

**Die Arzneimittelsicherheit bei Humanarzneimitteln, mit besonderer Betrachtung
des Einflusses von Krisenfällen auf die Gesetzgebung**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Willhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Herbert Büttner

aus

Dresden

Bonn 2009

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Februar 2006 bis Juli 2009 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Harald G. Schweim am Lehrstuhl für Drug Regulatory Affairs des Pharmazeutischen Instituts der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn angefertigt.

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Referent: Prof. Dr. Harald G. Schweim

2. Referent: Prof. Dr. Marion Schaefer

Tag der Promotion (mündliche Prüfung): 11.05.2010

Erscheinungsjahr: 2010

Hiermit versichere ich, dass ich diese Arbeit selbstständig und ohne jede unerlaubte Hilfe angefertigt habe, auch dass diese oder eine ähnliche Arbeit noch keiner anderen Stelle zur Prüfung vorgelegen hat.

Ort, Datum

Herbert Büttner

Motto

„Ein Arzneimittel, das keine Nebenwirkungen hat, hat oft überhaupt keine Wirkung“¹⁾.

Dieses Zitat wird dem bekannten Pharmakologen Gustav Kuschinsky zugeschrieben. Die Erkenntnis an sich ist indessen sicher schon älter, und inhaltlich entsprechende Zitate werden auch Hippokrates (ca. 460 – ca. 375 v. Chr.), Paracelsus (1493 - 1541) und anderen Gelehrten nachgesagt.

¹⁾ Kuschinsky, G., Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, Thieme, Stuttgart 1980, ISBN 31336840941980, S. 715, häufig auch ohne Quellenangabe und z.T. leicht abgeändert zitiert (z.B. <http://www.gesundheitpro.de/Mit-Heilpflanzen-behandeln-Warum-Beratung-so-wichtig-Heilpflanzen-A050805ANOND011092.html> am 31.05.2007)

II. Inhaltsverzeichnis:

Seite:

I	Motto	4
II.	Inhaltsverzeichnis	5
III.	Abkürzungsverzeichnis	7
IV.	Verzeichnis von Abbildungen, Grafiken und Tabellen	8
1	Einleitung	10
1.1	Einführung in die Thematik	10
2	Material und Methodik	13
3	Die Herausbildung des regulatorischen Instrumentariums für Arzneimittel	14
3.1	Die Entwicklung bis 1945 im Überblick	14
3.2	Die Situation in Deutschland ab 1945	25
3.2.1	Die Situation in der Bundesrepublik Deutschland	27
3.2.2	Die Deutsche Demokratische Republik	40
4	Beispielbetrachtung bekannter sog. „Arzneimittelskandale“	48
4.1	Thalidomid (Contergan-Fall)	48
4.2	HIV- Kontamination von Blutprodukten	56
4.3	Cerivastatin	62
4.4	TGN1412	67
4.5	Weitere beispielhafte „Arzneimittelkrisen“ und weitere Aspekte der Arzneimittelsicherheit	73
5	Arzneimittelgefahren, Erkennung, Einstufung und Abwehr	85
5.1	Erkenntnismöglichkeiten bei neuen Stoffen	89
5.2	Sonstige Einflussfaktoren auf das spezifische Risiko eines (neuen) Pharmakons	97
6	Weitere und neu aufgetretene Gefährdungsaspekte	98
6.1	Die Kostenproblematik bei Arzneimitteln	98
6.2	Off-Label-Use und Orphan-Drugs	99
6.3	Arzneimittelmissbrauch	100
6.4	Qualitätsfragen und Welthandel	102
6.5	Arzneimittelfälschungen	103
7	Die Erfassung von Arzneimittelgefahren in Deutschland	110
7.1	Das Stufenplanverfahren	110
7.2	Bewertung der Regelungen zur Risikoabwehr	112
7.3	Neuere Entwicklungen unter dem Einfluss der EU-Bestimmungen	115
7.4	Die Umsetzung von Erkenntnissen über Arzneimittelrisiken in Gesetze und sonstige Regularien	117

8	Die Rollen der beteiligten Gruppen	119
8.1	Die Zulassungsbehörden	119
8.1.1	Das Verhältnis der Zulassungsbehörden zu Regierungsstellen und öffentlichen Institutionen	120
8.1.2	Das Verhältnis der Zulassungsbehörden zur pharmazeutischen Industrie	121
8.2	Die Rolle der Politik und der politischen Parteien	122
8.3	Die Rolle von Verbänden und sonstigen gesellschaftlichen Gruppen	124
8.3.1	Die Pharmaindustrie	124
8.3.2	Medizinisches Fachpersonal	125
8.3.3	Weitere Berufsgruppen im Rahmen der Heilkunde	129
8.3.4	Patienten und Selbsthilfegruppen	130
8.3.5	Weitere Gruppen und Institutionen auf dem Arzneimittelmarkt in Deutschland	130
8.4.	Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	130
8.5	Die Rolle der Medien	131
9	Neue Ansätze der Risikominimierung	134
9.1	Administrative Ansätze	134
9.2	Technische Ansätze	142
10	Arzneimittelerisiken im Kontext der allgemeinen Risiken	145
11	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	150
12	Anhang	156
13	Quellen- und Literaturverzeichnis	184
	Lebenslauf	204
	Danksagung	206

III. Abkürzungsverzeichnis

ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMK	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker
AMG	Arzneimittelgesetz (Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln)
ASMF	Active Substance Master File
BA	Bundesarchiv
BAH	Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Bundesgesundheitsamt
BGBI	Bundesgesetzblatt
BPI	Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.
CTD	Common Technical Document
DMF	Drug Master File
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (Dachverband der Pharmaindustrie der EU)
EGA	European Generic Industry Association (Europäischer Dachverband der generischen Arzneimittelhersteller)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Zulassungsbehörde)
GBI	Gesetzblatt (der ehemaligen DDR)
GIRP	Groupment International de la Repartition Pharmaceutique
HWG	Heilmittelwerbeengesetz (Gesetz über die Werbung auf dem Gebiet des Heilwesens)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IfAr	Institut für Arzneimittel (der ehemaligen DDR)
IMPACT	International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce (Gruppe der WHO)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISBN	Internationale Standard-Buchnummer
MABEL	Minimum Anticipated Biological Effect Level
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika (dt. Synonym zu NSAID)
NOAEL	No Anticipated Effect Level
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIC	Pharmaceutical Inspection Convention
PSI	Pharmaceutical Security Institute
TGA	Therapeutic Goods Administration (Australische Zulassungsbehörde)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UK	United Kingdom of England, Scotland and Northern Ireland
USA	United States of America
VFA	Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
vCJD	Variation of Creutzfeld-Jakob-Disease
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
WVG	Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
ZVOBl.	Zentrales Verordnungsblatt (der ehemaligen DDR)

IV. Verzeichnis von Tabellen, Grafiken und Abbildungen

Tabellen:

- S. 25 Tabelle 1: Wichtige neuzeitliche Arzneimittelgesetze bis 1945 im Überblick
- S. 33 Tabelle 2: Übersicht über die AMG-Novellen („Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes“) seit 1978
- S. 35 Tabelle 3: Beispiele für Rechtsverordnungen auf Basis des Arzneimittelgesetzes
- S. 36 Tabelle 4: Beispiele für allgemeine Verwaltungsvorschriften auf Basis des Arzneimittelgesetzes
- S. 37 Tabelle 5: Bekanntmachungen des BfArM im Bereich der Arzneimittelsicherheit
- S. 38 Tabelle 6: Änderungen des AMG von 1978 durch andere gesetzliche Regelungen sowie Verordnungen
- S. 41 Tabelle 7: Übersicht über die Durchführungsbestimmungen bis einschließlich 1971
- S. 110 Tabelle 8: Rahmengesetzgebung und erläuternde Leitlinien der Europäischen Union zur Arzneimittelsicherheit
- S. 114 Tabelle 9 : Anzahl der Nebenwirkungsmeldungen, die dem PEI in der Zeit vom 01.01.1992 bis zum 31.12.2005 gemeldet wurden
- S. 138 Tabelle 10: Engagement der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) in Kooperationen mit anderen Organisationen zur Sammlung von Nebenwirkungsmeldungen
- S. 140 Tabelle 11 : Am WHO-Monitoring-Programm teilnehmende Staaten

Abbildungen:

- S. 48 Abb. 1: Strukturformel Thalidomid
- S. 62 Abb. 2: Strukturformel Cerivastatin
- S. 81 Abb. 3: Strukturformel Rofecoxib

Grafiken:

- S. 18 Grafik 1, Gefährdungsaspekte für die Patientensicherheit
- S. 24 Grafik 2, Sicherung Patientenrechte bei klinischer Forschung
- S. 26 Grafik 3, Entwicklung der Regelungen zur Arzneimittelsicherheit
- S. 28 Grafik 4, Einbindung der Zulassungsregularien in die Arzneimittelgesetzgebung
- S. 88 Grafik 5, Aspekte der Arzneimittelsicherheit
- S. 96 Grafik 6, Stufen des Erkenntnisgewinns über Arzneimittelrisiken vor Marktzulassung
- S. 104 Grafik 7, Inhalte untersuchter Arzneimittelfälschungen
- S. 109 Grafik 8, Vereinfachte und zusammengefasste Darstellung der beteiligten Parteien bei der Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen
- S. 118 Grafik 9, Beteiligte Hauptinteressengruppen
- S. 123 Grafik 10, Spannungsfeld für Behördenentscheidung und Gesetzgebung
- S. 126 Grafik 11, Schematische Darstellung der Bearbeitung von UAWs in pharm. Unternehmen in Deutschland nach der 14. AMG-Novelle
- S. 139 Grafik 12, Meldungsaufkommen im Rahmen des Beobachtungsprogramms der WHO zu Arzneimittelnebenwirkungen
- S. 150 Grafik 13, Wege der Signaldetektion (leicht modifiziert aus Schweim)

Hinweis:

Literaturverweise werden in der Reihenfolge der Ersterwähnung nummeriert und als Fußnoten erläutert. Bei wiederholter Zitierung einer Literaturstelle werden die bibliographischen Angaben – mit der ursprünglichen Literaturstellennummer – als Fußnote noch einmal genannt.

Bezüge auf nicht öffentlich zugängliche Dokumente sind mit römischen Ziffern wiedergegeben, ihre detaillierte Auflistung erfolgt im Literaturverzeichnis. Allgemeine Anmerkungen sind mit hochgestelltem Asterix (*) gekennzeichnet und ebenfalls als getrennte Fußnoten erläutert.

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Bereits 400 v.Chr. riet Hippokrates zu einem vorsichtigen Umgang mit Arzneimitteln und verlangte eine gründliche Untersuchung des Patienten als Vorbedingung jeglicher Arzneimittelanwendung. Des Weiteren postulierte der mittelalterliche Arzt Paracelsus*, dass allein die Dosis das Gift ausmache und sprach dabei die Janusköpfigkeit jedweden wirksamen Pharmakons an. Auch verwies schon William Withering im Jahre 1785 bei seiner Beschreibung der positiven Aspekte des Digitalis-Einsatzes gleichzeitig auf seine Gefahren und möglichen Nebenwirkungen und beschrieb, wie die potenzielle Toxizität der Arzneidroge durch eine sorgfältige Dosisermittlung beherrscht werden kann²⁾.

Dass der Einsatz fast jedes Pharmakons – zumal wenn es systemisch eingesetzt wird – neben den erwünschten (Haupt-) Wirkungen auch i.d.R. unerwünschte (Neben-) Wirkungen hat, Nutzen und Risiko insofern immer gegeneinander abzuwägen sind, gehörte also in den damit befassten Fachkreisen schon sehr früh zum gesicherten Wissensstand. Auch entstand in der neueren Geschichte bereits im Jahre 1877 in Großbritannien eine Kommission zur Erfassung von Arzneimittelnebenwirkungen³⁾.

In der breiten Öffentlichkeit erfolgte eine entsprechende Sensibilisierung erst ab dem 20. Jahrhundert, befördert nicht zuletzt durch die bedauerlichen Fälle gehäufte schwer wiegender Arzneimittelnebenwirkungen, die so genannten „Arzneimittelskandale“, bzw. „Arzneimittelkatastrophen“ in der jüngeren Vergangenheit.

Hinzu treten weiterhin die Gefahren, die von fahrlässigem oder bewusst schädigendem Verhalten (Quacksalberei, Arzneimittelfälschungen u.ä.) ausgehen und die Unwägbarkeiten, die auf die früher oft unsichere Qualität der Ausgangsstoffe zurückzuführen waren. In Ansätzen bereits im Mittelalter, besonders aber seit sich die Herstellung von (Fertig-) Arzneimitteln von der Einzelfertigung auf Verordnung in der Apotheke in den Raum der industriellen Fertigung verlegte, gewannen diese Phänomene zunehmend größere Beachtung und es wurde versucht, durch die Einführung diverser Regelungen die Sicherheit der Patienten zu erhöhen. Zum Teil handelte es sich dabei um ein Wiederherstellen von Sicherheit, die durch den Wechsel der Arzneimittelherstellung von der Apotheke, einem bereits seit Jahrhunderten traditionell vergleichsweise stark reglementiertem Umfeld, zur pharmazeutischen Industrie verloren gegangen war. Ansatzpunkte waren dabei insbesondere die Ausbildung der die Heilberufe ausübenden Personen (z.B. die staatliche Zulassung von Ärzten), die Qualitätssicherung pharmazeutischer Ausgangsstoffe (Entstehung der Arzneibücher) und die Entwicklung von Bestimmungen für die Herstellung, Prüfung und den Vertrieb von Arzneimitteln aus Massenfertigung (siehe auch Grafik 1).

²⁾ Rawlins, M.D. Jour. Royal Collage of Physics London 1995, Nr. 29, S. 41-49

³⁾ Schmitz, R. et al., Geschichte der Pharmazie I und II, Govi, Eschborn 2005, ISBN 9783774107069

* eigentl. „Theophrastus Bombastus von Hohenheim“, 1493-1541

Der letztgenannte Themenkomplex bildet in der Gegenwart den Kern des deutschen Arzneimittelgesetzes und der Arzneimittelgesetze der meisten Staaten. Der Einfluss der Sicherheitsaspekte und insbesondere die Auswirkungen von schwer wiegenden Zwischenfällen auf die Herausbildung, Etablierung und Änderung dieser Regelungen sind zentrale Gegenstände der nachfolgenden Erörterung.

Den Hintergrund bilden dabei sowohl die sich weiterentwickelnden wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Wirkstoffen und Methodik (stoffbezogen und ablauftechnischer Art) als auch die sich über die Zeit ändernden politisch-organisatorischen Rahmenbedingungen bei Herstellung, Prüfung, Handel und Verabreichung von Medikamenten.

Auf technische Ansätze, etwa durch zentralisierte Datenerfassung oder Produktcodierung, kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen werden; ebenso wenig auf angrenzende Felder wie die Kostenproblematik im Gesundheitswesen. Die jeweiligen Punkte finden jedoch an den entsprechenden Stellen kurz Erwähnung.

Ergänzend soll noch erwähnt werden, dass neben dem Gefahrenpotenzial, das einem jedem neuen Stoff oder Verfahren innewohnt in neuerer Zeit auch die Erfahrungen mit bewusstem Medikamentenmissbrauch, z.B. zu Dopingzwecken sowie in Verbindung mit Menschenversuchen im 2. Weltkrieg, eine bedeutende Triebfeder für die Etablierung von Regelungen darstellten, darunter insbesondere solche zum direkten Schutz von Patienten⁴⁾. Diese fanden ebenfalls Aufnahme in die Arzneimittelgesetze Deutschlands und vieler anderer Staaten und erweiterten sie u.a. um Regelungen zur Ethik klinischer Prüfungen. Zusätzlich wurden die nationalen Gesetzgebungen auch durch überstaatliche Abkommen und Regelungen ergänzt und im Laufe der Zeit zunehmend harmonisiert.*

Einige Effekte des Pharmakoneinsatzes finden erst allgemeine Beachtung, wenn viele Tausende oder gar Millionen von Patienten mit ein und demselben Medikament behandelt werden. Mit dem heutigen Kenntnisstand über die (prozentual ausgedrückt) teilweise nur sehr geringe Inzidenz von Nebenwirkungen, u.a. in Abhängigkeit von erblichen Besonderheiten im Metabolismus oder bedingt durch das wenig wahrscheinliche Zusammentreffen äußerer Umstände, ist dies nicht weiter verwunderlich. Nicht zu unterschätzen ist andererseits auch das zunehmende Verständnis der pharmakologischen Zusammenhänge, insbesondere auf molekularer Basis. In den letzten Jahrzehnten kamen durch die Entschlüsselung der humanen DNA-Sequenz neue Einsichten über die genetischen Dispositionen hinzu. Im Zuge der für die Zukunft zu erwartenden zunehmenden Bedeutungszuordnung des DNA-Codes und des wachsenden Verständnisses weiterer komplexer genetischer und epigenetischer Mechanismen ist hier sehr wahrscheinlich auch mit neuen Erkenntnissen zu Wirkung, Neben- und Wechselwirkung von Arzneimitteln zu rechnen.

⁴⁾ Buchberger, D. und Metner, J. Versuchstier Mensch?, Pmi, Frankfurt/M. 2005, ISBN 9783897860353

* z.B. die Regelungen zur guten klinischen Praxis (GCP) der EU und die „Deklaration von Helsinki“ von 1964 (sowie deren Weiterentwicklung) zur Ethik in der medizinischen Forschung

Aufgrund der gesammelten Erkenntnisse, zusammen mit dem zunehmend dringlicher werdenden Schutz der Bevölkerung vor Arzneimittelfälschungen und Scharlatanerie kam es schließlich zur Etablierung gesetzlicher Regelung im Bereich von Herstellung, Prüfung und Vertrieb von Arzneimitteln.

Nach entsprechenden, in der Regel lokalen, historischen Vorläufern finden sich hierzu in der Neuzeit erste konkrete Ansätze, zunächst in den USA* (siehe Kapitel 3).

Seit den 60er bzw. 70er Jahren des letzten Jahrhunderts ist es in praktisch allen entwickelten Staaten notwendig, vor der Markteinführung eines Präparates seine Verkehrsfähigkeit staatlicherseits genehmigen zu lassen.

Heutzutage erfolgt dabei in aller Regel eine Prüfung der vom Unternehmer vorzulegenden Unterlagen anhand der Kriterien von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit. Wo die prüfende Behörde die Notwendigkeit dazu sieht, nimmt sie auch Qualitätsprüfungen im eigenen Labor, oder Inspektionen der Unternehmen vor Ort vor bzw. lässt solche in Ihrem Auftrag von dritter Seite ausführen.

Dass die Entwicklung indessen noch nicht an ihrem Ende angelangt ist und auch im Arzneimittelbereich zahlreiche Einflüsse von außen wirksam werden, zeigen gerade in jüngster Zeit die im Zuge der Globalisierung der Wirtschaft wieder zunehmend auftretenden Arzneimittelfälschungen und die Forderung nach einer stärker individualisierten Arzneimitteltherapie im Zusammenhang mit neuen Erkenntnissen der Biologie der genetischen Variabilität des Menschen.

Aufgrund des oben zu Haupt- und Nebenwirkungen Angeführten und aufgrund der naturgemäßen Begrenztheit von (Forschungs-) Ressourcen bei allen am Prozess der Entwicklung, Herstellung und Überwachung von Medikamenten Beteiligten bleiben die grundsätzlichen Einsatzmöglichkeiten und die Kenntnisse über jedwedes Arzneimittel beschränkt. Eine absolute Sicherheit beim Einsatz von Medikamenten kann es daher nie geben. Ziel kann und muss es aber sein, das von Arzneimitteln (insbesondere natürlich für Patienten) naturgemäß ausgehende Risiko zu minimieren.

Der Umfang der Problematik ist dabei nicht zu unterschätzen, wenn auch die Angaben zur Inzidenz in der Literatur je nach betrachteter Population und Klassifizierung der Nebenwirkungen stark schwanken. Im Allgemeinen kann von Werten zwischen 3 und 12 % der Behandelten ausgegangen werden, wobei i.d.R. ein Viertel bis ein Drittel als ernst (serious) eingestuft werden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören neurologische Erscheinungen wie verstärkte Müdigkeit, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen sowie gastro-intestinale Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall. Bei retrospektiver Betrachtung erscheinen sie in der Größenordnung von jeweils einem Drittel aller Fälle als vorhersehbar und/oder verhinderbar**. Weitere Angaben zur Epidemiologie der Arzneimittelnebenwirkungen finden sich z.B. in „Adverse Drug Reactions“ von Anne Lee⁵⁾.

⁵⁾ Lee, A., Adverse Drug Reactions 2nd. Ed, Pharmaceutical Press, London 2006, ISBN 0853696012

* Food and Drugs Act, 30.06.1906, 1938 wesentlich erweiterte Neufassung als „The Federal Food, Drug, and Cosmetic (FDC) Act“, in der Folgezeit erfolgten zahlreiche Ergänzungen durch weitere Einzelgesetze (Zusammenfassung im „Code of Federal Regulations - CFR“)

** Dt. Wikipedia (<http://de.wikipedia.org/wiki/Nebenwirkung>, letzte Seitenaktualisierung: 17.04.2008)

Ziel der vorliegenden Untersuchung soll es auch sein, zu klären, ob die staatlichen Regulierungen, insbes. Rechtssetzung und Verwaltungsvorschriften, sowie die staatlichen Institutionen dazu ausreichen und ob ihre weitere Entwicklung geeignet erscheint, den diesbezüglichen Erfordernissen auch weiterhin zu genügen.

2. Material und Methodik

Neben Standardwerken der Pharmazie und sich mit Teilaspekten beschäftigenden Monographien wurden auch Festschriften, Schulungsmaterialien und Vortragsammlungen sowie Zeitschriftenartikel aus der Fach-, wie auch der Laienpresse und zahlreiche Artikel aus dem Internet ausgewertet, weiterhin mir zugängliche interne Unterlagen der Pharmaverbände BAH, BPI und VFA. Die Ausführungen zum Contergan-Fall in Abschnitt 4.3 fußen in Teilen auf einer Publikation von Frau Dr. Beate Kirk⁶⁾, ergänzt um kritische Stimmen und um die neuesten Entwicklungen⁷⁾. Die hier vorliegende Arbeit betrachtet den Sachverhalt allerdings auf einer breiteren Darstellungsebene, bei der Beispielschilderungen einerseits erweitert, andererseits aber nicht gleichermaßen vertieft werden, da ihr Hauptanliegen nicht die exemplarische Schilderung eines Falles in der Pharmaziegeschichte, sondern der Überblick und die Einordnung und Bewertung der Entwicklung regulatorischer Bestimmungen für Arzneimittel ist. Einen weiteren Faktor – insbesondere bei der Darstellung und Bewertung der Fakten stellten – teilweise vorstrukturierte* - Gespräche mit Fachleuten und Zeitzeugen aus Behörden, Verbänden und sonstigen Interessengruppen dar. Die vorgenommenen Literaturrecherchen und die Auswertung der Internetseiten der damit im Zusammenhang stehenden Institutionen, Verbände und Unternehmen wurden zum Teil entlang der Gesprächsinhalte und als deren Ergänzung ausgeführt. Nach der initialen Formulierung einer Fragestellung (Einfluss von sog. Arzneimittelskandalen auf das Zulassungswesen für Humanarzneimittel und Deutschland) und der ersten Austestung von Ausgangshypothesen, zeigte sich, dass die Fragestellung insbesondere hinsichtlich der zu behandelnden regulatorischen Ebenen weiter gefasst werden musste. Das hatte zur Folge, dass Fallbeispiele und Sachfragen auszuwählen waren, anhand derer die regulatorischen Konsequenzen und aktuelle Entwicklungen aufgezeigt werden können.

Da für eine derartige Auswahl kein allgemein gültiger Maßstab existiert, musste sie letztlich subjektiv bleiben, sollte aber möglichst markante Beispiele aus unterschiedlichen Zeitperioden und aus unterschiedlichen Themenfeldern umfassen, um möglichst gut Unterschiede und Gemeinsamkeiten sowie ggf. vollzogene Entwicklungen beleuchten zu können.

⁶⁾ Kirk, B., Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe?, WVG, Stuttgart 1999, ISBN 3804716814

⁷⁾ Zichner, L. et al. (Hrsg.), Die Contergankatastrophe, Eine Bilanz nach 40 Jahren, Springer, Darmstadt 2005, ISBN 978-3-7985-1479-9

* Im Voraus versandte Gesprächsgliederungen mit den Hauptaspekten des geplanten Gespräches und den Hauptfragestellungen

3. Die Herausbildung des regulatorischen Instrumentariums für Arzneimittel

Kaum ein anderes Wirtschaftsgut unterliegt einem so hohen Maß an Regulierung wie Arzneimittel, zumal wenn sie für den Einsatz beim Menschen bestimmt sind. Dabei ist zu beobachten, dass die Regulierungsdichte grundsätzlich dann höher erscheint, wenn die betroffenen Güter in unmittelbarem Bezug zum Menschen stehen; ihre Anwendung große Tragweite – für den einzelnen, wie für eine größere Gruppe von Personen - erlangen kann und die Güter oder deren Gebrauch mit einem hohen Wissensstand verbunden sind. Man vergleiche hierzu z.B. entsprechende Regelungen für Lebensmittel und Kosmetika, aber auch für (Massen)-Transportmittel, Waffen, oder kerntechnische Einrichtungen.

3.1. Die Entwicklung bis 1945 im Überblick

Als wesentliche treibende Kraft hinter der Entstehung der diversen Regulierungen für Arzneimittel darf im Sinne der Eingangshypothese dieser Arbeit der Sicherheitsaspekt, also die Abwendung von unmittelbaren und mittelbaren Gefahren vom Anwender (dem Patienten) angesehen werden*. In der Gegenwart steht dabei die Diskussion um Regelungen im Mittelpunkt, die die Setzung und Verbesserung von Standards für die Herstellung qualitativ hochwertiger Arzneimittel und deren sicherer Anwendung sowie eine Verbesserung der Überwachung zum Ziel haben. Bezüglich der Herstellung und Anwendung zeigt sich erwartungsgemäß ein enger Bezug zum jeweiligen gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnisstand, insbesondere natürlich in den medizinischen Disziplinen und der Pharmazie mit allen angrenzenden Gebieten**. Abgesehen von bewusstem (fahrlässigem oder kriminell) Handeln ist das Vorkommen von schwer wiegenden Arzneimittelnebenwirkungen (die so genannten „Arzneimittelskandale“, siehe weiter unten) trotz bereits bestehender und auch überwachter Regulierungen anders nicht zu verstehen. Aus dem gleichen Grund verändern sich Anwendungsgebiete und Dosierungen und zahlreiche weitere Parameter in der Zeit, ohne dass sich das Patientenkollektiv maßgeblich verändert. Bei der Entwicklung von Arzneimitteln können also Stoffneuentwicklungen (Stoffinnovationen) der Entwicklung von Arzneimitteln aufgrund neu gewonnener Erkenntnisse in deren Anwendung (z. B. das neue Indikationsgebiet der benignen Prostatahyperplasie bei der Gruppe der Alpha1-Rezeptorenantagonisten, sog. „Alphablocker“, die zunächst nur zur Behandlung des Bluthochdrucks eingesetzt wurden) gegenüber gestellt werden. Betrachtet man den historischen Werdegang (z.B. die Fassungen der Entwürfe und die zugehörigen Begründungen) der einschlägigen Gesetzgebung und begleitender Vorschriften wie Verordnungen, Ausführungsbestimmungen etc. so zeigt sich weiterhin, dass bereits zu Beginn der diesbezüglichen Aktivitäten der Schutz der Patienten vor fahrlässiger, oder

* So findet sich z.B. in einem Beitrag von B.L. Strom im Werk „Pharmacoepidemiology“⁽⁸⁾ auf Seite 3 das Postulat, dass jegliche Arzneimittelgesetzgebung letztlich eine politische Reaktion auf Sicherheitsprobleme mit den Präparaten gewesen sei.

** Unter „Arzneimittelsicherheit“ wird im Sinne der vorliegenden Betrachtung die Minimierung der direkt vom Arzneimittel ausgehenden potenziellen Gefährdungen (insbes. Neben- und Wechselwirkungen) verstanden. Sie wird an mehreren Stellen in Bezug gesetzt zur Anwendungssicherheit und der Patientensicherheit allgemein.

⁸⁾ Strom, B.L., Pharmacoepidemiology, 2. Ed., J. Wiley, Chichester 1994, ISBN 9780471940586

absichtlicher Schädigung oft eine zumindest gleichberechtigt treibende Kraft, neben dem Schutz vor Schädigung aufgrund von Unkenntnis, gewesen ist.

Die historische Entwicklung der Regelungen für Arzneimittel ist eingebettet in die Geschichte der Heilkunde einer- und der Herausbildung geordneter Regierungsstrukturen andererseits.

Nachdem sich die mit der Heilkunde befassten Personen aus den kultisch-magischen Anfängen herausgelöst hatten, fand im Zuge zunehmend arbeitsteiliger werdender Gesellschaften ein Prozess der Differenzierung zwischen Herstellung von Arzneimitteln (-> Apotheker) und der Anwendung dieser Mittel (-> Ärzte) statt. Treibende Kraft dieser Aufteilung war dabei u.a. die zunehmend komplexer werdende Herstellungsweise der Arzneien (z.B. Destillation und chemische Synthese).

Der selbständige Apothekerberuf entwickelte sich in den arabischen Ländern seit dem 07. Jahrhundert aus dem Kreis der Gewürzhändler und kann dort ab ca. dem 09. Jahrhundert als etabliert betrachtet werden⁹⁾. In Europa entstanden die ersten Apotheken, ausgehend von Italien und zumindest teilweise unter dem Eindruck des arabischen Vorbildes, im 12. und 13. Jahrhundert*. Auch hier waren die ersten Apotheker zunächst vielfach – fliegende – Händler von Gewürzen und Heilpflanzen¹⁰⁾.

Im weiteren Geschichtsverlauf waren es sodann einerseits die Klöster und andererseits die sich herausbildenden Universitäten, in denen entsprechendes Wissen gesammelt und tradiert wurde.

Durch das viele Jahrhunderte bestehende Herstellungsmonopol der Apotheken waren Regelungen zu Arzneimitteln über lange Zeit hinweg in die Regelungen über das Apothekenwesen eingebettet³⁾. Erste Festlegungen zu diesem Themenbereich gab es bereits in der Antike. Ab dem 14. Jahrhundert kam es dann im Mittelalter und in der Renaissance, zunächst in den Städten, zu einer Reihe von (Apotheken-) Ordnungen zur Regelung und Überwachung von Herstellung und Verkehr mit Arzneimitteln. So datiert die älteste bekannte Apothekerordnung in Deutschland aus Nürnberg aus dem Jahre 1350. Eine kurze Verordnung findet sich auch in den Ratsbüchern der Stadt Konstanz aus dem Jahre 1387. Erwähnenswert sind des Weiteren die Statuten Karls IV bezüglich „Kunstärzten, Wundärzten und Apothekern“ von 1351 („Breslauer Handschrift“)¹¹⁾. Bemerkenswert ist dabei, dass in dieser und zahlreichen anderen frühen Verordnungen großer Wert auf die Preise gelegt wird, die ein Apotheker verlangen kann bzw. muss.

⁹⁾ Wikipedia-Artikel „Apotheker“ (<http://de.wikipedia.org/wiki/Apotheke>), 28.10.2007

¹⁰⁾ Berendes, Das Apothekenwesen. Seine Entstehung und geschichtlichen Entwicklung bis zum XX. Jahrhundert. Stuttgart 1907

³⁾ Schmitz, R. et al., Geschichte der Pharmazie I und II, Govi, Eschborn 2005, ISBN 9783774107069

¹¹⁾ 7b DIREKT, Apothekenservice, 2008

* Gesetzeswerk des „Liber Augustalis“ (=“Constitutiones regni utriusque Siciliae“) von Kaiser Friedrich II für das Königreich beider Sizilien mit einem als „Edikt von Salerno“ bekannt gewordenen Nachtrag von 1241, das den Berufstand des Apothekers von dem des Arztes abgrenzt, die Genehmigungspflicht für Apotheken einführt und sonstige Regelungen bzgl. Qualität, Preis und Abgabe von Arzneimitteln festlegt.

Als Vorläufer kann möglicherweise die um 1170 entstandene Apothekenordnung für Arles in (Südfrankreich) angesehen werden¹¹⁾.

Damit sollte wohl zum einen in der vergleichsweise statischen mittelalterlichen Gesellschaft der Lebensunterhalt der Apotheker gesichert, zum anderen aber auch Wucherpreisen, die Arzneimittel einem Großteil der Bevölkerung entzogen hätten, entgegengewirkt werden.

Es waren hier also oftmals weniger Sicherheitsüberlegungen als vornehmlich standes- und ordnungspolitische Gründe, die zur Erstellung solcher Regelungen führten³⁾. Ebenso fällt auf, dass die Einführung vieler Regelungen auf diesem Gebiet zeitlich mit den großen Seuchenzügen des Mittelalters, allen voran die Pest, korreliert. Deren Hauptanliegen waren dabei allerdings vorrangig Vorschriften, die auf erste Hygiene- und Quarantänemaßnahmen abzielten, die als Abwehrmaßnahmen gegen die Seuchenausbreitung anzusehen sind²⁾. Viele der oft so genannten „Medizinalordnungen“ gingen auch auf Qualitätsaspekte bei der Herstellung der Arzneimittel und der Umsetzung der ärztlichen Anordnungen ein²⁾. So enthält eine Urkunde aus dem Jahre 1474 den Erlass des Kurfürsten Ernst und des Herzogs Albrecht an den Rat von Leipzig, er solle die Apotheker schärfer kontrollieren und in Köln wurde am 04.06.1478 eine Verordnung erlassen, die eine zweimalige Visitation der Apotheken durch Abgeordnete des Rats und der Fakultät vorsah. Es wurde gleichfalls ein „Apothekereid“ vorgeschrieben und eine Prüfung an der Universität als Voraussetzung für die Ausübung des Apothekerberufs festgeschrieben. Andere Medizinalordnungen erhielten weitere Einzelvorschriften. So ordnete die Liegnitzer Ordnung (Schlesien) von 1568 an, dass alle Arzneistoffe genau zu bezeichnen seien und den „normalen“ Handeltreibenden wurde verboten, „solche Sachen zu führen, die in die Apotheke gehören“. Die Wormser Ordnung aus dem Jahre 1582 traf detaillierte Festlegungen zur Ausbildung von Apothekern und Apothekengehilfen. Demnach gab es bereits im Mittelalter und in der beginnenden Neuzeit recht komplexe Vorschriften für das Apothekerwesen und damit für die Herstellung von Arzneimitteln. Der Kleinräumigkeit damaliger Herrschaftsverhältnisse (zumal in Deutschland) entsprechend, waren diese Ordnungen in aller Regel aber nur für eine einzelne Stadt oder den Herrschaftsbereich eines lokalen Herrschers gültig.

In der Neuzeit wurden mit dem ausgehenden 17. Jahrhundert, als es bereits in über 220 Städten und mittlerweile teilweise auch auf Landesebene entsprechende Regelungen gab*, die ersten verbindlichen Arzneibücher erstellt (z.B. das „Dispensatorium Brandenburgicum“ von 1698). Im 18. Jahrhundert setzte sich diese Entwicklung fort und führte zu einer stärkeren Vereinheitlichung und größeren Flächendeckung der Vorschriften. Dabei wurden vereinzelt bereits Gesichtspunkte aufgegriffen, die sich erst über 200 Jahre später in der Gesundheitspolitik wiederfanden, so z.B. die Forderung der Preußischen General-Medizinalordnung für Schlesien und Glatz von 1744, die verlangte, dass neue Arzneimittel nur „zugelassen“ werden dürfen, wenn sie besser wirkten, als die bisher bekannten und qualifizierte medizinische Gutachter dies bestätigten.

³⁾ Schmitz, R. et al., Geschichte der Pharmazie, Band I, u.a. S. 524, Govi, Eschborn 2005, ISBN 9783774107069

* z.B. die Medizinalordnung des Erzbischofs Schweikhard von Mainz oder die Ordnung von 1607 in Sachsen-Coburg

In der Medizinalordnung für Lippe-Detmold aus dem Jahre 1789 findet sich schließlich zum ersten Mal der Begriff der „schädigenden Nebenwirkung“¹¹⁾.

Mit der Herausbildung der Industrialisierung und neuer wissenschaftlich-technischer Erkenntnisse (z.B. die Harnstoffsynthese durch Wöhler) zu Beginn des 19. Jahrhunderts kam es zunächst zur Herstellung der Grundstoffe, später dann auch von Fertigarzneimitteln im Großmaßstab außerhalb der Apotheken. Diese Arzneimittelherstellung, z.T. in so genannten „Waschküchenlabors“, unterlag zunächst – im Gegensatz zu den Apotheken – keinerlei Regelung, was in der Folge bald zu ersten Problemen führte. Da weder die Qualität der Arzneimittel, bzw. der verwendeten Ausgangsstoffe einer Regelung unterlag noch eine Pflicht zur Deklaration der Inhaltsstoffe bestand, stellten die so hergestellten ersten Fertigarzneimittel für den Patienten ein nicht unerhebliches Risiko dar, insbesondere dann, wenn sie ohne ärztliche Verordnung erworben* und im Rahmen einer Selbstbehandlung eingesetzt wurden. Aufgrund von durch solche Präparate verursachten Schädigungen und unter Druck der sich benachteiligt fühlenden, weil reglementierten, Apothekerschaft kam es schließlich zu ersten staatlichen Regelungen auf diesem Gebiet. So wurde in den USA im Jahre 1848 der „Import Drug Act“ und 1906 der „Food and Drugs Act“ erlassen. Letzterer regelte in seiner ersten Fassung den Handel mit falsch bzw. unzureichend deklarierten und gefälschten Lebens- und Arzneimitteln zwischen den Bundesstaaten der USA. In den nachfolgenden Jahren wurde das Gesetz dann durch eine Reihe von Zusätzen erweitert** bis es im Jahre 1938 zu einer wesentlich erweiterten Neufassung kam. Neben der Erfordernis, das ergänzte Gesetzeswerk in neue, besser handhabbare Form zu bringen, erfolgte diese Neufassung in seiner Endphase auch unter dem Eindruck der sog. „Sulfonamid-Katastrophe“ (siehe Abschnitt 4.5). Allerdings ist dabei zu beachten, dass der ursprüngliche Vorschlag einer Neufassung des alten Gesetzes von 1906 von der FDA (in dieser Form seit 1930 existent) bereits im Jahre 1933 erfolgte***. Damit stellt der Vorgang eine gewisse Analogie zu der Gesetzgebung in Deutschland (BRD) im Anfang der 60er Jahre dar, die am Ende des Gesetzgebungsprozesses auch von den Vorgängen um Thalidomid (Contergan, siehe Abschnitt 4.1) befördert wurde, wobei die Anlässe und Beweggründe aber deutlich weiter zurückreichen (siehe auch den nachfolgenden Text und Abschnitt 4.1). Ähnlich verlief die allgemeine Entwicklung in Europa, wo z.B. in Deutschland im Jahre 1901**** und in Großbritannien bereits im Jahre 1868***** erste Regelungen für (Human-)Arzneimittel erlassen wurden.

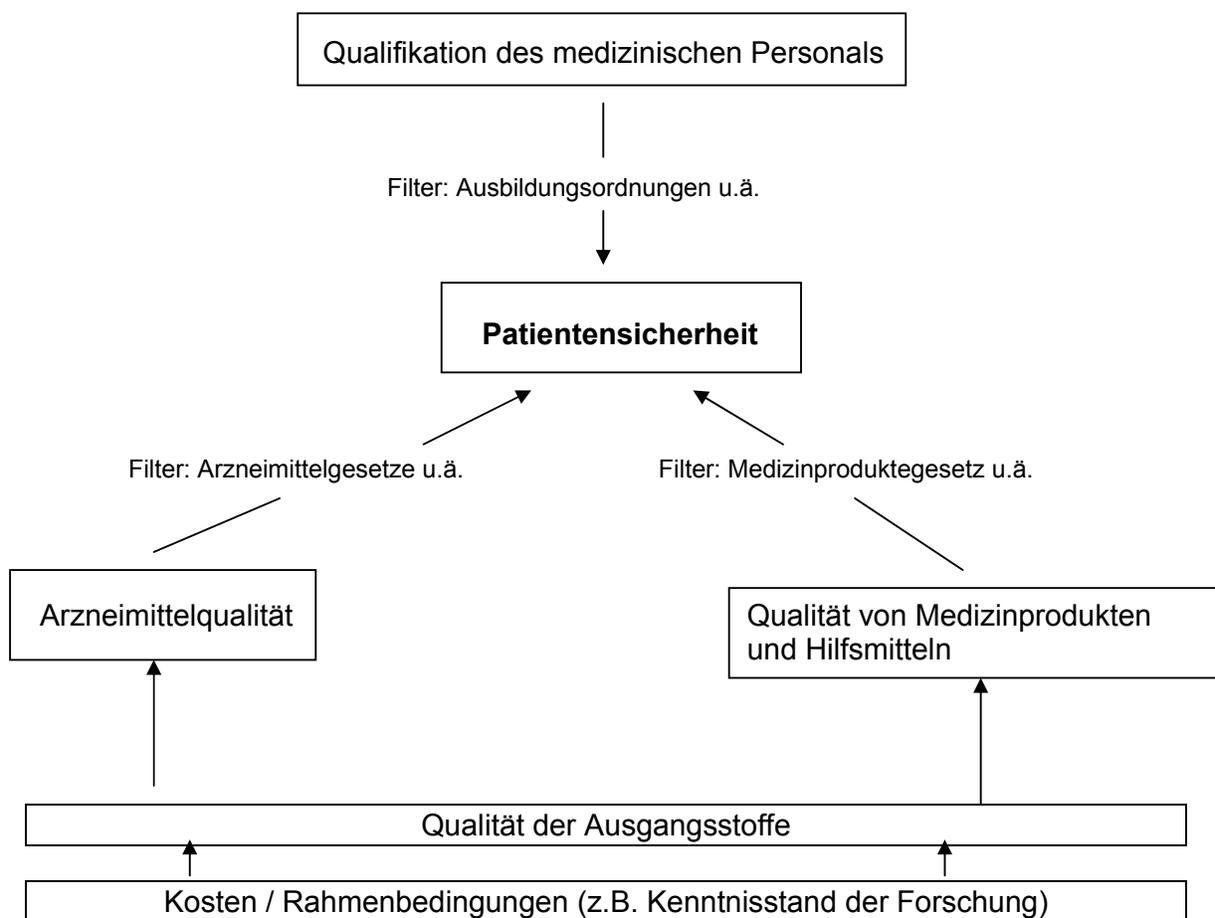
¹¹⁾ 7b DIREKT, Apothekenservice, 2008, S. 84

- * Auch der Handel mit derartigen Präparaten unterlag zunächst keinerlei Beschränkungen,
- ** so z.B. im Jahre 1912 das Verbot unzutreffender Heilversprechen und 1914 Regelungen zum Umgang mit Narkotika – zur Historie der FDA siehe den Internetauftritt der FDA <http://www.fda.gov/default.htm>
- *** Obwohl hier die präklinische Testung von Arzneimitteln vor Marktzulassung und die Verpflichtung zur Sammlung klinischer Daten verbindlich festgeschrieben wurden, war ein Wirksamkeitsnachweis noch nicht gefordert.
- **** kaiserliche Verordnung betreffend den Verkehr mit Heilmitteln vom 22.10.1901 mit Festlegungen zum freien Vertrieb bestimmter Arzneimittel außerhalb von Apotheken
- ***** Pharmacy Act

Die britischen Regelungen erlangten in der Folge auch Bedeutung für die anderen Staaten des British Empire bzw. des Commonwealth. Schon relativ früh kamen weitere Aspekte wie die haftungsrechtliche Absicherung der Heilberufler durch gesicherte Standards und (finanz-)politische Aspekte (Entwicklung der Sozialversicherungssysteme) hinzu *.

Parallel entstanden – mit unterschiedlicher Zeitversetzung – andere Vorschriften, die, unabhängig vom Arzneimittel oder doch nur in mittelbarem Zusammenhang damit stehend, den Schutz der Patienten zum Ziel hatten. Die wichtigsten Bereiche in diesem Zusammenhang sind in der nachfolgenden Grafik dargestellt.

Grafik 1, Gefährdungsaspekte für die Patientensicherheit



* Parallel dazu kam es in USA und Europa auch zu einer zunehmenden staatlichen Regulierung der Heilmittelwerbung (zunächst im Humanbereich), zunächst auf der Ebene lokaler Verordnungen. In Deutschland erfolgte auf Grundlage eines Rahmengesetzes zur Werbung vom 12.09.1933 (RGBl. I S. 625) eine erste national einheitliche Regulierung durch die 17. Bekanntmachung des Werberates (Heilmittel-Bekanntmachung) vom 05.05.1936, die dann am 11.07.1941 nochmals neu gefasst und erweitert wurde (Reichsanzeiger vom 25.07.1941).

Gesonderte Erwähnung verdient an dieser Stelle die Entwicklung kontrollierter klinischer Studien vor Zulassung eines neuen Präparats⁴⁾.

Im Sinne dieser Erörterung nehmen derartige Studien eine Doppelfunktion ein. Zum einen ist ihre systematische Einführung (weniger ihre konkrete Ausgestaltung) u.a. auch auf schwer wiegende Zwischenfälle mit Arzneimitteln (z.B. Contergan) zurückzuführen und dementsprechend ihr Vorhandensein in der Gegenwart einer der Schutzmechanismen gegen derartige Zwischenfälle nach Markteinführung neuer Medikamente. Zum anderen hat sich die Durchführung der Studien unter dem Eindruck entsprechender schwer wiegender Vorkommnisse* selbst mehrfach geändert. Bei ihrer Durchführung stellt sich eine Reihe grundlegender ethischer Fragen hinsichtlich der Rechtfertigung solcher Prüfungen angesichts der mit Ihnen unvermeidbar verbundenen Risiken.

Neben einigen eher anekdotenhaften Ansätzen in der vorindustriellen Zeit** gab es erste frühe derartige Studien, etwa diejenige des schottischen Chirurgen und Schiffsarztes der britischen Marine James Lind (1716-1794), der eine Studie zur Behandlung der bei Schiffsbesatzungen dieser Zeit gefürchteten Skorbut-Erkrankung durchführte⁴⁾***. Als Begründer der klassischen klinischen Studie mit Einsicht in die grundsätzliche Erfordernis solcher vergleichender Untersuchungen und dem systematischen Einsatz wissenschaftlicher Methodik gilt indessen der französische Physiologe Claude Bernard (1813-1878).

Weitere Meilensteine waren sodann die Einführung der statistischen Auswertung, des cross-over-designs, der Verwendung von Placebos, die Randomisierung von Studienteilnehmern und schließlich das Design der doppelt verblindeten Studie. Wesentlich zur Etablierung der klinischen Prüfungen als Standard vor Zulassung eines neuen Medikamentes haben die Vorfälle um Diethylenglykol in den USA im Jahre 1937 und die Thalidomid-Tragödie in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts (siehe Abschnitte 4.1 und 4.5) beigetragen.

Es wäre indessen verfehlt, die Etablierung von klinischen Prüfungen mit erhöhter Ethik in der medizinischen Forschung gleich zu setzen bzw. ihr Entstehen hauptsächlich aus dieser Richtung zu verstehen.

So war es zunächst durchaus üblich, dass als Probanden und Patienten Kinder,

⁴⁾ Buchberger, D. und Metner, J. Versuchstier Mensch?, Pmi, Frankfurt/M. 2005, ISBN 9783897860353

* Das jüngste diesbezügliche Ereignis sind die Vorgänge um den Antikörper TGN 1412, siehe Abschnitt 4.4

** So z.B. die häufig zitierte, von König Gustav II von Schweden im ausgehenden 18. Jahrhundert angeordnete, vergleichende „Studie“ über die „Giftigkeit“ von Tee und Kaffee an zwei verurteilten Mördern. Studienende und Basis des Erkenntnisgewinns sollte hierbei der Tod der Probanden sein. Indessen starben sowohl die beobachtenden Ärzte als auch der König früher. Außerdem waren sowohl die Probandenzahl als auch das gewählte Studienende und die Rahmenbedingungen ungeeignet, ein aussagekräftiges Resultat zu erhalten (es ist nicht überliefert, welcher der beiden Probanden länger gelebt hat).

*** Er wählte zwölf Seeleute mit typischen Symptomen aus, die er in sechs Behandlungsgruppen zu je zwei Patienten einteilte, die unterschiedliche Diäten erhielten. Ebenso führte er eine Kontrollgruppe mit sich.

Im Ergebnis wurden allein die mit einer „Zitrus-Diät“ behandelten Seeleute wieder dienstfähig. Dennoch hielt Lind bis zu seinem Tod an seinem unzutreffenden Verständnis von Skorbut als Verdauungsstörung fest und es dauerte noch 42 Jahre, bis die Verabreichung von Zitrusfrüchten in der britischen Marine offiziell zur Skorbutvorbeugung eingesetzt wurde

geistig behinderte Menschen, Prostituierte und Sträflinge eingesetzt wurden*), also Personen, die keine freie Verfügungsgewalt über sich selbst hatten oder aufgrund ihrer gesellschaftlichen Situation leicht zu rekrutieren waren. Zudem wurde diesen Personenkreisen auch ein geringerer Wert als anderen Menschen zugemessen. Schließlich sei auf die in großem Umfang durchgeführten und mit angeblicher Minderwertigkeit von Menschengruppen „legitimierten“ „Menschenversuche“ der Nationalsozialisten in Deutschland und der imperialistischen Regierung Japans in den 30er und 40er Jahren des 20. Jahrhunderts hingewiesen, über deren Grausamkeit und menschenverachtenden Charakter heutzutage breitetes Einvernehmen besteht und die – wie bereits erwähnt - mit Triebfeder für internationale Ethikstandards in der Humanmedizin waren⁴⁾.

Mittlerweile sind die Rechte von Probanden und Patienten in klinischen Prüfungen in den meisten Staaten durch eine Vielzahl von zu berücksichtigenden Regelungen geschützt. Die nachfolgende Grafik 2 gibt einen Eindruck von den derzeit in Deutschland anzuwendenden staatlichen Regelungen und Normen.

Abgesehen von einigen zumeist nur lokal geltenden frühen Vorschriften kann in Deutschland die kaiserliche Verordnung von 1901 (siehe unten) als erster Vorläufer der späteren gesetzlichen Regelungen in Ost- und Westdeutschland angesehen werden⁶⁾. Im Jahre 1872 wurde die erste Ausgabe des Deutschen Arzneibuches herausgegeben und 1876 wurde das dem Reichsgesundheitsministerium unterstehende Reichsgesundheitsamt gegründet. Diesem wurde 1900 als beratendes Organ der „Reichsgesundheitsrat“* beigeordnet¹¹⁾. In dessen Vorfeld wandte sich im Jahre 1876 der deutsche Apothekerverein mit einer Eingabe an den Bundesrat und trat für eine Einschränkung der Gewerbefreiheit auf dem Gebiet der industriellen Arzneimittelherstellung ein, die durch die Verfassung des 2. Deutschen Reiches für das gesamte damalige Reichsgebiet eingeführt worden war. Dadurch hatte sich folgende befremdlich anmutende Situation ergeben: Während die Arzneimittelherstellung innerhalb der Apotheken durch eine Vielzahl von Vorschriften, insbesondere durch die Herstellungsvorschriften der Pharmakopöen, geregelt war, unterlag die Arzneimittelproduktion außerhalb der Apotheken keinerlei Beschränkungen. Beginnend mit der kaiserlichen Verordnung vom 22.10.1901 wurden jedoch Regelungen hinsichtlich des Verkehrs mit Arzneimitteln erlassen¹²⁾. Die Kaiserliche Verordnung von 1901 führte in drei Verzeichnissen diejenigen Stoffe und Arzneiformen auf, die außerhalb der Apotheken nicht verkauft werden durften. Da der Staat jedoch keinerlei weitere Reglementierungen für den Bereich der Arzneimittelherstellung erließ, kam es weiterhin zu Missständen auf dem Arzneimittelmarkt. Personen, die mitunter keine pharmazeutische Vorbildung besaßen, stellten in so genannten „Waschküchenlabors“ Fertigarzneimittel her, die sie ohne Deklaration der Zusammensetzung als hochwirksame Geheimmittel bzw.

⁴⁾ Buchberger, D. und Metner, J. Versuchstier Mensch?, Pmi, Frankfurt/M. 2005, ISBN 9783897860353

⁶⁾ Kirk, B., Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe?, WVG, Stuttgart 1999, ISBN 3804716814

¹¹⁾ 7b DIREKT, Apothekenservice, 2008

¹²⁾ Müller-Jahncke, W.-D., Arzneimittelgeschichte, WVG, Stuttgart 2005, ISBN 9783804721135

* u.a. thematisiert von Heike Wachenhausen und Claus Burghardt im Seminar über „Investigator Initiated Trials“ am 30.01.2007 in Bonn

sogar als Universalheilmittel anpriesen. Da – im Gegensatz dazu - die Apotheker für die von ihnen in den Verkehr gebrachten Arzneimittel verantwortlich waren, forderten sie bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts, dass der Staat die industriellen Herstellungsbetriebe analog den für die Apotheken geltenden Regelungen überwachen solle.

Entsprechende Forderungen wurden auch vonseiten der Ärzteschaft erhoben, die in dem Umstand kaum vorhandener Regelungen zur Zulassung und zur Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln eine Gefahr für ihre Patienten sahen.

Im Jahre 1911 kam es daher zu einer Initiative des damaligen „Kongresses für Innere Medizin“, die dazu führte, dass der Ausschuss des Kongresses für Innere Medizin eine Kommission ernannte, die aus drei Klinikern und zwei Pharmakologen bestand. Diese als „Arzneimittelkommission des Deutschen Kongresses für Innere Medizin“ bezeichnete Arbeitsgruppe kann als Vorläufer der heutigen „Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft“ gelten.

1912 wurde dann als erstes Ergebnis der Arbeit der neuen Kommission die „1. Arzneimittelliste des Deutschen Kongresses für Innere Medizin“ veröffentlicht. Wenig erstaunlich war die überwiegend ablehnende Haltung der chemisch-pharmazeutischen Industrie, die das Papier u.a. für geeignet sah, das „allgemeine Wohl“¹³⁾ zu schädigen. Die Vermutung liegt indessen nahe, dass es hierbei auch und vor allem um die wirtschaftlichen Interessen der Unternehmen ging, die sich auch in der Folge immer wieder gegen Versuche - vonseiten des Staates oder von Fachvereinigungen – gewandt haben, ihre (faktische) wirtschaftliche Handlungsfreiheit bei Arzneimitteln eingeschränkt zu sehen. Überrascht gaben sich die Kommissionsmitglieder indessen ob der negativen Reaktionen auch von Fachzeitschriften und Meinungsführern. Inwieweit diese durch wirtschaftliche Verflechtungen mit der Industrie bedingt waren, wie vermutet wurde, kann allerdings letztlich nicht zweifelsfrei belegt werden.

Im weiteren Zeitverlauf wurde die Arbeit dann durch den ersten Weltkrieg und die Nachkriegszeit unterbrochen. Im Jahre 1923 konstituierte sich eine „Gemeinsame Arzneimittelkommission der Ärzte und Krankenkassen“ die zwei Kliniker, einen „AOL-Vertrauensarzt“ und einen Apotheker beauftragte, in Kooperation mit den weiteren Mitgliedern der Kommission, der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, den ärztlichen Standesvertretungen, dem mittlerweile etablierten Reichsgesundheitsamt und der medizinischen Fachpresse „ein für den praktischen Arzt und namentlich für den Kassenarzt brauchbares Arzneiverordnungsbuch zu schaffen“¹³⁾.

Die erste Auflage der bis heute fortbestehenden „Arzneiverordnungen“ erschien dann im Jahre 1925. Die aufzunehmenden Arzneimittel sollten dabei in den Instituten und Kliniken der Kommissionsmitglieder materiell geprüft werden.

Gleichwohl verstand und verstehen sich diese Auflistungen stets nur als Empfehlungen an den Arzt, nicht als Eingriff in seine Therapiefreiheit. Erst in neuerer Zeit geriet diese Therapiefreiheit aus Gründen der Finanzierbarkeit faktisch unter stärkeren Druck*.

¹³⁾ Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft, Eckdaten der historischen Entwicklung“ (<http://www.akdae.de/05/35Historische„Eckdaten.html>)

* Siehe die allgemeine politische Diskussion um die Kostenerstattung von Medikamenten in Zusammenhang mit den Bestrebungen zur Einführung von Negativ- und Positivlisten und die Etablierung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IGWiQ) im Juni 2004.

Nach der Unterbrechung der Kommissionstätigkeit im Zweiten Weltkrieg erfolgte nach Kriegsende eine Wiederbelebung des Gedankens. In den Jahren 1949 und 1952 konstituierte sich die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (in Westdeutschland) in der weitgehend noch heute bestehenden Organisationsform. Die Sammlung und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen - eine der traditionellen Aufgaben der Kommission - wurde 1958 durch einen allgemeinen Aufruf an die Ärzteschaft zur Meldung solcher Ereignisse an die Arzneimittelkommission bekräftigt, kam faktisch allerdings leider erst infolge der Contergan-Katastrophe wirklich in Gang. Wie auch in anderen Bereichen (nicht nur der Arzneimittelsicherheit) bedurfte es offenbar eines deutlichen „Anschubes“, um ein grundsätzlich bereits vorhandenes, mehr oder weniger abstrakt entwickeltes Konzept konsequent umzusetzen. Nach Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuregelung des Arzneimittelwesens in der BRD 1978 hatte sodann das Bundesgesundheitsamt (und später seine Nachfolgeorganisationen) den Auftrag zur Sammlung von Arzneimittelnebenwirkungen erhalten*.

Hinsichtlich definitiver gesetzlicher Regelungen für den Arzneimittelmarkt unternahm parallel dazu Anfang des 20. die damalige Reichsregierung den Versuch, die Verhältnisse zu regeln. Ein um 1908 fertig gestellter Entwurf dazu wurde jedoch vom Reichstag zurückgewiesen. Der Entwurf sollte unter anderem die „Kurpfuscherei“ einschränken. Damals befürworteten fast alle Parteien den Erhalt der so genannten „Kurierfreiheit“, also der Ausübung der Heilkunde ohne staatliche Erlaubnis. 1926 verlangten die Länder allerdings eine reichsgesetzliche Regelung des Arzneimittelwesens. Das Reichsgesundheitsamt stellte daraufhin 1928 einen Arzneimittelgesetzentwurf fertig; nach nochmaliger Überarbeitung unter Einbeziehung eines Gutachtens des Landesgesundheitsrates wurde dieser Entwurf 1930 anderen Reichsministerien zur Kenntnis gebracht. Als der Gesetzentwurf zum Missfallen des Reichsgesundheitsamtes an die Öffentlichkeit gelangte, kam es zu massiver Einflussnahme der Vertreter der betroffenen Wirtschaftszweige, die vor dem Hintergrund der hohen Arbeitslosigkeit dieser Zeit mit Massenentlassungen drohten. Der Arzneimittelgesetzentwurf von 1930 sah vor, dass das Reichsgesundheitsamt ermächtigt werden sollte, mittels Verordnungen die Verhältnisse auf dem Arzneimittelmarkt zu regeln. Diese Befugnis erschien den betroffenen Wirtschaftszweigen indessen als zu umfassend. Das Reichsgesundheitsamt legte daher 1932 einen neuen Gesetzentwurf vor. Im Frühjahr 1933 gelang es ihm dann auch, die Zustimmung sämtlicher Länder und Minister zu diesem Entwurf einzuholen. Dennoch erlangte auch dieser Entwurf keine Gesetzeskraft. Die Verantwortung hierfür wies einer der Mitverfasser des Gesetzentwurfs, Armin Linz (1889 – 1982), rückblickend dem Reichsgesundheitsministerium des Innern zu, das sich nicht schnell genug zur Vorlage des Entwurfs im Kabinett entschließen konnte.

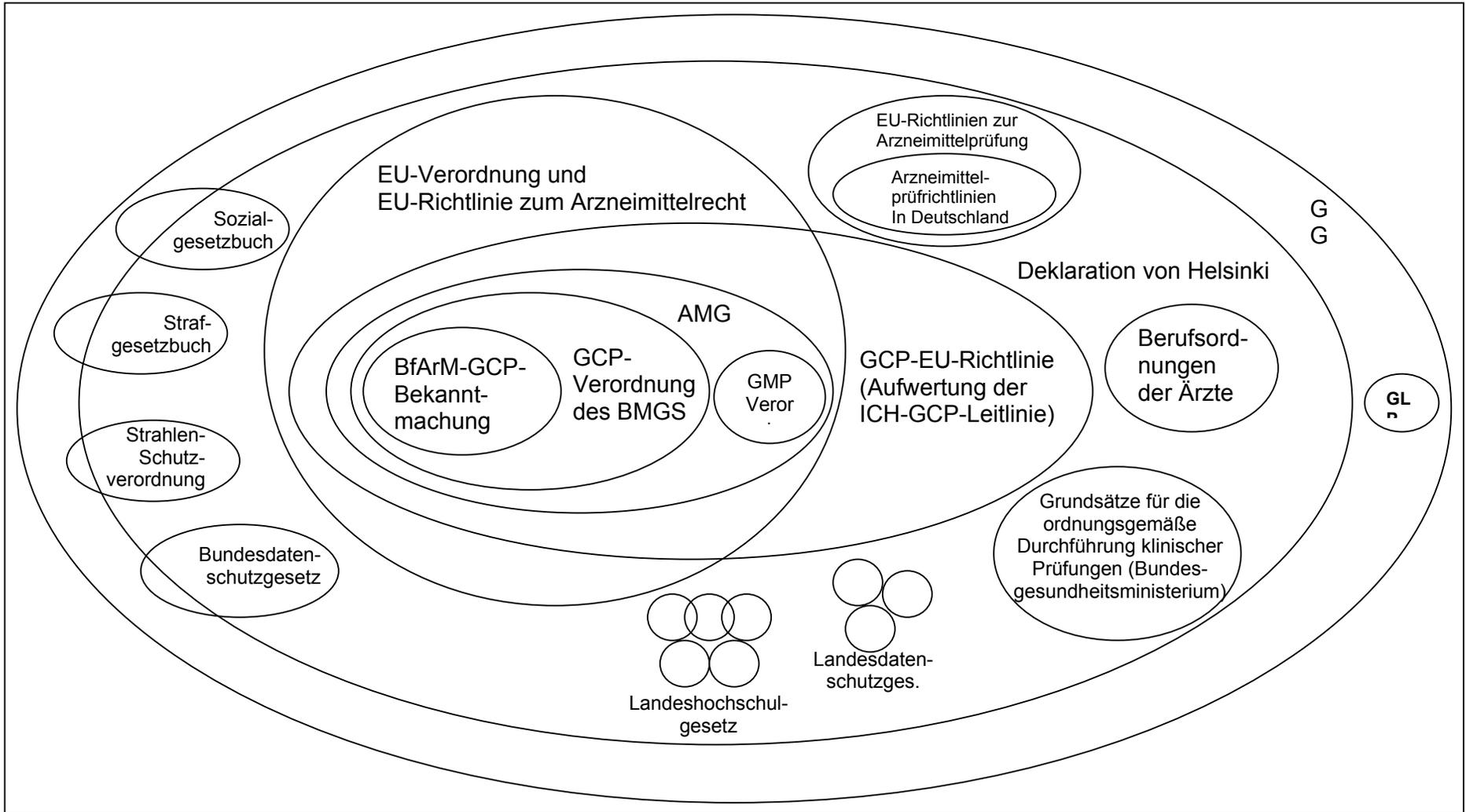
Die weitere Entwicklung beurteilte Linz folgendermaßen: *„Die politischen Veränderungen hatten sich schließlich soweit ausgewirkt, dass das Reichsministerium des Innern es für notwendig hielt, den Entwurf der Partei (gemeint ist die NSDAP) vorzulegen. Die Folge waren endlose Verhandlungen, Gegenentwürfe, war Kampf der von der Partei unterstützten ‚biologischen‘ Richtung gegen die ‚Retortenmedizin‘, war Kampf von ‚Blut und Boden‘ gegen wissenschaftliche Errungenschaften der pharmazeutischen Industrie. Das Reichsministerium des Innern war diesem Sturm nicht gewachsen.“*

* Näheres zur Erfassung von Arzneimittelnebenwirkungen in Deutschland siehe Kapitel 7

So kam es schließlich zu einer weiteren Überarbeitung des Textes, die sich bis 1938 hinzog. Schließlich scheiterte er dann am Widerstand des Reichswirtschaftsministeriums. Während des zweiten Weltkrieges führte die Verknappung der für die weitere Kriegsführung notwendigen Rohstoffe zum Erlass der „Verordnung über die Herstellung von Arzneifertigwaren“ vom 11. Februar 1943. Diese Bestimmung untersagte grundsätzlich die Herstellung neuer Arzneispezialitäten; lediglich beim Vorliegen einer behördlichen Ausnahmegenehmigung durften auch neue Arzneimittel, also Arzneimittel, die bei Inkrafttreten der Rechtsvorschrift noch nicht im Handel gewesen waren, hergestellt werden. Alle bis zum Inkrafttreten der Verordnung in den Markt eingeführten Arzneimittel durften indessen weiterhin ohne behördliche Genehmigung produziert werden.

Weiterhin ist anzumerken, dass auch nach der Etablierung der grundsätzlichen gesetzlichen Regelungen im Arzneimittelbereich eine stete Weiterentwicklung im Bereich der Arzneimittelsicherheit zu verzeichnen ist. Diese ist – neben den Optimierungsansätzen bei Prozessabläufen (z. B. Meldeweg für Arzneimittelnebenwirkungen und internationale Harmonisierung) – in der Regel auf das Anwachsen der gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnis über die jeweiligen Stoffgruppen und über die biochemischen und biophysikalischen Abläufe im (menschlichen) Körper zurückzuführen. Allerdings kamen auch neue Gefährdungsaspekte hinzu (siehe Kapitel 6). Bedeutsam ist in diesem Zusammenhang auch eine Erweiterung der Betrachtungsweise des Themas Arzneimittelsicherheit. Beginnend in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts und forciert mit der Wende zum 21. Jahrhundert setzte sich die Erkenntnis durch, dass es nicht ausreichte, ein neues Arzneimittel vor seiner Marktzulassung auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zu testen, sondern auch seine Massen Anwendung in der Bevölkerung zu beobachten, um Erkenntnisse zu sammeln, die nur in diesem Zusammenhang zu gewinnen sind. Dazu gehören insbesondere das Erkennen seltener Neben- und Wechselwirkungen und Langzeiteffekte. Die Pharmaevidenz, die sich mit diesen Fragen beschäftigt, etablierte sich als neue wissenschaftliche Teildisziplin⁸). Auch nach Etablierung der im Wesentlichen bis heute geltenden Regelungen für die Arzneimittelzulassung wurde eine Vielzahl von Arzneimitteln aufgrund von aufgetretenen schwer wiegenden Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen. In der Folge wurden die Regelungen der systematischen Überwachung von neu zugelassenen Arzneimitteln im Markt durch die pharmazeutischen Unternehmen und die zuständigen Behörden als eine der letzten Entwicklungen auf diesem Gebiet (siehe Kapitel 9) etabliert. Die mit der Wende zum 21. Jahrhundert erneut verstärkt in Erscheinung tretende Problematik der Arzneimittelfälschungen (siehe Abschnitt 6.4) ist hauptsächlich auf eine zunehmende Liberalisierung des Welthandels im Verbund mit neuen Informationstechnologien („Internet“) zurückzuführen. Es handelt sich also dabei um eine „von außen“ kommende Gefährdung im Gegensatz zu den der Behandlung mit Pharmaka stets innewohnenden Risiken.

⁸) Strom, B.L., Pharmacoepidemiology, 2. Ed., J. Wiley, Chichester 1994, ISBN 9780471940586, S. 3-8



vorangehende Seite:

Grafik 2, Sicherung der Patientenrechte in der klinischen Forschung in Deutschland;

leicht modifiziert nach Buchberger, D. und Metner, J. Versuchstier Mensch?, Pmi, Frankfurt/M. 2005, ISBN 9783897860353

Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigsten deutschen und internationalen Arzneimittelgesetze bis zur Etablierung einer „Grundregelung“ dieses Sektors.

Tabelle 1, wichtige neuzeitliche Arzneimittelgesetze bis 1945 im Überblick

Jahr	Gesetz	Land
1848	Import Drug Act	USA
1868	Pharmacy Act	Großbritannien
1901	Kaiserliche Verordnung über Arzneimittelhandel	Deutschland
1906	Pure Food and Drugs Act	USA
1915	Ammendment of section 87 of the Quarantine Act	Großbritannien – Commonwealth
1938	Federal Food Drug and Cosmetic Act	USA

In neuerer Zeit – besonders seit Ende der 1980er Jahre - erlangten in Europa die Bestrebungen der Harmonisierung der arzneimittelrechtlichen (und diesem Gebiet nahe stehenden) Regelungen große Bedeutung. Dienen auch diese Bestrebungen zu einem Gutteil ebenfalls der Verbesserung der Patientensicherheit, so kommen doch in mindestens ebenso starkem Maß wirtschaftliche Interessen und deren Regelung zum Tragen.

Daneben hat sich – mit zeitlicher Verzögerung - die Arzneimittelsicherheit (Regelungen zur Pharmakovigilanz) „emanzipiert“ und erhielt mit eigenen Leitlinien, Fachgremien etc. ein weit höheres Maß an Eigenständigkeit im Rahmen der arzneimittelrechtlichen und zulassensrechtlichen Regelungen als zuvor. Eine Illustration zur Entwicklung der Regelungen zur Arzneimittelsicherheit gibt Grafik 3.

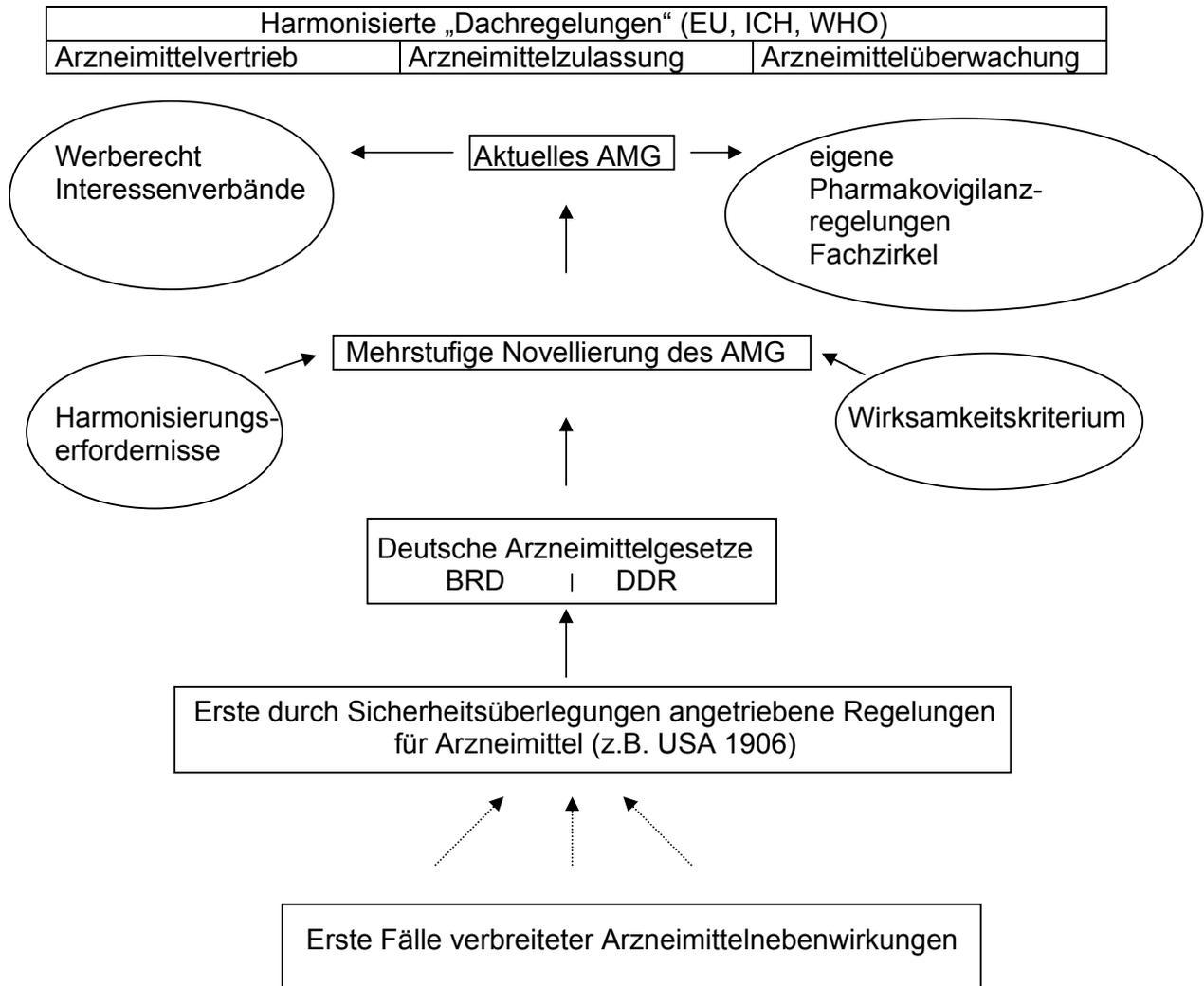
3.2 Die Situation in Deutschland ab 1945

Der Arzneimittelmarkt in Deutschland gehört mit zu den bedeutendsten der Welt und steht mit 37,37 Milliarden Euro Inlandsumsatz (Endverbraucherpreise) im Jahre 2008¹⁴⁾ innerhalb der Europäischen Union an erster und weltweit nach den USA und Japan an dritter Stelle.

In den meisten (entwickelten) Ländern existiert ein zentrales Werk zum Arzneimittelrecht, das in der Regel von weiteren Einzelgesetzen „umrahmt“ wird (Grafik 4).

¹⁴⁾ BAH, Der Arzneimittelmarkt in Deutschland in Zahlen, Beilage zum BAH-Rundschreiben 21/2009

Grafik 3, Entwicklung der Regelungen zur Arzneimittelsicherheit



In Deutschland existieren seit 1949 (Deutsche Demokratische Republik)¹⁵⁾ bzw. seit 1961 (Bundesrepublik Deutschland) landesweite gesetzliche Regelungen. Die Bezeichnung „Arzneimittelgesetz“ (Langform für die BRD: „Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, AMG“)¹⁶⁾, für ein zentrales Regelwerk mit Bestimmungen über die Herstellung, den Vertrieb und die Anwendung von Arzneimitteln wird ab 1961 (BRD) bzw. ab 1964 (DDR) verwendet. Als Bundesgesetz stellt für das mittlerweile vielfach novellierte westdeutsche Gesetz¹⁷⁾ allerdings allein der Vertrieb von Arzneimitteln die Handlungsgrundlage dar (Gesetzestitel!), weshalb alle sonstigen Bestimmungen juristisch als Handelsvoraussetzungen anzusehen sind.

Nach Kriegsende bestanden im besetzten Deutschland die Regelungen des dt. Reiches zunächst weiter und wurden nur in Einzelfällen von Beschlüssen der Administration der Siegermächte berührt.

Eine 1947 erlassene Verordnung des „Magistrats von Groß-Berlin“ machte die Arzneimittelherstellung gleichfalls von einer behördlichen Erlaubnis abhängig. Nach der definitiven Teilung Deutschlands im Jahre 1949 verlief die weitere Entwicklung der Arzneimittelgesetzgebung in getrennten Bahnen. In der DDR kam es – wie erwähnt - bereits 1949 zu einer landesweiten gesetzlichen Regelung auf dem Gebiet des Arzneimittelwesens. In der BRD nahm die Gesundheitsabteilung des Bundesinnenministeriums 1950 die Vorarbeiten für ein Arzneimittelgesetz auf.

3.2.1 Die Situation in der Bundesrepublik Deutschland (BRD)

Die Arbeitsgemeinschaft der Pharmazeutischen Industrie in Westdeutschland billigte auf ihrer Mitgliederversammlung am 22.09.1950 den Entwurf eines so genannten Arzneimittel-Herstellungsgesetzes, der „als äußerste noch vertretbare Empfehlung zur Weiterleitung an die zuständigen Behörden“ bestimmt war⁶⁾. Innerhalb der pharmazeutischen Industrie ging man mittlerweile davon aus, dass ein Arzneimittelgesetz langfristig nicht zu verhindern sei. Ziel der Vertreter der pharmazeutischen Industrie war es daher, die Vorarbeiten zum Erlass eines Arzneimittelgesetzes zu beeinflussen, um eine möglichst großzügige gesetzliche Regelung zu erreichen. Hier spiegeln sich die unterschiedlichen Rahmenbedingungen in Ost- und Westdeutschland wider (zur weiteren Entwicklung in der DDR siehe Abschnitt 3.2.2).

