

Jahrgang 30

Nummer 20/2008

Kleine Schritte (E. Gysling)	77
Sachverzeichnis zum Jahrgang 30.....	79

ceterum censeo

Kleine Schritte

Ja: es trifft zu, dass die Pharmakotherapie ständig Fortschritte macht. Allerdings sind diese Fortschritte – gemessen an den Milliardensummen, die jedes Jahr in die Kassen der Pharmafirmen fliessen – ausgesprochen bescheiden. Gemäss Angaben von IMS Health kann der Pharmaweltmarkt im Jahr 2009 auf rund 800 Milliarden Dollar geschätzt werden. Während Jahren konnte die Industrie mit jährlichen Zuwachsraten zwischen 7 und 12% rechnen, im Jahr 2008 betrug der Zuwachs immerhin noch rund 5%. Wenn man sich aber ansieht, was z.B. in den letzten 10 Jahren an sogen. innovativen Medikamenten neu auf den Markt gekommen ist, so findet man erstaunlich wenig: einige neue Chemotherapeutika, von denen die meisten bisher vorwiegend bei relativ seltenen Krankheiten eingesetzt werden können, und verschiedene Antidiabetika, für die allerdings noch kein Nutzen im Sinne einer Beeinflussung von klinisch relevanten Endpunkten nachgewiesen werden konnte. Fast alle anderen (nicht übermässig zahlreichen) Neueinführungen lassen sich unter den «Weiterentwicklungen» bekannter Strukturen und Wirkungsprinzipien einreihen. Der Fortschritt verläuft somit wirklich *in kleinen Schritten* und man mag wohl paraphrasieren, was einst auf dem Mond ausgesprochen wurde: «that's small steps for patients; giant leaps for the industry».

Klein sind die Fortschritte aber auch in vielen anderen Bereichen, die mit der Pharmakotherapie zusammenhängen und die für das Wohlergehen unserer Patientinnen und Patienten bedeutsam sind. Als besonders prekär empfinde ich die Information über *unerwünschte Wirkungen*. Ich weiss schon, dass Nebenwirkungen «langweilig» sind. Es ist für alle viel attraktiver, über spezielle Wirkungsmechanismen, über vielversprechende neue Indikationen oder auch über besonders praktische galenische Formen zu hören und zu sprechen. Auch ist mir bewusst, dass unerwünschte Wirkungen längst nicht immer in das Schema der «evidence based medicine» passen, da sie manchmal so selten sind, dass ein

