

# Schwangerschaftstest mit Folgen

## Ist Duogynon verantwortlich für Mißbildungen an Tausenden von Kindern? / Von Jutta Kamke

*(Seit mehr als zehn Jahren steht das Hormonpräparat Duogynon unter Verdacht, Mißbildungen an Embryonen auszulösen.)*

*Im „Deutschen Ärzteblatt“ vom 27. Juli „erinnert“ die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft ihre Leser daran, daß sie schon „Mitte 1975... vorsorglich dringend nahegelegt“ hatte, Schwangerschaftsdiagnosen mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten „zu streichen“. Welche Tragödien sich hinter dieser lauwarmen Verlautbarung verbergen, beschreibt der nachstehende Bericht.*

Das Schering-Hormonpräparat Duogynon, seit 1950 auf dem deutschen Markt, wird von namhaften internationalen Wissenschaftlern dringend verdächtigt, für Tausende von angeborenen Kindesmißbildungen verantwortlich zu sein. Mit diesem Mittel werden Herzmißbildungen, deformierte Arme und Beine, Wasserköpfe, Wolfsrachen und andere schwere Deformitäten in Verbindung gebracht.

Als die britische Tochtergesellschaft Schering Chemicals im Februar dieses Jahres Primodos (so heißt Duogynon in England) endlich vom englischen Markt zog, wurde die Öffentlichkeit dort erst richtig aufmerksam: leitende Angestellte der britischen Schering-Tochter in Burgess Hill/Sussex hatten der Wochenzeitung *Sunday Times* und der kommerziellen britischen Fernsehgesellschaft

hausinternes Material zugeliefert, aus dem hervorgeht, daß die Westberliner Konzernleitung von dem Verdacht gegen Duogynon seit elf Jahren informiert war. Mittlegweile hat sich eine Interessengemeinschaft der Eltern geschädigter Kinder gebildet und über die Gesundheitsämter Großbritanniens die Bevölkerung auf den Zusammenhang von Mißbildungen und Hormonpillen hingewiesen.

Auch im britischen Unterhaus wurde der Ruf nach einer nationalen Befragung zu diesem Thema laut. Neil Pearlman, Leiter der Gesundheitsbehörde in Manchester, gibt an, daß sich bereits auf minimale Öffentlichkeitsarbeit hin etwa 550 mißgebildete Kinder gemeldet wurden. Pearlman's Ansicht, es handele sich hier nur um die Spitze eines Eisbergs, wird vom ACDHT-Geschäftsführer Robin Hayes bestätigt: „Die Zahl der Kinder, die durch hormonale Schwangerschaftstest geschädigt worden sind, scheint sehr hoch zu sein. Wir wissen bereits, daß sie höher liegt als die Zahl der Contergan-Kinder.“

Duogynon ist ein hochdosiertes Hormon-Kombinationspräparat, das sowohl in Dragee-Form als auch als Injektionslösung zur Verfügung steht. Das Mittel galt ursprünglich für zwei Indikationen: zum einen als hormonaler Schwangerschaftstest, zum andern als Regulativ beim Ausbleiben der Monatsblutung, ohne daß eine Schwangerschaft vorliegt („kurzfristige sekundäre Amenorrhoe“). War die normale Monatsblutung ausgeblieben, verschrieb der Arzt seiner Patientin zwei Duogynon-Dragees. Einige Tage nach deren Einnahme setzte dann bei Nichtschwangeren die Entzugsblutung ein. Blieb die Blutung aus, war mit einer Schwangerschaft zu rechnen.

Unter der Hand lief Duogynon jedoch noch als Abortivum, wenn man es nur in genügend hoher Dosierung einnahm. Schering bestreitet diese Wirkung. Schon seit 1960/61 waren Untersuchungen bekannt, die zeigten, daß Frauen nicht nur — wie bis dahin angenommen worden war — dann nach Gabe des Hormonpräparates Blutungen hatten, wenn sie *nicht* schwanger waren. Eine Minderheit der untersuchten Frauen hatte auch Blutungen während der frühen Schwangerschaft. „Das allein sollte immer ein Warnzeichen sein“, sagt Dr. Graham Dukes von der holländischen „Kommission für Bewertung von Arzneimitteln.“ Dukes, weltweit anerkannter Experte für unerwünschte Nebenwirkungen von Arzneipräparaten, schließt daraus: „Es könnte eine Abbruchblutung folgen oder aber auch eine Störung in der Embryonalentwicklung.“

In der Regel erfolgte die Anwendung von Duogynon/Primodos etwa 30 bis 60 Tage nach der letzten Menstruation. Ist die jeweilige Patientin zu diesem Zeitpunkt schwanger, erhält sie den Test-Hormonstoß demnach genau zu der Zeit, in der ein Embryo im Mutterleib am empfindlichsten gegen Fremdeinwirkungen ist: gegen Ende

551506

des ersten Entwicklungsmonats erfolgt der Schluß des Neuralrohres, aus dem später Rückenmark und Gehirn entstehen. Während der fünften bis achten Schwangerschaftswoche wird maßgeblich die äußere Gestalt der Frucht durch die Ausbildung von Gliedmaßen, Gesicht, Ohren, Nase und Augen bestimmt, ebenso die Differenzierung der inneren Organe. Zudem ist zwar das Geschlecht des Embryos bereits zum Zeitpunkt der Befruchtung festgelegt, die eigentlichen morphologischen Merkmale, Hoden und Eierstöcke, entwickeln sich jedoch nicht vor der 7. Woche.

Erste konkrete Hinweise, daß Sexualhormone angeborene Mißbildungen hervorrufen könnten, wurden im Oktober 1967 im *British Medical*

*Journal* veröffentlicht. Doktor Isabel Gal, damals Mitarbeiterin des Queen Mary's Hospital for Children in Carshalton/Surrey hatte, anfangs „eher zufällig“, festgestellt, daß sich Mütter von Kindern mit gespaltener Wirbelsäule (*Spina bifida*) und Wasserköpfen zuvor zu einem erheblich höheren Prozentsatz einem hormonalen Schwangerschaftstest unterzogen hatten als die gleichgroße Kontrollgruppe von Müttern mit gesunden Kindern. Dr. Gals Zahlen bezogen sich nur auf die Londoner Umgebung.

