Waren-zeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Cerivastatin: LIPOBAY (A, CH)

Sibutramin: REDUCTIL (CH)

behandelten Erkrankung gefördert werden – beispielsweise Bluthochdruck durch Antiadipositasmittel wie Sibutramin (REDUCTIL; a-t 2001; **32**: 27) oder Gewichtszunahme u.a. durch Glitazon-Antidiabetika (a-t 2001; **32**: 64) – darf ein Mittel ohne Prüfung der Langzeitfolgen nicht zugelassen werden.

■ **Alle Zulassungstudien veröffentlichen:** Zulassungsentscheidungen der Behörden müssen nachprüfbar sein. Deshalb sind die entscheidungsrelevanten klinischen Studien und alle Daten zur Sicherheitsprüfung zum Zeitpunkt der Zulassung den Fachkreisen zur Verfügung zu stellen, um Kungeleien zwischen Antragstellern und Behörden einzuschränken. Nur so besteht die Chance, manipulative Veröffentlichungen zu erkennen, die im Widerspruch zu behördeninternen Daten stehen (vgl. Seite 87).

■ **Sicherheit durch Pharmakovigilanz-System überwachen:** Seltene, aber schwerwiegende unerwünschte Folgen werden meist erst nach der Zulassung erkannt, wenn eine große Zahl von Patienten behandelt wird. In Deutschland ist jährlich mit 210.000 krankenhauspflichtigen schwerwiegenden Arzneimittel-bedingten Erkrankungen zu rechnen, von denen 70.000 akut lebensbedrohlich sind und Intensiv-Therapie erfordern. 16.000 Ereignisse verlaufen tödlich.[1] Der Aufsichtsbehörde BfArM werden dagegen von Ärzten und pharmazeutischen Unternehmern jährlich nur 5.000 bis 7.000 schwerwiegende Ereignisse aus Deutschland gemeldet. Demnach erfahren die für die Risikoabwehr zuständigen Stellen nur von etwa 3% aller Schadereignisse. Dadurch werden Risiken zu spät erkannt und Gegenmaßnahmen zur Risikoabwehr zu spät eingeleitet. Vermeidbare schwere arzneibedingte Erkrankungen und Todesfälle sind die Folge.

Ein Pharmakovigilanz-System, in dem zehn Erfassungszentren etwa 5% der Krankenhausaufnahmen in Deutschland kontinuierlich überwachen, wäre geeignet, Arzneimittelrisiken früher und schneller zu erkennen. Dadurch entstünden jährliche Kosten von etwa zehn Millionen DM. Dieser Betrag würde mehr als wett gemacht, da sich mit einem solchen System die Häufigkeit arzneibedingter Gesundheitsschäden verringern ließe. Nach internationalen Daten könnten so 30% bis 50% Medikamenten-bedingter Erkrankungen vermieden werden.[2,3] 210.000 schwerwiegende arzneibedingte Erkrankungen verursachen nach internationalen Daten Kosten von etwa vier Milliarden DM. Bis zu zwei Milliarden DM ließen sich durch verbesserte Risikoerkennung vermeiden.

■ **Abhängigkeiten offen legen:** Die Information über Medikamente wird durch die Hersteller dominiert, sei es in Form von firmengesponserten oder anzeigenabhängigen Fachzeitschriften (a-t 1998; Nr. 8: 69-70), Pharmareferenten und Meinungsbildnern oder durch Fortbildung mit Rednern, die von Firmen honoriert werden (a-t 1999; Nr. 3: 33-4). Die Herstellerabhängigkeit solcher Veranstaltungen wird oft verschleiert, indem scheinbar firmenunabhängige „Agenturen" zwischengeschaltet werden.

Um die Herstellerabhängigkeit von Informationen transparent zu machen, müssen bei allen derartigen Veranstaltungen und Publikationen Sponsoren, indirekte und direkte Honorierungen sowie anderweitige finanzielle Zuwendungen (Gutachten, Aktienbeteiligung usw.) routinemäßig offengelegt werden. Zwölf große internationale Peer-Review-Zeitschriften setzen jetzt ein Signal: Wegen zunehmender Einflussnahme von Herstellern auf Veröffentlichungen soll routinemäßig deklariert werden müssen, welchen Anteil Firmen und Autoren an Design, Durchführung und Aufbereitung der Daten haben.[4]

Gesetzliche Grundlagen müssen geschaffen werden, um unwahre oder irreführende Angaben einschlägig zu sanktionieren. Anscheinend lässt sich wissenschaftliche Lauterkeit nur durchsetzen, wenn Desinformation aus merkantilen Gründen und Datenmanipulationen mit Strafanzeigen geahndet werden.