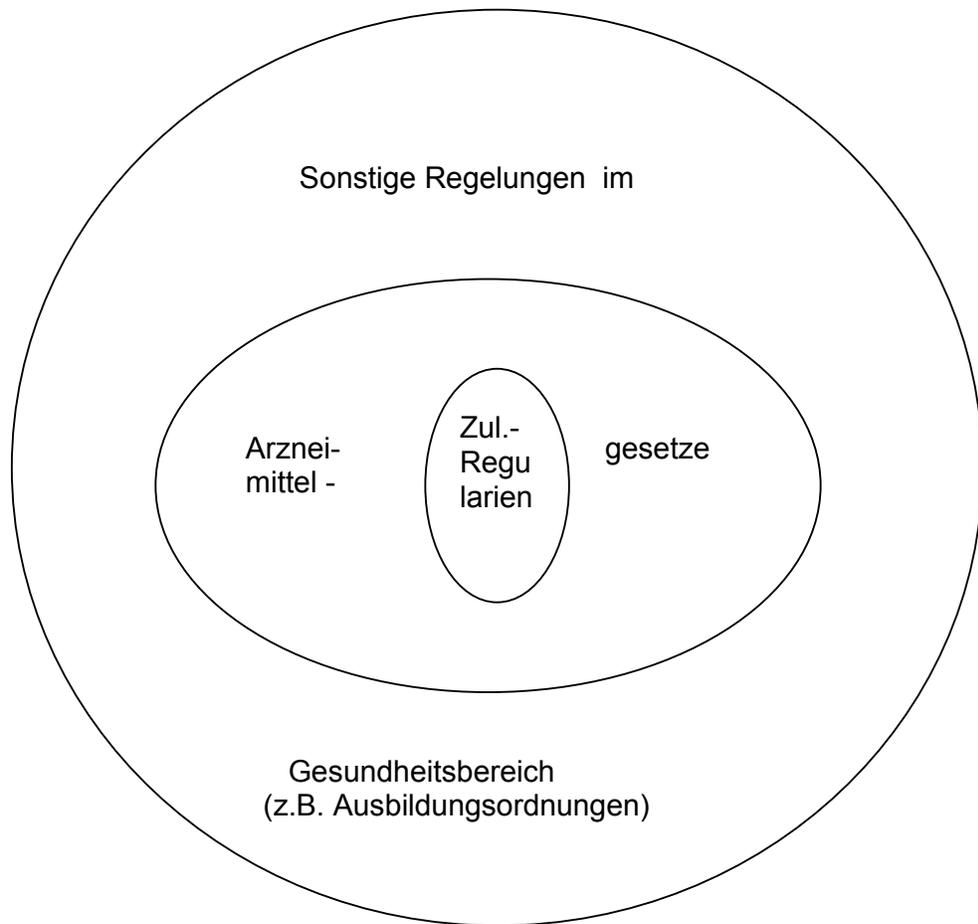
¹⁵⁾ Richter, J. u. Keune, H.G., Arzneimittelrecht der DDR, Akademie, Berlin 1972

¹⁶⁾ BPI, AMG, Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) – Synopse, Frankfurt/M. 2005

¹⁷⁾ Blasius, H., „25 Jahre Arzneimittelgesetz“ in: Deutsche Apotheker Zeitung, Nr. 41 vom 09.10.2003

⁶⁾ Kirk, B. , Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe?, WVG, Stuttgart 1999, ISBN 3804716814, S. 23

Grafik 4: Einbindung der Zulassungsregularien in das Konzept der Arzneimittelsicherheit



Die Gesundheitsabteilung des Bundesinnenministeriums sandte dem Bundeswirtschaftsministerium sowie weiteren Bundesministerien und den für das Gesundheitswesen zuständigen Ministerien der Bundesländer im Sommer 1952 eine „Zusammenstellung der Grundsätze für einen vorläufigen Gesetzentwurf über den Verkehr und die Versorgung mit Arzneimitteln“ zu. Zusätzlich fanden in der darauf folgenden Zeit Gespräche zwischen Mitarbeitern der Gesundheitsabteilung und Vertretern der betreffenden Berufs- und Fachverbände statt, an denen auch Beamte aus dem Bundesarbeitsministerium und dem Bundeswirtschaftsministerium teilnahmen. Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, in dem damals ca. 800 Firmen zusammengeschlossen waren, erhoffte sich vom Bundeswirtschaftsministerium eine Einflussnahme zugunsten der Interessen der pharmazeutischen Industrie. In einem Schreiben an den Bundeswirtschaftsminister Ludwig Erhard (1897 – 1977) vertrat man folgende Position: „Die Leistungsfähigkeit der Industrie kann (...) nur erhalten und erhöht werden, wenn ihr staatlicherseits möglichst wenig Beschränkungen auferlegt werden“ und bat darum, Vertreter der Industrie „in die Erörterungen innerhalb Ihres Hauses einzuschalten“. Die Deutsche Partei verlangte indessen im Oktober 1953 von der Bundesregierung die baldige Vorlage eines Arzneimittelgesetzes. Die SPD wiederholte diese Aufforderung im November 1955.

Die Erarbeitung eines entsprechenden Entwurfes in der Gesundheitsabteilung des Bundesinnenministeriums wurde dadurch erschwert, dass zunächst beabsichtigt war, das Apotheken- und Arzneimittelwesen in einem gemeinsamen Gesetz zu regeln. Insbesondere die Frage der Neuzulassung von Apotheken galt in der Apothekerschaft je nach Interessenlage als umstritten. 1954 beschloss man daher innerhalb der Gesundheitsabteilung, die das Apothekenwesen betreffenden Bestimmungen in einem eigenen Gesetz zusammenzufassen.

Der Referentenentwurf eines Arzneimittelgesetzes wurde am 14.05.1956 den zuständigen Verbänden bekanntgegeben. Am 13. und 14. Juni 1956 fanden Besprechungen zwischen den jeweiligen Abteilungen des Innen- und des Wirtschaftsministeriums statt, am 3. und 4. Juli 1956 erhielten die Vertreter der Berufs- und Fachverbände Gelegenheit zur Stellungnahme⁶⁾. Die Hoffnung, dass es noch 1956 zu einer Vorlage des Entwurfs im Kabinett und zur Verabschiedung des Arzneimittelgesetzes innerhalb der zweiten Legislaturperiode (1953- 1957) kommen würde, erfüllte sich jedoch nicht. Verantwortlich hierfür war das Bundeswirtschaftsministerium, das sich gegen eine Vorlage des Entwurfs im Kabinett wandte, bevor nicht über einige wesentliche Regelungen des beabsichtigten Gesetzes Einigung erzielt wäre. Das Bundeswirtschaftsministerium sah in verschiedenen Bestimmungen des Gesetzentwurfes eine nicht gerechtfertigte Einschränkung der Gewerbefreiheit. Strittig waren insbesondere die geplante Einführung einer Betriebserlaubnis als Voraussetzung für die Aufnahme der Arzneimittelherstellung sowie die Notwendigkeit eines Sachkundenachweises des Herstellungsleiters (sog. „Akademiker-Monopol“). Das Engagement des Wirtschaftsministeriums stand unter dem Einfluss eines intensiven Schriftverkehrs mit den betroffenen Wirtschaftsverbänden. Da auf Referentenebene trotz wiederholter Gespräche zwischen den zuständigen Abteilungen des Innen- und des Wirtschaftsministeriums keine Einigung erzielt werden konnte, kam es am 12.12.1956 zu einer Besprechung zwischen den Staatssekretären beider Ministerien, bei der man die umstrittenen Bestimmungen des Entwurfs erörterte.

⁶⁾ Kirk, B., Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe?, WVG, Stuttgart 1999, ISBN 3804716814, S. 24

Hauptergebnis dieser Unterredung war indessen lediglich Einigkeit darüber, dass eine Beratung und Verabschiedung des Arzneimittelgesetzes in der sich dem Ende nähernden Legislaturperiode nicht mehr möglich war. Im Herbst 1957 zeichnete sich ein Wandel hinsichtlich der vom Wirtschaftsministerium vertretenen Auffassung zur Einführung einer Erlaubnispflicht für die Arzneimittelherstellung ab. Während man die Erlaubnispflicht bisher als Einschränkung der durch das Grundgesetz garantierten Freiheit der Berufswahl und der Gewerbefreiheit bezeichnet hatte, sorgten neue wirtschaftspolitische Einflüsse für ein Umdenken. Insbesondere waren dies die zu jener Zeit erstmalig in Erscheinung tretenden Überlegungen zur Beseitigung von Handelshemmnissen innerhalb der sich abzeichnenden europäischen Staatengemeinschaft (spätere Europäische Union) durch Angleichen nationalstaatlicher Regelungen. Zitat: „Mit einer solchen Regelung erlangt die Bundesrepublik in späteren Verhandlungen über den Gemeinsamen Markt mit den Ländern, in denen durch das Regieverfahren bisher dem deutschen Export vielfach kaum zu überwindende Hemmnisse in den Weg gelegt worden sind, eine günstige Ausgangsposition.“¹⁸⁾ Am 21.01.1958 forderte die SPD die Bundesregierung auf, dem Bundestag spätestens bis zum 30.06.1958 den Entwurf eines Arzneimittelgesetzes vorzulegen. Die SPD brachte am 26.06.1958 einen eigenen Entwurf ein, der in der Bundestagssitzung vom 03.10.1958 erstmals beraten wurde. Der Entwurf der Bundesregierung lag dem Bundestag am 13.11.1958 vor. Beide Vorlagen wurden in der Bundtagssitzung vom 28.01.1959 an den Ausschuss für Gesundheitswesen und zur Mitberatung an den Wirtschaftsausschuss überwiesen. Der Gesundheitsausschuss führte im November 1959 Anhörungen mit den Vertretern der Fachverbände durch. Am 19.01.1961 konnte der Gesundheitsausschuss seinen Bericht vorlegen, der die beiden Entwürfe miteinander verglich und im Wesentlichen die im Entwurf der Bundesregierung vorgeschlagenen Regelungen empfahl. Am 08.02.1961 stimmte der Bundestag nach kurzer Debatte einstimmig dem ersten Arzneimittelgesetz der BRD in der vom Gesundheitsausschuss vorgeschlagenen Fassung zu. Gelegentlich wird in der Literatur die Ansicht geäußert, dass der konkrete Anlass, der schließlich zur Entstehung des o.g. Arzneimittelgesetzes von 1961 führte, die so genannte „Contergan-Katastrophe“ (siehe Abschnitt 4.1) gewesen sei. Dem ist jedoch entgegenzuhalten, dass die Tragweite der Contergan-Anwendung zu diesem Zeitpunkt noch gar nicht allgemein bekannt und gesichert war (siehe Zeittafel in Abschnitt 4.1 und im Anhang). Die – sehr wohl gezogenen – regulatorischen Konsequenzen aus der Contergan-Katastrophe finden sich vielmehr in der ersten Novelle des AMG im Jahre 1964 sowie dann später bei der Entstehung des neuen Arzneimittelgesetzes von 1976. Allerdings dürfte die Ende der 50er Jahre entstandene Diskussion um Contergan letztlich dazu beigetragen haben, dass 1961 ein erstes westdeutsches Arzneimittelgesetz verabschiedet wurde. Dabei ist indessen davon auszugehen, dass auch ohne diesen traurigen Anlass ein entsprechendes Gesetz früher oder später sicher entstanden wäre, da der Regelungsbedarf offensichtlich und die diesbezügliche Gesetzgebung in vielen anderen Ländern in diesem Punkt bereits wesentlich weiter entwickelt war*. Das Arzneimittelgesetz von 1961 wurde sodann 1976 (Inkrafttreten am 01.01.1978) durch eine umfassende Neuregelung (das „Gesetz zur Neuordnung des

¹⁸⁾ BA B 102/9325, Heft 1, S. 4

* z.B. USA, „The Federal Food, Drug, and Cosmetics Act von 1938, (spätere) DDR, landesrechtliche Regelungen seit 1947

Arzneimittelrechts“) ersetzt, das das heutige „Arzneimittelgesetz“ (AMG) darstellt^{19,20,21)}. Der federführende Bundestagsausschuss „Jugend, Familie und Gesundheit“ hatte für seine Erarbeitung einen eigenen Unterausschuss „Arzneimittelrecht“ eingerichtet. Dieser befasste sich in intensiver Sacharbeit (insgesamt 23 Arbeitssitzungen) mit der Materie. Unter anderem wurden auch sieben Anhörungen von insgesamt 115 Sachverständigen durchgeführt und Informationen in den USA, Großbritannien und Schweden eingeholt, in denen zu dieser Zeit das Arzneimittelrecht bereits weiter fortgeschritten war (siehe oben)⁶⁾. Auch existierten bereits drei erste EU-Richtlinien*, deren Umsetzung in nationales Recht geboten war. In die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts fiel auch die Entwicklung und nachfolgende Marktzulassung bedeutender neuer Medikamentengruppen. So die Einführung der sog. Anti-Baby-Pille 1961, der ersten Lipidsenker ab 1970 und neuer Präparate gegen Depressionen ab 1980. Im Jahre 1982 kamen zudem das erste gentechnisch hergestellte Arzneimittel (ein Insulin) auf den Markt sowie 1987 das erste Medikament gegen das AIDS-Syndrom und 1998 die orale Medikation der erektilen Dysfunktion. Diese Entwicklungen hatten mit der erleichterten Kontrolle der Fruchtbarkeit und den neuen Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung von Gemütszuständen bedeutende gesellschaftliche Auswirkungen. Es resultierten aber auch neue Gefahren der Arzneimittelsicherheit durch die Breitenanwendung von Hormonen, des Einsatzes von Gentechnologie und der erhöhte Missbrauchsgefahr durch das Aufkommen sog. „Life-Style-Drugs“. Mit der Regelung zur „Abtreibungspille“ befasste sich eine gesonderte AMG-Novelle (9. Novelle). Insgesamt erfolgten zwischenzeitlich aus unterschiedlichen Gründen 14 Novellen**. Wenngleich die Arzneimittelsicherheit zentrales Grundanliegen des AMG ist, beschäftigen sich doch nur die 2., 5., 8. 9. 10. und 12. Novelle in größerem Umfang vordergründig mit dieser Problematik^{22), I-VIII)}. Hauptsächlich wurden dabei Meldepflichten und Informationsrechte ausgeweitet (siehe auch weiter unten)²³⁾. Im Rahmen der „Europäisierung“ des Rechtes hatten zahlreiche Novellen (siehe nach stehende Tabelle) rein administrative (Harmonisierungs-) Vorschriften als Hauptanliegen.

⁶⁾ Kirk, B., Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe?, WVG, Stuttgart 1999, ISBN 3804716814, S. 187

¹⁹⁾ Pabel, H. J., Arzneimittelgesetz, 10. Aufl., Dt. Apotheker Verlag, Stuttgart 2004, ISBN 9783769236033

²⁰⁾ Buchwald, H., Arzneimittelrecht (Loseblattsammlung), Bundesanzeiger VerlagsGes., Köln 2005, ISBN 9783887843526

²¹⁾ Sander, A., Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, Editio Cantor, Aulendorf 2000, ISBN 3871932221

²²⁾ Pharma Recht, „Bundesrat verabschiedet 7. AMG-Novelle und beschließt Änderungen der 8. AMG-Novelle“ in: Pharma Recht, Nr. 4 1998, S. I - IV

²³⁾ Kloesel, A. / Cyran, W., Arzneimittelrecht – Kommentar, Loseblattsammlung, Dt. Apotheker Verlag, Stuttgart, mehrere Ausgaben, z.B. ISBN 9783769248661

I) BAH 1995
 II) BPI 1998
 III-VII) BPI 1999
 VIII) BMG 2007

* 65/65/EWG und 75/75/EWG als pharmazeutische Basisrichtlinien und die europäische Prüfrichtlinie 75/318/EWG

** Hinzu kommt eine so genannte „kleine“ Novelle, die man als zeitnahe „Nachbesserung“ der 12. AMG-Novelle auffassen kann, weshalb sie bisweilen auch als 12a-Novelle bezeichnet wird.

Allerdings befassen sich auch die EU-Richtlinien und -Verordnungen, deren Implementierung diese AMG-Novellen zum Ziel hatten, ihrerseits wieder in vielen Punkten mit Fragen der Arzneimittelsicherheit.

Die meisten AMG-Novellen haben außerdem den Charakter einer „Vorschriftensammlung“, die auf recht unterschiedliche Punkte des zugrunde liegenden Gesetzes eingeht. Die nach der Wiederherstellung der Einheit Deutschlands erforderlich gewordene Berücksichtigung der Situation in den neuen Bundesländern stellte indessen kein größeres Problem dar, da das Recht der Bundesrepublik Deutschland auch in diesem Bereich übernommen wurde. Allerdings mussten bei einer Reihe von AMG-Vorschriften (z.B. hinsichtlich der Arzneimittelkennzeichnung und Bestimmungen über die Herstellung) Übergangsvorschriften vorgesehen werden. Am 19.10.1994 wurde sodann im Bundesgesetzblatt (I. S. 3018 ff.) eine - nunmehr für Gesamtdeutschland geltende - konsolidierte Neufassung des Arzneimittelgesetzes veröffentlicht. Im weiteren Sinn sind also die meisten Änderungen des Arzneimittelgesetzes durchaus von Sicherheitsaspekten geleitet, sollen doch möglichst schon im Vorfeld Gefahren gebannt werden, die durch die veränderten Umstände in Wissenschaft, Wirtschaft und Gesellschaft entstanden sind.

So wurde mit der 12. AMG-Novelle eine eigenständige Großhandelsbetriebserlaubnis eingeführt (§ 52a, Abs. 1), hauptsächlich zum Zwecke der Bekämpfung der Verbreitung von gefälschten Arzneimitteln.

Auch führten die Fortschritte der letzten Jahre in der Biotechnologie u.a. zur Verabschiedung einer Zell- und Geweberichtlinie* auf EU-Ebene, die im Zuge der 14. AMG-Novelle in Deutschland implementiert** wurde.

Ein weiteres Beispiel ist, dass in Umsetzung einer entspr. EU-Bestimmung in der 14. AMG-Novelle in § 22 Abs. 2 Nr. 5 die Regelung aufgenommen wurde, dass im Rahmen eines Antrages auf Neuzulassung eines Medikamentes vom Antragsteller eine detaillierte Beschreibung seines firmeninternen Pharmakovigilanzsystems vorzulegen ist^{24) 25)}. Schließlich unterstreicht auch die immer wiederkehrende Betonung der Pharmakovigilanz als (Primär-) Ziel der Arzneimittelgesetzgebung bei Diskussionen im politischen Raum*** deren herausragende Bedeutung.

Wenn also in Übersichten (so zum Beispiel bzgl. der 14. Novelle in der nachfolgenden Tabelle) als (Haupt-) Anlass die Umsetzung von EG-rechtlichen Vorgaben genannt ist, so gehen die entsprechenden EU-Regelungen (Richtlinien, bzw. Verordnungen) doch oft ihrerseits auf Überlegungen zur Verbesserung der Pharmakovigilanz zurück.

²⁴⁾ Borner, M. et al., „Pharmakovigilanz“ in: Pharm. Ind. 68 (2006), Nr. 10, S. 1160-1166

²⁵⁾ Entwurf eines Gesetzes zur Errichtung einer Deutschen Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur (DAMA-Errichtungsgesetz-Referentenentwurf)

* Richtlinie 2004/23/EG

** Im Gegensatz zu direkt in der ges. EU geltenden Verordnungen („regulations“) müssen Richtlinien („directives“) – in einem vorgegebenen Zeitrahmen durch Erlass bzw. Modifikation entsprechender nationaler Gesetze in den einzelnen Mitgliedsstaaten implementiert werden, wobei den nationalen Stellen ein gewisser Spielraum bei der konkreten Gesetzesausgestaltung zur Anpassung an die spezifische Situation in Mitgliedsstaat bleibt.

*** z.B. auch im Kapitel „A. Problem und Ziel“ des Referentenentwurfes zur Errichtung einer Deutschen Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur vom 24.10.2006 und der Diskussion auf EU-Ebene zur Weiterentwicklung der EMEA und der lokalen Zulassungsbehörden zu spezialisierten „Centres of Excellence“ (Artikel in „Scrip“ vom 11.10.2006)²⁶⁾

Tabelle 2, Übersicht über die AMG-Novellen („Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes“) seit 1978:

Nr.	Jahr	Hauptanliegen (Veröffentlichung)
1	(1983)	Einbeziehung der Regelungen zu Tierarzneimitteln von 1974 (24.02.1983, BGBl. I S. 169)
2	(1986)	Grundüberarbeitung des AMG aufgrund des 1. Erfahrungsberichtes (16.08.1986, BGBl. I S. 1296)
3	(1988)	Abbau des Staus der Nachzulassungsverfahren (20.07.1988, BGBl. I S. 1050)
	(1989)	Vorschaltgesetz („Gesetz zur Änderung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts“) zur 4. Novelle hinsichtlich der Fristen in der Nachzulassung (Einreichung der Kurzanträge) (22.12.1989, BGBl. I S. 2462)
4	(1990)	Abbau des Staus der Neuzulassungsverfahren (11.04.1990, BGBl. I S. 717)
5	(1994)	Sammlung diverser Neuregelungen (09.08.1994, BGBl. I S. 2071)
6	(1996)	Terminverlegung (20.12.1996, BGBl. I S. 2084)
7	(1998)	Anpassung an EU-Regelungen (25.02.1998, BGBl. I S. 374)
8	(1998)	Sammlung diverser Neuregelungen (07.09.1998, BGBl. I S. 2649)
9	(1999)	Regelungen zur sog. „Abtreibungspille“ (26.07.1999, BGBl. I S. 1666)
10	(2000)	Sammlung diverser Neuregelungen, u.a. zur Pharmakovigilanz (04.07.2000, BGBl. I S. 1002)
11	(2002)	Neuregelungen zu Tierarzneimitteln (21.08.2002, BGBl. I S. 3348)
12	(2004)	Neuregelungen zu klinischen Prüfungen, Neufassung der Pharmakovigilanzregelungen (v.a. in § 63b) (30.07.2004, BGBl. I S. 2031)
	(2005)	„Nachtragsgesetz/12a-Novelle“ zur 12. AMG-Novelle („Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher Vorschriften“) (15.04.2005, BGBl. I S. 1068)
13	(2005)	Neuregelungen bei Tierarzneimitteln (29.08.2005, BGBl. I S. 2555)
14	(2005)	Umsetzung von EU-Regelungen (29.08.2005, BGBl. I S. 2570)

Mit „Jahr“ ist das Inkrafttreten der wesentlichsten Bestimmungen gemeint

Neben dem bereits erwähnten Umstand der Aufnahme neuer Pharmakovigilanzaspekte über den „Umweg“ der EU-Rechtssetzung zeigt eine etwas nähere Betrachtung der Gesetzesnovellen, dass, mit Ausnahme der rein administrativen Zwecken geschuldeten Vorhaben*, mit jeder Novellierung jeweils auch auf nationaler Ebene neue Aspekte der Arzneimittelsicherheit in das

* 3. und 6. Novelle sowie überwiegend 4. Novelle (einschließlich Vorschaltgesetz), die Verfahrensweise und Termine der sog. „Nachzulassung“ als zentrales Thema hatten.

Gesetzeswerk aufgenommen wurden, die bei der ursprünglichen Regelsetzung noch nicht erkennbar waren, oder deren Bedeutsamkeit unterschätzt wurde. Zunächst hatte das „Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts“ von 1976 umfassende Konsequenzen aus den Vorgängen um Contergan gezogen und die mittlerweile klassischen drei Grundpfeiler der Arzneimittelzulassung auch in (West-) Deutschland aufgerichtet, nämlich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit²⁷⁾.

In die zweite Novelle wurde sodann eine Reihe weiterer Parameter aus der Pharmakovigilanz aufgenommen, so eine Begründungspflicht für fixe Kombinationen, ein verpflichtender Prüfplan für klinische Studien, die Einzelfallmeldung bei Arzneimittelrisiken und die Etablierung des Stufenplanbeauftragten.

Außerdem wurden Regelungen zum Verfallsdatum, zur Fachinformation, zum Unterlagenschutz bei bezugnehmender Zulassung, zur Beschränkung der Musterabgabe und zur Legalisierung der Transparenzkommission (Kommission zur Offenlegung der Arzneimittelpreise, tätig bis 31.12.1992) getroffen.

Während die dritte Novelle, wie erwähnt, rein administrativen Charakter hatte und auch in der vierten Novelle Pharmakovigilanzaspekte lediglich einen untergeordneten Stellenwert hatten* kam es in der fünften Novelle – hauptsächlich in Umsetzung von EU-Vorgaben - zu neuen, erweiterten Vorschriften hinsichtlich der Deklaration und Werbung für Arzneimittel. In diesem Zusammenhang wurde auch – mit dem neuen Paragraphen § 74a AMG - der Informationsbeauftragte für die pharmazeutischen Unternehmen etabliert. Daneben wurden u.a. erweiterte Regelungen für Homöopathika und radioaktive Arzneimittel geschaffen.

Spätestens ab Anfang der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts ist der bedeutende Einfluss der europäischen Regelsetzung spürbar, der in der fünften AMG-Novelle zum Ausdruck kommt**. Zunehmend verlagert sich die Diskussion über der Regulierung von Arzneimitteln und damit auch über die damit verbundenen Pharmakovigilanzfragen auf die europäische (genauer: EU-)Ebene. Dies kam in den Folgejahren auch durch die Etablierung neuer Gremien bzw. der Ausweitung der Zuständigkeiten bestehender EU-Strukturen zum Ausdruck***. Zunächst lag der Fokus der europäischen Regelungen noch auf der administrativen-handelspolitischen Seite, was der historischen Perspektive der EU als Vereinigung zur Förderung der wirtschaftlichen Zusammenarbeit und Beseitigung von Handelshemmnissen geschuldet sein dürfte****.

²⁷⁾ BPI Service GmbH, Pharma Kodex 2005, Bd. 1-3, Wega Verlag, Frankfurt/M. 2005, ISSN 1612-7676, Einführung

* Einführung der Deklarationspflicht aller Inhaltsstoffe in der Packungsbeilage und Einbeziehung der Wirkstoffe in die behördliche Überwachung ab 1992, bzw. 1994; im Gegenzug aber auch spürbare Erleichterung bzgl. der Unterlagen im Nachzulassungsverfahren, beim Änderungsanzeigungsverfahren und bei der Arzneimittelwerbung in audiovisuellen Medien

** Verabschiedung der Richtlinien RL 92/26/EWG, RL 92/27/EWG und RL 92/28/EWG zum Arzneimittelrecht durch den Rat der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) am 31.03.1992

*** insbes. Eudravigilance und EudraCT-Datenbank sowie das EDQM

**** Seit 1952 Montanunion, Weiterentwicklung zur Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (seit 1958), Europäische Gemeinschaft (seit 1967) und Europäische Union (seit 1993)

In späteren Jahren gewannen aber Pharmakovigilanzaspekte mehr und mehr an Bedeutung, was seinen Niederschlag bes. in den AMG-Novellen 8, 10 und 12 fand. Die für das Jahr 2009 geplante 15. AMG-Novelle befasst sich wiederum vorrangig mit der Anpassung bestehender Regelungen an neue EU-Bestimmungen und die Umsetzung von Erfahrungen aus den EU-Verfahren. Unter anderem werden die aus der Sicht der Pharmakovigilanz wichtigen neuen Bestimmungen bzgl. Arzneimittel für Kinder in nationales deutsches Recht umgesetzt*.

Weitere Punkte sind Fragen definitorischer Art beim Arzneimittelbegriff und Fragen von Großhandel/Einfuhr, Herstellung und Heilmittelwerbung**.

Ausführungsbestimmungen zum AMG

Neben dem Gesetz selbst mit seinen Novellen spielen sodann auch die zugehörigen Rechtsverordnungen und allgemeinen Verwaltungsrichtlinien eine für die Anwendung des Rechts in der Praxis eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Gesetzliche Regelungen können per se nicht alle Einzelheiten und alle möglichen Fallkonstellationen abdecken***. An vielen Stellen des AMG gibt es Ermächtigungsgrundlagen für Rechtsverordnungen (siehe nachstehende Tabelle).

Tabelle 3, Beispiele für Rechtsverordnungen auf Basis des Arzneimittelgesetzes

Grundlage	Verordnung
§ 6	Verbot der Verwendung von Ethylenoxid bei Arzneimitteln
§12	Arzneimittelwarnhinweisverordnung
§ 33	Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln
§ 36	Verordnung über Standardzulassungen
§§ 45 u. 46	Apothekenpflicht- und Freiverkäuflichkeitsverordnung
§§ 48 u. 49	Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (jetzt „Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV“) ****
§ 78	Arzneimittelpreisverordnung

* Interne Kommunikation des BAH an die Mitgliedsunternehmen

** Hiervon sind auch die §§ 1 und 11 des Heilmittelwerbegesetzes betroffen

*** „Rechtliche Normen sollen so formuliert sein, dass sie möglichst jeden Tatbestand erfassen. D.h. es werden nicht Einzelfälle geregelt, sondern es werden Tatbestände abstrakt und generell umschrieben. In rechtlichen Normen finden sich deshalb oftmals unbestimmte Rechtsbegriffe und Ermessensvorschriften, die erst durch Auslegung oder gefestigte Rechtsprechung den einzelnen Regelungszweck erkennen lassen. Jedoch müssen rechtliche Normen so weit bestimmt sein, dass dem Einzelnen klar ist, was der Inhalt der Norm bezweckt“ (Nestrowitz, D.: Staats- und Verwaltungsrecht für PTA, in: PTA heute Nr. 1/1998, S. 70-71)

**** Die am 09.11.2006 im BGBl. Nr. 51 verkündete Novellierung enthält als zentralen Punkt die Festschreibung, dass nur noch nach GMP-Bestimmungen hergestellte Wirkstoffe für Arzneimittel verwendet werden dürfen, auch ergänzende Bestimmungen für Wirkstoffe

Weiterhin werden von den zuständigen Ministerien, bzw. Regierungen als Leitfaden für die Überwachungsbehörden auf Bundes- und Landesebene so genannte „allgemeine Verwaltungsvorschriften“ herausgegeben. Sie dienen einer möglichst einheitlichen Anwendung der gesetzlichen Regelungen in der Praxis und sind ebenfalls eine wichtige Quelle bei der Klärung der Frage, was – nach Ansicht der zuständigen Behörden – im konkreten Fall erlaubt ist und was nicht. Beispiele für solche allgemeine Verwaltungsrichtlinien finden sich in der nachfolgenden Tabelle.

Tabelle 4, Beispiele für allgemeine Verwaltungsvorschriften auf Basis des Arzneimittelgesetzes (AMG)

Grundlage	Verwaltungsvorschrift
§ 26	Arzneimittelprüfrichtlinien und die Verwaltungsvorschrift zu ihrer Anwendung: Anforderungen, die die Zulassungsbehörden im Zulassungsverfahren an die vorzulegenden Unterlagen stellen müssen
§ 63	Stufenplan: Regelungen über die Informationswege und die Zusammenarbeit zwischen den beteiligten Behörden und Stellen und den pharmazeutischen Unternehmen bei Arzneimittelrisiken und das Vorgehen in verschiedenen Gefahrenstufen
§ 82	Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes: Regelungen zur Durchführung der Überwachung auf Länderebene

Schließlich sollen in diesem Zusammenhang noch die so genannten „Bekanntmachungen“ der zuständigen Bundesoberbehörden* erwähnt werden. Diese haben formalrechtlich lediglich den Charakter von Empfehlungen. Jedoch erlangen sie durch die in der Rechtsauslegung erfolgende Behandlung als Vorgaben, die die gesetzlichen Regelungen bzw. Verordnungen präzisieren, quasi Verbindlichkeit.

Insbesondere werden dabei Formalerfordernisse, etwa an den Zulassungsantrag, oder die Erfordernis der Abgabe bestimmter Erklärungen festgelegt.

* „Bundesgesundheitsamt (BGA)“, seit 1994 aufgegliedert in sechs Bundesbehörden; zuständige Bundesoberbehörden für den Humanbereich sind seitdem das „Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)“, sowie – für Sera, Impfstoffe und Blutprodukte - das „Paul-Ehrlich-Institut (PEI)“

Im Bereich der Pharmakovigilanz wies die entsprechende Internetseite des BfArM am 13.08.2009 folgende gültigen Bekanntmachungen aus:

Tabelle 5, Bekanntmachungen des BfArM zur Arzneimittelsicherheit

- Bekanntmachung über die Registrierung und Zulassung von Arzneimitteln ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Hydrochlorothiazid sowie deren Kombinationsprodukte vom 30.03.2009
- Bekanntmachung über die Registrierung und Zulassung von Arzneimitteln Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure vom 15.09.2008
- Bekanntmachung über die Registrierung und Zulassung von Arzneimitteln Antiepileptika und suizidales Verhalten vom 04.09.2008
- Bekanntmachung über die Registrierung und Zulassung von Arzneimitteln Carbamazepin-haltige Arzneimittel, Stevens-Johnson-Syndrom vom 04.09.2008
- Bekanntmachung über die Registrierung, Zulassung und Nachzulassung von Arzneimitteln Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel: Paracetamol-haltige Arzneimittel vom 14. Mai 2008
- 5. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch nach § 63b Abs. 1 bis 8 des Arzneimittelgesetzes (AMG), einschl. Anlage
- Hinweise und Erläuterungen zur elektronischen Übermittlung von Berichten zu UAW an das BfArM
- Bekanntmachung über die Vorlage von regelmäßigen aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nach § 63b, Abs. 5 Arzneimittelgesetz (AMG)
- Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln
- Bekanntmachung über die Sicherheitsanforderungen zur Minderung des Risikos der Übertragung von tierischen transmissiblen spongiformen Enzephalopathien
- BSE-Sicherheitsbewertung in Deutschland und Stellenwert des Certificate of Suitability (CoS)
- Änderung der Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Humanarzneimitteln
- 4. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch nach § 63b Abs. 1 bis 8 des Arzneimittelgesetzes (AMG), einschl. Anlage Ergänzung: Anzeige von Einzelfallberichten aus der wissenschaftlichen Literatur

Leicht übersehen wird außerdem der Umstand, dass das Arzneimittelgesetz – wenn auch i.d.R. nur in formalen Aspekten wie Behördenbezeichnungen, Währungen etc. – durch andere Gesetze und Gesetzesnovellen verändert wurde.

Seit Inkrafttreten des „neuen“ AMG am 01.01.1978 waren dies die in Tabelle 6 aufgelisteten Gesetzesvorhaben.

Allerdings muss man in Rechnung stellen, dass das Arzneimittelrecht, insbesondere hinsichtlich seiner Kernaufgaben, in der Regel nur marginal berührt wurde. Oft beschränken sich die Änderungen auf Formalien, z.B. die Umstellung der Betragsnennungen bei den Regelungen zu Bußgeldern und Ordnungswidrigkeiten von DM auf Euro.

Wie die Arzneimittelgesetznovellen selbst wurde auch eine Reihe der in Tabelle 6 genannten Gesetzesvorhaben durch die Umsetzung von EU-Vorgaben bedingt.

Tabelle 6, Änderungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) von 1978 durch andere gesetzliche Regelungen sowie Verordnungen

(Quellen: bis einschl. März 2005: BPI Pharma-Kodex 2005, ab April 2005: „Gesetze im www“ unter http://www.rechtliches.de/info_AMG.html), 13.08.2009

Jahr	Gesetz/Verordnung
1986	Dritte Zuständigkeitsanpassungs-Verordnung vom 26.11.1989, Artikel 1 Inkrafttreten: 06.06.1986 (BGBl. I S. 2089)
1990	Einigungsvertragsgesetz vom 23.09.1990, Artikel 1 in Verbindung mit Anlage I, Kap. X Sachgebiet D Abschnitt II, Nr. 23, 24 und 25 des Einigungsvertrages vom 31.08.1990 Inkrafttreten: 29.09.1990 (BGBl. II S. 885, 1084)
1993	Gesetz zur Sicherung und Strukturverbesserung der gesetzlichen Krankenversicherung (Gesundheitsstrukturgesetz) vom 21.12.1992, Artikel 18 Inkrafttreten: 01.01.1993 (BGBl. I S. 2266)
1993	Fünfte Zuständigkeits-Anpassungs-Verordnung vom 26.02.1993, Artikel 9 und 10 Inkrafttreten: 13.03.1993 (BGBl. I S. 278)
1994	Gesetz zur Ausführung des Abkommens vom 02.Mai1992 über den Europäischen Wirtschaftsraum (EWR-Ausführungsgesetz) vom 27.04.1993, Artikel 4 Inkrafttreten: 01.01.1994 (BGBl. I S. 512, 2436)
1994	Gesetz über die Neuordnung zentraler Einrichtungen des Gesundheitswesens (Gesundheitseinrichtungen-Neuordnungs-Gesetz – GNG) vom 24.06.1994, Artikel 4 §§ 1 und 2 Inkrafttreten: 01.07.1994 (BGBl. I S. 1416)
1995	Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG) vom 02.08.1994, § 51 Inkrafttreten: 01.01.1995 (BGBl. I S. 1963)
1997	Zuständigkeitsanpassungs-Verordnung vom 21.09.1997 Art. 3, (BGBl. I S. 2390)
1997	Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen (Transplantationsgesetz – TPG) vom 05.11.1997, § 21 (BGBl. I S. 2631, 2638)
1998	Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG) vom 01. 07.1998, § 34 (BGBl. I S. 1752, 1758)
1998	1. Medizinprodukte-Änderungsgesetz (1. MPG-ÄndG) vom 06.08.1998 Art. 5 (BGBl. I S. 2005, 2007)
2000	Viertes Gesetz zur Änderung des Futtermittelgesetzes vom 20.07.2000 Art. 2 (BGBl. I S. 1040)

- 2000 Gesetz zur Neuordnung seuchenrechtlicher Vorschriften
(Seuchenrechtsneuordnungsgesetz – SeuchRNeuG) vom 20.07.2000
Art. 2 § 10 (BGBl. I S. 1045)
- 2001 Gesetz zur Umstellung von Gesetzen und anderen Vorschriften auf dem
Gebiet des Gesundheitswesens auf Euro (Achstes Euro-Einführungsgesetz)
vom 23.10.2001, Art. 3 (BGBl. I S. 2702)
- 2001 Zweites Gesetz zur Änderung des Medizinproduktegesetzes
(2. MPG-ÄndG) vom 13.12.2001, Art. 3 (BGBl. I S. 3586)
- 2002 Gesetz zur Umsetzung der Richtlinie 98/98/EG des Europäischen
Parlaments und des Rates vom 16.02.1998 über das Inverkehrbringen von
Biozid-Produkten (Biozidgesetz) vom 20. Juni 2002, Art. 2 (BGBl. I S. 2076)
- 2002 Zweites Gesetz zur Änderung schadensersatzrechtlicher Vorschriften vom
19.07.2002, Art. 1 (BGBl. I S. 2674)
- 2002 Gesetz zur Neuorganisation des gesundheitlichen Verbraucherschutzes und
der Lebensmittelsicherheit vom 06.08.2002, Art. 8 (BGBl. I S. 3082)
- 2002 Gesetz zur Änderung des Apothekengesetzes vom 21.08.2002,
Art. 2 (BGBl. I S. 3352)
- 2003 Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung
(GKV-Modernisierungsgesetz – GMG) vom 14.11.2003, Art. 23
(BGBl. I S. 2190)
- 2004 Gesetz zur Anpassung von Verjährungsvorschriften an das Gesetz zur
Modernisierung des Schuldrechts vom 09.12.2004, Art. 1 (BGBl. I S. 3214)
- 2005 Erstes Gesetz zur Änderung des Transfusionsgesetzes und
arzneimittelrechtlicher Vorschriften vom 10.02.2005, Art. 2 (BGBl. I S. 234)
- 2005 Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher Vorschriften
(„kleine AMG-Novelle“) vom 15.04.2005 (BGBl. I S. 1068)
- 2005 Gesetz zur Umbenennung des Bundesgrenzschutzes in Bundespolizei vom
21.6.2005, (BGBl I, 1818)
- 2005 Gesetz zur Neuordnung des Lebensmittel- und des Futtermittelrechts vom 1.9.2005,
(BGBl I, 2618)
- 2005 Neufassung des Arzneimittelgesetzes vom 12.12.2005, (BGBl I, 3394)
- 2006 Gesetz über die Bereinigung von Bundesrecht im Zuständigkeitsbereich des
Bundesministeriums für Arbeit und Soziales und des Bundesministeriums für
Gesundheit vom 14.8.2006, (BGBl I, 1869)
- 2006 Gesetz über die Durchsetzung der Verbraucherschutzgesetze bei
innereuropäischen Verstößen vom 21.12.2006, (BGBl I, 3367)
- 2007 GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz vom 26.3.2007, (BGBl I, 378)
- 2007 Gesetz zur Änderung medizinprodukterechtlicher und anderer Vorschriften vom
14.6.2007, (BGBl I, 1066)
- 2007 Gewebegesetz vom 20.7.2007, (BGBl I, 1574)
- 2007 Gesetz zur Verbesserung der Bekämpfung des Dopings im Sport vom 24.10.2007,
(BGBl I , 2510)
- 2007 Gesetz zur Reform des Versicherungsvertragsrechts vom 23.11.2007, (BGBl I,2631)

3.2.2 Die Deutsche Demokratische Republik

Einen interessanten Teilaspekt stellt die Frage dar, inwieweit sich die Entwicklung auf dem Gebiet der Arzneimittelsicherheit in der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR) in den Jahren zwischen 1949 und 1990 von der voranstehend geschilderten in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) unterscheidet.

Historischer Abriss:

Auf den gleichen Grundlagen aus der Vorkriegszeit aufbauend (siehe oben) entstanden auch in der DDR Strukturen, die die Sicherheit der Arzneimittelanwendung durch entsprechende Zulassungsregelungen zu verbessern suchten. Zeitlich gingen diese Regelungen den entsprechenden der BRD voraus¹¹⁾. Auf dem Gebiet der sowjetischen Besatzungszone und nachfolgend ab 1949 der DDR wurde - im Gegensatz zu den westlichen Gebieten Deutschlands - das sowjetische Gesundheitssystem zum Vorbild genommen (u.a. Betonung von Gleichbehandlung der Patienten, Aufbau von Polikliniken und Zusammenlegung von Arztpraxen in Ärztehäuser), offenbar aber ohne dass in diesem Zusammenhang von einem besonderen Druck von offizieller sowjetischer Seite gesprochen werden könnte. Dabei wurde wesentlich rascher als in Westdeutschland ein rechtlicher Rahmen für die Zulassung und Vermarktung von Arzneimitteln geschaffen. Die generelle staatliche Lenkung der Wirtschaft in der DDR dürfte dieses Vorgehen bedeutend erleichtert haben.

Bereits in den Jahren 1947 bis 1949 wurden in den zu diesem Zeitpunkt noch fortbestehenden Ländern der späteren DDR erste, inhaltlich im Wesentlichen gleiche, Gesetze für die Herstellung und den Großhandel mit Arzneimittel erlassen. Dem planerischen Grundgedanken folgend war das Inverkehrbringen von Arzneimitteln von Anbeginn an von einer positiven „Bedürfnisprüfung“ abhängig, und alle Arzneimittel wurden in einem Arzneimittelverzeichnis erfasst. Es war dabei erklärtes Ziel, das Sortiment nur am medizinischen Bedarf auszurichten und für den Arzt überschaubar zu halten. Im Zuge des Arzneimittelgesetzes von 1964 (siehe weiter unten) wurde dann jegliche Werbung für Arzneimittel untersagt und durch die Pflicht zur Information über Arzneimittel ersetzt, die jedoch niemals auf eine Verbrauchsförderung abzielen durfte.

Am 05.10.1949 wurde in einer „Anordnung über die Regelung und Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln (Überwachungsanordnung)* die Führung des „Verzeichnisses über Arzneifertigwaren (= Fertigarzneimittel)“ bei der damaligen Deutschen Wirtschaftskommission (Hauptverwaltung Gesundheitswesen) und die Schaffung des „Zentralen Gutachterausschusses für Arzneimittelverkehr**“ festgelegt. Jene „Hauptverwaltung Gesundheitswesen“ wurde beauftragt – im Zusammenwirken mit dem Zentralen Gutachterausschuss – Rahmenvorgaben für die Planung des Arzneimittelwesens für die DDR auszuarbeiten. Sie erhielt gleichzeitig die Vollmacht, alle dafür erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften zu erlassen und alle erforderlichen Maßnahmen durchzuführen, um die Vorschriften in den einzelnen Ländern der DDR zu vereinheitlichen.

¹¹⁾ 7b DIREKT, Apothekenservice, 2008

* ZVOBI. I S. 766

** Er bestand aus 30-40 Mitgliedern, überwiegend Kliniker, zusätzlich existierten Unterausschüsse und Arbeitsgruppen.

Mit einer Reihe von sog. „Durchführungsbestimmungen (DB)“ in den Jahren von 1950 bis 1960 (siehe nachstehende Übersicht) wurden nachfolgend die konkreten Maßgaben für das Arzneimittelwesen getätigt.

Mit der ersten DB vom 30.06.1950* wurden u.a. die Zusammensetzung des zentralen Gutachterausschusses und seine Berufung durch das zuständige Ministerium festgelegt (Besetzungsempfehlungen kamen von den Fachgesellschaften) sowie die Eintragung der nach dem 01.06.1951 weiterhin in der DDR als verkehrsfähig zu betrachtenden Arzneimittel abgeschlossen. Sie umfasste ferner Bestimmungen zur Kennzeichnung von Fertigarzneimitteln und sog. „Hauspezialitäten“**.

Tabelle 7, Übersicht über die Durchführungsbestimmungen bis zum Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes der DDR 1964 (nach Richter und Keune, 1972)

DB mit	Veröffentl. im GBl. der DDR	Wesentlicher Inhalt
1	30.06.1950 (S. 668, Ber. S. 722)	Zusammensetzung und Berufung des zentralen Gutachterausschusses, Abschluss der Registrierung des „Altbestandes“
2	31.10.1950 (S. 1131)	Einheitliche Regelung der Rezeptpflicht für Arzneimittel
3	12.05.1950 (S. 370)	Inverkehrbringen von Futterkalk
4	28.04.1954 (S. 463)	Regelung der Abgabe von Arzneimitteln außerhalb von Apotheken
5	12.08.1954 (S. 797)	Verbindlichkeitserklärung des Deutschen Arzneibuches , 6. Ausg. einschl. seines Nachtrages 1954 erstmals auch für die Industrie
6	27.09.1954 (S. 837)	Regelung des Verkehrs mit freiverkäuflichen Fertigarzneimitteln
7	15.03.1955 (I, S. 930)	Chirurgisches Nahtmaterial, Kunststoffplomben, Gelatineschwämme und ähnl. med. Material wird den Arzneimitteln gleichgestellt
8	21.11.1955 (I, S. 930)	Einheitliche Chargenkennzeichnung
9	05.12.1956 (I, S. 1355)	Neuregelung der Arzneimittelabgabe außerhalb von Apotheken
10	02.10.1957 (I, S. 561)	Neuvorschrift zur Herstellung von Tinctura Digitalis
11	16.01.1958 (I, S. 208)	Best. über das Verzeichnis der Fertigarzneimittel („Arzneifertigwaren“) und die Eintragungspflicht von Stoffen und Zubereitungen des DAB 6 in abgabefertigen Packungen
12	22.04.1958 (I, S. 393 und 655)	Best. über das Verzeichnis der „Tierarzneifertigwaren“ und die Kennzeichnung von Tierarzneimitteln
13	14.06.1958 (I, S. 574)	Gleichstellung der Verbandmittel für med. und hyg. Zwecke sowie Erzeugnisse für zahnmed. und zahntechnische Zwecke mit Arzneimitteln
14	26.11.1959 (I, S. 915)	Regelung des Komplexes der „Gesundheitspflegemittel“
15	14.03.1960 (I, S. 216)	Verbindlichkeitserklärung des Nachtrages 1959 zum Deutschen Arzneibuch 6. Ausgabe

* GBl. S. 668, Ber. S. 722

** Darunter sind Individual- und Serienanfertigungen in Apotheken zu verstehen

In der Folge der Festlegungen der 1. DB wurde die Zahl der Herstellerbetriebe in der DDR von 527 im Jahre 1949 auf 199 im Jahre 1951 reduziert. Ebenso ging die Zahl der Fertigarzneimittel im Humanbereich (ohne Seren, Impfstoffe, Bakteriophagen, Diagnostika und sog. „Gesundheitspflegemittel“, die zwischen Arznei- und Lebensmitteln anzusiedeln sind) von über 5.000 im Jahre 1949 auf 1.700 im Jahre 1951 zurück. Beide Reduktionen waren gewollt und wurden als Erfolge im Sinne einer Effizienzsteigerung durch bedarfsgerechte Planung gewertet.

Die ersten drei Durchführungsbestimmungen wurden vom Ministerium für Arbeit und Gesundheitswesen der DDR, die folgenden vom zwischenzeitlich selbstständig gewordenen Ministerium für Gesundheitswesen herausgegeben.

Es folgten vier weitere spezielle Anordnungen des Ministeriums für Gesundheitswesen, die die Arbeit des Zentralen Gutachterausschusses konkretisieren und die unkontrollierte Anwendung von – noch - nicht staatlich geprüften Arzneimitteln unterbinden sollten, nämlich:

- Die „Anweisung über das Verfahren bei der Eintragung von Arzneimitteln in das Verzeichnis der Arzneyfertigwaren“ vom 01.09.1960 mit ausführlichen Bestimmungen zur Arbeitsweise des Zentralen Gutachterausschusses und zur Anfertigung seiner Gutachten
- Eine Anordnung zur Verschreibung von Arzneimitteln vom 13.10.1961, die festlegte, dass nur solche Arzneimittel rezeptiert werden durften, die in den Apotheken der DDR vorrätig gehalten wurden
- Eine Durchführungsbestimmung (Nr. 3) über den Verkehr mit Geschenkpäckchen und -Paketen mit Westdeutschland, Westberlin und dem Ausland vom 17.10.1961, die die Einfuhr von Arzneimitteln auf dem Postweg untersagte
- Eine Anweisung über das Verfahren bei der Erprobung von Arzneimittelmustern aus Westdeutschland, Westberlin und dem Ausland vom 13.12.1961

Es erscheint dabei aus heutiger Sicht fraglich, inwieweit die letztgenannten Regelungen tatsächlich vorrangig aus Gründen der Arzneimittelsicherheit erlassen wurden oder nicht auch ganz wesentlich dem politischen Grundkonzept dieser Zeit, einer immer weiter gehenden Abschottung von Westdeutschland und Westeuropa, geschuldet waren.

Dem ersten Abschnitt der Regelungen zum Arzneimittelwesen in der DDR schlossen sich sodann die Regelungen zu Impfstoffen, Seren und Bakteriophagen vom 20.09.1951, das Gesetz über den Verkehr mit Giften vom 06.09.1950 sowie die Verordnung über die Organisation des Apothekenwesens vom 27.02.1958 an. Durch eine entsprechende Anweisung wurde auch die Tätigkeit der Deutschen Arzneibuchkommission am 05.07.1962 auf eine neue Grundlage gestellt.

Es zeigt sich also, dass in Ostdeutschland bereits zu einem recht frühen Zeitpunkt ein – an den Maßstäben der Zeit gemessen – weit entwickeltes Vorschriftenwesen zu Arzneimitteln existierte. Bemerkenswert ist auch, dass – zumindest vordergründig – die Gewährleistung eines möglichst hohen Maßes an Arzneimittelsicherheit die Begründung dafür darstellte. Aus heutiger Sicht gesehen, mögen hier zwei Aspekte sich ergänzt haben. Zum einen bestand in der Planwirtschaft der DDR kein Interessendruck durch eine freie Wirtschaft, die im Grundsatz immer geneigt ist, Regelungen ihres Handelns möglichst abzuwehren und zum anderen der staatlich-

dirigistische Ansatz – teilweise wohl auch wirtschaftliche Zwänge – die im Bedarfsfall leicht mit dem Argument der Arzneimittelsicherheit kaschiert werden konnten. Die Vielzahl der über einen relativ langen Zeitraum hinweg entstandenen Einzelvorschriften und die – aus zentralistisch-planerischer Sicht störenden – landesrechtlichen Regelungen erschwerten jedoch die Orientierung, sodass es im Rahmen des 1959/1960 vom Gesundheitsministerium bestätigten „Perspektivplans zur Weiterentwicklung der medizinischen Wissenschaft und des Gesundheitswesens“ zum Auftrag der Erstellung eines neuen Arzneimittelgesetzes kam. Dieses am 05.05.1964 von der Volkskammer der DDR verabschiedete Gesetz fasste die bisher bestehenden Regelungen zusammen, führte aber gleichzeitig auch eine Reihe neuer Regelungen zu Arzneimitteln ein. Dazu gehörten u.a. die Schaffung eines Zulassungsverfahrens für die klinische Erprobung von Arzneimitteln, die Gütesicherung durch zu bestätigende Gütevorschriften für alle Fertigarzneimittel, Erstreckung der Vorschriften auf Importarzneimittel sowie die Einführung einer Informationspflicht bei gleichzeitigem Verbot von verbrauchsfördernder Werbung (eine in einer freien Wirtschaft nicht statthafte Beschränkung). Damit war die Arzneimittelgesetzgebung in der Deutschen Demokratischen Republik im Wesentlichen abgeschlossen. Die Umsetzung des neuen Gesetzes wurde in der Folge durch weitere zwölf Durchführungsverordnungen, die sich hauptsächlich mit der Erweiterung des Anwendbarkeit des Gesetzes (z.B. mit Aspekten von medizintechnischen Produkten und Laboratoriumsdiagnostika sowie „Medizinalfuttermitteln“) befassten, hier aber nicht im Einzelnen vorgestellt werden sollen, sichergestellt¹¹⁾. Hinzu kamen noch zwei Richtlinien, von denen sich die erste (im Jahre 1965) schwerpunktmäßig mit der Abgabe und Kennzeichnung von Arzneimitteln beschäftigte, die zweite (im Jahre 1971) mit präklinischen Fragen bei Veterinärarzneimitteln. Außerdem kam es im Zusammenhang mit dem Arzneimittelgesetz – analog dem Erlass von Verordnungen in der BRD – zu einer Reihe von „Anordnungen“, die einzelne Teilaspekte näher regelten*. Erst 1986 erfolgte dann eine Überarbeitung des Gesetzes von 1964. In der überarbeiteten Form und wiederum präzisiert durch weitere vier Durchführungsverordnungen blieb es dann bis zur Vereinigung der beiden deutschen Staaten am 03.10.1990 gültig. Es bleibt – trotz aller dem politischen System der DDR geschuldeten – spezifischen Ausrichtung der Gesetzgebung Ostdeutschlands festzuhalten, dass sie bis Ende der 70er Jahre des 20. Jahrhundert hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit derjenigen Westdeutschlands überlegen war.

In späterer Zeit bedingte der abweichende gesetzliche Rahmen in der DDR – verglichen mit der Situation in Westdeutschland – dann im theoretischen Ansatz kaum noch eine wesentlich anders geartete Behandlung von Fragen der Arzneimittelsicherheit. Allerdings bedingten die unterschiedlichen wirtschaftlichen Rahmenbedingungen auch Unterschiede in der praktischen Vorgehensweise (siehe weiter unten).

¹¹⁾ 7b DIREKT, Apothekenservice, 2008

* Beispiele dafür sind die Anordnung über das Statut des Zentralen Gutachterausschusses für Arzneimittelverkehr vom 15. Mai 1964 (GBl. II S. 504), die Anordnung über die Registrierung von medizintechnischen Erzeugnissen vom 18. Januar 1968 (GBl. II, S. 67) und die Anordnung über die Rahmen-Hygiene-Richtlinie für die Herstellung von Arzneimitteln und Gesundheitspflegemitteln vom 11. Juli 1983 (GBl.-Sonderdruck Nr. 1141)

Zuständig für die Zulassung von Humanarzneimitteln war in der DDR in letzter Instanz das zuständige Ministerium (in den späteren Jahren das Gesundheitsministerium der DDR), das sich indessen dabei umfassend auf das „Institut für Arzneimittel (IfAr)“ stützte. Daneben gab es eigene Institute für Impfstoffe und für Veterinärarzneimittel. Im Gegensatz zu den Strukturen in der alten BRD, insbes. dem Bundesgesundheitsamt (BGA), war das IfAr bereits von Beginn an auch der praktisch-experimentellen Arbeit verpflichtet. Alle unterstanden dem Gesundheitsministerium der DDR. Insofern waren die Strukturen denen in Westdeutschland und anderen westlichen Staaten durchaus vergleichbar. Korrespondierend zum planerischen Grundgedanken der Staatshandelsländer des ehemaligen „Ostblocks“ wurden regulatorische Entscheidungen bis in die Einzelheiten zentral im Gesundheitsministerium entschieden. Die Zulassungsbehörden hatten formal nur eine – wenngleich sehr bedeutsame – beratende Rolle. Abgesehen von lokalen Kontrollstellen gab es keine maßgeblichen Strukturen vor Ort. Auch die – zumal in den späteren Jahren der DDR - relativ häufig aufgrund ökonomischer Zwänge erlassenen Ausnahmegenehmigungen erfolgten alle im Gesundheitsministerium.

In persönlichen Gesprächen betonten sowohl der ehemalige langjährige Leiter des IfAr, Herr Prof. J. Richter, sein früherer Mitarbeiter, Herr Dr. Gerecke, als auch der früher im Gesundheitsministerium der DDR für Arzneimittelsicherheitsfragen zuständig gewesene Abteilungsleiter, Herr Dr. Möller (heute BMG), dass derartige Ausnahmegenehmigungen nie die Sicherheit der Präparate infrage gestellt hätten. In der Regel hätten solche Ausnahmen eher Fragen der Konfektionierung und Logistik betroffen, z.B. seien Präparate ausnahmsweise ohne den eigentlich vorgesehenen Umkarton oder ohne Packungsbeilage in den Verkehr gebracht worden. Gelegentlich war auch die Herstellung betroffen. So seien Hilfsstoffe durch andere, als gleichwertig angesehene, ersetzt worden.

Es stellt sich hier die Frage, ob solche Ausnahmen, insbesondere, wenn sie die Herstellung betrafen, nicht zumindest indirekte Auswirkungen auf die Arzneimittelsicherheit haben konnten und hatten.

Zielsetzung und praktische Limitationen:

Von großer praktischer Bedeutung war – zumal in den späteren Jahren der DDR – das Problem einer gewissen Abgeschnittenheit von in Westeuropa, Japan und den USA entwickelter Technologie. Die Gründe hierfür lagen größtenteils weniger im unmittelbar politischen als im wirtschaftlichen Bereich. So verhinderte die zunehmend chronische Devisenknappheit den Import von Waren aller Art aus Ländern des sog. „Nichtsozialistischen Wirtschaftsgebietes (NSW)“, worunter aufgrund der Nichtverfügbarkeit moderner Untersuchungstechnik nicht zuletzt auch Forschung und Entwicklung im Pharmasektor sowie die Qualitätssicherung litten.

Produktionsmaschinen wurden oft auf internationalen Messen als „Gelegenheitskäufe“ angeschafft und waren dann nur schwierig in die Produktionsabläufe einzubinden. Z.B. war dies ein maßgeblicher Grund dafür, dass die – u.a. auch aus Sicherheitsüberlegungen – angestrebte Standardisierung der Verpackungsgrößen nicht umgesetzt werden konnte. Auch die Materialqualität stellte mitunter ein Problem dar. So konnten nach den Worten des langjährigen IfAr-Leiters, Herr Prof. Richter, Barcodeleser aufgrund ungenügender Papier- und Druckqualität i.d.R. nicht eingesetzt werden.

Die Möglichkeiten der Kooperation in Rahmen des „Rates für gegenseitige Wirtschaftshilfe (RWG = Comecon)“ boten dafür keinen entsprechenden Ausgleich.

Auch konnte die angestrebte Kooperation bei der Herstellung von Arzneimitteln nicht im vorgesehenen Umfang verwirklicht werden; u.a. deswegen, weil auch zwischen den Staaten des RWG eine Anerkennung der Zulassung für Arzneimittel politisch nicht durchsetzbar war. Wie mehreren Gesprächen mit den vorgenannten ehemaligen Mitarbeitern des Instituts für Arzneimittel (IfAr) der DDR zu entnehmen war, war hingegen der wissenschaftliche Informationsfluss zwar ebenfalls behindert (zum Beispiel durch die Abtrennung der Wissenschaftsgemeinde in der DDR und Organisation in eigenen Fachgesellschaften, parallel zu denen der BRD und eingeschränkte Reisemöglichkeiten für Wissenschaftler und sonstiges Fachpersonal in westliche Länder aufgrund von politischen Vorbehalten oder aufgrund der Devisenknappheit), riss aber nie ganz ab. Westliche Fachpublikationen blieben grundsätzlich weiter zugänglich. Daher waren auch die in der DDR ebenfalls aufgetretenen Problemfälle auf dem Gebiet der Arzneimittelsicherheit keine grundlegend anderen. Die diesbezügliche Situation war der in der BRD durchaus vergleichbar. Eine Reihe von in der BRD und in anderen westlichen Staaten aufgetretenen Arzneimittelkrisen (z.B. Hepatitis C durch Blutprodukte oder die Phenacetinproblematik* findet sich auch in der ehemaligen DDR, da in vielen Fällen hier wie dort die gleichen Wirkstoffe (wenn auch aus unterschiedlichen Quellen) und die gleichen Behandlungsschemata zu Einsatz kamen (siehe auch Kapitel 4 über Beispielfälle). Dass die DDR vom Thalidomid-Skandal im Wesentlichen verschont blieb, ist dabei im Grunde nur dem Umstand zu verdanken, dass Contergan mit dem Wirkstoff Thalidomid eine westliche Entwicklung war, deren Nachvollziehung in der DDR zum Zeitpunkt des Erkennens der Problematik noch nicht bis zum Produkteinsatz geführt hatte. Im Gegensatz zur Regelung in der BRD nach 1978 gab es in der DDR für Arzneimittel kein periodisches Verlängerungsverfahren der Zulassungen. Diese blieben permanent valide, setzten aber die Verfügbarkeit der Ware auf dem Markt voraus. Nebenwirkungsmeldungen wurden von Ärzten und Apothekern auf „Meldekarten“ erfasst und dem IfAr weitergeleitet, was jedoch nicht immer reibungsfrei ablief**. Man kann daraus die vorsichtige Schlussfolgerung ziehen, dass bei Vorliegen einer gewissen Grundlage von Fachwissen, materieller Versorgung und geordneten Verhältnissen (was in der ehemaligen DDR jeweils gegeben war) die Arzneimittelsicherheit überwiegend an das zum gegebenen Zeitpunkt vorhandene medizinisch-naturwissenschaftliche Fachwissen und an erkenntnistheoretische Fragen gebunden war. Die Umsetzung entsprechender Ansätze in konkrete staatliche Normen gestaltete sich im zentralistisch-planerischen Umfeld der DDR jedoch einfacher. Zumindest bis Ende der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts kann in der Folge bzgl. der Arzneimittelsicherheit von einem gewissen Vorteil der Bevölkerung Ostdeutschlands gesprochen werden. Im Rahmen der in sozialistischen Volkswirtschaften angestrebten vorausschauenden Planung und zentralen Lenkung zur Optimierung des Ressourceneinsatzes kam es zu einer Spezialisierung der – größtenteils verstaatlichten – Pharmabetriebe, und es herrschte die Grundphilosophie des „Versorgungsauftrages“. Die Vorgabe für die Betriebsleitung bestand also nicht in der Gewinnmaximierung (durch neue Produkte, Marktausweitung, Verdrängung von Konkurrenten etc.) sondern in der zuverlässigen Versorgungssicherung, was unter den Bedingungen eines stark eingeschränkten Wirtschaftslebens auch keine einfache Aufgabe darstellte.

* Die v.a. als Analgetikum und Antipyretikum eingesetzte Substanz verursachte in vielen Ländern in den 70er und 80er Jahren des 20. Jhrd. bei Dauergebrauch Nierenschäden (blieb in der DDR aber dennoch bis 1990 verfügbar; in der BRD wurde sie 1986 endgültig verboten).

** Prof. Richter und Dr. Gerecke (Pers. Mitteilung)

Im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit ergeben sich dabei zwei grundsätzlich unterschiedliche Fakten, die sich in ihren Auswirkungen in der DDR aber im Allgemeinen gegenseitig praktisch aufgehoben zu haben scheinen.

Auf der einen Seite sollte der nicht vorhandene Wettbewerb der Arzneimittelsicherheit dergestalt Vorschub geben, dass – vergrößernd gesprochen – keine wirtschaftlichen Notsituationen eine Versuchung für Unternehmensleitungen darstellen konnten, Sicherheitsüberlegungen (z.B. bei der Qualität der Ausgangsstoffe und ihrer Verarbeitung, aber auch bei der Umsetzung von Erkenntnissen zu Neben- und Wechselwirkungen in der Produktpalette) zeitweise zurückzustellen.

Andererseits führten die bereits weiter oben angesprochenen wirtschaftlichen Engpässe im Verein mit der Spezialisierung der Betriebe und des Versorgungsauftrages für die Bevölkerung ebenfalls dazu, dass gelegentlich Sicherheitsüberlegungen zurückgestellt wurden, da die Alternative das Nichtvorhandensein eines bestimmten Arzneistoffes (oft ohne verfügbare therapeutische Alternative) mit entsprechenden Konsequenzen für die betroffenen Patienten bedeutet hätte.

Die Ambivalenz des planerischen Ansatzes der sozialistischen Staaten des damaligen „Ostblocks“ zeigt sich auch bei der Ausrichtung der Arzneimittelproduktion (wie grundsätzlich jeder großmaßstäblichen Produktion in diesen Staaten) auf die – staatlicherseits definierten - Bedürfnisse der Bevölkerung. Begründet wurde dieses Vorgehen zum einen mit allgemeinen Wirtschaftlichkeitsvorteilen (in Produktion und Lagerhaltung) und zum anderen mit einer Erhöhung der Arzneimittelsicherheit durch ein Mehr an Übersichtlichkeit für alle Beteiligten. Erkauft wurde dies durch ein hohes Maß an bürokratischem Aufwand und mit dem Wegfall an Triebkräften für die Optimierung der Präparatepalette durch die Unterbindung von Konkurrenz. Auch liefen kleine Spezialgebiete oder alternative Ansätze Gefahr, in der Planung unberücksichtigt zu bleiben.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass trotz aller planerischen Bemühungen auch in der DDR die Gesundheitskosten nur schwer in den Griff zu bekommen waren und die entsprechenden öffentlichen Etats zumeist überzogen wurden*.

Die Arzneimittelpreise in der Deutschen Demokratischen Republik waren – wie die allermeisten Preise für Konsumgüter – staatlich festgelegt. Diese Festlegung wurde über die Jahre nur wenig geändert. Preise wurden kaum erhöht und auch kaum gesenkt, was bei einer veränderten Situation im Herstellungsbereich oder bei geänderten Grundstoffpreisen im internationalen Handel im Zeitverlauf zu starken Verzerrungen führte.

Die Pharmasparte der zumeist in sog. Kombinatengebündelten produzierenden Industrie arbeitete dabei allerdings zumeist über der Kostendeckung (war also „Gewinn bringend“), diese Überschüsse wurden aber staatlich umverteilt, sodass auch die Pharmaindustrie unter der allgemeinen Mittelknappheit für (Re-) Investitionen litt.

* Hr. Prof. Richter (Pers. Mitteilung)

Ein Umstand, der zumal in den letzten Jahren der DDR auch Zweifel am Qualitätsstandard einzelner Präparate rechtfertigt*.

In dem bereits erwähnten Gespräch räumte Herr Prof. Richter indessen ein, dass in den letzten Jahren der DDR das Institut für Arzneimittel den Spitznamen „Institut für Ausnahmen“ erhalten habe, da die konkrete wirtschaftliche Situation eine Vielzahl von ihnen erforderlich gemacht habe. Das IfAr habe dabei immer im engen Kontakt mit den Herstellerbetrieben gestanden, und das hohe Fachwissen der IfAr-Mitarbeiter habe eine Gewähr dafür dargestellt, dass nur „unbedenkliche“ Ausnahmegenehmigungen erteilt worden seien. Betont wurde in diesem Zusammenhang auch, dass sich sowohl das IfAr als auch die pharmazeutischen Hersteller der DDR stets – mit Erfolg - gegen den bisweilen von staatlicher Seite geforderten, weil politisch opportunen, Import von nicht den Arzneibuchstandards gemäßen Grundstoffen und Fertigarzneimitteln gewehrt hätten. Die enge Zusammenarbeit von Herstellungsbetrieben und Aufsichtsgremien wurde dabei für die Arzneimittelsicherheit eher als Positivum denn als potenzielle Gefahr gesehen. Zweifel an dieser Sichtweise sind jedoch durchaus denkbar, zumal wenn alle handelnden Personen sich über Jahre hinweg gut kannten.

In der DDR kam es auch zu einer nicht unerheblichen Anwendung von pharmakologischen Wirkstoffen außerhalb des oben geschilderten Zulassungswesens und der kontrollierten Anwendung von Arzneimitteln. Insbesondere geht es dabei um den Einsatz von Anabolika zu Dopingzwecken im Leistungssport unter Inkaufnahme auch schwerer Schädigungen beim Anwender. Es handelte sich dabei größtenteils um vom IfAr nicht zugelassene Stoffe, bzw. den Einsatz von zugelassenen Mitteln (z.B. des Präparates „Turbinol“) außerhalb der ärztlichen Indikationen. Diese Vorgänge kann man vielleicht am besten als „pseudorechtlich“ charakterisieren. Sie liefen außerhalb der arzneimittelrechtlichen Bestimmungen; ihre grundsätzliche Ungesetzlichkeit relativierte sich für die Beteiligten allerdings durch die Staatliche Lenkung durch das „Forschungsinstitut für Körperkultur und Sport“ und den kooperierenden „Sportmedizinischen Dienst der DDR“.

Dabei wurden jedoch – wohl aus Geheimhaltungsgründen - keine offiziellen Ausnahmeregelungen formuliert, sondern es wurde mit Halbwahrheiten gearbeitet bzw. entsprechende Handlungen allein aufgrund von staatlicher Autorität, besonders des Ministeriums für Staatssicherheit der DDR, eingefordert.

Diese Praktiken sind gut dokumentiert** und waren auch Gegenstand einer Reihe von einschlägigen Gerichtsentscheidungen. Im Zusammenhang der vorliegenden Erörterung werfen sie ein Schlaglicht auf die Möglichkeiten, die in der DDR offenbar bestanden haben, ein an der Oberfläche gefestigtes und nach hohen ethischen Prinzipien arbeitendes Kontrollsystem für Pharmaka systematisch zu umgehen. Wenngleich natürlich auch in der Bundesrepublik Deutschland und in anderen westlichen Staaten Dopingfälle aufgetreten sind und auftreten, so sind diese dort doch eindeutig illegal, und es bestehen beständig Bestrebungen zur Unterbindung dieser Praktiken.

* mehrere persönliche Gespräche mit Qualitätsverantwortlichen in der Arzneimittelproduktion ostdeutscher Unternehmen (verantwortlich vor 1990)

** z.B. Gutachterliche Stellungnahme von Prof. Dr. rer. nat. Werner W. Franke, Ltr. Zellbiologe des Deutschen Krebsforschungszentrums zur Beteiligung des VEB Jenapharm vom Dez. 2004

4. Beispielbetrachtung bekannter sog. „Arzneimittelskandale“

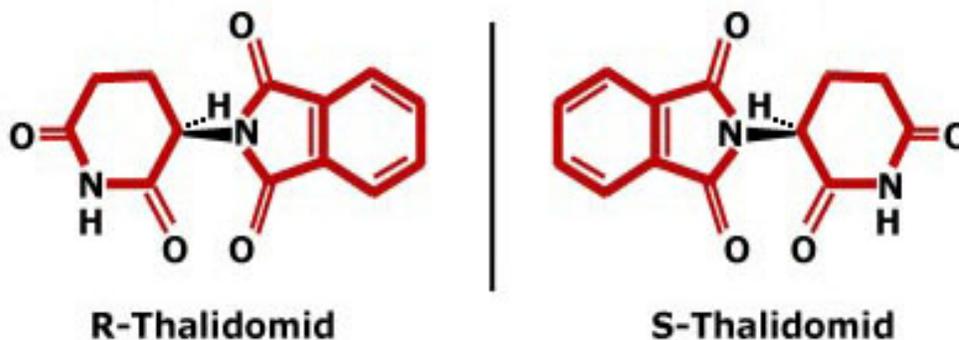
4.1 Thalidomid

Einleitung

Bei Thalidomid handelt es sich um ein den Barbituraten nahe stehendes Säureamid, das zu den chiralen 2,6-Piperidinonen gehört^{28, 29}). Diese wurden früher auch als Glutarsäureimide bezeichnet. Das Glutaminsäurederivat Thalidomid erlangte als Wirkstoff des als Schlafmittel eingesetzten Fertigarzneimittels Contergan[®] in den 50er Jahren des letzten Jahrhundert eine große Verbreitung und vor allem auch durch den mit diesem Namen verbundenen Arzneimittelskandal eine große allgemeine Bekanntheit. Contergan wurde zunächst in Deutschland (BRD) am 01.10.1957 auf den Markt gebracht und später auch in weiteren wichtigen Märkten Europas und Asiens, einschließlich Japans, eingeführt⁶). Paradoxiereise galt der Wirkstoff zunächst als besonders sicher, da seine akute Toxizität sehr gering ist und er auch in hohen Konzentrationen nicht letal wirkt.

Eine weitere, aktuell bedeutende Indikation stellt der Einsatz als Analgetikum bei Leprakranken dar, die unter schmerzhaften Neuritiden bei Erythema nodosum leiden. Weitere mögliche Anwendungsgebiete, z.B. in der Onkologie, wurden in den letzten Jahren erschlossen (Zulassungen in den USA, der EU und in Australien, siehe unten) und sind Gegenstand weiterer Forschung.

Abbildung 1, Strukturformel Thalidomid, zwei Enantiomere:



Nachdem gehäuft Polyneuritiden bei Patienten und schwere Dysplasien bei Kindern auftraten, deren Mütter während der Schwangerschaft das frei verkäufliche Contergan eingenommen hatten, wurde das Präparat in Deutschland schließlich am 16.11.1961 aus dem Handel genommen (ebenso etwa zeitgleich in Großbritannien, Schweden und Kanada; in Japan allerdings erst 1963). In den USA erlangte es keine Zulassung³⁰).

⁶) Kirk, B., Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe?, WVG, Stuttgart 1999, ISBN 3804716814, S. 55

²⁸) Mutschler, E., Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Unter Mitarbeit von Monika Schäfer-Korting. 7., völlig Neubearb. und erweiterte Aufl., WVG, Stuttgart 1996, ISBN 9783804713772

²⁹) Wikipedia, Thalidomid, 11.04.2008 (<http://de.wikipedia.org/wiki/Thalidomid>)

³⁰) Schwinger-Tschanz, Contergan-Affäre (<http://www.safer-world.org/d/themen/Medizin/contergan.htm>), 07.12.2002

Dabei konnte allerdings der Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme und den aufgetreten teratogenen Wirkungen trotz zahlreicher Bemühungen nicht mit letzter Sicherheit geklärt werden.

Einer der Gründe hierfür liegt in der letztlich nicht geklärten Frage, inwieweit evtl. nur einer der beiden Stereoisomere der chiralen Substanz für die teratogenen und sonstigen Nebenwirkungen verantwortlich ist. Es existiert die verbreitete These, dass nur das S-Enantiomer für die teratogenen Eigenschaften verantwortlich sei.

Da allerdings im Körper die eine in die andere Form umgewandelt wird (möglicherweise individuell unterschiedlich) ist eine Untersuchung dieses Sachverhaltes außerordentlich schwierig und praktisch kaum relevant.

Möglicherweise sind quasiphysiologische Metabolite für die schwer wiegenden Nebenwirkungen mit verantwortlich. Im Tierversuch ließen sie sich nur bedingt (bei peroraler Applikation lediglich bei einigen Spezies, zuerst 1962 am Kaninchen) reproduzieren³¹⁾.

Es kam auch in keinem Staat zu einer letztendlichen gerichtlichen Entscheidung über die (haftungsrechtlichen) Verantwortlichkeiten, da sich das betroffene Unternehmen (Grünenthal GmbH) mit den Betroffenen jeweils außergerichtlich einigte. Die Vorgänge um Thalidomid waren in der BRD wesentlich mitverantwortlich für die Etablierung des bereits seit langem geplanten bundeseinheitlichen Arzneimittelgesetzes (siehe Abschnitt „Zwischenfazit“).

Thalidomid stellt – neben der Bedeutung aufgrund des Umfangs der eingetretenen Schädigung und des Einflusses des Contergan-Falles auf die Arzneimittelgesetzgebung in Deutschland und anderen Staaten - in mehrerer Hinsicht ein typisches Beispiel für das gehäufte Auftreten schwerer Arzneimittelnebenwirkungen dar. Obwohl – wie bereits erwähnt - der Teratogenitäts-Wirkmechanismus bis heute nicht mit Sicherheit aufgezeigt werden konnte, kann am Contergan-Fall der medizinisch-wissenschaftliche, aber auch der rechtlich-politische Umgang mit dem Phänomen gut dargestellt werden.

In der öffentlichen Diskussion ist er nach wie vor immer wieder Gegenstand kontroverser Diskussionen, wie sich als jüngstes Beispiel im Fall des Contergan-Spielfilms „Contergan – Eine einzige Tablette“ (Teil 1) und „Contergan – Der Prozess“ (Teil 2) zeigt, dessen Ausstrahlung im Fernsehen vom damaligen Hersteller lange Zeit mit rechtlichen Mitteln verhindert wurde*), da er den Fall angeblich verfälschend darstelle^{32, 33)}.

Der Contergan-Fall stellt einen der bekanntesten Fälle von in großem Umfang durch ein Arzneimittel ausgelöste Schädigungen von Patienten dar und ist dementsprechend in der Literatur gut dokumentiert³²⁾.

³¹⁾ Antivivsektion e.V., Die Contergan-Story oder Tierversuche sind wissenschaftlicher Betrug (<http://www.tierversuchsgegner.org/Tierversuche/contergan.html>), 07.12.2002

³²⁾ k-faktor, Contergan – Thalidomid, Eine kommentierte Linksammlung (<http://www.k-faktor.com/contergan/>) 10.12.2004

³³⁾ PMS, Grünenthal erwirkt Verfügung gegen Unterhaltungsfilm zu Contergan, 20.03.2006

³⁴⁾ PMS, Contergan-Film: Grünenthal ruft Bundesverfassungsgericht an, 02.07.2007

*) Nachdem die Ausstrahlung des Films ab 10.04.2007 vom hanseatischen Oberlandesgericht zugelassen worden war, legte die damalige Herstellerfirma Grünenthal GmbH am 10.05.2007 Verfassungsbeschwerde ein und unterband weiterhin die Ausstrahlung durch einstweilige Verfügungen. Erst nach der Entscheidung des Bundesverfassungsgerichtes konnte der Film (mit einigen Änderungen) am 07. und 08.11.2007 von der ARD ausgestrahlt werden.

Die Fragwürdigkeit der Übertragbarkeit des dort erzielten Erkenntnisgewinns auf den Menschen wurde in den letzten Jahren – mit mittlerweile eingetretenem zeitlichen Abstand zum Contergan-Fall und dem Auftreten weiterer Fälle von schwer wiegenden Arzneimittelnebenwirkungen (z.B. die Vorgänge um kontaminierte Blutprodukte und eine Reihe weiterer Vorfälle mit sehr unterschiedlichen Substanzen) – verstärkt diskutiert. Eine besondere und aktuelle Bedeutung erhält der „Fall Thalidomid“ weiterhin dadurch, dass der Wirkstoff in jüngerer Zeit – mit anderen Indikationen – in einigen Staaten wieder zugelassen wurde. In den USA erhielt „THALOMID“ 1998 die Zulassung der US-amerikanischen Arzneimittelaufsichtsbehörde (FDA), und „Thalidomid Pharmion“ erhielt 2003 in Australien die TGA-Zulassung für die Akutbehandlung von Hautmanifestationen des mittelschweren bis schweren Erythema Nodosum Leprosum (ENL) sowie als Dauerbehandlung zur Vorbeugung und Unterdrückung der Hautmanifestationen von rezidivierendem ENL*. Ebenfalls im Jahr 2003 hatte die australische Behörde bereits die Zulassung von Thalidomid Pharmion als Monotherapie für Patienten mit multiplem Myelom erteilt, bei denen herkömmliche Therapien erfolglos geblieben waren.

Am 25. Mai 2006 erhielt „THALIDOMID“ die FDA-Zulassung als orale Therapieform in Kombination mit Dexamethason für Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom. Im Jahr 2008 erteilte die australische Zulassungsbehörde (TGA) die Zulassung für „Thalidomid Pharmion“ in Kombination mit Melphalan und Prednison für Patienten mit unbehandelten multiplen Myelomen oder Patienten, bei denen eine hoch dosierte Chemotherapie nicht in Betracht gezogen werden kann. „Thalidomid Pharmion“ wurde außerdem in Kombination mit Dexamethason als Induktionstherapie vor einer Hochdosis-Chemotherapie mit Übertragung autologer Stammzellen für Patienten mit unbehandelten multiplen Myelomen zugelassen. In der Europäischen Union wurde ein entsprechender Zulassungsantrag im zentralen Zulassungsverfahren im Jahr 2007 gestellt und die Zulassung** im April 2008 ausgesprochen³⁵⁾. In Deutschland wurden in der Folge die Arzneimittelverschreibungsverordnung und die Apothekenbetriebsordnung geändert*** und die Verordnung von Thalidomid (sowie des Nachfolgewirkstoffes „Lenalidomid“ – siehe „Schlussfolgerungen“) neu geregelt. Im Rahmen der Krebs- und HIV-Therapie laufen gegenwärtig weitergehende Studien, und entsprechende – ergänzende - Zulassungsanträge sind abzusehen. In mehreren Ländern der dritten Welt (z.B. Brasilien) war der Wirkstoff entweder nie völlig von Markt verschwunden, oder wurde wieder eingeführt, insbesondere im Zusammenhang mit Behandlungsversuchen bei HIV-Infektionen. Das führende Unternehmen auf diesem Gebiet ist die im Jahre 1986 in Delaware gegründete Celgene Corp.; „Pharmion“ ist ein Handelszeichen dieses Unternehmens.