Nach dieser Veröffentlichung verglich Scherings englischer Marktforscher Dr. Michael Briggs die regional aufgeschlüsselten Verkaufsziffern für Primodos mit der amtlichen Gesundheitsstatistik über mißgebildete Neugeborene. Zur Datenpräzisierung übernahm er auch gleich noch die Verkaufsziffern des größten Konkurrenzprodukts „Amenorone Forte“ vom französischen Roussel-Konzern (heute ist die Hoechst AG Mehrheitsaktionär). Die gesammelten Daten schickte Briggs dem Mathematik-Dozenten Cooke an der Universität von Sussex. Dessen Antwort vom 2. November 1967; zwischen den Verkaufsziffern und den Zahlen über die Häufigkeit von Mißbildungen bestehe ein enger Zusammenhang („strong correlation“).

Briggs leitete diese Analyse mit einem Kommentar ans Berliner Stammhaus weiter. Deren Antwort: in der Bundesrepublik gäbe es keine statistisch nachweisbaren Beziehungen zwischen Duogynon-Verkäufen und abnormen Geburten. Als der Mathematiker Cooke an der Sussex-Universität auch diese Unterlagen auswertete, befand er, daß die bundesdeutschen mit den englischen Daten überhaupt nicht vergleichbar seien, weil die deutschen Statistiken nicht alle Geburts-

**Nach Angaben der Gesundheitsbehörde von Manchester sind bereits mehr als 500 geschädigte Kinder gemeldet worden**

anomalien enthalten, sondern nur Todesfälle auf Grund von Mißbildungen.

Durch das Schweigen der Berliner Konzernspitze unruhig geworden, teilten die beiden medizinischen Direktoren der britischen Schering Che-

micals, Pitchford und Bye, dem Weddinger Stammhaus im Juni 1968 mit, man habe als vorläufige Maßnahme jede Werbung für das verdächtige Präparat Primodos eingestellt. Begründung: „Als Verkäufer ist es unsere moralische Pflicht, alles mögliche zu tun, um uns der Sicherheit der Präparate, die wir auf den Markt bringen, zu vergewissern. Wo durch einen Marktforscher, dessen Fähigkeit und Integrität nicht leichtfertig bestritten werden kann, ein derartiger Verdacht aufgekommen ist, muß die Beweislast bei uns liegen. Es ist unsere Sache nachzuweisen, daß das Präparat gefahrlos benutzt werden kann.“

Aus Berlin kam die Antwort, man untersuche gerade, welchen Einfluß das Medikament auf die Nachkommenschaft von Kaninchen und Mäusen habe. Dr. Briggs und seine Kollegen fanden jedoch später heraus, daß nicht Duogynon/Primodos getestet worden war, sondern andere Hormonpräparate.

1969 meinte Dr. Norman Dean vom Royal College of General Practitioners (Hochschule für praktische Ärzte) in einer Studie herausgefunden zu haben, daß Duogynon/Primodos Schwangerschaften nicht nur testet, sondern auch abbricht. Er empfahl Schering, das Präparat vom Markt zu nehmen; die Firma sah auch jetzt keinen Anlaß.

Scherings Hauptkonkurrent in England, Roussel, änderte 1969 seine Gebrauchsanweisung für „Amenorone Forte“, das fortan nur noch bei Amenorrhoe, nicht mehr als Test verschrieben werden sollte. Schering-Direktor Pitchford erklärte seiner Westberliner Zentrale damals: Roussel habe die Wirkung des Mittels untersucht und eine Langzeitstudie am Menschen in Arbeit. Ein bereits vorliegendes Zwischenergebnis zeige, daß statistisch signifikante Mißbildungen in Patienten entstanden waren, nachdem sie hormonale Schwangerschaftstests bekommen hatten.

Auch dies focht Schering keineswegs an. Der eigene Direktor in Burgess Hill/Sussex bemühte sich vergeblich, dem deutschen Stammhaus verständlich zu machen, daß Risiko und Nutzen von Primodos sorgfältig gegeneinander abgewogen werden müßten — um so mehr als es längst die Schwangerschaftstests Pregnosticon und Gravindex gab, mit denen — völlig gefahrlos für Mutter und Kind, zudem schneller — von dem 42. Tag nach der letzten Periode an eine Schwangerschaft festgestellt werden konnte —, im Morgenurin. Zur selben Zeit gab Schering dagegen noch ein Heft für englische Ärzte heraus, in dem es hieß: „Eine existierende Schwangerschaft wird durch Primodos nicht beeinflusst.“

1970 endlich sorgte die englische Arzneimittel-Kennzeichnung-Kommission dafür, daß Primodos nicht mehr als Schwangerschaftstest empfohlen wurde. Das Weglassen schloß natürlich die Verwendung als Test nicht aus, so daß Schering sich erst nach einer Presse-Kampagne 1975 entschloß, Primodos-Packungen mit einem auffälligen Warnetikett zu versehen — in Großbritannien. Erst jetzt zeigte sich die britische Behörde für Arzneimittelsicherheit bereit, eine Warnung an alle Ärzte zu senden, daß dieses Mittel zu Schäden oder Mißbildungen am Fötus führen könne. Mittlerweile räumt auch der jetzige Gesundheitsminister Moyle ein, daß damals vielleicht „ein wenig langsam“ reagiert worden sei.

551507

Trotz aller Warnungen verschrieben britische Ärzte Primodos 1975 noch 40 000mal, 1976 noch 25 000mal als Schwangerschaftstests. Auch nach einer zweiten Rundbrief-Warnung der Behörde ließen sich bis Mitte 1977 noch immer 8000 Verschreibungen als Tests nachweisen. Ein Schering-Sprecher zeigte sich „entsetzt“. Dabei hatten Scherings eigene englische Marktuntersuchungen bereits 1968 ergeben, daß rund dreiviertel aller Primodos-Packungen für Schwangerschaftstests verschrieben wurden.

