat sich die Pharmaindustrie eingeschlichen. Besser steuerbar als Wissenschaftler, die durch großzügige Honorare an eine Firma und deren Produkte gebunden werden sollen, sind **Ghostwriter** oder Auftragschreiber. Mit deren Hilfe können Firmen direkt auf Themen und Inhalte Einfluss nehmen: Vom Marketing gewünschte Schlüsselbotschaften werden in Texten untergebracht und unter den Namen anscheinend firmenunabhängiger Autoren veröffentlicht. Dadurch werden Abhängigkeiten und Interessenkonflikte verschleiert (a-t 2010; 41: 123-4). Wie hoch der Anteil von Artikeln in Fachzeitschriften ist, die heutzutage von Ghost-

writern oder Auftragsschreibern verfasst werden oder unter ihrer Beteiligung entstehen, bleibt im Dunkeln. Das Ausmaß sollte jedoch nicht unterschätzt werden, da sie für Firmen immense strategische Bedeutung haben und gezielt Desinformation verbreiten können:

■ **Wyeth** ließ beispielsweise einen Zusammenhang zwischen Hormontherapie und Brustkrebs anzweifeln bzw. fälschlich unterstellen, dass Brustkrebs in Verbindung mit Hormoneinnahme weniger aggressiv sei (a-t 2010; 41: 123-4).

■ **Pfizer** fiel bei der Vermarktung des Antiepileptikums **Gabapentin** (NEURONTIN, Generika) für nicht zugelassene Indikationen unter anderem dadurch auf, dass negative Ergebnisse mithilfe eines Ghostwriters vor vermeintlich positiven verdreht wurden (a-t 2008; 39: 121).

■ Risikoverharmlosend hat sich auch das Ghostwritingprogramm von **GlaxoSmithKline** für das inzwischen wegen kardiovaskulärer Risiken vom Markt gezogene Antidiabetikum **Rosiglitazon** (AVANDIA u.a.; a-t 2010; 41: 85-90) ausgewirkt, beispielsweise durch eine Arbeit, nach der sich die Verringerung bestimmter Biomarker positiv auf die Herz-Kreislaufgefährdung auswirken soll.

■ Den von **Medtronic** vertriebenen Knochenwachstumsfaktor **Diboterminalfa** (INDUCTOS) erachten wir als klassisches Beispiel für ein Produkt, mit dem der Anbieter durch Sponsoring, Ghostwriting und Datenmanipulation – die durch eine Untersuchung des U.S. Senate Committee on Finance ans Licht gekommen sind – Umsatzerlöse von bis zu einer Milliarde Dollar pro Jahr erzielt hat, ohne dass sich für das Präparat ein Vorteil in der Fusionschirurgie nachweisen lässt (a-t 2013; 44: 62-3).

Pharmawerbung ist also mehr als nur Anzeigen in den Medien. Sie kommt auch in Form redaktioneller Beiträge in Zeitschriften daher, zum Teil gekoppelt mit „echter“ Werbung im gleichen Heft, als Advertorial, der perfiden Verquickung von Editorial und Werbung, als angeblich wissenschaftlicher Artikel, der in Wirklichkeit von Ghostwritern (mit)verfasst ist, als Sonderdruck von manipulationsanfälligen industriegesponserten Studien, die den Verlagen bis zu einer Million Dollar für Nachdrucke einer einzigen Studie bringen können (a-t 2011; 42: 25-6), als „Ärztberater“ in die Arztpraxis, als Fortbildung getarnt in Veranstaltungen, die von Ärztekammern zertifiziert werden, als Wissenschaftler, der von Firmen als „Experte“ mit Vorträgen auf Tournee geschickt wird, ja sogar als firmenaffines Sprachrohr der einen oder anderen Fachgesellschaft oder als Geschenk, mit dem Studierende bereits an den Universitäten „angefixt“ werden, und unter weiteren oft schwer erkennbaren Tarnungen. Das alles kostet die Anbieter von Arzneimitteln und Medizinprodukten viel Geld. So erscheint die eingangs zitierte Ausgabenverteilung – doppelt so viel für Werbung wie für Forschung – auch heute nicht unrealistisch.

