

Lehren aus „Lipobay“

Ist „Lipobay“ ein bedauerlicher Einzelfall? Hören Risiken nicht zum Leben? Nein, sagen

Rolf Hoberg und Norbert Schmacke: Aufstieg und Fall des Cholesterin-Senkers muss ein

Anlass sein, die Arzneimittelsicherheit in Deutschland entscheidend zu verbessern.

Wenn ein Markenname wie Lipobay in die Schlagzeilen kommt und Aktienkurse in den Keller fallen, scheinen plötzlich Themen auf, die sonst nur in Insiderkreisen diskutiert werden: Wie sicher ist ein solches Produkt, und wie ist es um seinen Nutzen bestellt? Zugespitzt formuliert: In der Bundesrepublik steht bislang die Frage der therapeutischen Bedeutung und Notwendigkeit von Arzneimitteln bei der Einführung neuer Produkte nicht auf der Tagesordnung. Der Liverpoolsche Pharmakologe Walley hat zu Recht festgestellt, dass die Interessen der Gesundheitssysteme aber genau darauf abzielen; geht es doch um „die Evidenz der Vorteile von Biotechnologien in der Versorgungsrealität und um die Effizienz der eingesetzten Verfahren“¹. Immer mehr Länder verlangen deshalb unter Alltagsbedingungen erstellte Kosten-Nutzen-Studien vor der Aufnahme von Medikamenten in ihren Leistungskatalog. Und Nutzenbewertung bedeutet vor allem: Ist ein neues Präparat den bisherigen Medikamenten wirklich überlegen und sind die mit jeder Medikamenteneinnahme verbundenen Nebenwirkungen akzeptabel? Der Wirkstoff Cerivastatin war aus dieser Sicht alles andere als eine notwendige Erweiterung der Produktpalette.

Die „australische“ so genannte Vierte Hürde², die zum klassischen Zulassungsprozess hinzukommt, setzt im Kern zwei Themen moderner Gesundheitspolitik auf die Tagesordnung, die auch in Deutschland breiter als bisher diskutiert werden müssen:

- Den Aspekt „Value for money“: Es ist anachronistisch, dass ausgerechnet in einem Sektor wie dem Gesundheitswesen Nutzenfragen nicht konsequenter als bisher zum Maßstab gemacht werden. Gerade wenn man als Realität annimmt, dass Gesundheit ein besonderes Gut ist und dass immer Über-, Unter- und Fehlversorgungsbereiche nebeneinander bestehen werden, müssen alle Anstrengungen unternommen werden, um Ressourcen für echte Innovationen und zur Behebung von Unterversorgung freizustellen.

- Den Aspekt Patientenschutz: Dies klingt trivial, ist es aber überhaupt nicht. Schon lange vor der Lipobay-Diskussion wurden wir mit besorgniserregenden Hochrechnungen bezüglich relevanter Arzneimittelnebenwirkungen konfrontiert. Der Pharmakologe Schönhöfer³ hat auf Grund eigener Erhebungen errechnet, dass für Deutschland mit bis zu 16.000 Arzneimittelbedingten Todesfällen pro Jahr gerechnet werden muss.

Erste Schritte einer Regulierung des von der gesetzlichen Krankenversicherung finanzierten Arzneimittelmarktes sind mit den bekannten Wegen der Negativ- und Positivliste bereits eingeleitet. Notwendig ist aber ein generelles Umdenken in Fragen der Arzneimittelzulassung und -sicherheit. Hier seien nur einige der brennenden Themen genannt:

- Klinische Studien müssen künftig die Versorgungsrealität besser als bisher abbilden. Arzneimittel werden heute an stark ausgesiebten Kollektiven getestet, welche die später behandelte Bevölkerung nicht repräsentieren.

¹ Walley, T.: Outcomes Research And Biotechnology Products: A European View. Drug Information Journal 34; 2000: Seite 185-192 (Übersetzung durch Verfasser).