Andere Länder hatten frühzeitiger die erforderlichen Konsequenzen aus den Mißbildungs-Diskussionen gezogen: in Schweden, Finnland, Belgien, Australien und den Niederlanden ist Duogynon bereits seit Jahren aus dem Handel oder verboten. Die abgelaufene Lizenz für Irland hat Schering nicht mehr neu beantragt. Und in England ist es seit Februar 1978 vom Markt gezogen. Begründung: Der Umsatz war um 80 Prozent gesunken.

Für Deutschland hat man noch keine Konsequenzen dieser Art gezogen. Von September 1973 an befindet sich allerdings die Schering AG in Sachen Duogynon auf einem Rückzug in Mini-Schritten. Seither erklärt sie, für die orale Pillen-Form des Präparats sei eine Schwangerschaft „aus Vorsichtsgründen kontraindiziert“ und nur noch zur Amenorrhoe-Behandlung zu benutzen. Der Grund: „Eine mögliche Virilisierung (Vermännlichung) weiblicher Föten“ durch das in den Tabletten enthaltene, künstlich hergestellte Norethisteronacetat während „der kritischen Phase der Organentwicklung“.

Die Duogynon-Injektionsform wurde bis 1978 ohne jede Einschränkung weiterhin als Schwangerschaftstest empfohlen, da sie natürliche Hormone enthalte. Erst im März 1978 verschickte die Schering AG ein Rundschreiben, in dem es schlicht ohne Begründung hieß: „Nunmehr sind alle Duogynon-Formen zur Diagnose einer Schwangerschaft nicht indiziert.“

Die schlechten englischen Erfahrungen mit mehreren Warn-Rundschreiben und einem Packungsaufdruck lassen es für Deutschland (hier ist der Packungsaufdruck nie in der Diskussion gewesen) noch unwahrscheinlicher erscheinen, daß alle Ärzte damit erreicht worden sind, auch nicht mit einer Notiz im *Deutschen Ärzteblatt*.

An eine auffällige Warnung, etwa mit dem unter Medizinern bekannten Alarmsignal „Rote Hand“ versehen, dachte Schering, Berlin, noch im Dezember 1977 keineswegs: „Allerdings wird es nicht möglich sein, unseren Druckbrief zum Duogynon mit dem Symbol ‚Rote Hand‘ zu versehen, denn es handelt sich hier keineswegs um eine Maßnahme, die sich auf eine konkrete aktuelle Erkenntnis bezieht.“ Für die betroffenen Frauen kann das tiefgreifende Folgen haben; meine eigenen Nachfragen bei vier Ärzten, ganz willkürlich letzte Woche aus dem Telefonbuch gesucht, ergaben: drei Ärzte waren ohne Vorbehalte oder Fragen bereit, die orale Form des Duogynon zu rezeptieren, eine Ärztin wollte die Injektionsform verabreichen — wohlgeordnet jeweils als Schwangerschaftstest.

Der zuständige Arzneimittel-Experte beim Berliner Bundesgesundheitsamt zeigte sich „elektrisiert“ von dieser Recherche. Beweist sie doch, daß in der leidigen Duogynon-Frage entgegen aller Annahme die Information nicht ausreichend war.

## In Schweden, Finnland, Belgien, Australien und den Niederlanden ist Duogynon seit Jahren nicht mehr im Handel oder verboten

551508

Hierzu der Berliner Arzneimittelkritiker Dr. med. Ulrich Moebius: „Aus industrieler Statistiken der IMS-GmbH in Frankfurt mußte Schering wissen, daß Duogynon von Ärzten weiterhin als Schwangerschaftstest verschrieben wurde.“

Juristisch ist die Hersteller-Firma abgesichert. Bei einer ersten Klage auf Schadenersatz, die die Britin Valerie Williams für ihren mißgebildeten Sohn einreichte, konnte Schering die Verantwortlichkeit an die Ärzte weitergeben: Wer Schwangeren „Duogynon“ oder „Primodos“ verabreicht, begeht einen ärztlichen „Kunstfehler“. Wie aber will man ihn ausschließen, wenn schon die Hersteller dieses Präparats die Erkenntnis ignorieren, die selbst die sonst eher zögernde amerikanische Lebens- und Arzneimittelbehörde (FDA) zu starken Worten bewegte? Die nämlich hatte im Herbst 1967 festgestellt, daß „in der Frühschwangerschaft verabreichte Gestagene und Östrogene die Nachkommenschaft schwerstens schädigen“ können. Duogynon ist ein Östrogen-Gestagen-Gemisch, genau wie die herkömmliche „Pille“. Und es sei „eine Risikoerhöhung für Gliedmaßenverkürzungen auf das 4,7fache“ zu erwarten. Gleichzeitig wurde dringend darauf hingewiesen, Frauen einen Schwangerschaftsabbruch anzuraten, wenn sie in der Frühphase mit solchen Hormonpräparaten behandelt worden waren. Demgegenüber meint die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie im Februar 1968: „Ein Schwangerschaftsabbruch (eugenische Indikation) ... sei auf Grund der vorliegenden Daten zur Teratogenität nicht zu rechtfertigen.“

Im Einstellungsbeschluss zum Contergan-Prozess argumentierte die Strafkammer des Landgerichts Aachen: „Ein ausreichender Schutz des Verbrauchers ist nicht gewährleistet, wenn der Arzneimittelhersteller erst beim Nachweis der schädlichen Nebenwirkungen seines Präparats Schutzmaßnahmen ergreift“. — Dr. Werner Bauch, zuständig für Scherings Öffentlichkeitsarbeit, kündigt für September eine Umbenennung des Duogynons an.