Nachweis in randomisierten Studien unmöglich ist. Seltene Nebenwirkungen sind aber keineswegs bedeutungslos, weil sie – bei den wenigen Betroffenen – Leib und Leben bedrohen können. Ganz allgemein sind uns unerwünschte Wirkungen zu wenig präsent. Wer weiss schnell einige Medikamente aufzuzählen, die eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen?¹ Wer denkt beim Verschreiben von Neuroleptika daran, dass diese Mittel das Risiko eines plötzlichen Herztodes erhöhen?² Wer ist sich der Tatsache bewusst, dass die vier 1-g-Tabletten Paracetamol, die heute so gern verschrieben werden, die maximale Tagesdosis darstellen und dass unter dieser Dosis bereits bei rund einem Drittel der Behandelten erhöhte Transaminasenwerte gefunden werden?³ Wer berücksichtigt das Risiko der vielfältigen neuropsychiatrischen Probleme, wenn Entzugswillige mit Bupropion (Zyban[®]) oder Vareniclin (Champix[®]) vom Rauchen entwöhnt werden sollen?⁴ – Es liessen sich noch viele Beispiele aufzählen. Diese Tatsachen werden uns jedoch, im Gegensatz zu den «erwünschten» Wirkungen, viel zu selten in Erinnerung gerufen. Unerwünschte Wirkungen wären eines der wichtigsten Themen von Fortbildungsveranstaltungen – nur leider hören wir von den einflussreichen Professorinnen und Professoren fast nur von guten neuen Mitteln, die angeblich ausgezeichnet verträglich sind. Wer trägt die Verantwortung? Dass die Industrie möglichst wenig über unerwünschte Wirkungen sprechen will, ist einleuchtend. Die Arzneimittelbehörden orientieren sich offensichtlich in erster Linie an juristischen Überlegungen: wenn in der offiziellen Information (z.B. im Packungsprospekt) eine unerwünschte Wirkung als möglich bezeichnet wird, so genügt dies anscheinend den Behörden. Damit stellen sie sich hinter den Standpunkt der Industrie, dass nämlich ein Zusammenhang zwischen Medikament und Nebenwirkung in der Regel nicht *bewiesen* sei. Oft hat man den Eindruck, die Arzneimittelbehörde schütze in erster Linie die Interessen der Industrie. Eigentlich müsste diese Behörde sich schwergewichtig für die Kranken, die mit Medikamenten behandelt werden, einsetzen und deshalb im Bereich der Information über Nebenwirkungen weit aktiver sein. In einzelnen Ländern ist dies teilweise der Fall. So veranlasst die amerikanische FDA häufig Schreiben an die Ärzteschaft und verpflichtet die Hersteller, gewisse Nebenwirkungen besonders hervorzuheben («boxed warning»), wie dies vor kurzem für Bupropion und Vareniclin geschehen ist. In Eu-

ropa bleibt aber die Verantwortung, sich genau über neue Probleme zu informieren, meistens an den behandelnden Ärztinnen und Ärzten hängen. Dies ist – besonders in Anbetracht der spärlichen Fortbildungsveranstaltungen zu diesem Thema – eine schwierige Aufgabe. Unabhängige Zeitschriften (wie z.B. die *pharma-kritik*) versuchen, dem Informationsdefizit entgegenzuwirken. Aber auch dies ist leider oft nur ein Tropfen auf einen heissen Stein. Wir planen deshalb, in unserer Zeitschrift in Zukunft noch vermehrt über Nebenwirkungen zu berichten.

Die *Information zu Medikamenten-Studien* ist ein weiterer Bereich, der in den letzten Jahren nur bescheidene Fortschritte gemacht hat. Zwar ist es heute üblich, dass klinische Studien an einer zentralen Stelle registriert werden. Beispiele für solche Register sind das amerikanische *ClinicalTrials.gov*, das britische «Current Controlled Trials» und das «Clinical Trials Portal» der «International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations». Diese Register sind in erster Linie entstanden, weil grosse medizinische Fachzeitschriften die Veröffentlichung von Studien, die nicht registriert waren, verweigerten. Wer aber denkt, es sei heute einfacher, unveröffentlichte Studienresultate auffindig zu machen, täuscht sich: Nach wie vor sind Studienresultate, die nicht in Fachzeitschriften publiziert worden sind, in der grossen Mehrzahl nicht einsehbar. Die beste Quelle sind die Unterlagen der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA,⁵ aber auch diese beinhalten nur diejenigen Studien, die von den Herstellern der Behörde vorgelegt worden sind. Die *Datentransparenz*, die seit Jahren von unabhängigen Stellen gefordert wird, ist damit noch längst nicht gesichert. Praktisch alle sogen. Patienteninformationen (die den an klinischen Studien Teilnehmenden vorgelegt werden) enthalten jedoch den Passus, die geplante Studie käme, wenn nicht den unmittelbar Beteiligten, so doch ähnlichen Kranken in der Zukunft zu Gunsten. Dies kann jedoch nur der Fall sein, wenn wirklich alle Studienresultate veröffentlicht werden. Fehlt ein öffentlicher Zugang zu den Resultaten, so muss wohl von einem *Betrug* der an den Studien teilnehmenden Personen gesprochen werden.

