

## **Der Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit neuer Arzneimittel im Widerstreit zwischen wirtschaftlichen Zwängen, ethischen Konflikten und Patienteninteressen**

### *Zusammenfassung*

Es besteht ein bedeutender Interessenkonflikt zwischen unserem Anspruch als Bürger und Steuerzahler auf wirksame, sichere und möglichst auch preiswerte Medikamente und der Tatsache, dass diese Medikamente von privaten, profitorientierten Unternehmen entwickelt und vermarktet werden. Ethische Konflikte entstehen dann, wenn der kommerzielle Erfolg eines Medikaments über seinen objektiven medizinischen Nutzen für die Allgemeinheit und für den einzelnen Patienten gestellt wird. Nicht selten lassen sich auch ärztliche Experten aus wirtschaftlichen Interessen in fragwürdige Vermarktungsstrategien einspannen. Als Konsequenz bleiben die öffentlich zugänglichen Informationen über neue Arzneimittel häufig einseitig positiv und unvollständig. Nachteilige Wirkungen werden oft zu spät erkannt und aggressive Vermarktung begünstigt eine übertriebene Ausweitung des Krankheitsbegriffs. Der Vortrag wird diese Probleme mit einigen markanten Beispielen illustrieren. Eine Fixierung auf teilweise nur imaginäre Vorteile neuer Medikamente verteuert das Gesundheitswesen, fördert Über-Medikalisierung und führt zur Vernachlässigung nicht-medikamentöser Therapien. Zunehmend wird erkannt, dass die bestehende staatliche Reglementierung der Arzneimittelprüfung solche Missstände nicht verhindert und sich die notwendige objektive Bewertung des Nutzens bereits zugelassener Medikamente nur über Industrie-unabhängige Institutionen erreichen lässt.

## Folie 1 (Titel)

Guten Tag meine Damen und Herren

Zunächst herzlichen Dank an Herrn van der Zypen für die freundliche Einführung und speziell auch an Sie, dass Sie trotz dem zwischen Auffahrt und Wochenende eingeklemmten Termin hierher gefunden haben. Ich hoffe, Sie bereuen es am Ende nicht!

Ich will versuchen mit meinem Vortrag die folgenden zwei Fragen zu beantworten:

## Folie 2

Das ist weniger trivial als man vielleicht annehmen könnte, weil, es setzt voraus dass wir uns zunächst mit dem System vertraut machen müssen, wie Wirksamkeit und Verträglichkeit moderner Medikamente überhaupt ermittelt werden. Anschliessend wollen wir uns an Hand konkreter Beispiele damit beschäftigen, was in diesem Verfahren schief laufen kann und tatsächlich auch schief läuft. Ich möchte dazu nach dem Schema vorgehen, wie es auf der

## Folie (3)

dargestellt ist.

Zunächst zeige ich Ihnen hier eine schematische Darstellung der Entwicklungsphasen eines Medikamentes.

## Folie 4

Der umgekehrte Trichter soll klarmachen in welchem Ausmass sich die Zahl der geprüften Substanzen in jeder Stufe der Entwicklung reduziert. Von 10-25000 geprüften chemischen Verbindungen bleibt im Schnitt am Schluss nur eine zulassungsfähige, vermarktete Substanz übrig. Es gibt im Laufe dieses Prozesses drei grosse Etappen:

1. Die Grundlagenforschung, die sich mit den biochemischen oder molekularbiologischen Ursachen eines Krankheitsprozesses und möglichen Angriffspunkten von Medikamenten beschäftigt wird überwiegend in akademischen Forschungsinstituten geleistet.
2. Die Entwicklung von Substanzen, die tatsächlich in solche Krankheitsprozesse eingreifen können ist ganz überwiegend die Aufgabe der pharmazeutischen Industrie und gliedert sich in einen präklinischen und einen klinischen Abschnitt. Von den 10-20 Substanzen, die aus der Fülle der zunächst geprüften Verbindungen als genügend wirksam erscheinen überstehen nur 5 -10 die vorklinischen Tests an Tieren. In den folgenden 3 Phasen von klinischen Studien am Menschen, mit denen wir und gleich noch beschäftigen werden, bleibt schliesslich im Schnitt nur noch eine Substanz übrig, die zur Registrierung angemeldet werden kann.
3. Nach erfolgreicher Registrierung kann dieses neue Medikament vermarktet werden, wird allerdings auch nach der Vermarktung noch überwacht und in Anwendungsstudien weiter untersucht.