- 1 BPI e.V.: pharma daten 75, 5. erw. Aufl., Aug. 19975: Seite 20 <http://www.a-turl.de/?k=orno>
- 2 IBEROGAST: Bayer verteidigt Schöllkraut. Apotheke adhoc 7. März 2018; <http://www.a-turl.de/?k=elzo>
- 3 HIRTZEL, E.J. (Marketingdirektor, Cilag), zit. nach Spiegel Nr. 46, 1981
- 4 Syntax: Werbung für TORATEX, Ärzte Ztg. vom 2. Dez. 1992
- 5 Novartis: Werbung für PREXIGE, Ärzte Ztg. vom 15. Jan. 2007
- 6 BPI: Schreiben vom 5. Sept. 2019
- 7 VfA: Schreiben vom 5. Sept. 2019

ARZNEIMITTELQUALITÄT – WEITERHIN POSITIV, ODER GEHT ES DOCH BERGAB?

Als in den 1970er und 1980er Jahren immer mehr Generika in den Handel kamen, waren Vorbehalte gegen diese Art „Billigmedikamente“ verbreitet: Die Qualität der Nachfolgepräparate sei schlechter als die der Originale. So gewannen Generika nur allmählich Marktanteile. 1984 konnten Hoechst und Boehringer Mannheim für das Glibenclamid-Original EUGLUCON (s. auch Seite 98) noch einen Marktanteil von 75% halten, obwohl es bereits eine breite Konkurrenz durch

Generika des Antidiabetikums gab, die alle in einer vergleichenden Reihenuntersuchung des Zentrallaboratoriums Deutscher Apotheker (ZL) die Anforderungen des Arzneibuches erfüllten und bis zu 75% weniger kosteten (a-t 1984; Nr. 5: 40-1).

VERGLEICHEND ÜBERPRÜFT: Ob und wie sich die Qualität von Originalprodukten und Generika über die Jahrzehnte verändert hat, lässt sich an zahlreichen Reihenuntersuchungen des ZL ablesen. Die Überprüfungen der **pharmazeutischen Qualität** von häufig verwendeten Präparaten wie Azetylsalicylsäure (ASS; ASPIRIN, Generika), die bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts im Handel ist, ergaben zunächst ein wechselhaftes Bild: 1979 wurden ASPIRIN und Generika auf Verunreinigungen durch Salizylsäure geprüft: 2 von 9 Generika zu 500 mg enthielten am wenigsten Salizylatverunreinigungen. Ein Generikum lag über dem vom Arzneibuch vorgegebenen Grenzwert, die Originale ASPIRIN und COLFARIT im oberen, aber noch zulässigen Bereich (a-t 1979; Nr. 10: 81). 1982 fielen bei Überprüfung der In-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes von 12 ASS-Präparaten 2 Generika durch zu geringe Werte auf, eines davon zudem durch mangelnde Chargenkonformität (a-t 1982; Nr. 8: 69-70). 1989 wurde auch das Original ASPIRIN wegen unzureichender Chargenkonformität (bei 4 von 13 überprüften Chargen) beanstandet. Bei 4 Nachfolgepräparaten fanden sich Unzulänglichkeiten in Bezug auf die Einheitlichkeit der Wirkstofffreisetzung, weitere 4 blieben unbeanstandet (a-t 1989; Nr. 7: 67). 2003 erfüllten schließlich alle 13 überprüften ASS-Präparate zu 100 mg die Anforderungen des Arzneibuches (a-t 2003; 34: 31).

Spätestens ab 2000 erwies sich die pharmazeutische Qualität überprüfter Arzneimittel, bezogen auf Wirkstoffgehalt, Wirkstofffreisetzung und Reinheit als sehr gut und stabil. In 12 der in den Jahren 2000 bis 2010 veröffentlichten Reihenuntersuchungen zur pharmazeutischen Qualität mit insgesamt 254 getesteten Arzneimitteln sind lediglich 2 Ibuprofenpräparate durch unzureichende Qualität aufgefallen.* Untersucht wurden 30 Präparate zu 600 mg (a-t 2002; 33: 63). Nach 2010 nahm die Zahl veröffentlichter Reihenuntersuchungen unabhängiger Institute deutlich ab, möglicherweise weil es kaum noch Beanstandungen gab und der Aufwand für solche Testreihen beträchtlich ist.