² Schmacke, N.: Schafft eine vierte Hürde Raum für Innovationen? Manuskript 2000 (im Druck).

³ Schönhöfer, P. S.: Klinik-basierte Erfassung Arzneimittel-bedingter Erkrankungen im Pharmakovigilanz-System (ZKH Bremen). Arzneimitteltherapie 1999; 17: Heft 3.

⁴ nach Berger/Mühlhauser. Deutsches Ärzteblatt 97; 2000: Seite A-155.

⁵ Lichtenstein, D. R./Wolfe, M.M.: COX-2-Selective NSAIDS. New and Improved? In: JAMA 2000; 284: Seite 1297-1299.

⁶ Medical Tribune, Kongressbericht nach Zulassung von Celebrex am 18. Mai 2000.

⁷ Gottlieb, S.: FDA refuses companie's request to drop ulcer warning. In: BMJ 2001; 322: Seite 385.

⁸ Koch, K.: Insulin-Analoga: Arzneimittelbehörde räumt Unsicherheiten ein. In: Deutsches Ärzteblatt 2001; 98: 372 vom 16. 2. 2001.

● Arzneimittel zur Langzeit- oder Dauerbehandlung dürfen nicht ohne Langzeit-Behandlungsstudien zugelassen werden, da nur so die Anwendungssicherheit festzustellen ist.

● Künftig müssen klinisch bedeutsame Endpunkte und nicht primär das Messen von medizinisch-technischen Parametern (Surrogat-Kriterien) für die Studienprotokolle verbindlich gemacht werden. Dass „Kurvenkosmetik“ nicht nur unzureichend ist, sondern hoch gefährlich sein kann, wissen wir seit der CAST-Studie zur Behandlung von Rhythmusstörungen. Der Journalist Moore hat ausgerechnet, dass in den USA mehr Menschen an den Folgen der nicht ausreichend bedachten Behandlung von Herzrhythmusstörungen umgekommen sind als durch den Vietnamkrieg⁴.

● Es ist nicht zu akzeptieren, wenn fortwährend von der Industrie und medizinischen Fachgesellschaften Behandlungsergebnisse als Meilensteine des Fortschritts gefeiert werden, ohne dass Langzeitstudien mit harten Belegen vorliegen. Ein Beispiel hierfür ist die Breitereinführung der COX-2-Inhibitoren (Rheumamittel). Hier fehlen sorgfältige Studien nach Markteinführung, wie in führenden US-amerikanischen Fachzeitschriften (JAMA)⁵ klar formuliert wird, während die deutschen Medizinerpostillen nachbeten: „Cox-2-Inhibitoren helfen Knochen ohne Magenpein.“⁶ Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA widerstand dem Anliegen der Firmen, für die COX-2-Inhibitoren den Warnhinweis auf Magengeschwüre entfallen zu lassen. Es fehlen schlicht Belege dafür, dass diese Nebenwirkung nicht auftritt, die FDA forderte bessere Studien⁷.

● Bei der raschen Einführung der Kunstinuline im deutschen Markt wurden alle Warnhinweise von Fachleuten übergangen. Weder ist klar, dass Kunstinuline den Humaninsulinen überlegen sind, noch sind gravierende Bedenken in Richtung Kanzerogenität (krebserregend) und Netzhautschäden ausgeräumt⁸.

● Erst Mitte 2001 begannen die Fachgesellschaften der Endokrinologen und Gynäkologen ihre Haltung zum massenhaften Verschreiben weiblicher Hormone zur angeblichen Prävention relevanter Erkrankungen zu überdenken. Eine Studie von Greiser, Wissenschaftlichem Institut der AOK und AOK-Bundesverband⁹, hatte durch Zusammentragen der internationalen Studienlage gezeigt, dass die bisher propagierte Nutzen-Risikobilanz mehr als fragwürdig ist. Lange hatte der Hinweis auf die angebliche Prävention von Herzinfarkten als das entscheidende Argument gegolten, Frauen ihre Ängste vor zusätzlichen Brustkrebsfällen auszureden.