³⁵⁾ Finanznachrichten, „Thalidomid Pharmion (TM) erhält vollständige EU-Zulassung für die Behandlung von neu diagnostizierten multiplen Myelomen“, vom 21.04.2008 (<http://www.finanznachrichten.de/p.asp?id=10625332>)

* Nach einem Hinweis in „Geschichte der Pharmazie“, eine Beilage der DAZ (60) Nr. 3 von 09/2008, S. 5 (Arzneimittelkarrieren) wurde die rasche und deutliche Rückbildung der Entzündungsherde auf der Haut bereits 1965 von einem israelischen Arzt durch Zufall entdeckt.

** „Thalidomid Pharmion“ für die Behandlung des Multiplen Myeloms in Kombination mit Melphalan und Prednison

*** „Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung und der Apothekenbetriebsordnung“ im Bundesgesetzblatt 2008 Teil I, Nr. 55 vom 08.12.2008 (BAH-aktuell 137/2008 vom 10.12.2008)

Obschon in Ländern, in denen Thalidomid-Präparate auf dem Markt sind, große Anstrengungen unternommen wurden, in Kenntnis des gravierenden teratogenen Potenzials eine Abgabe an schwangere Frauen zu unterbinden, ist dies doch immer wieder vorgekommen, und entsprechend geschädigte Kinder wurden (z.B. in Brasilien) geboren. Größtenteils war dies auf die mangelnde intellektuelle Kapazität der Beteiligten (Analphabetismus!), in einigen Fällen auch in Kombination mit mangelnder Sorgfalt bei Abgabe und Aufbewahrung des Medikamentes, zurückzuführen.

Möglichkeit der Abschätzung des Gefahrenpotenzials

Thalidomid wurde im Fertigarzneimittel Contergan 1957 erstmalig auf den Markt gebracht, also zu einer Zeit, als Chemie und Pharmazie bereits einen modernen Standard erreicht hatten und die chemische Natur der Substanz ebenso bekannt waren wie die maßgeblichen Eigenschaften der Substanzklasse, der sie zugeordnet ist. Auch wurden bereits in den 50er Jahren in einer Reihe von Fällen tierexperimentelle Untersuchungen zur Testung einer möglichen Teratogenität durchgeführt, und es war – wie z.B. aus entsprechenden Therapieempfehlungen gefolgert werden kann – die potenzielle Gefährdung von ungeborenen Kindern durch der Mutter verabreichte Arzneimittel grundsätzlich bekannt.

Gleichwohl konnten weder das teratogene Potenzial der Substanz noch die Gefährdung durch Polyneuritiden naheliegender Weise vorausgesehen werden. Da es weiterhin auch mit der unter der heutigen Gesetzgebung erforderlichen präklinischen Testung, deren Etablierung ja gerade auf diesen Fall maßgeblich zurückgeht, nicht als sicher gelten kann, dass man das Gefährdungspotenzial vor Zulassung richtig eingeschätzt hätte, stellt sich die grundsätzliche Frage nach den Grenzen des Erkenntnisgewinns über Arzneimittelrisiken aus chemischen Fakten, oder durch Untersuchungen am Tier, vor der breiten Anwendung eines Präparates³¹⁾. Allerdings ist auch festzuhalten, dass das Nichtvorhandensein entsprechender bindender gesetzlicher Regelungen zur präklinischen Testung von Arzneimitteln und eine sehr großzügige Regelung hinsichtlich ihrer Abgabe in der Bundesrepublik Deutschland maßgeblich zur Entstehung der Thalidomid-Katastrophe beigetragen haben dürften. Es zeigt sich weiterhin, dass auch von Pharmaunternehmen, die per se einem hohen ethischen Anspruch unterliegen, offenbar nicht erwartet werden kann, dass sie Untersuchungen durchführen, die nicht zwingend vorgeschrieben sind, oder nicht im direkten wirtschaftlichen Interesse der Unternehmen liegen. Der Fall des Thalidomids steht daher einerseits für die mögliche Bedeutung von Arzneimittelnebenwirkungen auf die regulatorischen Rahmenbedingungen, er zeigt aber auch die Grenzen der Risikominimierung durch derartige Regelungen auf.

Der geschichtliche Fall^{6, 31)}

Das Fertigarzneimittel Contergan® (Humanarzneimittel gegen Schlafstörungen) wurde zunächst im Jahre 1957 in Deutschland eingeführt (Zeittafel als Anhang 1).

⁶⁾ Kirk, B., Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe?, WVG, Stuttgart 1999, ISBN 3804716814, sowie den Wikipedia-Artikel über Thalidomid a.a.O. und Internetseiten der FDA Zu Thalidomid

³¹⁾ Antivivsektion e.V., Die Contergan-Story oder Tierversuche sind wissenschaftlicher Betrug (<http://www.tierversuchsgegner.org/Tierversuche/contergan.html>), 07.12.2002

Auf dem Markt befand es sich – über Lizenznehmer der Herstellerfirma - regulär außerdem auch in Großbritannien, Schweden, Kanada und Japan. In den USA wurde das Mittel aufgrund der Nachforderungen der „Food and Drug Administration (FDA)“ und des zwischenzeitlichen Bekanntwerdens der Nebenwirkungsproblematik (zunächst Nervenschädigung, dann Dysplasien bei Neugeborenen) nie zugelassen*. Im März 1962 zog der amerikanische Lizenznehmer, die Firma Richardson-Merrell, seinen Zulassungsantrag zurück. Die ersten Verdachtsfälle von angeborenen Dysplasien wurden im Jahre 1959 publik, eine entsprechende verstärkte Diskussion darüber fand aber erst in der zweiten Hälfte des Jahres 1961 statt, als derartige Befunde gehäuft auftraten. Das zunächst frei verkäufliche Arzneimittel wurde zeitgleich am 01.08.1961 in Nordrhein-Westfalen, Hessen und Baden-Württemberg aufgrund der zahlreichen Fälle schwerer Nervenschädigungen (Polyneuritiden) rezeptpflichtig. Zeitgleich trat in der Bundesrepublik Deutschland das erste Arzneimittelgesetz in Kraft, das jedoch lediglich eine Registrierung, keine mit Prüfung verbundene Zulassung, der meisten Fertigarzneimittel vorsah und noch keine Konsequenz aus dem Thalidomid-Fall darstellte. Die nicht unbedeutende Zahl der aufgetretenen Fälle von Polyneuritiden, die vermutlich auf den Gebrauch des Präparate zurückgehen, trat in der öffentlichen Wahrnehmung vergleichsweise in den Hintergrund. Eine erste Anfrage zu diesem Nebenwirkungskomplex hatte es im Oktober 1960 durch die kassenärztliche Bundesvereinigung Köln gegeben, die die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft auf potenzielle Nervenstörungen durch Contergan hinwies und um eine Stellungnahme bat. Im November 1960 wurde ein entsprechender, allerdings abgeschwächter, Hinweis in die Gebrauchsinformation von Contergan aufgenommen. Im Verlauf des Jahres 1961 erfolgte dann eine intensive Auseinandersetzung mit dem Präparat, zunächst in den Fachgremien, später auch in der Laienöffentlichkeit. Angetrieben wurde diese Diskussion nicht zuletzt auch durch die diesbezüglichen Nachfragen der US-amerikanischen Zulassungsbehörde. Im späteren Verlauf wurde der Hamburger Kinderarzt und Dozent für Humangenetik Dr. Widukind Lenz zur zentralen Figur in der Diskussion um mögliche teratogene Eigenschaften von Thalidomid (am 15.11.1961 erfolgte durch ihn auch eine offizielle Mitteilung an den Forschungsleiter der Fa. Grünenthal, dass ein entsprechender starker Verdacht bestehe). Schließlich wurde das Präparat am 27.11.1961 vom pharmazeutischen Unternehmer, der Grünenthal GmbH, in der Bundesrepublik vom Markt genommen. Zeitlich versetzt erfolgte auch in den anderen Staaten, auf deren Märkten Contergan verfügbar war, die Marktrücknahme. Seit dem 01.12.1961 gab es gerichtliche Auseinandersetzungen über die straf- und haftungsrechtlichen Konsequenzen, die schließlich am 18. Dezember 1970 nach insges. 283 Verhandlungstagen mit einem außergerichtlichen Vergleich endeten. Damit sollte auch einer noch weitergehenden Rufschädigung des Herstellers durch eine Verurteilung zuvor gekommen werden. Grünenthal zahlte 100 Mio. DM in die neu gegründete Stiftung „Hilfswerk für behinderte Kinder“ ein. Die Gesamtzahl der geschädigten Kinder in Deutschland wird in der Literatur mit ca. 5.000 angegeben**, wovon allerdings ca. 40 % infolge schwerster Schäden bereits kurz nach der Geburt verstorben seien.

* vergleiche die Informationen auf der Homepage der FDA (<http://www.fda.gov>)

** In der Laienpresse finden sich gelegentlich deutlich höhere Zahlen, so z.B. in TV Spielfilm, Nr. 22/2007, S. 8-9, in der von 10.000 geschädigten Kindern in Deutschland die Rede ist.

Im Jahr 2007 lebten in Deutschland noch ca. 2.800 Contergan-Geschädigte*, die eine Rente von maximal 545,00 Euro bezogen, die nach dem Aufbrauchen der Mittel aus dem ursprünglichen Fonds für die Contergan-Geschädigten im Jahre 1997 nur noch aus Steuermitteln finanziert wird. Seit Anfang 2008 wird die von den Betroffenen bereits seit langem geforderte Verbesserung ihrer wirtschaftlichen Situation auf der politischen Ebene verstärkt neu diskutiert^{36, 37)}. Ende Februar 2008 war der Tagespresse zu entnehmen, dass man sich innerhalb der Bundesregierung auf eine deutliche Erhöhung des Jahresetats für die Renten der Contergan-Geschädigten geeinigt habe. Die Erhöhung (nahezu eine Verdopplung) trat denn auch am 01. Juli 2008 in Kraft. In anderen Ländern war die finanzielle Situation der Betroffenen teilweise deutlich besser. So z.B. in Großbritannien, wo die Firma „Diageo“, der Rechtsnachfolger des ursprünglichen Lizenznehmers von Grünenthal, weiterhin Mittel zur Verfügung stellt und damit den Betroffenen dort eine Rente von durchschnittlich umgerechnet 2.200 Euro sichert**.

Abgesehen von den Contergan-Darreichungen kam Thalidomid in Deutschland und in weiteren Ländern auch in einer Reihe von Kombinationspräparaten (Antipyretika, Antidiarrhoika, Expektoranzien und Antirheumatika) zum Einsatz, ohne dass dabei entsprechende schwer wiegende Nebenwirkungen beobachtet wurden. Interessant ist weiterhin, dass trotz der schwer wiegenden Vorkommisse Thalidomid in den neunziger Jahren des 20en Jahrhunderts in der Wissenschaft eine Renaissance erlebte³⁸⁻⁴⁸⁾, als sich seine Wirksamkeit gegen Lepra und später auch gegen einige Arten von Weichteiltumoren herausstellte***. Trotz zahlreicher Bedenken wurde der Wirkstoff daher – wie in der Einleitung erwähnt beginnend 1998 in den USA – unter der strengen Auflage der Nichtverwendung bei Schwangeren – zunächst zur Behandlung der Lepra (*Erythema nodosum leprosum*), 2006 auch für das Multiple Myelom, wieder zugelassen^{49, 50)}. Weitere Länder folgten, 2008 auch die EU. Off-Label wurde der Wirkstoff für das Multiple Myelom und andere Tumorarten bereits seit seiner kommerziellen Wiederverfügbarkeit in einigen Staaten eingesetzt.

³⁶⁾ NetDoktor.de, Contergan-Patienten: Betreuung durch Kassen katastrophal (<http://www.netdoktor.de/nachrichten/newsitem.asp?id=86497&D=30&M=9&Y=2002>) vom 30.09.2002

³⁷⁾ Ehlers, A.P.H. und Walter, U., Mehr Geld für Contergan-Geschädigte (<http://www.naturkost.de/aktuell/970701a.htm>), 07.12.2002

³⁸⁾ Seitz, R., „Ein Comeback für Thalidomid?“ in: DAZ (141), Nr. 30, 26.07.2001, S. 60-61

³⁹⁾ BfArM, Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln, 22.12.2003

⁴⁰⁾ Naumann, R., „Auf Contergan fällt wieder Licht“ in: F.A.Z. Nr. 24, 29.01.2003

⁴¹⁾ RAJ, „Thalidomide, EMEA hosts meeting between companies and patients on drug review“ in: Reg. Affairs Jour. 03/2003, S. 219

⁴²⁾ RAJ, „Thalidomide, BfArM clarifies conditions for use“ in: Reg. Affairs Jour. 04/2004, S. 288

⁴³⁾ Scrip-Artikel, „First approval for thalidomide for multiple myeloma“, Nr. 2894, S. 19, 17.10.2003

⁴⁴⁾ Scrip-Artikel, „Thalidomide for thyroid cancer?“, Nr. 2801, S. 26, 22.11.2002

⁴⁵⁾ Scrip-Artikel, „Thalidomide set for first multiple myeloma approval“, Nr. 2878, S. 18, 22.08.2003

⁴⁶⁾ Scrip-Artikel, „US ANDA for Thalidomide in multiple myeloma“, Nr. 2930, S. 21, 27.02.2004

⁴⁷⁾ Scrip-Artikel, „Thalidomide shows potential in complex regional pain syndrome“, Nr. 2836, S. 22, 28.03.2003

⁴⁸⁾ Scrip-Artikel, „Thalidomide study stops early on positive results“, Nr. 3122, S. 19, 13.01.2006

⁴⁹⁾ Hofmann, S., „Celgene schmiedet Allianz gegen Krebs“ in: Cash daily, Nr. 224, 20.11.2007, S. 10, Hrsg.: Ringier AG, Zofingen, Schweiz

⁵⁰⁾ Scrip-Artikel, „Thalidomide filed for multiple myeloma in Japan“, Nr. 3183, S. 23, 16.08.2006

* Angabe aus der Dokumentation „Contergan“, ARD am 08.11.2007 um 21.45 Uhr

** Angaben aus der Diskussionsrunde „Hart aber fair“, ARD am 07.11.2007 um 21.45 Uhr

*** eine Zeittafel zum Contergan-Fall (mit Deutschland im Fokus) findet sich im Anhang

Zwischenfazit

Der Fall beeinflusste in der früheren BRD maßgeblich die grundlegende Überarbeitung des Arzneimittelgesetzes im Rahmen einer ersten Novelle im Jahre 1964. Die im Jahre 1978 in Kraft getretene neue Form (2. Novelle) bildet seither in Deutschland* die – mittlerweile weitere 14-mal in Einzelaspekten novellierte - rechtliche Grundlage für die Zulassung und den Handel mit Arzneimittel sowie deren Überwachung.

In der EU bzw. der damaligen EWG war der Contergan-Skandal wesentlicher Wegbereiter der ersten grundlegenden Arzneimittelrichtlinie der Gemeinschaft**.

In den USA wurde unter dem Eindruck der Ereignisse die Arzneimittelgesetzgebung 1962 durch das Kefauver-Harris Drug Amendment ergänzt.***²⁹⁾

Obschon gerade bei Thalidomid auch die Grenzen der möglichen Risikoabschätzung vor der Zulassung und damit Breitenanwendung eines Arzneimittels am Menschen sichtbar werden, wurde mit dem Contergan-Fall und den Gesetzesänderungen in der Folge in Weg zu immer höheren Sicherheitsanforderungen an ein Arzneimittel vor der Zulassung eingeschlagen. Seither wurden immer weiter gehende chemisch-pharmazeutische Untersuchungen und sowohl präklinische als auch klinische Prüfungen gefordert und deren Umfang und das Maß der erforderlichen Dokumentation kontinuierlich vergrößert. Dieser Zunahme von Anforderungen liegt indessen eine Reihe von Faktoren zugrunde.

Neben weiteren, anders gelagerten Fällen von Arzneimittelnebenwirkungen sind dies vor allem der Fortschritt in Chemie, Physik und Pharmazie (Untersuchungsmethodik, Erkenntnisgewinn über Stoffklasseneigenschaften etc.), politisch-gesellschaftliche Faktoren (Bewertung und Akzeptanz von Risiken u.a.) und - als abgeleitete Größe – die zunehmenden Bestrebungen der internationalen Harmonisierung von Anforderungen, die – vor dem Hintergrund eines hohen gesellschaftlichen Sicherheitsbedürfnisses normal - eine „Harmonisierung nach oben“ darstellen. Nicht zuletzt hat der Contergan-Fall auch wichtige rechtliche Fragen – so im Straf- und Produkthaftungsrecht – und hinsichtlich der Sinnhaftigkeit und damit der Ethik von Tierversuchen aufgeworfen³¹⁾.

Betrachtet man die Entwicklung in den Jahren seit 1990 mit der zunehmenden Renaissance des Wirkstoffes Thalidomid für die Behandlung von Lepra und einiger Tumorarten (insbesondere des Multiplen Myeloms) zeigt sich aber gerade auch am Beispiel dieser Substanz die Ambivalenz, die vielen Pharmaka innewohnt.

²⁹⁾ Wikipedia, Thalidomid, 11.04.2008(<http://de.wikipedia.org/wiki/Thalidomid>)

³¹⁾ Antivivsektion e.V., Die Contergan-Story oder Tierversuche sind wissenschaftlicher Betrug (<http://www.tierversuchsgegner.org/Tierversuche/contergan.html>), 07.12.2002

* bis zum 03. Oktober 1990 nur in Westdeutschland

** Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26.01.1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten.

*** In den USA kam es damit bereits wesentlich früher als in Europa/Deutschland zu einem Arzneimittelgesetz, wie wir es heute allgemein kennen. Neben dem Sicherheitsaspekt wurde in den USA bereits damals auch das Zulassungskriterium der belegten therapeutischen Wirksamkeit eingeführt (vergl. hierzu auch die Informationen auf der Internet-Homepage der FDA und die Angaben zu Arzneimittelzulassung/Drug Regulatory Affairs der Wikipedia)

Der gegenwärtige Inhaber der Rechte an der Substanz, das US-amerikanische Unternehmen Celgene, erzielte im Jahre 2006 damit circa 432 Millionen US-Dollar Umsatz*. Thalidomid ist damit nur ein prominentes Beispiel für das Auffinden neuer, teilweise in völlig andere Therapiebereiche verweisende Wirkungen bereits seit längerem bekannter Wirkstoffe (weitere Beispiele sind die spätere Verwendung des ursprünglichen Analgetikums Acetylsalicylsäure als Thrombozytenaggregationshemmer in der Infarktbehandlung und bestimmter Blutdrucksenker als Diuretika etc.).

Auch die Relativität von Risiken bzw. die Nutzen-Risiko-Abschätzung, die jedem Einsatz von Pharmaka vorausgehen sollte, wird an diesem Beispiel ersichtlich. Während nach heutigem Erkenntnisstand ein Einsatz von Thalidomid als Schlafmittel unvorstellbar wäre, war seine Wiederezulassung als potenter Wirkstoff gegen schwere und lebensbedrohende Erkrankungen rechtfertigbar.

Obwohl mit heutigem Kenntnisstand der offenbaren Teratogenität der Substanz große Anstrengungen unternommen werden, Schwangere von der Anwendung auszuschließen und demnach das erneute Auftreten von Missbildungen zu verhindern, gelingt dies – zumal in einigen Ländern der dritten Welt, in denen Thalidomid zur Leprabehandlung ebenfalls wieder verfügbar ist - in der Praxis nicht in jedem Fall. Neben den bereits in der Einleitung angesprochenen Problemen, die aus Missverständnissen (Analphabetismus!) erwachsen, kam es auch zu illegaler Weiterreichung an Schwangere, die das Präparat in Ermangelung anderer Therapieoptionen angewandt haben. In dieser Hinsicht liegt gegenwärtig die Haupthoffnung im künftigen Einsatz von Thalidomidanaloga, denen die teratogenen Eigenschaften der ursprünglichen Substanz fehlen. Ein erstes solches Analogon, Lenalidomid (Markenname „Revlimid“) von Celgene, wurde 2005 in den USA – zunächst für die Behandlung des myelodysplastischen Syndroms (MDS) – zugelassen⁵¹⁾. Off-Label-Use hatte es seine Wirksamkeit auch beim multiplen Myelom gezeigt, und seine Zulassung wurde in der Folge in den USA im Juni 2006 für die Kombinationsbehandlung mit Dexamethason entsprechend erweitert. In Europa wurde das Präparat im Rahmen des zentralen Verfahrens am 14.06.2007 als Kombinationstherapie mit Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen** und in den Markt eingeführt. In Japan ist ein entsprechender Antrag gestellt. Der weltweite Jahresumsatz lag 2006 bei über 430 Millionen US-Dollar).

⁵¹⁾ PMS-Artikel, Celgenes neue Deutschlandtochter bereitet sich auf Launch von Revlimid vor, 04.09.2006

* Quelle: Hofmann, S. in „Cash daily“, (kostenlose Finanzpublikation) Nr. 224, 20.11.2007, S. 10, Hrsg.: Ringier AG, Zofingen, Schweiz

** Patienten müssen zuvor mind. eine andere Behandlung erfahren haben, sog. „second-line“-Präparat

4.2 Durch das HI-Virus kontaminierte Blutprodukte

Der geschichtliche Fall^{6, 52)}:

In der Folge der in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts begonnenen HIV-Pandemie* kam es in diesem Jahrzehnt vor allem in der damaligen Bundesrepublik Deutschland und in Frankreich, zu zahlreichen Fällen, bei denen Empfänger von Blut bzw. von Blutprodukten mit dem HI-Virus infiziert wurden**.

Ein parlamentarischer Untersuchungsausschuss des Dt. Bundestages kam damals zu dem Ergebnis, dass ca. 60 Prozent der Infektionen bei rechtzeitigem Handeln der Beteiligten vermeidbar gewesen wäre.

Die Einsetzung des Untersuchungsausschusses geht auf die bekanntgewordenen Spannungen zwischen dem Bundesgesundheitsministerium und dem damaligen Bundesgesundheitsamt (BGA) zurück. Es gehörte explizit auch zu den Aufgaben dieses Ausschusses, die Verflechtungen von Mitarbeitern des Bundesgesundheitsamtes mit der pharmazeutischen Industrie (hpts. durch Gutachtertätigkeit) zu untersuchen.

Im Ergebnis wurde einer Reihe von Amtsmitarbeitern die Vernachlässigung ihrer Dienstpflichten vorgeworfen.

Zitat aus dem Untersuchungsbericht (Bundestagsdrucksache 12/8591 vom 25.10.1994, S. 33):

„Die Feststellungen des Untersuchungsausschusses (...) machen deutlich, dass pharmazeutische Unternehmer (einschließlich Blutspendedienste), Ärzte, Kliniken und damit deren Träger (Länder und Kommunen) sowie das BGA und damit die Bundesrepublik Deutschland eine rechtliche Mitverantwortung für HIV-Infektionen trifft, die bei Hämophilie-Patienten und sekundär bei Ihren Kindern, Ehe- und Lebenspartnern seit der Jahreswende 1982/83 durch infektiöse Faktorenkonzentrate, insbesondere Faktor VIII, verursacht wurden. Davon unberührt bleibt die politische Verantwortung. Gleiches gilt für den gesamten, vom Untersuchungsausschuss zu beurteilenden Zeitraum, also mindestens ab 1. Oktober 1980, für HIV-Infektionen, die durch die Gabe von infektiösem Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) häufig auch bei Nichthämophilien verursacht wurden bzw. ebenfalls zu mittelbarer Infektion von Ehe- bzw. Lebenspartnern und Kindern führten.“

Der Untersuchungsausschuss bezeichnete die Vorgänge als „größter Arzneimittelskandal seit der Contergan-Katastrophe“ und stellte fest, dass „sich bei Würdigung der Erkennbarkeit und Vermeidbarkeit der Virusinfektionen infolge unterlassener Maßnahmen des BGA Amtspflichtverletzungen ergeben“ haben.

⁶⁾ Kirk, B., Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe?, WVG, Stuttgart 1999, ISBN 3804716814

⁵²⁾ Wikipedia, HIV,03.07.2008 (<http://de.wikipedia.org/wiki/HIV>)

* Erste Beschreibung des Erregers 1981, erster Nachweis im Mai 1984 (Popovic, 1984, S. 497 – 500)

** Im Januar 1995 werden für die BRD u.a. 1.377 infizierte Hämophiliepatienten als größte Betroffenengruppe genannt (Stenographische Berichte der Verhandlungen des Dt. Bundestages, 13. Wahlperiode, 13. Sitzung vom 20.01.1995, S. 774-791, insbes. S. 781)

Insbesondere wurde im Abschlußbericht kritisiert, dass nicht rechtzeitig entsprechende Virus-Inaktivierungsmaßnahmen für Blutprodukte angeordnet wurden, obwohl solche zu diesem Zeitpunkt (spätestens ab 1981) bereits verfügbar waren und von einigen Herstellern auch bereits zur Abwehr einer möglichen Kontaminierung durch Hepatitis-Viren* eingesetzt wurden.

Noch am 14.11.1983 kamen die Beamten des BGA zu der Einschätzung, dass das Risiko eines Hämophilie-Patienten, sich mit HIV zu infizieren, sehr gering sei, jedenfalls wesentlich niedriger, als evtl. einer unstillbaren Blutung zu erliegen. Erst im Dezember 1984, nach weiteren wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu diesem Thema⁵³⁾, empfahl das BGA die Verwendung von trockeninaktivierten Faktor VIII-Präparaten, und erst ab dem 01.10.1985 wurde ein Verkehrsverbot für nicht entsprechend behandelte Produkte ausgesprochen. Einen Rückruf von Altpräparaten vom Markt gab es indessen nicht. Außerdem wurden keine einheitlichen Inaktivierungsstandards erlassen.

Ab dem 01.10.1985 wurde auch ein verbindlicher HIV-Antikörpertest bei Blutspenden in Deutschland angeordnet.

Zusätzlich wäre ein Einfuhrverbot von Blutkonserven aus den USA, wo HIV-Infektionen zum damaligen Zeitpunkt wesentlich verbreiteter waren als in Deutschland, zur Risikoreduktion möglich gewesen, wurde aber nicht ausgesprochen.

Im Schlussbericht des parlamentarischen Untersuchungsausschusses wurde die Verkehrsfähigkeit der Blutpräparate folgendermaßen beurteilt:

„Im Bereich der Faktor VIII-Präparate fällt die Risiko-Nutzen-Abwägung für die Fälle leichter Hämophilie angesichts des erheblichen Risikos einer Hepatitis-Infektion und des Bestehens einer echten Behandlungsalternative mit deutlich geringerem Risiko (in Form einer Behandlung mit Kryopräzipitaten) zumindest ab Beginn des Untersuchungszeitraumes, also dem 1. Oktober 1980 negativ aus (...).

Die Nutzen-Risiko-Abwägung für PPSB und Faktor IX-Präparate fällt, wiederum angesichts des erheblichen Risikos einer Hepatitis-Infektion mit tödlichem Ausgang für alle Indikationen im gesamten Untersuchungszeitraum, also ab dem 1. Oktober 1980, negativ aus, da ab diesem Zeitpunkt mit „PPSB hepatitissicher“ der Firma Biotest ein therapeutisch wirksames, aber mit deutlich geringeren Risiken als PPSB/Faktor IX und frisch gefrorenes Plasma behaftetes Produkt zur Verfügung stand. Nach diesem Zeitpunkt waren PPSB und Faktor IX-Präparate hinsichtlich aller denkbaren Indikationen als bedenkliche Arzneimittel im Sinne des § 5 AMG und demgemäß als nicht mehr verkehrsfähig einzustufen.“

⁵³⁾ Popovic, M. et al., „Detection, Isolation, and Continous production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS“, in: Science 224 (1984), S. 497- 500

⁵⁴⁾ Günther, S., „Hepatitis-C-Impfschadensfall: Längst überfällige Entschädigung für die Opfer“ in Dt. Ärzteblatt, Nr. 97, S. 39 (2000)

⁵⁵⁾ BMG, Verbesserte Hilfe für die Opfer des DDR-Hepatitis-Skandals, Pressemitteilung Nr. 84 vom 08.08.2001 (http://www.bmgs.bund.de/archiv/presse_bmgs/presse2001/M/84.htm)

* In der Deutschen Demokratischen Republik kam es in etwa zur gleichen Zeit zu Hepatitis-Erkrankungen aufgrund von kontaminiertem Blutserum^{54, 55)}. Dieser Fall wird bisweilen als Parallelfall zu der HIV- Kontaminationsproblematik in den westlichen Ländern aufgefasst.

Infolge der Diskussionen um die Rolle des BGA ordnete der damalige Bundesgesundheitsminister Horst Seehofer im Oktober 1993 die Auflösung dieser Behörde an*.

Die Regierungsfractionen von CDU/CSU und FDP legten dementsprechend 1994 einen Gesetzentwurf über die „Neuordnung zentraler Einrichtungen des Gesundheitswesens“ vor**, wohingegen die SPD in ihrem – erfolglosen - Antrag vom 22.12.1993 für eine Reorganisation des BGA plädierte***.

Es bleibt festzuhalten, dass letztlich nicht erwiesen ist, dass die Organisationsstruktur des damaligen BGA wesentlichen Anteil am Zustandekommen der Versäumnisse seiner Mitarbeiter gehabt hat.

Insofern resultierte seine Umwandlung in drei unabhängige Folgeinstitute des Bundes wohl auch zu einem guten Teil aus politischen Gründen.

Die Frage einer Entschädigung der betroffenen Patienten wurde nicht zufrieden stellend geregelt und war Gegenstand der weiteren politischen Diskussion. Ebenso rückte dadurch die Frage der Produkthaftung bei Arzneimitteln in den Focus der öffentlichen Diskussion.

Geschädigte Patienten müssen Schadensersatzansprüche in Deutschland – damals wie heute – gegenüber den einzelnen Arzneimittelherstellern durchsetzen.

Speziell im Klinikalltag hat der Patient aber in der Regel keinen – umfassenden – Überblick über die Präparate, mit denen er zu einem bestimmten Zeitpunkt behandelt wurde^{56, 57}).

Dementsprechend erschien auch im Fall der HIV-kontaminierten Blutprodukte eine Lösung auf dem Vergleichswege am sinnvollsten. Hinzu kam, dass man in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts von einer geringen Lebenserwartung von HIV-positiven Patienten ausgehen musste, die es unwahrscheinlich erscheinen ließ, dass diese den Ausgang eines ordentlichen Gerichtsverfahrens überhaupt erleben würden. Auch wurde durch die Betroffenen befürchtet, dass eine breite Öffentlichkeit ihrer Fälle durch entsprechende Gerichtsverfahren zu einer sozialen Isolierung führen könnte⁵⁸).

Vonseiten der Politik wurde Jahre später 1993 vom Bundesgesundheitsministerium für die Betroffenen eine „humanitäre Soforthilfe“ in einer Größenordnung von mindestens 10 Mio. DM (ca. 5 Mio. €) angekündigt.

Als Ergebnis der politischen Diskussion, in deren Verlauf u.a. der SPD-Abgeordnete Horst Schmidbauer die Schaffung eines Hilfsfonds nach dem Vorbild der Contergan-Stiftung gefordert hatte, beschloss der Haushaltsausschuss des Deutschen Bundestages am 11.11.1993, Mittel für einen Fonds „Humanitäre Soforthilfe“ zur Verfügung zu stellen.

⁵⁶) NetDoktor.de, Hepatitis-Opfer: Erstmals Klage gegen den Staat (<http://www.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?y=2004&m=3&d=3&id=108961>) vom 03.03.2004

⁵⁷) Fröhlich, U., „Kausalitätsbewertung von Verdachtsfällen einer Virusübertragung durch Blutplasma“ in: PharmR (2003), Nr. 4, S. 117-120

⁵⁸) BGH, Verurteilung des Krankenhausträgers, der einem Notfallpatienten 1985 HIV-kontaminierte Blutprodukte verabreicht hatte, rechtskräftiges Urteil vom 14.06.2005, Az: VI ZR 179/04 (<http://www.rechtstipps.net/entscheidungen/bgh/44/verurteilung-krankenhaustraeger.html>), 16.07.2007

* Stenographische Berichte der Verhandlungen des Dt. Bundestages, 12 Wahlperiode, 185. Sitzung vom 28.10.1993, S. 15951 – 15982, insbes. S. 15965 C sowie S. 15971 C

** Beschluss des Bundestages vom 28.04.1994

*** Bundestagsdrucksache 12/6490 vom 22.12.1993

Aus diesem wurde ab dem 01.01.1994 den so HIV-infizierten Personen eine monatliche Rente von 1.000 DM (ca. 500 €) ausgezahlt. Nach Ausbruch der AIDS-Erkrankung wurde dieser Satz verdoppelt; mit Wirkung vom 01.07.1994 wurden die Leistungen auf mittelbar Infizierte wie Lebenspartner und Kinder ausgeweitet. Im Lauf der weiteren politischen Diskussion, in der vor allem auch die stärkere Beteiligung der pharmazeutischen Industrie eingefordert wurde, kam es dann zur Gründung einer Stiftung mit einem Kapital von 250 Mio. DM (ca. 125 Mio. €), das von der Bundesrepublik Deutschland, den Bundesländern, dem Blutspendedienst des Deutschen Roten Kreuzes und sechs pharmazeutischen Unternehmen aufgebracht wurde.

Mit dem „Gesetz über die humanitäre Hilfe für durch Blutprodukte HIV-infizierte Personen“ (HIV-Hilfegesetz) am 31.07.1995 wurde der Fonds „Humanitäre Soforthilfe“ abgelöst.

In Frankreich kam es in diesem Zusammenhang letztlich zu einem Gerichtsverfahren, bei dem der damalige Leiter des staatlichen französischen Transfusionszentrums zu einer Gefängnisstrafe verurteilt wurde⁵⁹). Außerdem wurde ein Entschädigungsanspruch gesetzlich verankert.

Auch in Großbritannien kam es im Gefolge von HIV-Infektionen durch kontaminierte Blutprodukte zu gerichtlichen Auseinandersetzungen, die sich über viele Jahre erstreckten und zeitweise auch in der britischen Öffentlichkeit große Beachtung fanden*.

Aktuell gelten Blutprodukte hinsichtlich möglicher Vireninfektionen (z.B. HIV oder Hepatitis-Viren) in Deutschland als sehr sicher.

Einer Studie des Deutschen Roten Kreuzes im Jahre 2006 zufolge gab es bei ca. 30 Mio. Blutübertragungen nur einen Fall einer HIV-Infektion und keinen Fall einer Infizierung durch Hepatitis-Viren**.

Die zugrunde liegende Problematik:

Im Gegensatz zur Situation bei Thalidomid (Contergan) lagen die Defizite hier offenbar weniger in einer unzureichenden Untersuchung des Arzneimittels aufgrund einer so nicht erwarteten Risikolage begründet. Vielmehr entstanden die Schädigungen durch eine offenbar zu zögerliche und schwerfällige Umsetzung vorliegender Erkenntnisse durch die zuständige Zulassungsbehörde (Bundesgesundheitsamt). Hinzu kamen individuelle Verletzungen von Amtspflichten infolge von Defiziten in Kenntnisstand und Engagement sowie der Vorwurf der vermuteten Interessenverflechtung mit der Industrie (häufige Gutachtertätigkeit für die Arzneimittelindustrie durch Amtsmitarbeiter).

Entsprechend bestand der Lösungsansatz in einer Veränderung der Strukturen (Auflösung des Bundesgesundheitsamtes, „Verschlankung“ der Verwaltung durch das Schaffen eigenständiger, kleinerer Bundesoberbehörden und der Verlagerung der Zuständigkeit für Blutprodukte zum Paul-Ehrlich-Institut, das hier offenbar als kompetenter angesehen wurde).

⁵⁹) NetDoktor.de, Frankreich: Affäre um Aids-Blutkonserven bleibt ohne Urteile (<http://www.netdoktor.de/nachrichten/newsitem.asp?id=99473&D=20&M=6&Y=2003>) vom 20.06.2003

* Persönliche Information, Steve Bailey, Derby Nov. 2007

** Quelle: Ärztezeitung vom 20.09.2006 nach PMS-Artikel vom 02.10.2006

Zwischenfazit:

Neben der Strukturveränderung bei den Bundesoberbehörden gab der „Blutprodukteskandal“ indessen auch Anlass zu einer Reihe weiterer regulatorischer Anpassungen⁶⁰⁾.

So wurden ein **Transfusionsgesetz**, ein **Gesetz zur Gentechnik** und ein **Gewebe-gesetz** geschaffen sowie eine Reihe von Änderungen im **Arzneimittelgesetz (5. Novelle)** und im **Haftungsrecht** vorgenommen bzw. angeschoben.

Ebenso wurde im Rahmen der Risikominimierung ein **Konzept zur Selbstversorgung mit Blut und Blutplasma** erarbeitet.

Konkret wurde mit der 5. AMG-Novelle festgeschrieben, dass Blutplasma zur Fraktionierung ("source plasma"), das die Grundlage für viele Blutprodukte darstellt, dem Arzneimittelrecht unterfällt und seine Herstellung daher erlaubnispflichtig ist. Auch wurde die Erfordernis einer Einfuhrerlaubnis bei Bezug aus Ländern außerhalb der EU und die vorherige Inspektion im diesen Drittländern verbindlich festgeschrieben. Weiterhin ist jeder HIV-Infektionsverdacht bei Blut und Blutprodukten unverzüglich der zuständigen Bundesoberbehörde (PEI) zu melden.* Eine nicht unterzubewertende Neuerung war ferner die Erweiterung der Auflagenbefugnis für Arzneimittel biologischer Herkunft im Sinne einer Risikovorsorge. Damit ist die Zulassungsbehörde seitdem in der Lage, eine Reihe von Maßnahmen im Rahmen der Herstellung und Kontrolle solcher Arzneimittel oder ihrer Ausgangsstoffe anzuordnen, die ihr zur Sicherstellung der Produktqualität bzw. Risikoabwendung erforderlich erscheinen. Die Auflagen müssen sofort vollzogen werden; Widersprüche und Anfechtungsklagen haben keine aufschiebende Wirkung. Auf diese Neuregelung gründen sich z.B. einige der Anordnungen des PEI zur Vorbeugung einer möglichen Übertragung der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit durch Blutprodukte. Schließlich wurden auch die Kompetenzen der Bundesoberbehörden hinsichtlich Überwachungs- und Rückrufmöglichkeiten erweitert.

Das im Juli 1998 in Kraft getretene Transfusionsgesetz setzte die zweite Kernforderung*) des Berichts des parlamentarischen Untersuchungsausschusses von 1994 um.

Das Gesetz ergänzt das Arzneimittelgesetz und legte neue Organisations- und Verfahrensstrukturen bei der Gewinnung und Anwendung von Blutprodukten fest.

⁶⁰⁾ von Auer, F., „Arzneimittel aus Blut: Konsequenzen der Gesundheitspolitik aus der HIV-Problematik“, Vortrag eines Ministerialrats (BMG) beim Festsymposium für das Paul-Ehrlich-Institut am 24.09.2004 (http://www.bmg.bund.de/nn_605032/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Blutprodukte/Arzneimittel)

* Die erste Kernforderung betraf die Schaffung einer Grundlage für eine finanzielle Hilfe für die Geschädigten, die mit dem HIV-Hilfegesetz von 1995 verwirklicht wurde.

Weiterhin schuf es die Voraussetzungen für die Etablierung eines allgemein anerkannten Standes der Wissenschaft auf diesem Gebiet, der u.a. in den Hämotherapierichtlinien der Bundesärztekammer und des PEI sowie der Etablierung des „Arbeitskreises Blut“ als ein die Behörden von Bund und Ländern beratendes Expertengremium seinen Ausdruck findet.

Innerhalb der Europäischen Union besaß das Transfusionsgesetz eine Vorreiterrolle. Viele seiner Regelungen, z.B. hinsichtlich Rückverfolgbarkeit und epidemiologische Datensammlung, spiegeln sich in der sog. „Blutrichtlinie“ 2002/98/EG wider, die wiederum ihrerseits im Jahre 2004 Anlass zu einer Teilrevision des Transfusionsgesetzes gab.

Auf der Ebene der Europäischen Union hat die Debatte um die Sicherheit der Blutprodukte* seit Anfang der 1990er Jahre zu mehreren Resolutionen der EU-Gesundheitsminister geführt (u.a. vom 02.06.1995), die im Rahmen des Amsterdamer Vertrages von 1997 in der Übertragung von Kompetenzen im Bereich von Blut und Blutderivaten auf die EU resultierten⁶¹⁾.

Neben der oben erwähnten „Blutrichtlinie“ regeln die „Geweberichtlinie“ 2004/23/EG und die Durchführungsrichtlinie der Kommission 2004/33/EG den Gesamtkomplex der damit im Zusammenhang stehenden Fragen, einschließlich Aspekten der Spenderauswahl, Lagerung und Transport.

Das Gewebegesetz** vom 01. August 2007 (Tag des Inkrafttretens) setzt die entsprechende EU-Richtlinie auf nationaler Ebene um.

Blut und Blutderivate sowie allgemein biologische Materialien (z.B. Stammzellen, Zelltherapeutika, Gewebezuchten etc.) bleiben im Fokus der Aufmerksamkeit, da durch in der jüngeren Vergangenheit aufgetretenen Bedrohungen der Gesundheit durch neue, bzw. veränderte Viren*** das Gefahrenpotenzial auf diesem Gebiet verdeutlicht wurde.

Auch wohnen auf der Basis von Blut gewonnenen und einer Reihe verwandter Präparate mit biologischer Herkunft allein dadurch erhöhte Gefahren inne, da sie in der Regel parenteral appliziert werden und dadurch eine Reihe von Filter- und Selektionsmechanismen des Organismus umgangen werden. In diesem Zusammenhang sei zum Vergleich auch auf den 2008 aufgetretenen sog. „Heparin-Skandal“ mit verunreinigtem Heparin aus chinesischen Quellen⁶²⁾ querverwiesen.

⁶¹⁾ Siegel, W., „EU-Blutrichtlinien sowie Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung in transfusionsmedizinischen Einrichtungen“ in: Pharm. Ind. 69 (2007), Nr. 7, S. 861-865

⁶²⁾ Tawab, M. und Schubert-Zsilavec, M., „Der Heparin-Skandal“ in: Deutsche Apotheker Zeitung 148 (2008), Nr. 21, S. 45 - 46

* Neben der HIV-Problematik spielte dabei auch die Übertragung von Hepatitis C durch Blutprodukte eine bedeutende Rolle.

** amtliche Bezeichnung "Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen"

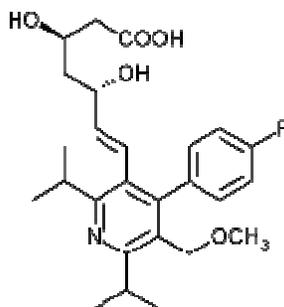
*** z.B. die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (siehe die BSE/TSE-Problematik unter Punkt 4.5), das West Nil Virus, SARS und das humanpathogene Vogelgrippe-Virus (H5N1-Variante)

4.3 Cerivastatin

Einleitung⁶³⁾:

Der in Deutschland unter der Markenbezeichnung „Lipobay^{®**}“ vom Pharmaunternehmen Bayer AG in der Vergangenheit vertriebene Cholesterinsenker (Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer) mit dem Wirkstoff Cerivastatin wurde in der Europäischen Union zunächst 1997 im UK zugelassen. Sein Vertrieb erfolgte indessen weltweit, zeitgleich u.a. auch in den USA und in Japan. Der Wirkstoff war eine Weiterentwicklung innerhalb der Wirkstoffklasse der Statine, von denen mehrere bereits seit geraumer Zeit zuvor zum Zwecke der Senkung des Cholesterinspiegels im Blut pharmakologisch eingesetzt worden waren. Weitere mögliche Anwendungsgebiete sind außerdem die Rheumatoide Arthritis und Kolorektaler Tumor^{**}. Wiewohl es in der wissenschaftlichen Literatur bereits früher vereinzelt Angaben zu möglichen Interaktionen des Wirkstoffes mit der Gefahr einer in deren Folge eintretenden Rhabdomyolyse^{***} gab, reichten diese Informationen nicht aus, um eine klare Rationale zu erkennen, die die Verweigerung der Zulassung gerechtfertigt hätte. Neben der im Verlauf des Vorgangs erhärteten Vermutung der Interaktion mit dem pharmakologischen Wirkstoff „Gemfibrozil“^{****} wurden als (Mit-) Auslöser einer Rhabdomyolyse auch Interaktionen mit anderen Wirkstoffen sowie mit Alkohol und Narkotika wie Heroin und der Einfluss erblicher Vorbelastung diskutiert. Neben der in solchen Fällen üblichen und auch verständlichen Hinterfragung einer ausreichenden Testung und sorgfältigen behördlichen Prüfung vor Markteinführung standen die Fragwürdigkeit der Informationspolitik des Unternehmens sowie generell die Möglichkeiten und Pflichten von Unternehmen und Behörden hinsichtlich einer Information der Allgemeinheit im Kreuzfeuer öffentlicher Kritik. Auch erhielt die damals bereits seit geraumer Zeit laufende und bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abgeschlossene Diskussion um den Umfang der Haftung von Pharmaunternehmen in Deutschland (bzw. der EU) dadurch einen weiteren Anstoß.

Abbildung 2, Strukturformel Cerivastatin:



⁶³⁾ Wikipedia, Cerivastatin, 11.04.2008 (<http://de.wikipedia.org/wiki/Cerivastatin>)

⁶⁴⁾ Scrip, "Rheumatoid arthritis – the next frontier for statins?" – 2 Artikel, 23.06.2004

* Andere Markennamen sind „BaycolTM“ als international übliche Bezeichnung und „Zenax[®]“ als Marke der Forunier-Pharma GmbH

** 2 Scrip-Artikel vom 23.06.2004⁶⁴⁾

*** Bei der Rhabdomyolyse handelt es sich um einen lebensbedrohlichen Zustand, bei dem es bei einem erheblich erhöhtem CPK-Spiegel und Myoglobin im Serum zum Tod infolge akuten Nierenversagens kommen kann.

**** Gemfibrozil ist ebenfalls ein Lipidsenker, international u.a. in „Lopid[®]“ und „Gevilon[®]“ enthalten.

Der geschichtliche Fall⁶⁵⁾:

Wirtschaftlich war die Einführung von Lipobay (bzw. Baycol/Zenas) für die Bayer AG schon bald ein großer Erfolg. Noch am 10. August 2000 wurde die Verdoppelung des Umsatzes dieses Präparates im Halbjahresbericht von Vorstandsvorsitzenden der Bayer AG, Dr. Schneider, eigens hervorgehoben. Es wird geschätzt, dass weltweit ca. sechs Millionen Menschen regelmäßig das Präparat eingenommen haben, davon ca. 500.000 bis 1 Million in Deutschland. Schon ein Jahr nach der Zulassung wurde indessen das Gefährdungspotenzial sichtbar, und es lagen die ersten Berichte über Todesfälle vor, die mit der Einnahme des Präparates in Verbindung gebracht wurden. Insgesamt gab es zum Zeitpunkt der Marktrücknahme im August 2001 in diesem Zusammenhang über 1.200 Meldungen aus dem In- und Ausland über Verdachtsfälle einer Rhabdomyolyse.

Chronologische Abfolge der wichtigsten Ereignisse:

- Lipobay[®] wurde in Europa zunächst 1997 in Großbritannien zugelassen, im gleichen Jahr erfolgte die Erstreckung der Zulassung im Rahmen eines Anerkennungsverfahrens auf mehrere andere europäische Länder, darunter Deutschland
- Juli 1997: Zulassung in den USA
- November 1998: Meldung des ersten Todesfalls in Deutschland, der mit Lipobay in Verbindung gebracht wurde, an das BfArM
- Januar 2000: Bekanntwerden des ersten Todesfalls in den USA
- März 2001: Vorliegen weiterer Berichte über vermutlich mit Lipobay[®] assoziierte Todesfälle
- Juni 2001: Aufforderung des BfArM an die Bayer AG. die gleichzeitige Einnahme von Lipobay und gembrofizilhaltigen Präparaten eindeutig zu kontraindizieren, Bayer kommt dem nach
- 08.08.2001: Freiwillige Marktrücknahme von Lipobay[®]/Baycol[™] in der EU und den USA, absehbaren entsprechenden behördlichen Maßnahmen damit zuvorkommend
- 14. 08.2001: Einreichung der ersten zivilrechtlichen Klagen gegen Bayer in den USA
- 23.09.2001: Einleitung eines Ermittlungsverfahrens gegen Bayer-Mitarbeiter durch die Staatsanwaltschaft Köln
- 13.09.2001: Rücknahme des zuvor geäußerten Vorwurfes der Zurückhaltung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Lipobay[®] durch Bayer.

Eine der wichtigsten Konsequenzen war die Neufassung der Bestimmungen zur Pharmakovigilanz (insbes. § 63b AMG) im Rahmen der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes im Jahre 2004.

⁶⁵⁾ Verbraucher.org, Medikamente: Der Fall Lipobay, 25.10.2006
(<http://www.verbraucher.org/verbraucher.php/cat/29/aid/190/title/Medikamente:+Der+Fall+Lipobay>)

Dadurch soll unter anderem für die Zukunft ausgeschlossen werden, dass ein pharmazeutisches Unternehmen Kapitaleigner früher über potenzielle Arzneimittelrisiken informieren muss als die betroffenen Patienten und alle sonstigen beteiligten Kreise im Gesundheitssektor*.

Nach Konzernangaben waren zum Stichtag 18. August 2006 3.115 Beschwerdefälle durch Vergleich beigelegt worden, wobei eine Gesamtsumme von rund 1.154 Mrd. \$ an die Betroffenen ausgezahlt wurde. Damit sollte nach Konzernmeinung die große Mehrheit der durch Vergleich lösbaren Fälle abgeschlossen sein^{66,67}). Allerdings waren Ende August 2006 weltweit noch ca. 3.000 Klagen gegen die Bayer AG im Zusammenhang mit seinen Cerivastatin-Präparaten anhängig. Einen Schwerpunkt bilden dabei die USA^{68,69}).

Die zugrunde liegende Problematik:

Gemeinsam mit einer Reihe anderer Problemfälle mit Arzneimitteln (nach ihrer Behördenzulassung) ist hier, dass sich schon aus statistischen Gründen (siehe das Kapitel über Risikobetrachtung weiter unten) in klinischen Studien nie alle (seltenen) Wechsel- und Nebenwirkungen eines Pharmakons bzw. Fertigarzneimittels ermitteln lassen. Dieses Problem wird man auch durch eine mögliche Ausweitung der klinischen Testung prinzipiell nicht vollständig in den Griff bekommen können. Hilfreich sind in diesem Zusammenhang eventuell neue theoretisch-experimentelle Ansätze, die helfen können, über die Aufklärung von Wirkmechanismen auf molekularer bzw. zellulärer Ebene mögliche Wirkungen in vivo, gerade auch bei relativ seltener Kombination von Umständen, abzusehen**.

Ein weiterer wichtiger Eckpfeiler ist sodann die Sicherheitsüberwachung von Arzneimitteln nach ihrer Zulassung und Markteinführung. Dieser – an mehreren Stellen der vorliegenden Erörterung angesprochene – Aspekt trat zu Beginn des 21. Jahrhunderts zunehmend in das Bewusstsein der beteiligten Gruppen in Wissenschaft und Politik, während die Rolle der pharmazeutischen Industrie eher zwiespältig erscheint.

Das spezifische Element im vorliegenden Fall von Cerivastatin (Lipobay/Baycol) ist die Rolle der Informationswege.

Es zeigte sich, dass sowohl auf Industrieseite wie auch aufseiten der zuständigen Behörden (in diesem Fall in Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) die diesbezüglichen Regelungen Mängel aufwiesen, die – bei unglücklichem Zusammentreffen - zu schwer wiegenden Nachteilen für die betroffenen Patienten führen können. Außerdem stellt es die existierenden Prioritäten im deutschen Rechtssystem und die dort vorliegenden Regelungen im Haftungsrecht infrage.

Bis zu den Vorgängen um Cerivastatin, die in der Folge zu einer Reihe von Rechtsanpassungen geführt haben (siehe oben), konnte es vorkommen, dass sich

⁶⁶) PMS, Bei Bayer sind weltweit noch rd. 3.000 Lipobay-Klagen anhängig, 04.09.2006

⁶⁷) ProPharma Inform, "Immer mehr Lipobay-Klagen" in: ppi 29 (2004), S. III

⁶⁸) Scrip, "Lipobay cleared in first US jury trial", Nr. 2834, S. 13, 21.03.2003

⁶⁹) Scrip, "More Baycol settlements for Bayer", Nr. 3009, S. 10, 01.12.2004

* § 63b, Abs. 5b AMG

** Dieser Punkt spielt u.a. auch im Fall der im Folgekapitel betrachteten Testung des Antikörpers TGN1412 eine Rolle.

insbesondere Arzneimittel herstellende Aktiengesellschaften aufgrund entsprechender finanzrechtlicher Bestimmungen gezwungen sahen, Anteilseigner früher über mögliche Unternehmensprobleme zu informieren als andere Verkehrskreise. Dies ist z.B. bei finanz- oder verwaltungstechnischen Schwierigkeiten auch durchaus nachvollziehbar und unproblematisch. Nicht tragbar erscheint dies jedoch dann, wenn die Probleme – potenzielle – Arzneimittelrisiken darstellen und zu den anderen Verkehrskreisen Ärzte und Patienten zählen. Hier muss im Einklang mit dem Wertesystem des Staates bereits der Anschein vermieden werden, dass der Schutz von Eigentümerinteressen höher steht als der Gesundheitsschutz. Solange außerdem nach wie vor weltweit große Unterschiede beim Umfang der Haftung für Arzneimittelschäden bestehen, wird der Verdacht nicht aus der Welt zu schaffen sein, dass eine potenzielle Gefährdung von Patienten durch Medikamente von einigen pharmazeutischen Unternehmern (in gewissem Umfang) aufgrund wirtschaftlicher Interessen zumindest billigend in Kauf genommen wird⁷⁰⁾.

Zwischenfazit:

Hinsichtlich der arzneimittelrechtlichen Bestimmungen gab es in Deutschland eine rel. direkte Einflussnahme auf die Neufassung des Abschnittes 10, „Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken“ (§§ 62 – 63c) des AMG im Rahmen der 12. AMG-Novelle. Weiterhin führte der Fall im Verbund mit den Rücknahmen von COX-2-Hemmern* in mehreren Märkten zu einer maßgeblichen Verstärkung der Überlegungen zur erweiterten Einbeziehung von nach Markt-zulassung erhobener Sicherheitsdaten in das Zulassungskonzept in den USA und der EU. Daraus resultierte u.a. die Forderung nach einem Pharmakovigilanzplan nach Markteinführung innovativer Arzneimittel. Allerdings ist dabei festzustellen, dass diese regulatorische Folge mehr von involvierten Einzelpersonen getrieben wurde, als dass sie organisatorisch entsprechend verankert gewesen sei oder wäre**. Weiterhin wirft der Fall noch nicht abschließend geklärte Fragen der Zivilhaftung auf und zeigt darüber hinaus noch zwei weitere Umstände:

Zum einen kann sich ein Unternehmen offenbar nur in sehr geringem Umfang darauf verlassen, dass Warnhinweise vom Patienten verstanden und umgesetzt werden. Schließlich war eine Warnung vor der gleichzeitigen Einnahme von gemifigrozilhaltigen Medikamenten (sog. „Fibrate“) durchaus in der Packungsbeilage der Cerivastatin-Präparate enthalten. Zum anderen wird offenbar, wie rasch Unternehmen in den Ruf geraten können, Sicherheitsbedenken gegen ihre Produkte aus wirtschaftlichen Gründen zurückzustellen. Deutlich wurde in diesem Zusammenhang allerdings auch, dass sich hier ein Pharmaunternehmen offenbar in erster Linie seinen Kapitaleignern und erst in zweiter seinen Kunden (= Patienten) verpflichtet fühlte. Stellt man in Rechnung, dass der öffentliche Unmut sich „nur“ an einer unverständlichen Priorisierung der Informationspolitik des Unternehmens entzündet hat, sollte man diesen Fakt nicht überbewerten. Gleichwohl stärkt er den Wunsch der Bevölkerung nach behördlichem Schutz auf diesem besonders sensiblen Gebiet. Der Verbreitung von Informationen über potenzielle

⁷⁰⁾ Gesundheitstipps der Wicker-Gruppe, Lipobay ® - der Skandal liegt woanders, Version vom 25.09.2006 (<http://gesundheitstipps.wicker-kliniken.de/naturarzt/lipobay.html>)

* Am bekanntesten wurde der Fall des Medikamentes Vioxx von MSD

** Persönliche Kommunikation Dr. U. Granzer, 18.06.2008

Nebenwirkungen – speziell, wenn sie durch öffentliche Stellen erfolgt und damit einen hohen Verbindlichkeitsgrad erhält - haftet jedoch oft auch die Problematik einer lange Zeit widersprüchlichen Datenlage an. Außerdem sind Kausalbeziehungen oftmals schwierig abzusichern*. Ein durch entsprechende Öffentlichkeitsinformation ausgelöstes massenhaftes Absetzen von Arzneimitteln aufgrund möglicher negativer Auswirkungen in einem bestimmten Personenkreis kann insgesamt betrachtet mehr Schaden anrichten als nutzen. Die Stoffgruppe der Statine ist hierfür ein Beispiel, steht sie doch im Verdacht – zumindest bei entsprechend disponierten Patienten – die Entstehung der Amylotrophen Lateralsklerose (ALS) zu begünstigen, eine progressive Muskellähmung mit meist fatalem Ausgang innerhalb einiger Jahre⁷¹⁾. Während in den USA die FDA aufgrund der nicht völlig gesicherten Datenlage und möglichen negativen Auswirkungen für Millionen von mit Statinen behandelten Patienten bei Absetzung der Präparate von einer entsprechenden Publikation abgesehen haben, wurde von Mitarbeitern des WHO drug-monitoring center im Juni 2007 ein entsprechender Artikel in einem Fachmagazin in Neuseeland veröffentlicht. Von entsprechenden publikumswirksamen Hinweisen wird allerdings auch von dieser Seite bis auf weiteres abgesehen. Die Statine bieten auch ein weiteres Beispiel für die Problematik der Ermittlung von Kausalbeziehungen, die sich bei den aufgrund des Aufbaues entsprechender Datenbanken zunehmend vorgenommenen Erhebungen zur Pharmaepidemiologie deutlich zeigt. Es wurde nämlich in jüngerer Zeit verstärkt festgestellt, dass bei mit Statinen behandelten Patienten mit niedrigem LDL-Cholesterinwert im Blut eine signifikante und lineare Korrelation zu einem erhöhten Tumorrisiko besteht**. Allerdings gab es bereits in den 1970er Jahren – also zu einer Zeit, als Statine zur Behandlung noch nicht zur Verfügung standen - Forschungsergebnisse, die auf ein erhöhtes Krebsrisiko bei Menschen mit niedrigem LDL-Cholesterinspiegel hindeuteten. Ob hier durch den Einsatz von Statinen eine Risikoverstärkung eintritt, ist ebenso unklar wie die Frage, ob ein niedriger LDL-Cholesterinwert und ein erhöhtes Tumorrisiko überhaupt in einem kausalen Zusammenhang stehen. Entsprechend wird auch in diesem Fall von entsprechenden Warnungen der Öffentlichkeit oder anderen, ggf. weitergehenden, Konsequenzen zunächst Abstand genommen. Interessant im Sinne der vorliegenden Erörterung ist, inwieweit es evtl. geboten erscheint, die aufgrund solcher statistischer Untersuchungen zu treffenden Konsequenzen (bei Unternehmen wie bei öffentlichen Stellen) besser in entsprechende Vorgaben zu fassen. Derzeit ist es – in Deutschland wie in vergleichbar entwickelten Staaten – prinzipiell der Eigenverantwortlichkeit der Forscher und Unternehmen bzw. den entsprechenden staatlichen Kontrollgremien anheim gestellt, wann Konsequenzen wie Warnungen der Öffentlichkeit*** bzw. der Patienten über die Gebrauchsinformation oder z.B. die Verpflichtung des Herstellers zu ergänzenden Sicherheitsstudien bis hin zur Marktrücknahme eines Präparates erfolgen. Hingegen wurden im Rahmen der Antragstellung zur Zulassung eines Arzneimittels pharmaevidenzielle Effekte mittlerweile in die Gesamtrisikobetrachtung einbezogen.

⁷¹⁾ Scrip, "UK elderly not receiving statins", Nr. 2837, S. 4, 02.04.2003

* Alliance for Human Research protection (<http://www.ahrp.org>), 26.01.2007

** Dr. Richard Karas et al. in „Journal of the American College of Cardiology“ (31.07.2007) nach Auswertung von 13 entsprechenden Studien

*** z.B. die im Zuge des Cerivastatin-Falles modifizierte Unterrichtungsmöglichkeit der Öffentlichkeit gem. § 62 AMG, bzw. Unterrichtspflichten gegenüber Öffentlichkeit und Behörden für den pharmazeutischen Unternehmer gem. § 63b AMG

So wurden die Antragsteller in Europa und in den USA verpflichtet, nach Markteinführung neuer Präparate eine eigene Risikoüberwachung auszuführen und zusätzliche Schulungs- und Kommunikationsverpflichtungen einzugehen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die haftungsrechtliche Seite^{72,73}. Nach der Marktrücknahme der cerivastatinhaltigen Präparate wurden weltweit zahlreiche Klagen gegen die Bayer AG erhoben, die sich im Kern auf den Vorwurf der ungenügenden Information über mögliche Wechselwirkungen durch die Bayer AG gründen (siehe oben). Nachdem insbesondere in den USA dieser Vorwurf hartnäckig wiederholt worden war (wiederholt war in der Presse und im Internet davon zu lesen, dass mindestens 100 Personen in den USA aufgrund der mangelhafter Informationspolitik von Bayer gestorben seien*, berichtete das Houston Business Journal am 24. Januar 2007, dass Bayer bereit sei, im Rahmen eines außergerichtlichen Vergleiches 8 Millionen US-\$ an betroffene Familien zu bezahlen. Dabei würde Bayer einräumen, über die spezifischen Risiken seines Präparates, die höher angesiedelt sind als bei anderen Statinen, nicht hinreichend bzw. nicht rechtzeitig genug informiert zu haben. Weiterhin habe sich Bayer verpflichtet, bei zukünftigen klinischen Studien grundsätzlich immer die Ergebnisse nach Studienabschluss im Internet zugänglich zu machen. Aktuell dauern die Diskussionen indessen noch an.

4.4 TGN1412-Antikörper

Einleitung:

Das jüngste Beispiel von prominent aufgetretenen Arzneimittelnebenwirkungen stellt der Fall der gravierenden Schädigung aller sechs dem Verum exponierten Probanden einer Phase-I-Studie mit dem monoklonalen Antikörper TGN 1412 dar, der vom Würzburger Unternehmen Tegenero Imuno Therapeutics (mittlerweile infolge der Ereignisse in Insolvenz) entwickelt und von Boehringer Ingelheim hergestellt wurde. Der Antikörper war gegen das CD28-Antigen auf T-Lymphozyten gerichtet und zur Behandlung von Multipler Sklerose, Blutkrebs und Rheuma vorgesehen. Dabei sollte er – als innovativer Therapieansatz – agonistisch wirken und das Immunsystem wieder in ausbalancierten Zustand versetzen. Obwohl nur eine relativ kleine Zahl Geschädigter vorliegt, erlangte der Fall große Publizität**, da er eine nach wie vor relativ neue Substanzklasse betrifft*** sehr überraschend auftrat und die Situation für Phase I-Prüfungen neu war^{74, 75, 76}.

⁷²) NetDoktor, Lipobay: Bayer signalisiert Klägern Kooperationsbereitschaft (<http://www.netdoktor.de/nachrichten/newsitem.asp?y=2002&m=8&d=9&id=83863>) vom 09.08.2002

⁷³) WDR, „Das Lipobay-Desaster, Milliardenklage gegen Bayer“, Dokumentation von Lütgert, C. und Nyrop, S., Redaktion: Monheim, G. ausgestrahlt am 07.10.2002, 22:30 Uhr

⁷⁴) Gabrielczyk, „Ein Sturm brach los“ in: Rheinischer Merkur Nr. 19, vom 11.05.2006 (<http://www.rheinischer-merkur.de/index.php?id=12580>)

⁷⁵) Sator, „Alptraum per Injektion“, 13.03.2007 (<http://www.stern.de/wissenschaft/medizin/:TeGenero-Skandal-Alptraum-Injektion/584620.html?nv=cb>)

⁷⁶) Stollorz, „Der Schock im Testlabor“ in: Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung Nr. 11, 19.03.2006, S. 69

* z.B.: - http://www.ariva.de/Morgen_ist_Bayer_Tag_t159273
- http://www.innovations-report.de/html/berichte/medizin_gesundheit/bericht-15254.html
- <http://www.wallstreet-online.de/diskussion/711108-1-10/bayer-fairer-wert-nach-1-urteil-24-ohne-lipobay-33>

** Das schließt auch die Boulevardpresse ein, z.B. Artikel in der Bild-Zeitung vom 18. April 2006.

*** Siehe auch den Wikipedia-Artikel „Monoklonaler Antikörper“, http://de.wikipedia.org/wiki/Monoklonaler_Antikörper und die daraus entnommene Tab. (Anh. 1)

Der geschichtliche Fall:

Nach vorausgegangenen erfolgreichen Tests an Zellkulturen und Tieren (darunter Primaten) unterzogen sich am 13. März 2006 im Rahmen einer Phase-I-Prüfung acht gesunde Probanden am Norwick Park Hospital in London, England eines ersten Arzneimitteltests am Menschen. Bei den sechs dem Verum exponierten Probanden kam es binnen fünf Minuten zu unerwarteten schwer wiegenden Arzneimittelnebenwirkungen, die nachfolgend eine intensivmedizinische Behandlung aller sechs Verum-Probanden erforderlich machten.

Die verabreichte und als sub-klinisch eingestufte Dosis betrug dabei ca. 1/500 der vorher im Tierversuch als gefahrlos ermittelten Menge (0,1 mg/kg Körpergewicht). Die Probanden klagten zunächst über Kopfschmerzen, starke Hitzewallungen und Fieber, später über Erbrechen, starke Schmerzen und Symptome einer schweren allergischen Reaktion. Sie mussten nach 12 bis 16 Stunden nach Applikation auf die intensivmedizinische Station der Klinik verlegt werden, wo sie wegen multiplen Organversagens mehrere Tage in Lebensgefahr schwebten. Alle Probanden mussten dort mehrere Wochen verweilen, fünf von ihnen bis zu einem Monat, einer 14 Wochen. Mindestens ein Proband trug bleibende Schäden in Form von Endgliedverlusten an Fingern und Zehen davon^{77,78,79}.

Ein erster Verdacht auf einen in diesem Zusammenhang aufgetretenen Tumor hat sich zwar nicht bestätigt, jedoch wurde der Verdacht geäußert, dass die dem Antikörper ausgesetzten Versuchspersonen mit einem lebenslang erhöhten Tumorrisiko rechnen müssen. Mehrere metabolische Laborparameter, insbesondere der Anteil an sog. regulatorischen T-Lymphozyten, bewegten sich auch Monate nach den Vorkommnissen noch außerhalb der Normwerte⁸⁰.

Die zugrunde liegende Problematik:

Beim Antikörper TGN1412 handelt es sich um eine neue Klasse von Antikörpern, die – im Gegensatz zur mittlerweile etablierten Antikörperanwendung – nicht eine Hemmung, sondern eine Hochregulierung bestimmter Zellbotenstoffe (Zytokine) zum Ziel hat. Aufgrund der Neuheit des therapeutischen Ansatzes und der Komplexität regulatorischer Prozesse auf zellulärer Ebene kam es zu einem unerwarteten sog. „Zytokin-Sturm“ (systemic inflammatory response syndrome – SIRS), einer extremen Hochregulierung einer ganzen Reihe von Zellbotenstoffen, was zu einem multiplen Organversagen bei den Testpersonen führte.

Zunächst konzentrierten sich die unter Leitung der britischen Zulassungsbehörde (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA) ausgeführten Untersuchungen des Falles auf die Frage, ob alle Bestimmungen hinsichtlich derartiger Phase I-Testungen respektiert wurden.

⁷⁷) Sutharalingam, F.R.C.A. et al., „Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anto-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412“ in: The New England Journal of Medicine, Vol. 355, 07. Sep. 2006, S. 1018 - 1028

⁷⁸) NZZ-Online, „Rätseln um den Medikamententest in London“ in: Neue Züricher Zeitung vom 21.03.2006 (<http://www.nzz.ch/2006/03/21/vm/articleDONQ0.html>)

⁷⁹) NZZ-Online, „Bericht zum fatalen Arzneimitteltest in London“ in: Neue Züricher Zeitung vom 07.04.2006

⁸⁰) Wikipedia, TGN1412, 10.07.2007 (http://de.wikipedia.org/wiki/TGN_1412)

Nachdem dies im Abschlussbericht^{81, 82)} grundsätzlich bejaht worden war*, setzte eine intensive Diskussion hinsichtlich einer evtl. erforderlichen Änderung beim Prüfdesign bei Phase I-Studien ein.

Damit einher gingen außerdem erwartungsgemäß Diskussionen über die Sorgfalt bei der Planung und Prüfung derartiger Studien auf Industrie- und Behördenseite sowie hinsichtlich evtl. Interessenkonflikte und wirtschaftlicher Pressionen, zumal bei kleinen, mit Risikokapital arbeitenden forschenden Unternehmen.

Staatsanwaltliche Ermittlungen zur Schuldfrage erbrachten – bislang – kein Ergebnis. Die Studie war in Deutschland sowohl von der zuständigen Ethikkommission (Ärztekammer Berlin) als auch vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) genehmigt worden⁸³⁾.

Zwischenfazit:

Fußend auf den diesbezüglichen Berichten und Stellungnahmen** kam es in der Folge des Falles TGN1412 zur Einführung einer zwingend vorgeschalteten Erstprüfung neuer Pharmaka am Menschen in sehr geringer Dosierung***, bevor eine klassische Phase-I-Prüfung an gesunden Probanden vorgenommen wird⁸⁴⁻⁸⁷⁾.

Weiterhin wurde das Bewusstsein für die Möglichkeit überraschender abweichender Wirkung eines Wirkstoffes im Menschen trotz vorangegangener In-vitro-Testung und tierexperimenteller Studien geschärft.

81) Scrip, "Expert report on TGN1412 raises more questions than answers", Nr. 3181, S. 23, 09.08.2006

82) Scrip, "MHRA report on Tegenero rial disaster draws a blank", Nr. 3146, S. 2, 07.04.2006

83) PEI, „Informationen zu den unerwarteten, schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einer klinischen Studie mit der Prüfsubstanz TGN1412 in Großbritannien“, vom 26.06.2007 (http://www.pei.de/cln_048/nn_157240/DE/infos/fachkreise/klin-pruef-fach/mak-uk/tgnl)

84) Ärzteblatt, „TeGenero-Desaster: Kritik an der Informationspolitik des Herstellers“ (<http://www.aerzteblatt.de/v4/news/newsdruck.asp?id=23580>), 24.03.2006

85) BerlinOnline, „Eine Erklärung für das TeGenero-Unglück“ in: Berliner Zeitung vom 13.04.2006 (<http://www.BerlinOnline.de/berliner-zeitung/wissenschaft/542259.html>)

86) Berndt, C., „Londoner Test fand angeblich zu früh statt“ in: Süddeutsche Zeitung vom 13.10.2006

87) Davis, J., "Clinical trials in crisis" in: Scrip Nr. 3141, 22.03.2006, S. 2

* Es gab jedoch auch abweichende Meinungen; vertreten z.B. durch Adam Cohen vom Centre for Human Drug Research und Marcel Kenter vom Central Committee on Research Involving Human Subjects (beides Niederlande) in Lancet 2006; 368: S. 1387-9, die das Fehlen wesentlicher Informationen über das Präparat monieren und damit die Erteilung der Genehmigung für die Studie kritisieren.

Ihrer Ansicht nach war anhand der Aminosäuresequenz hinsichtlich der zu untersuchenden Reaktionsmechanismen ein deutlicher Unterschied zwischen den in den präklinischen Untersuchungen verwendeten Primaten und dem Menschen erkennbar gewesen, der weitere Untersuchungen erfordert hätte

** u.a. der Abschlussbericht der von der britischen Zulassungsbehörde (MHRA) eingesetzten Expertenkommission und der am 22.03.2007 zur Kommentierung veröffentlichte Entwurf der EU-Guideline des CHMP „On requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products“

*** so genanntes „microdosing“ oder „Phase-0-Studie“

Der Vorfall sorgte für ein großes Medienecho und wurde wiederholt als „Arzneimittelkatastrophe“ bzw. „Arzneimittelskandal“ bezeichnet, obwohl es sich hier um eine klinische Erprobung in einem sehr begrenzten Rahmen handelte und nicht um ein auf dem Markt verfügbares und verbreitet eingesetztes Arzneimittel. Dies ist wohl im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass die Erprobung neuer Stoffe bzw. neuer Arzneimittel generell, nach Einführung der präklinischen Testung an Tieren, sowie dem zunehmenden Informationsgewinn auch bereits auf molekularer und zellulärer Ebene durch Fortschritte im Verständnis der basalen Mechanismen als sehr sicher angesehen wurde. Tatsächlich kommt es bei klinischen Prüfungen auch nur selten zu kritischen oder fatalen Vorfällen*. Einen vergleichbaren Vorfall hat es bei einer Prüfung in Phase I noch nicht gegeben.

Des Weiteren zeigte sich aber auch, dass die seit August 2004 in der EU bestehende Verpflichtung zur expliziten Genehmigung aller klinischen Studien** per se nicht notwendigerweise eine Verbesserung der Sicherheit mit sich bringen muss.

Auch lieferte der Fall neue Argumente für die Gegner von Tierversuchen, indem er Zweifel an deren Aussagekraft aufkommen lässt. Insbesondere der Schutz vor fatalen Gefährdungen für Probanden und Patienten erscheint fraglich. Entsprechende Untersuchungen wurden nicht zuletzt in Reaktion auf die Contergan-Katastrophe (siehe oben) verpflichtend. Indessen wurde schon damals und wird bis heute bezweifelt, ob die an Tieren gewonnenen bzw. gewinnbaren Daten (insbesondere in Unkenntnis der teratogenen Potenz von Thalidomid) dazu geeignet gewesen wären, die tragischen Vorgänge um Contergan zu vermeiden. In dieser Sicht erscheinen tierexperimentelle Studien lediglich geeignet für Detailuntersuchungen zum Metabolismus, deren Übertragbarkeit auf Menschen zudem höchst fraglich ist. Konsequenterweise wird ihre Sinnhaftigkeit bezweifelt, und sie werden als vorgeschobenes, aber nicht stichhaltiges Schutzversprechen betrachtet.

Mit dem Entwurf einer neuen Guideline*** zu diesem Themenkomplex⁸⁸⁾ handelt es sich um ein gutes Beispiel für eine Auswirkung von aufgetretenen schwer wiegenden Arzneimittelnebenwirkungen auf die Gesetzgebung. Wie auch bei der Anpassung deutscher Verordnungen im Arzneimittelbereich**** wird die Problematik dabei unterhalb der Gesetzesebene behandelt.

⁸⁸⁾ EMEA, Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products, vom 01.09.2007, Ref.: EMEA/CHMP/SWP/294648/2007

* Z.B. wurden im Jahr 2005 in Deutschland 1341 klinische Studien mit insges. zehntausenden von Teilnehmern genehmigt und durchgeführt. Dabei starben in Phase-II, bzw. Phase-III Studien insgesamt sechs Teilnehmer; allerdings – soweit erkennbar – alle an ihrer Grunderkrankung. Kritische Vorfälle in Phase-I Studien gab es in Deutschland keine.

** Bis zu diesem Zeitpunkt wurden in Deutschland solche Studien den zuständigen Bundesoberbehörden lediglich angezeigt.

*** u.a. der Abschlussbericht der von der britischen Zulassungsbehörde (MHRA) eingesetzten Expertenkommission und der schließlich am 22.03.2007 zur Kommentierung veröffentlichte Entwurf der EU-Guideline des CHMP „On requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products“ (mittlerweile finalisiert und in Kraft gesetzt)

**** z.B. die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer, die Arzneimittelprüfrichtlinien und der „Stufenplan“

Inhaltlich lassen sich die Änderungen durch die Leitlinie wie folgt zusammenfassen:

- Einführung des Begriffes des „Hochrisiko-Produkts“

Ein solches Produkt wird immer dann vermutet, wenn entweder der Wirkmechanismus nicht genau bekannt oder nicht hinreichend bekannt ist, welche weiteren Reaktionen im Körper ausgelöst werden könnten (so bei TGN 1412). Weiterhin, wenn die Relevanz von Tierversuchen als fraglich einzustufen ist. Da es in der Natur der Sache liegt, dass in der Regel bei allen neuen Wirkstoffen die im Körper zum Tragen kommenden Mechanismen nicht im Detail bekannt sind und auch die Relevanz der Tierversuche verlässlich im Grunde immer erst im Nachhinein feststellbar ist, kann auch diese neue Leitlinie keine absolute Sicherheit der Probanden garantieren, selbst wenn man jeden neuen Wirkstoff unter diese Hochrisiko-Kriterien subsumieren würde (was nicht praktikabel erscheint). Schließlich hatte man auch im Fall von TGN 1412 die an Primaten durchgeführten Tierversuche für durchaus aussagekräftig gehalten (und wären z.B. auch die teratogenen Eigenschaften von Thalidomid bei den meisten tierexperimentellen Ansätzen unentdeckt geblieben). Man wird indessen dem Argument, dass dem Menschen verwandtschaftlich nahe stehende Tierspezies grundsätzlich als geeignete Modelle gelten müssen, künftig wohl kritischer gegenüberstehen und sich mehr auf die biochemischen und zellbiologischen Fakten konzentrieren. Als besonders risikobehaftet werden dabei Wirkmechanismen erachtet, bei denen die Wirksubstanz auf einen Rezeptor wirkt, der von vielen Zellen exprimiert wird, wie dies im Immunsystem häufig der Fall ist (so auch im Fall von TGN 1412).

- Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei „Hochrisiko-Produkten“

Zu diesen zählen insbesondere eine abweichende Berechnung der Initialdosis beim Menschen sowie Anleitungen zur Infusion und Expositionsfolge der Probanden. Die letzten beiden Punkte besagen dabei lediglich, dass Infusionen, wenn sie erforderlich werden (wie im Falle von monoklonalen Antikörpern) möglichst langsam ausgeführt werden sollen, damit sie ggf. sofort unterbrochen werden können, sollte es zu Komplikationen kommen und dass mehrere Probanden nicht gleichzeitig, sondern mit deutlichem zeitlichem Abstand exponiert werden sollen.

Gleichwohl hätte die Anwendung des letztgenannten Punktes möglicherweise fünf der sechs Verum-Probanden vor den Testfolgen bewahrt. Wesentlich problematischer erscheint demgegenüber die vorgeschlagene Neuberechnung der Startdosis. Der neu empfohlene „Minimal Anticipated Biological Effect Level (MABEL)“ soll dabei aus in-vitro und in-vivo-Daten sowie weitergehenden Erfahrungen aus den Tierexperimenten errechnet werden. Verglichen mit der bislang gängigen Praxis der Verwendung eines Zehntels des im Tierexperiment beobachteten „No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)“ mag dies einen Fortschritt darstellen, dessen zusätzlicher Beitrag zur Sicherheit allerdings bestenfalls graduell zu verstehen ist.

In der pharmazeutischen Industrie der EU stieß die neue Leitlinie grundsätzlich auf Zustimmung*, jedoch wurde auch umfangreiche Detailkritik geäußert^{89, 90)}. Im Kernpunkt zielen die Einwände der Industrie darauf, dass man Sorge vor einer Einschränkung bei der Entwicklung neuer Arzneimittel hat und die Einführung von Sondervorschriften für neue Substanzklassen oder Wirkprinzipien vermeiden möchte.

In der Stellungnahme des europäischen Pharmaverbands wurde daher gefordert, die Leitlinie breiter anzulegen und sie – unter Änderung des Titels – als eine Leitlinie zum Risikomanagement und Dosisbestimmung für Erstversuche am Menschen anzulegen. Die Klassifizierung bestimmter Stoffe als „Hochrisikostoffe“ sollte unterbleiben, da von vornherein nicht schlüssig abschätzbar ist, welche Substanzen dazu zu zählen seien. Das jeweilige Risiko sei in der Regel mehr von Faktoren wie der gewählten Dosis und dem Versuchsdesign abhängig als vom zu prüfenden Stoff an sich. Auch sei das Konzept der Ermittlung des „Minimum Anticipated biological Effect Level (MABEL)“ eine Vorgehensweise, die grundsätzlich für alle neuen Wirkstoffe bzw. Medikamente anwendbar ist und so auch in der parallelen Leitlinie der FDA („Guidance on estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials“) verfolgt wird.

Weiterhin zeigen sich am „Fall Tegenero“ eine Reihe von Mechanismen und Zwiespälte im Pharmabereich.

So begrüßte die forschende Industrie zwar allgemein eine Erhöhung von Sicherheitsstandards bei klinischen Erstversuchen, verlagerte aber gleichzeitig solche Erstversuche in andere Länder (bekanntes Beispiel ist das Unternehmen GlaxoSmithKlein - GSK), als die britische Regulierungsbehörde vorläufige verschärfte Leitlinien veröffentlichte⁹¹⁾. Mittlerweile wurde diese Praxis vom genannten Unternehmen wieder eingestellt. Als Gründe dafür wurden von der Unternehmensleitung sowohl die mittlerweile wieder etwas gelockerte Handhabung im UK als auch die Reaktion der Öffentlichkeit genannt. Dr. Levick (Vizepräsident klinische Pharmakologie und medizinische Forschung bei GSK) sagte, dass man aus den Vorgängen um TGN 1412 eine Reihe von Dingen für klinische Erstversuche am Menschen gelernt habe. So sei deutlich geworden, dass man mehr gut ausgebildete Spezialisten für pharmakologische Fragestellungen benötige, deren Aufgabe es sei, im Vorfeld abzuklären, inwieweit tierexperimentell gefundene Aussagen auf den Menschen übertragbar sind und ob das Studiendesign angemessen ist. In diesem Zusammenhang betonte er – wie auch andere Experten – dass man die Ermittlung der verwendeten Dosis verbessern müsse und klinische Erstversuche mit sehr niedrigen Dosen zu starten seien, die man ggf. später langsam steigern müsse. Zudem müsse der Wirkmechanismus vor Versuchsbeginn besser verstanden sein. Er nannte als wesentliche Einflußfaktoren die Wasserlöslichkeit, das Potenzial für Pleianotropie, Redundanz, biologische Verstärkung und den weiteren Signalweg sowie die Rolle des Stoffes in der Homöostasis und Gewebsexpression.

⁸⁹⁾ Kenter, M.J.H. und Cohen, A.F., „Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412“ in: Lancet 2006; 368: S. 1387-1391

⁹⁰⁾ Liedert, B. et al., „Lektion gelernt?“ Klinische Studien nach TeGenero“ in: transkript Nr. 6, 2007

⁹¹⁾ Scrip, „GSK ready to resume UK-based “first-in-man” clinical trials“, 06.06.2007

* Stellungnahme der European Federation of Pharmaceutical Industries and Association (EFPIA) vom 24.05.2007

Wenngleich diese Punkte wohl die weitgehende Zustimmung in den beteiligten Fachkreisen finden dürften, wird hiermit doch nichts wirklich Neues gesagt. Letztlich scheint die Botschaft der Vorgänge um TGN1412 zu lauten, dass die Übertragbarkeit tierexperimenteller Erkenntnisse auf den Menschen zweifelhafter ist als bislang angenommen und daher klinische Erstversuche – zumal mit neuen Wirkstoffen – mit noch größerer Vorsicht unternommen werden müssen⁹²⁾. Kernvoraussetzungen sind dabei ein möglichst gutes Verständnis von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik⁹³⁾ sowie ein Beginn mit minimaler Dosierung für Einzelpersonen⁹⁴⁻⁹⁶⁾. Demgegenüber zurücktretend, aber – wie bei Cerivastatin – ebenfalls zu hinterfragen, ist die Informationspolitik des Arzneimittelherstellers, die auch in diesem Fall es fraglich erscheinen lässt, ob bei den pharmazeutischen Unternehmern tatsächlich immer das Probanden-/Patientenwohl an oberster Stelle steht⁹⁷⁾.

4.5 Weitere historisch bedeutende „Arzneimittelkrisen“ und weitere Aspekte der Arzneimittelsicherheit

Ergänzend zu den obigen Einzelfallbetrachtungen werden nachfolgend noch einige Fälle erwähnt, die zeigen, dass es bei der Herstellung und Anwendung von Arzneimitteln – wie bei anderen komplexen Innovationen auch – immer wieder zu unerwarteten Entwicklungen kam. Der in der Folge entstandene Erkenntniszuwachs spiegelte sich in der Folge jeweils auch in veränderter Regelungsetzungen wider. Jedes der Beispiele steht dabei für einen anderen, neuen Aspekt möglicher Arzneimittelrisiken.

92) Scrip, „Trial design, not dose to blame for Tegenaro disaster“, Nr. 3173, S. 22, 12.07.2006

93) Kane, A., „Tegenaro's superMAb T-cell effect too broad, experts suggest“ in: Scrip Nr. 3141, 22.03.2006, S.18 - 19

94) Scrip, „UK industry recommends staggered dosing in first-in-man trials“, Nr. 3178, S. 3, 28.07.2006

95) Scrip, „German institute draws lessons from Tegenaro disaster“, Nr. 3156, S. 8, 12.05.2006

96) GesundheitsPro.de, Interview mit Prof. J. Löwer (PEI), „Absolute Garantie für Sicherheit gibt es nicht“ vom 08.08.2006 (<http://www.GesundheitPro.de>)

97) Ärzteblatt, „EMA: Neue Regeln für klinische Studien mit Risikomedikamenten“ (<http://www.aerzteblatt.de/de/v4/news/newsdruck.asp?id=27983>), 28.03.2007

Bedeutung der Hilfsstoffe:

Beim ersten Fall handelt es sich um die sog. „**Sulfanilamidkatastrophe**“, die sich 1937 in den USA ereignete. Wiewohl es zu diesem Zeitpunkt in den USA bereits staatliche Bestimmungen hinsichtlich der Qualität und Geeignetheit der Wirkstoffe (Pharmakopoe) und der korrekten Deklaration der Inhaltsstoffe von Arzneimitteln gab, schenkte man den Hilfsstoffen noch keine weitere Beachtung. Weiterhin gab es noch keine verbindlichen Toxizitätsprüfungen für das fertige Arzneimittel. Das führte im angesprochenen Fall dazu, dass durch den Einsatz des giftigen Lösungsmittels Diethylenglykol in einem Sulfonamid-Präparat 105 Personen (darunter 34 Kinder)⁹⁸⁾ durch Nierenversagen zu Tode kamen und zahlreiche weitere Schäden davon trugen. Mitursache des tragischen Vorfalles war möglicherweise der Umstand, dass der süßliche Geschmack des Diethylenglykol gut mit dem Himbeergeschmack harmonisierte, der in diesem vor allem für Kinder gedachten Antibiotika-Sirup eingesetzt wurde. Zunächst war die Ursache der Vergiftungserscheinungen nicht klar, und es ist u.a. dem Einsatz von Frau Dr. F. Kelsey* zu verdanken, dass die Toxizität dieses Lösungsmittels erkannt wurde. Der verantwortliche Hersteller, S.E. Massengill Co. wurde in der Folge mit einer Geldstrafe von 26.000 \$ belegt. Gemessen an heutigen Verhältnissen ist dies sehr wenig. Allerdings führte der Fall mit dem Erlass des Federal Food, Drug and Cosmetic Act im Jahre 1938 zu einem Meilenstein in der (US)-Arzneimittelgesetzgebung.

Auch danach kam es – in anderen Staaten - immer wieder zu Vergiftungen durch in Arzneimitteln enthaltenes Diethylenglykol; so z.B. 1969 in Südafrika mit sieben toten Kindern, 1986 in Indien mit 14 Todesfällen, 1990 in Nigeria mit 47 Todesfällen. Hier besteht offensichtlich ein Zusammenhang zwischen der Strenge der Arzneimittelgesetzgebung (und ihrer Überwachung) und dem Auftreten solcher fataler Nebenwirkungen.

Bioverfügbarkeit:

Im Jahre 1971 kam es nach oraler Applikation von Digoxin zu Intoxikationen mit stark variierenden Blutspiegeln des Herzglykosides in einer Studie mit vier gesunden männlichen Probanden. Diese war initiiert worden, nachdem zuvor in mehreren Fällen unerklärliche Blutspiegelwerte gefunden worden waren. Allerdings war dies kein

⁹⁸⁾ Stephens, M.D., Detection of New Adverse Drug Reactions, Macmillan Reference, London 1998, ISBN 9781561591909

* Es handelt sich hier um dieselbe Wissenschaftlerin, die Anfang der 1960er Jahre als FDA-Mitarbeiterin so maßgeblich an der Verweigerung des Zugangs von Thalidomid zum US-Markt mitgewirkt und damit den USA die Contergankatastrophe erspart hat (siehe: http://www.fda.gov/fdac/features/2001/201_kelsey.html)

Massenphänomen, und es kaum auch nicht zu entsprechenden Schädigungen. Vielmehr gelang es, durch rechtzeitige Untersuchungen einer potenziellen Massenschädigung zuvorzukommen. Die Substanz wurde und wird verbreitet zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit eingesetzt. 1969 war es damit in der niederländischen Stadt Veenendaal aufgrund eines Herstellungsfehlers (Verwechslung von Digoxin mit Digitoxin), der zu einer überhöhten Wirkstoffkonzentration führte, zu einer Intoxikation bei 179 Patienten gekommen, wovon sechs schließlich in der Folge schwerer Herzarhythmien verstarben. Dieser Vorfall hatte die allgemeine Aufmerksamkeit bzgl. des Wirkstoffes natürlich erhöht^{99, 100)}.

In der Folge floss die Erkenntnis in die Arzneimittelbewertung ein, dass es nicht genügt, nur die nominelle Konzentration eines Wirkstoffes, sowie die Ungiftigkeit der Hilfsstoffe zu überprüfen. Vielmehr ist die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes ein entscheidendes zusätzliches Maß für die Wirksamkeit (und gleichzeitig auch für die Risiken) eines Arzneimittels.

Die Gründe für eine Varianz in der Bioverfügbarkeit sind dabei unterschiedlich; u.a. kommen Einflüsse der Hilfsstoffe, aber auch Abweichungen im Herstellungsprozess (die z.B. Einfluss auf physikalische Parameter wie die Partikelgröße haben können) in Frage.

Zusätzlich dürften interindividuelle Unterschiede eine Rolle spielen.

Als erste Reaktion erstellte die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA eine Liste derjenigen Substanzen, für die es als Zulassungsvoraussetzung erforderlich war, ihre Bioverfügbarkeit nach Applikation des konkreten Arzneimittels zu dokumentieren.

In der Gegenwart gehören entsprechende Untersuchungen zum Standardrepertoire der Arzneimittelentwicklung und erlangen u.a. bei der Zulassung von generischen Präparaten große Bedeutung, da hier – innerhalb gewisser Grenzen – die Gleichheit in der Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe aufgezeigt werden muss. Dieses ist wiederum ein Surrogatparameter für eine vermutete Gleichheit (oder zumindest starke Ähnlichkeit) für die Wirkung im Patienten.

In die grundsätzlich gleiche Richtung weist auch die Diskussion um die Aussagekraft von in-vitro-Löslichkeitsuntersuchungen im Vergleich mit der Bioverfügbarkeit des entsprechenden, systemisch verabreichten Wirkstoffes im Blut des Probanden bzw. Patienten.

Bereits im Jahre 1993 kam es hierüber in den USA zu ersten Diskussionen, die sich an der mangelhaften Wirksamkeit von Prednisone*-Tabletten entzündeten¹⁰¹⁾.

Obwohl diese Tabletten in der in-vitro-Testung alle der geforderten Arzneibuchqualität entsprachen, zeigte sich eine deutlich abweichende Bioverfügbarkeit und damit abweichende Wirksamkeit in vivo.

⁹⁹⁾ Lely, A.H. und van Enter, C.H.J., „Large-scale Digitoxin Intoxication“ in: Br. Med. Jour., 26.09.1970, S. 737-740

¹⁰⁰⁾ Lindenbaum, J. et al., „Variation in Biologic Availability of Digoxin from four preparation“ in: The New Engl. Jour. of Med., 09.12.1971, S. 1.344-47

¹⁰¹⁾ Campagna, F.A. et al., „Inactive Prednisone Tablets, U.S.P. XVI“ (Leserbrief) in: Jour. of Pharm. Sciences, Vol. 52, Nr. 6 (juni 1963), S. 605-606

* Prednison ist ein als Immunsuppressivum verabreichtes künstliches Glucocorticoid, das in der Leber zu Prednisolon, der biologisch aktiven Substanz, umgewandelt wird

Soweit dokumentiert, lagen die Gründe hierfür offenbar in physikalischen Parametern wie der Partikelgröße. In der Folge kam es zu einer Diskussion und Überarbeitung (zunächst in den USA) der Testmethodiken für Freisetzungsuntersuchungen.

Exakte Definition der Ausgangsstoffe und ihrer Gewinnung:

Zugrunde liegt hier die Frage der Stoffqualität, insbesondere die Identität und Freiheit von Verunreinigungen. Obwohl dieser Aspekt – noch vor der Deklaration von Inhaltsstoffen – ein erster Gegenstand der Arzneimittelregulierung* war, kam es doch immer wieder zu unerwarteten Problemen aufgrund neuer Methoden und Vorgehensweisen die u.a. zu von den Routinekontrollen nicht erfassten Verunreinigungen führen; ein grundlegendes Problem der Abhängigkeit der Kontrollmethodik vom jeweiligen Wissensstand und der Ressourcensituation. Zum Beispiel ging die japanische Firma Showa Denko in den 1980er Jahren dazu über, die essenzielle Aminosäure **L-Tryptophan** (in Deutschland als mildes Schlaf- und Beruhigungsmittel frei verkäuflich) auf gentechnischem Wege herzustellen. Dabei kam es zu unerwarteten neuen Verunreinigungen, die in einigen Fällen das Eosinophile Myalgie-Syndrom, eine tödlich verlaufende Butkrankheit, zur Folge hatten. Daraufhin wurde die Substanz in den USA bis Januar 1996 verboten. Auch später wurden immer wieder Verunreinigungen in L-Tryptophan, aber auch in 5-Hydroxytryptophan, einer anderen, ebenfalls in der Medizin eingesetzten Stoffvariante, gefunden (sog. „Peak X“), ohne dass diese jedoch ein vergleichbares Risiko dargestellt hätten¹⁰²⁾. Dass in einigen Fällen die genaue Herstellungsweise von großer Bedeutung ist, wird seither allgemein anerkannt und findet zum Beispiel darin seinen Ausdruck, dass es bei biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen in der Europäischen Union nicht möglich ist, das Drug Master File (DMF bzw. ASMF) – Verfahren anzuwenden, bei dem der Arzneimittelhersteller und Steller des Zulassungsantrages nicht alle Herstellungsdetails des Wirkstoffes kennt**. Letztere werden vom Wirkstoffhersteller direkt und vertraulich an die Zulassungsbehörde übermittelt. Aufgrund möglicher Abweichungen in den Wirkstoffeigenschaften ist hier gefordert, dass der Arzneimittelhersteller alle Details der biotechnologischen Wirkstoffherstellung kennt, um seinen Verpflichtungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit angemessen nachkommen zu können.

Ein anderes Beispiel, bei dem letztlich die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) der auslösende Faktor war, ist der so genannte „**Fall Eprex**“¹⁰³⁾. Ab 1998 mussten aufgrund einer Neuregelung durch die EMA sämtliche humane Proteinbestandteile im Zuge möglicher Kontaminationsrisiken durch HIV-Erreger beziehungsweise Erreger der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit aus der Formulierung von Arzneimitteln entfernt werden. Der Hersteller *Ortho Biotech* verwendete daraufhin für sein EPO-Mittel Eprex/Erypo anstelle von humanem Serumalbumin den Stabilisator Sorbitol 80 (Polysorbat 80). Die Zugabe von Sorbitol führte fatalerweise zur Mizellbildung. Diese lösten bei mindestens 250 mit Erypo behandelten Patienten

¹⁰²⁾ Wikipedia, Tryptophan, 24.09.2008 (<http://de.wikipedia.org/wiki/Tryptophan>)

¹⁰³⁾ Wikipedia, Erythropoetin, 06.03.2008 (<http://de.wikipedia.org/wiki/Erythropoetin>)

* vergl. auch die Entstehungsgeschichte der US-amerikanischen Arzneimittelgesetzgebung seit 1906 (z.B. www.fda.gov/cder/about/history/default.htm)

** <http://www.emea.europa.eu/human/presub/q19.htm>

schwere Nebenwirkungen aus, insbesondere Immunreaktionen und eine Erythroblastopenie (engl. *Pure Red Cell Aplasia* = PRCA). Eine vom Pharmaunternehmen Johnson & Johnson durchgeführte Studie ergab, dass Sorbitol 80 organische Bestandteile aus den unbeschichteten Gummistopfen der Applikationsspritzen herausgelöst hatte, was wiederum zur Präzipitation und Mizellbildung des Präparats geführt haben. Dieser Zwischenfall warf weltweit die Frage auf, inwieweit auch veränderte Aminosäuresequenzen, abgewandelte Glykostrukturen oder Verunreinigungen bei der Herstellung therapeutischer Proteine und ihrer Derivate (zum Beispiel bei Biosimilars) zu derartigen Nebenwirkungen führen können. Die brasilianische Zulassungsbehörde *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (kurz: ANVISA) verhängte daher 1998 ein Importverbot zweier EPO-Präparate. Bei einer Studie der Universität Utrecht zu acht Präparaten, die außerhalb der EU und der USA vertrieben werden, wurden gravierende Mängel hinsichtlich Wirksamkeit, Reinheit und Formulierungskonsistenz festgestellt. Es ist davon auszugehen, dass auf Hersteller von Biosimilars auch zukünftig tendenziell noch schärfere Kontrollen im Rahmen klinischer Studien und strengere Regularien zur Markteinführung zukommen.

Vergleichbarkeit von Substanzen (insbes. bei Phytopharmaka):

Das Problem der exakten Definition der Ausgangsstoffe sowie die Frage der Vergleichbarkeit einzelner Substanzen in Fertigarzneimitteln stellen sich aufgrund der Komplexität des Ausgangsmaterials bei Phytopharmaka in verstärktem Maß. In den Jahren 2001 und 2002 kam es in Deutschland und einigen anderen Ländern zu einer Diskussion und nachfolgender Rücknahme der arzneimittelrechtlichen Zulassung für **Kava-Kava-Präparate*** aufgrund von aufgetretenen Leberschädigungen. Insgesamt handelte es sich um 40 dokumentierte Fälle, von denen drei einen fatalen Ausgang nahmen, bei denen ein entsprechender Kausalzusammenhang angenommen wird¹⁰⁴⁾. Gemeinhin wird dabei – hinsichtlich des Wirkstoffes – von Wurzelstockextrakten gesprochen, jedoch scheint dies nicht in allen Fällen so eindeutig nachprüfbar gewesen zu sein. Jedenfalls gibt es auch Veröffentlichungen, die diskutieren, inwieweit nicht evtl. die Miteinbeziehung anderer Pflanzenteile wie die Rinde des Sprosses für die Leberschädigungen verantwortlich gewesen sein konnten¹⁰⁵⁾. Leider geht das BfArM als zuständige Bundesoberbehörde in seiner Entscheidung vom 14.06.2002 zur Aufhebung aller deutschen Zulassungen vor Kava-Kava-Präparaten darauf nicht weiter ein**.

¹⁰⁴⁾ Gesundheitstipps der Wicker-Gruppe, Kava-Kava – ein neuer Arzneimittelskandal?, Version vom 25.09.2006 (<http://gesundheitstipps.wicker-kliniken.de/naturarzt/kava.html>)

¹⁰⁵⁾ NetDoktor.de, Kava-Kava: Rätsel um mysteriöse Leberschäden gelöst (<http://community.netdoktor.com/ccs/de/depression/facts/news/article.jsp?articleIdent=de>), 06.05.2003

¹⁰⁶⁾ Wikipedia, Kava-Kava, 31.07.2009 (<http://de.wikipedia.org/wiki/Kava-Kava>)

* Bei Kava-Kava (auch nur Kava oder Kawa-Kawa) handelt es sich um den mit dem schwarzen Pfeffer verwandten und im pazifischen Inselraum heimischen Rauschpfeffer (*Piper methysticum*), der in den traditionellen Kulturen Polynesiens sowohl medizinisch als auch als Kultgetränk verwendet wird. Die Kavalactone (Kavain und Methysticin) aus Wurzeln und Rinde der Kava-Pflanze mindern Angst- und Spannungszustände, einschließlich einer Lösung von Muskelverkrampfungen. Auch hat Kava-Kava eine leichte analgetische und antioxidante Wirkung¹⁰⁶⁾.

** Weitere Entscheidungen zum Ruhen der Zulassungen vom 12.05.2005, verlängert am 19.06.2007 und erneute Zulassungswiderrufung am 21.12.2007 da die Unbedenklichkeit der Substanz in entspr. Neuanträgen nicht gezeigt werden konnte)

Weitere diskutierte Punkte waren das Auszugsverfahren und die Präexposition der Patienten. Letztere scheint dabei eine bedeutende Rolle zu spielen. Grundsätzlich stellt das Verfahren ein gutes Beispiel für ein erfolgreiches Stufenplanverfahren (siehe Kapitel 6) dar, bei dem die Mannigfaltigkeit der möglichen Einflussfaktoren beleuchtet und insbesondere Nutzen und Risiken der sich auf dem Markt befindenden Präparate sorgfältig abgewogen wurden.

Bedeutung der Darreichungsform:

Dass auch die jeweils gewählte Darreichungsform zu spezifischen Risiken führen kann, zeigte sich unter anderem in der **Indometacin*-Problematik**.

Die möglichst lange Aufrechterhaltung eines pharmakodynamisch wirksamen Blutspiegels wird für viele systemisch verabreichte Pharmaka angestrebt, um Nebenwirkungen durch Spitzenblutwerte zu vermeiden, die therapeutische Wirkung möglichst lange Zeit zu gewährleisten und die Patientenkompliance durch ein möglichst einfaches Dosierungsschema zu erhöhen.

In der Folge wurden und werden unterschiedliche Methoden der verzögerten Wirkstoffabgabe (sog. Retardformen) von Arzneimitteln entwickelt. Mögliche alternative Ansätze sind z.B. eine medikamentöse Verzögerung der Wirkstoffausscheidung über die Nieren, die aber in der Regel komplexer und risikobehafteter sind. Zunächst fanden die unterschiedlichen galenischen Formen der Retardierung in den entsprechenden Regelwerken noch keine weitere Beachtung, da darin kein Risiko gesehen wurde. Das änderte sich u.a. auf der Grundlage der Schädigungen, die im Jahre 1983 in den USA durch mikroperforierte Indometacin-Kapseln eingetreten waren. Damals wurden zunächst an zwei Patienten die Problematik einer möglichen Überdosierung und zusätzlichen lokalen Schädigung durch Retardformulierungen offenbar^{107, 108}). Die Kapseln besaßen eine singuläre Mikroperforierung zur kontinuierlichen Wirkstoffabgabe während der Passage durch den Verdauungstrakt. Bei den beiden oben erwähnten Patienten kam es zu einer Einbettung der Kapseln in den Falten der Magenschleimhaut, die – zumal bei ungünstiger Positionierung der Mikroperforierung in Richtung der Magenschleimhaut – zu schwer wiegenden Schädigungen (Blutungen und in einigen Fällen Perforierung) der Magenwand führten. Überdies bestand die Gefahr eines kumulativen Effektes, wenn die Wirkstofffreigabe zunächst für einen gewissen Zeitraum aus mechanischen Gründen unterbunden war und dann – nach Freisetzen der Kapsel im Magen – zeitgleich mit der Folgedosierung erfolgte.

Auch hier waren die neuen Erkenntnisse indessen nicht so fundamental, dass eine Änderung von Gesetzen erforderlich geworden wäre. Allerdings wurden in mehreren Ländern entsprechende Leitliniendokumente zu Retardformen erarbeitet und verabschiedet**. Seither sind bei der Konzipierung von Retardformen auch ihre galenisch-mechanischen Aspekte integraler Bestandteil der Risikobetrachtung. Das betroffene Präparat (Osmosin) wurde vom Markt genommen.

¹⁰⁷) Day, T.K., "Intestinal perforation associated with osmotic slow release indomethacin capsules", in: British Medical Journal, Vol. 287, 03.12. 1983, S. 1671-72

¹⁰⁸) Calin, A., "Intestinal perforation associated with osmotic slow release indomethacin capsules" – Antwort (Leserbrief) in: British Medical Journal, Vol. 288, 21.01.19784, S. 240-41

* Indometacin ist ein vergleichsweise stark wirksames Analgetikum aus der NSAID-Gruppe, das u.a. bei rheumatoiden Erkrankungen eingesetzt wird; gastro-intestinale Beschwerden bis hin zur Ulcusbildung stellen die Hauptnebenwirkungen dar

** z.B. in der EU: "Quality of modified release products" (CPMP/QWP/604/96)

Wechselwirkungen zwischen Inhaltsstoffen:

Wechselwirkungen zwischen Wirkstoffen können insbesondere bei fixen Wirkstoffkombinationen in Fertigarzneimitteln zum Tragen kommen. Ein historisch bedeutsames frühes Beispiel dafür sind die Nebenwirkungen, die auf fixe Phenacetin-Analgetika-Kombinationen zurückzuführen waren.

Hier zeigt sich eine stark nephrotoxische Wirkung, wenn Phenacetin mit anderen Analgetika zeitgleich verabreicht wurde (20-fache Risikoerhöhung für eine terminale Niereninsuffizienz). Der seit 1887 als Arzneistoff eingesetzte Wirkstoff wurde daher in den 1980er Jahren (in der BRD 1986) allgemein vom Markt genommen und durch seinen Metaboliten Paracetamol ersetzt¹⁰⁹⁾. Dieser ist gleichzeitig Antipyretikum und Analgetikum und weist eine wesentlich geringere Nephrotoxizität auf, ist jedoch bei Überdosierung potenziell hepatotoxisch.

Dabei ist die Nephrotoxizität des Phenacetins gut belegbar auf die Hemmung der Synthese von Prostaglandin-E2 zurückzuführen, das vasodilatatorisch wirkt und bei Abwesenheit zu einer Schädigung der Nierenkapillaren führt. Im Gegensatz dazu ist der Mechanismus der Wechselwirkung mit nicht-steroidalen Analgetika, die zu einer starken Erhöhung dieser Nebenwirkungsfahr führt, bis heute in seinen Einzelheiten nicht wirklich verstanden.

Da Arzneimittel grundsätzlich an ganz unterschiedlichen Orten in Regelkreise eingreifen, ist es ein prinzipielles Problem, mögliche Wechselwirkungen zu antizipieren. Umso schwieriger wird dieses Unterfangen natürlich, je weniger die eigentlichen direkten Arzneimittelwirkungen bzw. die weiteren Verläufe von Regelkreisen und metabolischen Abläufen bekannt sind.

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle noch erwähnt, dass Wechselwirkungen auch zwischen Wirk- und Hilfsstoffen bzw. nur zwischen Hilfsstoffen einzelner Arzneimittel bestehen können. Auch die Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln* sind im Rahmen einer sicheren Arzneimitteltherapie zu beachten. An dieser Stelle soll hierauf nicht näher eingegangen werden. Im Internet sind zu dieser Thematik über die Suchmaschinen zahlreiche Informationsseiten zu finden.

Ungeklärter Kausalzusammenhang:

Nicht in allen Fällen von schwer wiegenden Nebenwirkungen gelingt indessen eine kausale Aufklärung. In diesen Fällen verbleibt nur die Möglichkeit der stärker restriktierten Abgabe oder der Marktrücknahme des Präparates.

¹⁰⁹⁾ Wikipedia, Phenacetin, 15.07.2008 (<http://de.wikipedia.org/wiki/Phenacetin>)

* Ein bekanntes klassisches Beispiel ist die Wechselwirkung von Grapefruitsaft mit Kalzium-antagonisten, HMG-CoA-Reduktasehemmern, Ciclosporin, Terfenadin und Midazolam

Ein Beispiel hierfür sind die Vorgänge um den gegen Rotaviren gerichteten **Rotashield-Impfstoff** der Firma Wyeth Ayerst¹¹⁰⁾.

Im August 1998 wurde der Impfstoff, der attenuierte lebende Rotaviren* enthielt, von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde, FDA, zugelassen. Nach gehäuften Auftreten (76 Fälle, die in Zusammenhang mit der Impfung gebracht wurden) einer Intussuszeption des Ileumendes in das Colon nahm ihn das Unternehmen jedoch bereit am 15. Oktober 1999 wieder vom Markt. Es handelte damit noch vor der Empfehlung des „Advisory Committee on Immunization Practices“, den Impfstoff nicht länger bei Kindern anzuwenden.

(Schluck-) Impfungen gegen Rotaviren sollen bei Kindern der sonst in aller Regel stattfindenden** und mit teilweise massiven gastrointestinalen Beschwerden einhergehenden Infektion vorbeugen. Aufgrund mangelnder Hygiene und unzureichender - symptomatischer – Behandlung nach Infektion und Krankheitsausbruch sterben nach Schätzungen der WHO in den Entwicklungsländern jährlich über 800.000 Kinder an Dehydrierung infolge einer Rotaviren-Infektion.

Das polyvalente Serum, das sich gegen vier unterschiedliche Serotypen richtete, wurde vor seiner Zulassung in korrektem Umfang präklinisch und klinisch getestet. Dabei kam es zwar auch zu der o.g. angesprochenen Nebenwirkung, jedoch war die Zahl bei den behandelten Patienten nicht über den normalen statistischen Durchschnitt hinaus erhöht.

Warum dies bei der breiten Anwendung nach Zulassung anders war, konnte letztlich nicht geklärt werden, zumal die Kausalität für die beobachtete Intussuszeption letztlich nicht bekannt ist. Mehrere Mechanismen wurden diskutiert, die mit dem Impfstoff selbst bzw. der Dosierung und Art seiner Applikation im Zusammenhang stehen könnten.

Letztlich muss man wohl davon ausgehen, dass der allgemein bekannte Effekt zum Tragen kam, dass die Patientenpopulation wesentlich divergenter ist als das in den klinischen Studien zufällig zustande gekommene Kollektiv, sodass eine bestimmte zu Nebenwirkungen führende Konstellation im Studienkollektiv u.U. zufällig nicht oder nur in statistisch unauffälliger Anzahl vorkommt.

Auch aufgrund der großen Bedeutung einer Schutzimpfung gegen Rotaviren wurden von der Zulassungsbehörde weitere klinische Studien zugelassen.

Diese führten schließlich im Jahre 2006 in den USA und in der EU zur Neuzulassung von zwei Impfstoffen der Unternehmen GlaxoSmithKline (Rotarix®) und von Merck & Co. Sanofi Pasteur MSD GmbH (Rotateq®) für Kinder bis 6 Monate.

Die oben beschriebene Intussuszeption trat bei diesen Wirkstoffen – bislang – nicht in gehäufte Form auf.

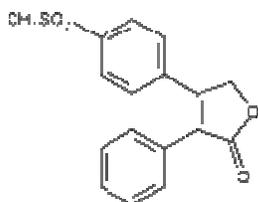
¹¹⁰⁾ Brown-University, Rotavirus
(http://www.brown.edu/Courses/Bio_160/Projects2004/rotavirus/Rotashield.htm)

* Rotaviren gehören zur Gruppe der hüllenlosen, jedoch ein Capsid besitzenden RNA-Viren und sind bei Menschen und Tieren weit verbreitet. Ihre Serotypeneinteilung ist komplex.

** Bei Kindern über drei Jahren ist in über 90% bereits eine Rotavirus-Infektion erfolgt. Da Desinfektionsmaßnahmen bei Rotaviren kaum effizient sind, ist die Bildung von Antikörpern für künftigen Schutz wichtig. Jedoch kann eine Infektion ohne angemessene symptomatische Behandlung durchaus lebensbedrohend sein.

Ein weiteres bekanntes Beispiel aus der jüngeren Vergangenheit sind die Vorgänge um das Antirheumatikum **Vioxx** (Wirkstoff: Rofecoxib), ein NSIAD vom Typ COX-2-Hemmer (Indikationen: Arthrose, Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, akuten Schmerzen bei Erwachsenen und bei primärer Dysmenorrhoe). Das Präparat von Merck & Co., Inc., USA (in Deutschland von MSD sowie WPW vermarktet), musste aufgrund von schweren Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen (insbesondere Herzinfarkte, instabile Angina pectoris und Schlaganfälle) im September 2004 wieder vom Markt genommen werden. In einer – aufgrund der Nebenwirkungen abgebrochenen - klinischen Langzeitstudie zeigte sich eine nahezu um 100 % gesteigerte Rate an schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen. In Deutschland war Vioxx das umsatzstärkste Produkt der Firma (mit etwa 20 % des nationalen Konzernumsatzes). Auch weltweit erreichte Merck mit Vioxx die Marktführerschaft in der Substanzklasse der so genannten „Coxiben“ und erzielte einen Gesamtumsatz von zuletzt 2,5 Milliarden US-Dollar.¹¹¹⁾ Der Quartalsgewinn von Merck brach nach der Marktrücknahme von Vioxx zunächst um 29% ein.

Abbildung 3, Strukturformel Rofecoxib:



IUPAC-Name: 4-[4-(Methylsulfonyl)phenyl]- 3-phenylfuran-2(5H)-on

Insbesondere in den USA wurden tausende Schadensersatzklagen von Betroffenen und Hinterbliebenen erhoben (die später zu Sammelklagen und Musterverfahren zusammengefasst wurden). Es gab sowohl Gerichtsentscheidungen im Sinne der Kläger als auch zugunsten des Unternehmens. Die rechtlichen Auseinandersetzungen dauern an. Auch die wissenschaftliche Diskussion um diese Substanzklasse (einschließlich verwandter Gruppen) ist bei weitem noch nicht abgeschlossen. So stehen mittlerweile auch die älteren nicht-steroidalen Antiphlogistika, z.B. Diclofenac, im Verdacht kardialer Nebenwirkungen. Allerdings existieren hierüber keine veröffentlichten Langzeitstudien über mind. 15 Monate. Im oben angeführten Artikel der deutschen Wikipedia finden sich am 09.07.2008 dazu u.a. die Informationen, dass es strittig sei, ob hier von einem spez. Moleküleffekt gesprochen werden müsse oder von einer Nebenwirkung, die allen Coxiben eigen ist.

¹¹¹⁾ Wikipedia, Vioxx, 09.07.2008 (<http://www.de.wikipedia.org/wiki/Vioxx>)

Zu diesem Thema erschienen zahlreiche weitere Artikel in der Fach- und Laienpresse sowie Darstellungen in den elektronischen Medien (u.a. auch mit eigener Internetpräsenz durch den Hersteller), wovon sich die weitaus meisten mit den haftungsrechtlichen Aspekten befassen. Die Literaturstellen 112 - 137 im Literaturanhang geben eine kleine Auswahl davon wieder.

Weiterhin wird kontrovers diskutiert, ob das postulierte Risiko – fataler - kardialer Nebenwirkungen möglicherweise einem noch höheren Mortalitätsrisiko durch Magenblutungen, das durch die älteren Alternativen wie Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen oder Indometacin verursacht wird, gegenüberstehe. Auch werde die Magen/Darm-Problematik bei den klassischen NSAR in der Presse häufig zu wenig beachtet, zumal Protonenpumpenhemmer wie (Pantoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol) nur einen wirksamen Schutz für den Magen darstellen, jedoch nicht für den Darmtrakt. Nach epidemiologischen Untersuchungen stirbt unter Anwendung hoch dosierter „alter“ NSAR (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen oder Indometacin) ohne Magenschutztherapie etwa 1 Patient auf 1.200 Patienten an einer Nebenwirkung, die kausal zugeordnet werden kann. In der Folge konnte sich die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft daher lediglich zu einer eingeschränkten Anwendung von Coxiben entschließen, obwohl die Rotterdam-Studie zu NSARs mit insges. 7.636 älteren Patienten ein signifikant höheres Schlaganfallrisiko ergab. Zusätzlich kommt es auch zu Arzneimittelzwischenfällen, die entweder aufgrund allfälliger Lebensrisiken entstanden sind oder solchen, die auf missbräuchliche Anwendung, spezielle Koinzidenzen oder sich wandelnde wissenschaftliche Erkenntnisse zurückzuführen sind.

Organisatorische Missstände/Menschliches Versagen:

Im Jahre 1999 kam es in Deutschland zu einer **Verwechslung bei der Beschriftung von Glukose und Kaliumchlorid**, das für die Anfertigung physiologischer Lösungen eingesetzt wird, beim Pharmaunternehmen Braun-Melsungen. Aufgrund der falsch beschrifteten Ampullen kamen zwei Frühgeborene in Belgien ums Leben. Als Ursache wurde menschliches Versagen bei der Umrüstung der Produktionsstraße im Berliner Werk des Unternehmens festgestellt. Der Vorfall zeigt, dass es eine 100%ige Sicherheit ungeachtet der hohen Sicherheitsstandards auch in Pharmaunternehmen nicht geben kann. Sowohl menschliches als auch technisches Versagen ist letztlich nie völlig ausschließbar. Unstrittig ist indessen, dass es aufgrund von Stresssituationen beim Klinikpersonal zu wesentlich mehr Verwechslungen kommt als aufgrund von Herstellungsfehlern in der pharmazeutischen Industrie¹³⁸⁾.

Ein weiteres derartiges Vorkommnis gab es in jüngerer Zeit z.B. im Jahre 2001 am Inselspital in Bern, als durch die Verwechslung von Ampullen mit Kaliumchlorid mit solchen, die Natriumchlorid enthalten, drei Säuglinge zu Tode kamen¹³⁹⁾.

Änderung einer Therapiebewertung bei einer etablierten Arzneimitteltherapie:

Ein bekanntes Beispiel ist **die peri- und postmenopausale Behandlung von Frauen mit Östrogenen** (engl. „Hormon Replacement Therapy – HRT“). Seit Ende der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde in der Hormonbehandlung von Frauen, die unter peri- und postmenopausalen Beschwerden litten, die in aller Regel auf sinkende Blutspiegelwerte von weiblichen Hormonen zurückgeführt

¹³⁸⁾ ÄP Neurologie / Psychiatrie, „Restrisiko wird zur Tragödie“ in: ÄP Neurologie / Psychiatrie, 1999, Ausgabe 2, S. 3

¹³⁹⁾ Schriftliche Antwort des Regierungsrates zur Interpellation von Thomas Haegler: Medikamentenabgabe in den Baselbieter Kantons- und Privatspitälern (Nr. 2001/11) vom 13. Februar 2001 (<http://www.baseland.ch/2001-011-htm.281349.0.html>, am 15.07.2008)

werden, ein probates Therapiekonzept gesehen^{140, 141, 142)}. Zunächst wurden Östrogene als Monotherapie verabreicht. Nachdem man jedoch einen Anstieg der Tumorraten des Endometriums festgestellt hatte, den man damit in Zusammenhang brachte, wurde seit Ende der 1970er Jahre eine Kombinationstherapie aus Östrogenen und Pro-gestagen angewandt. Die Endometriumkrebsrate ging parallel dazu unter den Ausgangswert zurück, was als Bestätigung des Kausalzusammenhangs gewertet wurde.

Als zusätzliche Wirkungen wurden die gegen Arthropien und Entzündungen im Urogenitalbereich und die Risikominderung bei bestimmten Tumoren angeführt.* Hinzu kommt, dass – vor allem in den USA – die Hormonbehandlung von Frauen im fortgeschrittenen Lebensalter auch unter dem Lifestyle-Aspekt der Erhaltung der Jugendlichkeit propagiert wurde (z.B. durch den topischen Einsatz hormonhaltiger Cremes zur Hautstraffung), obwohl hierfür keine gesicherten Nachweise vorliegen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass der Markt für Hormonbehandlungen (medizinische und kosmetische Anwendung) allein in Europa mehrere Milliarden Euro pro Jahr umfasst. Insbesondere nach dem teilweisen Abbruch großer Studien in den USA und in Großbritannien^{***)} geriet die HRT seit Sommer 2003 zunehmend unter Kritik. Es zeigte sich vor allem eine im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe signifikante Steigerung der Fälle von Brustkrebs¹⁴³⁾. Auch andere Tumorformen und das kardiovaskuläre System wurden ungünstig beeinflusst, und eine zunächst postulierte positive Auswirkung auf Demenzformen bestätigte sich nicht. Auch stieg das Risiko einer Entzündung der Gallenblase an. Die Zulassungsbehörden, darunter das BfArM, reagierten mit Auflagen für die Hersteller hinsichtlich der Nennung der Risiken in den Packungsinformationen^{144, 145, 146)}. Weiterhin wurden Therapieempfehlungen zur HRT von den Fachärzterverbänden geändert und die Behandlung zunehmend kritischer gesehen¹⁴⁷⁾. Heute (Ende 2008) wird allgemein nur noch die Behandlung von peri- und postmenopausalen Beschwerden als Indikation betrachtet¹⁴⁸⁾. Die Verringerung der Osteoporosegefahr wird – verglichen mit den Risiken – nicht länger als hinreichender Grund für die Therapie betrachtet. Gleichwohl sind in allen großen Pharmamärkten weiterhin mehrere Anbieter mit einer Reihe von Präparaten für die HRT am Markt.

¹⁴⁰⁾ Wikipedia, Hormonersatztherapie, 22.12.2008

¹⁴¹⁾ Zimmermann, M.I., „Hormonersatz-Therapie (HET) in den Wechseljahren“ in: Netdoktor vom 13.05.2004 (<http://www.netdoktor.de/medikamente/fakta/hormonersatztherapie.htm>)

¹⁴²⁾ Müller, I., „Hormon-Theater“ in: Netdoktor vom 02.07.2007 (<http://www.netdoktor.de/feature/hormonersatz.htm>)

¹⁴³⁾ Scrip, „Million Women trial confirms HRT/breast cancer link“, Nr. 2875 vom 13.08.2003, S. 18 - 19

¹⁴⁴⁾ BfArM, BfArM ordnet wichtige Änderung der Zulassung en für Arzneimittel zur Hormonersatztherapie an, Pressemitteilung vom 12.05.2004 (http://www.bfarm.de/de/Presse/mitteil_2004/index.php?pv=&more=0410.php)

¹⁴⁵⁾ BfArM, Hormonersatztherapie bei Frauen in und nach den Wechseljahren mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen (Arzneimittel-Schnellinformation), 10.09.2002 (http://www.bfarm.de/de_ver/arzneimittel/amrisiken/asi/asi02_4.html)

¹⁴⁶⁾ NetDoktor.de, Hormon-Präparate: Nun stärkere Riskohinweise (<http://www.netdoktor.de/nachrichten/newsitem.asp?id=101756&D=19&M=8&Y=2003>) vom 19.08.2003

¹⁴⁷⁾ Scrip, „Regulators discourage long-term HRT use“, Nr. 2770, S. 16

¹⁴⁸⁾ Sukkar, E., „What future for HRT?“ in Scrip Nr. 2875 vom 13.08.2003, S. 2 - 3

* Insbesondere bei der Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen erfolgt eine Verringerung des Darmkrebsrisikos

Einflüsse aus anderen Lebensbereichen auf die Arzneimittelsicherheit:

Im Unterschied zu den oben angesprochenen Fällen geht hier die Initiative von einem anderen Sektor aus, betrifft aber gleichermaßen Arzneimittel. Da diese in einem geschwächten Organismus zu Anwendung gelangen, sind dort i.d.R. strengere Maßstäbe anzulegen. Ein Beispiel hierfür ist **BSE/TSE**.

Bei der – soweit heute bekannt – durch atypische Eiweißkörper, sog. „Prionen“, ausgelöste tödlichen Rinderseuche („Bovine spongiforme Enzephalopathie“) kommt es zu einer fortschreitenden Veränderung der Eiweißstrukturen im Gehirn der befallenen Tiere, sodass es im Endstadium eine schwammartig durchlöcherter („spongiforme“) Struktur mit proteinhaltigen Ablagerungen aufweist. Die BSE gehört zur Gruppe der „Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE)“, zu denen auch die Schafkrankheit „Scrabies“ und zumindest eine Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit des Menschen (vCJD) gezählt werden. Die Entstehungsgeschichte und der Übertragungsweg sind letztlich nicht geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass die Ansteckung i.d.R. durch den Verzehr von prionenhaltigen Körperteilen erfolgt. Die Krankheit wurde zuerst 1985 in Großbritannien festgestellt. Schon sehr früh wurde die Gefahr gesehen, dass die Krankheit auf den Menschen übertragen werden könnte, nachdem sie bereits zuvor vermutlich vom Schaf auf Rinder übergegangen war. Dies wird heute im Fall der oben erwähnten neuen Varianten der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (nCJD) allgemein als gegeben angesehen. Allerdings blieb die Ausbreitung dieser Krankheit beim Menschen hinter den Befürchtungen zurück. Das Auftreten der nCJD, für die eine Übertragung des BSE-Erregers auf den Menschen verantwortlich gemacht wird, führte zu einer Reihe von Normänderungen im Zulassungsverfahren. Es muss seither gesondert deklariert werden, welchen Ursprung bei der Arzneimittelherstellung eingesetzte tierische Ausgangsstoffe haben. Bei einer Reihe von im Einzelnen definierten Risikostoffen ist eine Verwendung entweder grundsätzlich nicht erlaubt oder nur nach umfassenden und eingehend zu dokumentierenden Vorbehandlungen zur Abtötung möglicher Krankheitserreger. In der Folge wichen viele Arzneimittelhersteller (nicht zuletzt aus Gründen der Kostenminimierung) auf pflanzliche oder synthetische Ausgangsstoffe aus, was wiederum eigene Risiken mit sich brachte (siehe auch den weiter oben in diesem Kapitel angesprochenen „Fall Eprex“). Zu BSE, insbesondere zu Ausbreitung und Ursachenforschung, gibt es ein umfangreiches Schrifttum^{149, 150)}, auf das an dieser Stelle verwiesen wird.*

Insgesamt ist festzuhalten, dass es eine ganze Reihe von Wirkstoffen bzw. Arzneimitteln gibt, die einige Zeit nach Markteinführung aufgrund von gehäuft aufgetretenen Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen werden mussten. In den meisten Fällen geschah das im Zusammenwirken von staatlichen Aufsichtsbehörden und den herstellenden Unternehmen. Der zahlenmäßige Umfang ist nur schwer zu erfassen; nach Literaturangaben und Aussagen von Fachleuten dürfte es sich aber weltweit seit 1945 um mehrere Dutzend Wirkstoffe und um insges. über 200 Präparate handeln¹⁵¹⁾. Auch in der Laienöffentlichkeit breit diskutiert

¹⁴⁹⁾ Wikipedia, Bovine spongiforme Enzephalopathie, 30.07.2008 (<http://de.wikipedia.org/wiki/BSE>)

¹⁵⁰⁾ BMG, Verordnung zum Verbot der Verwendung bestimmter Stoffe zur Vermeidung des Risikos der Übertragung transmissibler spongiformer Enzephalopathien durch Arzneimittel (Arzneimittel-TSE-Verordnung) vom 09.05.2001, BGBl I S. 856

¹⁵¹⁾ Talbot, J. und Waller, P., Stephen's Detection of New Adverse Drug Reactions, 5th Ed., John Wiley and Sons, Chichester 2004, ISBN 9780470845523, S. 45

* Die Suchmaschine „Google“ lieferte am 01.01.2009 ca. 675.000 deutschspr. Ergebnisse für „BSE“

wurden u.a. die bereits erwähnte Marktrücknahme des Entzündungshemmers Vioxx (Rofecoxib) von MSD bzw. Merck & Co. im September 2004 aufgrund von gehäuft aufgetretenen kardialen Nebenwirkungen und die Marktrücknahme des Blutstillers Trarysol (Wirkstoff: Aprotinin) von Bayer im November 2007 aufgrund des Verdachtes auf u.a. schwere Nierenschädigungen. In beiden Fällen sowie in einer ganzen Reihe weiterer (siehe die genannten Beispiele weiter oben in Abschnitt 4.5) traten dabei in der Breitenanwendung – mit epidemiologischen Methoden ermittelte – neue Nebenwirkungen auf bzw. stellten sich diese als schwer wiegender und/oder häufiger dar, als es aufgrund der klinischen Erprobung vor Marktzulassung erschienen war. Diese Veränderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses stellte die Vertretbarkeit der weiteren Produktvermarktung infrage. Es handelt sich hier um eine typische Überlegung der letzten Jahre, die die interindividuellen Unterschiede der Patienten verstärkt berücksichtigt und sich der Pharmaepidemiologie bedient, um die Sicherheit eines Präparates in der Breitenanwendung nach Marktzulassung zu hinterfragen (siehe auch die nachfolgenden Kapitel).

Schließt man vorsätzliche Täuschung (die im Regelfall nicht unterstellt wird) aus, resultieren daraus typischerweise folgende Fragen:

1. Sind die Zulassungsvoraussetzungen, insbesondere die Anforderungen hinsichtlich der klinischen Testung, hinreichend?
2. Ist die Überwachung neu zugelassener Präparate nach Markteinführung hinreichend geregelt?
3. Sind die Hersteller und Vertreiber ihrer Verantwortung zur Sammlung von Erkenntnissen, Information der zuständigen Stellen und ggf. Reaktion bis hin zur Marktrücknahme in erforderlichem Umfang nachgekommen?
4. Haben die zuständigen Überwachungsbehörden ihre Aufgabe erfüllt?

Es erheben sich hier zwei grundsätzliche Fragen:

- Welches Maß an Arzneimittelsicherheit kann im Gesamtkontext von u.a. wissenschaftlicher Kenntnis, Bedarf an zeitnaher Zurverfügungstellung neuer Präparate und dem Kostenaspekt überhaupt gewährleistet werden?
- Haben die beteiligten Gruppen, insbesondere die Hersteller/Zulassungsinhaber auf der einen und die zuständigen Überwachungsbehörden auf der anderen Seite ihre jeweilige Verpflichtungen und Verantwortung wahrgenommen?

Auf beide vorgenannten Aspekte haben die regulatorischen Vorgaben einen Einfluss, sodass der Ruf nach ihrer Veränderung/Verschärfung – ähnlich wie nach Verstößen gegen z.B. das Lebensmittel-, Umwelt- oder Waffenrecht - rasch erhoben wird. Zu vorsätzlichem Arzneimittelmissbrauch siehe Abschnitt 6.3.

5. Arzneimittelgefahren, Erkennung, Einstufung und Abwehr

Die Einbindung von Arzneimittelsicherheit und Zulassungswesen in den naturwissenschaftlichen und rechtlich-politischen Kontext

Arzneimittelsicherheit und Zulassungswesen (Regulatory Affairs) können als sich gegenseitig bedingende und beeinflussende Größen aufgefasst werden, die ihrerseits wiederum einer Reihe anderer Einflussfaktoren unterliegen. Dabei sind diejenigen Fälle, in denen die regulatorischen Bestimmungen von anderen Zielgrößen beeinflusst werden (z.B. haftungsrechtliche, verwaltungstechnische und patentrechtliche Aspekte), von denen zu unterscheiden, bei denen die Arzneimittelsicherheit in Wechselwirkung, bzw. in Konkurrenz zu anderen Faktoren tritt. Eine erweiterte

Blickweise ist, die konkreten gesetzlichen und sonstigen Regularien für die Zulassung von Arzneimitteln als Teilbereich aller Regelungen zu Arzneimittelsicherheit zu begreifen (weitere wären z.B. solche, die sich mit der konkreten Herstellung und dem Vertrieb von Arzneimitteln befassen, und die Bestimmungen über die Erfassung von Nebenwirkungen). Diese sind ihrerseits nur eine Teilmenge aller Regelungen zur Patientensicherheit (z.B. auch Berufsordnungen für Heilberufler, Apothekenordnung, Arzneibücher, etc.)^{152, 153)} (vergleiche Grafik 4). Weiterhin ist zu sehen, dass weder Forschung und Entwicklung noch die Rechtsetzung unabhängig vom gesamtgesellschaftlichen Kontext gesehen werden kann. So hatten insbesondere in Deutschland der zweite Weltkrieg und die Herrschaft der Nationalsozialisten hier bedeutende Auswirkungen. Wanderten zunächst (vor allem jüdische) Forscher in großer Zahl aus Deutschland ab, erfolgte nach 1945 wieder eine verstärkten Zuwendung zu den Naturwissenschaften, da Karrieren in Politik und Militär nach dem verlorenen Krieg unattraktiver geworden waren¹⁵⁴⁾. Im weiteren Zeitverlauf standen sodann Methoden der Forschung (Tierversuche, Stammzellenforschung etc.) immer wieder aufgrund ethisch-moralischer Bedenken in der Kritik, was über den Einfluss auf die Forschung und Testmöglichkeiten sich auch bis in die Arzneimittelsicherheit hinein auswirkte. Letztlich wird es auch nicht überraschen, dass die Arzneimittelsicherheit als ein Gebiet mit vielen Aspekten, wie viele andere übergreifende Fragestellungen auch, in ein Netzwerk von gesellschaftlichen Einflüssen eingebunden erscheint. Im Rahmen dieser Arbeit kann darauf indessen nicht näher eingegangen werden. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, sind unerwünschte Nebenwirkungen von Arzneimitteln kein seltenes Phänomen, und auch die durch sie verursachten volkswirtschaftlichen Kosten sind beträchtlich. Aufgrund der in der Regel anzutreffenden Verquickung von Haupt- und Nebenwirkungen der Pharmaka und der weiter unten dargestellten Faktoren sind diese auch sicherlich nie vollständig vermeidbar. In Sonderheit erscheint es auch unmöglich, alle potenziellen Risiken bereits vor der Marktzulassung eines neuen Präparates zu erkennen und so die Breitenanwendung bedenklicher Arzneimittel komplett zu verhindern. In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche Präparate aufgrund von Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen. Nach Talbot und Waller sind dies seit Führung entsprechender Listen ca. 265 Präparate, die zunächst von den zuständigen Behörden zugelassen wurden. Allerdings war das Niveau der Prüfungen sehr unterschiedlich und entsprach in der Mehrzahl nicht dem heutigen Stand. Bei der Rücknahme der Medikamente vom Markt handelte es sich bei weitem nicht immer um behördliche Entscheidungen. Oftmals erfolgte die Marktrücknahme auch – mehr oder minder – freiwillig durch die pharmazeutischen Unternehmen im Vorfeld entsprechender Untersuchungen. Teilweise liegt auch eine Verquickung mit Marktrücknahmen aus kommerziellen Beweggründen vor. Die am häufigsten betroffene Stoffgruppe stellten dabei mit über 13 Prozent die Nicht-steroidalen Antiinflammatorischen Präparate (NSAIDs) dar, während die Gruppen der Antibiotika/Antiinfektiva sowie der Analgetika/Antipyretika und der Antidepressantien lediglich zu ca. 6 Prozent betroffen waren.

¹⁵²⁾ Ammon, H.P.T., Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen, 4. Aufl., WVG, Stuttgart 2001, ISBN 9783804717176

¹⁵³⁾ Deutsch, E. und Spickhoff, A., Medizinrecht, 5. Aufl., Springer, Berlin 2003

¹⁵⁴⁾ Weißbach, O., Wirtschaftsgeschichte der chemisch-pharmazeutischen Industrie, Bd. 4., Wilhelm-Vershofen-Ges., Nürnberg 1995

Die häufigsten Nebenwirkungen waren vom B-Typ (siehe weiter unten) und zu 26,6 Prozent hepatischer, zu 10,5 Prozent hämatologischer, zu 8,7 Prozent kardiovaskulärer und zu jeweils 6,3 Prozent karzinogener und dermatologischer Natur¹⁵¹⁾. Bei jedem Fall von gehäuft auftretenden Arzneimittelnebenwirkungen nach Markteinführung des jeweiligen Präparates liegt indessen doch die Frage nahe, ob man die Gefährdung im konkreten Einzelfall nicht hätte voraussehen und so das Schadensereignis hätte verhindern können. Im einigen Fällen ist dieser Aspekt auch gerichtlich untersucht worden.* Ebenso evident ist aber auch, dass konkreten Entscheidungen – wie die Marktzulassung eines neuen Präparates – nur der wissenschaftliche Erkenntnisstand der jeweiligen Zeit zugrunde gelegt werden kann. Dieser ist letztlich nie endgültig, schon weil naturwissenschaftliche Erkenntnis immer auch empirische Kenntnis darstellt, die einer Entwicklung in der Zeit unterliegt. Vor allem in der historischen Dimension (aber nicht nur da) tritt außerdem der Aspekt des vorherrschenden Theoriehintergrundes hinzu. Im engeren Sinn sind das in der Medizin z.B. die – vorwissenschaftliche - historische Humoralpathologie, Solidarpathologie, Pneumonie etc. aber auch die gegenwärtigen sog. Alternativen Therapieformen, z.B. die Homöopathie und die Anthroposophische Medizin. Auch weltanschaulich-religiöse Aspekte können den Erkenntnisgewinn und damit den Umfang des Restrisikos von Arzneimitteln durchaus beeinflussen, wenn z.B. bestimmte Ausgangsstoffe (wie solche von als „unrein“ geltenden Lebewesen) nicht benutzt werden können oder bestimmte Testverfahren (z.B. Tierversuche oder die Einbeziehung von Frauen und/oder Kindern in klinischen Tests) nicht möglich sind¹⁵⁵⁾. Weiterhin ist zu hinterfragen, ob der jeweils mögliche wissenschaftliche Erkenntnisgewinn auch tatsächlich verwirklicht wird und der erzielte Erkenntnisstand zur Anwendung/Kennntnis gelangt. So werden z.B. Angaben zu möglichen Folgen einer Überdosierung teilweise bewusst pauschalisiert, um keine konkreten Hinweise zu einem möglichen Missbrauch des Medikaments als Rauschdroge oder als Suizidmittel zu geben. Ebenso kommen rechtlich-administrative und politische sowie wirtschaftliche Aspekte zum Tragen. So kann man z.B. bzgl. des letzten Aspektes von einem im Wettbewerb stehenden pharmazeutischen Unternehmen kaum erwarten, dass es kostenpflichtige Untersuchungen an neuen Stoffen oder Fertigarzneimitteln unternimmt, die nicht vorgeschrieben (rechtlicher Aspekt) oder zumindest üblich (politischer Aspekt) sind, zumal, wenn es keine der Naturwissenschaft entstammenden klare Hinweise gibt, dass bestimmte ergänzende Untersuchungen zum Verhalten der neuen Substanz bzw. des neuen Arzneimittels angezeigt sein könnten. Solches träfe zum Beispiel zu, wenn andere Substanzen der gleichen Stoffklasse ein bereits bekanntes bestimmte Analogieschlüsse erlaubendes Nebenwirkungsprofil haben¹⁵⁶⁻¹⁵⁹⁾.

¹⁵¹⁾ Talbot, J. und Waller, P., *Stephen's Detection of New Adverse Drug Reactions*, 5th Ed., John Wiley and Sons, Chichester 2004, ISBN 9780470845523, S. 45

¹⁵⁵⁾ Eckardt, W.U., *Geschichte der Medizin*, 3. Aufl., Springer, Berlin 1998

¹⁵⁶⁾ Davies, D.M., *Textbook of Adverse Drug Reactions*, Oxford University Press, Oxford 1977, ISBN 978019263206

¹⁵⁷⁾ Davis, D.A., "2000 Years of Adverse Drug Reactions" in *Adv. Drug Reaction Bulletin* 1999 – Nr. 199, S. 759-762

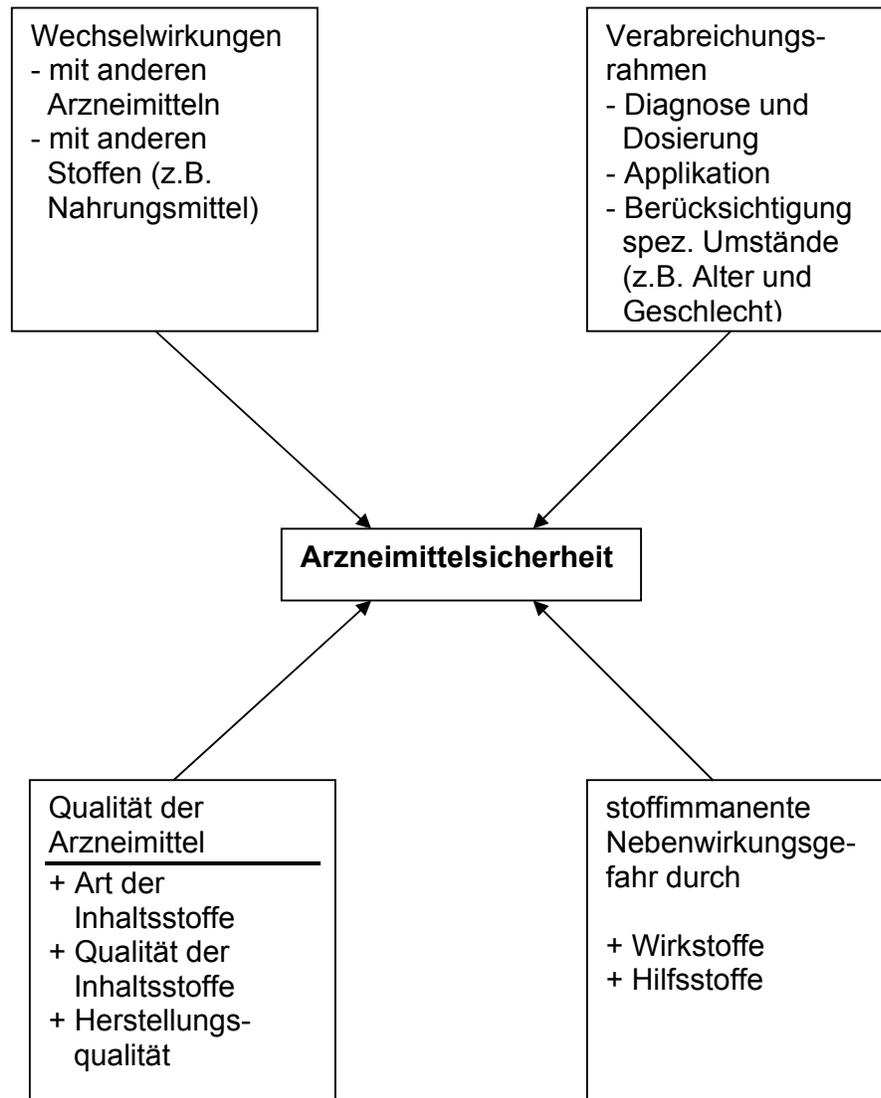
¹⁵⁸⁾ Issekuz, B., *Die Geschichte der Arzneimittelforschung*, Budapest 1971

¹⁵⁹⁾ Müller-Oerlinghausen., *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*, Urban u. Fischer, München 1999, ISBN 9783437212406

* Insbesondere im Fall der Geschehnisse um Contergan; allerdings kam es zu keiner abschließenden gerichtlichen Bewertung, da außergerichtliche Einigungen erzielt wurden.

Grafik 5, Aspekte der Arzneimittelsicherheit

Erfassung der Gefährdungsaspekte und Sicherstellung der Informationsübermittlung
(z.B. durch korrekte und verständliche Ärzte- und Patienteninformation)



Rahmenbedingungen:

- Stand der Kenntnisse in Naturwissenschaft und Medizin
- Finanzieller Rahmen (Verfügbarkeit von Stoffen und Methoden)

(siehe auch die damit im Zusammenhang stehende Darstellung in den Graphiken 1 und 3 auf den Seiten 18 und 26)

5.1 Erkenntnismöglichkeit bei neuen Stoffen

Grundsätzlich sind Stoffe – z.B. aus Screening-Test an Zellkulturen hervorgegangene, die zum ersten Mal als Arzneistoff eingesetzt werden - von solchen zu unterscheiden, bei denen es bereits „verwandte“ Substanzen gibt, die als Pharmaka eingesetzt werden.

Während im letzteren Fall der Pharmazeut gewisse Analogieschlüsse ziehen wird, sind im ersten dem Fachmann allenfalls einige erste allgemeine Vermutungen über mögliche Haupt- und Nebenwirkungen möglich. Von großem Wert ist dabei, wenn nicht nur die Summen- und Strukturformel des neuen Stoffes bekannt ist, was in neuerer Zeit als Grundvoraussetzung angenommen werden kann, sondern im Sinne der Rezeptortheorie auch möglichst viel über die pharmakologisch wirksamen Atomgruppen bekannt ist.

In diesem Zusammenhang war seit den 1970er Jahren, als erste Computersimulationen und -bearbeitungen von stereochemischen dargestellten Strukturen möglich wurden, das sog. „molecular modelling“ ein Erfolg versprechender Ansatz. Die Hoffnung, über ein weitgehendes Verständnis des Zusammenspiels der Wirkstoffe und ihrer Rezeptoren im Organismus ein Pharmakon gleichsam am Reißbrett konstruieren zu können, musste man aufgrund der Komplexität des Geschehens in biologischen Systemen mittlerweile aber in weiten Teilen wieder aufgeben. Im Jahr 2007 trug die virtuelle Arbeit am Computer zu ca. 25 % zur Suche nach neuen Wirkstoffen bei, und eine wesentliche Änderung dieses Verhältnisses wird in naher Zukunft nicht angenommen*.

Auch die in den achtziger und neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts festzustellende Aufbruchstimmung im Bereich der Bio- und Gentechnologie ist inzwischen einer gewissen Ernüchterung gewichen. Auch hier hat insbesondere die Komplexität lebender Systeme gezeigt, dass die Möglichkeiten der – sinnvollen - Manipulation biologischer Abläufe doch (noch) recht begrenzt sind. Haben sich in der Folge auch die Hoffnungen hinsichtlich der Entwicklung wirksamerer und mit weniger Nebenwirkungen behafteten, quasi „maßgeschneiderten“ Arzneimittel nicht erfüllt, so trifft Gleiches aber auch für die mit dieser Technologie verbundenen Befürchtungen zu.

Die Schreckensszenarien hinsichtlich möglicher Epidemien durch genmanipulierte, hochgefährliche Mikroorganismen und biologischer Kriegführung bzw. Terrorangriffen mithilfe solcher Stoffe sind ebenfalls ausgeblieben.

Gleichwohl handelt es sich hier nicht um prinzipielle Unmöglichkeiten, sondern eher um ein langsames Voranschreiten als zunächst vermutet. Mit den so genannten „Biologicals“ ist eine ganze Gruppe von Medikamenten entstanden, die auf den Einsatz der Gentechnologie gegründet sind.

Neben der Herstellung von körpereigenen Stoffen (wie z.B. Insulin, Botenstoffe und Enzyme) in Bakterien und Zellkulturen geht es in jüngerer Zeit schwerpunktmäßig um die Schaffung von Antikörpern, die in das Stoffwechselgeschehen eingreifen können. Anwendungsbeispiele hierfür finden sich in der Krebstherapie, aber auch im Bereich der Autoimmunkrankheiten, z.B. der Multiplen Sklerose.

Erwartungsgemäß gehen von diesen neuen Stoffen auch spezifische Gefahren aus. Das jüngste Beispiel dafür ist der in Abschnitt 4.4 geschilderte Fall des Antikörpers TGN1412.

* Prof. Dr. Eckhard Ottow, Leiter „Medical Chemistry“ bei Bayer Schering Pharma in Wuppertal, Interview in BHC World (Firmenzeitschrift), Oktober 2007, S. 23

Es ist indessen zu konstatieren, dass – wohl auch aufgrund der hohen Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit – die Gesetzgebung und die sonstigen mit der Regulierung von Arzneimitteln befassten Stellen bereits relativ früh und ohne Anstoß durch konkrete Arzneimittelgefahren entsprechende Erweiterungen des Regelungsrahmens vorgenommen haben¹⁶⁰.

So wurde es für biotechnologische* Arzneimittel bereits im Jahre 1993 verpflichtend, dass eine Neuzulassung nur noch auf europäischer (EU-) Ebene mittels einer zentralen Zulassung möglich war**.

In den Folgejahren wurden – zusätzlich zum Arzneimittelgesetz - eine Reihe weitere Spezialgesetze verabschiedet. Die Hauptgebiete sind dabei:

- Stammzellforschung
- Gewebetechnologie
- Gentechnik
- Embryonenschutz
- Transfusionsmedizin
- Biostoffe

(Eine vom Bundesministerium für Bildung und Forschung zusammengestellte Gesamtübersicht über die einschlägigen Regularien in Deutschland (einschließlich der EU-Bestimmungen) ist als Anhang 2 beigefügt.)

Als jüngste diesbezügliche Regelung wurde die Geweberichtlinie der EU (2004/23/EG) in Deutschland durch das „Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebegesetz)“ umgesetzt, das am 25.05.2007 gegen die Stimmen der Opposition im Bundesrat und am 06.07.2007 endgültig im Bundesrat angenommen wurde.

Analog zu früheren Gesetzesvorhaben im Gesundheitssektor (siehe das Kapitel über die Entstehung des Arzneimittelgesetzes) wurde als begleitende EntschlieÙung des Bundesrates die Bundesregierung allerdings aufgefordert, spätestens zwei Jahren nach Inkrafttreten dem Bundesrat über praktische Erfahrungen mit dem Gesetz zu berichten. Dadurch sollte eine Überprüfung ermöglicht werden, ob das Gesetz eine praktikable, unbürokratische und dennoch sichere Regelung für dieses Gebiet darstellt.

Die zweite große und klassische Säule für die Frage der Sicherheitsbeurteilung neuer potenzieller Pharmaka ist die Testung am lebenden System. Infrage kommen hierbei Untersuchungen an Einzelzellen oder Geweben sowie isolierten Organen und am Gesamtorganismus.

¹⁶⁰) Müller-Jung, J., „Paracelsus lässt grüÙen. Eine Frage der Dosis: Wie die Genterapie zur Toxikologie findet“ in: F.A.Z. Nr. 78 vom 02.04.2003

* Im medizinisch-pharmazeutischen Sinn (sog. „Rote Biotechnologie“) wird darunter heute allgemein die Herstellung von Enzymen, Wirkstoffen etc. mithilfe von Mikroorganismen in einem Bioreaktor verstanden.
Die **Gentechnik** oder **Gentechnologie** wird zumeist als Teilgebiet davon verstanden, wenn genetisch veränderte Organismen zum Einsatz gelangen.

** Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993, zuletzt geändert und ersetzt durch Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.03.2004

Schon allein aus Wirtschaftlichkeitsüberlegungen schreitet man dabei vom kleineren-einfacheren zum komplexeren System voran. Klassisch ist der Einsatz von Versuchstieren in dieser sog. präklinischen Phase der Arzneimittelentwicklung. Die in Deutschland nach dem Arzneimittelgesetz gegenwärtig geforderte Zulassungsdokumentation sieht hierfür einen der gegenwärtig vier großen Hauptabschnitte des Zulassungsdossiers vor*.

Ähnlich verhält es sich in den allermeisten anderen Staaten.

Erst nach erfolgreichem Abschluss dieser Phase im Sinne einer Beherrschbarkeit von Wirkung und zu erwartender Armut an Nebenwirkungen, also einer zu vermutenden günstigen Nutzen-Risiko-Relation, ist die weitere Testung am Menschen möglich.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln gezeigt wurde, ist dieser Zustand das Ergebnis eines historischen Prozesses.

Begrenztheit des Erkenntnisgewinns und der Möglichkeit der Risikominimierung bei der Arzneimittelentwicklung

Neben den bereits mehrfach angesprochenen Fragen der limitierenden Rahmenbedingungen wie Zeit und vorhandene finanzielle Mittel** oder auch politische und weltanschauliche Vorgaben gibt es eine Reihe von arzneimittelspezifischen Faktoren, die den Gewinn gesicherter Erkenntnis limitieren bzw. ein nicht vermeidbares Restrisiko bedingen.

Hierzu zählen in Sonderheit die folgenden Aspekte, deren jeweilige Kernproblematik weiter unten kurz angesprochen wird:

- Übertragbarkeit der in-vitro- Ergebnisse bzw. derjenigen aus Zellkulturen und isolierten Einzelorganen auf den Gesamtorganismus
- Übertragbarkeit von Ergebnissen auf andere (Tier-) Spezies bzw. den Menschen
- Altersabhängige Faktoren
- Geschlechtsspezifität
- Ethnienabhängige Faktoren
- Allgemein ein abweichendes Verhalten bestimmter Subpopulationen (z.B. Allergiker, B-Typ-Reaktionen, erblich entspr. disponierte Personen, chronisch Kranke)
- Arzneimittelwechselwirkungen durch Co-Medikation und mit Lebensmitteln.

Darüber hinaus kann die Beobachtung von Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen dadurch erschwert sein, dass sie irrtümlicherweise als Teil der Symptomatik der behandelten Grunderkrankung oder einer zweiten parallel vorliegenden Erkrankung betrachtet werden.

Übertragbarkeit von Ergebnissen auf den Gesamtorganismus:

Beim Schließen von in-vitro- Daten auf den Gesamtorganismus ist die ganz anders geartete Komplexität und sind die vielfältigen gegenseitigen Einflüsse im Gesamtorganismus zu beachten. Unter anderem können die konkreten Reaktionsbedingungen auf molekurchemischer Ebene sich durch konkurrierende Stoffwechselreaktion oder auch durch aktive Steuerung des Organismus auf humoraler Ebene grundlegend ändern.

* Teil 4 nach der Gliederung des internationalen CTD-Standards

** Betrifft vor allem die Problematik der Identifizierung von Nebenwirkungen geringer Inzidenz

Auch physiko-chemische Parameter wie der pH-Wert des Mediums oder die Umgebungstemperatur (Fieber!) können sich situationsbedingt ändern.

Übertragbarkeit von einer Spezies auf die andere bzw. von Tier auf Mensch:

Der Schluss von der einen auf die andere Spezies, der ein mittlerweile klassischer Bestandteil der präklinischen Arzneimitteluntersuchung ist, ist immer nur sehr eingeschränkt möglich, da insbesondere die Details des Metabolismus oftmals nicht bekannt sind und unbekannte Einflussfaktoren hinzutreten können, wenn ein konkreter Stoff bei einer anderen Spezies eingesetzt wird. Weiterhin liegen immer strukturell-morphologische Unterschiede vor, die bereits auf zellulärer und Rezeptorebene zu grundverschiedenen Reaktionen auf einen gegebenen Wirkstoff führen können. Ein aktuelles Beispiel hierfür sind die in Abschnitt 4.4 geschilderten Vorgänge um den Antikörper TGN1412.

Auf regulatorischer Ebene wird diesem Umstand u.a. dadurch Rechnung getragen, dass bei der Entwicklung neuer Arzneimittel präklinische Untersuchungen an mindesten zwei unterschiedlichen Tierspezies auszuführen sind, von denen mindestens eine nicht zu den – als Testorganismen besonders beliebten - Rodentia gehören darf. Darüber hinaus müssen Testarten eingesetzt werden, deren Metabolismus im Hinblick auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Testpräparates der des Menschen (bzw. bei Veterinärarzneimitteln: der Zieltierart) ähnelt oder die aufgrund anderer Umstände valide Aussagen erwarten lassen. Aufgrund der Komplexität des Geschehens kann damit aber keine letztendliche Sicherheit erzielt werden. Auch hierfür waren die Ereignisse um den Antikörper TGN 1412 ein Beispiel.

Altersabhängige Faktoren:

Der Körper aller Lebewesen, zumal der mehrzelligen, unterliegt im Lauf des individuellen Lebens einer Reihe von Veränderungen. Das Körperwachstum ist davon nur die wohl auffälligste. Einher damit gehen zahlreiche Änderungen der internen morphologischen Strukturen und des biochemischen Milieus. So unterscheiden sich Kinder von Erwachsenen nicht nur durch – allometrische – Größenunterschiede, sondern weisen auch andere Ausstattungen an Hormonen und anderen Substanzgruppen auf. Bedingt durch die von Erwachsenen abweichenden Proportionalitäten der Organe liegen bei Kindern andere Stoffwechselfparameter vor, was bei der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneimitteln, insbesondere also deren Dosierung, ebenfalls zu berücksichtigen ist.

Nachdem der Aufwand für entsprechende Untersuchungen und auch die Vorbehalte in der Allgemeinbevölkerung die Entwicklung von spezifischen Kinderarzneimitteln für die pharmazeutische Industrie unattraktiv gemacht hatten und dadurch ein Mangel an geprüften Kinderarzneimitteln entstanden war, waren Kinderarzneimittel in den letzten Jahren ein Schwerpunktthema für die Gesetzgebung innerhalb der Europäischen Union.

Bei älteren Menschen wiederum ist – verglichen mit Erwachsenen mittleren Alters - eine zumeist geringere Leistungsfähigkeit der einzelnen Organsysteme zu berücksichtigen, was unter anderem für den Um- und Abbau von Pharmaka in der Leber und deren Ausscheidung über die Niere von Bedeutung ist¹⁶¹⁾.

Auch der relative Anteil der verschiedenen Gewebe an der Gesamtmasse des Körpers bleibt im Lauf des Lebens nicht konstant, sondern ändert sich oft auf typische Weise. Ein bekanntes Beispiel dafür ist die Menge des Fettgewebes.