WER IST DER TATSÄCHLICHE HERSTELLER? Spätestens seit Beginn der 2000er Jahre gilt, dass die Qualität deutscher Arzneimittel keine Frage des Preises oder des Status als Originalpräparat oder Generikum ist. Ohnehin lassen sich viele Präparate, ob Original oder Generikum, nur noch schlecht voneinander abgrenzen. Viele Konzerne haben Generikafirmen gekauft oder gegründet. So gehören beispielsweise 1A Pharma und Hexal zu Novartis, AbZ Pharma und Ratio-pharm zu Teva und Aliud zu Stada (e a-t 6/2011). Schon aus Kostengründen dürften Original und Generika eines Konzerns häufig, wenngleich nicht zwangsläufig, aus demselben Dragierkessel oder derselben Tablettenpresse kommen. Hier würde wesentlich zur Transparenz des Arzneimittelangebots beitragen, wenn die tatsächlichen Hersteller (**Lohnhersteller**) wesentlicher Bestandteile (Wirkstoffe) oder Verarbeiter wesentlicher Herstellungsschritte (z.B. Tablettierung) – wie vom a-t schon lange gefordert (z.B. a-t 1997; Nr. 9: 93-4 und 2018; 49: 73-5) – auf der Packung bzw. in den Produktinformationen deklariert werden müssten – und nicht lediglich der **endfrei-gende Hersteller** (Anbieter).

* Geprüft wurden weiterhin mit ausschließlich positiven Ergebnissen verschiedene **Amitriptylin**-Dosisstärken (n = 13; a-t 2007; 38: 60), die bereits erwähnte **Azetylsalicylsäure** (n = 13, 100 mg; a-t 2003; 34: 31), **Captopril** (n = 43, 25 mg; a-t 2004; 35: 103, sowie zuvor n = 32; a-t 1996; Nr. 8: 77), **Ciprofloxacin** (n = 18, 500 mg; a-t 2003; 34: 103), **Citalopram** (n = 28, 20 mg; a-t 2009; 40: 76), **Clindamycin** (n = 22, 300 mg; a-t 2009; 40: 100), **Doxepin** (n = 6, 50 mg; a-t 2006; 37: 15), **Hydrochlorothiazid** (n = 13, 25 mg; a-t 2003; 34: 84), **Lorazepam** (n = 12, 2,5 mg; a-t 2007; 38: 95), **Paracetamol** (n = 21, 500 mg; a-t 2003; 34: 84-5) sowie **Simvastatin** (n = 35, 20 mg; a-t 2006; 37: 84).

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz

Azetylsalicylsäure: ASPIRIN (A, CH)

Diboterminalfa: INDUCTOS (A, CH)

Gabapentin: NEURONTIN (A, CH)

Glibenclamid: AMGLIDIA (A) DAONIL (CH)

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz

Methyl-
prednisolon:
URBASON
(A)
MEDROL
(CH)

Bisweilen produziert ein Originalanbieter auch für Generikafirmen. Das fiel auf, als Hoechst in den 1990er Jahren für Ratiopharm in Paracetamoltabletten versehentlich das Kortikoid Methylprednisolon (URBASON) untergemischt hatte (a-t 1992; Nr. 2: 18). Heutzutage werden allerdings wesentliche Produktionsbereiche in **Billiglohnländern** wie Indien und China ausgelagert. Unter anderem wird dies mit beträchtlichem Kostendruck durch die 2007 etablierten Rabattverträge begründet, ein Argument, das Krankenkassen angesichts der international auftretenden Lieferausfälle nicht gelten lassen wollen.¹ Unbestritten erscheint es uns allerdings, dass Rabattverträge einen beträchtlichen Kostendruck auslösen, wie auch die Niedrigpreis-orientierten Arzneimittelkäufe von Kliniken. Zudem drängen Anteilseigner von Firmen auf möglichst hohe Renditen. In Ländern wie Indien oder China kann wegen niedrigerer Investitionskosten, bescheidener Löhne, geringer Umweltauflagen und unzureichender behördlicher Vorschriften und Kontrollen billig produziert werden (a-t 2018; 49: 73-5). Kaum vorstellbar ist jedoch, dass unter solchen Rahmenbedingungen die hohe Arzneimittelqualität gewährleistet werden kann, die hierzulande Standard ist – oder war?