Dieser ganze Prozess ist sehr weitgehend staatlich reguliert, d.h. den pharmazeutischen Firmen wird ziemlich genau vorgeschrieben, welche Untersuchungen genau durchgeführt werden müssen, welche Methodik dabei angewendet werden muss und bei klinischen Studien auch wie viele Probanden oder Patienten daran teilnehmen sollen. Bitte beachten Sie auch die

Zeitskala wie sie auf der linken Seite angegeben ist. Es wurde klar, dass von der ganzen Entwicklungszeit von 10 Jahren fast die Hälfte auf die klinischen Studien entfällt.

Diese Regulierung, die dafür sorgen soll, dass nur wirksame und verträgliche Arzneimittel auf den Markt kommen, ist noch gar nicht so alt. In den europäischen Ländern, auch in der Schweiz, wurden die entsprechenden Gesetze und Institutionen erst Ende der 60iger/Anfang der 70iger Jahre des letzten Jahrhunderts eingeführt. Es hatte vorher zwar immer mal wieder Zwischenfälle mit ungenügend geprüften Arzneimitteln gegeben, aber eine einigermaßen strikte Gesetzgebung ist erst durch die Thalidomid-Katastrophe von 1960/61 ausgelöst worden. Einige von Ihnen werden sich vielleicht noch an diese Tragödie erinnern. Thalidomid wurde 1957 eingeführt und als gut wirksames, sicheres Schlafmittel als Ersatz für die damals üblichen Barbiturate empfohlen. Es war bei akuter Überdosierung weniger gefährlich als Barbiturate und hatte ausserdem eine brechreiz-hemmende Wirkung. Deshalb wurde es besonders für Schwangere im ersten Drittel der Schwangerschaft propagiert. Das Mittel löste eine Epidemie von charakteristischen Missbildungen bei Neugeborenen aus, die vorher nur ganz selten vorgekommen waren. Dabei handelte es sich um Fehlbildungen der Gliedmassen, die manchmal nur an Seehundsflossen erinnerten wenn Ober- Unterarm fehlten und deshalb den Namen Phocomelie tragen. Bis zum Rückzug der Substanz aus dem Markt, Ende 1961, waren in Europa und Australien mehr als 10'000 Kinder mit diesen Missbildungen zur Welt gekommen. Die Firma hat erst unter massivem Druck den Zusammenhang zwischen den Fehlbildungen und der Einnahme von Thalidomid anerkannt. Sie wurde zu einer Entschädigungszahlung verurteilt, die allerdings in keinem Verhältnis zu dem angerichteten Schaden stand. Die USA waren verschont geblieben, weil das Medikament dort noch nicht zugelassen war. Trotzdem reagierten die Amerikaner am schnellsten auf die Thalidomid-Katastrophe. Strengere Zulassungsregelungen wurden schon 1962 eingeführt, in England und der Schweiz dauerte es bis 1972 und in Deutschland trat das neue Gesetz erst 1978 in Kraft. In der Schweiz war es besonders kompliziert weil die Arzneimittelordnung traditionell in der Hand der Kantone lag. Deshalb konnten die notwendigen neuen Kompetenzen der Kontrollbehörde (IKS) nur über ein Konkordat der Kantone übertragen werden. Formal blieben deshalb die Entscheide der IKS nur Empfehlungen an die Kantone. Erst 2002 trat nach langem Streit ein revidiertes Arzneimittelgesetz in Kraft in dem die Kompetenz über die Arzneimittelkontrolle einer neuen Bundesbehörde übertragen wurde, der heutigen Swissmedic.

Eigentlich ist es ja verrückt und enorm teuer für den Staat und natürlich auch für die Industrie, das auch noch im Zeitalter der Globalisierung jedes Land seine eigene Arzneimittelkontrollbehörde unterhält. Die EU besitzt allerdings inzwischen eine Zentrale Agentur, EMA (European Medicines Agency), der nach und nach immer mehr Kompetenzen zufallen. Die Schweiz kann sich dort allerdings nicht beteiligen, weil es keinen Informationsaustausch zwischen der EMA und der Swissmedic gibt und weil die Schweiz laut Gesetz die Arzneimittelzulassung ausländischer Behörden nicht ohne eigene Prüfung übernehmen darf. Trotz aller Kontrolle gibt es allerdings immer noch erhebliche Fehlentwicklungen, auf die ich später noch eingehen werde.