Für eine andere Problematik, bei der kaum eine Verbesserung zu beobachten ist, sind wohl die Industrie und die Ärzteschaft gemeinsam verantwortlich. Es ist ganz einfach nicht einzusehen, warum auch die hinterste und letzte *Fortbildungsveranstaltung* von Pharmafirmen gesponsert sein muss. Dazu lassen sich drei einfache Überlegungen anstellen: 1. Ärztinnen und Ärzte verdienen praktisch alle genug, um nicht nur ihre Mahlzeiten und Getränke, sondern auch ihre Fortbildung selbst bezahlen zu können. 2. Fortbildungsveranstaltungen, die nur ihrer «Extras» (Imbiss, Geschenke) wegen besucht werden, sind nicht wert, besucht zu werden. 3. Die weitaus meisten der an Fortbildungsveranstaltungen Vortragenden sind auf Grund ihrer Stellung und Anstellung aufgerufen und finanziell befähigt, ihre Beiträge auch ohne substantielles Honorar zu erbringen. Es gibt zahlreiche gute Argumente, weshalb die Fortbildung «industriefrei» sein sollte. Während die Industrie eindeutig ihren Aktionären gegenüber verpflichtet ist, Marktanteile zu gewinnen und einen Gewinn zu erzielen, hat die Ärzteschaft dagegen eine offensichtliche Verpflichtung, kranken Menschen die – auf Grund wissenschaftlicher Evidenz – möglichst beste Be-

handlung zukommen zu lassen. Diese beiden Verpflichtungen sind grundlegend unvereinbar.⁶ Oft fällt uns gar nicht auf, in welchem Ausmass die Themen der Fortbildung von den *Prioritäten der Industrie* beeinflusst sind. Zurzeit ist beispielsweise bemerkenswert, wie häufig Fortbildungen zum Thema «Thrombophlebitis» oder «Thromboembolische Komplikationen» geworden sind. Wem ist bewusst, dass hier ganz handfeste Interessen mit im Spiel sind, insbesondere im Zusammenhang mit der Einführung neuer Antikoagulantien? So kann man sich zu Recht fragen, ob das Thema «Thrombophlebitis» wirklich einem dringenden Informationsbedürfnis entspricht. Ein Kritiker schreibt dazu: «Dass Ärztinnen und Ärzte vorgeschriebene Fortbildungskredite erwerben, indem sie Industrie-gesponserten Vortragenden an Industrie-gesponserten Veranstaltungen – die von Industrie-gesponserten Verbänden organisiert sind – zuhören, entspricht einer obszönen Perversion der Fortbildung, die für alle Beteiligten eine Peinlichkeit darstellt.»⁷ Wenn sich dieser Zustand aber ändern soll, muss sich in erster Linie die Haltung der Ärzteschaft ändern.

Schliesslich möchte ich noch auf ein Defizit hinweisen, das im Rahmen der heute praktizierten Evidenz-basierten Medizin anachronistisch wirkt. Es ist keineswegs selten, dass Medikamente für Probleme verschrieben werden, ohne dass eine entsprechende *Dokumentation der Wirksamkeit und Verträglichkeit* gerade bei diesen Erkrankungen (oder auch z.B. bei einer speziellen Altersgruppe) vorläge. Unter den zahlreichen Beispielen für einen solchen «off-label»-Gebrauch können der Einsatz sehr vieler Medikamente in der Pädiatrie, die Verwendung von Antidepressiva als Schlafmittel und die wahllose Verschreibung von Metamizol genannt werden. Zum Teil erfolgt die Verordnung ausserhalb der offiziell anerkannten Indikation, weil sonst keine Alternative vorhanden ist (besonders in der Kinderheilkunde), sehr häufig aber einfach, weil die Indikation nicht kritisch genug geprüft wurde. Dass solche «off-label»-Anwendungen von der Industrie mehr oder weniger diskret gefördert werden, ist bekannt.⁸ Wichtig wäre vielmehr, dass mögliche weitere Indikationen bereits eingeführter Medikamente sorgfältig geprüft würden. Dies entspricht jedoch in vielen Fällen nicht den Interessen der Industrie.