Globalisierung von Produktionsschritten erschwert zudem eine zuverlässige Kontrolle der Warenströme. So entpuppten sich in China produzierte Bestandteile eines Erkältungsmittels, die über Barcelona nach Panama gelangten, erst dort nach Vermarktung der Fertigprodukte als toxisches Diethylenglykol (a-t 2008; 39: 42-3).

ZUNEHMENDE QUALITÄTSPROBLEME: Ein **Weckruf** hinsichtlich der negativen Folgen der zunehmenden Zentralisierung der Produktion in Billiglohnländern für Industrienationen wie Deutschland hätten eigentlich 2008 die schweren allergischen Reaktionen auf **gestrecktes Heparin** sein müssen, das von der chinesischen Firma Changzhou SPL stammte. Die Ware war mit billigem übersulfatierten Chondroitinsulfat gepanscht, das heparinähnliche gerinnungshemmende Eigenschaften besitzt und mit den bis dahin üblichen Testverfahren nicht entdeckt werden konnte. In den USA starben mindestens 81 Menschen und mehr als 800 entwickelten überwiegend schwerwiegende allergische Reaktionen. Auch in Deutschland und vielen anderen Ländern mussten Heparinpräparate aus dem Handel gezogen werden (a-t 2008; 39: 61-2). Weder die chinesischen Behörden noch die US-amerikanische FDA, die routinemäßig ausländische Hersteller zumindest stichprobenartig überprüft, hatten die chinesische Firma kontrolliert.

Ein Jahrzehnt später sind **Verunreinigungen durch kanzerogene Nitrosamine** in Produkten aus Billiglohnländern zu einem international drängenden Problem geworden. 2018 musste weltweit die Mehrzahl der **Valsartan**-Präparate – mit Wirkstoff aus chinesischer Produktion – wegen produktionsbedingter Verunreinigungen durch Nitrosamine aus dem Handel zurückgerufen werden (a-t 2018; 49: 65-6 und 2018; 49: 104). Abhängig vom Syntheseweg sind insbesondere Sartane mit Tetrazolring betroffen, neben Valsartan vor allem Irbesartan und Losartan, ferner Candesartan und Olmesartan*, für die jedoch keine Überschreitung der inzwischen etablierten Grenzwerte der Nitrosaminmengen berichtet wurden (a-t 2019; 50: 32). Auch recycelte Lösungsmittel, die bei Wirkstoffsynthesen verwendet werden und die mit Nitrosaminen kontaminiert sind, kommen als Verunreinigungsquelle infrage. Nitrosamin ist anschließend auch in dem Tetrazolring-freien Antidiabetikum **Pioglitazon** entdeckt worden – in Mengen, die unterhalb der für Sartane geltenden Grenzwerte liegen (a-t 2019; 50: 46-7).

Dass dies keine Einzelfälle sind, wird 2019 deutlich, als der H₂-Rezeptorenblocker **Ranitidin** aus indischer Produktion ebenfalls durch Verunreinigungen mit Nitrosaminen auffiel. Offensichtlich kann auch von anderen Herstellern produziertes Ranitidin betroffen sein. Wiederum müssen weltweit Prä-

parate vom Markt genommen werden (a-t 2019; 50: 78 und 87-8). Als Verunreinigungsquelle kommen auch hier unter anderem Wirkstoffsynthese und kontaminierte recycelte Lösungsmittel infrage.