Wir wollen uns jetzt zunächst den verschiedenen Phasen der klinischen Studien am Menschen zuwenden. Bereits vor Beginn dieser Etappe, wenn die neue Substanz in den vorklinischen Untersuchungen erfolgreich war, wird gewöhnlich die Patentierung beantragt. Die klinischen Studien dienen, wie gesagt dem Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit neuer Arzneimittel und gliedern sich in 4 Phasen. Die ersten 2 erscheinen auf meiner nächsten Folie

Folie 5 Phase I + I Für die Phase I werden meist gesunde, freiwillige Probanden aufgebeten, an denen das Verhalten der neuen Substanz im Stoffwechsel, die Verträglichkeit, d.h. die maximal tolerierte Dosis und die Effekte am gesunden Organismus geprüft werden. Es handelt sich nicht um eine Therapie. Nur potentiell körperschädigende Substanzen wie etwa Krebsmedikamente werden in dieser Phase an freiwillige Patienten untersucht.

In der Phase II erhalten maximal einige hundert Patienten die neue Substanz über kürzere Zeit. Geprüft werden die verträgliche Dosis, die Wirksamkeit und eventuelle Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Der therapeutische Nutzen kann in dieser Phase noch nicht ermittelt werden.

Folie 6

Der therapeutische Nutzen wird definitiv erst in der Phase III geprüft. In diese Studien werden mehrere hundert bis einige tausend Patienten aufgenommen. Die Rekrutierung dieser Patienten kann je nach Häufigkeit des Krankheitsbildes sehr aufwendig sein und muss gleichzeitig an verschiedenen Zentren nach dem gleichen Protokoll durchgeführt werden. Dabei vergleicht man immer eine Kontrollgruppe, die entweder ein Scheinpräparat (Placebo) oder ein wirksames Vergleichspräparat erhält mit einer Gruppe, die die neue Substanz bekommt. Die Zuteilung zu diesen beiden Gruppen muss nach dem Zufallsgrundsatz erfolgen. Wenn möglich, sollen weder der Arzt noch der Patient wissen wer jeweils die Prüfsubstanz erhält (Doppelblind-Studie). Studien der Phasen I-III bilden die Grundlage des Zulassungsantrags.

Die Zulassung wird also ausgesprochen zu einem Zeitpunkt an dem noch einige entscheidende Informationen über das neue Medikament fehlen. Die sind auf

Folie 7

aufgelistet. Besonders Langzeitwirkungen und seltene Nebenwirkungen bleiben zunächst unbekannt. Natürlich sind auch ein- oder zwei Todesfälle pro 5000 Patienten als Folge einer Behandlung mit der neuen Substanz zu viel und können nicht akzeptiert werden. Aber so seltene Ereignisse könnten statistisch nur gesichert werden wenn wenigstens 50'000 Leute behandelt worden wären. Solche Behandlungszahlen können erst nach der Zulassung erreicht werden. Immerhin liegen zu diesem Zeitpunkt bereits wissenschaftliche Veröffentlichungen vor, mit denen sich die Ärzte über Neuentwicklungen informieren können. Auf der

Folie 8

sind die wichtigsten Elemente der IV. Phase der klinischen Prüfung nochmals aufgeführt.

So unproblematisch, wie sie in der Theorie aussehen, sind die klinischen Studien allerdings nicht. Ich habe Ihnen in der nächsten Folie

Folie 9

einige der Probleme zunächst aus der Sicht der pharmazeutischen Industrie aufgelistet. Hier sind besonders die zwei letzten Punkte relevant. Die Kosten des Prüfverfahrens sind tatsächlich ausserordentlich hoch und sie sind in den letzten Jahren nahezu exponentiell angestiegen. Auf der nächsten Folie

## Folie 10

ist die Zahl der seit 1970 in den USA jährlich neu zugelassenen Medikamente in Rot aufgetragen und die dazugehörigen Entwicklungskosten in Blau. Während die Zahl der neuen Medikamente mit etwa 20 bis 30 pro Jahr fast konstant geblieben ist, stiegen die dafür notwendigen Entwicklungskosten von 5 Milliarden (1988) innerhalb der letzten 20 Jahre auf 45 Milliarden (2008). Ähnliche Steigerungen gab es auch in Europa.