Etzel Gysling

- 1 Maeder MT, Sticherling C. *pharma-kritik* 2006; 28: 33-6
- 2 Ray WA et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 225-35
- 3 Watkins PB et al. *JAMA* 2006; 296: 87-93
- 4 <http://fda-bupro-varenic.notlong.com/>
- 5 <http://fda-search.notlong.com>
- 6 http://www.josiahmacyfoundation.org/documents/Macy_ContEd_1_7_08.pdf
- 7 <http://plos-july21.notlong.com/>
- 8 Steinman MA et al. *PLoS Med* 2007; 4: e134

Dank

Mit dieser Nummer ist der Jahrgang 30 (2008) abgeschlossen. Allen Abonnentinnen und Abonnenten, den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern und den vielen Fachleuten, die *pharma-kritik*-Texte verfasst oder durchgesehen haben, danke ich ganz herzlich.

Etzel Gysling

Sachverzeichnis zum Jahrgang 30

- Abatacept 63
Abhängigkeit, Lokalsteroid 35
ACE-Hemmer, Interaktion 6
Acetylsalicylsäure, Interaktion 5
Agranulozytose, Metamizol 42
Aknetherapie 54
Alendronat, Nebenwirkungen 13
Allergene, Lieschgras 3
Allergie, Metamizol 42
Amalgamplomben 21
Analgese, intrathekale 43
Analgika 41, 43, 61
Angiotensin-Rezeptorblocker 6, 18
Angustzustände, Rimonabant 53
Antibiotika, bei Sinusitis 70
Anticholinergika 51
Antidepressiva, Fahrfähigkeit 72
Antidepressiva, Wochenbettdepression 24
Antidiabetika 39
Antihistaminika 70
Antihypertensiva 17
Antikoagulantien 49
Antikoagulation, Interaktion 6
Antipyretika 22, 41
Antirheumatika, Interaktion 7
Appetitzügler 53
Aripiprazol 55
Arrhythmie, Aripiprazol 55
Arthritis, rheumatoide 27, 63
Arzneimittelinteraktionen 5
Asthma, Paracetamol 23
Asthma, saisonales 3
Atenolol 17
Azathioprin 58
- Baldrian** 70
Basistherapie, rheumatoide Arthritis 63
Behçet-Krankheit 26
Benannte Stelle 48
Benzodiazepine 69
Benzodiazepine, Fahrfähigkeit 72
Betablocker 17
Biologika, rheumatoide Arthritis 63
Blutdruck 17
Blutungen 50
Blutungen, gastro-intestinale 7
- Cannabinoid-Rezeptorantagonist** 53
CE-Label 47
Chemoprävention, Kolorektalkarzinom 12
Chemotherapie, Kolorektalkarzinom 10
Chirurgie, Kolorektalkarzinom 10
Chirurgie, orthopädische 50
Chloralhydrat 69
Clinically Isolated Syndrome 59
Conotoxin 43
Crohn'sche Krankheit 27
- Depression** 23
Depressionen, Rimonabant 53
Diabetes 39
Diagnostik, Kolorektalkarzinom 9
Diagnostik, Sinusitis 70
Dipyron 41
DPP-4-Hemmer 39
Duloxetin, Interaktion 6