Der von den Behörden eingegangene Kompromiss, für zwei Jahre „**vorübergehende Grenzwerte**“ für Nitrosamine zu etablieren, läuft dem berechtigtem **Anspruch von Patienten auf kanzerogenfreie Arzneimittel** zuwider, zumal diese zum Teil langfristig oder sogar lebenslang eingenommen werden und die Kontamination durch geeignete Produktionsbedingungen vermeidbar ist. Auch die europäische und die US-amerikanische Arzneimittelbehörde (EMA und FDA) betonen, dass Nitrosamine in Arzneimitteln „nicht akzeptabel“ sind. Erst ab April 2021 dürfen Sartane nicht mehr als 0,03 ppm* Nitrosamine enthalten. Die derzeit pro maximaler Tagesdosis akzeptierten Höchstwerte liegen bis zu 27-fach höher. Welche der aktuell erhältlichen Sartan-Präparate tatsächlich Nitrosamin-frei sind, welche Nitrosamine innerhalb der Grenzwerte enthalten und in welchem Ausmaß sie belastet sind, bleibt ein Geheimnis der deutschen und europäischen Behörden. Eine informierte Auswahl ist somit mangels Transparenz nicht möglich (a-t 2019; 50: 46-7). Solange solche konkreten Informationen zu den Verunreinigungen fehlen, halten wir es für ratsam, Präparate mit Wirkstoffen, in denen Nitrosamine gefunden wurden, nach Möglichkeit zu meiden.

Inzwischen werden weltweit Arzneimittel und deren Produktionsverfahren intensiv auf mögliche Kontamination mit Nitrosaminen untersucht. Die EMA hat im September 2019 die Arzneimittelhersteller aufgefordert, innerhalb von sechs Monaten für **alle chemisch synthetisierten Wirkstoffe** die Möglichkeit einer Verunreinigung durch Nitrosamine zu **überprüfen** und anschließend die erforderlichen Maßnahmen mit der Behörde abzustimmen – bei einer Zeitvorgabe von insgesamt drei Jahren. Aufgrund der systematischen Überprüfungen, aber auch aufgrund verbesserter Analysemethoden, erscheint es wahrscheinlich, dass weitere Qualitätsmängel entdeckt werden (a-t 2019; 50: 87-8).

Der auf den Reihenuntersuchungen beruhende Eindruck der guten pharmazeutischen Qualität von Arzneimitteln hierzulande ist durch die entdeckten Nitrosamine erheblich getrübt.

BEDENKLICHE LIEFERDEFIZITE: Solange viele Arzneimittelhersteller regional oder national in Deutschland produzierten, führten Produktionspannen oder Qualitätsmängel allenfalls zu begrenzten Rückrufen oder Lieferausfällen, die meist relativ leicht durch andere Anbieter aufgefangen werden konnten. Werden jedoch häufig verwendete Arzneistoffe weltweit nur noch von wenigen Firmen produziert, wird die Kontinuität der Versorgung anfälliger. Fällt dann nur eine von wenigen Produktionsanlagen aus, wie 2018 durch technischen Defekt monatelang ein BASF-Werk in Texas (USA) für **Ibuprofen**, einem der weltweit am häufigsten verwendeten Wirkstoffe, folgten international Lieferchwierigkeiten. Diese halten im Fall von Ibuprofen immer noch an, da die Produktionsanlagen der übrigen Ibuprofen-Hersteller wegen des weltweit steigenden Bedarfs ohnehin ausgelastet sind.

Seit gut einem Jahrzehnt haben Lieferdefizite in einem in den 50 Jahren zuvor nicht gekannten Ausmaß zugenommen. Betroffen sind auch in Kliniken dringend benötigte Präparate wie Antibiotika, weitere wichtige Arzneimittel wie Onkologika und Impfstoffe, zahlreiche Präparate, die wegen Qualitätsmängeln zurückgerufen werden mussten, und auch Medikamente zur Selbstmedikation. Verschiedene Faktoren, die sich letztlich negativ auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln im ambulanten und stationären Bereich auswirken, kommen zusammen. Der gemeinsame Nenner ist der oben erwähnte Drang, Kosten einzusparen, koste es, was es wolle. Folgen von Lieferabbrissen sind Mehrarbeit in Apotheken sowie verschobene Therapien und Impfungen, potenziell aber auch Dosie-

* Wegen des Risikos einer Sprue-ähnlichen Enteropathie raten wir von **Olmesartan** ab (a-t 2015; 46: 77-8 und 2016; 47: 39), –Red.