Diese hohen Entwicklungskosten werden kompensiert durch die Tatsache, dass die Firmen, solange wie ihr Patent auf die neue Substanz läuft, ein Monopol auf die Vermarktung haben und mit hohen Preisen reichlich verdienen können. Die Patenfrist beträgt meist 20 Jahre, aber Patente werden wie gesagt, schon vor der klinischen Testung, die meist mehrere Jahre dauert beantragt und erteilt. Deswegen besteht das Verkaufsmonopol oft nicht viel länger als 10 Jahre. Jetzt verstehen Sie auch, warum Punkt 3 auf der vorigen Folie für die Industrie so wichtig ist. Jeder Monat in dem das Patent nach der Zulassung noch gültig ist, ist im wahrsten Sinn des Wortes Gold wert und bietet Anreiz für aggressive Vermarktungsstrategien. Diese Situation ist auch der Grund dafür, dass die Industrie ein vehementes Interesse an der Verkürzung der Entwicklungsphase und einer möglichst speditiven Arbeit der Zulassungsbehörde hat. In der kürzlichen Diskussion mit Bundesrat Berset über die Medikamentenpreise wurde von der Industrie zwar behauptet, man sei vor allem daran interessiert, neue Medikamente möglichst schnell der Bevölkerung zur Verfügung zu stellen. Die Volksgesundheit liegt den Firmen aber sehr viel weniger am Herzen als ihre Rendite.

Es besteht zwar gar kein Zweifel, dass die Industrie sich grosse Verdienste bei der Entwicklung einiger hochinnovativer, wirksamer und lebensrettender Medikamente erworben hat. Aber revolutionäre neue Medikamente sind selten und sie werden meist nur in grossen Zeitabständen entdeckt. Dazwischen bieten die immensen wirtschaftlichen Interessen, die mit dem Prozess der Arzneimittelentwicklung und –prüfung, auch von mehr oder weniger überflüssigen Medikamenten verbunden sind, Anlass zu schwerwiegenden Interessenkonflikten. Sie sind der Grund für viele ethisch fragwürdige Entwicklungen und unverantwortliches Verhalten der Industrie, aber auch von einigen mit klinischen Studien befassten Ärzten. Da die Probleme etwas unterschiedlich liegen, je nachdem ob man die klinischen Studien der Phasen I – III, oder der Phase IV betrachtet, werde ich zuerst auf die Studien vor der Zulassung und danach auf diejenigen nach der Zulassung eingehen.

Hier zunächst nochmals die Interessenlage der beteiligten Parteien:

## Folie 11

Die Probleme liegen eben darin, dass es oft nicht gelingt, alle diese Interessen unter einen Hut zu bringen. Der Grund liegt zum grossen Teil darin, dass der Einfluss der verschiedenen Parteien auf die Arzneimittelprüfung sehr unterschiedlich ist. Der Prozess unterliegt ganz überwiegend der Kontrolle der Industrie:

## Folie 12

Als Konsequenz aus dieser Situation ergeben sich folgende Interessenkonflikte

## Folie 13

Wie Sie sehen fängt das schon mit dem Entscheid an, welche Arzneimittel bevorzugt entwickelt werden sollen. Es wird besonders viel Geld in die Erforschung von Krankheiten gesteckt die (1) in den westlichen Industrieländern von Bedeutung sind, die (2) häufig sind, chronisch verlaufen und deshalb eine möglichst langdauernde medikamentöse Therapie erfordern (z.B. Rheumatische Leiden und generell Autoimmunerkrankungen, Diabetes, Bluthochdruck, Schmerzzustände, Demenz). Auf der anderen Seite wird viel zu wenig in die Neuentwicklung von Antibiotika oder in Mittel für Tropenkrankheiten investiert. Die Forschungen über die Therapie von Malaria oder Schlafkrankheit werden fast ausschliesslich mit öffentlichen Mitteln oder Stiftungsgeldern finanziert.