Geschlechtsspezifität:

Offenkundig ist, dass bei Frauen – verglichen mit Männern – eine geringere Durchschnittsgröße und ein geringeres Durchschnittsgewicht anzunehmen sowie ggf. die abweichende humorale Situation zu berücksichtigen ist.

Darüber hinaus reagieren Frauen und Männer aber auch in einer ganzen Reihe von biochemischen Parametern unterschiedlich, ohne dass der zugrunde liegende Mechanismus (hinreichend) verstanden wäre¹⁶²⁾. Im Allgemeinen treten Nebenwirkungen bei Frauen häufiger auf. Nach Lee⁵⁾ erscheint ihr Risiko um den Faktor 1,5 – 1,7 erhöht, verglichen mit Männern. Insbesondere scheinen sie z.B. anfälliger zu sein für durch Phenylbutazon und Chloramphenicol ausgelöste Blutreaktionen, für durch Histamin vermittelte Reaktionen von neuromuskulär blockierenden Substanzen und für die arzneimittelbedingte Verlängerung des QT-Intervalls. Obwohl in klinische Untersuchungen vor Marktzulassung für neue Medikamente mittlerweile in aller Regel auch Frauen einbezogen sind, beklagen doch viele Fachleute, etwa der Deutsche Pharmazeutinnen Verband und der Deutsche Ärztinnenbund, dass geschlechtsspezifische Faktoren bei der Arzneimitteltherapie noch zu wenig Beachtung fänden. Aus diesem Grund fand, wie die DAZ in Nummer 32/2008 berichtete, vom 6. bis 8. Juni 2008 die Veranstaltung „Gender Medicine Congress 2008“ statt, die unter anderem diesen Punkt näher beleuchtete.

Ethnienabhängige Faktoren:

Auf wissenschaftlicher Ebene ist unbestritten, dass aufgrund von genetischen Unterschieden zwischen den einzelnen Ethnien bzw. aufgrund des gehäuftten Auftretens bestimmter Merkmalskombinationen in einer Ethnie die Zugehörigkeit von Patienten zu einer bestimmten menschlichen Subpopulation von Bedeutung sein kann. Allerdings ist die Berücksichtigung solcher ethnischer Aspekte der Arzneimittelwirkung aus politisch-ideologischen Gründen nicht immer unproblematisch.

Wo die Existenz von – klar abgrenzbaren und sachlich-wissenschaftlich definierbaren – Ethnien infrage gestellt bzw. negiert wird, ist es schwerlich möglich, Arzneimittel zu entwickeln, die den spezifischen physiologischen Umständen und Bedürfnissen von definierten menschlichen Populationen Rechnung tragen. Gerade im Bereich des Metabolismus ist indessen durchaus eine Reihe von genetischen Variabilitäten

¹⁶¹⁾ Estler, C.-J., Arzneimittel im Alter, 2. Aufl., WVG, Stuttgart 1997, ISBN 9783804708327

¹⁶²⁾ Nieber, K., „Geschlechtsspezifische Effekte“ in: DAZ Nr. 32 vom 07.08.2008, S. 72 - 74

⁵⁾ Lee, A., Adverse Drug Reactions 2nd. Ed, Pharmaceutical Press, London 2006, ISBN 0853696012

festgestellt worden, die mit den jeweiligen Ethnien klar assoziiert sind¹⁶³⁾.

Wenn Risikoarmut und Wirksamkeit von Arzneimitteln zwei der wesentlichsten Kriterien ihrer Bewertung darstellen, können diese Fakten nicht außer Acht gelassen werden.

Beispiele sind – nach dem Forscher Alex Lentsch - die erhöhte Sterblichkeit von Menschen mit afrikanischer Abstammung an malignen Tumoren der Prostata aufgrund einer Genvariante* und – Steve Goldstein zufolge - das Vorliegen einer bestimmten Proteinmodifikation im Herzen von Kindern afroamerikanischer Herkunft, die deren Risiko für den plötzlichen Kindstod um den Faktor 24 erhöht. Auch eine Reihe von verbreiteten Krankheiten zeigt bei statistischer Betrachtung eine auffällige Abhängigkeit von der jeweiligen Ethnie (z.B. Bluthochdruck oder auch Multiple Sklerose). Allerdings finden sich hier teilweise auch Umwelteinflüsse (einschließlich Ernährungs- und sonstige kulturelle Gewohnheiten), die nicht vordergründig mit ethnischen verwechselt werden dürfen. Sie betreffen Angehörige anderer Populationen ebenfalls, wenn sie in die entsprechenden Siedlungsgebiete überwechseln.

Auch die pharmakologische Forschung und ihre wirtschaftliche Umsetzung in der Pharmaindustrie haben erste Schritte auf dem Forschungsfeld der ethniendifferenzierten Medizin unternommen, und es wurden z.B. auf dem US-Markt Präparate eingeführt, die speziell das Herzrisiko von Afroamerikanern deutlich senken konnten**, während sie bei der weißen Bevölkerung kaum wirksam sind. Ein anderes Beispiel ist ein Präparat gegen bestimmte Lungenkarzinome, die sich bei asiatischen Ethnien offenbar als wesentlich wirksamer erweisen als bei anderen Menschengruppen.

Es bleibt noch abzuwarten, wann und inwieweit sich diese Erkenntnisse in der Gesetzgebung, speziell bei der Neuzulassung von Medikamenten, niederschlagen werden.

Sonstiges abweichendes Verhalten von Subpopulationen:

In Erweiterung der voranstehend genannten spezifischen Gruppen soll hier noch betont werden, dass es noch weitere – im Detail in der Literatur nicht einheitlich definierte – Subpopulationen von Patienten gibt, die auf eine bestimmte Medikation abweichend reagieren. Sei es, dass sie über- oder unterdurchschnittlich reagieren oder gruppentypische Nebenwirkungen entwickeln.

Solche Subpopulationen können insbesondere durch das Vorliegen erblicher metabolischer Polymorphismen und durch das Vorliegen bestimmter Erkrankungen (erblich oder erworben) oder auch von Missbrauchssituationen wie dem Alkoholismus charakterisiert werden.

¹⁶³⁾ Freiheitsdenker, Ethnische Medizin – Fluch des Rassismus oder Segen der Wissenschaft? (<http://freiheitsdenker.blogspot.com/2007/04/ethische-medizin-fluch-des-rassismus.html>), 30.08.2007

* Evolutionsbiologisch interessant und den Umstand möglicherweise erklärend ist, dass dieselbe Genvariante offenbar einen gewissen Schutz gegen die in Afrika weit verbreitete Krankheit Malaria darstellt.

** Man geht dort von einer Verringerung des Sterberisikos aufgrund von Herzinfarkt von ca. 43 % aus.

Bekannte Beispiele für die erste Gruppe sind Personen, die B-Typ-Reaktionen* zeigen sowie eine Reihe von Polymorphismen, die zu einer beschleunigten bzw. verlangsamten Reaktion auf bestimmte Arzneimittel führen. Beispiele hierfür sind mehrere Cytochromsysteme, weitere Enzyme des Metabolismus wie die NAD(H)-dehydrogenase und die Dihydropyrimidindehydrogenase und die HLA-Polymorphismen. Teilweise noch nicht im Detail geklärte Unterschiede in der Metabolisierung (Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion) führen zu unerwarteten über- oder unterschließenden Reaktionen auf die Pharmakongabe (siehe auch Abschnitt 4.5, Digoxin).

Für die zweite Gruppe stehen grundsätzlich alle Arten von chronischen Erkrankungen, z.B. Organerkrankungen (Herz, Nieren, Leber etc.), Diabetes, Allergien oder das Vorliegen von Virusinfekten wie Herpes oder HIV. Es würde viel zu weit führen, alle oben genannte Aspekte im Rahmen der vorliegenden Erörterung im Detail auszuführen. Wichtig ist zu verstehen, dass jedweder Erkenntnisgewinn limitiert ist und dass es daher – zumal bei komplexen Zusammenhängen – auch eine absolute Sicherheit nicht geben kann.

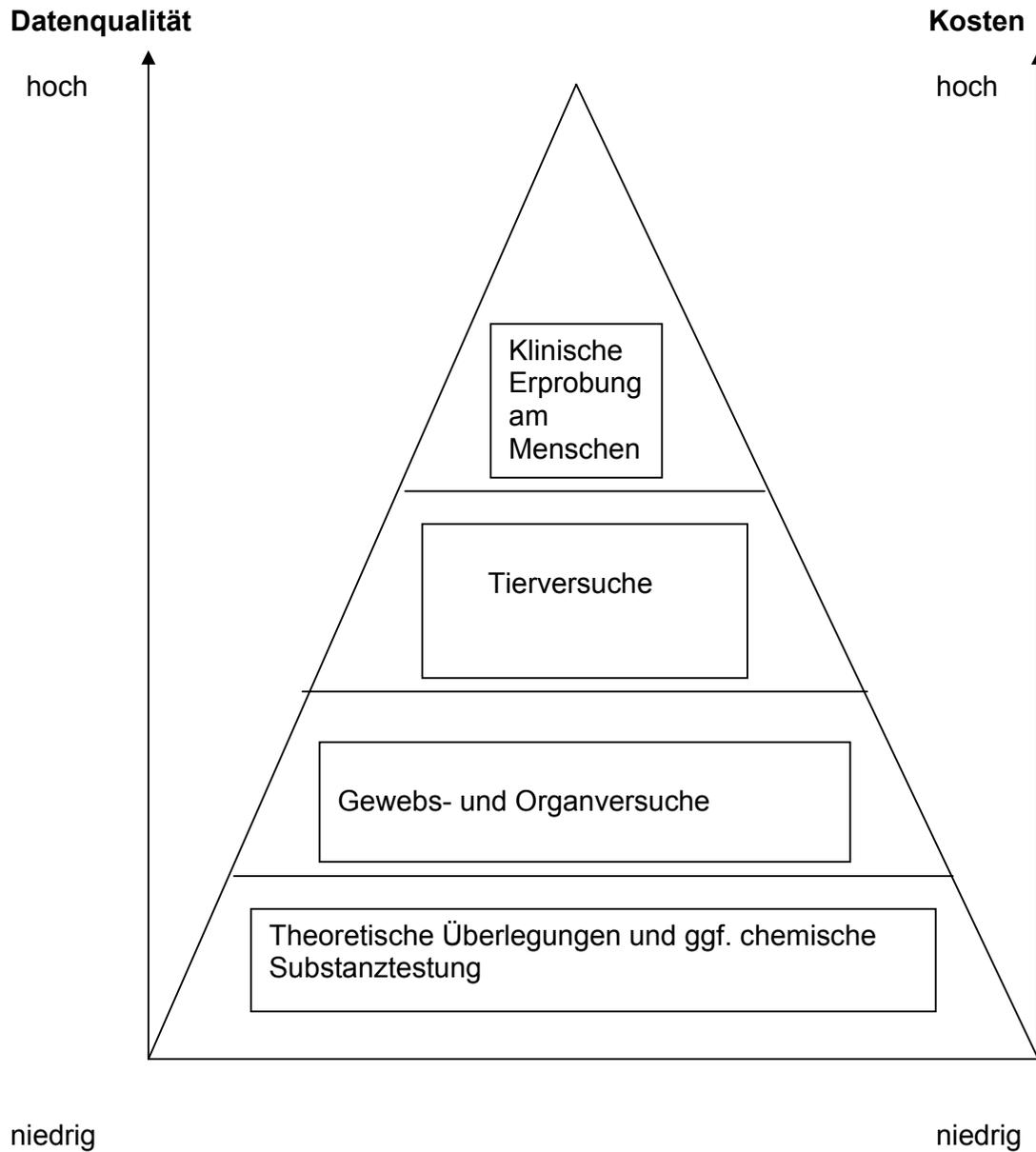
Das Aufwand/Ertrag- bzw. Nutzen/Risiko-Verhältnis ist indessen nicht statisch, sondern u.a. in Abhängigkeit von den jeweils als gesichert geltenden Erkenntnissen und dem Stand der technischen Möglichkeiten immer wieder neu festzulegen. Weiterhin sind grundsätzliche Probleme der Erkenntnistheorie zu beachten, z.B. ein mögliches Verwechseln von Kausalität und Koinzidenz. Gerade bei – naturgemäß immer sehr begrenzten - klinischen Studien, aber auch bei der Auswertung statistischer Daten, kann mehr sehr leicht der Gefahr einer angenommenen Kausalität erliegen, während es sich in Wirklichkeit um Besonderheiten der beobachteten Personengruppe handelt (z.B. altersbedingt, oder aufgrund von Geschlecht, Ethnie oder spezifischer Lebensumstände). Gerade die Auswertung statistischer Daten hat seit der Wende zum 21. Jahrhundert bedeutend zugenommen, was seine Gründe vor allem in der Verfügbarkeit verbesserter Informationstechnologien und der im Zusammenhang damit stehenden Schaffung umfangreicher Datenbanken**, aber auch in einer verbesserten internationalen Zusammenarbeit auf dem Arzneimittelsektor haben dürfte (insbesondere innerhalb der ICH zwischen der EU, den USA und Japan).

* Bei B-Typ-Reaktionen liegt – im Gegensatz zu solchen vom A-Typ – im Regelfall keine Dosislinearität und allgemein ein abweichendes und kaum vorhersagbares Reagieren auf eine Pharmakongabe vor.

B-Typ-Reaktionen sind dementsprechend überproportional die Ursache für schwer wiegende Arzneimittelnebenwirkungen (siehe z.B. Rawlins, M.D. und Thompson, J.W. in „Pathogenesis of Adverse Drug Reactions“ in: Davies, D.M. „Textbook of Adverse Drug Reactions“¹⁵⁶)

** In den USA und der EU, aber auch bei der WHO

Grafik 6, Stufen des Erkenntnisgewinns über Arzneimittelrisiken vor Marktzulassung



In der Regel ist dabei kostenbedingt von unten nach oben zwar eine Erhöhung der Datenqualität, aber andererseits eine Verringerung der Datenmenge anzunehmen.

5.2 Sonstige Einflussfaktoren auf das spezifische Risiko eines (neuen) Pharmakons

Neben der potenziellen Gefährdung, die vom Pharmakon selbst ausgeht, existiert noch eine Reihe von externen Einflussfaktoren, die dieses potenzielle Risiko erhöhen oder vermindern können.

Hierzu gehören unter anderem:

- Durch das Pharmakon selbst oder seine Applikation ausgelöste längerfristige Gefährdungen für den Patienten (z.B. Resistenzentwicklungen bei Antibiotika, Gewöhnungseffekte bei Analgetika oder auch Gewebsschädigung durch langjährige Injektionsbehandlung)
- Externe Qualitätsgefährdungen, insbesondere bei aus Lebewesen gewonnenen Pharmaka (z.B. Tier- und Pflanzenkrankheiten wie BSE/TSE, Belastung mit Umweltchemikalien und Radioaktivität)
- Wechselwirkungen mit Nahrungs- und Genussmitteln
- Für das medizinische Fachpersonal neue Applikationsweisen oder sonstige, dem üblichen Handlungsschema entgegenlaufende Therapieweisen
- Die Qualifizierung des medizinischen Fachpersonals

Wie insbesondere das Beispiel BSE/TSE gezeigt hat (siehe Abschnitt 4.5), können auch solche Faktoren einen bisweilen bedeutsamen Einfluss auf die Gesetzgebung nehmen.

In vielen Fällen gestaltet es sich dabei schwierig, die beobachteten Effekte einer bestimmten Ursache bzw. Ursachenkette zuzuordnen, da sie nur in ganz bestimmten Konstellationen auftreten. Hier kann sich der noch relativ junge Zweig der Pharmaevidenzepidemiologie als hilfreich erweisen (siehe Abschnitt 9.1). Er ermöglicht es, durch statistische Auswertung von Datensammlungen Auffälligkeiten festzustellen und mögliche Kausalzusammenhänge zu zeigen, die dann näher untersucht werden können.

6. Weitere und neu aufgetretene Gefährdungsaspekte

6.1 Kostenproblematik bei Arzneimitteln

Wie bereits weiter oben ausgeführt, gehört die Pharmazeutische Industrie zu den fünf bedeutendsten Industriezweigen in Deutschland, und nehmen die Deutschen bezüglich der prozentualen Ausgaben für Gesundheitsvorsorge im Allgemeinen und auch für Arzneimittel im Besonderen international betrachtet einen der vorderen Ränge ein*. Weiterhin ist dabei in Rechnung zu stellen, dass der Löwenanteil dieser Kosten aufgrund der Sozialgarantien des Staates von öffentlichen Kassen getragen wird. Diese Kosten sind nicht zuletzt auch aufgrund der ständig gestiegenen Anforderungen an die Sicherheit der Arzneimittel und der damit verbundenen umfangreichen Testung vor Marktzulassung ständig gestiegen.

Damit soll illustriert werden, dass man ehrlicherweise auch die Frage und die näheren Umstände der Arzneimittelzulassung (wie rasch, unter welchen Bedingungen etc.) auf keinen Fall ohne die im Hintergrund stehenden Kostenfragen betrachten kann, so wünschenswert dies für das Gemeingut Gesundheit auch wäre. So wird denn auch mittlerweile offen eingeräumt dass *„... Arzneimittelzulassungen volkswirtschaftliche Relevanz haben und die Wahrung der Interessen der pharmazeutischen Industrie in (der) Zusammenarbeit mit den Behörden steht“*¹⁶⁴⁾.

So kann sich die durch eine Zulassungsbehörde initial wahrgenommene Schutzfunktion für den Patienten dann in einen Nachteil für ihn umkehren, wenn z.B. innovative Arzneimittel aufgrund der hohen Zulassungskosten oder überlangen Zulassungszeiten von internationalen Unternehmen in einem bestimmten Land nicht mehr auf den Markt gebracht werden. Ebenso kann es sich fatal auf einzelne inländische Unternehmen auswirken, wenn Zulassungen deutlich später als für unmittelbar konkurrierende Präparate ausgesprochen werden oder sogar die gesamte pharmazeutische Industrie schädigen, sollten Defizite bei der nationalen Zulassungsbehörde international gesehen zum „Standortnachteil“ werden.

Wie bei einem umstrittenen politischen Thema wie diesem nicht anders zu erwarten, gestalten sich die von den involvierten Interessengruppen unterbreiteten Lösungsvorschläge sehr unterschiedlich.

Dem Gedanken der Beschleunigung und Vereinfachung des Zulassungswesens steht dabei nach wie vor das aufgrund der gemachten negativen Erfahrungen ständig gewachsene Bedürfnis des Patientenschutzes entgegen.

In diesem Zusammenhang ist es z.B. höchst fragwürdig, eine verbesserte Leistung der Zulassungsbehörde (gemessen in der Regel ausschließlich in der Zeitdauer der Bearbeitung von Zulassungsanträgen) durch positive finanzielle Anreize (z.B. Prämien für die Mitarbeiter), oder negative finanzielle Konsequenzen (z.B. Gebührenreduktion bei Fristüberschreitung seitens der Behörde) erreichen zu wollen. Ebenso fraglich erscheint, ob durch eine stärkere Zentralisierung des Zulassungswesens in der EU eine Verbesserung erreicht werden kann, oder ob man nicht vielmehr versuchen sollte, den Wettbewerb der Zulassungsbehörden zu fördern.

Wie in vielen anderen Lebensbereichen auch besteht dabei ständig die Gefahr, durch den Versuch von Effizienz steigernden Regelungen neue bürokratische Strukturen aufzubauen, die ihrerseits wieder Effizienz mindernd sind.

¹⁶⁴⁾ Pharm. Ind. 66, Nr. 3, 244-246 (2004)

* siehe Abschnitt 3.2 und Lit.-Stelle ¹²⁾

Evident ist dabei, dass die Einbeziehung aller beteiligter Gruppen (neben der Pharmaindustrie, den Behörden und den Heilberuflern also insbesondere auch die Kostenträger und die Patienten) in diese Diskussion, wie in letzter Zeit immer wieder von den entsprechenden Verbänden und Vereinigungen gefordert, die Angelegenheit zunächst nicht vereinfachen wird. Wo Diskussion – deshalb – unterbleibt, kann man indessen schwerlich neue Lösungsansätze erwarten.

6.2 Off-Label-Use und Orphan Drugs

Off-Label/Licence-Use

Der Begriff ist nicht eindeutig definiert, meint aber immer den Einsatz eines Medikamentes außerhalb seiner behördlichen Zulassung. In dem Maß, in dem die Anforderungen an die Arzneimitteltestung vor Zulassung und an behördliche Prüfungen steigen und Zulassungen daher zunächst oft nur für ein enges Indikationsgebiet erteilt werden, die wissenschaftliche Erkenntnis aber rasch voranschreitet, kommt es vermehrt zu einem Konflikt. Gerade bei noch nicht hinreichend therapierbaren, schwer wiegenden Erkrankungen (z.B. AIDS, Krebs, oder Autoimmunerkrankungen) ist der Einsatz innovativer Medikamente aus ethischen wie auch aus berufsrechtlichen* Gründen geboten. Die Anwendung strenger Sicherheitsrichtlinien an die Arzneimittelzulassung führen jedoch andererseits oftmals nur zu restriktierten Marktzulassungen. Besonders verschärft stellt sich diese Situation im Bereich der Kinderheilkunde, und dort insbesondere bei der Behandlung von Säuglingen, dar. Da auf diesem Gebiet die klinische Testung aus ethischen Gründen nur sehr eingeschränkt möglich ist, steht der behandelnde Arzt oft in der Situation, mit teilweise sehr dürftiger Erkenntnislage (eigene Erfahrungen oder aus dem medizinischen Schrifttum) außerhalb der zugelassenen Indikation handeln zu müssen.

Neben dem Off-Label-Use kommt es dabei auch oft zu einem Off-Licence-Use, also zu einer abweichenden Arzneimittelanwendung in der zugelassenen Indikation. Weiterhin ergibt sich hier bisweilen die Erfordernis, für Dosierungen außerhalb der Marktzulassung eigene Dosisextrapolationen vorzunehmen oder auch abweichende Applikationswege zu nutzen. Nicht selten ist dies für den Arzt die einzige Möglichkeit, seiner allem anderen vorangehende Verpflichtung der Hilfe für seine Patienten gerecht zu werden.

Eine derartige „Doppelbödigkeit“ im Umgang mit Arzneimitteln ist problematisch, da sie die Sicherheitsstandards aufweicht.

Letztlich belegt dieses Dilemma einmal mehr, dass es Absolutheiten im menschlichen Leben selten gibt und dass auch die Arzneimittelsicherheit und die damit zusammenhängenden Regelungen im Gesamtzusammenhang und untergeordnet unter den Zweck der Hilfe für den Patienten gesehen werden müssen. Auch die unter Kostenaspekten in jüngerer Zeit verstärkt geforderte Austauschbarkeit wirkstoffgleicher Medikamente kann im Einzelfall zu einem off-label- Konflikt führen. Ebenso wie der Erkenntnisgewinn durch eine Reihe von Faktoren limitiert ist, ist es (in der Folge) auch die Anwendungssicherheit.

* Vom Arzt wird nach Berufsrecht und etablierter Rechtsprechung gefordert, die nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis gebotene Therapie anzuwenden.

Orphan Drugs (in der EU: „Orphan Medicinal Products“)

Bei diesen Arzneimitteln handelt es sich um Präparate, für die es aufgrund der Krankheitsinzidenz oder der spezifischen Fallkonstellation einen nur sehr beschränkten Patientenkreis gibt. Das hat zur Folge, dass sich die Entwicklung (und im Extremfall auch die Vermarktung) eines entsprechenden Präparates für ein pharmazeutisches Unternehmen nur dann lohnt, wenn ihm entweder Erleichterungen beim Entwicklungsprogramm und/oder – für eine gewisse Zeit - Vermarktungsexklusivität eingeräumt werden.

Die Arzneimittelsicherheit wird davon insoweit berührt, als Einschränkungen bei der Testung von Präparaten vor der Zulassung potenziell immer zu einer Risikoerhöhung führen. Da für diese Arzneimittel außerdem der Anwenderkreis nach der Marktzulassung klein ist, besteht ein erhöhtes Risiko, dass – auch schwer wiegende – Neben- und Wechselwirkungen aufgrund ihrer geringen absoluten Zahl nicht die erforderliche Beachtung finden.

Aufgrund der Interessenlage und der Beschränktheit der Mittel kann es hier keine Ideallösung geben. Wichtig ist, dass das potenziell erhöhte Risiko für die betroffene Patientengruppe gesehen und der Arzneimitteleinsatz entsprechend kritisch beobachtet und dokumentiert wird.

6.3 Arzneimittelmissbräuche

Die bewusst missbräuchliche* Anwendung von pharmakodynamisch aktiven Substanzen und damit auch von Arzneimitteln für die eigene Person oder auch für andere ist ebenfalls ein bereits seit dem Altertum bekanntes Phänomen.

Ausprägungen davon sind der – gerade auch in der Gegenwart verbreitete – Gebrauch illegaler Rauschdrogen und das sog. „Doping“** zur Leistungssteigerung im Sport***. Weiterhin zählen hierzu der Arzneimittelmissbrauch zur Verbesserung der (beruflichen) Leistungsfähigkeit, die missbräuchliche Anwendung von sog. „Lifestyle-Medikamenten“ und anderen Substanzen zur Steigerung von Attraktivität (z.B. Anabolikaeinsatz beim Bodybuilding) und zum Lustgewinn (Bsp. Sildenafil und verwandte Substanzen im sexuellen Bereich). Das Thema soll im Rahmen der vorliegenden Abhandlung nicht weiter vertieft werden. Gleichwohl verdient die Problematik aufgrund ihres Umfangs und ihres aufgrund des nicht bestimmungsgemäßen bzw. zumindest grenzwertigen Einsatzes von Pharmaka potenziell hohen Nebenwirkungsrisikos Erwähnung.

In teilweise erstaunlichem Kontrast zu der ebenfalls in der Gegenwart stark ausgeprägten Bestrebung des möglichst langen Erhalts von Gesundheit, körperlicher Leistungsfähigkeit und Jugendlichkeit werden in zunehmendem Umfang Pharmaka eingesetzt, um dem hohen Leistungsdruck und dem eigenen Idealbild in Schule und Beruf sowie im sozialen Umfeld (Sport, Fitness) gerecht werden zu können.

* Gemeint ist hier eine Verwendung, die nicht auf die Diagnose, Prävention oder Therapie von Leiden abzielt.

** Der Begriff findet sich nach mehreren Internetquellen zuerst im Holländischen des 18. Jahrhunderts und bezeichnet ein südafrikanisches Getränk. 1889 wird er als „Dope“ erstmals in einem englischen Lexikon erwähnt.

*** Siehe z.B. die Vorgänge um eine Reihe von Radsportprofis im Mai 2007 aufgrund des Dopings mit Erythropoietin („EPO“)

Dabei kommt es zunehmend zu einem Einsatz von Pharmaka in Situationen, die als im Rahmen des physiologisch Normalen anzusprechen wären. Grenzwertig ist auch ein Einsatz in Fällen, die einer mit geringeren Risiken behafteten nicht-medikamentösen Therapie zugänglich wären. So hat sich der Einsatz von Medikamenten gegen Hyperaktivität (ADS) bei Kindern von 1990 bis 2008 verundertfacht*.

Weiterhin zählt auch der Einsatz entsprechender Substanzen zur Gefügigmachung oder mit anderer illegaler Absicht im Zuge krimineller Handlungen dazu.

Insbesondere im Laufe des 20. Jahrhunderts wurden hierzu in den entwickelten Volkswirtschaften eine Reihe von Einzelgesetzen erlassen, die teilweise in engem Bezug zu den Gesetzen stehen, die Herstellung, Handel und Einsatz von Arzneimitteln regeln. In Deutschland zählen dazu das Betäubungsmittelgesetz und das sog. „Anti-Doping-Gesetz“ von 2007.

Im Arzneimittelgesetz wurde der Thematik durch die Einfügung eines expliziten Dopingverbotes in § 6a im Rahmen der achten AMG-Novelle Rechnung getragen. Neben der Dopingproblematik ist auch der Arzneimittelmisbrauch zu Genusszwecken sowie zur Selbstbeeinflussung der Stimmungslage ein nicht zu unterschätzendes Phänomen in allen westlichen Staaten. So gelten (Zahlen von ca. 2001) je nach angewandtem Maßstab 2,5 bis 4 Millionen Deutsche als alkoholabhängig und 200.000 bis 250.000 als intravenöse Drogenkonsumenten („Fixer“). Mit geschätzten ca. 1,4 Millionen Medikamentenabhängigen erreicht der Arzneimittelmisbrauch durchaus vergleichbare Größenordnungen¹⁶⁵⁾.

Neben den oben angeführten, teilweise der Anwendung von Pharmaka inhärenten und teilweise dem jeweiligen Kenntnis- und Regelungsstand geschuldeten Gefährdungsaspekten ist die Einbettung der Arzneimittelsicherheit in den gesamtgesellschaftlichen Kontext zu sehen. Wie bereits weiter oben am Beispiel der HRT und der TSE-Problematik gezeigt, haben allgemeine politisch-gesellschaftliche Rahmenbedingungen in vielfältiger Weise Einfluss auf die Pharmakovigilanz.

Zum einen kann dies aus der Verfügbarkeit von Mitteln für den Erkenntnisgewinn, aber auch zur Durchsetzung von regulatorischen Vorgaben (Ausstattung der jeweiligen Behörden mit Personal und Geräten) ersehen werden, zum anderen aber auch durch das Entstehen neuer Gefährdungsaspekte durch Veränderungen in der allgemeinen Politik.

So führte der wesentlich gestiegene Welthandel (Stichwort: Globalisierung) zu einer erneuten Bedrohung der Arzneimittelsicherheit aus Bereichen, die man glaubte, durch entsprechende Regelungen abgesichert zu haben. So traten mit Beginn des 21. Jahrhunderts verstärkt wieder qualitativ minderwertige Rohstoffe und Fertigwaren auf, die aus Quellen in Ländern stammen, in denen entweder noch eine geringere Regelungsdichte herrscht oder in denen aufgrund der allgemeinen wirtschaftlichen oder politischen Situation angemessene Qualitätskontrollen nicht durchgeführt werden können.

¹⁶⁵⁾ Kovar, K.-A., Arzneimittelmisbrauch und Suchtgefahr, S. 95 in: Ammon, H.P.T. (Hrsg.) „Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen“, Stuttgart 2001

* Quelle: Fernsehsendung „Hart aber fair – Die gedopte Gesellschaft“, Ausstrahlung im Ersten dt. Fernsehen am 13.08.2008, 20:15 Uhr

6.4 Qualitätsproblematik

Eines der jüngsten Beispiele hierfür ist der sogenannte **Heparin-Skandal**. Hier kam es im Frühjahr 2008 nach der Anwendung von Heparin aus der VR China in den USA zu zahlreichen schweren allergischen Reaktionen mit insges. 81 Todesfällen.

In der Folge musste die Firma Baxter alle ihre unfraktionierten injizierbaren Heparinpräparate auf dem US-Markt zurückrufen. In Deutschland musste in diesem Zusammenhang die Firma Toexmedica ihr unfraktioniertes Heparin vom Markt nehmen. Auch hier kam es zu schweren allergischen Komplikationen, jedoch ohne fatalen Ausgang⁶²⁾. Ähnliche Vorfälle ereigneten sich auch in anderen westlichen Ländern wie Australien, Schweden und Großbritannien.

Der Fall zeigt ein weiteres Mal, dass die Kontrolle bezüglich der Einhaltung bestehender Schutzvorschriften ebenso bedeutsam ist wie die Etablierung der Standards.

Die zunehmende Öffnung des Weltmarktes führt in Verbindung mit der Verfügbarkeit technologisch fortgeschrittener Güter in den so genannten Schwellenländern zu einer zunehmenden Fertigung von pharmazeutischen Wirkstoffen in diesen Staaten mit nachfolgendem Export in die Industrieländer*. Da in vielen dieser Staaten eine den in den entwickelten Industrieländern etablierten Standards vergleichbare Überwachung nicht stattfindet, wären entsprechende Kontrollen – die Bereitschaft vonseiten der Quellenländer einmal vorausgesetzt - durch die Aufsichtsbehörden der Zielländer (also vorrangig die USA und die EU) durchzuführen. Die Ausstattung der entsprechenden Behörden ist dieser Aufgabensteigerung aber nicht angemessen. Gemäß einer vorsichtigen Überschlagsrechnung würde es z.B. über ein Jahrzehnt dauern, bis die US-amerikanische FDA alle im Jahre 2007 genutzten ausländischen Wirkstoffquellen inspiziert hätte¹⁶⁶⁾.

Im Fall des Heparins enthielten die betroffenen Präparate als Verunreinigungen übersulfatisiertes Chondroitinsulfat, das nur mit speziellen Analysemethoden (insbes. Kapillarelektrophorese und Kernspinresonanzspektroskopie) festgestellt werden kann. Seine Präsenz fiel daher bei den üblichen Qualitätsprüfungen nicht auf. Die Zulassungsbehörden haben allgemein adäquat reagiert, und die FDA und das BfArM schreiben inzwischen vor, dass alle Injektionslösungen mit unfraktioniertem Heparin mittels einer der beiden vorgenannten Analysemethoden auf das Vorkommen von sulfatiertem Chondroitinsulfat geprüft werden müssen. Nach BfArM-Angaben sind seit der Rückrufaktion im März 2008 keine weiteren Chargen mit verunreinigtem unfraktioniertem Heparin mehr entdeckt worden. Insgesamt zeigt der Vorfall aber, dass bereits als überwunden angesehene Bedrohungen der Arzneimittelsicherheit bei geänderten Rahmenbedingungen (hier der sich ausweitende Welthandel) unversehens wieder aktuell werden können. In diesem Zusammenhang darf insbesondere die erforderliche Ausstattung der Überwachungsbehörden nicht vernachlässigt werden.

⁶²⁾ Tawab, M. und Schubert-Zsilavec, M., „Der Heparin-Skandal“ in: Deutsche Apotheker Zeitung 148 (2008), Nr. 21, S. 45 - 46

¹⁶⁶⁾ Stuart O. Schweizer, „Trying Times at the FDA - The Challenge of Ensuring the Safety of Imported Pharmaceuticals“ in: N Engl J Med, (2008), 358 (17), S. 1773- 1777

* Im Internet finden sich Angaben, die besagen, dass bereits 2007 über 80 % aller pharmazeutischer Wirkstoffe, die in den USA eingesetzt wurden, von ausländischen Herstellern stammten, hauptsächlich aus der VR China und Indien, Tendenz seither noch steigend

6.5 Arzneimittelfälschungen

Nicht zu unterschätzen ist in diesem Zusammenhang auch die mit kriminellem Vorsatz und unter Ausnutzung des internationalen Wohlstands- und Preisgefälles betriebene Fälschung von Arzneimitteln, auf die im Nachfolgenden etwas ausführlicher eingegangen werden soll.

Aufgrund des zunehmenden und freier werdenden Welthandels, was oftmals mit dem Begriff der „Globalisierung“ umschrieben wird, ist eine Gefahr aus der Anfangszeit der Arzneimittelherstellung und –verbreitung in neuer Gestalt auf die Tagesordnung zurückgekehrt.

Für die Jahre von 1982 bis 1999 hat die WHO bereits weltweit über 770 Fälle von Arzneimittelfälschungen erfasst und dokumentiert¹⁶⁷⁾, wobei die Dunkelziffer noch weit höher zu vermuten sein dürfte.

Nach Angaben der EMEA war im Zeitraum von 1998 bis 2004 in der EU eine Zunahme von über 1.000 % festzustellen¹⁶⁸⁾.

Die Menge der an den Außengrenzen der EU durch den Zoll beschlagnahmten gefälschten Arzneimittel ist im Jahre 2006 verglichen mit 2005 um 384 Prozent auf insgesamt über 2,7 Millionen Produkteinheiten angestiegen. Die Hauptherkunftsländer waren Indien und die Vereinigten Arabischen Emirate (jeweils ca. 31 %), gefolgt von China mit ca. 20 Prozent der Fälschungen. Auch die Philippinen spielten eine bedeutende Rolle.

Allgemein (ohne Fokussierung auf die Außengrenzen) kam es 2006 zu einer Steigerung von 330 Prozent bei der Beschlagnahmung gefälschter Arzneimittel¹⁶⁹⁾.

Im Einzelnen sind die Zahlen aber bisweilen widersprüchlich und aufgrund der vermuteten hohen Dunkelziffer nicht als repräsentativ zu betrachten.

Einer der letzten Fälle ist die Beschlagnahme von 360.000 Tabletten von nachgeahmtem Viagra (Sildenafil) der Firma Pfizer im Zolltransit. Vorgesehene Zielländer waren Mexiko, die Dominikanische Republik und mehrere afrikanische Staaten.

Auch wenn ein Teil der Steigerungsraten vermutlich auf erhöhte Aufmerksamkeit und verstärkte Kontrollen zurückgeht, sind die Raten doch alarmierend.

Das unautorisierte Nachahmen oder komplette Fälschen von wirtschaftlich bedeutenden Präparaten kann dabei hinsichtlich der Zusammensetzung in drei Untergruppen aufgespalten werden.

¹⁶⁷⁾ Geursen, R., „Echt falsch“ in: Pharm. Ind. 69, Nr. 4, S. 379-381 (2007)

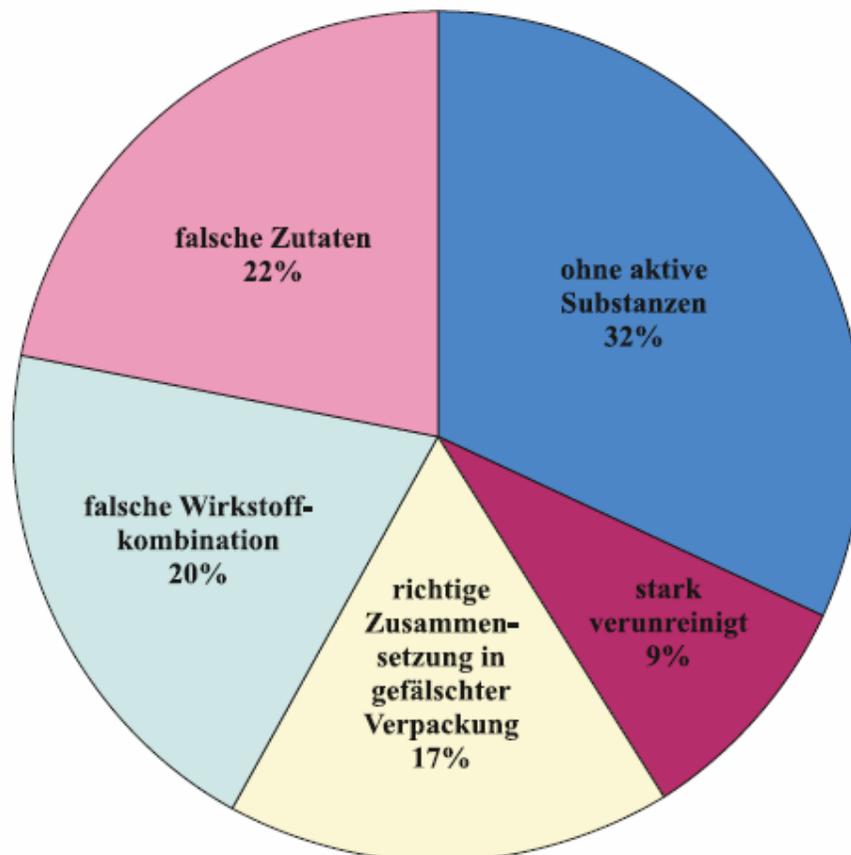
¹⁶⁸⁾ Pharm. Ind. 68, Nr. 12, S. 1341-1342 (2006)

¹⁶⁹⁾ VFA Infobrief 10/2007 vom 31.05.2007 mit Bezug auf die EU-Kommissionsmitteilung über Produktnachahmung und Markenpiraterie vom 31.05.2007 (http://ec.europa.eu/taxation_customs/customs/customs_controls/counterfeit_piracy/statistics/index_de.htm)

Entweder handelt es sich um die unautorisierte und unkontrollierte generische Nachahmung eines Markenpräparates, die unter der Vorgabe, das Originalpräparat zu sein, vertrieben wird, oder es werden gefälschte Präparate auf den Markt gebracht, die entweder – Variante a - wirkungslos sind oder aber – Variante b - andere Wirkstoffe enthalten.

Jeder der vorgenannten Fälle hat sein eigenes Gefahrenpotenzial. Im ersten Fall stehen die Qualität der Präparate sowie ihre Sicherheit und Wirksamkeit infrage, da ihre Herstellung unkontrolliert erfolgt und auch wichtige galenische Grundparameter wie die Dosierung nicht verlässlich fixiert sind. Im Fall des Ersatzes von Wirkstoffen durch andere wird das Gefahrenpotenzial noch ungleich höher, zumal diese anderen Wirkstoffe dabei in keiner Weise kenntlich gemacht werden. Auch bei a priori wirkungslosen Präparaten ist nicht nur eine wirtschaftliche Schädigung gegeben (die in jedem Fall hinzukommt), sondern es kann durchaus auch zu echten Gefährdungen kommen, wenn beliebige und nicht deklarierte Füllstoffe eingesetzt werden. Man denke nur an die diversen Allergien und Unverträglichkeiten (z.B. hinsichtlich Gluten oder Laktose).

Grafik 7: Inhalte untersuchter Arzneimittelfälschungen*



* nach WHO-Angaben aus Martens (2005), „Spinne im Netz“ in: Spiegel 27/2005 vom 04.07.2006, S. 79 (übernommen und zitiert nach Sürmann, H., Arzneimittelkriminalität – ein Wachstumsmarkt?, Luchterhand, Köln 2007, ISBN 9783472071556)

Überdies wird Patienten potenziell eine wirksame Behandlung vorenthalten, ohne dass Gegenmaßnahmen ergriffen werden können, solange der Umstand nicht bekannt wird. Wenn man in Rechnung stellt, dass sich Fälschungen auf teure innovative und damit oft essenzielle Präparate für lebensbedrohliche Erkrankungen konzentrieren, wird deutlich, dass auch solche Placebos eine direkte Gefahr für die betroffenen Patienten darstellen.

Aus der jüngeren Vergangenheit sind auch durchaus gravierende Fälle von Schädigungen durch gefälschte Arzneimittel belegt.

So starben 1990 in Nigeria über 100 Kinder aufgrund der Streckung eines Hustensaftes mit einem toxischen Lösungsmittel. Im Jahr 1996 starben in Haiti 59 Kinder nach Einnahme eines veränderten Fiebersaftes, und in Kambodscha wurden im Jahr 2000 mindestens 30 Todesfälle verzeichnet, die auf die Einnahme gefälschter Malariapräparate zurückzuführen sind¹⁶⁷⁾.

Der grundsätzlich neue Aspekt der Arzneimittelfälschungen der Gegenwart liegen – im Vergleich zu denen vor Etablierung der Regelungen zur Arzneimittelzulassung Mitte des 20. Jahrhunderts – darin, dass es sich um den bewussten Bruch bestehender gesetzlicher Regelungen in Kenntnis des Gefahrenpotenzials handelt. Hinsichtlich möglicher Gegenmaßnahmen kommt regelmäßig erschwerend hinzu, dass sich die Urheber außerhalb der Reichweite der jeweiligen nationalen Exekutiven in Drittstaaten mit niedrigem allgemeinem Rechts- und Kontrollniveau aufhalten.

Selbst wenn in diesen Staaten der sog. Dritten Welt (ein Schwerpunkt ist Asien und dort in Sonderheit Indien, Arabien, die Philippinen und die Volksrepublik China* entsprechende gesetzlich Verbote für Arzneimittelfälschungen bestehen, können sie oftmals auf breiter Front nicht durchgesetzt werden (z.B. aufgrund der mangelnden Ausstattung der zuständigen Behörden), oder sie werden durch Korruption bei den Exekutiv- und/oder Legislativorganen faktisch außer Kraft gesetzt **¹⁶⁷⁾.

Beachtenswert ist dennoch, dass sich China 2007 im Rahmen des neuen 5-Jahres-Plans explizit mit dem Themenbereich der Qualitätsverbesserung im Lebens- und Arzneimittelsektor befasst und dabei auch den Kampf gegen Arzneimittelfälschungen als einen Schwerpunkt anspricht¹⁷⁰⁾. Unter anderem soll eine bessere Qualitätssicherung und Fälschungsbekämpfung durch verstärkte Kontrollen auf lokaler Ebene erreicht werden. Die zuständigen Behörden sind nunmehr u.a. seit 01.05.2007 verpflichtet, Inspektionsergebnisse innerhalb von 20 Tagen an die zentralen Behörden zu übermitteln.

¹⁶⁷⁾ Geursen, R., „Echt falsch“ in: Pharm. Ind. 69, Nr. 4, S. 379-381 (2007)

¹⁷⁰⁾ Scrip vom 22.03.2007, „China unveils drug safety plan as problems continue“, Nr. 3267, S. 18

* 1997 erwiesen sich dort 10 % der diesbezüglich getesteten Medikamente als fragwürdig

** 1992 zeigte eine Studie, dass über 30 % aller getesteten Markenpräparate (insges. 137) als fragwürdig einzustufen waren, in Kamerun waren es 1994 bei einer ähnlichen Überprüfung 20 %

Auch werden der Kampf gegen Bestechung und Korruption verstärkt* und der regulatorische Gesamtrahmen einer Überprüfung unterzogen, mit dem Ziel, einen besser strukturierten und damit auch sichereren Arzneimittelmarkt in China zu erreichen.

Grundsätzlich tritt indessen wie in anderen Lebensbereichen auch (z.B. bei Lebensmitteln oder Sicherheitsbestimmungen im technischen Umfeld) nach der Beseitigung eines - relativ - regellosen Zustandes das Problem der Regelkontrolle und -durchsetzung in den Vordergrund.

In der Europäischen Union und den anderen entwickelten Regionen stellen Arzneimittelfälschungen im legalen Vertriebsweg kaum mehr als Einzelfälle dar. Jedoch darf nicht übersehen werden, dass bereits durch den legalen Parallelhandel in der EU** Gefahren durch die manchmal recht lange Kette von Kauf, Weiterverkauf, Umpacken und Lagern entstehen. Außerdem besteht dabei auch immer ein gewisses Risiko der (unbeabsichtigten) Einschleusung von gefälschten Präparaten. Vor allem aber hat sich im Zuge der Globalisierung und des Internethandels seit den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts zunehmend auch ein illegaler Parallelmarkt herausgebildet***, der über die offenen Handelswege auch den Import und Vertrieb von mangelhaft geprüften und evtl. gefälschten Präparaten aus dem Ausland ermöglicht.

Seit 2004 wurden in der EU Fälle aus Großbritannien, den Niederlanden und der Tschechischen Republik berichtet, bei denen gefälschte Präparate in der regulären Handelskette gefunden wurden^{171, 172}.

Hierbei handelte es sich zunächst um die folgenden Präparate:

Großbritannien:

- Cialis (Tadalafil), *Originator: Lilly*
- Lipitor (Atorvastatin), *Originator: Pfizer*
- Reductil (Sibutramin HCl), *Originator: Abbott*
- Plavix (Clopidogrel), *Originator: BMS/Sanofi-Aventis*
- Zyprexa (Olanzapine), *Originator: Lilly*
- Casodex (Bicalutamid), *Originator: AstraZeneca*

Niederlande:

- Cialis (Tadalafil), *Originator: Lilly*

Tschechische Republik:

- Spiropent (Clenbuterol), *Originator: Boehringer Ingelheim*

* Das führte sogar dazu, dass der frühere Leiter der Zulassungs- und Überwachungsbehörde (StateFDA) wegen Bestechlichkeit zum Tode verurteilt wurde.

** Parallelhandel bezeichnet das unter Ausnutzung des Preisgefälles in der EU erfolgende Aufkaufen von Originalpräparaten in einem Land der EU und ihre Verbringung in ein anderes EU-Land unter Umpacken in für das Zielland erforderliche Packmaterialien (eine Zulassung im Zielland ist dabei Voraussetzung)

*** Größtenteils aufgrund des erleichterten Zugangs zu sog. Lifestyle-Medikamenten sowie – insbesondere in Ländern mit hoher Eigenbeteiligung der Patienten – aufgrund der dort oftmals deutlich niedrigeren Preise

In den betroffenen Ländern hat das zu mehreren Rückrufen entsprechender Arzneimittelchargen mit höchster Dringlichkeitsstufe (Rückruf auch von bereits an Patienten ausgegebenen Packungen) geführt.

Da es sich hier aber um ein internationales Problem handelt, müssen indessen auch mögliche Abwehrmaßnahmen in einen internationalen Kontext gestellt werden.

Unter anderem organisierte hierzu die Bundesregierung im November 2006 die konstituierende Sitzung der Arbeitsgruppe der WHO zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen. Diese Arbeitsgruppe („International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce – IMPACT“) veröffentlichte im Oktober ein Papier mit dem Titel „Anti-counterfeit Technologies for the Protection of Medicines“ (Autor: Geoff Power), das vier Gruppen von technologischen Lösungen unterscheidet:

- Offene oder sichtbare Merkmale
- Geschlossene oder versteckte Merkmale
- Forensische Techniken
- Serialisierung / Track and Trace

Zusätzlich hat die Europäische Kommission, die im März 2008 ein umfangreiches Konsultationsverfahren zu diesem Thema eingeleitet hatte, das externe Institut „Europe Economics“ mit der Erstellung einer Studie zu „Safe Medicines Through Parallel Trade“ beauftragt. Diese wurde ebenfalls im Oktober 2008 vorgelegt und fordert u.a. ein Verbot des Umpackens und Umkennzeichnens von Arzneimitteln. Zusätzlich hat Europe Economics“ im November 2008 auch die (finanziellen) Auswirkungen der einzelnen Empfehlungen und Vorschläge zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen in einem umfassenden „Impact Assessment“ dargestellt. Die Europäische Kommission hat daraufhin ebenfalls im November 2008 im Rahmen des sog. „EG-Pharmapakets“ einen Richtlinienvorschlag zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen vorgelegt^{ix)}.

Auch der europäische Dachverband der Pharmaverbände, die EFPIA, legte im November 2005 ein Weißbuch zum Vorgehen gegen Arzneimittelfälschungen vor. Hauptforderungen darin sind eine verbesserte (internationale) Zusammenarbeit der beteiligten Parteien und verbesserte Kommunikation sowie eine Stärkung der Aufsichtsbehörden und neue technologische Ansätze zur Identifikation der Arzneimittel.

Weiterhin befasste sich für die Bundesregierung auch das Gesundheitsministerium Anfang 2007 mit der Thematik und legte einen entsprechenden Bericht vor. Darin werden grundsätzlich die gleichen Forderungen wie im EFPIA-Weißbuch erhoben. Bezieht man weitere Dokumente anderer Zulassungsbehörden wie der FDA und Interessengruppen ein, die sich mit der Thematik befassen, lässt sich eine erfreulich hohe Übereinstimmung hinsichtlich der zu ergreifenden Maßnahmen gegen eine Ausbreitung von Arzneimittelfälschungen erkennen. In der für 2009 geplanten 15. AMG-Novelle ist vorgesehen, dass in § 8 das Verbot von Arzneimittelfälschungen auf gefälschte Wirkstoffe erweitert wird. Außerdem soll ein ausdrückliches Verbringungsverbot für gefälschte Arzneimittel und gefälschte

¹⁷¹⁾ Scrip vom 06.06.2007, „Counterfeit Casodex found in the UK supply chain“

¹⁷²⁾ Scrip vom 30.05.2007, „No counterfeits in French supply chain, says regulator“

^{ix)} BAH-RS 48, 2008

Wirkstoffe festgeschrieben werden. Außerdem soll der Informationsaustausch über Arzneimittelfälschungen verbessert werden (§§ 68 und 74 AMG)^{x1)}. Einen guten Überblick aus Behördensicht gibt der Beitrag von Herrn Dr. F. Jung aus dem Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit Nordrhein-Westfalen¹⁷³⁾.

Darin werden die Begriffe nochmals definiert und das Bedrohungspotenzial ebenso gezeigt wie – behördliche – Gegenmaßnahmen. Letztere bestehen im Wesentlichen in der Verschärfung und Präzisierung der Regularien, einer verstärkten Überwachung (vor allem im Zollbereich) und einer Intensivierung der internationalen Zusammenarbeit.

Erfolg versprechend bei einer Bekämpfung der Arzneimittelfälschungen scheinen technische Neuerungen zu sein, die entweder die Umverpackung oder das Arzneimittel selbst kennzeichnen und aufgrund der aufwändigen Technologie von Fälschern – zumal in Entwicklungsländern – entweder nicht kopiert werden können, oder nur mit einem finanziellen Aufwand, der die Fälschung der Präparate unlukrativ werden lässt. Voraussetzungen dabei sind, dass sich der anteilige finanzielle Aufwand in der Herstellung für den legalen Hersteller in kalkulierbaren Grenzen hält und die Identifikationsmerkmale von den Teilnehmern im Markt (Großhändler, Apotheken, Patienten etc.) auch ohne unzumutbaren technischen und/oder finanziellen Aufwand gelesen werden können. Zu technischen Ansätzen siehe auch Abschnitt 9.2.

Durchgängig besteht in den beteiligten Fachkreisen darin Übereinstimmung, dass nur ein Maßnahmenpaket, das unter anderem aus einer verstärkten Überwachung, dem Verringern der Anreize für kriminelles Handeln und neuen technischen Ansätzen bestehen muss, zum Erfolg führen kann. Im Einzelfall ist es dazu wohl auch erforderlich, gegenwärtige Bestimmungen zu ändern bzw. zu verschärfen. Weiterhin besteht darin Einigkeit, dass nur ein konzertiertes Vorgehen aller beteiligten Parteien Erfolg versprechend ist. Ihre grundsätzliche Bereitschaft dazu haben insbesondere Industrie und Handel sowie die Interessenverbände und Behörden mehrfach bekundet¹⁷⁴⁻¹⁷⁶⁾.

Auch die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V. (DPhG) hat auf ihrer Präsidiumssitzung im Sommer 2008 eine eigene Arbeitsgemeinschaft zum Thema Arzneimittelfälschungen gegründet und damit signalisiert, dass auch von ihr das Thema sehr ernst genommen wird.

¹⁷³⁾ Jung, F., „Gefälschte und illegale Arzneimittel“ in: Pharm. Ind. 70 (2008), Nr. 5, S. 659-663

¹⁷⁴⁾ Schnädelbach, D., „Europa plant Maßnahmen gegen Arzneimittelfälscher“ in: Pharm. Ind. 68, Nr. 12 (2006), S. 1341-1342

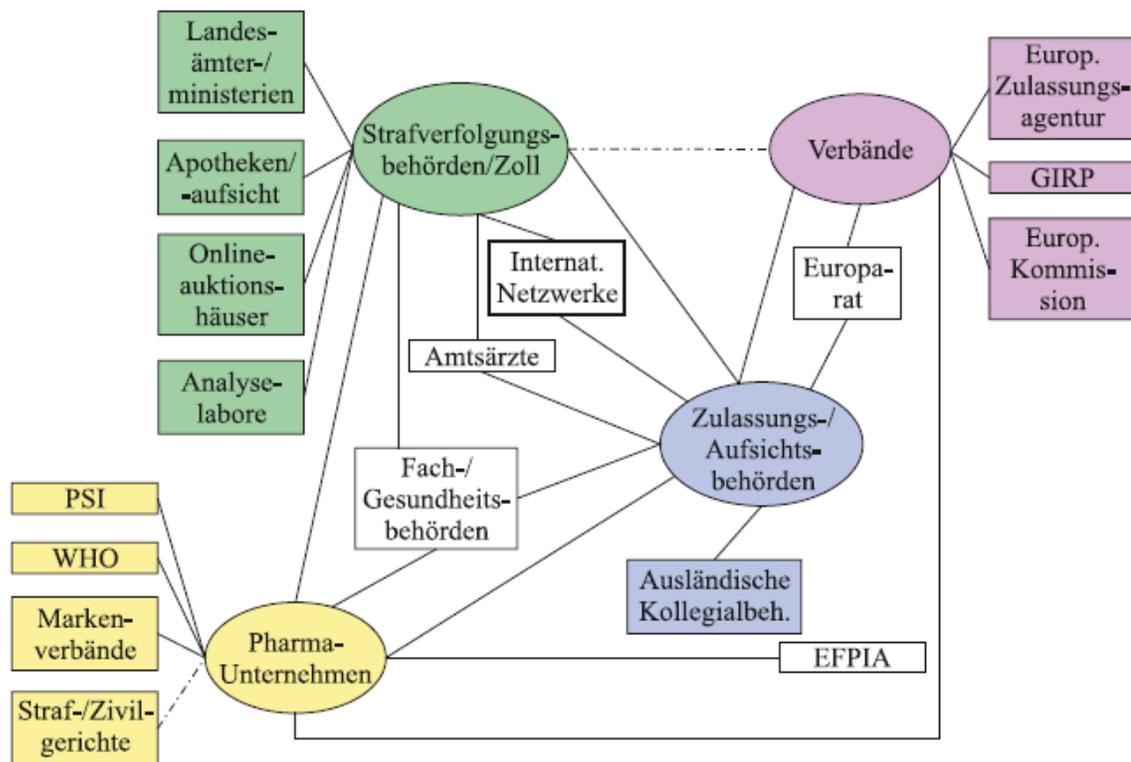
¹⁷⁵⁾ Europäische Kommission, Public Consultation in Preparation of a Legal Proposal to Combat Counterfeit Medicines for Human Use, Brüssel 11.03.2008

¹⁷⁶⁾ Setton, I., „Pharmaceutical Counterfeiting: A Global Problem“ in: Regulatory Affairs Jour. August 2003, S. 595-598

^{x1)} BAH-RS 54, 2008

Die nachfolgende Abbildung gibt eine Übersicht über die involvierten Parteien und ihre Beziehungen untereinander.

Grafik 8, Vereinfachte und zusammengefasste Darstellung der beteiligten Parteien bei der Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen*



*) aus Sürmann¹⁷⁷⁾

¹⁷⁷⁾ Sürmann, H., Arzneimittelkriminalität – ein Wachstumsmarkt?, Luchterhand, Köln 2007, ISBN 9783472071556

7. Die Erfassung von Arzneimittelgefahren in Deutschland

7.1 Das Stufenplanverfahren

Die konkreten Maßnahmen zur Pharmakovigilanz sind in Deutschland in erster Linie im Rahmen des so genannten Stufenplans festgehalten. Im Arzneimittelgesetz sind die diesbezüglichen Regelungen in §§ 62 und 63 (a und b) niedergelegt^{178, 179, 180}.

Auf § 63 aufbauend regelt die Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) die näheren Einzelheiten. Die aktuelle Fassung stammt vom 09.02.2005. Die ursprüngliche Version existiert seit dem 01.10.1980. Zwischenzeitlich gab es eine erste Überarbeitung, die am 04.03.1990 in Kraft getreten war.

Damit haben sich die deutschen Bestimmungen zur Sammlung von Arzneimittelrisiken, die mit zu den ersten in der Europäischen Gemeinschaft gehörten, in ihren Grundzügen seit mehr als 25 Jahren grundsätzlich bewährt. Wie mittlerweile die meisten Änderungen von nationalen arzneimittelrechtlichen Bestimmungen steht auch die neuerliche Überarbeitung von 2005 stark unter dem Eindruck der Umsetzung gesamteuropäischer Vorgaben bzw. waren auf EU-Ebene neu geschaffene Strukturen adäquat abzubilden.

Tabelle 8, Rahmengesetzgebung und erläuternde Leitlinien der Europäischen Union zur Arzneimittelsicherheit

Präparate in der klinischen Entwicklung:

- Richtlinie des Rates 2001/20/EC
- Leitlinien zur klinischen Prüfung
- CPMP-Leitlinien ICH/135/95, ICH/287/95 und ICH/377/95

Präparate mit Marktzulassung:

- Verordnung des Rates (EEC) 2309/93
- Richtlinie des Rates 2001/83/EC
- Richtlinie des Rates 75/319/EEC (in überarbeiteter Fassung)
- Richtlinie des Rates 2000/38/EC
- Verordnung der Kommission 540/95
- Leitlinien zur Pharmakovigilanz
- CPMP-Leitlinien ICH/288/95, ICH/377/95, CPMP/175/95 und CPMP/183/97

¹⁷⁸⁾ Kroth, E., „Stufenplanverfahren zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit“, in: Pharm. Ind. 66 (2004), Nr. 4, S. 386 - 388

¹⁷⁹⁾ Kroth, E., „Pharmakovigilanz“ in: Pharm. Ind. 66 (2004), Nr. 4, S. 404 - 406

¹⁸⁰⁾ Kroth, E., „Pharmakovigilanz“ in: Pharm. Ind. 70 (2008), Nr. 1, S. 90 - 94

Hinzu kam noch eine Reihe von Präzisierungen von Begriffen und Meldewegen. Maßgeblichen Einfluss hatten in diesem Zusammenhang die in den letzten Jahren gesammelten Erfahrungen der Bundesoberbehörden BfArM und PEI mit dem Verfahren. Im Gegensatz zu stärker zentralisierten Mitgliedsstaaten der EU haben sowohl das Meldewesen zu Arzneimittelrisiken als auch das Verfahren hinsichtlich zu ergreifender Gegenmaßnahmen wegen der föderalen Struktur Deutschlands einen höheren Grad an Komplexität. Zur Koordinierung der unter die landesrechtliche Zuständigkeit fallenden Aufgaben (vor allem das konkretes Vorort-Eingreifen) existiert seit 1994 eine besondere Koordinierungsstelle, die „Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG)“, die in der Revision von 2005 ebenfalls neu in die Verwaltungsvorschrift aufgenommen wurde. Wesentlich war auch die Neudefinition der Eingreifschwelle für die Einleitung von Stufenplanverfahren. Während die Voraussetzungen für Gefahrenstufe I des Stufenplans unverändert blieben (es besteht die „Möglichkeit einer gesundheitlichen Gefährdung“), wird die Gefahrenstufe II nunmehr bereits beim „Verdacht einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der Gesundheit von Mensch und Tier bei der Anwendung eines bestimmten Arzneimittels“ eingeleitet. Dieses gilt in den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer selbst keine Risiko mindernden Maßnahmen ergriffen hat wie sie aber aufgrund der Umstände geboten gewesen wären. Die Vorgängerformulierung, dass der „begründete Verdacht auf ein gesundheitliches Risiko“ vorliegt, stand in Konflikt mit § 30 Abs. 1 AMG in Verb. mit § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG nachdem die identische Formulierung bereits ein Kriterium für den Zulassungswiderruf darstellt. Dieser Maßnahme sollen aber noch Diskussionen im Rahmen der Gefahrenstufe II vorausgehen können, weshalb diese bei einer niedrigen Schwelle auszurufen ist.

Weiterhin befasste sich die Neuregelung von 2005 noch mit dem im Stufenplan abgebildeten Maßnahmenkatalog zur Risikoabwehr, insbesondere hinsichtlich der Möglichkeit von Expertenanhörungen und Auflagen für den pharmazeutischen Unternehmer, vor allem hinsichtlich in die Produktinformationen aufzunehmender Warnhinweise.

Schließlich wurden auch die Möglichkeiten der zuständigen Behörden, die Öffentlichkeit direkt zu informieren (bei „Gefahr im Verzuge“ auch ohne vorherige Konsultierung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers), erweitert, was als Ausfluss der Vorgänge um das Präparat Lipobay (siehe Abschnitt 4.3) und die nachfolgende Änderung von § 63 im Rahmen der 12. AMG-Novelle zu verstehen ist.

Etabliert ist in Deutschland darüber hinaus das System der „Rote-Hand-Briefe“ (entsprechend den „Dear Doctor Letters“ im angelsächsischen Sprachraum) mit individuellen und von jeglicher sonstigen Information oder Werbung freigehaltenen Anschreiben, die über neu aufgetretene Arzneimittelgefahren informieren. Dieses Informationssystem entspringt der im Arzneimittelgesetz verankerten Eigenverantwortlichkeit der pharmazeutischen Unternehmer und wird durch Vorgaben auf Verbandsebene näher definiert. Im Rahmen des Stufenplanverfahrens ist es jedoch auch den zuständigen Bundesoberbehörden möglich, die Versendung eines „Rote-Hand-Briefes“* anzuordnen.

* Das standardisierte Symbol der Roten Hand ist in Anlage 5 wiedergegeben.

Die Verwaltungsvorschrift selbst ist ein relativ kurz gehaltenes Dokument, das im Wesentlichen aus Auflistungen von Zuständigkeiten und Maßnahmen besteht. Näher ausgeführt werden viele dieser Punkte in der zugehörigen „Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts, Bundesamt für Sera und Impfstoffe zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmissbrauch nach § 29 Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG“, vom 15.05.1996*

„Umrahmt“ werden diese gesetzlichen und behördlichen Festlegungen außerdem durch eine Reihe von Anleitungen zur praktischen Durchführung bzw. Auflistung von sich daraus für Einzelpersonen in den pharmazeutischen Unternehmen ergebenden Aufgaben und Verantwortlichkeiten, wie sie vor allem von den Pharmaverbänden herausgegeben wurden**.

7.2 Bewertung der Regelungen zur Risikoabwehr¹⁸¹⁾

Es können hier nicht das deutsche Stufenplansystem im Detail dargestellt und seine Stärken und Schwächen erörtert werden. Gleichwohl ist die Frage interessant, ob das System – auch im Zusammenspiel mit weiteren Regelungen, wie der Betriebsverordnungen für Hersteller und Händler von Arzneimitteln - adäquat erscheint und in welcher Relation es zu den Arzneimittelkrisen (der jüngeren Zeit) steht. Es ist dabei zu betonen, dass die allermeisten Fälle von (potenziellen) Arzneimittelgefahren im Rahmen des Stufenplansystems behandelt wurden, ohne dass die Öffentlichkeit in breiterem Maße daran teilgenommen hat, bzw. ohne dass es eines externen Anstoßes bedurft hätte.

Beispiele dafür sind die Phenacetin-Problematik und die Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffes bei der Zulassung neuer Arzneimittel, die im Gefolge der Vorgänge um Digoxin/Digitoxin Aufnahme in die entsprechenden Regelungen fand.

Es darf angenommen werden, dass die Etablierung dieser Risikoüberwachung in Folge des Arzneimittelgesetzes von 1976 (alte BRD) wesentlich dazu beigetragen hat, dass es in Deutschland in jüngerer Zeit keine „Arzneimittelskandale“ mehr gegeben hat, die auf offenkundige Mängel bei der Gefahrenerkenntnis zurückzuführen gewesen wären.

Der Thalidomid-Skandal lag zeitlich vor Einführung dieser Regelungen, und der Skandal bezüglich kontaminierter Blutprodukte ist wohl im Wesentlichen auf das Versagen von Einzelpersonen bzw. auf Mängel in der Organisation der zuständigen Bundesoberbehörden zurückzuführen. Bei der Problematik um den Entzündungshemmer Rofecoxib (Vioxx) ging es hauptsächlich um die Verantwortlichkeit und Ethik des Pharmaunternehmens sowie um Fragen des Haftungsrechtes.

¹⁸¹⁾ Giesel, B. et al., „Zur Bewertung von Arzneimittelrisiken“, in: Pharm. Ind. 64, Nr. 5 (2002), S. 428 - 435

* veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 97 vom 25.05.1996, S. 5929

** z.B. BPI-Empfehlungen für die Erstellung eines Maßnahmenplans bei Beanstandungen (pharmazeutischer und medizinischer Art) von Arzneimitteln von 1973, aktuelle Fassung vom 29.02.1996

Es verbleiben die Änderungen hinsichtlich der Möglichkeiten der Unterrichtung der Öffentlichkeit, die – wie oben angesprochen – im Zusammenhang mit den Vorgängen um Cerivastatin (Lipobay) zu sehen sind.

Gleichwohl besitzt das deutsche System durchaus Schwächen, die insbesondere im Meldewesen zu sehen sind. Begründet letztlich wohl in den liberalen und föderalen Grundstrukturen der Bundesrepublik Deutschland unterliegt die Meldung von Arzneimittelnebenwirkungen am Ausgangspunkt (Patient bzw. Arzt) zum einen der Freiwilligkeit und zum anderen sind die Meldewege nicht komplett festgelegt.

Meldungen können sowohl direkt durch die Betroffenen (Patient, Arzt, Apotheker, Betreuer etc.), als auch über die Arzneimittelkommissionen, insbesondere derjenigen der deutschen Ärzteschaft und der Kommission der Deutschen Apotheker*, erfolgen.

Daraus resultieren folgende Gefahren:

- Unterschätzung von Arzneimittelrisiken durch mangelnde Meldebereitschaft
- Verzerrung von Risikoprofilen durch selektive Rückmeldungen (z.B. je nach Facharztgruppe)
- Inkorrektheiten bei der zahlenmäßigen Erfassung der Meldungen durch Doppelmeldung (z.B. Meldung desselben Ereignisses durch Patient und Arzt auf unterschiedlichen Wegen), die nicht immer erfolgreich miteinander abgeglichen werden können

Faktoren, die die Anzahl von Spontanmeldungen von unerwarteten Arzneimittelwirkungen beeinflussen können, sind insbesondere:

- Häufigkeit der Anwendung des Arzneimittels
- Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkung bei den Anwendern
- Anteil der tatsächlich gemeldeten Nebenwirkungen, beeinflusst durch
 - + Bekanntheit von Nebenwirkung und Arzneimittel
 - + Schweregrad der Nebenwirkung
 - + Erkennbarkeit der Nebenwirkung (Symptome, Diagnostik, Latenzzeit, Verschweigen durch Patient oder Arzt)
 - + Kenntnisstand beim Meldenden
 - + Motivation/Demotivation des Meldenden (z.B. durch Kenntnis der – juristischen – Folgen, Feedback, finanz. Anreize, technische Voraussetzungen der Meldungsabgabe)

Da umfassendes valides Datenmaterial leider nicht vorliegt, soll die nachfolgende Tabelle beispielhaft die Entwicklung des Meldeaufkommens (hier beim Paul-Ehrlich-Institut bzgl. Impfreaktionen) zeigen.

* Bei den Arzneimittelkommissionen finden vor Weiterleitung auch eine Bewertung und eine Statistische Aufbereitung der Nebenwirkungsmeldungen statt .
Diese Funktionalität ist in Deutschland historisch gewachsen. Die Arzneimittelkommissionen waren bereits deutlich vor Etablierung entsprechender staatlicher Regelungen bemüht, gegen einen unverantwortlichen Umgang mit Arzneimitteln vorzugehen (siehe auch Abschnitt 8.4)

Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Impfung im Zeitraum von 1992 bis 2005

Tabelle 9: Anzahl der Nebenwirkungsmeldungen, die dem PEI von Pharmazeutischen Unternehmern bzw. Zulassungsinhabern, der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, der Arzneimittelkommission der Apotheker, Gesundheitsämtern, Ärzten aus Kliniken oder Praxen sowie aus sonstigen Meldequellen in der Zeit vom 01.01.1992 bis zum 31.12.2005 gemeldet wurden (Anmerkung: Ein Fall kann mehrfach gemeldet worden sein).

Quelle: PEI, persönliche Kommunikation

Anzahl der Einzelfallmeldungen (N)	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Gesamtzahl der Einzelfälle	N= 875	925	615	670	572	686	776	1108	3723	994	1136	1299	1237	1605
Pharmazeutische Unternehmer (PU), Zulassungsinhaber	N= 656	620	399	411	330	360	418	668	1749	420	537	894	965	1196
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	N= 120	180	106	157	146	236	235	227	613	186	201	143	231	296
Arzneimittelkommission der der deutschen Apotheker (AdkA)	N= 13	35	22	24	15	30	20	25	78	34	24	29	20	26
Gesundheitsämter	N= -	-	-	-	-	15	28	18	174	190	39	121	228	326
Ärzte aus Kliniken und Praxen	N= 83	89	87	64	60	133	123	169	757	208	346	274	279	381
Sonstige Meldungen (z.B. Apotheker, PEI- Literaturberichte, Meldungen von Verbrauchern etc)	N= 3	1	1	26	25	18	19	19	3	1	3	27	7	12

7.3 Neuere Entwicklungen unter dem Einfluss der EU-Bestimmungen

Arzneimittelsicherheit war grundsätzlich schon immer ein internationales Thema. Auf jeden Fall ist, wenn ein konkretes Arzneimittel oder ein bestimmtes Pharmakon unter vergleichbaren Bedingungen im Ausland eingesetzt wird, eine dort auftretende schwer wiegende Nebenwirkung ebenso bedeutsam, als wenn dies im Inland erfolgt wäre. Verstärkt wird diese Internationalisierung in neuere Zeit durch global agierende Pharmaunternehmen und durch von Fachleuten wie Laien genutzte grenzübergreifende Informationsmedien (z.B. das Internet).

Dementsprechend ist es eine nur konsequente Handlungsweise, auch das Meldewesen für – schwer wiegende – Arzneimittelnebenwirkungen auf eine internationale, zunächst EU-weite, Ebene zu stellen.

Voraussetzungen dafür waren die Etablierung standardisierter Meldeverfahren* und einer gemeinsamen Terminologie**.

Hauptziele sind dabei eine Verbesserung des Informationsgehaltes (validere Meldungen, breitere Basis, Austausch mit Fachkollegen) und eine Effizienzsteigerung bei erforderlich werdenden Konsequenzen (Koordinierung von Maßnahmen, schnellere und vollständigere Informationsübermittlung an alle Beteiligten)¹⁸²⁾.

Das sich im Aufbau befindende künftige System sieht dabei als zentrale Schaltstelle die Datenbank von „Europharm“ vor.

Unter dem Dach der europäischen Zulassungsbehörde, EMEA, soll dort eine zentrale Erfassung aller Nebenwirkungsmeldung aus den Mitgliedsstaaten erfolgen. Europharm wirkt dabei sowohl mit den zuständigen Behörden und Institutionen der Mitgliedsstaaten (z.B. auch Krankenkassen) als auch direkt mit den betroffenen Kreisen (Patienten, Heilberufler, Pharma-Industrie) und mit anderen internationalen Einrichtungen (z.B. der Weltgesundheitsorganisation) zusammen^{183, 184)}.

Anfang des Jahres 2008 lagen als Ergebnis der verstärkten Pharmakovigilanz-Anstrengungen auf EU-Ebene von den europäischen Institutionen Entwürfe vor^{x)}, die u.a. die Einrichtung eines zusätzlichen Pharmakovigilanz-Ausschusses der EMEA vorsehen, der die jetzige „Pharmacovigilance Working Party“ ersetzen soll. Der neue Ausschuss soll institutionell eine starke Stellung, vermutlich eine Gleichberechtigung zu den bereits etablierten EMEA-Ausschüssen erhalten. So soll der CHMP keine Einspruchsmöglichkeit gegen eine „opinion“ des neuen Ausschusses haben. Weiterhin sieht das Konzept der EU-Kommission eine nur noch zentral auf EU-Ebene erfolgende Einzelfallmeldepflicht vor und eröffnet für pharmazeutische Unternehmen die Möglichkeit, an einer zentral von der EMEA ausgeführten Literaturrecherche nach Nebenwirkungsfällen teilzunehmen.

¹⁸²⁾ Bordel, R. et al., „Effiziente Gestaltung von Pharmakovigilanz-Systemen“ in: Pharm. Ind. 69 (2007), Nr. 12, S. 1390 – 1395

¹⁸³⁾ EudraVigilance, Mandatory e-reporting essentials (<http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/index.asp>), 22.02.2008

¹⁸⁴⁾ EudraVigilance, ICH Guidelines referring to electronic reporting in pharmacovigilance (<http://eudrovigilance.emea.europa.eu/humen/ichAndEtransmission03.asp>), 22.02.2008

^{x)} BAH-RS 06, 2008, S. 14-17

* vor allem die internationalen Regelungen ICH-E2B und ICH-M2

** MedDRA-Terminologie für die Arzneimittelsicherheit und den regulatorischen Bereich

Ein weiterer Punkt ist die vorgeschlagene Aufnahme einer neuen Sektion in die Produktinformationen aller innerhalb der EU verkehrsfähigen Arzneimittel, die als „Key Safety Information“ deutlich optisch hervorgehoben werden soll (schwarz geränderter Kasten). Während die Befugnisse der Behörden zur Anordnung zusätzlicher Risikomanagementpläne und zusätzlicher Studien auch nach Marktzulassung ausgeweitet werden sollen, ist auf der anderen Seite vorgesehen, auf die Erstellung von periodischen Sicherheitsberichten (PSURs) für generische Arzneimittel und Produkte, die in einem vereinfachten Verfahren zugelassen worden sind, künftig zu verzichten. Zur Verbesserung der Transparenz von EU-Entscheidungen und der verbesserten Information von Patienten und Angehörigen der Heilberufe ist zudem geplant, dass die EU-Institutionen künftig in weit größerem Maß Pharmakovigilanz-Informationen im Internet veröffentlichen sollen*.

Die oben genannten Vorschläge wurden in der Folge mehrfach überarbeitet. Die bislang letzte Fassung wurde am 10.12.2008 von der EU-Kommission vorgelegt. Das Gesetzespaket umfasst dabei vor allem Vorschläge zur Änderung der EG-Verordnung 726/2004 und der EG-Richtlinie 2001/83^{XII)}.

Im Zusammenhang damit sowie aufgrund der weiter oben geschilderten Fälle von verbreitet aufgetretenen schwer wiegenden Nebenwirkungen** und der neuen Fälschungsproblematik ist auch auf der nationalen Ebene in Deutschland in den zurückliegenden Jahren die Arzneimittelüberwachung verstärkt in das Blickfeld geraten. So stellen die zuständigen Bundesoberbehörden mittlerweile auch Einzelfallberichte im Internet zur Verfügung, die dann auch von den Arzneimittelherstellern ausgewertet werden können.

Insgesamt ist es erklärtes Ziel der EU-Kommission, eine europaweit einheitliche und verbindliche Grundlage für die Pharmakovigilanz-Anstrengungen von Behörden und Industrie zu schaffen und hierfür die so genannten „Good Pharmacovigilance Practices“ zu etablieren. Diese sollen als unmittelbar bindendes EU-Recht in Form einer Verordnung („Regulation“) verabschiedet werden und die derzeit geltende Leitliniensammlung in Band 9a des EU-Leitlinienwerkes*** ersetzen.

Wie nicht anders zu erwarten werden vonseiten der pharmazeutischen Industrie die vorgesehenen Erleichterungen (insbesondere bzgl. der PSURs und der gemeinsamen Literaturrecherche durch die EMEA) begrüßt und die mit erhöhten Aufwendungen für die Industrie einhergehenden bzw. ihre Mitwirkungsmöglichkeiten beschneidenden Maßnahmen (z.B. die vorgesehene Veröffentlichung von Pharmakovigilanz-Informationen im Internet) kritisch gesehen.

Hinsichtlich des Umsetzungszeitraums der vorgeschlagenen Änderungen wird im Dezember 2008 Ende 2011 oder 2012 als realistisch angesehen.

^{XII)} BAH-RS 52, 2008

* z.B. Listen mit Arzneimitteln, die einem intensiven Monitoring-Programm unterzogen werden und Protokolle von Studien nach Zulassungen sowie die Ergebnisse der Auswertung von periodischen Pharmakovigilanz-Berichten.