43

553183

Datum

6. Okt. 1978

## Arzneimittel in der Dritten Welt

# Pillen ohne Gewähr

**Medikamente mit bedenklichen Nebenwirkungen gehen in Entwicklungsländern oft ohne ausreichende Information über den Ladentisch**

Von Jutta Kamke

Der Vorwurf wurde bereits im Mai 1973 klar formuliert: „Manchmal werden Mittel, die in Ursprungsländern nicht mehr verkauft werden dürfen oder wegen fehlender Wirksamkeit oder wegen mangelnder Sicherheit vom Markt genommen werden, in Entwicklungsländern verkauft. Für andere Mittel wird geworben oder sie werden in Entwicklungsländern für Indikationen angeboten, für die sie in den Ursprungsländern nicht zugelassen sind.“ Ausgesprochen hatte diesen Vorwurf Dr. Halldan Mahler, Generaldirektor der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Genf.

Bestätigt und im Detail belegt werden diese Aussagen nun von zwei Studien von den britischen Forschern der *Haslemere Group* (die bereits 1976 mit ihrer Studie „Nestle tötet Babys“ weltweites Aufsehen erregten) in ihrem Bericht

„Wem nützt die pharmazeutische Industrie?“ sowie von dem Endokrinologen Dr. John S. Yudkin am Hospital Medical College in London, der seine Ergebnisse in der angesehenen medizinischen Fachzeitschrift *The Lancet* bereits im April dieses Jahres veröffentlicht hatte.

In der *Haslemere Group*-Studie wird unter anderem belegt, daß schädliche oder wirkungslose Medikamente in den Handel der Dritten Welt gelangen können, weil die Kontrolle dort längst nicht so streng ist wie in den Industrieländern. So hat etwa die amerikanische Lebensmittel- und Arzneikommission FDA das Verhütungsmittel Medroxyprogesteronacetat (verkauft unter dem Markennamen Oracon) in den USA vom Markt gezogen, weil dort nach mehrjähriger Einnahme in etlichen Fällen Gebärmutterkrebs aufgetreten war. Trotz dieses ernsthaften Verdachts exportierte der US-Hersteller Upjohn das Mittel laut Aussage der britischen Forscher in mehr als 70 Entwicklungsländer. In Deutschland gibt es übrigens kein direktes Gegenstück zu dieser Pille.

Die Untersuchung des englischen Arztes John Yudkin, der längere Zeit in Tansania gearbeitet und an der Universität von Darassalam unterrichtet hat, beschreibt noch detaillierter die Verhältnisse in Afrika. Die Hauptprobleme der Entwicklungsländer auf dem Gesundheitssektor sind Unterernährung, Infektionskrankheiten und vor allem auch Parasitenbefall, der durch mangelhafte hygienische Voraussetzungen und soziale Mißstände gefördert wird, wie sie in den Industrieländern kaum noch vorstellbar sind.

Zwischen 80 bis 90 Prozent der Bevölkerung leben in oft schwer zugänglichen ländlichen Gegenden. Nach Schätzungen der WHO haben weltweit 600 Millionen Menschen überhaupt keinen Zugang zu medizinischer Versorgung. Als wichtigste Todesursachen fungieren in den Entwicklungsländern deshalb noch immer Krankheiten, die in Industrieländern kaum mehr in Statistiken auftauchen: von den jährlich rund 88 Millionen Neugeborenen in den Ländern der Dritten Welt werden nur vier Millionen Kinder geimpft, sterben fünf Millionen an Diphtherie, Wundstarrkrampf, Kinderlähmung oder Masern.

Der Aufbau einer eigenen Pharmaindustrie steckt in den meisten Entwicklungsländern noch in den Kinderschuhen, es fehlt an technischem Wissen, an eigenen Fachleuten, an Kapital. Die westlichen Pharmakonzerne sind nicht übermäßig interessiert, diesen Zustand zu ändern: Die Entwicklungsländer wünschen eine Beteiligung an Forschung, Herstellung und Handel — und langfristig eine volle Übernahme des Geschäfts. Das kollidiert mit den Interessen des Internationalen Verbands der Pharmaindustrie, wonach — wie sein Präsident Max Tiefenbacher vom Frankfurter Arzneimittel-Giganten Hoechst erklärte — nur „nach den Prinzipien der freien Marktwirtschaft arbeitende Unternehmen ... die Versorgung auch der Entwicklungsländer mit wichtigen Medikamenten sicherstellen“ könnten.

Eine UN-Studie über den „Technologietransfer in der pharmazeutischen Industrie“ bemerkt dazu, „die Hauptverantwortung für die Ausbildung über die Benutzung neuer Mittel — selbst in entwickelten Ländern — fiel an die pharmazeu-

553184

Datum

6. Okt. 1978

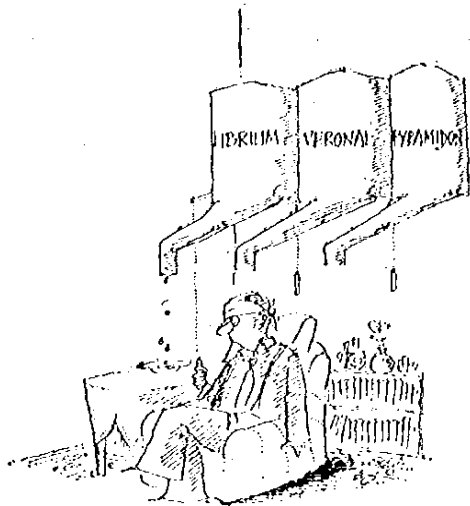
2

tische Industrie, da keine anderen Kanäle vorhanden waren, die schnell und effizient Informationen weiterverteilen konnten". Das gar nicht verwunderliche Ergebnis: „Natürlich war die Anstrengung jeder Firma darauf gerichtet, die eigenen Mittel in der Verschreibung zu fördern... Die meisten Entwicklungsländer hatten nur sehr wenige medizinisch-wissenschaftlich erfahrene

Leute und wenig Möglichkeiten, Informationen über wissenschaftliche Kanäle zu verbreiten.“

Wegen des „Informations-Monopols“ (Yudkin) der westlichen Pharmahersteller hatten und haben die Länder der Dritten Welt auch häufig wenig Möglichkeiten, die jeweiligen Firmenangaben selbst zu überprüfen. Hans-Joachim Cramer, der Pressesprecher des deutschen Bundesverbands der pharmazettischen Industrie, gibt an, daß „sich viele Kontrollbehörden in Entwicklungsländern mangels eigener Fachleute an den hohen Maßstäben der US-Kontrollbehörde FDA orientieren“. Die aber schreibt seit 1966 zwingend vor, nur beweisbare Arzneimittelwirkungen anzugeben und genügend auf deren Gefahren hinzuweisen. Doch wird dies schon von einem der größten Arzneihersteller Amerikas, Parke-Davis, außerhalb der USA häufig nicht eingehalten — mit dem Hinweis, daß solche Warnungen in anderen Ländern nicht gesetzlich gefordert würden.