Während noch vor 20 Jahren 60 % der klinischen Studien im Auftrag der Industrie an akademischen Spitälern in Nordamerika oder Europa durchgeführt wurden, sind es heute nur noch maximal 30%. Dieser Strukturwandel ist durch die generelle Kommerzialisierung der klinischen Studien ausgelöst worden. Träger dieser Kommerzialisierung sind 2 Typen von neuen privaten Unternehmen:

Folie 14

Im Ergebnis beauftragen die pharmazeutischen Firmen selbstständige Unternehmen für Auftragsforschung, die in eigener Verantwortung die Organisation und die Überwachung der Durchführung klinischer Studien übernehmen. Meine nächste Folie habe ich von der homepage der 2. grössten solchen Organisation kopiert.

Folie 15

Auf der nächsten Folie werden die Vorteile dieser CRO's werden zusammengefasst:

Folie 16

Diese Unternehmen arbeiten sehr effizient und sind in der Lage die notwendigen Studien der Phasen I-III deutlich schneller durchzuführen als das bei der Partnerschaft zwischen Industrie und verschiedenen unabhängigen akademischen Studienleitern und Spitälern möglich ist. Darüber hinaus bleiben die Studienplanung ebenso wie die Publikationsrechte vollständig unter der Kontrolle des Sponsors. Was sich hier etwas schamhaft unter ‚internationale Patientenbasis‘ versteckt, ist die Tendenz, zumindest die Studien der Phase III immer häufiger in Entwicklungsländer oder Länder mit niedrigem Lohnniveau zu verschieben, z.B. nach Indien. Die Vorteile dieses Verfahrens sind auf der nächsten Folie

Folie 17

dargestellt. Natürlich müssen auch Studien in Indien sorgfältig durchgeführt werden, um den Anforderungen der europäischen oder amerikanischen Zulassungsbehörden zu genügen. Aber allein schon die leichtere Rekrutierung unbehandelter Patienten beschleunigt das Verfahren enorm. Aber hier gibt es auch ein erhebliches ethisches Dilemma. Wie geht man korrekt mit diesen Patienten um? Da gibt es vor allem drei Grundsätze und alle Beteiligten behaupten sie streng einzuhalten, sie sind auf dieser Folie vereinfacht zusammengefasst:

Folie 18

Aber schon der 1. Punkt ist äusserst problematisch: wie sieht die Aufklärung und das daraus folgende freiwillige Einverständnis bei einem analphabetischen indischen Bauern dessen

einzigste Chance überhaupt eine Behandlung zu bekommen in der Teilnahme an einer Studie liegt, tatsächlich aus. Wie erklärt man ihm eine Placebokontrolle? Wie kann er seine Rechte wahrnehmen wenn etwas schief geht? Wenn ein Todesfall eintritt, vielleicht erst nach Abschluss der Studie, wird die Firma in jedem Fall behaupten dass es keinen Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme gibt. Genau so hat es Novartis vor kurzem gehalten.

Der 2. Punkt: Gerechtigkeit. Es ist zweifellos nicht gerecht, dass die gleichen armen Leute, die sich als Patienten für eine experimentelle Therapie zur Verfügung gestellt haben, nie in der Lage sein werden das patentgeschützte Medikament nach seiner Zulassung selbst zu kaufen. Deshalb ist die rücksichtslose Durchsetzung des Patentschutzes in solchen Ländern ausserordentlich fragwürdig.

Die gesammelten Daten werden dann von weiteren unabhängigen, privaten Organisationen den PPO's in Zusammenarbeit mit Mitarbeitern des Sponsors aus der Pharmazeutischen Industrie für die Publikation vorbereitet (ghost planning). Für die definitive Publikation wird dann ein anerkannter akademischer Kliniker gewonnen, der als ‚Gastautor‘ die Arbeit durchliest, vielleicht noch einige Korrekturen anbringt und im Übrigen dem Ganzen die akademischen Weihen verleiht. Die eigentlichen Autoren bleiben oft mehr oder weniger im Hintergrund und werden vielleicht nur in der ‚Danksagung‘ am Schluss erwähnt (ghost authors). Damit nicht genug. Die PPO's organisieren gleich auch noch gesponserte Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte und gesponserte Symposien bei Kongressen. Diese Dienstleistungen sind auf der nächsten Folie

Folie 19

aufgelistet. Auch hier habe ich von der Homepage einer einschlägigen Firma eine Kostprobe:

Folie 20.