** insbes. die Vorgänge um Lipobay, Vioxx und TGN 1412

*** Eudralex „Die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union“, Hrsg. EU-Kommission, aktuelle Version vom September 2008
(http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008.pdf)

7.4 Die Umsetzung von Erkenntnissen über Arzneimittelrisiken in Gesetze und sonstige Regularien

Bei dem Versuch, den Weg von gesammelten Erkenntnissen über Arzneimittelgefahren (anhand spektakulärer Einzelfälle oder im Rahmen der regulären Sammlung solcher Erkenntnisse) zur Erweiterung bestehender oder Schaffung neuer Regularien zu beschreiten, zeigte sich, dass die nachfolgenden Stellen die Hauptbeteiligten an diesen Prozess sind.

Dabei scheint eine gewisse Diskrepanz zwischen der einerseits mittlerweile gut organisierten Sammlung von Erkenntnissen bei den zuständigen Bundesoberbehörden und dem doch eher unregelmäßigen Aufgreifen dieser Themen in der Politik zu bestehen. Das führt insgesamt dazu, dass regulatorische Auswirkungen auf der durch die Zulassungsbehörden dargestellten unteren Regulierungsebene im Allgemeinen zügig und konsequent erfolgen („Bekanntmachungen“ der Behörden, Leitlinien für Zulassungsdokumentationen). Demgegenüber ist nach übereinstimmender Aussage mehrerer Vertreter politischer Parteien und von Mitarbeitern des Bundesgesundheitsministeriums die Behandlung dieser Themen auf der gesetzgeberischen Ebene doch stark von aktuellen Strömungen in der Gesellschaft abhängig und steht oft unter dem Eindruck spektakulärer Vorfälle (Einfluss der Medien!). Der Erlass von Verordnungen durch das Ministerium nimmt hierbei eine Zwischenstellung ein.

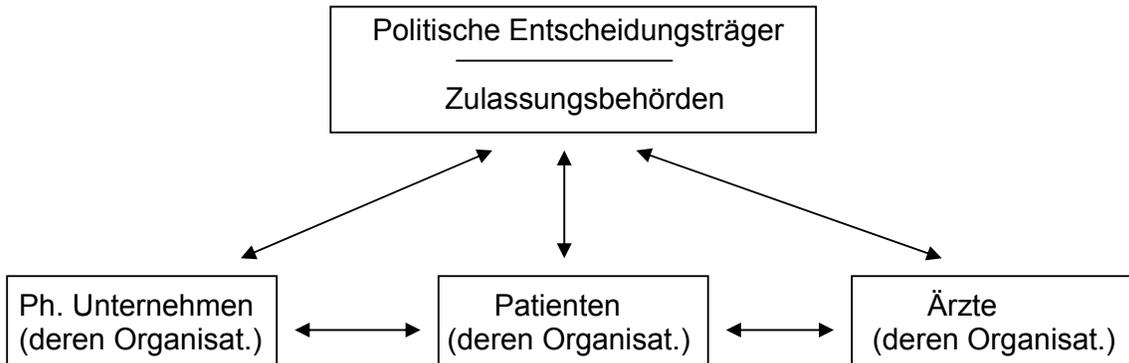
Die Rolle der staatlichen Stellen, insbesondere der Zulassungsbehörden:

Folgende staatliche Stellen wirken gemäß Stufenplanverordnung bei der Behandlung von Fragen von Arzneimittelrisiken in Deutschland mit:

- Zulassungsbehörden (BfArM und PEI) als zuständige Bundesoberbehörden für die Sammlung von Meldungen über Arzneimittelnebenwirkungen
- Oberste Landesgesundheits- und –veterinärbehörden oder jeweils eine beauftragten Stelle
- Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten
- Beauftragte(r) der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten
- Kommissionen nach § 25 Abs. 6,7 und 7a AMG für Arzneimittel besonderer Therapiegebiete oder neue Substanzen enthaltende Arzneimittel
- Expertengruppe(n) „Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs“ (Off-Label-Use)
- Nationale Pharmakovigilanzzentren
- Informations- und Behandlungszentren für Vergiftungsfälle
- Bundesministerium für Gesundheit (in seiner jeweiligen Organisationsform und Bezeichnung)

In Abhängigkeit vom Einzelfall nehmen auch die zuständigen Stellen der Landesregierungen und weiter Bundesministerien (insbes. Forschung und Wirtschaft) Einfluss.

Grafik 9, Beteiligte Hauptinteressengruppen



Weiterhin gibt es eine Reihe nichtstaatlicher Organisationen, die sich im öffentlichen Auftrag mit dieser Thematik befassen.

Gemäß der Auflistung in der Stufenplanverordnung sind dies insbesondere:

- Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe, der Ärzte- und Tierärzteverbände, der besonderen Therapierichtungen und der Heilpraktikerschaft
- Bundesverbände der pharmazeutischen Industrie und den von ihnen benannten Stellen, die Informationen über Arzneimittel sammeln

Nicht zu unterschätzen und in den letzten Jahrzehnten ständig gewachsen ist die internationale Verflechtung und insbesondere die Bedeutung der europäischen Institutionen.

In der aktuellen Fassung der Stufenplanverordnung vom 09.02.2005 werden folgende internationale Stellen direkt als Beteiligte am Stufenplanverfahren benannt*:

- Dienststellen der Weltgesundheitsorganisation
- Zuständige Stellen der Mitgliedsstaaten der Europäischen Union und der anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum
- Europäische Arzneimittelagentur und ihre zuständigen Ausschüsse
- Europäischen Direktion für die Qualität von Arzneimitteln des Europarats (EDQM)
- Andere zuständige Stellen der Staaten, mit denen ein Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (MRA) abgeschlossen wurde
- Mitglieder des Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC)
- Arzneimittelbehörden anderer Staaten

Da im überstaatlichen Rahmen eine wesentlich geringere Abhängigkeit von Wahlen und Tagespolitik besteht, werden längerfristige Projekte zunehmend in diesem Rahmen (insbesondere in den wissenschaftlichen Gremien der europäischen Zulassungsbehörde und der EU-Kommission) verfolgt.

* Artikel 1 Nr. 2

8. Die Rolle der beteiligten Interessengruppen und Institutionen

8.1 Die Zulassungsbehörden

Unzweifelhaft sehen sich Zulassungsbehörden wie das deutsche „Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte“ (BfArM) sowie das „Paul-Ehrlich-Institut“ (PEI), in Deutschland die beiden nationalen Behörden, die gemäß § 63 AMG mit der „Sammlung und Auswertung von Nebenwirkungsmeldungen betraut sind“, als Nachfolger des „Bundesgesundheitsamtes“ primär der Arzneimittelsicherheit verpflichtet.

Sobald indessen die behördliche Zulassung eines Arzneimittels (und sei es auch nur eine verpflichtende zuvor zu erfolgende Eintragung in ein entsprechendes Register) zur Voraussetzung einer Vermarktung geworden war, kam ein nicht zu unterschätzender wirtschaftlicher Aspekt hinzu. Gerade wenn Unternehmen mit Präparaten zu gleichen Indikationen oder mit ähnlichen Präparaten (oft gleichen Wirkstoffs) miteinander konkurrieren, kann es für das Unternehmen von entscheidender ökonomischer Bedeutung sein, welches Präparat seine Zulassung früher erhält und mit welcher konkreten Ausgestaltung (z.B. hinsichtlich Indikations- und Nebenwirkungslistung). Es ist evident, dass sich daraus die Gefahr der versuchten Einflussnahme auf Behördenentscheidungen aus wirtschaftlichen Interessen ergibt. Im Zeichen einer zunehmenden Verflechtung der Staaten ergibt sich aber auch eine Konkurrenzsituation des Wirtschaftsstandortes Deutschland im Wettbewerb mit anderen EU-Staaten. Die Europäische Union wiederum steht in Konkurrenz zu anderen Staaten, insbesondere den USA, zunehmend aber auch den Schwellenländern Indien und China. In der Folge gibt es mannigfaltige Versuche politischer Einflussnahme. Die Gründe hierfür können letztlich im für demokratische Strukturen typischen Wettstreit und Leistungsvergleich politischer Gruppen (Parteien) im Rhythmus der Wahlen liegen. Es kann sich aber auch um „Quereinflüsse“ vor allem wiederum aus dem wirtschaftlich-finanziellen Bereich handeln (ein aktuelles Beispiel ist die Gesundheitsreform und die Frage der Erstattungsfähigkeit von rezeptierten Arzneimitteln zulasten der Krankenkassen). Entsprechende Interessen an Einflussnahme und politisch motivierte Interessenkonflikte erlangen in denjenigen Staaten eine besondere Bedeutung, in denen die pharmazeutische Industrie einen bedeutenden Wirtschaftsfaktor darstellt (in Deutschland ist sie einer der fünf bedeutendsten Industriezweige). Zwar wohl nicht auf gleicher Bedeutungsebene liegend, aber gleichwohl nicht zu vernachlässigen sind weitere Interessensfelder und damit zumindest potenzielle Einflüsse vonseiten der im Gesundheitswesen beteiligten Interessengruppen (Ärzte, Apotheker, Krankenkassen, Patienten-Vereinigungen etc.), deren Interessen, sowohl hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit als auch hinsichtlich wirtschaftlicher und sonstiger Aspekte des Gesundheitswesens sich in komplexer Weise mit dem zuvor Ausgeführten überlagern. Letztlich kann insgesamt dieses Spannungsfeld, in dem die Zulassungsbehörden stehen, als Risiko für die Arzneimittel- und damit die umfassendere Patientensicherheit begriffen werden. Andererseits dürfte ein Ausblenden derartiger Spannungsfelder in der Realität weder in demokratischen,

* in der ehemaligen DDR war es das Institut für Arzneimittel (IfAr)

noch in totalitären Strukturen (siehe auch Vergleich BRD-DDR im entsprechenden Kapitel) möglich sein. Weiterhin kann ein offen geführter Dialog auch Chancen für einen verbesserten Patientenschutz eröffnen, indem er z.B. neue Lösungswege und Organisationsformen aufzeigt und der Gefahr von Verkrustung von Strukturen und „Betriebsblindheit“ entgegenwirkt. Dass eine Anpassung entsprechender Strukturen offenbar von Zeit zu Zeit erforderlich ist und in demokratischen Systemen auch erfolgen kann, zeigt z.B. die Umwandlung des früheren Bundesgesundheitsamtes im Jahre 1993 in eine Struktur mehrerer unabhängiger Bundesinstitute und die Herauslösung von Zulassungsbehörden aus Ministerialstrukturen und Umwandlung zu Zulassungs-„agenturen“, etwa in Großbritannien, Spanien und Frankreich in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts.*

8.1.1 Das Verhältnis der Zulassungsbehörden zu Regierungsstellen und öffentlichen Institutionen.

Die Verwaltungsstrukturen, die sich mit der Marktzulassung für Arzneimittel befassen (insbesondere Fertigarzneimittel), wurden in Deutschland, ebenso wie in den mitbetrachteten (West-) europäischen Nachbarländern und den USA, zunächst als „Behörden“ im Bereich des Gesundheitswesens etabliert. Im Zuge steigender Arbeitsbelastung und ausgeweiteter Aufgaben (zunächst fokussiert auf Kontrolle der physischen Arzneimittelqualität und den damit verbundenen Deklarationen, später auch von Unbedenklichkeit und Wirksamkeit) erlangten die spezifischen Strukturen zunehmend Eigenständigkeit. So entstand z.B. 1993 das „Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte“ aus dem ehemaligen Bundesgesundheitsamt heraus (das daneben u.a. auch Aufgaben der gesundheitlichen Aufklärung und der Lebensmittelüberwachung wahrnahm). Parallel entstanden auch weitere eigenständige Bundesinstitute. In Großbritannien und Frankreich ist eine ähnliche Entwicklung zu verfolgen. Im weiteren Verlauf erfolgten in vielen Ländern – so auch in Deutschland, Großbritannien und Frankreich – interne strukturelle Änderungen, die die Effizienz der Behörde verbessern und sie dazu bringen sollten, sich – zumindest in gewissem Umfang – auch als „Serviceagentur“ für das Gesundheitswesen zu verstehen. Es kam also der Gedanke hinzu, dass die jeweiligen Behörden ihrer Verpflichtung der Gesundheit der Patienten gegenüber auch dadurch nachzukommen haben, dass die Verfügbarkeit von wirksamen Medikamenten nicht etwa durch übertriebene bürokratische Zulassungsverfahren, überhöhte Kosten der Zulassung und ähnliches behindert wird. In jüngerer Zeit trat aufgrund der zunehmend offeneren Weltmärkte der Aspekt der Förderung der inländischen pharmazeutischen Industrie hinzu.

Hieraus kann durchaus Konfliktpotenzial im Verhältnis zu anderen öffentlichen Institutionen entstehen. So ist z.B. in Deutschland das zuständige Bundesministerium für Gesundheit in starkem Maß auch der – u.a. aufgrund der Bevölkerungsentwicklung - zunehmenden Kostenproblematik im Gesundheitswesen verpflichtet und will u.a. preiswerte Generika hinsichtlich der Marktverfügbarkeit gefördert wissen. Das Wirtschaftsministerium sowie die für soziale Fragen zuständigen Stellen haben dagegen ein Interesse an der Stützung der heimischen Pharmaindustrie und dem Erhalt der dort vorhandenen Arbeitsplätze.

* Entsprechende – konkrete – Pläne (Errichtung der „Deutschen Arzneimittelagentur – DAMA“ mit dem Primärziel, eine flexiblere Arbeitsweise zu ermöglichen) gab es auch in Deutschland. Sie waren aber auf der politischen Ebene nicht durchsetzbar²⁵⁾.

Auf der verwaltungstechnischen Seite können in Deutschland Konflikte (vornehmlich hinsichtlich Kommunikation und Zuständigkeit) hinzutreten, die in der föderalen Struktur des Staates begründet liegen. So ist eigentliche Grundlage des bundesdeutschen Arzneimittelgesetzes die Überwachung des Handels mit Arzneimitteln, während z.B. die lokale Überwachung der Herstellungsbetriebe den zuständigen Landesbehörden obliegt (entweder zentral angesiedelt wie z.B. in Schleswig-Holstein oder dezentral bei den Regierungsbezirken, wie z.B. in Sachsen). Dass Vorgehensweisen und Effizienz der Zulassungsbehörden in Deutschland wie anderenorts Gegenstand auch (partei-) politischer Auseinandersetzungen sind, wird vor diesem Hintergrund kaum wundern. Bei der Verfolgung dieser Diskussionen gewinnt man leider den Eindruck, dass hier die gleichen Mechanismen zum Tragen kommen wie in anderen Feldern des öffentlichen Lebens und der Politik. Wo immer ein von der jeweiligen Regierung eingebrachter Gesetzes- oder Verordnungsentwurf definierten Interessengruppen (seien es Ärzte, Apotheker, Krankenkassen oder pharmazeutische Industrie) Lasten auferlegt, ist die jeweilige Opposition schnell mit der Ablehnung des Vorschlages bei der Hand.

8.1.2 Das Verhältnis der Zulassungsbehörden zur pharmazeutischen Industrie

Trotz aller Bemühungen in neuerer Zeit, die Zulassungsbehörden als „Partner im Gesundheitswesen“ und damit auch als „Partner der pharmazeutischen Industrie“ darzustellen, handelt es sich hier um ein den Umständen geschuldetes Spannungsverhältnis.

Die jeweiligen Zulassungsbehörden sind im 20. Jahrhundert aus dem öffentlichen Bedürfnis heraus entstanden, die Bürger und Patienten vor risikobehafteten Arzneimitteln zu schützen.

Dabei waren die ersten diesbezüglichen Gesetze wie das US-amerikanische Gesetz von 1906 oder auch das erste bundesdeutsche Arzneimittelgesetz von 1961 sowie seine Vorläufer auf Bundeslandesebene noch vor allem Gesetze gegen sog. „Wundermittel“ und gegen mangelnde oder fehlende Inhaltsdeklaration.

Das 1976 unter dem Eindruck des Contergan-Skandals erstellte neue bundesdeutsche Arzneimittelgesetz erlegte dagegen den pharmazeutischen Betrieben bereits deutlich höhere Anforderungen an die Testung neuer Wirkstoffe auf. Die nachfolgenden Gesetzesnovellen bauten darauf auf und führten zu einer ständigen Steigerung der Anforderungen an die Sicherheit (z.B. hinsichtlich der Überwachung der Rohstoffquellen, der Prüfung auch von Hilfsstoffen, der Einbeziehung und Anwendung von aktuellem Wissen und Technik) sowie auch des Wirksamkeitsbeleges.

In den letzten Jahrzehnten bemühten sich die Zulassungsbehörden um eine Verbesserung der Kommunikation. Dazu gehörte eine gewisse Öffnung hinsichtlich der Bereitschaft zu Beratungsgesprächen durch die Behörden und die verbesserte Möglichkeit der telefonischen Kontaktaufnahme. Weiter können hier die namentlich vom BfArM angebotenen Informationsveranstaltungen für die Industrie bezüglich neuer Vorgaben und neuer Strukturen und Arbeitsweisen bei der Behörde genannt werden.

Hierher gehört auch die Einbeziehung der Verbände der pharmazeutischen Industrie in den allgemeinen Dialog, insbesondere soweit es neue nationale oder internationale Regularien betrifft. Begleitet wurde dies von internen Restrukturierungsmaßnahmen, z.B. die indikationsbezogene fachliche Betreuung im BfArM.

8.2 Die Rolle der Politik und der politischen Parteien

Obwohl die Gesundheitspolitik bei allen maßgeblichen Parteien einen vergleichsweise hohen Stellenwert genießt und Arzneimittel (vor allem hinsichtlich der therapeutischen Möglichkeiten und ihrer Kosten) häufig im Zentrum öffentlichen Interesses stehen, nimmt das Medikamententhema im politischen Alltagsgeschäft erstaunlich wenig Raum ein.

So haben in den Jahren zwischen 2003 und 2007 mehrfach wiederholte eigene Recherchen auf den Internetseiten der großen Parteien (auf Bundes- und Landesebene) ergeben, dass nirgendwo ein dezidierter dauerhafter Auftritt zu diesem Thema vorlag.

Telefonische Befragungen von Sprechern von CDU, CSU, SPD, FDP und Bündnis 90/Grüne* haben ferner gezeigt, dass es bei keiner dieser Parteien eine ständige Verfolgung der wissenschaftlichen Entwicklungen im Gesundheitssektor gibt.

Mehrfach wurde auf die zuständigen Behörden verwiesen und von Oppositionsparteien die Hauptverantwortung für solches Nachverfolgen bei den Parteien gesehen, die die jeweilige Regierung stellen.

Arzneimittel und ihre möglichen Nebenwirkungen werden im Allgemeinen erst dann zum politischen Thema, wenn es konkrete Anlässe aus dem Tagesgeschäft gibt, z.B. Probleme bei der Finanzierung der Arzneimittelversorgung, Arzneimittelmissbrauch (etwa im Sport als Doping) oder gehäuftes Auftreten von Nebenwirkungen.

Dabei bedienen sich die Entscheidungsträger und ggf. Fachreferenten der Parteien und Parlamentsfraktionen grundsätzlich keiner anderen Informationsquelle als die allgemeine (Fach-)Öffentlichkeit.

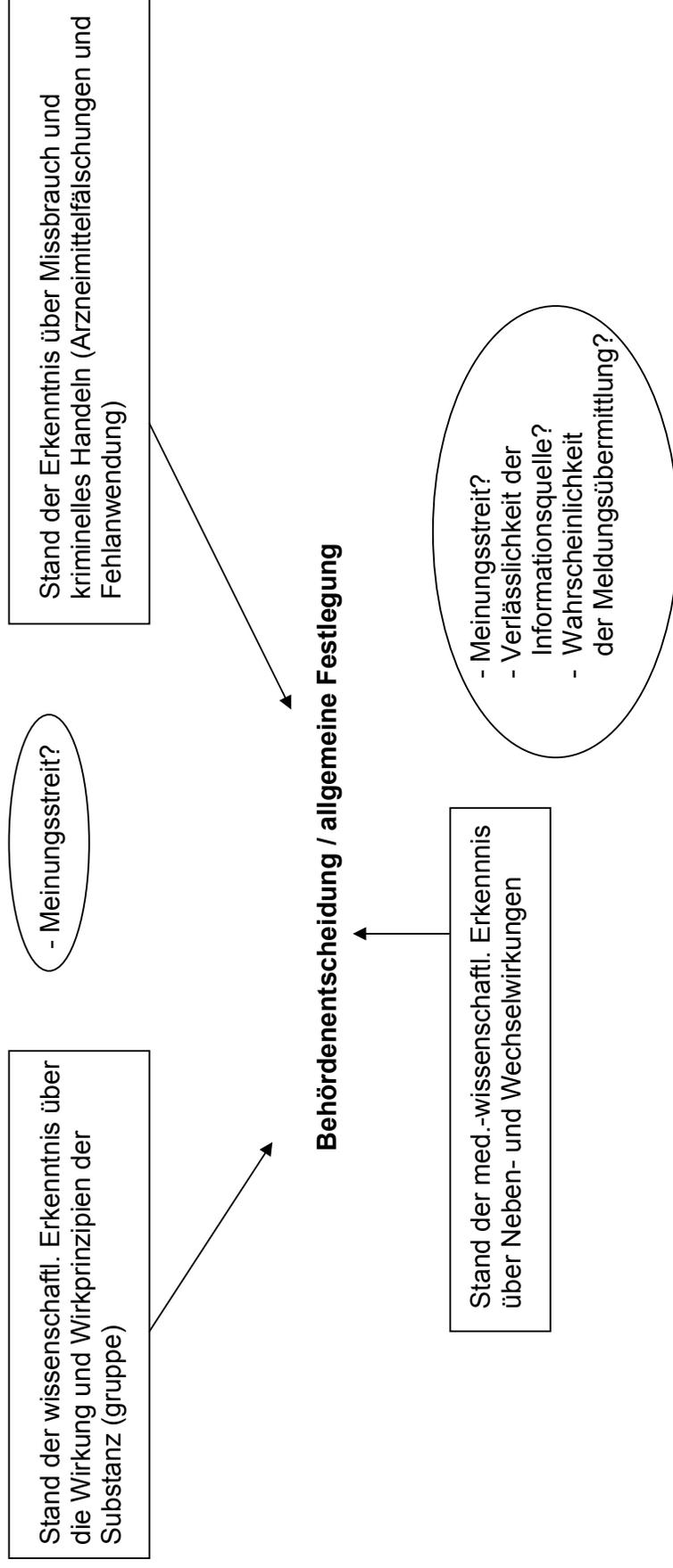
Wesentliche Gründe hierfür sind nach übereinstimmender Aussage aller Parteienvertreter die Vielzahl der Aufgabengebiete und die Knappheit von Ressourcen. Nicht überraschend war, dass Parteien in Regierungsverantwortung auf Bundesebene sich grundsätzlich tatsächlich in einer informierteren Situation sahen, da in diesem Fall eine Zuarbeit über die Bundesbehörden und das zuständige Ministerium erfolgen kann.

Ebenfalls übereinstimmend wurde betont, dass es ohnehin mehr Aufgabe der jeweiligen Regierung mit dem zuständigen Ministerium und der nachgeordneten Verwaltung als der politischen Parteien und Fraktionen sei, entsprechende Informationen über Arzneimittel zusammenzutragen und ggf. Initiativen zur Änderung von gültigen Regelungen zu ergreifen.

Erst wenn das konkrete Thema auf der parlamentarischen Tagesordnung steht und ggf. Sachausschüsse eingerichtet wurden, konzentriert man sich auf Partei- bzw. Fraktionsebene auf entsprechende Sachverhalte.

* ausführlichere Gespräche fanden statt mit Frau Silke Baumann (SPD) am 05.9.2005 und mit Herrn Krause (FDP) am 06.09.2005

Grafik 10, Spannungsfeld für Behördenentscheidung und Gesetzgebung



8.3 Die Rolle von Verbänden und sonstigen gesellschaftlichen Gruppen

8.3.1 Die pharmazeutische Industrie

In Deutschland (alte BRD und nach 1990) existieren mehrere Fachverbände für die pharmazeutische Industrie. Gegenwärtig gibt es fünf große Verbände. Aus dem „Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.v. (BPI)“* löste sich 1994 der „Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)**“ heraus. 1997 wurde der „Deutsche Generikaverband e.V.“*** und in jüngerer Zeit der Verband „Pro Generika e.V.“**** gegründet. Parallel dazu entwickelte sich bereits seit 1954 der „Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)“*****, mit den historisch gewachsenen Schwerpunkten des Arzneimittelmarketings und der Vertrieb von nicht-rezeptpflichtigen Arzneimitteln („OTC-Markt“). Wiewohl die Verbände gelegentlich und in den letzten Jahren verstärkt teilweise auch kooperieren und gemeinsam in der Öffentlichkeit auftreten, steht doch in der Regel die Vertretung von Partikularinteressen der jeweiligen Mitgliedsunternehmen im Vordergrund der Verbandsarbeit. Alle Pharmaverbände unterhalten – in unterschiedlicher organisatorischer Ausprägung – Stellen, die sich mit Fragen von Arzneimittelnebenwirkungen auseinandersetzen und ihre Mitgliedsunternehmen über die Verbandspublikationen entsprechend informieren. Sind mehrere Verbandsunternehmen betroffen, wird zudem der Versuch einer Koordinierung der Kontakte mit den behördlichen Stellen (siehe auch das Kapitel zum Stufenplanverfahren) unternommen und im Fall von Auflagen der Behörden zur Unterlagenerbringung versucht, diese gemeinsam von bzw. für mehrere Mitgliedsunternehmen zu erstellen. Eng verzahnt damit ist in der Regel die rechtliche Hilfe für Mitgliedsunternehmen bei Vorwürfen auf der Basis von postulierten Arzneimittelnebenwirkungen. In mehreren Befragungen von Funktionsträgern im BPI und BAH***** zeigte sich, dass man dem Thema Arzneimittelnebenwirkungen in der Verbandsarbeit einen erheblichen und integralen Stellenwert beimisst. Seine Bedeutung hat auch in der Verbandsarbeit zugenommen, verstärkt nochmals durch die allgemeine Medienaufmerksamkeit auf Fälle wie „Vioxx“ und „Lipobay“ in den letzten Jahren.

-
- * Der BPI entstand in etwa zeitgleich zum BAH in den 50er Jahren in Westdeutschland und vertritt in der Gegenwart im Wesentlichen die mittelständische Pharmaindustrie in Deutschland
 - ** Der VFA vertritt im Wesentlichen die Großindustrie, zumeist mit internationaler Ausrichtung. Seine Mitglieder repräsentieren mehr als zwei Drittel des dt. Arzneimittelmarktes.
 - *** Der Generikaverband vertritt die Interessen der Generikahersteller in Deutschland
 - **** Pro Generika ist ein weiterer, alternativer Interessenverband der Generikahersteller in Deutschland
 - ***** Der BAH ist mit ca. 435 Unternehmen (davon über 300 Arzneimittelhersteller, der Rest teilt sich auf in Apotheker, Rechtsanwälte, Verlage, Agenturen und Markt- und Meinungsforschungsinstitute) nach eigenen Angaben (<http://www.bah-bonn.de>) der mitgliederstärkste Arzneimittelverband in Deutschland. Faktisch vertritt er im Gegensatz zu den anderen Pharmaverbänden nicht Interessen im Zusammenhang mit patentgeschützten Präparaten.
 - ***** u.a. Frau Prof. Dr. B. Sickmüller vom BPI am 29.04.2003 und Herrn Dr. Kroth und Herrn Dr. Eberwein vom BAH am 18.06.2003, bzw. am 14.06.2004; ergänzt durch spätere Nachfragen zu Einzelpunkten

Im Vorfeld aller AMG-Novellen erfolgte eine Diskussion der jeweiligen Vorhaben in den Pharmaverbänden, und es wurde jeweils versucht, eine entsprechende Einflussnahme im Sinne der Industrie zu erreichen. Diese Aussage gilt unverändert auch für die 12. AMG-Novelle, die im Wesentlichen die Umsetzung der europäischen Regelungen zur Pharmakovigilanz bei Human- und Tierarzneimitteln* sowie zur guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln** zum Ziel hatte¹⁸⁵⁾.

Die dabei vorgebrachten Argumente zielten – erwartungsgemäß – vor allem auf eine Kostenminimierung für die pharmazeutische Industrie ab, die typischerweise u.a. durch die Einschränkung der erfassten Vorgänge bzw. eine Vereinfachung der Verfahren sowie eine Minimierung direkter Kosten durch z.B.

Zulassungsgebühren erreicht werden soll. Eines der dabei immer wieder vorgebrachten Standardargumente ist die internationale Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Industrie und die wirtschaftliche Lage der Unternehmen, insbesondere der Kleinunternehmen und mittelständischen Betriebe, immer letztlich auch verknüpft mit der Frage des Erhalts von Arbeitsplätzen.

Insgesamt ist zu diesen Bemühungen festzustellen, dass die Pharmaverbände im Gesetzgebungsverfahren zumindest Teilerfolge erzielt haben, insbesondere dort, wo der nationale deutsche Gesetzgeber noch einen relativ großen Entscheidungsspielraum hat. Dieser wird aufgrund der zunehmenden europäischen Harmonisierung im Arzneimittelwesen jedoch tendenziell immer kleiner.

Das deutsche Pharmakovigilanzsystem der Erfassung und Bearbeitung entsprechender Meldung wird dabei übereinstimmend zwar als weiter verbesserungsfähig, aber allgemein doch als ausreichend erachtet. Industrieseitig ist man überzeugt, das – im gegebenen wirtschaftlichen Rahmen – maximal Mögliche zu tun, zumal nach der Implementierung der 14. AMG-Novelle, die von allen Unternehmen ungeachtet ihrer Größe die Etablierung von effizienten Pharmakovigilanz-Systemen fordert¹⁸²⁾.

8.3.2 Medizinisches Fachpersonal

In praktisch allen entwickelten Ländern und so auch in Deutschland haben sich die – oft auf eine lange Tradition zurückblickenden – Berufsgruppen im Heilwesen zu eigenen Interessenverbänden zusammengeschlossen. Dies geschah teilweise freiwillig oder auch im Sinne einer verpflichtenden Standesorganisation.

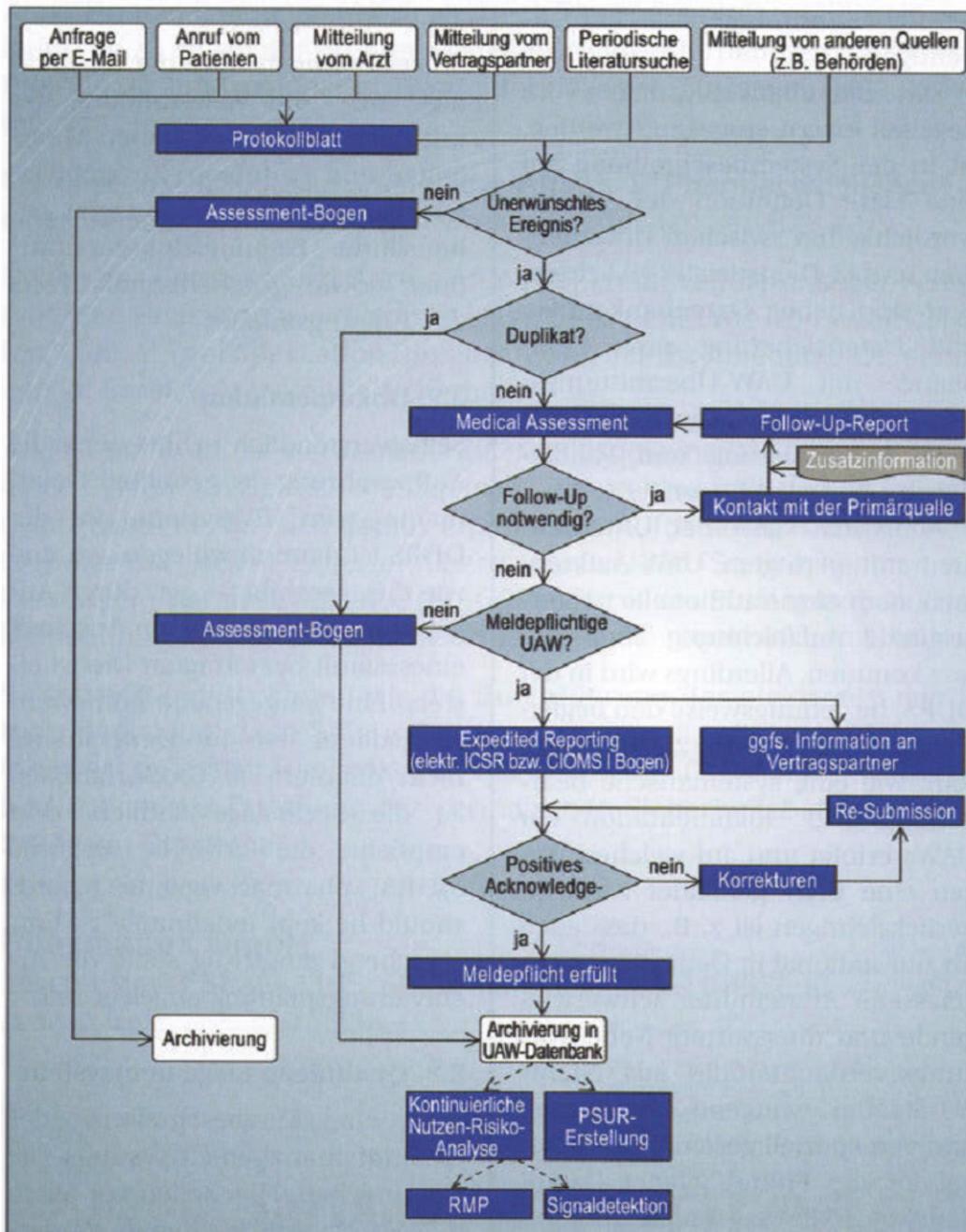
¹⁸⁵⁾ Stumpf, I. und Schweim, H., „Einflussnahme von Pharmaverbänden auf das Gesetzgebungsverfahren zu den Novellen des Arzneimittelgesetzes“ in: Pharm. Ind. 70 (2008), Nr. 1, S. 106 – 110

¹⁸²⁾ Bordel, R. et al., „Effiziente Gestaltung von Pharmakovigilanz-Systemen“ in: Pharm. Ind. 69 (2007), Nr. 12, S. 1390 – 1395

* Richtlinien 2001/83EG und 2001/82/EG vom 06.11.2001

** GCP-Directive 2001/20/EG vom 04.04.2001)

Grafik 11, Schematische Darstellung der Bearbeitung von UAWs in pharm. Unternehmen in Deutschland nach der 14. AMG-Novelle (aus Bordel¹⁸²)



Abkürzungen: CIOMS = Council for International Organizations of Medical Sciences; ICSR = Individual Case Safety Report; PSUR = Periodic Safety Update Report; RMP = Risk Management Plan; UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkung.

¹⁸²) Bordel, R. et al., „Effiziente Gestaltung von Pharmakovigilanz-Systemen“ in: Pharm. Ind. 69 (2007), Nr. 12, S. 1390 – 1395

Die Verbände der Ärzte haben insbesondere in Deutschland traditionell eine bedeutende Stellung. Zu unterscheiden ist dabei zwischen Ärztekammern und kassenärztlichen Vereinigungen und freien Ärzteverbänden*. In ersteren ist jeder in Deutschland praktizierende Arzt bzw. jeder mit einer Krankenkasse kooperierende Arzt Pflichtmitglied. Allerdings bestehen zwischen beiden bedeutende personelle und interessenmäßige Verflechtungen. Hinzu kommen zahlreiche Fachverbände**, deren Bedeutung in der jüngeren Zeit tendenziell gewachsen sein dürfte.

Die Ärzteverbände haben die zentrale Aufgabe der Überwachung der ärztlichen Berufsethik. Daneben nehmen sie einerseits spezifische Standesinteressen ihrer Mitglieder wahr (z.B. Steuer- und Rechtsfragen, teilweise auch Gehaltsverhandlungen), andererseits aber auch quasi gesetzgeberisch-regulatorische Aufgaben wie die Umsetzung von Regelungen zur Aus- und Weiterbildung sowie beim Transplantationsrecht und der Qualitätssicherung. Grundsätzlich und auch im Zusammenhang mit Arzneimittelnebenwirkungen nehmen in Deutschland die Landesärzte- und Apothekerkammern sowie ihre Dachorganisationen auf Bundesebene*** und als Fachausschüsse die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker hervorgehobene Stellungen ein.

Die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)** ist seit 1952 ein Fachausschuss der Bundesärztekammer, allerdings reichen ihre historischen Wurzeln bis zurück in das Jahr 1911¹⁸⁶⁾. Ihre Hauptaufgabe ist in ihrem Statut wie folgt definiert:

„Aufgabe der Arzneimittelkommission ist es, die Bundesärztekammer in den das Arzneimittelwesen betreffenden wissenschaftlichen Fragen unabhängig zu beraten“. Wie bereits angesprochen (siehe Kapitel 7) spielt sie überdies eine große Rolle bei der Arzneimittelüberwachung. Sie nimmt Hinweise zu Arzneimittelnebenwirkungen aus der Ärzteschaft auf und übermittelt diese gem. § 62 AMG an die zuständigen Behörden. Sie ist also beteiligte Partei im deutschen Stufenplan (siehe Kapitel 7). Nicht zuletzt die historische Dimension, dass sich nämlich in Deutschland die AkdÄ bereits wesentlich länger als die jeweiligen staatlichen Stellen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen befasst, dürfte wesentlich dazu beigetragen haben, dass das gegenwärtige Pharmakovigilanzsystem in der Bundesrepublik Deutschland ein relativ offenes Meldesystem aufweist, bei dem grundsätzlich alle beteiligten Gruppen (Verordner, Apotheker, Behörden und Patienten) Nebenwirkungsmeldungen sammeln und an die staatlichen Stellen weiterleiten können. Es ist evident, dass

¹⁸⁶⁾ Wikipedia, Arzneimittelkomm., 04.01.2009
(<http://de.wikipedia.org/wiki/Arzneimittelkommission>)

* Die „Bundesärztekammer (BÄK)“ bzw. die „Bundesvereinigung Deutscher Apotheker (ABDA)“

* „Marburger Bund“, „Hartmannbund“, NAV-Virchow-Bund, Verein demokratischer Ärztinnen und Ärzte (nimmt eine ideologische Sonderstellung ein und versteht sich nicht als Klientelverband der Ärzteschaft)

** der bedeutendste ist der „Deutsche Hausärzteverband“ (bis 2002 „Berufsverband der Allgemeinärzte Deutschlands“)

*** Die „Bundesärztekammer (BÄK)“ bzw. die „Bundesvereinigung Deutscher Apotheker (ABDA)“

ein Hauptnachteil dieses Systems in der hohen Anzahl von Mehrfachmeldungen besteht, die dann bei den staatlichen Stellen wieder untereinander abgeglichen werden müssen. Andererseits ist dadurch eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit gegeben, dass entsprechende Meldungen aufgenommen werden und den Behörden zur Kenntnis gelangen. Es existiert in Deutschland auch keine aus dem Arzneimittelgesetz oder vergleichbaren Regulierungen direkt erwachsende grundsätzliche Verpflichtung zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Allerdings sind die Ärzte zu entsprechenden Meldungen aufgrund ihrer Berufsordnungen verpflichtet.

Im Rahmen der Arzneimittelsicherheit ist weiterhin die Mitwirkung der Ärzteschaft bei der Entscheidung über eine Freistellung von der in der Regel für Neupräparate zunächst geltenden Verschreibungspflicht vorgesehen und durch entsprechende Gremien* fixiert.

Bereits 2003 wurde mit Unterstützung des Internetportals „DocCheck“ eine Befragung von Ärzten zu Arzneimittelsicherheitsfragen, speziell der Wahrnehmung der gegenwärtigen Situation, durchgeführt**.

Zwar war es nicht möglich, eine repräsentative Auswahl zu treffen, jedoch wurden ohne spezifische Auswahl insges. ca. 2.500 niedergelassene Ärzte angeschrieben und mittels standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) zu ihrer Wahrnehmung zum Umgang mit Fragen der Arzneimittelsicherheit in Deutschland befragt. Leider betrug der Rücklauf nur ca. 10 Prozent (262 Fragebogen), sodass auf die Auswertung dieser Antworten aufbauend keine Allgemeinaussagen möglich sind. Allerdings lassen sich Tendenzen und Schwerpunkte erkennen. So gewinnt man bei Betrachtung des Rücklaufs den Eindruck, dass die Meinung der (niedergelassenen) Ärzte bezüglich der hinreichenden Würdigung der Arzneimittelsicherheit und insbesondere der (gesetzlichen) Regelungen hierzu geteilt sind. Ebenfalls geteilt sind die Ansichten, ob es eine - schrittweise - Verbesserung der Arzneimittelsicherheit gegeben habe (43,13% ja gegen 43,51% nein***). Bei einigen weiteren Befragungen persönlich bekannter Ärzte scheint sich daran auch in jüngerer Zeit (also nach den Vorkommnissen zu Tegenero¹⁴¹² und Bayers Trasyolol) grundsätzlich nichts geändert zu haben. Ein gewisses Restrisiko wird dabei offenbar als gegeben und grundsätzlich unvermeidbar akzeptiert. Es scheint auch nur bedingt ein klares Bedürfnis für eine Verbesserung der aktuellen Situation gesehen zu werden****, während die Behandlung von Fragen der Arzneimittelsicherheit in den Medien und im politischen Raum in den Rückmeldungen der Ärzte zumeist als verbesserungsbedürftig angesprochen wurde.

Als für die Arzneimittelsicherheit in Deutschland zentrales Gesetz wurde weit überwiegend das Arzneimittelgesetz genannt (88,17 % der Antworten). An bekannten Fällen schwer wiegender Arzneimittelnebenwirkungen wurden

* insbes. im Fachausschuss für Verschreibungspflicht der Bundesärztekammer

** In den Jahren 2003 und 2004 wurde im Zuge von Vorarbeiten für diese Dissertation auch versucht, mit den Landesärztekammern und den Landesapothekenkammern entsprechend Kontakt aufzunehmen. Leider wurden die Anfragen bis auf einige wenige Ausnahmen nicht beantwortet oder abschlägig beschieden, sodass keine sinnvolle Auswertung erfolgen konnte.

*** das Problem der zunehmenden Arzneimittelfälschungen war zu diesem Zeitpunkt für Deutschland noch nicht so deutlich wie in der Gegenwart

**** etwa durch den Einsatz pharmaepidemiologischer Methoden oder eine Zentralisierung des Meldewesens

mehrheitlich dieselben genannt, die eine entsprechend hohe Medienpräsenz aufwiesen und auch Gegenstand dieser Erörterung sind (siehe Kapitel 4). Als problematisch beim deutschen Meldesystem werden vor allem die multiplen Meldewege und das Fehlen von Anreizen für die Abgabe von Nebenwirkungsmeldungen gesehen.

Die **Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)** ist ein Fachausschuss der Bundesvereinigung Deutscher Apotheker (ABDA). Ihre spezifische Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit liegt hier im Bereich der Qualität der Arzneimittel¹⁸⁶⁾. Gemäß der Apothekenbetriebsordnung sind Apotheken verpflichtet, die zuständige Überwachungsbehörde bei Verdacht auf Qualitätsmängel von Arzneimitteln zu informieren. Da die einzelne Apotheke aber, außer bei offenkundig sichtbaren Mängeln am Präparat (z.B. Verfärbung, Ausflockung etc.) in den meisten Fällen nicht selbst feststellen kann, ob es sich tatsächlich um einen Qualitätsmangel handelt, wenn eine Beschwerde eingeht, die sich auf die angenommene unerwünschte Wirkung eines Präparates stützt, werden solche Verdachtsfälle parallel an die AMK gemeldet. Diese erfasst die Meldungen und untersucht das betreffende Arzneimittel in einem eigenen Zentrallabor. Die gewonnenen Informationen werden im Rahmen des Stufenplanverfahrens auch an die behördlichen Stellen weitergeleitet. Von großer Bedeutung ist im Ernstfall auch, dass die AMK über ein Informationssystem verfügt, mit dem innerhalb weniger Stunden bedenkliche Arzneimittel aus den Apotheken zurückgerufen werden können*.

8.3.3 Weitere Berufsgruppen im Rahmen der Heilkunde

Verglichen mit den oben erwähnten Ärzten und Apothekern treten sonstige Berufsgruppen wie Physiotherapeuten, Masseur und Medizinisch-Technische-Assistenten sowie Heilpraktiker und ihnen verbundene Berufsbilder in den Hintergrund. Hinsichtlich Fragen, die mit den einem Pharmakon innewohnenden Gefahren verbunden sind, treten diese Gruppen kaum in Erscheinung. Die Gründe hierfür dürften zum einen im Umgang mit Arzneimitteln und der damit einhergehenden Verteilung der Verantwortung liegen (die die Ärzteschaft und Apotheker sowie die pharmazeutischen Unternehmen klar betonen), zum anderen aber auch in der konkreten beruflichen Tätigkeit. Heilpraktiker und mit ihnen verbundene bzw. verwandte Berufe (z.B. Hypnotiseure, Aromatherapeuten, Chiropraktiker) dürfen (in Deutschland) keine Arzneimittel verordnen. Insoweit ist die Arzneimittelsicherheit hier kein exponierter Gegenstand. Soweit Pharmaka zum Einsatz gelangen, liegt diese bei den medizinischen Hilfstätigkeiten im Bereich der sicheren Anwendung (Bereitstellung und Applikation). Entsprechende Beispiele für eine verbreitete Fehlanwendung eines Arzneimittels, die im Rahmen dieser Erörterung hinsichtlich ihrer regulatorischen Konsequenzen näher betrachtet werden könnten, scheinen bislang aber nicht aufgetreten zu sein. Entsprechende Vorkommnisse, z.B.

¹⁸⁶⁾ Wikipedia, Arzneimittelkommission, 04.01.2009
(<http://de.wikipedia.org/wiki/Arzneimittelkommission>)

* Das stellt auch eines der Argumente gegen eine Lockerung der strikten Regelungen zum Arzneimittelhandel (z.B. Versandhandel) dar, da damit die Zuverlässigkeit dieses Rückrufsystems infrage gestellt wird.

die weiter oben angesprochenen Fälle der Verwechslung von Glukose und Kaliumchlorid blieben Einzelfälle, die zu keinen allgemeinen Konsequenzen führten.

8.3.4 Patientenvereinigungen und Selbsthilfegruppen*

Solche Vereinigungen existieren vorrangig für lebensbedrohliche und chronische Erkrankungen, richten sich zumeist an den jeweiligen Krankheitsbildern aus und verstehen sich vor allem als Forum des Erfahrungsaustausches sowie der gegenseitigen psychologischen Unterstützung. Die Vereinigungen sind problemorientiert und befassen sich vorrangig mit Möglichkeiten der Therapieerlangung bzw. –optimierung sowie mit Patientenrechten (z.B. Leistungsansprüche und Hilfen bei ärztlichen Kunstfehlern).

Die Arzneimittelsicherheit ist in diesem Rahmen i.d.R. kein bedeutsames Thema. Aufgrund der dominierenden Suche nach (neuen) Behandlungsoptionen werden, zumal bei innovativen Therapien, oftmals bedeutende Risiken in Kauf genommen. Wie insbesondere inoffizielle Informationen zeigen, kann dies auch dazu führen, dass pharmazeutische Unternehmen versuchen, über Patientenvereinigungen Druck auf Zulassungsbehörden auszuüben, um mit hohen Risiken behaftete neue Arzneimittel auf den Markt bringen bzw. sie dort belassen zu können.

8.3.5 Weitere Gruppen und Institutionen auf dem Arzneimittelmarkt in Deutschland:

Hierbei handelt es sich vor allem um:

- freie Verbände in medizinisch-wissenschaftlichen Bereich
- staatliche und öffentlich-rechtliche Institutionen, etwa karitative Einrichtungen
- das „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)“ **.
- die Träger der Gesundheitseinrichtungen wie Kliniken und Rehabilitationszentren
- sonstige Vereinigungen mit Bezug zur Gesundheit (z.B. Sportvereine, Verbraucherzentralen, freie Vereinigungen mit gesundheitlicher Ausrichtung).

8.4 Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG):

Das IQWiG, ein unabhängiges wissenschaftliches Institut, das in acht Ressorts untergliedert ist, untersucht den Nutzen medizinischer Leistungen für den Patienten unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit.

* Die Abgrenzung zwischen beiden Formen ist unscharf. Grundsätzlich sind die Patientenvereinigungen eher theoretisch (z.B. auf Finanz- und Rechtsfragen) ausgerichtet, die Selbsthilfegruppen mehr praktisch (z.B. Erfahrungsaustausch über Therapiealternativen)

** In der ehemaligen DDR wurde dieser Wirtschaftlichkeitsaspekt durchgängig vom IfAr bei der Zulassung neuer Arzneimittel berücksichtigt, die nur erfolgen konnte, wenn – verglichen mit den bestehenden Therapien – entweder eine Wirksamkeitsverbesserung oder eine Kostenverringerung möglich war.

Es ist im Auftrag des „Gemeinsamen Bundesausschusses Ärzte und Krankenkassen“ oder des Bundesgesundheitsministeriums tätig und wird aus Mitteln der gesetzlichen Krankenversicherung finanziert. Nach seinem Selbstverständnis trägt es so dazu bei „die medizinische Versorgung in Deutschland zu verbessern.“¹⁸⁷⁾

Dies kann in zweierlei Hinsicht verstanden werden:

Grundsätzlich führt die Tätigkeit des IQWiG mit der Hinterfragung der Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels (welchen Mehrwert für den Patienten schafft ein neues Präparat, verglichen mit der aktuellen etablierten Therapie, und zu welchem Preis?) faktisch zum Aufbau einer vierten Zulassungshürde*. Einerseits wird dadurch die Aufnahme besonders teurer Therapien (insbesondere solche ohne einen deutlichen Mehrwert für die Patienten) begrenzt und damit ein Beitrag zur Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems in Deutschland geleistet. Andererseits wird durch dieses letztlich erfolgende „Abbremsen“ der Einführung neuer Präparate auf dem Markt auch ein mittelbarer Beitrag zur Arzneimittelsicherheit geleistet (ein Punkt, der ansonsten nicht im Vordergrund der Arbeit des IQWiG steht), da neue Präparate (zumal mit neuen Wirkstoffen) nach der Zulassung aufgrund der Begrenztheit der Testungsmöglichkeiten zunächst unvermeidlich ein höheres Gefahrenpotenzial aufweisen.

Das IQWiG hat dabei keine unmittelbar den Arzneimittelmarkt regulierenden Befugnisse und befasst sich nicht direkt mit Fragen der Arzneimittelsicherheit. Ihm kommt indessen dadurch eine bedeutsame Funktion zu, dass sich die gesetzlichen Krankenkassen als Hauptträger der Finanzierung des Gesundheitswesens bei der Frage der Erstattung von Arzneimitteln bzw. der Erstattungshöhe ganz maßgeblich an seinen Empfehlungen orientieren.

8.5 Die Rolle der Medien

Obwohl keine eigene definierte Gruppe, erscheint die Rolle der Medien in der heutigen Gesellschaft so bedeutsam**, dass sie auch in diesem Zusammenhang quasi als prozessbeteiligte Gruppe gesehen werden können. Dabei stellt die Fachpresse eine wichtige Plattform für die Sachdiskussion zwischen den beteiligten Fachleuten dar. Es dürfte allerdings eine Illusion sein, zu glauben, dass hier eine völlig von persönlichen Interessen freie Diskussion stattfinden könne. Unter anderem auch meine eigene Erfahrung in der pharmazeutischen Industrie zeigt, dass dies nicht der Fall ist. Eine wirkliche Neutralität der beteiligten Wissenschaftler ist oft kaum möglich, da persönliche Interessen (seien sie wirtschaftlicher oder intellektueller Natur) im Hintergrund vorhanden sind. Für die Umsetzung von Erkenntnissen über Nebenwirkungen sind diese Fachdiskussionen allerdings nur begrenzt von Bedeutung. Mehrere von mir in den Jahren 2004-06 geführte Interviews mit Vertretern politischer Parteien haben ergeben, dass diese Fachjournale in aller Regel in der politischen Diskussion und Entscheidungsfindung keine Beachtung finden***.

¹⁸⁷⁾ IQWiG, 14.12.2007 (<http://www.iqwig.de>)

* zusätzlich zu den klassischen drei Zulassungskriterien Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit

** Gelegentlich wird in der Politik sogar von einer „vierten Gewalt“ im Staat (neben Legislative, Exekutive und Jurisdiktion) gesprochen.

*** siehe den Abschnitt über die Rolle der politischen Parteien

Wichtige fachgebietübergreifende und in Deutschland allgemein beachtete Publikationen in diesem Zusammenhang sind u.a.:

- Arzneimitteltelegramm
- Wirkstoff aktuell
- Deutsches Ärzteblatt
- Deutsche Apothekerzeitung

Naturgemäß haben die sich an das Laienpublikum wendenden Massenmedien einen ganz anderen Ansatz. Hier geht es im Grundsatz immer um die Herausstellung des Außergewöhnlichen, was – in seiner positiven Ausprägung – auch das Aufmerksam-machen auf Missstände und die Warnung vor – potenziellen – Gefahren enthält. Schon allein die Wortwahl wie „Arzneimittelkatastrophe“ oder „Arzneimittelskandal“ *verdeutlichen dies.

Nicht übersehen werden darf in diesem Zusammenhang, dass für die politische Umsetzung von grundlegenden, gesetzlichen oder verordnungstechnischen Folgerungen aus dem massiven Auftreten neuer Nebenwirkungen bzw. ihrem geänderten Management* die Mitwirkung der Meinungsträger im politischen Handeln, insbesondere der Parteien, erforderlich ist. Wie sich in mehreren Gesprächen mit Parteienvertretern zeigte, werden dort Fachpublikationen aber schon aus Kapazitätsgründen in aller Regel nicht gelesen. Der Eintrag entsprechender Diskussionen in den politischen Entscheidungsraum geschieht praktisch ausschließlich über die durch die Massenmedien beförderte Diskussion in der breiten Öffentlichkeit.

In der Praxis ist außerdem die nur durch die Veröffentlichungen in den Massenmedien gewährleistete Bekanntmachung von Marken- und Firmennamen nicht nur ein Beitrag zur unmittelbaren Gefahrenabwehr und Beförderung des verwaltungstechnischen und politischen Entscheidungsprozesses. Vielmehr wirken die dadurch zu befürchtenden negativen wirtschaftlichen Auswirkungen (Rufschädigung = Umsatzrückgang = Gewinnminderung) bisweilen als stärkeres Regulativ denn staatliche Maßnahmen.

Dieses Mittel, das z.B. die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA als „name and shame“ schon seit geraumer Zeit anwendet, findet zunehmend auch in Deutschland Beachtung und Verankerung. So ist es den Bundesoberbehörden seit der 12. AMG-Novelle möglich, die Öffentlichkeit auch direkt zu informieren. Ebenso wurde in die Satzung der FSA*** die Möglichkeit aufgenommen, besonders schwere Fälle von Regelverletzungen öffentlich zu machen. Aufgrund der möglicherweise drastischen wirtschaftlichen Auswirkungen solcher „Anprangerung“ für die betroffenen Unternehmen existiert hierfür für öffentliche Stellen bislang eine Reihe von Restriktionen.

* z.B. Handelsblatt online vom 08.12.2006, Pharmaskandale
(http://www.handelsblatt.com/news/default.aspx?_p=20003&_t=cngr&grid_id=883877)¹⁸⁸⁾

** siehe die Informationspolitik der Bayer AG im Falle „Lipobay“ die letztlich in eine Änderung von § 63b AMG mündete

*** Verein „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.“ (FSA), gegründet im Feb. 2004; Hauptanliegen sind die Arzneimittelwerbung und die Zusammenarbeit von pharmazeutischen Unternehmen mit den Angehörigen der Fachkreise im Gesundheitswesen

Die Berichterstattung in den elektronischen Medien erscheint dabei leider in vielen Fällen voreingenommen, in aller Regel mit negativer Voreinstellung zur pharmazeutischen Industrie, aber auch den beteiligten Zulassungs- und Überwachungsbehörden.

Typischerweise* werden Arzneimittelrisiken behauptet oder auch das Finanzgebahren von Unternehmen oder auch Behörden angeprangert, ohne dass der Versuch einer ausgewogenen Darstellung des Falles unternommen wird.

Der Industrie wird dabei in der Regel mangelndes Verantwortungsbewusstsein und die Dominanz des Gewinnstrebens, den Behörden zu große Industrienähe unterstellt. Zumeist werden dabei so genannte Arzneimittel- bzw. Systemkritiker als Kommentatoren hinzugezogen, deren Auswahl rein subjektiv und deren wissenschaftliche Reputation bisweilen fragwürdig ist. Eine interessante Frage ist, ob der durch die Etablierung des Internets – auch für medizinische Laien - vereinfachte Zugang zu Informationen über Arzneimittel und ihrer möglichen Nebenwirkungen zu größerer Ausgewogenheit und Objektivität der Berichterstattung** beiträgt.

Es ist nicht möglich, das Thema an dieser Stelle auch nur annähernd auszuschöpfen. Es soll hier lediglich auf die neuen Entwicklungen hingewiesen werden, deren Auswirkungen sich zunehmend in der Diskussion von Themen der Arzneimittelsicherheit in der Gesellschaft zeigen. Nachdem aufseiten der Regulierungsbehörden zunächst eine gewisse Zurückhaltung zu beobachten war, werden in den letzten Jahren zunehmend auch von deren Seite Informationen über Arzneimittel allgemein und zur Arzneimittelsicherheit im Besonderen in das Internet gestellt***). Schon seit längerem lässt hingegen die Möglichkeit der grenzüberschreitenden Informationsverbreitung und –beschaffung über Arzneimittel die Rolle der Gesetze über Beschränkungen der Werbung und Informationsvermittlung**** über Arzneimittel in einem anderen Licht erscheinen und stellt ihre Sinnhaftigkeit infrage. Unstrittig dürfte sein, dass die mit dem Internet verbundene Erleichterung, Informationen und Ansichten über Arzneimittel einer großen Öffentlichkeit zugänglich zu machen, zu einer größeren Informationsdichte und Meinungsvielfalt geführt hat. Außerdem können Informationen (z.B. über mögliche Neben- und Wechselwirkungen) rascher verbreitet werden. Allerdings ist diese Mengen- und Geschwindigkeitssteigerung insgesamt nicht notwendigerweise gleichbedeutend mit einer Verbesserung der Informationsqualität, da auch Fehlinformationen entsprechend leichter verbreitet und Risiken durch nicht autorisierte Empfehlungen zur Arzneimittelanwendung (z.B. „Off-Label-Use“) erhöht werden können. Ob daher das Internet letztendlich zu einer Verbesserung der Arzneimittelsicherheit beiträgt, kann an dieser Stelle nicht entschieden werden. Einigkeit dürfte indessen darin bestehen, dass seine Existenz Einfluss auf die Diskussion von Pharmakovigilanzfragen in der Öffentlichkeit und auf die Gestaltung des regulatorischen Rahmens**** hat.

* z.B. der Bericht in „Frontal 21“, ausgestrahlt im Zweiten Deutschen Fernsehen am 05.02.2008

** neben der Berichterstattung bietet das Internet wesentlich erweiterte Möglichkeiten der direkten Informationsbeschaffung und Werbung, z.B. durch den Hersteller von Medikamenten

*** Beispiele sind die vom BfArM eingestellten Einzelfallberichte über Nebenwirkungen und die geplante Datenbank der EMEA zu klinischen Studien namens „EudraPharm“ (beides öffentlich zugänglich)

**** in Deutschland das Gesetz über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens (HWG)

**** Dies gilt neben der Frage des Informationsaustausches auch für die Regelung des Zugangs zu Arzneimitteln und den damit verbundenen Gefahren (siehe Abschn. 6.4 und 6.5)

9. Neue Ansätze der Risikominimierung

Im Fokus der Diskussion stehen die Adaptierung von Medikamenten an einzelne Patientengruppen (z.B. Ethnien und Geschlechtsspezifität) oder gar den einzelnen Patienten (Pharmagenomik), die Erfassung seltener Nebenwirkungen und die Problematik der Arzneimittelfälschungen.

Hinzu treten eine Reihe neuer Ansätze, sowohl strukturell-regulatorischer wie auch technischer Natur.

Eine zentrale Rolle nehmen dabei gegenwärtig Ansätze ein, die darauf abzielen, die Überwachung von Arzneimitteln nach der Markteinführung und damit in der Breitenanwendung und verbunden damit auch der Anwendung bei spezifischen Risikogruppen zu verbessern.

In diesem Zusammenhang spielt die Pharmaepidemiologie, die sich mit der Auswertung von – oftmals aus anderen Gründen – gesammeltem Datenmaterial unter dem Aspekt der Arzneimittelnebenwirkungserfassung beschäftigt, eine wichtige Rolle.

9.1. Administrative Ansätze

Im **regulatorischen Bereich vor der Marktzulassung** versucht man Verbesserungen der Sicherheit vor allem durch folgende Ansätze zu erreichen:

- Verstärkung der Kontakte zwischen Arzneimittelentwickler und Zulassungsbehörden bereits vor Stellung eines Zulassungsantrages
- Verstärkung der Überwachung des Einsatzes von mit erhöhtem Risiko behafteten Arzneimitteln nach Zulassung
- Verstärkte Zusammenarbeit der Zulassungs- und Aufsichtsbehörden weltweit
- Harmonisierung der Zulassungsanforderungen und sonstiger Regelsetzung für Arzneimittel (z.B. bezüglich des Handels und der Überwachung der Herstellungsbetriebe)

Verstärkung der Kontakte zwischen Arzneimittelentwickler und Zulassungsbehörden:

Nach Etablierung der Zulassungsbehörden im 20. Jahrhundert haben diese sich lange Zeit als reine Kontrollstellen für die in Zulassungsanträgen für Arzneimittel kumulierten Entwicklungsarbeiten der pharmazeutischen Unternehmer betätigt. Zumal in Deutschland bedingte das Konzept des primär eigenverantwortlich handelnden Unternehmers eine gewisse „Berührungsangst“ zwischen Behörde und Industrie, da darin eine Gefährdung der behördlichen Unabhängigkeit und ungerechtfertigte Übernahme von Haftungsrisiken bezüglich Entscheidungen zur Arzneimittelentwicklung gesehen wurde. Seit den 1990er Jahren wurde indessen auf politisch-amtlicher Seite zunehmend anerkannt, dass eine Optimierung der Arzneimittelsicherheit bei gleichzeitigem möglichst raschem Marktzugang für neue Arzneimittel, was sowohl hinsichtlich der Eröffnung neuer, Behandlungsoptionen als auch aus gesamtwirtschaftlicher Sicht anzustreben ist, am besten durch möglichst frühzeitige Kontakte zwischen Unternehmen und Behörden erreicht werden kann. In der Folge wurden entsprechende Beratungsmöglichkeiten geschaffen, was sich u.a. in den internen

Verwaltungsvorgaben und Einrichtung von Gebührentatbeständen (in Deutschland im Gebührenverzeichnis zur AMG-Kostenverordnung) niederschlug. Teilweise wurden diese Konsultationen zum angestrebten Standard erklärt*.

Verstärkung der Überwachung des Einsatzes von mit erhöhtem Risiko behafteten Arzneimitteln nach Zulassung:

Beginnend in den USA in den 1970er Jahren und mittlerweile verstärkt auch in der EU und den anderen entwickelten Pharmamärkten** wurden zunehmend Anstrengungen unternommen, das Sicherheitsprofil von Arzneimitteln nach der Zulassung durch das anhaltende Sammeln von Erkenntnissen (insbesondere über Nebenwirkungen) weiter zu optimieren⁸⁾. Überwachungsprogramme und –stellen*** wurden eingerichtet und teilweise spezielle Regelungen für das Sammeln und Auswerten entsprechender Daten erlassen. In einigen Staaten, z.B. in Großbritannien, werden diese auch gesondert gekennzeichnet oder in speziellen Listen aufgeführt, um dem Verordner zu signalisieren, dass bei diesen Präparaten noch keine Erfahrungen in der Breitenanwendung vorliegen. Des Weiteren sollen Risikomanagementpläne und spezielle Patientenverzeichnisse (spez. in den USA) dazu beitragen, dass seltene Nebenwirkungen frühzeitig erkannt und Konsequenzen frühzeitig ergriffen werden.

Von besonderer Bedeutung sind diese Anstrengungen für die in Abschnitt 5.2 bereits angesprochenen Arzneimittelreaktionen vom B-Typ, die selten, in der Regel dosisunabhängig und auch ansonsten kaum vorhersehbar sind.

Die Arzneimittelnebenwirkungen rückten erst relativ spät in den Fokus der Regulierungsbemühungen, der initial vor allem auf der Sicherstellung der Arzneimittelqualität (materiell und hinsichtlich der Stoffdeklaration) gelegen hatte. Einer frühesten Fälle, die diesbezüglich die Aufmerksamkeit weckten, war die zu Beginn der 1950er Jahre gewachsene Erkenntnis, dass Chloramphenicol aplastische Anämie auslösen konnte¹⁸⁹⁾. 1952 wurde dann das erste Lehrbuch über Arzneimittelnebenwirkungen herausgegeben¹⁹⁰⁾. Im selben Jahr wurde weiterhin vom AMA Council on Pharmacy and Chemistry das weltweit erste offizielle Register angelegt, um Meldungen über Arzneimittelnebenwirkungen zu sammeln, die zu Blut-Dyscrasie führten. Im Gefolge der Thalidomid-Katastrophe, die zu einer Reihe von Gesetzesänderungen führte (siehe Abschn. 4.1), entstanden in den Industrieländern und auf internationaler Ebene weitere Institutionen und Programme, die sich mit Arzneimittelnebenwirkungen befassen und Datensammlungen generieren (in den USA u.a. 1977 das „Medicaid Analysis and Surveillance System“ zur pharmaepidemiologischen Auswertung der Verwaltungsdaten des Medicaid-Programms).

⁸⁾ Strom, B.L., *Pharmacoepidemiology*, 2. Ed., J. Wiley, Chichester 1994, ISBN 9780471940586

¹⁸⁹⁾ Wallerstein, R.O. et al., „Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia“ in: *JAMA* 1969; 208, S. 2045-50

¹⁹⁰⁾ Meyler, L., *Side Effects of Drugs*, Excerpta Medica, Amsterdam 1952

* so z.B. im Verfahren der zentralen Arzneimittelzulassung in der EU bei der EMEA und in den USA

** im Wesentlichen die OECD-Staaten

*** In den USA werden bereits seit 1960 Berichte über Nebenwirkungen von der FDA gesammelt und in ausgewählten Kliniken Kohortenstudien über den Kurzeiteffekt von in diesen Kliniken angewandten Arzneimitteln ausgeführt.

Verstärkt wurde diese Entwicklung durch die Beobachtung, dass trotz ständig gestiegener Anforderungen an die Testung von Arzneimitteln vor Marktzulassung, das Auftreten von bedenklichen und gefährlichen Nebenwirkungen – vor allem aufgrund der Variabilität in der Patientenpopulation und der zeitlich-finanziellen Begrenztheit jeglicher Testung – nicht vermeidbar sein wird.

Frühe Beispiele hierfür aus den 1970er Jahren⁸⁾ sind das Auslösen der myelo-optischen Neuropathie durch Clioquinol, die Verursachung von Adenokarzinomen von Cervix und Vagina durch in-utero-Exposition durch Diethylstilbestrol und das Auslösen des okulomukocutanen Syndroms durch Practolol.

In den 1980er Jahren wurde die Leber schädigende Wirkung von Ticrynafen und Benoxapronen entdeckt sowie die Erhöhung des Risikos für anaphylactoide Reaktionen durch Zomepirac.

Weitere Beispiele betreffen auch Medizinprodukte wie Silikon-Brustimplantate. Interessanterweise erfolgten die entsprechenden Reaktionen nicht immer in allen Märkten und oft auch mit deutlichem zeitlichem Unterschied. Allen Fällen gemeinsam ist:

- Es handelt sich um schwer wiegende, aber seltene Nebenwirkungen, die erst durch die Breitenanwendung bzw. die Anwendung in bestimmten Patientenpopulationen hervortraten
- Es gibt keine Konzentration auf bestimmte Stoffgruppen*
- Die beobachteten Nebenwirkungen betrafen bei einigen Fällen mehrere Organfunktionen (z.B. im Fall der Silikon-Brustimplantate und bei Temafloxacin); eine besondere Anfälligkeit eines bestimmten Organsystems konnte dabei nicht ausgemacht werden.

Verstärkte Zusammenarbeit der Zulassungs- und Aufsichtsbehörden weltweit:

Als Reaktion auf die oben geschilderte Situation setzten – mit einigem zeitlichen Abstand zum Zulassungswesen – in den 1970er Jahren Bemühungen ein, die Beobachtung und Auswertung von Arzneimittelnebenwirkungen nach der Marktzulassung eines Präparates international zu harmonisieren. Allerdings rückte dieser Aspekt erst in den 1990er Jahren verstärkt in das Bewusstsein der internationalen Gremien.

⁸⁾ Strom, B.L., Strom, B.L., Pharmacoeconomics, 2. Ed., J. Wiley, Chichester 1994, ISBN 9780471940586

* Es fanden sich hierunter sowohl Präparate aus „klassischen“ Stoffgruppen, wie den NSAID (z.B. Zomepirac) als auch neue biotechnologische Medikamente wie Humaninsulin, dessen Anwendung möglicherweise zu einem gehäuften Auftreten von Hypoglykämien führen kann.

Mittlerweile besteht ein allgemeines Einvernehmen, dass durch die Überwachung von Arzneimitteln in der Breitenanwendung nach Marktzulassung ein wesentlicher Beitrag zur weiteren Verbesserung der Arzneimittelsicherheit geleistet werden kann und dass diese Überwachung daher auch zu einer an die Arzneimittelzulassung gekoppelten Verpflichtung werden sollte.

An einer solchen Verbesserung sind grundsätzlich alle beteiligten Parteien interessiert, wenn dabei auch jeweils spezifische Aspekte zum Tragen kommen. So ist es z.B. für die Industrie eine Frage von Image und Kosten, „Arzneimittelskandale“ möglichst zu vermeiden und für die Regulierungsbehörden auch eine Frage ihrer Glaubwürdigkeit in der Bevölkerung. Bei allen beteiligten Parteien (Politiker, Behörden, Standesvertreter, Industrie und Akademia) herrscht Übereinstimmung darin, dass **pharmakoepidemiologische** Daten aus speziell zu diesem Zweck angelegten Datenbanken sowie aus anderen Quellen, z.B. den Verwaltungsdatenbanken - ausgewertet werden sollen. Durch die Anwendung statistischer Methoden auf eine große Datenmenge erhofft man sich wesentliche zusätzliche Erkenntnisse.

In den USA spielten pharmakoepidemiologische Daten bei einer Reihe von kritischen Fällen der Arzneimittelsicherheit eine bedeutende Rolle. Beispielhaft seien folgende genannt:

Pharmakon	(vermutete) Nebenwirkung	Resultierende Maßnahmen
Isotretinoin	Teratogenität (war gesichert und ausgewiesen, wurde aber offenbar mangelhaft wahrgenommen)	Änderung und Erweiterung der Beschriftung (Schaffung einer Packungsbeilage) und explizite Aufklärung von Ärzten und Patienten)
Cytarabin	Neurotoxizität	Dosisabsenkung und Warnschreiben an Verordner
Temafloxacin	Hämolytisch-urämisches Syndrom	Marktrücknahme
Terfenadin	Torsades de pointes	Änderung der Beschriftung und Warnschreiben an Verordner
Acetylsalicylsäure	Reye's Syndrom	Änderung der Beschriftung (allgemeine Warnung bei ASS)

Neben eher untergeordnet erscheinenden Problemen wie dem des Datenschutzes besteht allerdings auch allgemein darin Übereinstimmung, dass die aktuell vorliegenden Daten eine Reihe von Schwächen aufweisen, die die Ableitung von konkreten Erkenntnissen stark einschränken.

An erster Stelle ist hier die Heterogenität des Datenmaterials zu nennen. Dies wiederum wird hauptsächlich durch zwei Umstände bedingt. Zum einen wurden und werden die Daten nicht nach einheitlichen Standards erhoben. Auch innerhalb eines Landes erfolgt die Datensammlung teilweise über eine Vielzahl von Wegen (siehe beispielhaft die nachfolgende Tabelle über entsprechende Engagements der FDA in den Vereinigten Staaten) und bestehen im internationalen Vergleich große Unterschiede in den jeweiligen Regelungen.

Tabelle 10, Engagement der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) in Kooperationen mit anderen Organisationen zur Sammlung von Nebenwirkungsmeldungen (aus Strom, S. 90):

Table 8.1. Current FDA postmarketing surveillance extramural funding

Organization study designs	Objective	Population	Records
Boston Collaborative Drug Surveillance Program	To provide quantitative information on the short-term effects of drugs used in medical practice	About 300 000 members of Group Health Cooperative of Puget Sound with 3 000 000 person-years of experience	Linkage of computerized pharmacy records since 1976 and hospital discharges since 1972
Health Information Designs, Inc.	Maintain and provide Medicaid information	Over 8 000 000 Medicaid recipients in 11 states	Outpatient Medicaid prescriptions linked with inpatient and outpatient diagnoses and procedures
University of Pennsylvania School of Medicine	Medicaid billing data used to study the effects of marketed drugs	Over 8 000 000 Medicaid recipients in 11 states	Outpatient Medicaid prescriptions linked with inpatient and outpatient diagnoses and procedures
Vanderbilt University School of Medicine	To perform selected studies of specific drugs with special attention to drug exposure in pregnant women, children, and the elderly	Approximately 8 000 000 Medicaid recipients in 3 states	Medicaid-based database for the state of Tennessee with augmentation by Medicaid for Michigan and California
Drug Surveillance Network Case series	To provide quantitative information on effects of drugs used during hospitalization	NA	Access to hospital records through a national network of hospital pharmacies
Slone Epidemiology Unit	Surveillance of drug-induced illnesses	About 100 000 hospitalized cases with a wide range of illnesses (e.g., cancer, myocardial infarction) and about 10 000 babies with birth defects	Exposure (prior to hospitalization) and medical history based on interviews of selected hospitalized cases
Brigham and Women's Hospital	To provide quantitative information on the short-term effects of drugs used during hospitalization	Discharges from Brigham and Women's Hospital (720 beds, 40 000 discharges per year) linked to HMO records (HCHP*) for about 300 000 members	Computer-linked inpatient medical records since 1987
Kaiser Permanente Northwest Region	To provide quantitative information on the short-term effects of drugs	About 350 000 members of the HMO	Computer-linked inpatient and outpatient medical records with direct access to medical records

*HCHP = Harvard Community Health Plan

So gibt es Staaten mit Meldepflichten für einige oder alle schwer wiegenden Arzneimittelnebenwirkungen und solche mit freiwilligen Sammlungen. Die entsprechenden Register können zentral (z.B. in Schweden) oder dezentral (z.B. in Frankreich) geführt sein. Ebenso sind der Umfang der Meldungen und die Meldewege sehr unterschiedlich. In einigen Staaten wird routinemäßig Kontakt zu den Meldern aufgenommen und damit versucht, möglichst detaillierte und valide Daten zu erhalten; in anderen fehlt diese Rückkopplung (so auch in Deutschland). Auch erfolgt die Datensammlung oftmals zu anderen Zwecken, z.B. der Kostenerstattung bei staatlichen Programmen oder auch im Rahmen der Forschung von pharmazeutischen Unternehmen*. Schließlich ist auch bei der Zusammenarbeit der mit der Datensammlung befassten Stellen noch Optimierungsarbeit zu leisten. Federführend sind dabei die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und zunehmend auch die in der ICH-Gruppe zusammengeschlossenen Zulassungsbehörden der USA, Europas und Japans. Insgesamt gesehen bestehen gegenwärtig weniger ein Mangel an Grunddaten als vielmehr Probleme hinsichtlich ihrer Validität und Vergleichbarkeit. Die Problematik ist inzwischen erkannt worden, und mehrere Vorstöße wurden und werden unternommen, die Situation zu verbessern. So zeigen die in der nachstehenden Grafik (Strom, S. 146) wiedergegebenen Zahlen, dass sowohl die bereits seit Jahrzehnten von der Weltgesundheitsorganisation unternommenen Anstrengungen als auch die zunehmenden Verpflichtungen zur Meldung solcher Fälle an die internationalen Erfassungsstelle, namentlich der der WHO in Uppsala (Schweden), erfolgreich sind.

Grafik 12, Meldungsaufkommen im Rahmen des Beobachtungsprogramms der WHO zu Arzneimittelnebenwirkungen

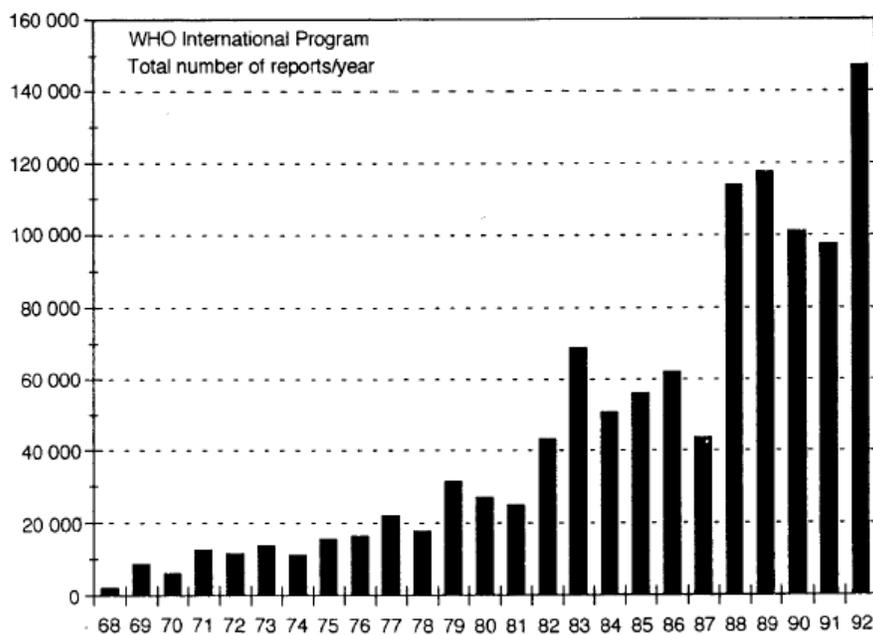


Figure 11.1. Number of case reports submitted to the WHO Collaborating Center each year.

* Beobachtete Arzneimittelnebenwirkungen dienen oft als Ansätze für die Entwicklung neuer Indikationsgebiete, so z.B. im Fall des Sildenafil bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der Acetylsalicylsäure als Thrombozytenaggregationshemmer.