Keiner erwartet von Industrieunternehmen, daß sie profitlos arbeiten. Daß sie dabei teilweise „Wucherpreise“ (so die *Haslemere Group*) von Entwicklungsländern verlangen, ist nach-



weisbar. Beispielsweise wurden in Pakistan und Kolumbien Antibiotika (Tetracycline) zu Preisen bis zu 540 Mark pro Kilo verkauft (Preis in Europa: bis zu 60 Mark). Der Tranquillizer Valium von Roche kostete für Kolumbien fünfzigmal mehr als dasselbe Mittel unter dem pharmakologischen Einheitsnamen (ein Kilo Valium war 4900 Mark teurer!), das Diuretikum Lasix von Hoechst kostete pro Kilo 2140 Mark mehr und war somit elfmal teurer. Die Umsatzzahlen für exportierte Arzneimittel durch westdeutsche Pharmakonzerne lagen mit 3,8 Milliarden Mark

im Jahr 1976 noch über denen der USA (3,3 Milliarden Mark) und der Schweiz (2,3 Milliarden Mark). Pharmasprecher Hans-Joachim Cramer: „Die Bundesrepublik ist der Welt größter Arzneimittelexporteur.“

Die damit verbundene moralische Verantwortung zusammen mit der den Pharmakonzernen obliegenden Informationspolitik läßt die Yudkin-These um so schwerwiegender erscheinen, daß internationale Pharmafirmen „die Risiken der Nebenwirkungen herunterspielen oder ableugnen.“ *M.I.M.S. Africa*, eine zweimonatliche Publikation, die — ähnlich der „Roten Liste“ in Deutschland — an alle afrikanischen Ärzte kostenlos versandt wird, ist meist das einzige Nachschlagewerk über Arzneimittel, ihre Anwendungsgebiete und die Nebenwirkungen. Alle darin ausgedruckten Informationen stammen von den einzelnen Arzneimittel-Herstellern selbst. Nur: Im Gegensatz zu der britischen Ausgabe des *M.I.M.S.* (die einen anderen Herausgeber hat) sind im *M.I.M.S. Africa* zahlreichere Indikationen und weniger Kontraindikationen oder Gefahrenhinweise vermerkt. Preisangaben fehlen, die etwaige Vergleiche möglich machen würden — in Deutschland und England sind ausgedruckte Preise ein Muß.

Das blutdrucksenkende Mittel Clonidin (unter dem Namen Catapresan von Boehringer Ingelheim vertrieben) kann lebensgefährlich werden, wenn ein Patient die Einnahmefristen auch nur um zwölf Stunden überschreitet. Eine afrikanische Studie gab vor kurzem an, daß nur 20 Prozent der Patienten ihre Medizin regelmäßig einnehmen. Es ist an sich schon problematisch, ein solches Mittel, das langfristig eingenommen wer-

den muß, zu verschreiben, wenn — wie etwa in Tansania — bereits die regelmäßige Versorgung durch Transport- oder administrative Probleme kaum gesichert ist. Schlimmste Auswirkungen aber können sich ergeben, wenn die afrikanischen Ärzte nicht über das Risiko eines plötzlichen Absetzens des Mittels informiert werden: Dann kann es zu einem sogenannten *rebound effect* kommen, wobei der ohnehin schon zu hohe Blutdruck sich auf lebensgefährliche Werte steigert. Bei einer 32jährigen Hochdruck-Patientin, im April 1977 zu Dr. Yudkin in die Universitätsklinik von Daressalam eingewiesen, wurde ein Blutdruck von 250 gemessen. Es stellte sich heraus, daß ein Arztkollege die Catapresan-Therapie nach zwei Tagen abgesetzt hatte. Im *M.I.M.S. Africa* hatte keine Notiz über diese gefährliche Nebenwirkung gestanden, die spätestens seit Januar 1977 bekannt war.

Auf mein Befragen gab Dr. May von Boehringer Ingelheim an, diese Nebenwirkung sei „nicht neu“, auch gebe es seit 1977 (das Präparat ist seit 1975 auf dem afrikanischen Markt) einen neuen Packungsprospekt, der weltweit darauf hinweise, daß die Therapie „nicht plötzlich und ersatzlos abgebrochen“ werden dürfe. Im afrikanischen Beipackzettel waren bis vor kurzem nur zwei Nebenwirkungen vermerkt, nicht aber der *rebound effect*. Diese Beipackzettel seien von einem Händler, „der nicht zu unserem Verantwortungsbereich gehörte“, ausgeliefert worden. Wie die veralteten Beipackzettel denn in fremde Händlerhände gelangen konnten, war bei Boehringer Ingelheim nicht zu erfahren.

553185

Datum

6. Okt. 1978

14

Und obwohl diese schwerwiegende Nebenwirkung seit gut zwanzig Monaten bekannt ist, hat sie offenbar noch keinen Eingang in den *M.I.M.S. Africa* gefunden — obwohl sie im *British M.I.M.S.* steht.