Es geht eben nicht nur um ein oder zwei Originalarbeiten sondern um eine ganze Palette von vermarktungsfördernden Veröffentlichungen inklusive Leserbriefkampagnen. Diese von der Industrie gesteuerte einseitig vermarktungsorientierte Publikationsstrategie begünstigt

Folie 21

eine einseitig optimistische Darstellung der Behandlungsergebnisse, Verharmlosung der Nebenwirkungen und damit Irreführung der praktisch tätigen Ärzte ebenso wie der Patienten. Zu ähnlichen Konsequenzen können auch Interessenkonflikte bei ärztlichen Experten führen, die sich in zu grosse finanzielle Abhängigkeit zur Industrie begeben.

Folie 22

Die Industrie-freundliche Publikationspraxis spiegelt sich auch im Vergleich von Industrie-gesponserten zu unabhängig finanzierten Studien wieder, in denen Substanzen mit dem gleichen Anwendungsgebiet untersucht wurden. Industrie-finanzierte Studien beurteilen die untersuchten Substanzen viel häufiger positiv. Die methodische Qualität der Studien ist dabei durchaus vergleichbar, nur die Interpretation unterscheidet sich signifikant.

Folie 23

Jetzt lassen Sie uns noch zu den klinischen Studien der Phase IV kommen. Hier sollte es ja vor allem darum gehen die Anwendung einer neuen Substanz an Tausenden von Patienten zu überwachen und den Behandlungserfolg mit demjenigen der bisherigen Therapie zu vergleichen. Das ist auch deswegen nötig, weil sich die Bedingungen unter denen kontrollierte Studien vor der Zulassung durchgeführt werden ganz erheblich von den Bedingungen unterscheiden, unter denen die neue Substanz in der allgemeinen Bevölkerung dann angewandt wird. Einen Teil dieser Unterschiede habe ich auf der folgenden Folie aufgelistet.

#### Folie 24

Vor allem die Tatsache, dass bestimmte Patientengruppen bei der Evaluation nicht oder fast nicht berücksichtigt werden z.T. aus ethischen Gründen ist problematisch, weil sie bei einer Therapie ja gewöhnlich nicht ausgenommen werden können.

Generell sind die Herstellerfirmen an solchen Studien weniger interessiert als an den Studien vor der Zulassung, ausser es bietet sich z. B. eine Möglichkeit, eine Ausweitung des Indikationsgebietes zu begründen und damit die Vermarktung zu fördern. Die kleineren Studien, die dennoch durchgeführt werden, kranken meist an der gleichen überoptimistischen Interpretation wie die Studien vor der Zulassung. Vor allem der Vergleich mit Konkurrenzpräparaten wird gescheut, weil die Unterschiede in der Wirksamkeit oft gering und jedenfalls schwerer nachzuweisen sind als wenn die Wirkung gegen ein Placebo getestet wird. Grosse neutrale Vergleichsstudien müssen daher meist mit unabhängiger Finanzierung durchgeführt werden. Diese Unternehmen sind sehr aufwendig, ziehen sich über einige Jahre hin und können eigentlich nur von grossen staatlichen Organisationen wie dem NIH (National Institutes of Health) in den USA oder dem NHS (National Health System) in England geleistet werden. Ich werde Ihnen zwei oder drei dieser Studien kurz vorstellen. Alle haben überraschende Ergebnisse gehabt, die die Therapie nachhaltig beeinflusst haben.

#### Folie 25

Das Muster einer solchen Studie ist die sog. ALLHAT-Studie, in der eine Reihe neuerer Blutdruck-senkenden Mittel mit einem älteren, gut wirksamen Präparat, dessen Patent längstens abgelaufen war, verglichen wurde, mit der Frage: Welches dieser Mittel ist am besten geeignet für einen Patienten, dessen Hochdruck zum ersten Mal mit einem Medikament behandelt werden soll.

#### Folie 26

In der Tat senkten natürlich alle der eingesetzten Mittel den Blutdruck. Aber keines erwies sich dem alten (und billigen) Präparat als überlegen. Natürlich sind deshalb die neueren Präparate nicht überflüssig. Man braucht ja oft mehr als ein Medikament um den Blutdruck einzustellen. Aber die Medikamentenkosten könnten erheblich gesenkt werden, wenn man sich wieder auf das alte Präparat besinnt. Tatsächlich hat die ALLHAT-Studie zu einer generellen Neubewertung der Blutdruckmittel geführt.