Es sind insbesondere drei Trends in der Arzneimittelbehandlung, die eine Weiterentwicklung des Rechts und der Vertragspolitik im Interesse des Patientenschutzes erfordern:

● Therapien erhalten immer häufiger Langzeitcharakter, immer öfter werden sie ohne Befristung, zum Teil lebensbegleitend empfohlen. Damit wachsen die Nebenwirkungsrisiken und Schadenspotenziale der Wirkstoffe.

⁹ Greiser, E./Günther, J./Niemeyer, M./Schmacke, N.: Hormone – ein Leben lang. Mehr Schaden als Nutzen? Herausgegeben vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) und vom Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), Bonn 2000

¹⁰ Schmacke, N.: Rationale Arzneimitteltherapie: Lassen sich Risiken von Mehrfachverschreibungen kalkulieren? Brennpunkt Gesundheitswesen Ausgabe 8/2000, 12-18

KONSEQUENZEN

Berlin: Erst die Gesundheit, dann der Markt

Die Marktrücknahme des Cholesterin-Senkers Libobay/Baycol durch die Herstellerfirma Bayer schlägt Wogen: Dr. Klaus Theo Schröder, Staatssekretär im Bundesgesundheitsministerium (BMG), hat die **Informationspolitik des Unternehmens scharf kritisiert**. Das Unternehmen habe fast zwei Monate lang Erkenntnisse über Risiken des Medikaments verschwiegen. Nach Angaben des Spitzenbeamten hätte das Leverkusener Unternehmen bereits am 15. Juni dieses Jahres neue Erkenntnisse über die Nebenwirkungen von Lipobay gehabt, diese aber erst am 10. August dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vorgelegt – zwei Tage nach der Marktrücknahme des Präparates. Nach dem **Arzneimittelgesetz** müsse aber eine Meldung über neue Informationen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen innerhalb von 15 Tagen erfolgen.“ Staatssekretär Schröder bezeichnete die Informationspolitik des Konzerns als „unakzeptabel“ und kündigte Konsequenzen auf nationaler und internationaler Ebene an. Dazu gehöre die Entwicklung eines effizienten Frühwarnsystems. Zudem werde geprüft, ob die Regelungen zur **Meldepflicht von Arzneimittelrisiken** ausreichen. Möglich sei, die Unternehmen durch die Androhung schärferer Sanktionen zu einer umfassenden und sofortigen Mitteilung zu zwingen. Das bisher vorgesehene Bußgeld von 50.000 Mark sei „kein Betrag, der beeindruckt“, räumte Schröder ein. Auch müsse die **Rolle der Apotheker und der Arzneimittelkommission der Ärzteschaft** überdacht werden. Von zentraler Bedeutung sei, das Therapieinteresse der Patienten (Compliance) zu sichern. Zugleich forderte Schröder, die Arzneimittelüberwachung auf internationaler Ebene zu verbessern. „In Zeiten globalisierter Märkte muss auch die Arzneimittelüberwachung global erfolgen.“

Unterdessen hat die Bayer AG die **Vorschläge des BMG zur Arzneimittelsicherheit und -überwachung begrüßt**. Viele dieser Vorschläge, etwa die globale Arzneimittelüberwachung sowie die Meldung aller Nebenwirkungen an die Mitgliedstaaten der Europäischen Union und an Drittländer, würde das Unternehmen bereits umsetzen. Ferner begrüßte es der Konzern, die Rolle der Ärzte und Apotheker besser zu definieren, um unerwünschte Wirkungen durch Begleitmedikationen zu verringern. Zugleich **wies Bayer den Vorwurf einer unakzeptablen Informationspolitik zurück**. Alle wesentlichen Informationen hätten dem BfArM bereits am 28. April vorgelegen. Zusätzlich sei am 8. Juni eine Bewertung dieser Information durch die zuständige Referenzbehörde für Zulassungsangelegenheiten von Lipobay, die britische Medicine Control Agency (MCA), erfolgt und allen europäischen Behörden zugeleitet worden. Der am 15. Juni fertig gestellte Abschlussbericht sei außerdem am 18. Juni von Bayer an MCA weitergeleitet worden. Unter Einbeziehung dieses Berichtes habe das Unternehmen ein beschleunigtes europäisches Verfahren zur sofortigen Änderung der Verschreibungsinformation vorgeschlagen und unter Federführung der britischen MCA durchgeführt. In dieses Verfahren seien alle nationalen Behörden, auch das BfArM, einbezogen gewesen. (gh)