■ **Warnungen effektiv umsetzen:** Was nützt eine Warnung zu LIPOBAY, die die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zwar im Juni beschließt, jedoch wegen „rechtlicher Prüfung"[5] bis August noch nicht veröffentlicht hat? Abstimmung mit Firmensprachregelung erweist sich in solchen Situationen als Informationsblockade. Auch Ärzte müssen verstärkt Warnungen als bindend für die eigene Verschreibungspraxis akzeptieren.

FAZIT: **Aus dem Fall LIPOBAY müssen Konsequenzen gezogen werden. Auf Grund der Absenkung der Qualitätsstandards der Zulassungen und mangelhafter Risikoüberwachung zeichnen sich bereits weitere „Absturzkandidaten" ab, wie die als „Insulinsensitizer" bezeichneten Glitazon-Antidiabetika.**

Zulassungen müssen gründlich und ohne Zeitdruck erfolgen. Surrogatkriterien dürfen nicht zur Wirksamkeitsbeurteilung herangezogen werden. Für Arzneimittel zur Dauerbehandlung sind entsprechende Langzeitstudien erforderlich. Mit einem Pharmakovigilanz-System muss für die kontinuierliche Sicherheitsüberwachung von Arzneimitteln nach der Zulassung gesorgt werden. Fortbildung ist vom Pharmamarketing abzukoppeln. Bindungen an Warenanbieter und finanzielle Beziehungen sind im Rahmen der ärztlichen Fortbildung und endlich auch in deutschsprachigen Fachzeitschriften routinemäßig offenzulegen und Datenmanipulationen gesetzlich zu sanktionieren.

1 SCHÖNHÖFER, P.S. et al.: DGPT-Forum 2001; Nr. 28: 15-9
2 BATES, D.W. et al.: JAMA 1997; **277**: 307-11
3 CLASSEN, D.C. et al.: JAMA 1997; **277**: 301-6
4 DAVIDOFF, F. et al.: Lancet 2001; **358**: 854-6
5 MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., zit. nach Südd. Ztg. vom 25. Aug. 2001

Übersicht

ZYTOCHROM P 450: VIELE INTERAKTIONEN, WENIGE GRUNDREGELN

Wechselwirkungen haben in jüngster Zeit mehrfach zum „Absturz" neuer Arzneimittel beigetragen, so etwa von Mibefradil (CERATE, POSICOR; a-t 1998; Nr. 9: 83-4) und Cerivastatin (LIPOBAY, ZENAS). Wichtigste Regel auch für die Vermeidung von Interaktionen ist daher, sich bei der Verordnung auf möglichst wenige, gut geprüfte und bewährte Mittel zu beschränken.

An den meisten metabolischen Wechselwirkungen ist das Zytochrom P 450 (CYP 450)-Enzymsystem beteiligt. Das hauptsächlich in Leber und Darmschleimhaut lokalisierte CYP 450 ist der wichtigste Katalysator des Arzneistoffwechsels. Hauptfunktion: Durch Sauerstoffübertragung (Oxidation) werden fettlösliche Substanzen wasserlöslicher. Meist entstehen unwirksame Metaboliten. Manchmal werden jedoch Prodrugs wie Terfenadin (TELDANE u.a.) durch diesen Schritt erst in ihre aktive Form umgewandelt (vgl. a-t 1997; Nr. 12: 122).[1,2] Durch die in den letzten Jahren gewachsenen Kenntnisse zu den CYP 450-Enzymen lassen sich heute viele metabolische Interaktionen besser erklären, zuordnen und vorhersagen.

BEZEICHNUNG: Der Name des Enzymsystems geht auf seine Entdeckung als Pigment in Lebermikrosomen zurück. Der Zellfarbstoff (Zytochrom) hat ein charakteristisches spektrophotometrisches Profil mit Peak bei 450 nm.[1] Je nach Übereinstimmung in der Abfolge der Aminosäuren werden die Enzyme in „Familien" und „Subfamilien" eingeteilt. Die erste arabische Zahl kennzeichnet die Familie (z.B. CYP 3A4), der Großbuchstabe die Subfamilie (z.B. CYP 3A4), die zweite arabische Zahl das einzelne Enzym (z.B. CYP 3A4). 17 Familien sind beim Menschen beschrieben. Von den über 50 bekannten Isoenzymen sind jedoch nur wenige für den Medikamentenstoffwechsel relevant (siehe Tabelle).

WICHTIGSTE ISOFORMEN: Wichtigstes Isoenzym ist **CYP 3A4**. Es metabolisiert etwa 50% der gängigen Arzneimittel, darunter Statine, Proteasehemmer, Immunsuppressiva und Kalziumantagonisten. Die schlechte orale Bioverfügbar-