Die nachfolgende Tabelle aus Strom, S. 140, gibt einen Überblick über die Beteiligung der einzelnen Staaten unter dem Dach der WHO:

Tabelle 11, Am WHO-Monitoring-Programm teilnehmende Staaten

Table 11.1. Countries participating in the WHO International Drug Monitoring Program and year when they entered the program

Country	Year
Australia	1968
Austria	1991
Belgium	1977
Bulgaria	1975
Canada	1968
Costa Rica	1991
Croatia	1992
Czech Republic	1992
Czechoslovakia	1968–1992
Denmark	1971
Finland	1974
France	1986
Germany, Democratic Republic	1986–1990
Germany, Federal Republic	1968
Greece	1990
Hungary	1990
Iceland	1990
Indonesia	1975
Ireland	1968
Israel	1973
Italy	1975
Japan	1972
Korea, Republic of	1992
Malaysia	1990
Morocco	1992
Netherlands	1968
New Zealand	1968
Norway	1971
Oman (associate member)	1993
Poland	1972
Portugal	1993
Romania	1976
South Africa	1992
Spain	1984
Sweden	1968
Switzerland	1991
Tanzania	1993
Thailand	1984
Turkey	1987
UK	1968
USA	1968
Yugoslavia	1975–1992

Harmonisierung der Zulassungsanforderungen und sonstiger Regelsetzung für Arzneimittel:

Weitere Beispiele sind die in der EU im Gefolge des „Review 2001“ eingeführten Regelungen zur Etablierung eines Risikomanagementplans für neu zuzulassende Arzneimittel und das in den letzten Jahren in Japan implementierte Schema der Risikobeobachtung für neu zugelassene Arzneimittel¹⁹¹⁾.

Bei der ICH gibt es seit kurzem ein eigenständiges Themengebiet für Fragen der Arzneimittelsicherheit. Auch das PIC-Abkommen* über internationale pharmazeutische Inspektionen kann hier genannt werden.

In diesem Zusammenhang erhoffen sich die Experten von den Methoden der Pharmakoepidemiologie Zugang zu neuen Erkenntnissen insbesondere hinsichtlich seltener Erkrankungen, spezifischer Teilpopulationen und unvermuteter Wechselwirkungen (mit anderen Pharmaka, Lebensmitteln oder sonstigen Einflussfaktoren). Als Teildisziplin der Epidemiologie hat sich dieser methodische Ansatz seit Ende des 20en Jahrhunderts zunehmend etabliert und findet sowohl bei den Zulassungsbehörden als auch in der Industrie und – besonders in den USA – im rechtlichen Bereich allgemein Akzeptanz⁸⁾.

Der dabei zu erwartende weitere Anstieg an bürokratisch-regulatorischen Hemmnissen für die Markteinführung neuer Präparate kann möglicherweise durch den Ersatz bestimmter Phase 3-Prüfungen durch neue Phase 4-Prüfungen nach Marktzulassung zumindest teilweise kompensiert werden**. Insbesondere könnten auf diesem Wege auch Eilzulassungen („fast track“) für Präparate, für die eine besondere Dringlichkeit besteht, vorgenommen werden, ohne dass damit notwendigerweise ein Verlust an Gesamtsicherheit einhergeht.

Abzuwarten bleibt, inwieweit eine Verzahnung und gegenseitige Effizienzerhöhung von Arzneimittelüberwachung nach Marktzulassung im Allgemeinen und Pharmaepidemiologie im Besonderen mit neuen pharmazeutisch-biologischen Ansätzen aus der Biotechnologie und Genetik möglich ist. Eine stärker auf den jeweiligen Patienten zugeschnittene (Pharmako-) Therapie könnte helfen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu minimieren. Eine optimierte Beobachtung solcher Wirkungen in der Breitenanwendung könnte außerdem dazu beitragen, bestimmte individuell unterschiedliche und damit möglicherweise genetisch bedingte Reaktionsmuster auf Pharmakagabe zu erkennen.

¹⁹¹⁾ Kroth, E., „Das japanische Frühvermarktungsphasen-Überwachungsprogramm“, in: Pharm. Ind. 64, Nr. 7 (2002), S. 633 - 639

⁸⁾ Strom, B.L., Strom, B.L., Pharmacoepidemiology, 2. Ed., J. Wiley, Chichester 1994, ISBN 9780471940586, S. 640-655

¹⁹²⁾ Young, F.E., The role of the FDA in the effort against AIDS in: Public Health Rep. 1988; 103, S. 242-245

* Die Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) ist ein zwischenstaatliches Abkommen, mit dem Ziel, die vorschriftsmäßige Herstellung und allgemein die Qualität (neu eingeführter) Medikamente sicherzustellen. Es ist relevant für alle pharmazeutischen Unternehmer und behandelt vor allem hygienische, räumliche, personelle und organisatorische Aspekte.

** z.B. die diesbezüglichen Regelungen zur Zulassung der Substanz Zidovudin in den USA ¹⁹²⁾

9.2. Technische Ansätze

Abgesehen von der eher als neue Methode zu verstehenden Pharmakoepidemiologie beziehen sich alle aktuellen technischen Ansätze auf Maßnahmen zur Bekämpfung der Arzneimittelfälschung. Wie bereits in Abschnitt 6.5 kurz angesprochen, gibt es gegenwärtig in diesem Bereich vier Hauptkategorien von technischen Ansätzen*.

- Offene oder sichtbare Merkmale
- Geschlossene oder versteckte Merkmale
- Forensische Techniken
- Serialisierung / Track and Trace

Offene oder sichtbare Merkmale:

Hierunter sind Hologramme, Sicherheitsdruckverfahren und ähnliche nur mit großem Aufwand herzustellende und daher schwer zu kopierende auf dem Produkt selbst (z.B. bei Filmtabletten) oder der Verpackung angebrachte Merkmale zu verstehen. Diese können i.d.R. ohne oder nur mit geringen technischen Hilfsmitteln von jedermann überprüft werden und sind insbesondere auch mit die Unangetastetheit des Produktes sicher stellenden Vorrichtungen („temper evident features“) wie Folien, die bei Manipulation zerstört werden, kombinierbar. Diese Ansätze zielen damit nicht auf grundsätzlich neue Methodiken, sondern wollen unter Ausnutzung eines technologischen Vorsprungs in den Industrieländern bzw. bei den Originalanbietern technologische Hürden erhöhen.

Geschlossene oder versteckte Merkmale:

Hierunter sind dem Produkt oder seiner Verpackung mitgegebene Informationen zu verstehen, die von Fachpersonal mit geeigneter technischer Ausstattung überprüft werden können. Beispiele sind Aufdrucke mit unsichtbarer Tinte oder Markierungen, die nur unter Spezialbeleuchtung sichtbar sind, sowie chemische Markierungen. Im Unterschied zu den offenen Merkmalen sind diese dem potenziellen Fälscher nicht bekannt und entziehen sich daher der Nachahmung. Allerdings ist für ihre Wirksamkeit strikte Geheimhaltung erforderlich, was den Kreis der Personen, die die Authentizität eines gegebenen Arzneimittels überprüfen können, sehr einengt und die Verfahren weniger alltagstauglich erscheinen lässt.

Forensische Techniken:

Diese kann man als Fortentwicklung der versteckten Merkmale verstehen. Es geht dabei darum, dass den Originalpräparaten im weitesten Sinne chemische Markierungen beigegeben werden, die eine labormäßige Identifikation zulassen. Zur Vermeidung von Nachahmung sind auch diese Merkmale bisweilen nur Spezialisten (des Originators und der Überwachungsbehörden) bekannt. Die Hauptnachteile liegen in den hohen Kosten und der entsprechend geringeren Alltagstauglichkeit.

* „Anti-counterfeit Technologies for the Protection of Medicines“-Papier, vorgelegt von der IMPACT-Gruppe der WHO im Oktober 2008

Serialisierung / Track and Trace:

Hierunter sind Maßnahmen zu verstehen, die die Nachvollziehbarkeit und damit Integrität des Warenflusses sicherstellen sollen.

Die RFID-Technologie*

Im Kern geht es bei dieser Technologie aus dem Bereich der Logistik um die Übertragung von mit einem Produkt assoziierten Daten über einen auf der Ware (Verpackung) aufgebrachten passiven Funkchip (Transponder) an ein Lesegerät. Der Hauptvorteil dieser Technik besteht im Vergleich zum Barcode-Leser darin, dass kein Sichtkontakt bestehen muss. Die Ware muss also zum Beispiel nicht mehr entladen und von Umverpackung befreit werden. Der Inhalt etwa eines LKW kann von entsprechenden Empfangsgeräten bei Durchfahrt durch das Lagertor erfasst werden. Wie beim Barcode können die Daten verschlüsselt aufgebracht werden, was für Fälscher, zumal aus technologisch weniger hoch entwickelten Staaten, die Schwierigkeit erhöht, die Chips zu fälschen. Nur wenn der Transponder die passenden, verschlüsselten Daten trägt, wird die Ware als original akzeptiert. Ein bedenklicher Aspekt dabei ist die verdeckt mögliche Kontrolle, die im Sinne des Datenschutzes missbräuchliche Anwendung zulässt. Im Arzneimittelbereich übernahm die US-amerikanische Zulassungs- und Kontrollbehörde, FDA, hier eine Vorreiterrolle.

Zwischenfazit:

Einen vollständigen Schutz kann es mit keiner Methode geben. Auch ist es unwahrscheinlich, dass sich ein Verfahren für alle Arzneimittel in allen Märkten eignet. Hier sind insbesondere der Aspekt der Kosten und der Verfügbarkeit bestimmter Technologien in Entwicklungs- und Schwellenländern zu sehen. Wahrscheinlich wird es zukünftig zu einer – je nach Gefahrenpotenzial und technischen Möglichkeiten – abgestimmten Mischung der vorgenannten technologischen Ansätze geben. Da neben der Möglichkeit der Identifizierung gefälschter Packungen mit der RFID-Technologie auch Vorteile in der Produktlogistik verbunden sind, werden hier sowie hinsichtlich eines 2D Data Matrix-Codes (2D-Barcodes) große Chancen für eine baldige Massenanwendung gesehen. Die Sicherheit wird aber immer limitiert bleiben; bei der RFID-Technologie schon deshalb, weil nicht das Arzneimittel selbst, sondern immer nur seine Verpackung markiert werden kann. Gleichwohl wäre zum Vertrieb eines gefälschten Arzneimittels bei Einsatz dieser Technologie entweder eine Originalverpackung oder eine Verpackung mit gefälschtem RFID-Transponder erforderlich, ungleich höhere Hürden als in der Gegenwart. In den USA hat die FDA diese Technologie indessen als Zielvorgabe genannt. Es ist zu vermuten, dass – bei positiven Erfahrungen – auch in der EU und nachfolgend in weiteren Staaten diese Technologie verpflichtend werden wird, obwohl das zitierte Dokument der WHO – aus den weiter oben genannten Gründen - deutliche Zweifel an der Möglichkeit der umfassenden Durchsetzbarkeit jedweder neuen technologischen Maßnahme erkennen lässt.

* RFID = **R**adio **F**requency **I**dentification

Gegenwärtig sind auch eine Ausweitung der RFID-Technologie (z.B. die zusätzliche Bestückung der Waren mit miniaturisierten Temperatursensoren), sowie etwas vereinfachte und damit deutlich kostengünstigere Codierungssysteme (z.B. ein zweidimensionaler Bar-Code anstelle eines Hologramms, in dem auch bereits eine relativ hohe Anzahl von Informationen zum Produkt untergebracht werden können und der ebenfalls eine gewisse Fälschungshürde darstellt) im Gespräch bzw. bereits in der praktischen Testung¹⁹³⁾.

Einen bedeutsamen Beitrag zur Verbesserung der allgemeinen Arzneimittelsicherheit würde sich erst bei systematisch-flächendeckender und verpflichtender Anwendung solcher Technologien ergeben. Obwohl einzuräumen ist, dass innovative Präparate großer Originalanbieter besonders oft nachgeahmt werden, da die wirtschaftlichen Anreize für die Fälscher hier i.d.R. die größten sind, haftet den Ansätzen, die auf die Erhöhung des Herstellungsaufwandes abzielen, daher der Verdacht an, dass sie in erster Linie dem Schutz des herstellenden Unternehmens dienen.

In Deutschland begrüßt die Bundesregierung grundsätzlich die o.g. technischen Ansätze, betont aber, dass sie nur in einem größeren, mindestens EU-weiten, Rahmen einen effektiven Beitrag zum Schutz vor Arzneimittelfälschungen liefern könnte^{VIII)}.

Außerdem müssten die wirtschaftlichen Folgen, insbesondere für die mittelständische Industrie, bedacht werden.

Am 10. Dezember 2008 wurde denn auch von der Europäischen Kommission das sog. „EG-Pharmapaket“ beschlossen. Es sieht unter anderem Maßnahmen zur Verringerung der Fälschungsgefahr bei Arzneimitteln vor, darunter vor allem, dass künftig auf der Primär- und/oder Sekundärverpackung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (Ausnahme Generika) in der EU eine Individualpackungsidentifizierung angebracht werden muss. In der Praxis wird dies wohl i.d.R. durch die Anbringung eines 2D Data Matrix-Code erfolgen. Mit einer flächendeckenden Umsetzung ist allerdings nicht vor dem Jahr 2014 zu rechnen^{X)}.

Weitere Abwägungen zu Vor- und Nachteilen der verschiedenen technischen Ansätze finden sich auch in dem am Kapitelanfang zitierten Dokument der IMPACT-Gruppe der WHO.

¹⁹³⁾ Winkler, K., 2008, „Kostenoptimierter RFID-Einsatz durch Betreibermodelle“ in: Pharm. Ind. 70 (2008), Nr. 3, S. 346-349

^{VIII)} Bericht der Bundesregierung zur 12. AMG-Novelle

^{X)} BAH-aktuell 137, 2008

10. Arzneimittelrisiken im Kontext der allgemeinen Risiken

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gehören Risiken zur Alltags- und allgemeinen Lebenserfahrung. Prinzipiell wohnt dabei jeder Handlung oder Nicht-Handlung ein gewisses Gefahrenpotenzial, bezogen auf die jeweils angestrebten Ziele, inne. Dabei versteht man in der Regel unter einer **Gefahr** die reale Möglichkeit, dass ein bestimmtes unerwünschtes Ereignis eintritt und unter **Risiko** die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes, grundsätzlich mögliches, unerwünschtes Ereignis für eine bestimmte Person oder definierte Gruppe eintritt.

Eine Reihe von Faktoren ist geeignet, diese Risiken zu erhöhen. Dazu gehören u.a. die Komplexität der Objekte oder Handlungen und die jeweils innewohnenden Potenzen.

Der Umgang mit einem wirksamen Arzneimittel gehört aufgrund seiner potenziellen Auswirkungen auf Leben und Gesundheit zu den Dingen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit verdienen. Die diesbezüglichen gesellschaftlich/staatlichen Regelungen tragen dem auch – wie im Kapitel über die geschichtliche Entwicklung gezeigt - in zunehmendem Maß Rechnung. Dabei sollte stets bedacht werden, dass Risiken nie vollständig vermeidbar sind. Überdies wird ihre Verringerung in den meisten Fällen durch Einschränkungen in der Nutzung bzw. mit allgemeinem Verzicht „erkauft“. So führt zum Beispiel die Verringerung von Risiken des Straßenverkehrs zu Geschwindigkeitsbeschränkungen, längeren Wegen und Wartezeiten für Fußgänger bei Verkehrsampeln und zu behindernden Sitzgurten in Fahrzeugen. Überdies fallen für die Sicherheitsmaßnahmen in aller Regel Zusatzkosten an. Letztlich ist es gesellschaftliche Konvention (z.B. in einem Verein, oder im Gesamtstaat), welches Ausmaß an Risiko für einen bestimmten Bereich akzeptabel erscheint. Dabei ist unter anderem zu bewerten, ob eine mögliche Gefahr für Dritte ausgeht und wem ggf. direkte und indirekte Kosten entstehen können. Die Bandbreite der Risikoakzeptanz ist dabei beim Einzelnen und für Gruppen von Menschen sehr unterschiedlich und stets auch im Zusammenhang mit der individuellen Bewertung des Nutzen des Handelns zu sehen.

Wie anders wäre z.B. der Konsum illegaler Drogen trotz bekannten Potenzials für massive Gesundheitsschädigung und gesellschaftliche Ächtung zu verstehen. Es existiert dabei auch eine ganze Reihe von gesellschaftlich akzeptierten Aktivitäten, die mit sehr hohen Risiken behaftet sind, ohne dass eine grundsätzliche Erfordernis für das Tun im Hintergrund stünde. Beispiele sind das Rauchen oder eine Reihe riskanter Freizeitsportarten.

Rate von durch die Aktivität pro Jahr verursachten Todesfällen (Beispiele aus Talbot)¹⁵¹:

Motorradfahren:	1/50
Rauchen:	1/200
Pferderennen:	1/740
Klettern:	1/7.150
Autofahren (UK):	1/5.900
Fußballspielen:	1/25.000
Skifahren:	1/ 1.430.000
<i>Zum Vergleich: Schwangerschaft (UK): 1/4.390</i>	

¹⁵¹) Talbot, J. und Waller, P., Stephen's Detection of New Adverse Drug Reactions, 5th Ed., John Wiley and Sons, Chichester 2004, ISBN 9780470845523

Verständlich werden diese Diskrepanzen erst, wenn man das einem Objekt oder einem Handeln innewohnende Risiko als einen Bewertungsfaktor von mehreren sieht, der insbesondere gegen Nutzen und Kosten abgewogen wird. Da es sich hierbei um subjektive Größen handelt, ist es letztlich nicht erstaunlich, dass die einzelnen Menschen, bzw. Gruppen zu unterschiedlichen Wertungen von Risiken gelangen. Weiterhin ist auch die allgemeine Erwartungshaltung zu berücksichtigen. So wird von Arzneimitteln eine wesentlich höhere Sicherheit erwartet als von Produkten des täglichen Bedarfs. Eine entsprechende Schädigungswahrscheinlichkeit wird dort wesentlich weniger akzeptiert als eine ebenso hohe Wahrscheinlichkeit beim Gebrauch von z.B. Lebensmitteln oder alltäglicher Technik. Daher wird der Tod einiger Patienten an bekannten, aber evtl. gehäuft auftretenden Nebenwirkungen oder gar aufgrund schuldhaften Handelns durch Fehler im Arzneimittel oder durch Anwendungsfehler in der Öffentlichkeit rasch als „Arzneimittelskandal“ gewertet, und es werden Konsequenzen in der Gesetzgebung und ggf. auch in ihrer Überwachung gefordert, während z.B. Flugzeugabstürze mit Hunderten von Toten, die Tausende von Verkehrstoten allein in Deutschland oder die Auswirkungen von Rauchen und Alkoholmissbrauch als Teil des normalen Lebensrisikos betrachtet werden*.

Überdies führt die bekannte Tendenz zur Betonung des Sensationellen in der Breitenberichterstattung zu einer Betonung entsprechender Meldungen im Arzneimittelbereich, was in der Folge in der Bevölkerung tendenziell zu einer Überschätzung von Arzneimittelrisiken führt.

Insgesamt sind diese außerdem weit häufiger auf Fehler bei der Anwendung** der Medikamente zurückzuführen als auf das den Präparaten innewohnende Gefährdungspotenzial.*** Korrekterweise sollte man außerdem freiwillig eingegangene Risiken von unfreiwilligen Risiken unterscheiden. Berührungspunkte sind Umstände wie die allgemeine Teilnahme am Straßenverkehr, die man bei durchschnittlicher Lebensführung nicht vermeiden kann.

Beispiele unfreiwilliger Risiken (nach Talbot)¹⁵¹⁾:

Grippeerkrankung:	1/9.000
Leukämie:	1/12.500
Überfahrenwerden (UK):	1/26.600
Überflutung (USA):	1/455.000
Deichüberflutung (NL):	1/10.000.000
Blitzschlag (UK):	1/10.000.000
Flugzeugabsturz (UK):	1/50.000.000
Meteoriteneinschlag:	1/100.000.000.000

¹⁵¹⁾ Talbot, J. und Waller, P., Stephen's Detection of New Adverse Drug Reactions, 5th Ed., John Wiley and Sons, Chichester 2004, ISBN 9780470845523

* Es ist – zumal für Deutschland - keine verlässliche Statistik verfügbar, die die Gesamtzahl von unter schwer wiegenden Arzneimittelnebenwirkungen leidenden oder daran verstorbenen Patienten erfassen, wohl aber einige Abschätzungen, siehe weiter unten.

** Verstanden sowohl als Anwendung des falschen Medikamentes (infolge von Fehldiagnose oder Verwechslung) als auch der fehlerhaften Applikation

*** Nach dem ifap-Pressegespräch „Arzneimittelsicherheit – (k)ein Thema in der täglichen Praxis“ am 23.04.2006 im Crown Plaza in Wiesbaden

Von mehreren Autoren wird andererseits die Meinung vertreten, dass in den USA, England, Norwegen, Dänemark und Australien jeweils mehr Menschen durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu Tode kämen als durch Unfälle im Straßenverkehr¹⁹⁴⁾.

Gerade in neuerer Zeit ist die Nutzen-Risiko-Abschätzung auch bei der Bewertung und Zulassung von (neuen) Medikamenten ein zentraler Begriff geworden, was sich z.B. durch die Neufassung von § 25 Abs. 5 AMG im Zuge der 14. AMG-Novelle vom August 2005 zeigt, in dem nunmehr explizit von einem „Nutzen-Risiko-Verhältnis“ gesprochen wird.

Im Bereich der Arzneimittel spricht man in diesem Zusammenhang von „Pharmakovigilanz“ die die Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgendermaßen definiert:

„die Wissenschaft und Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen“*

Wenn auch im Detail unterschiedliche Auffassung bestehen mögen, so umfasst die Liste dieser Arzneimittelrisiken nach allgemeiner Auffassung mindestens folgende Punkte**:

- Nebenwirkungen (ggf. spezifisch für best. Gruppen oder Einzelpersonen)
- Wechselwirkungen (mit anderen Pharmaka sowie Nahrungsmitteln)
- Resistenzbildung
- Miss- und Fehlgebrauch
- Gewöhnung bis hin zur Abhängigkeit
- Qualitätsmängel
- Mängel der Behältnisse und äußeren Umhüllung
- Mängel der Kennzeichnung
- Arzneimittelfälschungen

Dabei sind nach der Definition der WHO „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ „alle Reaktionen auf ein Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt sind und die unter Dosierungen auftreten, die zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Erkrankungen oder zur Beeinflussung physiologischer Funktionen üblich sind.“***

¹⁹⁴⁾ AK der dt. Ärzteschaft, „Pharmakovigilanz“, AVP-Sonderheft, Band 32, Berlin 2005

* WHO Uppsala Monitoring Centre: „The importance of pharmacovigilance, safety monitoring of medicinal products“ 2002, S. 42, zitiert nach H. Schweim, Präsentation zu „Pharmakovigilanz, Risikobewertung und Risikokommunikation“

** modifiziert nach H. Schweim, Präsentation zu „Pharmakovigilanz, Risikobewertung und Risikokommunikation“

*** zitiert nach: ifap-Pressegespräch „Arzneimittelsicherheit – (k)ein Thema in der täglichen Praxis“ am 23.04.2006 im Crown Plaza in Wiesbaden

Definiert werden die oben verwendeten Begriffe des Weiteren in der Regel in den Arzneimittelgesetzen der einzelnen Staaten bzw. auch in den EU-Regelungen (z.B. in der Richtlinie 2001/83/EG, dem „Humankodex“) sowie den sonstigen Gesetzen und zugeordneten Gerichtsurteilen.

Bei der Gewinnung von zur Betrachtung von Arzneimittelrisiken geeignetem Datenmaterial sind folgende Stufen der Informationserhebung zu unterscheiden:

- Risikodetektion
 - + Spontanberichte von Ärzten, Apothekern und Patienten
 - + Periodische Berichte durch pharmazeutische Unternehmer und (in Deutschland) die Arzneimittelkommissionen von Ärzten und Apothekern
 - + Datenbanken der (europäischen) Zulassungsbehörden
 - + Spezifische Sicherheitsstudien sowie Anwendungsbeobachtungen und epidemiologische Studien nach Zulassung

- Risikoquantifizierung
 - + Sicherheitsstudien nach Zulassung eines Arzneimittels
 - + (Pharmakoepidemiologische) Datenbanken

- Risikobewertung durch die behördlichen Stellen

Leider zeigen sich mögliche Risiken durch ein neues Arzneimittel oft erst nach längerer Zeit seines Einsatzes in der Praxis, ggf. im Vergleich mit Alternativpräparaten. Auch breit angelegte klinische Studien helfen hier nur bedingt weiter, da z.B. aufgrund der geringen Prävalenz bestimmter genetischer Dispositionen und damit einhergehender Wechselwirkungen oder auch aufgrund der Wahrscheinlichkeit einer gemeinsamen Anwendung zweier Medikamente unmöglich alle Möglichkeiten der Kombination von Lebensumständen in solchen Studien ausgelotet werden können.

Inwiefern theoretische und in-vitro- Untersuchungen hier zu Risikominimierung beitragen können, siehe Abschnitt 5.1 über Erkenntnismöglichkeiten bei neuen Stoffen bzw. nachfolgend hinsichtlich neuer Ansätze und Ausblicke.

Ebenso wie die Risikoerfassung und Bewertung ist auch die korrespondierende Erfassung des jeweiligen Nutzens eines Arzneimittels nicht unproblematisch.

Ob ein neues Arzneimittel tatsächlich einen Vorteil gegenüber einem in dieser Indikation bereits bekannten bedeutet, zeigt sich oft erst nach einer längeren Zeit nach Markteinführung.

Darüber hinaus stellt sich die Frage der geeigneten Messparameter und der Endpunkte für derartige Studien. Gerade bei der Zugrundelegung von Laborparametern wie das Erreichen bestimmter Blutwerte oder das Auftreten klinischer Ereignisse im Körper (z.B. Entzündungs- oder sonstige Schädigungsherde in Zielgeweben) ist der klinische Vorteil auch bei signifikanter Veränderung dieser Parameter keineswegs evident.

Das hat zur Folge, dass immer wieder Arzneimittel zugelassen werden und auf den Markt gelangen, bei denen sich erst nach einiger Zeit erweist, dass das Gesamtrisikopotenzial nicht akzeptabel erscheint. Es ist wichtig zu verstehen, dass die danach erfolgte Marktrücknahme solcher Präparate (Beispiele aus jüngerer Zeit sind der Lipidsenker Lipobay, der Entzündungshemmer Vioxx und das MS-

Therapeutikum Tysabri) zumindest nicht notwendigerweise belegen, dass Fehler bei der vorangegangenen Testung oder im Zulassungsverfahren vorgelegen hätten. In vielen Fällen werden die betroffenen Präparate im Übrigen nach eingehender Überprüfung und Neubewertung mit eingeschränktem Anwendungsspektrum erneut auf den Markt gebracht.

Hinsichtlich der Bewertung dieser Vorgänge in der Öffentlichkeit sind weiterhin die Gesetzmäßigkeiten bei der Berichterstattung in Massenmedien zu berücksichtigen. Auch wenn man Informationen einen besonderen Wert beimisst und grundsätzlich den Handelnden ethisches Verhalten unterstellt, ist für sie Information letztlich auch eine Ware, deren Wert ganz wesentlich vom vorherrschenden subjektiven Interesse des Publikums abhängt. So wird weitaus häufiger über seltene und schwere Schädigungen als über Nutzen von Medikamenten berichtet, was zu einer allgemeinen Überschätzung der mit Arzneimitteln verbundenen Risiken führt. Nach seriösen Abschätzungen erbringt die Anwendung von Arzneimitteln (in entwickelten Staaten) einen durchschnittlichen Zuwachs an Lebenserwartung von ca. 15 Jahren, während die damit verbundenen Risiken zu einer statistischen Verminderung der Lebenserwartung von 37 Minuten (!) führen¹⁹⁵⁾.

Zum Vergleich einige, durch Untersuchungen belegte, allgemeine jährliche Sterberisiken (nach Heilmann):

- regelmäßiges Rauchen: 1 : 200
- tägliches Autofahren: 1 : 600
- Übergewicht: 1 : 600
- Therapiefolgen bei schweren chronischen Erkrankungen wie AIDS, Krebs oder Rheuma 1 : 10.000
- **Arzneimittelanwendung insges. 1 : 80.000**

Nicht wenige unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln könnten zudem vermieden werden, da sie z.B. auf falsche Anwendung durch den Arzt (z.B. 42 % derartiger Fälle durch relative Überdosierung¹⁹⁶⁾ bei nicht exakter Dosisanpassung an den individuellen Patienten) oder mangelnde Patientencompliance (ca. 27 % aller unerwünschten Wirkungen) zurückgehen¹⁹⁷⁾. Circa 40 % der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zur stationären Aufnahme führen, werden als vermeidbar eingestuft¹⁹⁴⁾.

Diese Zahlen belegen, dass die Bemühungen zur Verringerung des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen an verschiedenen Stellen ansetzen müssen, um einen konkret messbaren Erfolg erzielen zu können. Eine Beschränkung auf Zulassungsrestriktionen bei Arzneimitteln und die Konzentration auf die ihnen immanent innewohnenden Gefahren greift zu kurz.

¹⁹⁵⁾ Heilmann K., Medikament und Risiko: Wie bitter sind die Pillen wirklich?; Medpharm; Stuttgart 1994, ISBN 9783887630287

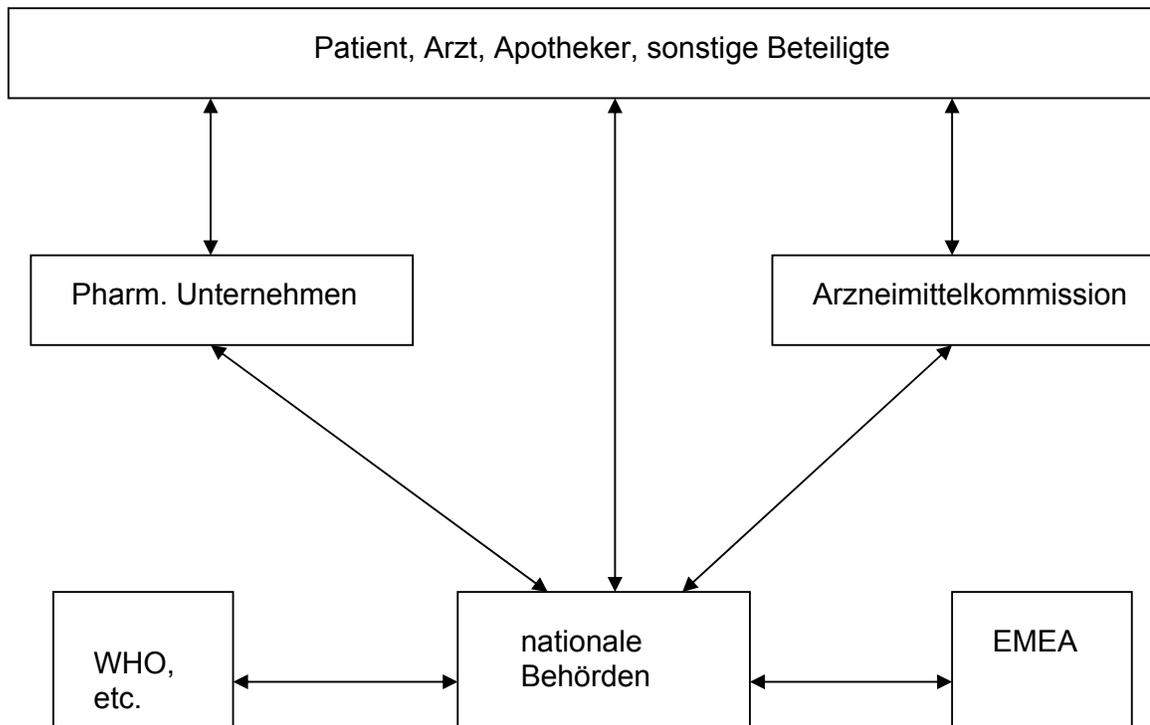
¹⁹⁶⁾ Classen D.C. et al. , Adverse Drug Events in Hospitalized Patients; in JAMA Januar 22/29; 1997 – Vol. 277, Nr. 4, S. 301-306

¹⁹⁷⁾ Dartnell J.G.A. et al., "Hospitalisation for Adverse Events Related to Drug Therapy: Incidence, Avoidability and Costs", in: MJA, Vol. 164, 03.06.1996, S. 659-662

¹⁹⁴⁾ AK der dt. Ärzteschaft, „Pharmakovigilanz“, AVP-Sonderheft, Band 32, Berlin 2005

Grafik 13, Wege der Signaldetektion

(leicht modifiziert aus Schweim, Präsentation zur Arzneimittelsicherheit):



11. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Inspiziert von den Vorgängen um Thalidomid (Contergan-Fall) in den fünfziger und sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts bestand für die vorliegende Arbeit die Ausgangshypothese, dass die Etablierung und Fortentwicklung von regulatorischen Bestimmungen für Humanarzneimittel ganz wesentlich von Krisenfällen und Sicherheitsproblemen bei der Anwendung von Arzneimitteln vorangetrieben und geleitet worden sei. Dabei stand zunächst das allen Pharmaka auch bei bestimmungsgemäßer und korrekter Anwendung immanente Gefahrenpotenzial durch die Beeinflussung von physiologischen Vorgängen (sei es als erwünschte Arzneimittelwirkung oder als Nebenwirkung) im Mittelpunkt. Im Verlauf der Arbeit zeigte sich jedoch, dass es sinnvoll erscheint, auch auf die Frage des allgemeinen Risikos durch Arzneimittelgebrauch sowie durch Arzneimittelmisbrauch und die spezifische Gefährdung durch Arzneimittelfälschungen (siehe Kap. 6) – zumindest in Grundzügen – einzugehen.

Obwohl sich die Grundannahme von der Triebkraft der Pharmakovigilanz für die Regelsetzung auch häufig in der Literatur finden lässt, ist diese Ausgangshypothese für die jüngere Vergangenheit in ihrer einfachen Form nicht haltbar. In den Kommentaren zum deutschen Arzneimittelgesetz, diversen verstreuten kommentierenden Äußerungen zur Historie und zum praktischen Ablauf der Gesetzgebungsverfahren und Entstehung verwaltungstechnischer Vorschriften sowie

vor allem auch in den Gesprächen mit an diesen Vorgängen beteiligten Personen kam übereinstimmend zum Ausdruck, dass Pharmakovigilanzüberlegungen bei der Entstehung der Regelwerke zwar immer wichtig, aber nicht unbedingt vordergründig dominierend waren. Obwohl auch die Lektüre der Antragsbegründungen und Vorhabendiskussionen zeigt, dass die Frage der Arzneimittelsicherheit bei praktisch allen regulatorischen Maßnahmen (insbes. den eigentlich gesetzgeberischen wie den AMG-Novellen) im Hintergrund stets vorhanden war, gibt es andererseits doch keine engmaschige Rückkopplung zwischen konkretem Vorkommnis („Arzneimittelskandal“) und regulatorischer Maßnahme. Das schließt nicht aus, dass die öffentlichkeitswirksamen Vorgänge oft der letzte Anstoß für eine Gesetzesnovelle oder eine andere allgemeine regulatorische Maßnahme waren (z.B. im Fall des Conterganskandals, siehe Abschn. 4.1). Auch wurden einzelne konkrete Konsequenzen aus „Pharmaskandalen“ durchaus gezogen und im Rahmen der Gesetzgebung umgesetzt (z.B. die Änderung in § 63b AMG hinsichtlich der Information der Öffentlichkeit in der Folge der Vorgänge um Cerivastatin, siehe Abschn. 4.3).

Weiterhin zeigte sich, dass es nicht leicht fällt, zu definieren, welche Regelwerke in die Betrachtung der Zusammenhänge einzubeziehen sind. Manchmal werden Konsequenzen aus Zwischenfällen mit Arzneimitteln nicht im Arzneimittelgesetz selbst sichtbar, sondern (auch) in anderen Gesetzen (z.B. Gewebegesetz, Biotechnologie-Gesetzgebung etc.), in Veränderungen administrativer Strukturen wie im Fall der Aufspaltung des Bundesgesundheitsamtes, was zumindest teilweise auf die HIV-Kontaminierung von Blutprodukten zurückgeht (siehe Abschn. 4.2), oder auch in der Anpassung von Standards, wie sie z.B. in den Arzneibüchern und Richtlinien niedergelegt sind (siehe die neue Leitlinie im Gefolge der Vorgänge um TGN 1412, Abschn. 4.4).

Zieht man ferner in Betracht, dass eine nicht unerhebliche Zahl – wenn nicht die Mehrheit - von Arzneimittelzwischenfällen auf die fehlerhafte Anwendung von Arzneimitteln zurückgeht, weitet sich der Kreis der zu betrachtenden Regelungen (z.B. Ausbildungsordnungen, Therapieempfehlungen, Leitlinien zur Kennzeichnung etc.) noch erheblich.

Noch weiter wird er, wenn man den vorsätzlichen Missbrauch (Arzneimittelabhängigkeit, Doping) und die Gefahren aus der aus Bereicherungsgründen vorgenommenen Fälschung von Arzneimitteln mit einbezieht (z.B. Drogengesetzgebung, Anti-Doping-Gesetz).

Die beiden vorgenannten, erweiternden Aspekte sind daher in der vorliegenden Arbeit nicht im Detail angesprochen.

Dass zusätzlich eine sinnvolle Beschränkung in geografischer und zeitlicher Hinsicht gefunden werden musste, lag bereits initial nahe und wurde hinsichtlich der Kernbetrachtung mit Deutschland der Gegenwart und jüngeren Vergangenheit gewählt.

Dabei zeigte ein kurzer „vergleichende Seitenblick“ auf die Regelungen einiger anderer Industriestaaten, insbesondere der USA, erwartungsgemäß viele Parallelen zu der Situation in Deutschland. Diese Entwicklung hat sich in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts im Rahmen der intensivierten Internationalisierung der Wirtschaft und vor allem auch aufgrund der Einigungsbestrebungen innerhalb der Europäischen Gemeinschaft und später der Europäischen Union noch deutlich verstärkt.

Soweit diese Entwicklung auch eine Stärkung der Arzneimittelsicherheit zum Ziel hat (was in der Regel der Fall ist), kann die internationale Parallelität eigentlich nur förderlich sein. Sie ist auch ein dringend erforderliches Gegengewicht zu den aufgrund des liberalisierten Welthandels neu aufgetretenen Gefahren durch Arzneimittelfälschungen (siehe Abschn. 6.5).

Ein interessanter Teilaspekt der vergleichenden historischen Betrachtung war, inwieweit die im Vergleich zur Bundesrepublik Deutschland (BRD) deutlich anders gelagerte Wirtschaftsordnung der Deutschen Demokratischen Republik (DDR) auch eine Änderung im Gefährdungspotenzial der Bevölkerung nach sich zog. Ein solcher Vergleich erscheint auch deshalb aussagekräftig, da beide deutsche Teilstaaten die gleiche Vorgeschichte haben und in kultureller und – eingeschränkt – wirtschaftlicher Hinsicht als entwickelte Staaten Mitteleuropas vergleichbar sind.

Es zeigte sich dabei, dass die Pharmakovigilanzrisiken der DDR zwar grundsätzlich anders gelagert waren (vor allem begründet in materiellen Engpässen), insgesamt aber nicht größer waren als in der alten BRD vor 1990. Hinsichtlich der vorhandenen Regelungen zeigte sich – jedenfalls im theoretischen Ansatz - über mehrere Jahrzehnte vielmehr ein bereits weiter entwickelter Ansatz als in der Bundesrepublik. Relativiert wird dieses allerdings durch die zahlreichen praktischen Unzulänglichkeiten in der Arzneimittelproduktion und -distribution der DDR (z.B. Engpässe bei Ausgangsstoffen, Geräteausfälle, uneinheitliche Maschinen- und Systemausstattung bei Produktion und Kontrolle).

Spezifische Gefährdungen durch die politisch-wirtschaftliche Ordnung der DDR können dabei zwar nicht ausgeschlossen werden (z.B. behördliche Akzeptanz von Unregelmäßigkeiten aufgrund persönlicher Beziehungen bei langjähriger nicht-konfrontativer Zusammenarbeit zwischen staatlichen Stellen und Staatsbetrieben), scheinen aber keine bedeutsamen Größenordnungen erreicht zu haben. Im Ganzen war dieses Gefährdungspotenzial wohl ähnlich demjenigen, das in der alten BRD – z.B. aufgrund von evtl. wirtschaftlicher Vorteilsnahme - gegeben war.

Ob das Ausbleiben größerer Zwischenfälle mit Arzneimittel in der DDR (allerdings gab es den sog. „Hepatitis-Skandal“ in den Jahren 1978/79) wirklich einem relativ besseren Regelwerk und der Antizipation möglicher Gefahren geschuldet ist, bleibt zweifelhaft. Weder die Geschehnisse um Contergan (siehe Abschn. 4.1) noch um die HIV-Kontamination von Blutkonserven (siehe Abschn. 4.2) können hier als Belege angeführt werden, da die konkrete Situation in der DDR bzgl. dieser Produkte völlig anders gelagert war als in der BRD.

Auf den spezifischen Gefährdungsaspekt durch die in der DDR nicht unbedeutende Anwendung von staatlich gedecktem Doping im Leistungssport und das hieraus erwachsende Gefahrenpotenzial sei hier ebenfalls verwiesen.

Betrachtet man die Bedeutung der Arzneimittelsicherheit und die Entwicklung der damit im Zusammenhang stehenden regulatorischen Grundlagen, kann man außerdem der Frage nach der Finanzierung des Gesundheitssystems und der Situation der pharmazeutischen Forschung in Deutschland nicht ausweichen.

Da – wie im Rahmen dieser Erörterung mehrfach angesprochen (siehe z.B. Kap. 5 und Abschn. 6.1) - Ressourcen immer knapp sind und die Akzeptanz eines Risikos letztlich gesellschaftliche Konvention ist (siehe Kap. 10), sind die Möglichkeiten des Erkennens von Gefährdung und der Wille, dagegen vorzugehen, u.a. auch mit den finanziellen Möglichkeiten der (forschenden) Industrie, aber auch der Regulierungsbehörden und des Gesundheitssystems allgemein verknüpft. Letztlich führen Forderungen nach einem Mehr an Sicherheit über den Weg höherer Anforderungen und längerer Prüfungen wohl unausweichlich zu einer Steigerung der Kosten, die mit der Entwicklung und - nachgeordnet über den Präparatepreis – mit dem Einsatz von Arzneimitteln verknüpft sind.

Hinzu kommt der Bezug zur wirtschaftlichen Situation der pharmazeutischen Unternehmen und den Arbeitsplätzen in diesem Industriezweig. Auch in dieser Hinsicht ist der Staat als Träger regulatorischen Geschehens nicht unabhängig und kann in der praktischen Anwendung durchaus vor Zielkonflikten stehen, wenn

beispielsweise durch eine Steigerung der Sicherheitsanforderungen an Arzneimittelforschung und –produktion oder auch an klinische Prüfungen in einem bestimmten Land pharmazeutische Unternehmen überlegen, ihren Sitz bzw. ihren Forschungsstandort in ein anderes Land zu verlegen.

Außerdem wird die Verfügbarkeit neuer Medikamente auf dem Markt durch gesteigerte Sicherheitsanforderungen verzögert, und es werden möglicherweise Entwicklungsvorhaben eingestellt, da die Unternehmen ihre Rentabilität nicht mehr gewährleistet sehen.

Im Extremfall könnte es auch dazu kommen, dass bestimmte Arzneimittel in einem Land nicht mehr zur Therapie zur Verfügung stehen, sollten dort extreme Anforderungen an deren Sicherheit gestellt werden.

Des Weiteren ist zu sehen, dass die wissenschaftlich-medizinische Erkenntnis wie grundsätzlich jedes Wissensgebiet sich über die Zeit entwickelt und es sich immer wieder gezeigt hat (z.B. im Falle des Antikörpers TGN1412, siehe Abschn. 4.4), dass man auch bei hinreichender Finanzierung und überlegtem Vorgehen immer wieder auf neue und nicht vorhergesehene (und vermutlich auch nicht vorhersehbare) Gefährdungsaspekte der Arzneimittelanwendung stößt. Hier haben die beklagenswerten Fälle der sog. Arzneimittelkatastrophen im Nachgang sicherlich einen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit geleistet. Natürlich ist es sehr bedauerlich, dass es soweit hat kommen müssen. Wenn man aber die oben angesprochenen Bezüge zum jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und die begrenzten Ressourcen an Geld und auch Zeit in Rechnung stellt, erscheint es aus ganz prinzipiellen Überlegungen unwahrscheinlich, dass künftige Fälle gänzlich ausgeschlossen werden können.

Andererseits ist durchaus eine Fortentwicklung der Gesetzgebung über die Zeit und auch eine damit einhergehende deutliche Einschränkung der Arzneimittelrisiken zu sehen.

Waren es in historischer Zeit zunächst die Etablierung von Berufsordnungen und Arzneibüchern, die zu einer sicheren Arzneimitteltherapie beitrugen, so sind es – im Wesentlichen seit dem 20. Jahrhundert – die Arzneimittelgesetze der Staaten und ihre Novellierungen*), auch wenn bei diesen – wie weiter oben erwähnt – oftmals formal andere Aspekte (z.B. aus dem Handelsrecht und Verwaltungsabläufe sowie allgemeine Anpassungen an veränderte Situationen) im Vordergrund standen. In einigen Fällen (so zum Beispiel bei der ersten und zweiten Novellierung des AMG in den sechziger und siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts) wurden Regierungskommissionen auf Bundesebene eingesetzt, die die laufende Entwicklung beobachten und Erkenntnisse sammeln sollten, die Grundlage der geplanten Novellierung werden sollten. Außerdem gingen entsprechende Erkenntnisse aus dem Bereich der Arzneimittelsicherheit auch durchaus konkret in die jeweiligen Gesetzesvorhaben und sonstiger Gesetzgebung und -modifizierung ein. So zum Beispiel im Rahmen der achten Novelle, die die ausdrückliche Erwähnung des Verbotes des Einsatzes von Arzneimittel zu Dopingzwecken in § 6a AMG verankerte. Es existierte und existiert dafür aber – nach wie vor – kein einheitliches und institutionell klar verankertes System der Rückkopplung.

*) Das bundesdeutsche Arzneimittelgesetz von 1976 wurde bis 2008 bereits 14-mal novelliert, eine 15. Novelle ist für 2009 in Vorbereitung.

Erst in jüngster Zeit wurde mit der Etablierung eigener Arbeitsgruppen zur Arzneimittelsicherheit im Rahmen der ICH und der Stärkung dieses Aspektes im Zuge der Überarbeitung der arzneimittelrechtlichen Bestimmungen in der Europäischen Union (Review 2001) ein angemessener organisatorischer Rahmen geschaffen, der künftig eine systematischere Auswertung der entsprechenden Fälle und das Ziehen von Schlussfolgerungen im regulatorischen Bereich erhoffen lässt. Es bleibt allerdings kritisch anzumerken, dass auch damit noch kein verlässlicher Rahmen für eine routinemäßige Auswertung und Übersetzung der Erkenntnisse aus dem Pharmakovigilanzbereich in gesetzgeberische und sonstige Verfahren zur Regelerstellung geschaffen wurde.

Fraglich erscheint weiterhin, ob stattgefundenen Veränderungen von Verwaltungsstrukturen (etwa die Aufspaltung des BGA im Gefolge der Vorgänge um HIV-Kontamination von Blutprodukten – siehe Abschn. 4.2) dauerhaft zu einer Verbesserung der Arzneimittelsicherheit beigetragen haben.

Eine entsprechende kontinuierliche Diskussion und Bewertung scheint im wünschenswerten Umfang nicht stattzufinden.

Auch erscheint die routinemäßige Gewinnung und Auswertung pharmaepidemiologischer Daten (siehe Abschn. 9.1) noch ausbaufähig. Die zunehmende Internationalisierung erweist sich dabei außerdem zwiespältig. Einerseits werden Normen der Arzneimittelprüfung vor Marktzulassung und zur Überwachung bereits eingeführter Präparate in einer Vielzahl von Staaten übernommen bzw. – auf hohem Niveau – angeglichen. Andererseits hat der Welthandel in Verbindung mit der zunehmenden informationstechnischen Vernetzung zu einer starken Zunahme im Auftreten von Arzneimittelfälschungen und damit zu einer der größten Bedrohungen der Arzneimittelsicherheit der Gegenwart geführt.

Auch die Gespräche mit Vertretern der politischen Parteien und mit leitenden Mitarbeitern der Verwaltung haben gezeigt, dass die Umsetzung neuer Erkenntnisse auf diesem Bereich in verbindende Regelungen ihrerseits keinen klar formulierten Regeln folgt und oftmals letztlich von Zufällen und dem Engagement einzelner Personen abhängig ist. Trotz der zunehmenden Etablierung von Pharmakovigilanzstrukturen im Sinne einer besseren Risikoüberwachung von Arzneimitteln nach ihrer Marktzulassung bleibt es daher letztlich fraglich, ob es durch die Vorkommnisse in der Vergangenheit zu einer dauerhaften Sensibilisierung der (Fach-) Öffentlichkeit gekommen ist.

Zusammenfassend kann also bejaht werden, dass Pharmakovigilanzüberlegungen eine zumindest ganz wesentliche Triebkraft bei der Entstehung von Regularien im Arzneimittelbereich darstellen. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen gehäuft aufgetretenen schwer wiegenden Nebenwirkungen („Pharmaskandale“) und der Regularienentwicklung bzw. –änderung scheint indessen nicht zu bestehen. Allerdings trugen solche Vorkommnisse dazu bei, dass bereits geplante (Gesetzes-) Vorhaben letztlich in Gang kamen.

In Deutschland und international haben die Überlegungen zur Arzneimittelsicherheit in den letzten Jahren zunehmend Gewicht erhalten. Hinsichtlich der Sammlung und Umsetzung von Erkenntnissen ist jedoch noch Optimierungsarbeit zu leisten.

Viele Teilaspekte der behandelten Materie würden eine nähere Betrachtung verdienen. Dies muss aber ggf. weiteren Arbeiten auf diesem Gebiet vorbehalten bleiben.

12 Anhang:

1. Zeittafel Thalidomid (Quelle: Beate Kirk, Der Contergan-Fall)
2. Übersicht über Monoklonale Antikörper (Quelle: Wikipediaartikel, 10.07.2007)
3. Übersicht über Regularien im Bereich der Biotechnologie in Deutschland
4. Meldebogen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen von BfArM und PEI
5. Meldebogen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen der AMK
6. Symbol der Rote-Hand-Briefe (Deutschland)

Anlage 1, Zeittafel Thalidomid

29.1.1946	Die Fa. Chemie Grünenthal, Stolberg, wird in das Handelsregister eingetragen
März 1954	Erstmals Synthese von N-Pthalylglutaminsäureimid (Thalidomid)
16.12.1955	Thalidomid-Symposium
1955 - 1957	Vorklinische und klinische Erprobung Thalidomids
11.6.1956	Thalidomid wird in der Gesundheitsabteilung des nordrhein-westfälischen Innenministeriums angemeldet
10.7.1956	Die Gesundheitsabteilung des nordrhein-westfälischen Innenministeriums genehmigt die Herstellung thalidomidhaltiger Arzneimittel
November 1956	Die Fa. Grünenthal vertreibt im Raum Hamburg das Thalidomidpräparat Grippex zur Behandlung von Erkältungskrankheiten
1.10.1957	Die Fa. Grünenthal führt bundesweit Contergan und Contergan forte als Beruhigungs- und Schlafmittel in den Handel ein
3.10.1959	Der Neurologe Ralf Voss fragt bei der Fa. Grünenthal an, ob Thalidomid zu Nervenschädigungen führen kann
1959	Ein Gynäkologe weist einen Außendienstmitarbeiter der Fa. Grünenthal darauf hin, daß er die Mißbildungen seines Sohnes mit Thalidomid in Verbindung bringt
30.4.1960 - 1.5.1960	Neurologenkongreß in Düsseldorf. Voss berichtet über Nervenschädigungen durch Thalidomid
August 1960	Die Fa. Distillers, Lizenznehmer der Fa. Grünenthal in Großbritannien, nimmt einen Hinweis auf Nervenschädigungen durch Thalidomid in die Gebrauchsanweisung ihres rezeptpflichtigen Thalidomidpräparats Distaval auf
12.9.1960	Die US-amerikanische Lizenzfirma Richardson-Merrell beantragt bei der Food and Drug Administration die Zulassung für Thalidomid
Oktober 1960	Die kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln, weist die Arzneimittelkommission der Dt. Ärzteschaft, Göttingen, auf Nervenstörungen durch Contergan hin und bittet um eine Stellungnahme zu Contergan
November 1960	Schriftliche Anfrage eines Apothekers bei der Fa. Grünenthal, ob Thalidomideinnahme während der Schwangerschaft zu Kindesmißbildungen führen kann

- 20.3.1961 Unterredung zwischen der Geschäftsführerin der Arzneimittelkommission der Dt. Ärzteschaft, Göttingen, und einem Mitarbeiter der Fa. Grünenthal. Der Firmenangestellte versichert, daß das Stolberger Arzneimittelunternehmen die Rezeptpflicht für Thalidomid beantragen wird
- 30.3.1961 Der Düsseldorfer Neurologe Ralf Voss informiert die Gesundheitsabteilung im nordrhein-westfälischen Innenministerium, Düsseldorf, über das Auftreten von Nervenschäden infolge einer längeren Thalidomid-medikation
- 10.4.1961 Der Pharmaziereferent der Gesundheitsabteilung im nordrhein-westfälischen Innenministerium Hans Tombergs informiert die Fa. Grünenthal über die Vorwürfe des Neurologen Voss gegen Thalidomid und bittet um eine Stellungnahme
- 30.4.1961 - 1.5.1961 Internistenkongreß in Wiesbaden. Ärzte berichten über thalidomidbedingte Nervenschädigungen
- Mai 1961 Die Neurologen Horst Frenkel, Werner Scheid sowie Hans-Joachim Raffauf berichten in medizinischen Fachzeitschriften über das Auftreten von Nervenschädigungen nach längerfristiger Einnahme von Contergan und Contergan forte
- 11.5.1961 Bei einer Konferenz zwischen Mitarbeitern der FDA und Angestellten der Fa. Richardson-Merrell fragt Kelsey erstmals nach dem Einfluß von Thalidomid auf das ungeborene Kind
- 26.5.1961 Die Fa. Grünenthal beantragt bei der Gesundheitsabteilung im nordrhein-westfälischen Innenministerium, Düsseldorf, die Rezeptpflicht für Thalidomid
- 7.6.1961 Der Pharmaziereferent der Gesundheitsabteilung im nordrhein-westfälischen Innenministerium Hans Tombergs bittet das Bundesgesundheitsamt, Berlin, um ein Gutachten zu Thalidomid
- 23.6.1961 Die Arzneimittelkommission der Dt. Ärzteschaft beantragt beim nordrhein-westfälischen Innenministerium die Rezeptpflicht für Thalidomid
- 24.6.1961 Das Bundesgesundheitsamt empfiehlt in einem Gutachten zum Arzneistoff Thalidomid die Einführung der Rezeptpflicht
- 28.6.1961 Das Bundesgesundheitsamt schickt der Gesundheitsabteilung im Bundesinnenministerium eine Kopie des Gutachtens zu Thalidomid
- 30.6.1961 In der Gesundheitsabteilung des nordrhein-westfälischen Innenministeriums geht das Gutachten des Bundesgesundheitsamtes zu Thalidomid ein

Sommer 1961	Innerhalb der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung der Fa. Grünenthal wird erörtert, ob Thalidomid in den Organismus des Fötus übertritt
Juli 1961	Die Neurologen Ralf Voss und Josef Becker berichten in medizinischen Fachzeitschriften über thalidomidbedingte Polyneuritiden
1.8.1961	Das erste Arzneimittelgesetz der Bundesrepublik Deutschland tritt in Kraft
1.8.1961	Durch Landesverordnungen wird Thalidomid in Nordrhein-Westfalen, Hessen und Baden-Württemberg verschreibungspflichtig
16.8.1961	Die Zeitschrift „Der Spiegel“ veröffentlicht einen Bericht über Nervenschädigungen durch Thalidomid
September 1961	Der Bericht des Direktors der Städtischen Kinderklinik in Krefeld Hans-Rudolf Wiedemann über eine Zunahme von Gliedmaßenfehlbildungen bei Neugeborenen ist die erste Publikation über die Mißbildungswelle in der Bundesrepublik Deutschland
September 1961	Anfrage der Fa. Grünenthal bei einem Bonner Kinderarzt, ob dieser bereit ist, Untersuchungen zur Beeinflussung des Fötus durch Arzneimittel durchzuführen
26.9.1961	Die Food and Drug Administration verlangt für den Fall einer Zulassung von Thalidomid einen Hinweis in der Packungsbeilage, der vor einer Einnahme in der Schwangerschaft warnt, da keine diesbezüglichen Erfahrungen vorliegen
ca. Oktober 1961	Ein Lübecker Arzt informiert einen Außendienstmitarbeiter der Fa. Grünenthal, daß ein ihm bekanntes Elternpaar die Mißbildungen ihres Kindes mit der Einnahme von Contergan während der Schwangerschaft in Verbindung bringt
13.10.1961	Der Pharmakologe Fritz Kemper, Münster, berichtet einem Mitarbeiter der Fa. Grünenthal, daß Thalidomid bei Hähnchen zu Störungen des Knochenwachstums und zu Organveränderungen führt
14.11.1961	Die Juristin Elisabeth Schwarzhaupt wird im Bundestag als erste Gesundheitsministerin der Bundesrepublik Deutschland vereidigt
15.11.1961	Der Hamburger Kinderarzt und Dozent für Humangenetik Widukind Lenz unterrichtet den Forschungsleiter der Fa. Grünenthal Heinrich Mückter telefonisch, daß er Contergan verdächtigt, bei Einnahme während der Schwangerschaft zu Kindesmißbildungen zu führen
19.11.1961	Diskussionsbemerkung Lenz' auf der Rheinisch-Westfälischen Kinderärztetagung in Düsseldorf

- 20.11.1961 Besprechung zwischen Lenz und Mitarbeitern der Fa. Grünenthal bei der Hamburger Gesundheitsbehörde
- 20.11.1961 Die Hamburger Gesundheitsbehörde unterrichtet das nordrhein-westfälische Innenministerium über Lenz' Verdacht gegen Contergan
- 24.11.1961 Besprechung zwischen Beamten des nordrhein-westfälischen Innenministeriums und Mitarbeitern der Fa. Grünenthal. Lenz nimmt an dieser Unterredung teil
- 25.11.1961 Das nordrhein-westfälische Innenministerium unterrichtet die Gesundheitsbehörden der Bundesländer, das Bundesgesundheitsamt, das Bundesinnenministerium sowie die Ärzte-, Zahnärzte- und Apothekerkammern über den Verdacht gegen Thalidomid
- 25.11.1961 Der Forschungsleiter der Fa. Grünenthal Heinrich Mückter teilt auf einer firmeninternen Konferenz mit, daß die britische Lizenzfirma Distillers ihn über einen mit dem Lenz'schen Verdacht gleichlautenden Hinweis eines Arztes aus dem Verkaufsbereich des brischen Arzneimittelunternehmens unterrichtet hat
- 26.11.1961 Die Zeitung „Welt am Sonntag“ veröffentlicht einen Artikel „Mißgeburten durch Tabletten? Alarmierender Verdacht eines Arztes gegen ein weitverbreitetes Medikament“ über den Verdacht gegen Contergan
- 27.11.1961 Die Fa. Grünenthal nimmt ihre Thalidomidpräparate aus dem Handel
- 27.11.1961 Die Fa. Kali Chemie, Hannover, nimmt ihre rezeptpflichtigen thalidomidhaltigen Hustenpräparate Peracon Expectorans Dragees sowie Peracon Expectorans liquidum aus dem Handel
- 30.11.1961 Konferenz einer vom nordrhein-westfälischen Innenministerium einberufenen Sachverständigenkommission. Als Resultat ihrer Zusammenkunft erklären es die Sachverständigen für wahrscheinlich, daß Thalidomid Mißbildungen hervorruft
- 30.11.1961 Die Fa. Richardson-Merrell teilt der amerikanischen Gesundheitsbehörde mit, daß in der Bundesrepublik Deutschland sämtliche Thalidomidpräparate aus dem Handel genommen wurden
- Dezember 1961 Die britische Fachzeitschrift „The Lancet“ veröffentlicht einen Leserbrief des australischen Gynäkologen William Griffith McBride. Weltweit erste Publikation über die Teratogenität Thalidomids
- 1.12.1961 Ein Patient, der seine Nervenschäden auf eine Langzeitmedikation mit Contergan zurückführt, stellt bei der Staatsanwaltschaft Hannover Strafanzeige gegen die Fa. Grünenthal
- 12.12.1961 Die schwedische Lizenzfirma Astra nimmt ihre Thalidomidpräparate aus dem Handel

18.12.1961	Die Aachener Staatsanwaltschaft setzt ein Ermittlungsverfahren gegen die Fa. Grünenthal in Gang
März 1962	Erstmals werden im Tierversuch an Kaninchen Mißbildungen durch Thalidomid hervorgerufen
8.3.1962	In den USA zieht die Fa. Richardson-Merrell den Zulassungsantrag für Thalidomid zurück
Sommer 1962	In den USA untersucht die Food and Drug Administration, ob jeder Arzt, der im Rahmen der Zulassungsbestrebungen an der klinischen Erprobung von Thalidomid beteiligt war, die erhaltenen thalidomidhaltigen Tabletten vernichtet oder an die Fa. Richardson-Merrell zurückgegeben hat
4.7.1962	Erstmals suchen Mitarbeiter der Aachener Staatsanwaltschaft die Fa. Grünenthal, Stolberg, auf
August 1962	Errichtung der „Sonderkommission Contergan“ des Landeskriminalamtes Nordrhein-Westfalen
7.8.1962	US-Präsident John F. Kennedy verleiht der FDA-Angestellten Kelsey wegen der Nichtzulassung von Thalidomid für den Vertrieb in den USA einen Zivilorden (The President's Award for Distinguished Federal Civilian Service)
Januar 1963	In Japan wird die Rücknahme thalidomidhaltiger Arzneimittel aus dem Handel abgeschlossen
23.6.1964	In der Bundesrepublik Deutschland tritt eine Arzneimittelgesetz-Novelle in Kraft
15.12.1965	In Södertälje, Schweden, beginnt ein als Musterprozeß angesehenes Zivilverfahren gegen die Fa. Astra, die schwedische Lizenzfirma der Fa. Grünenthal
13.3.1967	Die Aachener Staatsanwaltschaft erhebt Anklage gegen den geschäftsführenden Gesellschafter sowie acht leitende Mitarbeiter der Fa. Grünenthal
27.5.1968	In Alsdorf bei Aachen wird die Hauptverhandlung im Contergan-Strafverfahren eröffnet
4.10.1969	In Schweden wird ein Vergleich zwischen der Fa. Astra und der Elternvereinigung thalidomidgeschädigter Kinder vertraglich vereinbart
26.1.1970	Die Fa. Grünenthal gibt bekannt, daß sie bereit ist, 100 Millionen DM zur Verfügung zu stellen, wenn damit alle weiteren Forderungen an das Arzneimittelunternehmen und die Angeklagten ausgeschlossen werden

10.4.1970	In der Bundesrepublik Deutschland wird ein Vergleich zwischen der Fa. Grünenthal und Vertretern thalidomidgeschädigter Kinder vertraglich vereinbart
18.12.1970	Einstellung des Contergan-Strafverfahrens aufgrund § 153 Absatz 3 der Strafprozeßordnung
31.10.1972	Das Gesetz über die Errichtung einer Stiftung „Hilfswerk für behinderte Kinder“ tritt in Kraft
24.8.1976	Das „Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts“ wird im Bundesgesetzblatt verkündet
1.1.1978	Das Arzneimittelgesetz von 1976 tritt in Kraft
Juni 1993	Ein britisches Fernseheteam berichtet, daß in Brasilien infolge der Anwendung von Thalidomidpräparaten zur Behandlung der Leprareaktion (Erythema nodosum leprosum) erneut thalidomidgeschädigte Kinder geboren wurden, da die Mütter in Unkenntnis der Teratogenität dieser Arzneimittel Thalidomidpräparate in der Frühschwangerschaft eingenommen hatten
23.12.1996	Das US-amerikanische Arzneimittelunternehmen Celgene beantragt die Zulassung von Thalidomid zur Behandlung der Leprareaktion und der Kachexie
5.9.1997	Das „Dermatologic and Dental Drugs Advisory Committee“ der Food and Drug Administration empfiehlt der amerikanischen Gesundheitsbehörde die Zulassung von Thalidomid zur Behandlung des Erythema nodosum leprosum
19.9.1997	Die Food and Drug Administration signalisiert der Fa. Celgene in einem sogenannten „approvable letter“ die prinzipielle Bereitschaft, Thalidomid für das Indikationsgebiet der Leprareaktion zuzulassen, sofern die Fa. Celgene ein Präventionskonzept vorlegt, welches sicherstellt, daß in den USA keine thalidomidgeschädigten Kinder geboren werden
Juli 1998	Die Food and Drug Administration läßt Thalidomid für das Indikationsgebiet der Leprareaktion zu

Anlage 2, *Zugelassene oder in klinischer Erprobung befindliche therapeutische monoklonale Antikörper*

Name	Präparat	Typ	Zielstruktur	Anwendungsgebiet
<u>Hämatologie, Onkologie</u>				
Alemtuzumab	MabCampath®	humanisiert	CD52-Antigen auf Lymphozyten	Chronische lymphatische Leukämie , T-Zell-Lymphome ² , akute lymphatische Leukämie ²
Apolizumab ^{1,2}	Remitogen®	humanisiert	HLA-DR-Antigen auf B-Lymphozyten	Solide Tumoren, akute lymphatische Leukämie , chronische lymphatische Leukämie , Non-Hodgkin-Lymphome
Bevacizumab	Avastin®	humanisiert	VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	Darmkrebs , Brustkrebs , nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom ²
Cetuximab	Erbix®	chimär	EGF-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)	Darmkrebs , Kopf- und Halstumoren ¹
Ecuzumab ¹	Soliris®	humanisiert	C5 Komplement-Faktor	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
Epratuzumab ^{1,2}	LymphoCide®	humanisiert	CD22-Antigen	Non-Hodgkin-Lymphome , Autoimmunerkrankungen , akute lymphatische Leukämie
Gemtuzumab ¹	Mylotarg®	humanisiert, Calicheamicin-beladen	CD33-Antigen	Akute myeloische Leukämie
Ibritumomab	Zevalin®	murin, ⁹⁰ Y-markiert	CD20-Antigen auf B-Lymphozyten	Non-Hodgkin-Lymphome (Radioimmuntherapie)
Oregovomab ^{1,2}	OvaRex®	murin	CA125	Ovarialkarzinom
Panitumumab ¹	Vectibix®	human	EGF-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)	EGF-Rezeptor exprimierende Tumoren, insb. metastasiertes kolorektales Karzinom
Pertuzumab ²	Omnitarg®	humanisiert	Heterodimer Antikörper gegen den EGF-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor) und den HER2/neu-Rezeptor	Klinische Studien u.a. beim Ovarialkarzinom , Mammakarzinom , Bronchialkarzinom und Prostatakarzinom
Rituximab	MabThera®	chimär	CD20-Antigen auf B-Lymphozyten	Non-Hodgkin-Lymphome
Tositumomab ¹	Bexxar®	murin, ¹³¹ I-	CD20-Antigen auf B-Lymphozyten	Non-Hodgkin-Lymphome

		markiert		(Radioimmuntherapie)
Trastuzumab	Herceptin®	humanisiert	HER2/neu-Rezeptor	Brustkrebs
Autoimmunerkrankungen, Transplantatabstoßung				
Adalimumab	Humira®	human	TNF-α (Tumor Necrosis Factor α)	Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew, Morbus Crohn,
Basiliximab	Simulect®	chimär	CD25-Antigen (Interleukin-2-Rezeptor)	Prophylaxe der akuten Abstoßungsreaktion bei Nierentransplantation
Daclizumab	Zenapax®	humanisiert	CD25-Antigen (Interleukin-2-Rezeptor)	Prophylaxe der akuten Abstoßungsreaktion bei Nierentransplantation
Epratuzumab ^{1,2}	LymphoCide®	humanisiert	CD22-Antigen	Autoimmunerkrankungen, Non-Hodgkin-Lymphome,
Infliximab	Remicade®	chimär	TNF-α (Tumor Necrosis Factor α)	Morbus Crohn, Rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa
Muromonab	Orthoclone OKT3®	murin	CD3-Antigen auf T-Lymphozyten	Behandlung der akuten Abstoßungsreaktion bei Nieren-, Herz- und Lebertransplantationen
Natalizumab ³	Tysabri®	humanisiert	CD49d (α4-Integrin)	Multiple Sklerose
Tocilizumab ^{1,2}	Actemra®	humanisiert	Interleukin 6	Rheumatoide Arthritis
Kardiovaskuläre Erkrankungen				
Abciximab	ReoPro®	chimär, Fab ₂ -Fragment	GPIIb/IIIa auf Thrombozyten	Verhinderung eines Gefäßverschlusses nach PTCA
Infektionskrankheiten				
Palivizumab	Synagis®	humanisiert	Bestandteil des Respiratory Syncytial Virus (RSV)	Prophylaxe der RSV-Pneumonie bei Frühgeborenen
Augenheilkunde				
Ranibizumab	Lucentis®	humanisiert, Fab-Fragment	VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor A)	Feuchte Makuladegeneration
Dermatologie				
Efalizumab	Raptiva®	humanisiert	CD11a-Antigen	Psoriasis

Infliximab	Remicade®	chimär	TNF-α (Tumor Necrosis Factor α)	Psoriasis
Allergische Erkrankungen				
Omalizumab	Xolair®	humanisiert	IgE (F _c -Teil)	Schweres Asthma bronchiale
Zahnheilkunde				
CaroRx® ^{1,2}	CaroRx®	rekombinant in Pflanzen hergestellt ("plantibody")	spezifische Bindung an Streptococcus mutans (Leitkeim der Zahnkaries)	als Mundspülung gegen Zahnkaries ; Beseitigung von <i>S. mutans</i> aus der Mundflora (www.planetbiotechnology.com)
Osteologie				
Denosumab (früher AMG 162) ^{1,2,[1]}	–	human	RANK Ligand (Rezeptoraktivator des NFκB Liganden, RANKL)	Osteoporose (Alternative zur Behandlung mit Bisphosphonat und Hormonen; inhibiert die Knochenresorption und erhöht die Mineraldichte im Knochen)

¹in Deutschland bisher nicht zugelassen (Stand 4/2007)

²in klinischer Prüfung

³Trotz möglicher seltener schwerer Nebenwirkungen von der [FDA](#) unter strengen Voraussetzungen wieder in den USA zugelassen, europäische Zulassung seit 6/2006.

Zur *in-vivo*-Diagnostik zugelassene monoklonale Antikörper

Name	Präparat	Typ	Zielstruktur	Anwendungsgebiet
Sulesomab	LeukoScan®	murin, ^{99m} Tc-markiert	IMMU-MN3 Fab'-SH Fragment gegen Granulozyten	Osteomyelitis

In präklinischer Prüfung oder Phase I/II-Studien befindliche therapeutische monoklonale Antikörper

Name	Präparat	Typ	Zielstruktur	Anwendungsgebiet
Cantuzumab	–	humanisiert, Mersantin-konjugiert	CanAg (MUC1), Antikörper konjugiert mit Mersantin (Toxin)	Darmkrebs , Magenkarzinom , Pankreaskarzinom , NSCLC
Labetuzumab	–	humanisiert	CEA (Carcinoembryonales Antigen)	Darmkrebs , Pankreaskarzinom , Ovarialkarzinom
Lumiliximab	–	humanisiert	CD23	Chronische lymphatische Leukämie , Asthma bronchiale
Mepolizumab	–	humanisiert	IL-5 (Interleukin-5)	Hypereosinophilie-Syndrom
Nimotuzumab	TheraCim®	humanisiert	EGF-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)	–
Mapatumumab	–	human	–	Darmkrebs
Matuzumab	EMD72000	humanisiert	EGF-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)	Magenkrebs , Darmkrebs , NSCLC
Pertuzumab	Omnitarg®	humanisiert	HER2/neu	Brustkrebs , Prostatakarzinom , Ovarialkarzinom , NSCLC
R1450	–	human	Amyloid-β	Alzheimer
1D09C3	–	human	MHC-II	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Zurückgezogene oder aufgegebenen therapeutische monoklonale Antikörper

Name	Präparat	Typ	Zielstruktur	Geplante Anwendungsgebiete	Komplikationen und Kommentar
TGN1412	–	humanisiert	CD28	Leukämie und Autoimmunerkrankungen (wie Multiple Sklerose und Rheuma)	Zytokinsturm . In der öffentlichen Kritik standen Mängel in der Versuchsplanung und -durchführung, z.B. dass das Präparat an 6 Probanden gleichzeitig abgegeben wurde und die möglichen Nebenwirkungen offensichtlich unterschätzt wurden.

Anlage 3, Übersicht über Regularien im Bereich der Biotechnologie in Deutschland

(Quelle: Bundesministerium für Bildung und Forschung,
<http://www.biotechnologie.de/bio/generator/Navigation/Deutsch/Recht-und-Patente/gesetze.html>, 12.07.2007)

Die aufgelisteten Dokumente sind über die Quelle online verfügbar.

Bundesgesetze und Bundesverordnungen

- **Gentechnikgesetz (GenTG)**
In der Fassung der Bekanntmachung vom 16. Dezember 1993. Zuletzt geändert durch Art. 1, 3. Änderungsgesetz vom 17.03.2006, BGBl. I S. 534.
- **Gentechnik-Sicherheitsverordnung (GenTS)**
In der Fassung vom 14. März 1995, BGBl. I S. 297, zuletzt geändert durch Art. 13 der Verordnung vom 23.12.2004, BGBl. I S. 3758.
- **Gentechnik-Verfahrensverordnung (GenTVfV)**
Verordnung über Antrags- und Anmeldeunterlagen und über Genehmigungs- und Anmeldeverfahren nach dem Gentechnikgesetz.
In der Fassung der Bekanntmachung vom 4. November 1996. Zuletzt geändert durch Art. 1 der Verordnung zur Änderung gentechnikrechtlicher Vorschriften vom 23.03.2006 (BGBl. I S. 565)
- **Gentechnik-Aufzeichnungsverordnung (GenTAufzV)**
Verordnung über Aufzeichnungen bei gentechnischen Arbeiten zu Forschungszwecken oder zu gewerblichen Zwecken und bei Freisetzungen.
In der Fassung vom 04. November 1996, BGBl. I S. 1644, geändert durch Art. 5 des Gesetzes vom 16.08.2002, BGBl. I S. 3220.
- **Gentechnik-Anhörungsverordnung (GenTGAnhV)**
Verordnung über Anhörungsverfahren nach dem Gentechnikgesetz. In der Fassung vom 04. November 1996, BGBl. I S. 1649
- **Gentechnik-Beteiligungsverordnung (GenTBetV)**
In der Fassung vom 17. Mai 1995, BGBl. I S. 733. Zuletzt geändert durch Art. 2 der Verordnung zur Änderung gentechnikrechtlicher Vorschriften vom 23.03.2006, BGBl. I S. 65.
- **Gentechnik-Notfallverordnung (GenTNotfV)** Verordnung über die Erstellung von außerbetrieblichen Notfallplänen und über Informations-, Melde- und Unterrichtungspflichten.
In der Fassung vom 10. Oktober 1997, BGBl. I S. 2882, zuletzt geändert durch Art. 1 § 5 des Gesetzes zur Anpassung von Zuständigkeiten im Gentechnikrecht vom 22.03.2004, BGBl. I 2004, S. 454.
- **Bundeskostenverordnung zum Gentechnikgesetz (BGenTGKostV)** In der Fassung vom 9. Oktober 1991, BGBl. I S. 1972, zuletzt geändert durch Art. 1 § 4 des Gesetzes zur Anpassung von Zuständigkeiten im Gentechnikrecht vom 22.03.2004, BGBl. I 2004, S. 454

- **Stammzellgesetz (StZG)** Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen .
In der Fassung vom 28. Juni 2002, BGBl. I S. 2277, zuletzt geändert durch Art. 21 der Verordnung vom 25.11.2003 BGBl. I 2003, S. 2304.
- **ZES-Verordnung** Verordnung über die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung über die zuständige Behörde nach dem Stammzellgesetz.
In der Fassung vom 18. Juli 2002, BGBl. I S. 2663, zuletzt geändert durch Art. 261 der Verordnung vom 25.11.2003 BGBl. I 2003, S. 2304.
- **Embryonenschutzgesetz (EschG)**
Gesetz zum Schutz von Embryonen.
In der Fassung vom 13. Dezember 1990, BGBl. I 1990 S. 2746; zuletzt geändert durch Art. 22 des Gesetzes vom 23.10.2001, BGBl. I S. 2702.
- **Arzneimittelgesetz (AMG)** Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln.
In der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394)
- **Arzneimittel-TSE-Verordnung** Verordnung zum Verbot der Verwendung bestimmter Stoffe zur Vermeidung des Risikos der Übertragung transmissibler spongiformer Enzephalopathien durch Arzneimittel.
In der Fassung vom 9. Mai 2001, BGBl. I S. 856. Vom Abdruck der Verordnung (EG) Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2001 mit Vorschriften zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien, ABI. L 147 vom 31.5.2001, S. 1, wurde abgesehen.
- **Aflatoxinverbotsverordnung** Verordnung über das Verbot der Verwendung von mit Aflatoxinen kontaminierten Stoffen bei der Herstellung von Arzneimitteln.
In der Fassung vom 19. Juli 2000, BGBl. I S. 1081. Amtlicher Hinweis des Normgebers auf EG-Recht: Beachtung der EG Richtlinie 98/34/EG.
- **Heilmittelwerbegesetz (HWG)** Gesetz über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens.
Umsetzung der Richtlinie 55/97/EG und der Richtlinie 28/92/EWG. In der Fassung der Bekanntmachung 19. Oktober 1994. Zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung vom 26.04 2006, BGBl. I S. 984.
- **Transfusionsgesetz (TFG)** Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens.
In der Fassung vom 01. Juli 1998, BGBl. I S. 1752, zuletzt geändert durch Art. 1 des Gesetzes vom 10.02.2005, BGBl. I 2005, S. 234.
- **Transfusionsgesetz- Meldeverordnung (TFGMV)** Verordnung über das Meldewesen nach §§ 21 und 22 des Transfusionsgesetzes.
In der Fassung vom 13. Dezember 2001, BGBl. I S. 3737, zuletzt geändert durch Art. 6a des Gesetzes vom 10.02.2005, BGBl. I 2005, S. 234.