● Therapien werden immer häufiger nicht bei Kranken, sondern bei „Risiko-Patienten“ eingesetzt. Damit wird die Notwendigkeit, Nutzen-Risiko-Bilanzen routinemäßig zu entwickeln, offenkundiger als bei einer gezielten und auf die ursächliche Behandlung abzielenden Verordnung von Medikamenten.

● In einer älter werdenden Bevölkerung sind Mehrfachverschreibungen¹⁰ Routine geworden. Deren Wechselwirkungen sind in Kombination mit Altersunterschieden bei der Toleranz von Arzneimitteln zum Teil für die Ärzte nicht mehr einschätzbar. Damit wächst der Bedarf an Leitlinien für sichere Behandlung, an Studien unter Alltagsbedingungen und an tauglichen Überwachungssystemen.

Es geht somit um neue „Hürden“. Diese sind aber nur bei vordergründiger Betrachtung eine Belastung. Sie sind aus Gründen des Patientenschutzes und der Wirtschaftlichkeit der medizinischen Versorgung erforderlich. Eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit erhöht auch die Marktchancen derjenigen Hersteller, die hochwertige, sich im Praxislauf als zuverlässig erwiesene Produkte anbieten.

Neben der Frage, wie im Rahmen eines Zulassungsverfahrens der Nutzen von Arzneimitteln besser ermittelt werden kann, wird auch die Frage immer drängender, wie sich ein verlässliches, bundesweites Netz zur Beobachtung relevanter Arzneimittelnebenwirkungen knüpfen lässt. Ein Vorschlag des klinischen Pharmakologen Schönhöfer liegt auf dem Tisch: Klinikärzte und Pharmakologen könnten in einem geeigneten Stichprobenverfahren und mit standardisierter Methodik bei Krankenhausaufnahmen solche Probleme systematisch erfassen und damit ein realistischeres Bild der Situation liefern, als es heute durch die freiwilligen Meldungen von Verdachtsfällen durch behandelnde Ärzte geschieht.

Es gilt aber, ein weiteres gravierendes Problem zu lösen. Die Ärzte werden täglich mit einer Flut von nicht einschätzbaren Arzneimittel-Informationen überschüttet. Neutrale Informationen stehen zwar im Prinzip für jeden Arzt zur Verfügung, der Alltag aber hat seine eigenen Gesetze. Es ist überfällig, dass die Ärzte in dieser wichtigen Frage mit einem praxisgängigen und aktuellen Informationssystem bedient werden, das herstellern

abhängig ist. Das Wissenschaftliche Institut der AOK hält mit pharmPRO[®] ein Instrument vor, mit dem sich Ärzte im Dialog mit den Beratungspothekern der AOK ein Bild ihrer Verschreibungspraxis machen können. Es reicht sicher nicht aus, dass Qualitätszirkel auf freiwilliger Basis hier ebenfalls bereits verdienstvolle Arbeit leisten. Das alles ist angesichts der hereinprasselnden Pharmawerbung bislang nur ein schwaches Gegenmittel. Im Übrigen ist die Schwierigkeit für Ärzte, bei der Arzneimittelverordnung auf der sicheren Seite sein zu können, ein entscheidendes Argument für eine qualitätsgesicherte Positivliste. Es ist nicht ein Zeichen von Armut, sondern von qualitätsorientierter Medizin, mit einer überschaubaren Zahl erprobter Medikamente zu arbeiten.