Zwei weitere grosse Vergleichsstudien wurden ebenfalls in England und den USA vor einigen Jahren mit den zwei wichtigsten Gruppen der Psychopharmaka, den Antidepressiva (gegen Depression) und den Neuroleptika (gegen Schizophrenie) durchgeführt. Obwohl man die Ursachen dieser Krankheitsbilder immer noch nicht wirklich versteht, lassen sich doch die Symptome lindern. In den letzten Jahren sind immer neue Substanzen auf den Markt

gekommen. Die hiessen dann ‚Substanzen der 2. Generation‘ und es wurde der Eindruck erweckt es handele sich um einen markanten Fortschritt.

#### Folie 27

Zur allgemeinen Enttäuschung stellte sich heraus, dass die Antidepressiva nur bei einer akuten schweren Depression gut wirksam sind, wenn auch da 30-40% der Patienten nicht auf die Therapie ansprechen. Weder sind sie gut vorbeugend wirksam, noch eignen sie sich zur Behandlungen von leichteren depressiven Verstimmungen. Zwischen den verschiedenen Mitteln bleibt der Unterschied in der Wirkungsstärke gering. Allerdings gibt es erhebliche Unterschiede bei den Nebenwirkungen. Bei den Mitteln zur Behandlung der Schizophrenie erwiesen sich die alten noch in den 50iger Jahren des letzten Jahrhunderts entdeckten Mittel als gleich stark wirksam wie die meisten neueren Mittel der 2. Generation. Nur ein einziges der neueren Mittel kann in Therapie-resistenten Fällen noch wirksam sein. Allerdings unterscheiden sich auch hier die Nebenwirkungen erheblich, so dass es Sinn macht, das jeweils am besten verträgliche Präparat auszutesten.

#### Folie 28

Ein besonders eindrückliches Beispiel irreführender Publikation zeigt eine Übersicht über Industrie-gesponserte therapeutische Vergleiche zum selben Thema. Je nachdem welche Firma solche Vergleiche durchgeführt hat kam fast immer das Präparat aus dem eigenen Portefeuille am besten weg.

Die Problematik der Überwachung eines Pharmakons durch die Herstellerfirma nach der Zulassung durch die Aufsichtsbehörde möchte ich an zwei Beispielen aus der jüngsten Vergangenheit illustrieren. Wenn ein erfolgreiches Medikament ein wichtiger Umsatzträger wird, dann versucht die Herstellerfirma gewöhnlich mit allen Mitteln ihr Präparat am Markt zu halten, kritische Stimmen zu unterdrücken, neu auftretende Nebenwirkungen zu verharmlosen oder zu verschweigen und bei eventuellen Todesfällen jeden Zusammenhang mit ihrem Medikament zu leugnen. In Amerika kommen solche Machenschaften gelegentlich durch Gerichtsverhandlungen oder Senatsanhörungen zu Tage weil dort auch firmeninterne Dokumente vorgelegt werden müssen. So geschehen im Fall Avandia, ein Mittel gegen Altersdiabetes, hergestellt von der Firma GlaxoSmithKline.

#### Folie 29

Das Mittel, 1998 eingeführt war zunächst ein grosser Erfolg. Es hatte einen ganz anderen Wirkungsmechanismus als die bisher bekannten oralen Antidiabetika und führte nicht zu Unterzuckerung. Schon ein Jahr später wurde von einem amerikanischen Professor der Verdacht geäussert, das Präparat könne zu Herz-Kreislaufproblemen führen. Glaxo reagierte mit einer Beschwerde an die Universität und die Vorgesetzten des Professors und drohte mit einer Unterlassungsklage. Fünf Jahre später fiel auf, dass Avandia nicht zu einer Reduktion des Todesfallrisikos von Diabetikern führte, obwohl man das von einem wirksamen Antidiabetikum an sich erwarten sollte. Schon zu diesem Zeitpunkt wurde firmenintern die Möglichkeit von Herz-Kreislaufschäden diskutiert, aber nach aussen verschwiegen. Nochmal drei Jahre später zeigte eine Analyse aller Studien mit Avandia nach der Zulassung einen Anstieg des Todesfallrisikos unter Avandia um 43%. Es handelte sich allerdings um relativ wenige Ereignisse und die Firma versucht die Studie zu relativieren. 2010 kommt es zu einer Senatsanhörung, bei der die Firma Fehlinformationen und unterlassene Meldungen an die Aufsichtsbehörde zugibt.