- **Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV)** In der Fassung vom 08. März 1985, BGBl. I S. 546, zuletzt geändert durch Art. 3 des Gesetzes vom 10.02.2005, BGBl. I 2005, S. 234.
- **Medizinproduktegesetz (MPG)**
In der Fassung vom 07. August 2002, BGBl. I S. 3146, zuletzt geändert durch Art. 109 der Verordnung vom 25.11.2003, BGBl. I 2003, S. 2304. Dieses Gesetz dient der Umsetzung 1.) der Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte (ABl. EG Nr. L 189 S. 17), zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/68/EWG (ABl. EG Nr. L 220 S.1), 2.) der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. EG Nr. L 169 S.1), zuletzt geändert durch die Richtlinie 2001/104/EG (ABl. EG Nr. L 6 S. 50) und 3.) der Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (ABl. EG Nr. L 331 S. 1).
- **Medizinprodukte-Verordnung (MPV)** In der Fassung vom 20. Dezember 2001, BGBl. I S. 3854, zuletzt geändert durch Art. 1 der Verordnung vom 13.02.2004, BGBl. I, S. 216. Diese Verordnung dient der Umsetzung der Richtlinie 2002/32/EG der Kommission vom 23. April 2003 mit genauen Spezifikationen bezüglich der in der Richtlinie 93/42/EWG des Rates festgelegten Anforderungen an unter Verwendung von Gewebe tierischen Ursprungs hergestellten Medizinprodukte (ABl. EU Nr. L 105 S.18)
- **Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetrV)** In der Fassung vom 21. August 2002, BGBl. I S. 3396, zuletzt geändert durch Art. 288 der Verordnung vom 25.11.2003, BGBl. I, S. 2304. Die Verpflichtungen aus der Richtlinie 83/189/EWG des Rates vom 28. März 1983 über ein Informationsverfahren auf dem Gebiet der Normen, Beachtung der Richtlinie 98/34/EG und technischen Vorschriften (ABl. EG Nr. L 109 S. 8), zuletzt geändert durch die Richtlinie 94/10/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. März 1994 (ABl. EG Nr. L 100 S. 30) sind beachtet worden.
- **Medizinprodukte-Vertriebsverordnung (MPVertrV)** In der Fassung vom 17. Dezember 1997, BGBl. I S. 3148, zuletzt geändert durch Art. 278 der Verordnung vom 25.11.2003, BGBl. I, S. 2304. Die Verpflichtungen aus der Richtlinie 83/189/EWG des Rates vom 28. März 1983 über ein Informationsverfahren auf dem Gebiet der Normen und technischen Vorschriften (ABl. EG Nr. L 109 S. 8), zuletzt geändert durch die Richtlinie 94/10/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. März 1994 (ABl. EG Nr. L 100 S. 30) sind beachtet worden.
- **Medizinprodukte-Verschreibungsverordnung (MPVerschrV)** In der Fassung vom 21. August 2002, BGBl. I S. 3393, zuletzt geändert Verordnung zur Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel und zur Änderung der Verordnung über die Verschreibungspflicht von Medizinprodukten vom 23.06.2005, BGBl. I S. 1798. Die Verpflichtung aus der Richtlinie 98/34/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Juni 1998 über ein Informationsverfahren auf dem Gebiet der Normen und technischen Vorschriften für die Dienste der Informationsgesellschaft (ABl. EG Nr. L 204 S. 37), geändert durch die Richtlinie 98/48/EG des Europäischen

Parlaments und des Rates vom 20. Juli 1998 (ABI. EG Nr. L 217 S. 18), sind beachtet worden.

- **Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV)**
Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten.
In der Fassung vom 24. Juni 2002, BGBl. I S. 2131, zuletzt geändert durch Art. 279 der Verordnung vom 25.11.2003, BGBl. I, S. 2304.
- **Medizinprodukte-Bundeskostenverordnung (BKostV-MPG)**
Bundeskostenverordnung zum Medizinproduktegesetz und den zur Durchführung dieses Gesetzes erlassenen Rechtsverordnungen.
In der Fassung vom 27. März 2002, BGBl. I S. 1228.
- **Vorläufiges Tabakgesetz** Neugefasst durch Bekanntmachung vom 09.09.1997 I S. 2296, zuletzt geändert durch Art. 3a Gesetz vom 13.04.2006 I S. 855.
- **Infektionsschutzgesetz (IfSG)**
In der Fassung vom 20. Juli 2000. Zuletzt geändert durch Art. 5 des Gesetzes zur Änderung von Vorschriften des Sozialen Entschädigungsrechts und des Gesetzes über einen Ausgleich für Dienstbeschädigungen im Beitrittsgebiet vom 19.06.2006 BGBl. I S. 1305.
- **Tierseuchengesetz (TierseuchG)** In der Fassung der Bekanntmachung vom 22. Juni 2004. Zuletzt geändert durch Artikel 16a des Gesetzes zur Bereinigung des Bundesrechts im Zuständigkeitsbereich des BMELV vom 13.04.2006, BGBl. I S. 855.
- **Tierseuchenerregerverordnung (TierSeuchErV)**
Verordnung über das Arbeiten mit Tierseuchenerregern.
In der Fassung vom 25. November 1985, BGBl. I S. 2123, zuletzt geändert durch Verordnung vom 2.11.1992, BGBl. I S. 1845.
- **BSE-Untersuchungsverordnung (BSEUntersV)** Verordnung zur fleischhygienerechtlichen Untersuchung von geschlachteten Rindern auf BSE
In der Fassung vom 18. September 2002. Zuletzt geändert durch Art. 1 der Verordnung zur Änderung fleischhygienerechtlicher Vorschriften und zur Änderung der Viehverkehrsverordnung vom 20.06.2006 (BGBl. I S. 1333).
Vom Abdruck der Verordnung (EG) Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2001, mit Vorschriften zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien wurde abgesehen.
- **Strahlenschutzvorsorgegesetz (StrVG)** Gesetz zum vorsorgenden Schutz der Bevölkerung vor Strahlenbelastung.
In der Fassung vom 19. Dezember 1986, BGBl. I S. 2610, zuletzt geändert durch Art. 43 der Verordnung vom 25.11.2003, BGBl. I 2003, S. 2304.
- **Chemikaliengesetz (ChemG)** Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen
In der Fassung der Bekanntmachung vom 20. Juni 2002 (BGBl. I S. 2090), zuletzt geändert durch Artikel 12 des Gesetzes vom 22.08.2006, BGBl. I S. 1970.

- **Biostoffverordnung (BioStoffV)** Verordnung zur Umsetzung von EG-Richtlinien über den Schutz der Beschäftigten gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe.
In der Fassung vom 27. Januar 1999, BGBl. I S. 50, zuletzt geändert durch Art. 8 der Verordnung vom 23.12.2004, BGBl. I S. 3758. Diese Verordnung dient in Verbindung mit dem Arbeitsschutzgesetz der Umsetzung der EG-Richtlinie 90/679/EWG des Rates vom 26. November 1990 über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit (7. Einzelrichtlinie im Sinne von Artikel 16 Abs. 1 der Richtlinie 89/391/EWG) (ABl. EG Nr. L 374 S. 1), geändert durch die Richtlinie 93/88/EWG des Rates vom 12. Oktober 1993 (ABl. EG Nr. L 268 S. 71), angepasst durch die Richtlinien der Kommission 95/30/EG vom 30. Juni 1995 (ABl. EG Nr. L 155 S. 41), 97/59/EG vom 7. Oktober 1997 (ABl. EG Nr. L 282 S. 33) und 97/65/EG vom 26. November 1997 (ABl. EG Nr. L 335 S. 17).
- **Produkthaftungsgesetz (ProdHaftG)** In der Fassung vom 15. Dezember 1989, BGBl. I S. 2198; zuletzt geändert durch Art. 9 des Gesetzes vom 19.07.2002, BGBl. I S. 2674. Arbeitnehmererfindungsgesetz (ArbnErfG)
In der Fassung vom 25. Juli 1957, BGBl. I S. 756, zuletzt geändert durch Art. 1 des Gesetzes vom 18.01.2002, BGBl. I S. 414.
- **Sozialgesetzbuch V (SGB V) (auszugsweise)** In der Fassung vom 20. Dezember 1988. Zuletzt geändert durch Art. 10 HaushaltsbegleitG 2006 vom 29. 6. 2006 (BGBl. I S. 1402)

EU-Richtlinien, Entscheidungen und Verordnungen

- **Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte**
- **Richtlinie 2000/70/EG** des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. November 2000 zur Änderung der Richtlinie 93/42/EWG des Rates hinsichtlich Medizinprodukten, die stabile Derivate aus menschlichem Blut oder Blutplasma enthalten
- **Richtlinie 98/79/EG** des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostik
- **Entscheidung 2002/364/EWG** Entscheidung der Kommission vom 07. Mai 2002 über Gemeinsame Technische Spezifikationen für In-vitro-Diagnostika (Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K(2002) 1344)
- **Biotechnologierichtlinie 98/44/EG** Richtlinie 98/44/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 06. Juli 1998 über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen
- **Freisetzungsrictlinie 2001/18/EG** Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates
- **Entscheidung des Rates 2002/811/EG** Entscheidung des Rates vom 3. Oktober 2002 über Leitlinien zur Ergänzung des Anhangs VII der Richtlinie

2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates

- **Systemrichtlinie 98/81/EG**
Richtlinie 98/81/EG des Rates vom 26. Oktober 1998 zur Änderung der Richtlinie 90/219/EWG über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen
- **Richtlinie 2001/83/EG** Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel
- **Richtlinie 2003/63/EG** Richtlinie 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel
- **Richtlinie 2004/27/EG** Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments vom 31. März 2004 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel
- **Novel-Food-Verordnung** Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 1997 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten
- **GVO-Verordnung** Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2003 über genetisch veränderte Lebensmittel und Futtermittel
- **GVO-Kennzeichnungsverordnung** Verordnung (EG) Nr. 1830/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2003 über die Rückverfolgbarkeit und Kennzeichnung von genetisch veränderten Organismen und über die Rückverfolgbarkeit von aus genetisch veränderten Organismen hergestellten Lebensmitteln und Futtermitteln sowie zur Änderung der Richtlinie 2001/18/EG

Anlage 4, Meldebögen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Deutschland

Anlage 4a, Meldebogen des BfArM

(Quelle:

[http://www.bfarm.de/clin_029/nn_424312/DE/Pharmakovigilanz/pharmakovig-
inhalt.html](http://www.bfarm.de/clin_029/nn_424312/DE/Pharmakovigilanz/pharmakovig-
inhalt.html), 09.06.2008)

BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN (auch Verdachtsfälle)
 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Tel.: 0228/207-30, FAX: 0228/207-5207

BfArM

Firmen Code Nr.	Pat. Init.	Geburtsdatum	Geschlecht	Größe	Gewicht	Schwangerschafts- woche:
	N-name <input type="checkbox"/> V-name <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Beobachtete unerwünschte Wirkungen aufgetreten am Dauer

Arzneimittel / Darreichungsform	Tages- dosis	Appli- kation	gegeben von / bis	wegen (Indikation)
1. Chrg.-Nr:				
2. Chrg.-Nr:				
3. Chrg.-Nr:				
4. Chrg.-Nr:				

Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. 1 2 3 4

dieses früher gegeben ja nein vertragen ja nein

ggf. Reexposition neg. pos.

Grunderkrankung: Begleiterkrankungen:

Anamn. Besonderheiten: Nikotin Alkohol Kontrazeptiva Schrittmacher
 Implantate Strahlentherapie physikal. Therapie Diät Allergien*
 Stoffwechselfdefekte Arzneimittelabusus* Sonstige:
 weitere Erläuterungen

Veränderung von Laborparametern in Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung: (ggf. Befund beifügen)

Verlauf der Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkung: lebensbedrohend ja nein

Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung:
 wiederhergestellt bleibender Schaden noch nicht wiederhergestellt unbekannt
 Exitus Sektion ja nein (ggf. Befund beifügen)

Beurteilung des Kausalzusammenhanges: gesichert wahrscheinlich möglich
 unwahrscheinlich un beurteilt nicht zu beurteilen

Weitere Bemerkungen:
 (ggf. Anlage verwenden)

Wer wurde informiert: BfArM Hersteller Arznm.-Komm.-Ärzte Sonstige:

Name des Arztes: Hersteller: Datum:

Fachrichtung:

PLZ:

Klinik: ja nein (ggf. Stempel) Unterschrift:

**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**
Kurt Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
FAX: 0228/207-5207

**Hinweise zum Ausfüllen des Berichtsbogens
über unerwünschte Arzneimittelwirkungen
nach § 62 des Arzneimittelgesetzes**

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bittet Sie, Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf dem vorliegenden Berichtsbogen BfArM 643 zu erstatten, damit eine rasche Auswertung und EDV-mäßige Bearbeitung gewährleistet ist.

Je vollständiger der Berichtsbogen ausgefüllt wird, um so sicherer wird die Auswertung und Abschätzung eines Arzneimittelrisikos sein können. Unvollständige Daten sollten jedoch kein Hinderungsgrund für eine Meldung sein. Um auch bisher unbekannte Arzneimittelrisiken erfassen zu können, ist es notwendig, auch in Verdachtsfällen und beim Auftreten unerwünschter Wirkungen, die bisher nicht mit den verabreichten Arzneimitteln in Verbindung gebracht wurden, einen Berichtsbogen auszufüllen.

Dem Berichtsbogen können alle Ihnen zu dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung, insbesondere über die Symptomatik und den Verlauf zur Verfügung stehende Unterlagen (z.B. Untersuchungsbefunde, Labordaten, Sektionsprotokolle) in Kopie beigelegt werden.

Füllen Sie die Angaben zur Person des Patienten bitte so vollständig wie möglich aus, da hierdurch doppelt gemeldete unerwünschte Wirkungen erkannt werden können. Geben Sie die Initialen des Patienten bitte in der Reihenfolge Name - Vorname an.

Die Daten zu den verabreichten Arzneimitteln sollten so genau wie möglich, d.h. unter Berücksichtigung der vollständigen Bezeichnung (z.B. retard, forte), der Darreichungsform, der Stärke, der Dosierung und der Art der Anwendung (z.B. p.o., i.v., i.m.) angegeben werden. Das Arzneimittel, das vermutlich die unerwünschte Wirkung ausgelöst hat, sollte entsprechend gekennzeichnet werden.

Alle auf dem Berichtsbogen angegebenen patienten- und arztbezogenen Daten werden den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes entsprechend vertraulich behandelt.

Weitere Vordrucke des Berichtsbogens sind beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn erhältlich.

BfArM 643 / I (10.99)

Anlage 4b, Meldebögen des PEI

Es existieren die folgenden Meldebögen des PEI:

- Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (auch Verdachtsfälle)
- Verdacht einer Transfusionsreaktion
- Verdacht einer Infektionsübertragung nach Anwendung von Blutkomponenten
- Verdacht einer Impfkomplication nach Infektionsschutzgesetz
(namentliche Meldung an das Bundesgesundheitsministerium)

(Quelle: http://www.pei.de/cIn_115/nn_158140/DE/infos/fachkreise/meldeformulare-fach/meldeformulare-fach-node.html?__nnn=true)

Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplicationen (letzter Bogen) sind - abweichend vom üblichen Meldeweg an die zuständige Bundesoberbehörde - direkt an das Bundesgesundheitsministerium zu melden.



Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (auch Verdachtsfälle)
an das Paul-Ehrlich-Institut, Referat Arzneimittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen



Tel: (06103) 77-1011

Dieses Feld bitte nicht ausfüllen

Fax: (06103) 77-1263

Code-Nr.	Pat. Nachn.	Init. Vorz.	Geburtsdatum Tag Mon Jahr	Geschlecht m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Tätigkeit	ethn. Zugeh.	Schwangerschaftsmonat
----------	-------------	-------------	----------------------------------	---	------------	--------------	-----------	--------------	-----------------------

Beobachtete unerwünschte Wirkungen aufgetreten am: _____ Dauer: _____

Arzneimittel/Darreichungsform	Tagesdosis	Applikation	von gegeben	bis	wegen
1. _____ Chargen-Nr.: _____					
2. _____ Chargen-Nr.: _____					
3. _____ Chargen-Nr.: _____					
4. _____ Chargen-Nr.: _____					

Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. 1 2 3 4

dieses früher gegeben ja nein

vertragen ja nein

ggf. Reexposition ja nein

Grunderkrankung: _____ **Begleiterkrankungen:** _____

Anamn. Besonderheiten: Nikotin Alkohol Kontrazeptiva Schrittmacher Implantate Strahlentherapie
 physikal. Therapie Diät Allergien ° Stoffwechseldefekte ° Arzneimittelabusus ° Sonstige: _____
 ° weitere Erläuterungen: _____

Veränderung von Laborparametern im Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung: *)

Verlauf und Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkung: lebensbedrohend ja nein Hospitalisierung? *) ja nein

Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung:
 wiederhergestellt bleibender Schaden/Folgeschaden noch nicht wiederhergestellt unbekannt
 Exitus: [Arzneimittelbeitrag möglich als Folge der UAW ohne Beitrag des Arzneimittels]
 Todesursache: _____
 Sektion: *) ja nein

a) beh. Arzt b) Hersteller c) Arzneim.-Komm.	Beurteilung des Kausalzusammenhanges:	gesichert	wahrscheinlich	möglich
		unwahrscheinlich	unbeurteilt	nicht zu beurteilen
Weitere Bemerkungen:				

Wer wurde informiert: PEI BfArM Hersteller Arzneim.-Komm.-Ärzte Sonstige: _____

Name des Arztes: _____ Hersteller: _____ Datum: _____

Fachrichtung: _____

PLZ: _____

Klinik ja nein (ggf. Stempel) Unterschrift _____

*) ggf. Befund beifügen



Verdacht einer Transfusionsreaktion
Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten
 an das Paul-Ehrlich-Institut, Referat Arzneimittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen



Tel: (06103) 77-1011

Dieses Feld bitte nicht ausfüllen

Fax: (06103) 77-1263

Krankenhaus:		Abteilung:	
Straße:		PLZ:	Ort:
Tel.:	Fax:	Email:	

Pat. Name, Vorname (Ident. Code)	Geburtsdatum	Geschlecht	Blutgruppe	Schwangerschaft <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
----------------------------------	--------------	------------	------------	--

Grunderkrankung: _____ Begleiterkrankungen: _____

Indikation zur Transfusion: _____

Blutprodukte/Plasmaderivate (ggf. Liste beifügen)	Menge	Hersteller	Kons.-Nr. oder Chargenbez.	Datum/Uhrzeit der Anwendung
1)				
2)				
3)				
4)				

Begleitmedikation: _____

Klinische Zeichen <input type="checkbox"/> Unwohlsein <input type="checkbox"/> Schweißausbruch <input type="checkbox"/> Schüttelfrost <input type="checkbox"/> Dyspnoe <input type="checkbox"/> Hautjucken <input type="checkbox"/> Schwindelgefühl <input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen <input type="checkbox"/> Rückenschmerzen	Klinische Symptome <input type="checkbox"/> Urticaria/"Flush" <input type="checkbox"/> Fieber (T-Anstieg > 1° C) <input type="checkbox"/> Bronchospasmus/Tachypnoe <input type="checkbox"/> Hämoglobinurie/Anurie <input type="checkbox"/> Blutdruckabfall (> 20 mmHg) <input type="checkbox"/> Tachykardie/Arrhythmie <input type="checkbox"/> Kollaps/Schock <input type="checkbox"/> Ikterus <input type="checkbox"/> Purpura/Blutungen <input type="checkbox"/> pulmonale Infiltrate <input type="checkbox"/> freies Plasma-Hb erhöht <input type="checkbox"/> Hämoglobin im Urin <input type="checkbox"/> Bilirubin erhöht	Klinische Verdachtsdiagnose <input type="checkbox"/> hämolytische Reaktion <input type="checkbox"/> febrile Reaktion <input type="checkbox"/> allergische Reaktion <input type="checkbox"/> pulmonale Reaktion <input type="checkbox"/> anaphylaktische Reaktion <input type="checkbox"/> septische Reaktion Grad der Reaktion <input type="checkbox"/> nicht schwerwiegend <input type="checkbox"/> schwerwiegend <input type="checkbox"/> Blutkultur angelegt <input type="checkbox"/> Antikörper:
Labor <input type="checkbox"/> LDH erhöht <input type="checkbox"/> Haptoglobin erniedrigt		

Verlauf und Therapie: _____

UAW-Beginn: _____ UAW-Ende: _____ (Datum/Uhrzeit)

Ausgang der UAW: wiederhergestellt wiederhergestellt mit Defekt noch nicht wiederhergestellt unbekannt

Exitus Todesursache: _____ Sektion ja nein

Informiert wurden: Transfusionsbeauftragter Transfusionsverantwortlicher

Name des Arztes:	Tel.-Nr.:
Fachrichtung:	Station:
PLZ: Ort:	
Klinik ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	Unterschrift des Arztes:
Datum:	(ggf. Stempel)

Meldung erfolgt an: Blutspendedienst PEI RKI AKdÄ

Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. 1 / 2 / 3 / 4
 gesichert wahrscheinlich möglich unwahrscheinlich nicht zu beurteilen unbeurteilt

3.1 Die Diagnose/ Verdachtsdiagnose wurde gestützt durch folgende abklärende Untersuchungen*:

(z. B. Liquor-Untersuchung, Serologie, EEG, EKG etc.; ggf. Angabe der beauftragten Untersuchungsstelle)

Dabei wurden folgende Differentialdiagnosen ausgeschlossen*:

(insbesondere auch unter Berücksichtigung einer eventuell gleichzeitig erfolgten Medikamentengabe)

Trat bei früheren Impfungen der Verdacht einer Impfkomplication auf ?*:

Symptome: _____

Impfung: _____

Datum der Impfung: _____

Wurden die unter 2. genannten Impfstoffe nach Abklingen der Symptome nochmals angewendet?*nein ja wenn ja, trat nochmals der Verdacht einer Impfkomplication auf? _____**Traten die Symptome des o.g. Verdachtes einer Impfkomplication beim Patienten ohne zeitlichen Zusammenhang zu der o.g. Impfung nochmals auf ?***nein ja wenn ja, wie oft und wodurch wahrscheinlich ausgelöst? _____**3.2 Verlauf und Therapie der Impfreaktion :**War eine ambulante Behandlung erforderlich ? ja nein War eine stationäre Behandlung im Krankenhaus erforderlich ? ja nein War die Impfreaktion lebensbedrohlich ? ja nein **3.3 Ausgang der Impfreaktion :**wiederhergestellt bleibender Schaden noch nicht wiederhergestellt unbekannt Tod (Sektion ? Todesursache ?*)**4. Adresse und Telefonnummer des Meldenden:°**

Name: _____ Straße: _____

PLZ: _____ Ort: _____ Telefon: _____/_____

5. Adresse des impfenden Arztes (sofern nicht mit dem Meldenden identisch)°:

Name: _____ Straße: _____

PLZ: _____ Ort: _____

Datum : _____

Unterschrift : _____

* Für eine ausführliche Beschreibung bitten wir Sie, ein separates Blatt zu benutzen oder Kopien beizufügen. Möglichst genaue Zeitangaben und die Beschreibung der differentialdiagnostischen Untersuchungen ist für die Bewertung des kausalen Zusammenhanges von Impfung und beobachtetem Verdacht der Impfkomplication von größter Wichtigkeit !
 ° Die Angaben zu diesen (zusätzlich kursiv bzw. blau gekennzeichneten) Punkten dürfen vom Gesundheitsamt – bis auf den jeweils ersten Buchstaben des Nachnamens und des Vornamens – nicht weitergeleitet werden!

Anlage 5, Meldebogen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen der AMK

Berichtsbogen

zur Meldung
von Arzneimittelrisiken
nach Stufenplan



Nicht ausfüllen; nur für interne Zwecke

am:
Einsendung:
.....
Weitergeleitet an:
am:

**Arzneimittelkommission
der Deutschen Apotheker**
Postfach 5722
65732 Eschborn
Carl-Mannich-Straße 26
65760 Eschborn

Apothekenanschrift:

Bearbeitet von:

Bezeichnung des Arzneimittels/Medizinprodukts:¹

..... **PZN:**

Darreichungsform:² **Bezogen von:**⁵

Packungsgröße:³ **Bezugsdatum:**⁷

Hersteller/Importeur:⁴ **Verwendbar bis:**⁸

Chargen-Bez.:⁵ **Anbruch:**⁹

auf Faltschachtel und innerem Behältnis (bzw. vom Patienten zurückgegeben)
stimmen überein ja nein ja nein

I. Beanstandungen der pharmazeutischen Qualität:¹⁰

(Deklaration, Verpackungsfehler, Beschädigung der Oberfläche, Verdunstung, Zersetzung, Verfärbung, Ausfällung, Trübung, Entmischung, Verwechslung, andere Mängel)

.....

.....

.....

Sind in der Apotheke weitergehende Untersuchungen erfolgt?¹¹

.....

.....

Es wird gebeten, bei Beanstandungen der pharm. Qualität das Arzneimittel oder den Ausgangsstoff im Originalbehältnis mit einzusenden. (Die Verpflichtung des Apothekers nach § 21 Abs. 3 ApBetrO bleibt unberührt.)¹²

II. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:¹³

.....

.....

Anwendung von bis Dosierung (tgl).....

Erfolgte die Anwendung auf ärztliche Verordnung? ja nein

Weitere Anwendung nach Auftreten der Nebenwirkung? ja nein

Bestehen Nebenwirkungen nach Absetzen weiter? ja nein

Welche anderen Arzneimittel werden (wurden) angewendet?
.....

.....

Verdacht auf Missbrauch oder Vielverbrauch¹⁴

.....

.....

Angaben zur Person des Patienten¹⁵

Pat.-Initialen Alter: Jahre männl. weibl.

Anlage 6, Symbol der Roten Hand (Rote-Hand-Briefe):



13 Quellen- und Literaturverzeichnis

13.1 Ungedruckte Quellen

	pers. Gespräch	mit Herrn Prof. Richter und Herrn Dr. Gerecke (beide früher IfAr der DDR) am 05.08.2003	
	pers. Gespräch	mit Frau Prof. Sickmüller, BPI am 29.04.2003	
	pers. Gespräch	mit Herrn Dr. Eberwein, BAH am 16.06.2004	
	pers. Gespräch	mit Herrn Dr. Feiden, MR a.D. am 10.05.2006	
	pers. Gespräch	mit Herrn Dr. Thiele, BfArM am 10.05.2006	
	pers. Gespräch	mit Herrn Prof. Hagemann, BfArM am 18.06.2004	
	pers. Gespräch	mit Herrn Dr. Möller, Bundesministerium der Gesundheit am 11.05.2006	
	pers. Gespräch	mit Frau Baumann (SPD) am 05.09.2005	
	pers. Gespräch	mit Herrn Krause (FDP) am 06.09.2005	
	Umfrage über Netzdoktor	Bewertung des dt. Gesundheitssystems 2003	
	Fragebogenaussendung	Befragung der Ärzte- und Apothekerkammern 2003 und 2004	

13.2. Parlamentsdrucksachen, Verbandspapiere und andere, nur begrenzt zugängliche Quellen

- Umlaute werden wie ae, oe und ue behandelt
- Adelsprädikate bleiben bei der Einsortierung unberücksichtigt
- Artikel ohne Autorenkennung sind unter dem Erscheinungsort, in Fall des Internets unter dem Verantwortlichen für die Internetseite, eingeordnet
- Die Schreibweise (insbes. Groß- und Kleinschreibung) folgt i.d.R. dem Originaltitel

I	BAH	Vorschläge des BfArM zur 6. AMG-Novelle – vertrauliches Arbeitspapier, interne Kommunikation des BAH vom 22.08.1995	
II	BPI	Achtes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes, Gegenäußerung der Bundesregierung, interne Kommunikation des BPI vom 19.03.1998	
III	BPI	„10. AMG-Novelle: Bundeskabinett lehnt Vorschläge des Bundesrates fast durchweg ab“ in: bpi-telegramm Nr. 190 vom 14.12.1999	

IV	BPI	Stellungnahme zum Referentenentwurf eines 10. AMG-Änderungsgesetzes, 30.04.1999	
V	BPI	„10. AMG-Novelle: Erste Einzelheiten aus dem Referenten-Entwurf“ in: bpi-telegramm Nr. 51 vom 31.03.1999	
VI	BPI	„10. AMG-Novelle, Ministerium wird Fristen noch mal prüfen“ in bpi-telegramm Nr. 58 vom 14.04.1999	
VII	BPI	„10. AMG-Novelle: Kabinettsentwurf liegt vor“ in: bpi-telegramm Nr. 138 vom 20.09.1999	
VIII	Bundesgesundheitsministerium, Bundesratdrucksache 88/07 vom 01.02.2007	Bericht der Bundesregierung zu der Entschließung des Bundesrates zum Zwölften Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes	
IX	BAH	„Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen: Umfassende Folgenabschätzung zu den von der Europäischen Kommission genannten Optionen.“ In: BAH-Rundschreiben 48/2008 vom 21.11.2008	
X	BAH	„Europäische Kommission verabschiedet EG-Pharmapaket mit weit reichenden Änderungen des Arzneimittelrechts“ in: BAH-aktuell 137/2008 vom 10.12.2008	
XI	BAH	„BMG legt Referentenentwurf der 15. AMG-Novelle vor“ in: BAH- Rundschreiben 54/2008 vom 23.12.2008	
XII	BAH	„EU-Kommission veröffentlicht überarbeitete Vorschläge zur Neugestaltung der Arzneimittelsicherheit in der EU“ in: BAH- Rundschreiben 52/2008 17.12.2008.	
	BAH	„Arzneimittelsicherheit“ in: Rundschreiben 06/2008 vom 06.02.2008	
	BAH	„Arzneimittelsicherheit“ (Kapitel) in: Geschäftsbericht 93/94, 95/96, 98/99, sowie 99/2000	
	BAH	„Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE), bzw. Transmissible Spongiforme Enzephalopathie (TSE) in: Geschäftsbericht 2001/2002	
	BAH	„Voraussichtliche Regelungsinhalte der geplanten 15. AMG-Novelle“ in: Rundschreiben 17/2008 vom 17.04.2008	

BAH	„Bundeskabinett verabschiedet Neufassung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift Stufenplan nach § 63 AMG“ in: BAH-aktuell 118/2004 vom 18.08.2004
BAH	„Elektronische Übermittlung von Einzelfällen von Nebenwirkungen und ihre nationale Umsetzung“, Ergänzende Stellungnahme der Verbände BPI, BAH und VFA zu dem Gespräch am 27.07.2002 im BMG, Anlage zum BAH-Rundschreiben 27/2002
BAH	„EU-Konsultation zur Bekämpfung der Arzneimittelfälschung veröffentlicht“ in: BAH-aktuell 33/2008 vom 18.03.2008
BAH	„Bundesgesetzblatt: Thalidomid-Verschreibungsverordnung verkündet“ in: BAH-aktuell 137/2008 vom 10.12.2008
BPI	Ergebnisnotiz des Verbändegespräches am 06. Dezember 1999, interne Kommunikation des BPI
EMA	Minutes of the second meeting of the EMA Human Scientific Committees' working party with patients' and consumers' organisations (PCWP), am 16.02.2007, EMA Doc. Ref.: EMA/211974/2007 vom 18.06.2007
EFPIA	EFPIA response to consultation process on "Guideline on Requirement for First-in-Man Clinical Trials for Potential High Risk Medicinal Products" – Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/28367/2007 vom 24.05.2007
IDRAC-Datenbank/ European Commission – Health and Consumer Protection	Scientific Steering Committee Report: Overview of the BSE Risk Assessments of the European Commission's Scientific Steering Committee (SSC) and its TSE/BSE ad hoc Group, 05.06.2003 (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/index_en.html)
IDRAC-Datenbank/European Union – Heads of Agencies	Summary Report of The Heads of Agencies Ad Hoc Working Group, Establishing a European risk management strategy, Jan. 2003, IDRAC-data base no.: 38493

13.3 Gedruckte und Internetquellen (in der Reihenfolge der Erwähnung im Text)

- Umlaute werden wie ae, oe und ue behandelt
- Adelsprädikate bleiben bei der Einsortierung unberücksichtigt
- Artikel ohne Autorenerkennung sind unter dem Erscheinungsort, in Fall des Internets unter dem Verantwortlichen für die Internetseite, eingeordnet
- Die Schreibweise (insbes. Groß- und Kleinschreibung) folgt i.d.R. dem Originaltitel
- Soweit vorhanden, wird bei Büchern die ISBN angegeben (vorrangig die ISBN-13)

1	Kuschinsky, G.	Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, S. 715, Thieme, Stuttgart 1980, ISBN 3133684094
2	Rawlins, M.D.	„Pharmacovigilance: Paradise lost“ in Jour. Royal Collage of Physics London 1995, Nr. 29, S. 41-49
3	Schmitz, R., Müller-Jahncke, W.-D. und Friedrich, C.	Geschichte der Pharmazie I und II, Govi, Eschborn 2005, ISBN 9783774107069
4	Buchberger, D. und Metner, J.	Versuchstier Mensch?, Pmi, Frankfurt/M. 2005, ISBN 9783897860353
5	Lee, A.	Adverse Drug Reactions 2nd. Ed, Pharmaceutical Press, London 2006, ISBN 0853696012
6	Kirk, B.	Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe?, WVG, Stuttgart 1999, ISBN 3804716814
7	Zichner, L. et al. (Hrsg.)	Die Contergankatastrophe, Eine Bilanz nach 40 Jahren, Springer, Darmstadt 2005, ISBN 978-3-7985-1479-9
8	Strom, B.L. (Hrsg.)	Pharmacoepidemiology, 2. Ed., J. Wiley, Chichester 1994, ISBN 9780471940586
9	Wikipedia-Artikel	„Apotheker“ (http://de.wikipedia.org/wiki/Apotheke), am 28.10.2007
10	Berendes, J.	Das Apothekenwesen. Seine Entstehung und geschichtliche Entwicklung bis zum XX. Jahrhundert. Stuttgart 1907
11	7b DIREKT Apothekenservice (Hrsg.)	45 Jahre Pharmazie in Deutschland Ost, Berlin 2008
12	Müller-Jahncke, W.-D.	Arzneimittelgeschichte, WVG, Stuttgart 2005, ISBN 9783804721135
13	Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft	„Eckdaten der historischen Entwicklung“ (http://www.akdae.de/05/35Historische_Eckdaten.html)
14	BAH	Der Arzneimittelmarkt in Zahlen, Beilage des BAH-Rundschreibens 21/2009 vom 29.05.2009, Sonderdruck Bestell-Nr. 20-4090 des Wissenschafts- und Wirtschaftsdienstes
15	Richter J. und Keune, H.G.	Arzneimittelrecht der DDR, Akademie, Berlin 1972
16	BPI Service GmbH	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) – Synopse, Frankfurt/M. 2005
17	Blasius, H.	„25 Jahre Arzneimittelgesetz“ in: Deutsche Apotheker Zeitung, Nr. 41 vom 09.10.2003

18	Bundesanzeiger	Band 102/9325, Heft 1, Vermerk vom 11.11.1957 betr.: Arzneimittelgesetz; Erlaubnis für die Herstellung von Arzneimitteln außerhalb der Apotheken, S. 4
19	Pabel, H. J. (Hrsg.)	Arzneimittelgesetz, 10. Aufl., Dt. Apotheker Verlag, Stuttgart 2004, ISBN 9783769236033
20	Buchwald, H. (Hrsg.)	Arzneimittelrecht (Loseblattsammlung), Bundeanzeiger VerlagsGes., Köln 2005, ISBN 9783887843526
21	Sander A. (Hrsg.)	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, Editio Cantor, Aulendorf 2000, ISBN 3-87193-222-1
22	Pharma Recht	„Bundesrat verabschiedet 7. AMG-Novelle und beschließt Änderungen der 8. AMG-Novelle“ in: Pharma Recht, Nr. 4 1998, S. I-IV
23	Kloesel, A. und Cyran, W.	Arzneimittelrecht – Kommentar, Loseblattsammlung, Dt. Apotheker Verlag, Stuttgart, mehrere Ausgaben, z.B. ISBN 9783769248661
24	Borner, M. et al.	„Pharmakovigilanz“ in: Pharm. Ind. 68 (2006), Nr. 10, S. 1160-1166
25	Referentenentwurf vom 24.10.2006	Entwurf eines Gesetzes zur Errichtung einer Deutschen Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur (DAMA-Errichtungsgesetz)
26	Scrip Artikel vom 11.10.2006	“EMEA moves towards “centers of excellence”
27	BPI Service GmbH	Pharma Kodex 2005, Bd. 1-3, Wega Verlag, Frankfurt/M. 2005, ISSN 1612-7676
28	Mutschler, E.	Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Unter Mitarbeit von Monika Schäfer-Korting. 7., völlig Neubearb. und erweiterte Aufl., WVG, Stuttgart 1996, ISBN 9783804713772
29	Wikipedia, dt. Version	Thalidomid, 11.04.2008 (http://de.wikipedia.org/wiki/Thalidomid)
30	Schwinger-Tschanz	Contergan-Affaere (http://www.safer-world.org/d/themen/Medizin/contergan.htm), 07.12.2002
31	Antivivisektion e.V. Tierversuchsgegner Rhein-Ruhr	Die Contergan-Story oder Tierversuche sind wissenschaftlicher Betrug (http://www.tierversuchsgegner.org/Tierversuche/contergan.html), 07.12.2002
32	k-faktor	Contergan – Thalidomid, Eine kommentierte Linksammlung (http://www.k-faktor.com/contergan/) 10.12.2004
33	PMS-Artikel vom 20.03.2006	Grünenthal erwirkt Verfügung gegen Unterhaltungsfilm zu Contergan
34	PMS-Artikel vom 02.07.2007	Contergan-Film: Grünenthal ruft Bundesverfassungsgericht an
35	Finanznachrichten	„Thalidomid Pharmion (TM) erhält vollständige EU-Zulassung für die Behandlung von neu diagnostizierten multiplen Myelomen“, vom 21.04.2008 (http://www.finanznachrichten.de/p.asp?id=10625332)

36	NetDoktor.de	Contergan-Patienten: Betreuung durch Kassen katastrophal (http://www.netdokter.de/nachrichten/newsitem.asp?id=86497&D=30&M=9&Y=2002) vom 30.09.2002
37	Ehlers, A.P.H. und Walter, U.	Mehr Geld für Contergan-Geschädigte (http://www.naturkost.de/aktuell/970701a.htm), 07.12.2002
38	Seitz, R.	„Ein Comeback für Thalidomid?“ in: DAZ (141), Nr. 30, 26.07.2001, S. 60-61
39	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte et al.	Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln, 22.12.2003
40	Naumann, R.	„Auf Contergan fällt wieder Licht“ in: F.A.Z. Nr. 24, 29.01.2003
41	Regulatory Affairs Journal	„Thalidomide, EMEA hosts meeting between companies and patients on drug review“ in: Reg. Affairs Jour. 03/2003, S. 219
42	Regulatory Affairs Journal	„Thalidomide, BfArM clarifies conditions for use“ in: Reg. Affairs Jour. 04/2004, S. 288
43	Scrip-Artikel vom 17.10.2003	„First approval for thalidomide for multiple myeloma“, Nr. 2894, S. 19
44	Scrip-Artikel vom 22.11.2002	„Thalidomide for thyroid cancer?“, Nr. 2801, S. 26
45	Scrip-Artikel vom 22.08.2003	„Thalidomide set for first multiple myeloma approval“, Nr. 2878, S. 18
46	Scrip-Artikel vom 27.02.2004	„US ANDA for Thalidomid in multiple myeloma“, Nr. 2930, S. 21
47	Scrip-Artikel vom 28.03.2003	„Thalidomide shows potential in complex regional pain syndrome“, Nr. 2836, S. 22
48	Scrip-Artikel vom 13.01.2006	„Thalidomid study stops early on positive results“, Nr. 3122, S. 19
49	Hofmann, S.	„Celgene schmiedet Allianz gegen Krebs“ in: Cash daily, Nr. 224, 20.11.2007, S. 10, Hrsg.: Ringier AG, Zofingen, Schweiz
50	Scrip-Artikel vom 16.08.2006	„Thalidomid filed for multiple myeloma in Japan“, Nr. 3183, S. 23
51	PMS-Artikel vom 04.09.2006	Celgenes neue Deutschlandtochter bereitet sich auf Launch von Revlimid vor
52	Wikipedia, dt. Version	HIV, 03.07.2008 (http://de.wikipedia.org/wiki/HIV)
53	Popovic, M. et al.	„Detection, Isolation, and Continuous production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS“, in: Science 224 (1984), S. 497- 500
54	Günther, S.	„Hepatitis-C-Impfschadensfall: Längst überfällige Entschädigung für die Opfer“ in Dt. Ärzteblatt, Nr. 97, S. 39 (2000)
55	Bundesministerium für Gesundheit	Verbesserte Hilfe für die Opfer des DDR-Hepatitis-Skandals, Pressemitteilung Nr. 84 vom 08.08.2001 (http://www.bmgs.bund.de/archiv/presse_bmgs/presse2001/M/84.htm)

56	NetDoktor.de	Hepatitis-Opfer: Erstmals Klage gegen den Staat (http://www.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?y=2004&m=3&d=3&id=108961) vom 03.03.2004
57	Fröhlich, U.	„Kausalitätsbewertung von Verdachtsfällen einer Virusübertragung durch Blutplasma“ in: PharmR (2003), Nr. 4, S. 117-120
58	Bundesgerichtshof	Verurteilung des Krankenhausträgers, der einem Notfallpatienten 1985 HIV-kontaminierte Blutprodukte verabreicht hatte, rechtskräftiges Urteil vom 14.06.2005, Az: VI ZR 179/04 (http://www.rechtstipps.net/entscheidungen/bgh/44/verurteilung-krankenhaustraeger.html), 16.07.2007
59	NetDoktor.de	Frankreich: Affäre um Aids-Blutkonserven bleibt ohne Urteile (http://www.netdoktor.de/nachrichten/newsitem.asp?id=99473&D=20&M=6&Y=2003) vom 20.06.2003
60	von Auer, F.	„Arzneimittel aus Blut: Konsequenzen der Gesundheitspolitik aus der HIV-Problematik“, Vortrag des Ministerialrats (BMG) beim Festsymposium für das Paul-Ehrlich-Institut am 24.09.2004 (http://www.bmg.bund.de/nn_605032/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Blutprodukte/Arzneimittel)
61	Siegel, W.	„EU-Blutrichtlinien sowie Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung in transfusionsmedizinischen Einrichtungen“ in: Pharm. Ind. 69 (2007), Nr. 7, S. 861-865
62	Tawab, M. und Schubert-Zsilavec, M.	„Der Heparin-Skandal“ in: Deutsche Apotheker Zeitung 148 (2008), Nr. 21, S. 45 - 46
63	Wikipedia, dt. Version	Cerivastatin, 11.04.2008 (http://de.wikipedia.org/wiki/Cerivastatin)
64	Scrip-Artikel vom 23.06.2004	„Rheumatoid arthritis – the next frontier for statins?“ – 2 Artikel
65	Verbraucher.org	Medikamente: Der Fall Lipobay, 25.10.2006 (http://www.verbraucher.org/verbraucher.php/cat/29/aid/190/title/Medikamente:+Der+Fall+Lipobay)
66	PMS-Artikel vom 04.09.2006	Bei Bayer sind weltweit noch rd. 3.000 Lipobay-Klagen anhängig
67	Pro Pharma Inform	„Immer mehr Lipobay-Klagen“ in: ppi 29 (2004), S. III
68	Scrip-Artikel vom 21.03.2003	„Lipobay cleared in first US jury trial“, Nr. 2834, S. 13
69	Scrip-Artikel vom 01.12.2004	„More Baycol settlements for Bayer“, Nr. 3009, S. 10
70	Gesundheitstipps der Wicker-Gruppe	Lipobay ® - der Skandal liegt woanders, Version vom 25.09.2006 (http://gesundheitstipps.wickerkliniken.de/naturarzt/lipobay.html)

71	Scrip-Artikel vom 02.04.2003	„UK elderly not receiving statins“, Nr. 2837, S. 4
72	NetDoktor	Lipobay: Bayer signalisiert Klägern Kooperationsbereitschaft (http://www.netdoktor.de/nachrichten/newsitem.asp?y=2002&m=8&d=9&id=83863) vom 09.08.2002
73	Westdeutsches Fernsehen (WDR)	„Das Lipobay-Desaster, Milliardenklage gegen Bayer“, Dokumentation von Lütgert, C. und Nyrop, S., Redaktion: Monheim, G. ausgestrahlt am 07.10.2002, 22:30 Uhr
74	Gabrielczyk, T.	„Ein Sturm brach los“ in: Rheinischer Merkur Nr. 19, vom 11.05.2006 (http://www.rheinischer-merkur.de/index.php?id=12580)
75	Sator, C.	„Alptraum per Injektion“, 13.03.2007 (http://www.stern.de/wissenschaft/medizin/TeGenero-Skandal-Alptraum-Injektion/584620.html?nv=cb)
76	Stollorz, V.	„Der Schock im Testlabor“ in: Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung Nr. 11, 19.03.2006, S. 69
77	Sutharalingam, F.R.C.A. et al.	„Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anto-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412“ in: The New England Journal of Medicine, Vol. 355, 07. Sep. 2006, S. 1018 – 1028
78	NZZ-Online	„Rätseln um den Medikamententest in London“ in: Neue Züricher Zeitung vom 21.03.2006 (http://www.nzz.ch/2006/03/21/vm/articleDONQ0.html)
79	NZZ-Online	„Bericht zum fatalen Arzneimitteltest in London“ in: Neue Züricher Zeitung vom 07.04.2006
80	Wikipedia, dt. Version	TGN1412, 10.07.2007 (http://de.wikipedia.org/wiki/TGN_1412)
81	Scrip-Artikel vom 09.08.2006	„Expert report on TGN1412 raises more questions than answers“, Nr. 3181, S. 23
82	Scrip-Artikel vom 07.04.2006	„MHRA report on Tegenero rial disaster draws a blank“, Nr. 3146, S. 2
83	Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	„Informationen zu den unerwarteten, schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einer klinischen Studie mit der Prüfsubstanz TGN1412 in Großbritannien“, vom 26.06.2007 (http://www.pei.de/cln_048/nn_157240/DE/infos/fachkreise/klin-pruef-fach/mak-uk/tgnl)
84	Ärzteblatt	„TeGenero-Desaster: Kritik an der Informationspolitik des Herstellers“ (http://www.aerzteblatt.de/v4/news/newsdruck.asp?id=23580), 24.03.2006
85	BerlinOnline	„Eine Erklärung für das TeGenero-Unglück“ in: Berliner Zeitung vom 13.04.2006 (http://www.BerlinOnline.de/berliner-zeitung/wissenschaft/542259.html)
86	Berndt, C.	„Londoner Test fand angeblich zu früh statt“ in: Süddeutsche Zeitung vom 13.10.2006
87	Davis, J.	„Clinical trials in crisis“ in: Scrip Nr. 3141, 22.03.2006, S. 2

88	EMA	Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products, vom 01.09.2007, Ref.: EMEA/CHMP/SWP/294648/2007
89	Kenter, M.J.H. und Cohen, A.F.	„Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN 1412“ in: Lancet 2006; 368: S. 1387-1391
90	Liedert, B. et al. (PEI)	„Lektion gelernt?“ Klinische Studien nach TeGenero“ in: transkript Nr. 6, 2007
91	Scrip-Artikel vom 06.06.2007	“GSK ready to resume UK-based “first-in-man” clinical trials”
92	Scrip-Artikel vom 12.07.2006	“Trial design, not dose to blame for Tegenero disaster”, Nr. 3173, S. 22
93	Kane, A.	„Tegenero’s superMAb T-cell effect too broad, experts suggest“ in: Scrip Nr. 3141, 22.03.2006, S.18 - 19
94	Scrip-Artikel vom 28.07.2006	“UK industry recommends staggered dosing in first-in-man trials”, Nr. 3178, S. 3
95	Scrip-Artikel vom 12.05.2006	“German institute draws lessons from Tegenero disaster”, Nr. 3156, S. 8
96	GesundheitsPro.de	Interview mit Prof. J. Löwer (PEI), „Absolute Garantie für Sicherheit gibt es nicht.“ vom 08.08.2006 (http://www.GesundheitPro.de)
97	Ärzteblatt	„EMA: Neue Regeln für klinische Studien mit Risikomedikamenten“ (http://www.aerzteblatt.de/de/v4/news/newsdruck.asp?id=27983), 28.03.2007
98	Stephens, M.D. et al.	Detection of New Adverse Drug Reactions, Macmillan Reference, London 1998, ISBN 9781561591909
99	Lely, A. H. und van Enter, C. H. J.	„Large-scale Digitoxin Intoxication“ in: Br. Med. Jour., 26.09.1970, S. 737-740
100	Lindenbaum, J. et al.	„Variation in Biologic Availability of Digoxin from four preparation“ in: The New Engl. Jour. of Med., 09.12.1971, S. 1.344-47
101	Campagna, F.A. et al.	“Inactive Prednisone Tablets, U.S.P. XVI” (Leserbrief) in: Jour. of Pharm. Sciences, Vol. 52, Nr. 6 (juni 1963), S. 605-606
102	Wikipedia, dt. Version	Tryptophan, 24.09.2008 (http://de.wikipedia.org/wiki/Tryptophan)
103	Wikipedia, dt. Version	Erythropoetin, 06.03.2008 (http://de.wikipedia.org/wiki/Erythropoetin)
104	Gesundheitstipps der Wicker-Gruppe	Kava-Kava – ein neuer Arzneimittelskandal?, Version vom 25.09.2006 (http://gesundheitstipps.wicker-kliniken.de/naturarzt/kava.html)
105	NetDoktor.de	Kava-Kava: Rätsel um mysteriöse Leberschäden gelöst (http://community.netdoktor.com/ccs/de/depression/facts/news/article.jsp?articleId=de) vom 06.05.2003
106	Wikipedia, dt. Version	Kava, 28.08.2007 (http://de.wikipedia.org/wiki/Kava-Kava)
107	Day, T.K.	“Intestinal perforation associated with osmotic slow release indomethacin capsules”, in: British Medical Journal, Vol. 287, 03.12. 1983, S. 1671-72

108	Calin, A.	“Intestinal perforation associated with osmotic slow release indomethacin capsules” – Antwort (Leserbrief) in: British Medical Journal, Vol. 288, 21.01.19784, S. 240-41
109	Wikipedia, dt. Version	Phenacetin, 15.07.2008 (http://de.wikipedia.org/wiki/Phenacetin)
110	Brown University, Providence (R.I., USA)	Rotavirus (http://www.brown.edu/Courses/Bio_160/Projects2004/rotavirus/Rotashield.htm)
111	Wikipedia, dt. Version	Vioxx, 09.07.2008 (http://www.de.wikipedia.org/wiki/Vioxx)
112	EMA	Opinion of the committee for medicinal products for human use pursuant to article 5(3) of regulation (EC) no. 726/2004, for non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), vom 18.10.2006, Ref.: EMEA/CHMP/410051/2006; EMEA/H/A-5.3/800
113	Khamsi, R.	„Painkiller verdict shows mistrust of Merck“ in: Nature, Nr. 436, 25.08.2005, S. 1070
114	Larisch, K.	„Vioxx-Rückzug“ in: Netdoktor vom 06.10.2004 (http://www.netdoktor.de/feature/vioxx.htm)
115	Nature	„Make or break time in Vioxx drama“, 16.03.2006, Nr. 440, S. 277
116	NetDoktor.de	Celebrex: Eingeschränkte Anwendung empfohlen (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?id=117018&D=21&M=12&Y=2004) vom 21.12.2004
117	NetDoktor.de	Celebrex: Pfizer-Aktien drastisch eingebrochen (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?id=1170002&D=20&M=12&Y=2004) vom 20.12.2004
118	NetDoktor.de	USA: Vioxx eventuell Auslöser von 27.000 Herzattacken (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?y=2004&m=10&d=8&id=115488) vom 08.10.2004
119	NetDoktor.de	Vioxx: 959 Nebenwirkungsberichte zum Arthrosemittel (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?y=2004&m=10&d=5&id=115367) vom 05.10.2004
120	NetDoktor.de	Vioxx: Anwalt prüft 50 Todesfälle in Deutschland (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?id=115608&D=14&M=10&Y=2004) vom 14.10.2004
121	NetDoktor.de	Vioxx: Auch in Deutschland Todesfälle (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?id=115525&D=11&M=10&Y=2004) vom 11.10.2004
122	NetDoktor.de	Vioxx: Bundesbehörde schränkt Rheumamittel ein (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?y=2005&m=2&d=22&id=117859) vom 22.02.2005
123	NetDoktor.de	Vioxx: Comeback auf US-Markt wahrscheinlich (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?id=117843&D=21&M=2&Y=2005) vom 21.02.2005

124	NetDoktor.de	Vioxx: Prüfungen trotz Warnungen angeblich ausgeblieben (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?id=116318&D=14&M=11&Y=2004) vom 18.11.2004
125	NetDoktor.de	Vioxx-Rückzug: Zulassungsverfahren sollte verbessert werden (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?id=115560&D=12&M=10&Y=2004) vom 12.10.2004
126	NetDoktor.de	Vioxx: Studien belasten Rheumamittel weiter (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?y=2005&m=2&d=16&id=117764) vom 16.02.2005
127	Scrip-Artikel vom 06.10.2004	„FDA should have required Vioxx safety study years ago, says Vanderbilt professor“, Nr. 2993, S. 20
128	Scrip-Artikel vom 28.01.2005	„Graham study pours salt on Vioxx wounds“, Nr. 3024, S. 22-23
129	Scrip-Artikel vom 09.11.2005	„Merck & Co ‘vindicated’ as it wins the second Vioxx trial“, Nr. 3105, S. 18
130	Scrip-Artikel vom 04.10.2006	„Most non-selective NSAIDs pose same cardiac risks as COX-2 inhibitors“, Nr. 3197, S. 28
131	Scrip-Artikel vom 28.01.2005	„Plaintiffs’ lawyers move forward in Vioxx ‘mass tort’“, Nr. 3024
132	Scrip-Artikel vom 06.09.2006	„US judge throws out ‘excessive’ \$ 51 million Vioxx damages award“, Nr. 3189, S. 14
133	Scrip-Artikel vom 08.09.2004	„Vioxx again under fire from cardiovascular data“, Nr. 2985, S. 26
134	Scrip-Artikel vom 06.10.2004	„Vioxx fallout covers COX-2 class“, Nr. 2993, S. 23
135	Scrip-Artikel vom 06.10.2004	„Vioxx move puts Merck & Co back in the M&A frame“, Nr. 2993, S. 12
136	Scrip-Artikel vom 06.10.2004	„Vioxx withdrawn worldwide“, Nr. 2993, S. 22
137	Scrip-Artikel vom 20.09.2006	„Vioxx withdrawal sets alarm bells ringing“, Nr. 2993, S. 2
138	Ärztliche Praxis Neurologie/Psychologie	„Restrisiko wird zur Tragödie“ in: ÄP Neurologie / Psychiatrie, 1999, Ausgabe 2, S. 3
139	Schriftliche Antwort des Regierungsrates	Schriftliche Antwort des Regierungsrates zur Interpellation von Thomas Haegler: Medikamentenabgabe in den Baselbieter Kantons- und Privatspitälern (Nr. 2001/11) vom 13. Februar 2001(http://www.baselland.ch/2001-011-htm.281349.0.html , am 15.07.2008)
140	Wikipedia, dt. Version	Hormonersatztherapie, 22.12.2008 (http://de.wikipedia.org/wiki/Hormonersatz-therapie)
141	Zimmermann, M.I., 2004	„Hormonersatz-Therapie (HET) in den Wechseljahren“ in: Netdoktor vom 13.05.2004 (http://www.netdoktor.de/medikamente/fakta/hormonersatztherapie.htm)
142	Müller, I., 2007	„Hormon-Theater“ in: Netdoktor vom 02.07.2007 (http://www.netdoktor.de/feature/hormonersatz.htm)
143	Scrip, 2003	„Million Women trial confirms HRT/breast cancer link“, Nr. 2875 vom 13.08.2003, S. 18 – 19

144	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2004	BfArM ordnet wichtige Änderung der Zulassungen für Arzneimittel zur Hormonersatztherapie an, Pressemitteilung vom 12.05.2004 (http://www.bfarm.de/de/Presse/mitteil_2004/index.php?pv=&more=0410.php)
145	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2004	Hormonersatztherapie bei Frauen in und nach den Wechseljahren mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen (Arzneimittel-Schnellinformation), 10.09.2002 (http://www.bfarm.de/de_ver/arzneimittel/amrisiken/asi/asi02_4.html)
146	NetDoktor, 2003	Hormon-Präparate: Nun stärkere Riskohinweise (http://www.netdoktor.de/nachrichten/newsitem.asp?id=101756&D=19&M=8&Y=2003) vom 19.08.2003
147	Scrip, 2002	„Regulators discourage long-term HRT use“, Nr. 2770, S. 16
148	Sukkar, E.	„What future for HRT?“ in Scrip Nr. 2875 vom 13.08.2003, S. 2 – 3
149	Wikipedia, dt. Version	Bovine spongiforme Enzephalopathie, 30.07.2008 (http://de.wikipedia.org/wiki/BSE)
150	Bundesministerium der Gesundheit	Verordnung zum Verbot der Verwendung bestimmter Stoffe zur Vermeidung des Risikos der Übertragung transmissibler spongiformer Enzephalopathien durch Arzneimittel (Arzneimittel-TSE-Verordnung) vom 09.05.2001, BGBl I S. 856
151	Tallbot, J. und Waller, P.	Stephen's Detection of New Adverse Drug Reactions, 5 th Ed., John Wiley and Sons, Chichester 2004, ISBN 9780470845523
152	Ammon, H.P.T.	Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen, 4. Aufl., WVG, Stuttgart 200, ISBN 9783804717176
153	Deutsch, E. und Spickhoff, A.	Medizinrecht, 5. Aufl., Springer, Berlin 2003
154	Weißbach, O.	Wirtschaftsgeschichte der chemisch-pharmazeutischen Industrie, Bd. 4., Wilhelm-Vershofen-Ges., Nürnberg 1995
155	Eckardt, W.U.	Geschichte der Medizin, 3. Aufl., Springer, Berlin 1998
156	Davies, D.M.	Textbook of Adverse Drug Reactions, Oxford University Press, Oxford 1977, ISBN 978019263206
157	Davis, D.A.	„2000 Years of Adverse Drug Reactions“ in Adv. Drug Reaction Bulletin 1999 – Nr. 199, S. 759-762
158	Issekutz, B.	Die Geschichte der Arzneimittelforschung, Budapest 1971
159	Müller-Oerlinghausen, B.	Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Urban u. Fischer, München 1999, ISBN 9783437212406
160	Müller-Jung, J.	„Paracelsus läßt grüßen. Eine Frage der Dosis: Wie die Genterapie zur Toxikologie findet“ in: F.A.Z. Nr. 78 vom 02.04.2003
161	Estler, C.J.	Arzneimittel im Alter, 2. Aufl., WVG, Stuttgart 1997, ISBN 9783804708327
162	Nieber, K.	„Geschlechtsspezifische Effekte“ in: DAZ Nr. 32 vom 07.08.2008, S. 72 – 74

163	Freiheitsdenker	Ethische Medizin – Fluch des Rassismus oder Segen der Wissenschaft? (http://freiheitsdenker.blogspot.com/2007/04/ethische-medizin-fluch-des-rassismus.html), 30.08.2007
164	Pharmazeutische Industrie	Pharm. Ind. 66, Nr. 3, 244-246 (2004)
165	Kovar, K.-A.	Arzneimittelmissbrauch und Suchtgefahr, S. 95 in: Ammon, H.P.T. (Hrsg.) „Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen“, Stuttgart 2001
166	Stuart O. Schweizer	“ Trying Times at the FDA - The Challenge of Ensuring the Safety of Imported Pharmaceuticals” in: N Engl J Med, (2008), 358 (17), S. 1773- 1777
167	Geursen, R.	„Echt falsch“ in: Pharm. Ind. 69, Nr. 4, S. 379-381 (2007)
168	Pharm. Ind.	Pharm. Ind. 68, Nr. 12, S. 1341-1342 (2006)
169	VFA	Infobrief 10/2007 vom 31.05.2007 mit Bezug auf die EU-Kommissionsmitteilung über Produktnachahmung und Markenpiraterie vom 31.05.2007 (http://ec.europa.eu/taxation_customs/customs/customs_controls/counterfeit_piracy/statistics/index_de.htm)
170	Scrip-Artikel vom 22.03.2007	“China unveils drug safety plan as problems continue”, Nr. 3267, S. 18
171	Scrip-Artikel vom 06.06.2007	“Counterfeit Casodex found in the UK supply chain”
172	Scrip-Artikel vom 30.05.2007	“No counterfeits in French supply chain, says regulator”
173	Jung, F.	„Gefälschte und illegale Arzneimittel“ in: Pharm. Ind. 70 (2008), Nr. 5, S. 659-663
174	Schnädelbach, D.	„Europa plant Maßnahmen gegen Arzneimittelfälscher“ in: Pharm. Ind. 68, Nr. 12 (2006), S. 1341-1342
175	Europäische Kommission (DG Enterprise and Industry)	Public Consultation in Preparation of a Legal Proposal to Combat Counterfeit Medicines for Human Use, Brüssel 11.03.2008
176	Setton, I.	“Pharmaceutical Counterfeiting: A Global Problem” in: Regulatory Affairs Jour. August 2003, S. 595-598
177	Sürmann, H.	Arzneimittelkriminalität – ein Wachstumsmarkt?, Luchterhand, Köln 2007, ISBN 9783472071556
178	Kroth, E.	„Stufenplanverfahren zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit“, in: Pharm. Ind. 66 (2004), Nr. 4, S. 386 – 388
179	Kroth, E.	„Pharmakovigilanz“ in: Pharm. Ind. 66 (2004), Nr. 4, S. 404 – 406
180	Kroth, E.	„Pharmakovigilanz“ in: Pharm. Ind. 70 (2008), Nr. 1, S. 90 – 94
181	Giesel, B. et al.	„Zur Bewertung von Arzneimittelrisiken“, in: Pharm. Ind. 64, Nr. 5 (2002), S. 428 – 435
182	Bordel, R. Et al.	„Effiziente Gestaltung von Pharmakovigilanz-Systemen“ in: Pharm. Ind. 69 (2007), Nr. 12, S. 1390 – 1395

183	EurdraVigilance	Mandatory e-reporting essentials (http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/index.asp), 22.02.2008
184	EurdraVigilance	ICH Guidelines referring to electronic reporting in pharmacovigilance (http://eudrovigilance.emea.europa.eu/humen/ichAndEtransmission03.asp), 22.02.2008
185	Stumpf, I. und Schweim, H.	„Einflussnahme von Pharmaverbänden auf das Gesetzgebungsverfahren zu den Novellen des Arzneimittelgesetzes“ in: Pharm. Ind. 70 (2008), Nr. 1, S. 106 – 110
186	Wikipedia, dt. Version	Arzneimittelkommission, 04.01.2009 (http://de.wikipedia.org/wiki/Arzneimittelkommission)
187	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	IQWiG, 14.12.2007 (http://www.iqwig.de)
188	Handelsblatt	Pharmaskandale (http://www.handelsblatt.com/news/default.aspx?p=20003&t=cngr&grid_id=883877), 08.12.2006
189	Wallerstein, R.O. et al.	„Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia“ in: JAMA 1969; 208, S. 2045-50.
190	Meyler, L.	Side Effects of Drugs, Excerpta Medica, Amsterdam 1952
191	Kroth, E.	„Das japanische Frühvermarktungsphasen- Überwachungsprogramm“, in: Pharm. Ind. 64, Nr. 7 (2002), S. 633 – 639
192	Young, F.E.	The role of the FDA in the effort against AIDS in: Public Health Rep. 1988; 103, S. 242-245
193	Winkler, K.	„Kostenoptimierter RFID-Einsatz durch Betreibermodelle“ in: Pharm. Ind. 70 (2008), Nr. 3, S. 346-349
194	Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft	„Pharmakovigilanz“, AVP-Sonderheft, Band 32, Berlin 2005
195	Heilmann, K.	Medikament und Risiko: Wie bitter sind die Pillen wirklich?; Medpharm; Stuttgart 1994, ISBN 9783887630287
196	Classen, D.C. et al.	Adverse Drug Events in Hospitalized Patients; in JAMA Januar 22/29; 1997 – Vol. 277, Nr. 4, S. 301-306
197	Dartnell, J.G.A. et al.	„Hospitalisation for Adverse Events Related to Drug Therapy: Incidence, Avoidability and Costs“, in: MJA, Vol. 164, 03.06.1996, S. 659-662

Quellen ohne direkte textliche Zuordnung
(in alphabetischer Reihung)

Autor/Herausgeber	Titel
Albrecht, H.	„Blockiertes Register“, in: Die Zeit, Nr. 18 vom 22.04.2004, S. 39 - 40
Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft	„Bedenkliche Rezepturazneimittel – Stellungnahme der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker“ (http://www.akdae.de/47/93_StellungnahmeAMK.html), 30.04.2003
Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft	„Eckdaten der historischen Entwicklung“ (http://www.akdae.de/05/35Historische Eckdaten.html)
Arznei-Telegramm	„Biotechnologie + Geheimniskrämerei = Risiko bei Probandenversuchen“, Nr. 4/2006, S. 1- 2
Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)	Bundesgesetzblatt Nr. 51, S. 2523 vom 09.11.2006
Bandelow, Nils C.	Ärzteverbände, Niedergang eines Erfolgsmodells?, 16.05.2008 (http://www.nilsbandelow.de/aerzte.pdf)
BerlinOnline	„Eine Erklärung für das TeGenero-Unglück“ in: Berliner Zeitung vom 13.04.2006 (http://www.BerlinOnline.de/berliner-zeitung/wissenschaft/542259.html)
Berndt, C.	„Londoner Test fand angeblich zu früh statt“ in: Süddeutsche Zeitung vom 13.10.2006
Blasius, Helga	Arzneimittel und Recht in Deutschland, WVG, Stuttgart 1998, ISBN 9783804715394
Büchel, Petra und Platzern, Oliver	„RFID-Technologie zur Verhinderung von Arzneimittelfälschungen“ in Pharm. Ind. 68, Nr. 10, S. 1153-1157 (2006)
Bundesanzeiger	Band 102/9325, Heft 1, Vermerk vom 11.11.1957 betr.: Arzneimittelgesetz; Erlaubnis für die Herstellung von Arzneimitteln außerhalb der Apotheken, S. 4
Bußhoff, U. und Müller-Gerharz, R.	„Ansätze für eine Optimierung der Arzneimittelsicherheit in Deutschland“, in: Pharm. Ind. 64 (2002), Nr. 10, S. 1005 - 1010
DAZ aktuell	„Arzneimittelfälschungen vor allem ein Internet-Problem“ in: Deutsche Apotheker Zeitung 148 (2008), Nr. 9, S. 20 - 24
Diggle, G.	„Hazard, Risk and Regulation“, in: Reg. Affairs Journ. 07/2002
Douglas, J.	„Web Sites Selling Fake Drugs above 3,000“ in: Dow Jones Newswire, 20.08.2007, zitiert nach Solving Pharmaceutical Collection (Informations- und Werbeschrift)
Eberhardt, R. et al.	„Zukunft der Anwendungsbeobachtungen“, in: PM-Report, Sonderteil Arzneimittelstudien 12/05, S. 28

EMA	Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system, vom 26.06.2008, Ref.: EMA/106464/2006 rev. 1
Esser, C. und Randerath, A.	„Tod durch Nebenwirkung – Abschaffung der Arzneimittelsicherheit?“, Text zur Darstellung in der ZDF-Sendung „Frontal 21“ vom 22.02.2005 (http://frontal21.zdf.de/ZDFde/inhalt/3/0,1872,2264291,00.html)
Fink-Anthe, C.	„Bessere Leistungsfähigkeit von Zulassungsbehörden“, in: Pharm. Ind. 66 (2004), Nr. 3, S. 244 – 246
Fink-Anthe, C.	„Harmonisierung und Fragmentierung in Europa“, in: Pharm. Ind. 65 (2003), Nr. 7, S. VII/112 – 114
Freund, A.	„Die zulassungsüberschreitende Anwendung von Humanarzneimitteln (Off-Label-Use) in Deutschland“, in: PharmR, Nr. 8 (2004), S. 275 – 300
Friese, B. et al	Guide to Drug Regulatory Affairs, Editio Candor Verlag, Aulendorf 2007, ISBN 9783871933240
Fuhrmann, S.	Sicherheitsentscheidungen im Arzneimittelrecht (Lebensmittelrechtliche Abhandlungen, Band 7), Berlin 2004
Gesundheitstipps der Wicker-Gruppe	Kava-Kava – ein neuer Arzneimittelskandal?, Version vom 25.09.2006 (http://gesundheitstipps.wicker-kliniken.de/naturarzt/kava.html)
Geursen, R.	Initiative „Innovative Arzneimittel“ in Pharm. Ind. 69, Nr. 7, S. 749-751 (2007)
Göber, B. und Surmann, P. (Hrsg.)	Arzneimittelkontrolle / Drug Control, WVG, Stuttgart 2005, ISBN 9783804720787
Hauser, P. u. Milek, F.	Arzneimittelqualität – vom Ausgangsstoff zum Arzneimittel, Dt. Apotheker Verlag, Stuttgart 2002, ISBN 3769228774
Höltje, H.-D. et al.	„New Methods in Drug Research“ in: Pharm. Ind. 64, Nr. 8a (2002), S. 838 – 843
Hofmann, S.	„Celgene schmiedet Allianz gegen Krebs“ in: Cash daily, Nr. 224, 20.11.2007, S. 10, Hrsg.: Ringier AG, Zofingen, Schweiz
Holzgrabe, U.	„Verunreinigung von Arzneistoffen“, in: Deutsche Apotheker Zeitung 143. Jahrg., Nr. 26 vom 26.06.2003, S. 57 - 64
Johnson, A.	„Risk in Cholesterol Drugs is Detected“ in: Solving Company Dow Jones Newswire vom 02.07.2007 zitiert aus The Wall Street Journal
Kleist, P. und Zerobin Kleist, C.	„Eine kurze Geschichte der klinischen Studie“ in: Schweizerische Ärztezeitung 2005; 86: Nr. 44 S. 2475-2482
Knob, C.	„Auch Arzneimittel werden in großem Stil gefälscht“ in: F.A.Z. vom 25.09.2003
Kroth, E.	„Internationale Harmonisierung der Pharmakovigilanz“ in: Pharm. Ind. 64 (2002), Nr. 12, S. 1201 – 1206
Kroth, E.	„Erweiterte Harmonisierungsbestrebungen der ICH und Aktivitäten der WHO im Bereich der Pharmakovigilanz“, in: Pharm. Ind. 64, Nr. 6 (2002), S. 525 – 529
Martens	„Spinne im Netz“ in: Spiegel 27/2006 vom 04.07.2006, S. 79
McElhatton, P.	„Pregnant women and drug safety“ in: GCPj, 09/2002, S. 15-17

McEwen, John	A History of Therapeutic Goods Regulation in Australia, Therapeutic Goods Administration, o.O., September 2007 (ISBN 978-0-9804229-0-0)
Miller, F.	„Schneller zum besseren Medikament“, in: DZKF Nr. 7/8 (2004), S. 25 – 33
Müller-Jahncke, W.-D.	Arzneimittelgeschichte, Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart 2005, ISBN 3-8047-2113-3
Mutschler, Ernst	Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Unter Mitarbeit von Monika Schäfer-Korting. 7., völlig Neubearb. und erweiterte Aufl., WVG, Stuttgart 1996
NetDoktor.de	Angabe von Nebenwirkungen: Studie zeigt erhebliche Mängel (http://www2.netdoktor.de/Nachrichten/index.asp?id=121828&D=8&M=2&Y=2006) vom 08.02.2006
NetDoktor.de	DDR-Doping: Jenapharm weist Vorwürfe zurück (http://www.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?y=2004&m=7&d=15&id=113249) vom 15.07.2004
NetDoktor.de	Falsche Knieimplantate: Staatliche Überwachung von Medizinprodukten? (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?id=127493&D=15&M=8&Y=2007) vom 16.08.2007
NetDoktor.de	Falsche Pillen: Tausende Todesfälle in Kliniken (http://www.netdoktor.de/nachrichten/newsitem.asp?id=102071&D=26&M=8&Y=2003) vom 26.08.2003
NetDoktor.de	Forscher vermuten: Diclofenac erhöht Herzinfarktrisiko (http://www.netdoktor.de/News/Forscher-vermuten-Diclofena-1124318.html) vom 14.09.2006
NetDoktor.de	Klinik-Schock: Viele Tote durch Arzneien (http://www.netdoktor.de/nachrichten/newsitem.asp?id=101695&D=18&M=8&Y=2003) vom 18.08.2003
NetDoktor.de	Lebensmittelskandale: Lompscher fordert mehr Transparenz (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?y=2006&m=12&d=15&id=125418) vom 15.12.2006
NetDoktor.de	Mediziner: Fast jeder Dritte baut Medikamente nicht richtig ab (http://www.netdoktor.de/nachrichten/newsitem.asp?id=99142&D=13&M=6&Y=2003), 13.06.2003
NetDoktor.de	Prothesen-Skandal: Untersuchung durch den Senat (http://www2.netdoktor.de/nachrichten/index.asp?y=2007&m=8&d=21&id=127535) vom 21.08.2007
Nuhn, P.	„Von der Volksmedizin zum gezielten Drug design“, in: Pharmazeutische Zeitung (Internetversion, http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2002-01/titel.htm), 07.12.2002
NZZ Online	„Kritik an Medikamententest zurückgewiesen“ in: Neue Züricher Zeitung vom 19.10.2006 (http://www.nzz.ch/2006/10/19/vm/articleEKY6T.html)
Patzlaff, M.	„Pharmawelt und klinische Forschung im Spannungsfeld von Regularien“, in: Pharm. Ind. 64, Nr. 12 (2002), S. 1228 - 1232

Paul-Ehrlich-Institut	„Änderung der Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Humanarzneimitteln sowie über die Sicherheit verkehrsfähiger Humanarzneimittel – Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II – (Humanarzneimittel, die unter Verwendung von Blut, Gewebe, Körpersekret oder Körperflüssigkeit vom Menschen hergestellt werden)“ vom 13.07.2004, BundesAnz. Vom 13.08.2004
Paul-Ehrlich-Institut	„Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln, Abwehr von Arzneimittelrisiken – Änderung der Anordnung vom 02. September 2003 über den Ausschluss von Blutspendern zur Verhinderung einer möglichen Übertragung des West-Nil-Virus durch zelluläre Blutprodukte oder gefrorenes Frischplasma“, vom 25.05.2004, BundesAnz. 29.06.2004
Pfannkuche, M.S.	„Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln“ in: DAZ Nr. 32 vom 07.08.2008, S. 56 – 60
Pharma Recht	„Bundesrat verabschiedet 7. AMG-Novelle und beschließt Änderungen der 8. AMG-Novelle“ in: Pharma Recht, Nr. 4 1998, S. I - IV
Pierce. C.	„Are new drugs really riskier?“, in: GCPj, 07/2002, S. 6
PMS-Artikel vom 02.10.2006	Blutpräparate sind sicher: Bei 30 Millionen Übertragungen nur eine Infektion
Pschyrembel, Willibald	Klinisches Wörterbuch, 260. neu bearb. Aufl., De Gruyter, Berlin 2004, ISBN 9783110176216
Roche	Roche Lexikon Medizin, 4. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München 1999, ISBN 9783541171347
Sander, A. (Hrsg.)	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, Editio Cantor, Aulendorf 2000, ISBN 9783871932229
de Saint-Denis, A.	„Post-marketing commitments in the European Union, the United States and Japan“, in: Reg. Affairs Jour. 01/2003, S. 5 - 11
Sator, C.	„Alptraum per Injektion“, 13.03.2007 (http://www.stern.de/wissenschaft/medizin/:TeGenero-Skandal-Alptraum-Injektion/584620.html?nv=cb)
Scrip-Artikel vom 20.06.2007	„Anti-counterfeit packaging should be voluntary, says EGA“, Nr. 3269, S. 6
Scrip-Artikel vom 28.01.2004	„Azerbaijan to label medicines against counterfeits“, Nr. 2921, S. 21
Scrip-Artikel vom 06.06.2007	„Counterfeits a cause for concern“, Nr. 3265, S. 2
Scrip-Artikel vom 09.02.2007	„EMA prepares new guideline on Phase I studies with high-risk drugs“, Nr. 3232, S. 3
Scrip-Artikel vom 06.06.2007	„EFPIA champions 2-D bar codes for product traceability“, Nr. 3265, S. 3
Scrip-Artikel vom 11.01.2006	„EU updates guidelines for pharmacovigilance“
Scrip-Artikel vom 28.07.2006	„Expert group says preclinical TGN1412 studies failed to predict safe dose in man“, Nr. 3178, S. 2
Scrip-Artikel vom 11.01.2006	„UK revises guidance on controlled drugs management“
Scrip-Artikel vom 23.01.2004	„US regulators prepare rules to combat drug counterfeiting“, Nr. 2920, S. 16

Scrip-Artikel vom 20.09.2006	„Whistleblower Graham adds Aroxia to anti-Vioxx blast“, Nr. 3193, S. 26
Sickmüller, B.	„Arzneimittel-Schnellinformationen des BfArM“, in: Pharm. Ind. 64 (2002), Nr. 8, S. 154 – 155
Skript Arzneimittel	Historische Entwicklung der pharmazeutischen Regelwerke, Skript Arzneimittel-Recht, WS 02, TFH Berlin Wedding (http://www.pharmacare.de/geschichte.htm), 07.12.2002
Stapff, M.	„Fallgrube Statistik, Teil 2“, in: DZKF, Nr. 7/8 (2004), S. 45 - 51
Stötzer, H. (Hrsg.)	Toxische Arzneimittelwirkungen, 2. Aufl., Dt. Apotheker Verlag, Stuttgart 1995, ISBN 9783437115721
test Spezial Medikamente	„Die grossen Arzneimittel-Katastrophen“ in: test Spezial Medikamente, Juni 2003
Throm, S.	„Europäische Verordnung für Kinderarzneimittel“, in: PM-Report, Sonderteil Arzneimittelstudien, 12/05, S. 40
U.S. Food and Drug Administration	FDA Conterfeit Drug Task Force Report: 2006 Update (http://www.fda.gov/oc/initiatives/counterfeit/report6_06.html)
Verband forschender Arzneimittelhersteller	Arzneimittelrecht Aktuell, VFA, Berlin 2006
Wikipedia, dt. Version	Apothekerkammer, 25.06.2008 (http://de.wikipedia.org/wiki/Apothekerkammer)
Wikipedia, dt. Version	Arzneimittelzulassung, 16.05.2008 (http://de.wikipedia.org/wiki/Arzneimittelzulassung)
World Pharmaceutical Frontiers, London	„Limitations of pre-clinical and clinical safety databases“, Issue 3 (2003), S. 34 – 40
Wyssuwa, M.	„Pillen auf Reisen“, in: F.A.Z. Nr. 137, 14.06.2008

Darüber hinaus wurden folgende Internetauftritte (Homepages der Hauptorganisation, sowie Homepages und sonstige Teile des Internetauftrittes von Untergliederungen) ausgewertet:

1. Zulassungsbehörden:

- BfArM
- PEI
- EMEA
- FDA
- TGA

2. Politische Parteien

- Bündnis 90 – Die Grünen
- CDU
- CSU
- FDP
- NPD
- SPD

3. Pharmaverbände

- BAH (<http://www.bah-bonn.de>)
- BPI (<http://www.bpi.de>)
- Deutscher Generikaverband (<http://www.generika.de>)
- Pro Generika (<http://progenerika.de/de/progenerika.html>)
- VFA (<http://www.vfa.de>) them.-naturwissenschaftlicher Zweig)

Danksagung

Danken möchte ich an dieser Stelle meinem Doktorvater und Erstbetreuer, Herrn Professor Dr. H. Schweim, für die konstruktive Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit, vor allem aber auch für seine Geduld.

Weiterhin gilt mein Dank meiner Frau, die mich ermutigt hat "durchzuhalten" und mich durch ihr Korrekturlesen ganz maßgeblich unterstützt hat.

Schließlich danke ich auch Frau Vanessa Plate vom Lehrstuhl Drug Regulatory Affairs der Universität Bonn für logistische Unterstützung und meinen Mitdoktoranden für die moralische Unterstützung und die Weiterleitung manch hilfreichen Hinweises.