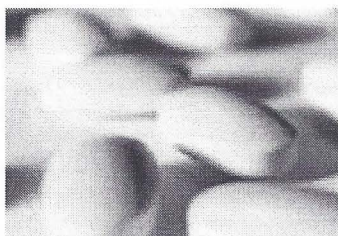
Der Fall Lipobay zeigt aber noch etwas. Es ist über Jahre der Eindruck entstanden, Prävention von Herz- und Schlaganfällen sei vor allem eine Frage des richtigen Arzneimiteleinsatzes. Riesige Plakataktionen für das Cholesterin-Messen im Jahr 2001 zielen darauf ab, die Absatzmärkte für Lipidsenker zu vergrößern. Dabei werden die Grenzen zwischen harten Indikationen und vermeintlich purem präventiven Einsatz immer mehr verwässert. Das einfache Risikofaktorenmodell feiert fröhliche Urständ. Dass es bei gefäßbedingten Erkrankungen fast

immer um den Einfluss von Arbeits- und Lebensbedingungen geht, wirkt wie eine altmodische Predigt. Es ist aber trotzdem richtig: Arbeitgeber, Bildungswesen, Sportvereine und Medien können viel zu einer gesunden Lebensweise beitragen. Die Studienlage zu nichtmedizinischen Präventionsansätzen ist mindestens so gut wie die vielen klinischen Einzelstudien, die eine Verbesserung der Lebenserwartung bei der Langzeiteinnahme von Arzneien versprechen. Die Gesundheitswissenschaften kämpfen aber einsam gegen die Biomedizin.

Fazit: Was immer aus dem Lipobay-Fall werden mag – er sollte Anlass sein, die Sicherheitsphilosophie im Arzneimittel-sektor endlich grundlegend zu überdenken. ♦

Dr. Rolf Hoberg ist stellvertretender Vorstandsvorsitzender, **Professor**

Dr. Norbert Schmacke Leiter des Stabsbereichs Medizin des AOK-Bundesverbandes.



„Der Lipobay-Fall zeigt: Die bisherige Praxis der Arzneimittelzulassung muss auf eine neue Grundlage gestellt werden – zum Schutz der Patienten“

ARZNEIMITTELZULASSUNG: DER STATUS QUO

Nach dem **Arzneimittelgesetz** werden in Deutschland seit 1978 alle Fertigarzneimittel auf der Grundlage von wissenschaftlichen Erkenntnisse zugelassen. Die Pharmaindustrie muss für ihre Tabletten, Pulver, Tropfen oder Salben die Zulassung beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beantragen. Das Institut prüft **Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutische Qualität** des Produkts. Sind die gesetzlichen Kriterien erfüllt, erhält das Unternehmen die zunächst auf fünf Jahre befristete Zulassung und kann das Medikament auf den Markt bringen. Zeitliche Verlängerungen werden auf Antrag und nach nochmaliger Überprüfung erteilt. Ändern sich beispielsweise In-

haltsstoffe eines Mittels, ist der erneute „Amtsweg“ Pflicht. Für alle Arzneimittel, die es schon vor der Existenz des Instituts gab, sind die im Nachhinein notwendigen so genannten **Nachzulassungen** in vollem Gange. Im Jahre 2000 sind beim Bundesinstitut nach eigenen Angaben 2.296 Anträge auf Zulassung oder Registrierung von Medikamenten eingegangen. 2.055 Präparate wurden bewilligt, drei homöopathische Mittel registriert. 92 Medikamente bestanden die Kontrolle nicht. Für 339 Mittel zog die Industrie ihre Anträge während des Verfahrens zurück. Die Zulassung für 563 Präparate wurde innerhalb der Nachzulassung verlängert. (Informationen unter www.bfarm.de)