## Folie 30

Die EMA in Europa verlangt den Marktrückzug von Avandia, in den USA wird die Zulassung stark eingeschränkt. Die Firma verliert über 3 Milliarden Umsatz und wird in den USA zu einer Rekordbusse von 3 Milliarden \$ verurteilt.

Der zweite Fall betrifft die Firma Roche und ihr Präparat Tamiflu. Er ist etwas weniger spektakulär, aber dafür vielleicht auch etwas typischer.

## Folie 31

Tamiflu, ein Medikament das die Vermehrung von Grippeviren hemmt wurde 1999 eingeführt. Es verkürzt die Krankheitsdauer einer Virusgrippe um knapp einen Tag. 2003 erschien eine Übersichtsarbeit von Roche-Autoren, in der behauptet wurde, Tamiflu schütze auch gegen Grippekomplikationen wie Lungenentzündung. Die Arbeit stützte u. A. sich auf 8 unveröffentlichte Studien. 2005 und auch wieder 2009 lagern eine Reihe von Regierungen für Milliarden \$ Tamiflu Vorräte ein um gegen mögliche Epidemien von Vogel oder Schweinegrippe gewappnet zu sein. 2008 gibt es zunehmende Zweifel an der Wirksamkeit von Tamiflu bei Grippekomplikationen und als Vorbeugung für Grippeansteckungen. In den USA, aber nicht in Europa, wird Roche verboten mit solchen Behauptungen zu werben. Es stellt sich allerdings heraus, dass die EMA keinen Einblick in die Originaldaten der 8 unveröffentlichten Roche-Studien hatte. Eine britische Forschergruppe, die im Auftrag des Nationalen Gesundheitsdienstes eine Studie zu Tamiflu erstellen soll, erhält von der Firma zunächst keinen Zugang zu den Originaldaten, danach wird ein vertraulicher Einblick angeboten, wenn die Forscher unterschreiben diese Vertraulichkeitsklausel nicht publik zu machen. Dieses Angebot wird abgelehnt. 2012 bestehen die Zweifel an der Wirksamkeit von Tamiflu weiter. Unabhängige Forscher können die anonymisierten Originaldaten der von Roche untersuchten Patienten immer noch nicht einsehen.

Immer wieder bestätigt sich die Aussage eines Leitartikels im Deutschen Ärzteblatt, das sonst nicht durch besondere Industrie-feindlichkeit aufgefallen ist

## Folie 32

Wie liesse sich die Information über Arzneimittel verlässlicher und objektiver gestalten?

## Folie 33

Eine zentrale Forderung wäre, die Überwachung der Heilmittel nach der Zulassung nicht der pharmazeutischen Industrie zu überlassen sondern zu einer öffentlichen Aufgabe zu machen, finanziert aus den Mitteln einer entsprechenden unabhängigen Stiftung. Das wäre ein ganz wesentlicher Beitrag zur Volksgesundheit.

In ein paar Ländern gibt es seit einigen Jahren öffentliche Institutionen, die sich mit der Begutachtung der Qualität von Leistungen des Gesundheitswesens einschliesslich der Arzneimitteltherapie im Auftrag der Krankenkassen (Deutschland) oder des staatlichen Gesundheitsdienstes (England) befassen. Ich habe sie Ihnen auf der nächsten Folie

## Folie 34

zusammengestellt. Zumindest in Deutschland steht diese Institution unter dem Dauerbeschuss der Industrie.

Zum Schluss bleiben mir nur noch einige Schlussfolgerungen:

Folie 35

Und einige nicht ganz ernstgemeinte Bemerkungen erfahrener Ärzte zu diesem Thema:

Folie 36 und 37

Für diejenigen unter Ihnen, die vielleicht im Internet auf der Suche nach objektiven Arzneimittelinformationen sind: Gehen Sie nicht auf die Home Page von Firmen und auch nur mit Vorsicht in Patientenforen, von denen viele durch die Industrie vereinnahmt wurden. Ein paar verlässliche Adressen finden sie auf meiner allerletzten Folie:

Folie 38