Männliche Hormone bieten in Afrika verschiedene Firmen gleich für eine ganze Skala vager Anwendungsmöglichkeiten feil. Der Schweizer Pharmakonzern Ciba-Geigy verkauft, wie die Londoner Wochenzeitung *Sunday Times* kürzlich meldete, das auch in Deutschland erhältliche Hormonpräparat Dianabol für Anwendungsbereiche, die in England als zu vage oder zu geringfügig im Vergleich zu den möglichen Auswirkungen solcher Präparate betrachtet würden. Dianabol wird in Afrika wie in Deutschland unter anderem für „Altersbeschwerden“ empfohlen. Dasselbe Mittel, mit Vitaminen kombiniert, wird unter dem Namen Dianavit (in Deutschland nicht auf dem Markt) von Ciba auch gegen „Appetitlosigkeit und übermäßige Müdigkeit bei Schulkindern“ empfohlen.

Abgesehen von möglichen Nebenwirkungen wie vorzeitigem Wachstumsabschluß bei Kindern sieht *Sunday Times*-Autor Oliver Gillie in seinem Artikel vor allem die Gefahr, daß hier nur Symptome behandelt würden, wobei die eigentlich zugrundeliegende Erkrankung kaschiert werden könnte: „Das würde in Großbritannien als schlechte Medizin angesehen werden“. In Deutschland auch. Die Baselet Ciba gab auf Befragen an, diese Passage im Juli geändert zu haben — im *M.I.M.S. Africa* steht sie momentan noch in alter Vielfalt.

Auch die Berliner Schering AG verkauft männliche Hormone in Afrika. Sie empfiehlt Mesterolone unter dem Markennamen Proviron als Mittel gegen das männliche Klimakterium — bei „Leistungs-minderung, leichter Ermüdbarkeit, Konzentrations- und Gedächtnisschwäche, bei

Potenz- und Libidostörungen, Reizbarkeit, Schlafstörungen, depressiven Stimmungen und allgemeinen vegetativen Beschwerden“. Das Mittel soll sogar bei Potenzstörungen hilfreich sein, wo Mangel an männlichem Hormon „nicht die Ursache“ ist. In England ist das Schering-Hormon nur für die Behandlung von angeborenem und erworbenem Hypogonadismus (Unterfunktion der männlichen Keimdrüsen) oder bei Androgenmangel (mangelhafte Bildung der Stoffe, die die männlichen Geschlechtsmerkmale prägen) zugelassen.

Schering gibt an, daß dieses Hormonpräparat auf der ganzen Welt verkauft würde und daß dessen Nützlichkeit bei der Behandlung des männlichen Klimakteriums in wissenschaftlichen Studien bewiesen wurde. Nach Untersuchungen englischer Endokrinologen ist Proviron aber auch ein „enttäuschend schwaches Androgen“, das eigentlich erst in der drei- bis zehnfachen Dosierung wirksam sei.

Wie die *Sunday Times* herausfand, stehen im *M.I.M.S. Africa* vier Hormonmittel, die dort noch immer als Schwangerschaftstest empfohlen werden, obwohl „der Einsatz von Arzneien zu



Vladimir Rendon

diesem Zweck in England 1975 wegen des Risikos für den Fötus verboten wurde“. Drei der Hersteller gaben an, ihr Mittel schon vor Jahren vom Markt gezogen zu haben, eine Pharmafirma hatte fünf weitere ihrer ausgelassenen Produkte in der gültigen Ausgabe des afrikanischen *M.I.M.S.* wiedergefunden. Trotz gegenteiliger Angaben der Hersteller Boehringer Mannheim (Gynäkösid) und der holländischen Organon-Firma (deren Mittel Menstrogen in Deutschland nicht auf dem Markt ist) hatten *Sunday Times*-Mitarbeiter noch im Sommer Packungsbeilagen bei beiden, in Nairobi, Kenia, gekauften Präparaten gefunden, in denen sie als Schwangerschaftstest empfohlen wurden. Boehringer Mannheim hatte in Deutschland diese Indikation immerhin schon 1975 zurückgezogen. Seither wurden jährlich rund 50 000 Packungen Gynäkösid nach Afrika verkauft. „Gynäkösid-Packungen mit Packungsbeilagen, die als Indikation den Schwangerschaftstest enthalten“, erklärte die Mannheimer Pharmafirma der *ZEITUNG*, „können nur aus Lieferungen stammen, die vor diesem Zeitpunkt lagen.“

Auch das in letzter Zeit in Deutschland in Mißbildungsverdacht geratene Konkurrenzprodukt Duogynon von Schering wurde noch 1977 nach Auskunft von Branchenkeimern mit der Schwangerschaftstest-Empfehlung nach Afrika verkauft. Beide Präparate sollen in Zukunft unter neuem Namen verkauft werden, mit der Indikation „sekundäre kurzfristige Amenorrhoe“ (Ausbleiben der Menstruation) und dem Hinweis, eine Schwangerschaft sei vor der Anwendung auszuschließen.

553186

Datum

6. Okt. 1978

Eine weitere Gefahr liegt in dem Mittel Clioquinol, das vor allem gegen Durchfall (Diarrhoe) eingesetzt wird. Clioquinol, seit vier Jahrzehnten benutzt, galt als sicher, bis in den 50er Jahren in Japan die rätselhafte SMON-Erkrankung auftrat, die zu Blindheit, Lähmungen oder sogar zum Tode führte (SMON ist eine Abkürzung für „Subakute Myelo-Optico-Neuropathie“). In Japan erkrankten nach offiziellen Schätzungen mehr als 11 000 Menschen daran. Nachdem Clioquinol dort 1970 vom Markt gezogen wurde, traten nur noch vereinzelt Erkrankungsfälle auf. Am 29. Oktober 1977 einigten sich die Opfer vor Gericht mit den beklagten Firmen Ciba-Geigy Japan und Takeda Chemical Industries sowie der ebenfalls beklagten japanischen Regierung auf einen Vergleich, der die Beklagten rund 300 Millionen Mark Schadenersatz kosten dürfte.