Durchfall, Rotavirus 37
- Eflornithin** 45
Enoxaparin 50
Entzündungshemmung, Thalidomid 25
Erbrechen, Rotavirus 37
Erythema nodosum leprosum 25
- Fahrfähigkeit** 71
Faktor-Xa-Hemmer 49
Femurfrakturen, Alendronat 13
Fesoterodin 51
Fieber bei Kindern 22
Fluorouracil, Kolorektalkarzinom 10
Fragen zu den Nummern 1-18 73
Füllmaterialien 22
- Gallensteine, Östrogensubstitution** 16
Gastroenteritis 37
Gerinnungshemmung 49
Gesichtshirsutismus 45
Glatirameracetat 58
Glinide 40
Gliptine 40
Glitazone 40
Glomerulonephritis, Isotretinoin 54
Glukokortikoide 29
Gürtelrose 1
- Harndrang** 51
Hautatrophie, Lokalsteroid 33
Hautinfektionen, Lokalsteroid 34
Hautprobleme 67
Heparin, niedermolekulares 50
Hepatotoxizität 66
Herpes zoster 1
Heuschnupfen 3
Hirsutismus 45
Hüftgelenkprothese 50
Hydromorphon 61
Hypertonie 17
Hypnotika 69
Hyposensibilisierung 4
- Ibuprofen** 22
Ibuprofen, Interaktion 5
Immunglobuline, intravenöse 59
Immunmodulation, Thalidomid 25
Immuntherapie, sublinguale 3
- Impfstoff, Rotavirus 37
Impfstoff, Zoster 1
Inhalation, bei Sinusitis 71
Inkontinenz 51
Interaktionen 5, 67
Interferon-beta 58
Internet, Information zu Interaktionen 8
Isotretinoin, Nebenwirkungen 54
- Kalziumantagonisten** 18
Ketoazidose, Aripiprazol 55
Kieferknochennekrosen, Alendronat 13
Kinder, Fieber 22
Kniegelenkprothese 50
Knochenschmerzen, Alendronat 14
Kolorektalkarzinom 9
Kombinationspräparate, Lokalsteroid 32
Kopfschmerzen 41
Kortikosteroid-Dermatika 29
Kortikosteroide, bei Sinusitis 71
Kühlung bei Fieber 23
Kurzsichtigkeit, Isotretinoin 54
- Leberversagen, Moxifloxacin** 15
Lenalidomid 26
Lieschgras-Allergene 3
Lokalsteroid 29
Lupus erythematodes 26
- Mammakarzinom, Östrogensubstitution** 15
Medizinprodukte 47
Melatonin 69
Memantin, Interaktion 6
Messinstrumente, rheumatoide Arthritis 64
Metamizol 41
Metastasen, Kolorektalkarzinom 11
Methotrexat 63
Misserfolge, Pharmaindustrie 65
Mitoxantron 59
Morbus Behçet 26
Morbus Crohn 27
Morphin 61
Moxifloxacin, Nebenwirkungen 15
Multiple Sklerose 57
Mutter-Kind-Beziehung 24
Myelom, multiples 26
- Nachsorge, Kolorektalkarzinom** 11
Nachtblindheit, Isotretinoin 54
Natalizumab 58
Nebenwirkungen, aktuelle 13, 53
Nekrolyse, toxische epidermale, Moxifloxacin 15
Neoplasien, hämatologische 26
Neuralgie, postherpetische 1
Neuroleptika, atypische 55