* ppm = Parts per million, entspricht 0,0001%

QUALITÄT VON NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTELN

Nahrungsergänzungsmittel kommen ohne behördliche Zulassung in den Handel. Sie müssen hierzulande lediglich dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) angezeigt werden. Wenig bekannt ist, dass der Gehalt der Inhaltsstoffe von Nahrungsergänzungsmitteln bis zu 50% von der Mengenangabe auf der Verpackung abweichen darf (e-a-t 1/2018b). Bei Vitamin- und Mineralstoffpräparaten fehlt nach wie vor eine klare rechtsverbindliche Höchstmengenregelung. Selbst Vitamingehalte, die im Arzneimittelbereich verschreibungspflichtig sind (Vitamin D beispielsweise ab einer Tagesdosis von mehr als 1.000 IE), werden in Nahrungsergänzungen überschritten und sind frei verkäuflich. Von Flüssigpräparaten mit 5.000 IE Vitamin D pro Tropfen geht zudem die Gefahr von Dosierungsfehlern und Überdosierungen aus (a-t 2017; 48: 55).

Die Qualität von Nahrungsergänzungsmitteln unterliegt keiner systematischen Überprüfung. Ein besonderes Problem sind **gepanschte Nahrungsergänzungsmittel**, die zwar als rein pflanzlich oder natürlich deklariert sind, aber stark wirkende Stoffe wie den Erektionsförderer Sildenafil (VIAGRA, Generika) oder den wegen Kardiotoxizität als Arzneimittel längst verbotenen Appetithemmer Sibutramin (früher REDUCTIL; a-t 2010; 41: 24) enthalten und ungehindert über Landesgrenzen hinweg verkauft werden (a-t 2014; 45: 121 und e-a-t 11/2018).

Die vom **arznei-telegramm®** mitgegründete Verbraucherzeitschrift „Gute Pillen – Schlechte Pillen“ nennt in der Datenbank „Gepanschtes“ inzwischen mehr als 2.100 überwiegend international vermarktete gepanschte Nahrungsergänzungsmittel (<http://www.a-turl.de/?k=anka>), die überwiegend durch Stichproben von Behörden in den USA, Kanada und Singapur aufgefallen oder vom Zoll in Deutschland beschlagnahmt und überprüft worden sind. Deutsche Behörden informieren jedoch nur äußerst spärlich über gepanschte Produkte.

rungsfehler im Zuge von Umstellung auf ein anderes Präparat u.a. Die Qualität der Versorgung mit Arzneimitteln nimmt durch die Lieferdefizite ab (a-t 2011; 42: 93-5 und 2015; 46: 81-2).

Es besteht dringender **Handlungsbedarf**, damit sich die Situation nicht verschlechtert. Angesichts der grundsätzlichen Fehlentwicklungen ist eine einfache und rasche Besserung nicht zu erwarten, zumal das Grundproblem in ökonomischen Faktoren liegt. Billigpreise werden belohnt, nicht aber Liefersicherheit und Qualität. Hierzulande fehlt zudem immer noch eine systematische Bestandsaufnahme des tatsächlichen Ausmaßes und der Kosten, die durch Lieferdefizite entstehen, und der Konsequenzen für Fachkreise, Patienten und das Gesundheitswesen.