Außerhalb Japans meldeten Ärzte weniger als 150 Fälle, die diesem Krankheitsbild entsprachen. Obwohl SMON offenbar nicht einfach von Japan auf andere Länder übertragen werden konnte, wurde Clioquinol in mehreren Ländern vorsorglich vom Markt genommen.

Der Schweizer Pharmakonzern Ciba-Geigy, gleich mit mehreren Clioquinol-Präparaten (unter anderem Entero-Vioform und Mexaform) auf dem internationalen Markt, gab an, das Risiko sei dosisabhängig; empfohlen sei eine Höchstdosis von nicht mehr als sieben Gramm. In England wurde diese Dosierung schon 1973 als Maximum von der Behörde für Arzneimittelsicherheit eingesetzt. Seit 1977 steht das Präparat in England wie in Deutschland unter Rezeptpflicht; in den USA ging der Clioquinol-Absatz nach der Einführung strengerer Abgabebestimmungen so weit zurück, daß Ciba-Geigy den Verkauf einstellte.

Auch bei Clioquinol fand Oliver Gillie noch in diesem August, daß im *M.I.M.S. Africa* weiterhin höhere Dosierungen für sieben Produkte von fünf Firmen angegeben werden: Grünenthal, Ciba-Geigy, Wyeth, Bayer und Smith, Kline and French. In einigen Fällen wurde sogar überhaupt keine Begrenzung angegeben.

Fast alle Firmen gaben auf Befragen an, die *M.I.M.S. Africa*-Information sei überholt, inzwischen werde eine niedrigere Dosierung empfohlen. Nach Auskunft von Bayer, Leverkusen, ist es möglich, daß in einer Reihe von Ländern noch alte Belpackzettel existieren, deren Dosisempfehlung bei 13 Gramm liege. Das Bayer-Präparat Oletron sei jedoch ohnehin in allen afrikanischen Ländern auslaufend, „da es dort nicht mehr in unsere Sortimentstruktur paßt.“

Ein weiteres unbewältigtes Kapitel sind Schmerzbeikämpfungsmittel, die aus der Pyrazol-Familie stammen und nach den Angaben des britischen Standardwerkes über Arzneimittel, *Martindale's Pharmacopoeia*, nur angewendet werden sollten „in ersten oder lebensbedrohlichen Situationen, in denen keine andere Möglichkeit vorhanden ist“. Trotz verheerender Nebenwirkungen — es kann unter anderem zu einer tödlichen Bluterkrankung, der Agranulozy-

tose, kommen — nehmen Patienten Pyrazolone teilweise bei banalen Anlässen wie Kopfschmerzen, Erkältungen, Menstruationsbeschwerden und Zahnschmerzen ein, die in keinem Verhältnis zu den möglichen Nebenwirkungen stehen. Pyrazol-Präparate verkaufen in Afrika unter anderem die Firmen E. Merck, Ciba-Geigy, Sandoz, Hoechst, Asto-Werke, Boehringer Ingelheim und Boehringer Mannheim.

Die Firmen verweisen gern auf Israel, wo trotz hoher Verbrauchszahlen nur wenige Nebenwirkungen auftreten. Nach neuen Informationen scheint man auch dort nicht mehr sicher zu sein: Das israelische Gesundheitsministerium gab eine Studie in Auftrag, die herausfinden soll, ob Aminophenazone (wie etwa Pyramidon, das in Deutschland wegen Krebsverdacht in diesem Jahr vom Markt gezogen wurde) und Noramidopyrin-Präparate (wie Novalgin, in Deutschland frei verkäuflich) nicht mehr verkauft werden sollten. Selbst die WHO ist sich „sehr wohl über diese Gefahr bewußt“; sie informierte die Mitgliedstaaten mehrmals ausführlich über die Aktionen einzelner Staaten: So nahmen etwa die USA diese Mittel vom Markt.

Sicher ist in diesem weltweiten Verwirrspiel zu Lasten des Verbrauchers nur, daß Empfehlungen von offiziellen Gesundheitsbehörden eines Landes für andere Länder keineswegs verbindlich sind — und daß leider noch allzuhäufig Zweifel an Arzneien Ansichtssache einzelner bleiben. Ein Ciba-Pressesprecher redete von „Kantönigeist, wie wir ihn jeden Tag in der Schweiz haben“. Möglicherweise wird sich das durch die Neugründung der EFPIA (Europäische Föderation der Verbände der pharmazeutischen Industrie) ändern, in der alle EG- und EFTA-Staaten vertreten sind, um gemeinsame Richtlinien unter anderem für Qualitätskontrollen und Registrierungen zu erarbeiten.

Wie weit bisher die Ignoranz bei den Angaben über Medikamente und deren Nebenwirkungen gehen konnte, zeigt das Beispiel von *M.I.M.S. Africa*. Der Herausgeber Barry Hollamby gibt an, es sei „immer die Verantwortlichkeit“ der Pharmahersteller gewesen, „uns auf den neuesten Stand zu bringen.“ Ein Sprecher der Firma Boehringer Ingelheim zeigte sich darüber verwundert, weil es in seiner Firma üblich sei, daß Druckvorlagen vor der Publikation durch den jeweiligen Listen-Herausgeber zur Korrektur eingereicht würden. Die Politik des Hauses Schering entspricht demgegenüber genau Hollambys Forderung: Änderungen gehen ungefragt an beide *M.I.M.S.*-Herausgeber. Und Ciba gab gar Informationen an den *British M.I.M.S.*, in der Meinung, die Hersteller beider Listen seien identisch.

Es kann nicht darum gehen, wirksame Arzneimittel vom Markt zu verbannen. Arzneimittelhersteller sollten vielmehr ihre Aufklärungspflicht so ernst nehmen, daß allein dadurch mehr zur Sicherheit des Patienten beigetragen wird. Was aber, wenn wie im Fall *M.I.M.S. Africa* vielleicht nur durch ein simples Mißverständnis wichtige Warnhinweise jahrelang unterschlagen werden? Dann verschreiben möglicherweise die 8000 Ärzte in 13 afrikanischen Ländern, die das Nachschlagewerk beziehen, Arzneimittel nach überholten Richtlinien — ein beängstigender Gedanke.