- Neuroleptika, Fahrfähigkeit 72
 Nierenkolik 42
 Novaminsulfon 41
- Online-Information zu Interaktionen** 8
 Opioid-Analgetika, retardierte 61
 Ornithindekarboxylasehemmer 45
 Orthostase, Aripiprazol 55
 Östrogensubstitution, Nebenwirkungen 15
 Ovarialkarzinom, Östrogensubstitution 15
 Ovarialsyndrom, polyzystisches 45
 Oxycodon 61
- Palliativbehandlung** 27
 Paracetamol 22
 Pharma-Misserfolge 65
 Phleum pratense 3
 Plättchenhemmung, Interaktion 5
 Pollakisurie 1
 Pollenextrakt 3
 Polypose, familiäre adenomatöse 9
 Postpartum 23
 Postzoster-Neuralgie 1
 Propranolol 17
 Pseudotumor cerebri, Isotretinoin 54
 Pyrazolon-Schmerzmittel 41
- Qualität, Medizinprodukte** 47
 Quecksilberbelastung 21
- Radiotherapie, Kolorektalkarzinom** 11
 Rauchen 7
 Rebound-Phänomen, Lokalsteroid 35
 Reizblase 51
 Rektalkarzinom 9
 Retardpräparate, Opioide 61
 Retinoide 54
 Rhinokonjunktivitis 3
- Rimonabant 53
 Rivaroxaban 49
 Rotavirus-Impfstoff 37
 Rückzug, Medikamente 65
- Schlafkrankheit, afrikanische 45
 Schlafmittel 69
 Schlaganfälle, Östrogensubstitution 16
 Schmerzen, chronische 43, 62
 Schmerzen, postoperative 42
 Schmerzmittel 41, 43, 61
 Schmerzmittel, bei Sinusitis 70
 Schubtherapie, Multiple Sklerose 57
 Screening, Kolorektalkarzinom 9
 Sehstörungen, Isotretinoin 54
 Sensibilisierung, Lokalsteroid 34
 Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Interaktion 7
 Sinusitis, akute 70
 Stellenwert, Betablocker 20
 Stents 47
 Steroid-Dermatika 29
 Stomatitis aphthosa 26
 Störungen, extrapyramidale, Aripiprazol 56
 Strassenverkehr 71
 Sympathomimetika, bei Sinusitis 71
 Synovitis, Alendronat 14
- Tachyphylaxie, Lokalsteroid 35
 Thalidomid 25
 Therapie, symptomatische, Multiple Sklerose 60
 Therapie, verlaufsmodifizierende, Multiple Sklerose 58
 Thromboembolien, Östrogensubstitution 16
 Thromboseprophylaxe 49
 Tizanidin, Interaktion 7
- Tolterodin 51
 Toxizität, gastro-intestinale 66
 Toxizität, kardiovaskuläre 66
 Toxizität, multisystemische 67
 Trimethoprim, Interaktion 6
 Trypanosomiasis 45
 Tumoren, solide 26
 Tumorschmerzen 61
 Typ-2-Diabetes 39
- Unterstützung, psychosoziale** 24
- Varicella-Zoster-Virus 1
 Vaskulitis, Isotretinoin 54
 Venenthrombose 50
 Verlaufsformen, Multiple Sklerose 57
 Verzeichnis, Medizinprodukte 48
 Vildagliptin 39
 Visusstörungen, Isotretinoin 54
 Vorhofflimmern, Alendronat 14
- Wiesenlieschgras** 3
 Wirkstoffzusätze, Lokalsteroid 32
 Wirkungsklassen, Lokalsteroid 29
 Wochenbettdepression 23
- Zahnfüllungen** 21
 Ziconotid 43
 Zoster 1
 Z-Schlafmittel 69
 Zusatzwirkstoffe, Lokalsteroid 33
 Zytostatika, Kolorektalkarzinom 10
 Zytostatika 67

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch
 e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979
 von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
 Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
 Layout und Sekretariat: Verena Gysling
 Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch
 Abonnementspreis für den Jahrgang 30 (2008, 20 Nummern): 102 Franken (Studierende: 53 Franken). Erscheinungsweise: 18 Ausgaben.
 Preis einer Einzelnummer: Fr. 15.- / € 12.-

Redaktionskommission:
 Walter Angehm (St.Gallen), Marianne Beutler Pfister (Egg), Fiona Fröhlich Frei (Winterthur), Benedikt Holzer (Thun), Michael M. Kochen (Göttingen), Hans-Peter Ludin (Muri bei Bern), Peter Meier-Abt (Basel), Stefan Mühlebach (Aarau), Kaspar Zürcher (Bern).

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
 Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Druck: R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2009 Infomed Wil. All rights reserved.