Lösungsansätze dürfen nicht bei Maßnahmen zur Verwaltung des Mangels stehen bleiben, wie der Verpflichtung für Pharmafirmen drohende Lieferdefizite dem BfArM zu melden. Die Einrichtung einer so genannten nationalen Arzneimittelreserve, also der Ausweitung der Vorhaltpflicht für Hersteller, Großhandel, Kliniken und Apotheken, könnte dazu beitragen, die Folgen unzureichender Lieferfähigkeiten abzumildern. Bei Verstößen von Pharmafirmen gegen die im Arzneimittelgesetz (§ 52b) festgelegte Verpflichtung für Hersteller zur kontinuierlichen Bereitstellung von Arzneimitteln sollten Sanktionen in Betracht gezogen werden. Firmen und Zulassungsbehörden sollten dafür sorgen, dass die Laufzeit zumindest bei relevanten Arzneimitteln durch entsprechende Untersuchungen verlängert wird, damit unnötig kurze Verfallsdaten Arzneimittelknappheit nicht verstärken.² Ein Exportverbot für versorgungsknappe Medikamente – wie jetzt in Österreich geplant³ und auch hierzulande diskutiert – könnte

dazu beitragen, die Auswirkungen von Lieferengpässen abzumildern. Rückverlagerungen der Produktion versorgungsrelevanter Arzneimittel nach Europa dürften das Risiko qualitätsbedingter sowie durch lange und komplexe Lieferwege bedingte Lieferdefizite verringern und, wie andere Maßnahmen, mit Mehrkosten verbunden sein. Arzneimittel, die unter nachhaltigen Bedingungen und mit zuverlässig hoher Qualität produziert werden, sind zum Preis von Produkten aus Billiglöhnländern ohnehin eine Illusion.

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz

Sildenafil, bei erektiler Dysfunktion: VIAGRA (A, CH)

- 1 HERMANN, C., zit. nach Ärzte Ztg. vom 4. Okt. 2019
- 2 FDA: Drug Shortages: Root Causes and Potential Solutions 2019 (122 Seiten); <http://www.a-turl.de/?k=rach>
- 3 Pharm. Ztg. 2019; 164: 3161



Im Jahr 2000 bezog die a-t-Redaktion das „Großraumbüro“ in dem von Hans Heinrich MÜLLER erbauten und 1919 fertiggestellten denkmalgeschützten Wasserturm auf dem Friedhof Bergstraße in Berlin-Steglitz. Weitere Bilder finden Sie in unserer Fotogalerie unter <http://www.a-turl.de/?k=rzha>

arznei-telegramm® (Institut für Arzneimittelinformation), Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin, Telefax: (0 30) 79 49 02 20, E-Mail: kontakt@arznei-telegramm.de und vertrieb@arznei-telegramm.de

Im Internet: <https://www.arznei-telegramm.de>

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, HRB 64895 B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg

Redaktion: M. BARTZ, Arzt, W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantwortl.), U. BUCHHEISTER, Ärztin, Dr. med. A.-L. DOHRMANN, J. HALBEKATH, Ärztin, Dr. med. A. HALM, Dr. med. A. JUCHE, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, Dr. med. A. von MAXEN, Prof. Dr. med. I. MÜHLHAUSER, Dr. med. M. POHLMANN, S. SCHENK, Ärztin, Dr. med. J. SEFFRIN, R. SIEWCZYNSKI, Arzt, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Erklärungen zu Interessenkonflikten siehe Impressum im Internet.

Das arznei-telegramm® (a-t) erscheint monatlich, Bezug im Jahresabonnement, Kündigung drei Monate zum Jahresende.

Das a-t wird ausschließlich über die Abonnements finanziert.

Jahresbezugspreis: Einzelpersonen digital inkl. online: 56,00 €, print inkl. online: 62,00 €, Kombiabo (print plus digital inkl. online): 70 €.

Studenten (Nachweis erforderl.) digital inkl. online: 38,00 €, print inkl. online: 44,50 €, Kombiabo (print plus digital inkl. online) 49,50 €. **Mehrfachleser, Firmen und Institutionen** print: 118,00 €, print inkl. online (bis 5 Nutzer): 130,00 €, Preise digital und Kombiabo auf Anfrage.

Ausland: zzgl. 9 € Versand (print, Kombiabo).

Die im Heft angegebenen Internet-Adressen werden am Tag der Drucklegung auf Verfügbarkeit geprüft. Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 2019, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