# 25 Prozent des Risikos verbleiben

## Auf der Suche nach einheitlichen europäischen Pharma-Tests / Von Jutta Kamke

**W**as ist Arzneimittelsicherheit? Wovon hängt sie ab? Wie sicher ist sicher? Können Tierversuche, zumindest teilweise, durch Versuche an schmerzfreier Materie, etwa Zellkulturen im Reagenzglas, reduziert oder ersetzt werden? Können die unter dem Begriff „besondere Toxizität“ laufenden Tests — Prüfungen zur Mutagenität (Erbschädigung), Kanzerogenität (Krebsauslösung) und Teratogenität (Mißbildungen an Ungeborenen) — wirklich weitere Contergan-Katastrophen verhindern? Welche Wertigkeit haben tiereperimentelle Versuchsergebnisse für die Übertragbarkeit auf den Menschen? Gibt es ein festes Prüfschema? Oder sind Rahmempfehlungen dienlicher?

Antworten auf diese Fragen suchten unlängst 760 Wissenschaftler aus 17 Ländern bei einer Tagung in Berlin, zu der das „Institut für Arzneimittel“ des Bundesgesundheitsamtes (BGA) geladen hatte. Ziel des Symposiums war, mehr internationale Arzneimittelsicherheit durch gemeinsame Richtlinien bei Neuzulassungen innerhalb der EG-Staaten zu erreichen. Bislang herrscht nämlich eine pharmakologische Sprachverwirrung: In den einzelnen Ländern gelten zum Teil sehr unterschiedliche, ja widersprüchliche Zulassungsbedingungen für neue Substanzen. Wird ein Mittel in einem Land verboten, so muß dies noch längst keine Folgen in den Nachbarstaaten haben.

Fast zwei Jahrzehnte nach der Contergan-Katastrophe, ein Vierteljahrhundert nach den ersten Schritten auf dem Weg zu einem vereinten Europa, einigten sich die Experten immerhin auf einen BGA-Entwurf über die „Minimalanforderungen für die Durchführung systematischer Verträglichkeitstests bei wiederholter Verabreichung“ von neuen Substanzen an Tieren. Er soll im Brüsseler EG-„Ausschuß für Arzneispezialitäten“ die Basis zu einer Europa-weiten „Harmo-

nisierung“ der Prüfungsbedingungen bilden.

Bevor ein neues Arzneipräparat auf den Markt kommt und in verschiedenen Varianten klinisch getestet werden kann, sind rund 3000 sogenannte *Screening-Tests* seiner chemischen Substanzen an Tieren vorgeschaltet. Dabei werden den Labortieren bis zu ~~tausendfach~~ <sup>höheren</sup> Dosierungen verabreicht, als später einmal für den Einsatz der Medikamente am Menschen vorgesehen sind. Dies ist nicht nur, wie ein Toxikologe der Pharmaindustrie meinte, „eine nervtötende Arbeit“, es ist auch ein enormer Aufwand an Tieren und an blockierter Laborkapazität.

Professor Gerhard Kienle vom Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke an der Ruhr kritisierte, daß die Ergebnisse und Nebenwirkungen jener Substanzen, die durch das Screening-Programm fallen, nirgendwo veröffentlicht oder zentral gespeichert werden, sondern „in den Tresoren der einzelnen Pharmafirmen verschwinden“. Hier ließe sich Doppelarbeit vermeiden, wobei viele Tierversuche eingespart würden.

Tierversuche bleiben freilich unverzichtbar, denn die häufig als Alternative vorgeschlagenen Reagenzglas-tests (sogenannte *in vitro*-Versuche) mit Zell-, Gewebe- oder Organkulturen lassen allenfalls die Abklärung von Einzelfragen zu.

Schon die Frage nach der Art der Vergiftung oder ihrer Stärke ist damit nicht mehr erfassbar — ebensowenig, wie sich Langzeiteffekte per Zellkultur herausfinden lassen. *In vitro*-Versuche sind nach Meinung von Professor Neubert, Toxikologe und Embryonal-Pharmakologe an der Freien Universität Berlin, „geeignet, spezielle Probleme zu erforschen, aber ungeeignet, Tierexperimente weitgehend zu ersetzen. Denn: Je komplexer ein System ist, desto besser ist es“. Noch drastischer sieht es ein süddeutscher Toxikologe: „Nach einem *in vitro*-Versuch einem Langzeitversuch am Menschen zuzustimmen, heißt, das Risiko unverantwortlich zu erhöhen.“



Zeit

6. April 1979 15

Quelle

Datum

Nach allgemeiner Einschätzung können immerhin rund 65 bis 75 Prozent aller Arzneimittelnebenwirkungen durch die heute üblichen Tierversuche erfaßt werden.

Im Entwurf des Bundesgesundheitsamtes wurde nun nach heftigen Diskussionen die Mindestanzahl der Versuchstiere bei der Prüfung der chronischen Toxizität — der Gift-Dauerwirkung — auf je fünfzehn Nagetiere (etwa Ratten oder Meerschweinchen) und vier Nichtnager (zum Beispiel Hunde) pro Geschlecht gesenkt, „ohne dabei das Risiko für den Menschen zu erhöhen“, wie Professor Bernhard Schnieders meint, der das Institut für Arzneimittel leitet. Bei diesen eingeschränkten Tiertests sollen die Substanzen in verschieden starken Dosen so wie später auch beim Menschen angewendet werden — also oral, rektal, unter der Haut oder in der Blutbahn. Für die Überprüfung der akuten Toxizität — der Gift-Sofortwirkung — fordert das BGA-Papier je zehn Tiere pro Tiergruppe, pro Geschlecht und pro Dosis. Mit diesen Tests, die zumeist am Beginn eines Screening-Programms stehen, soll die tödliche Dosis bei ein- oder mehrmaliger Gabe kurz hintereinander herausgefunden werden.

Sowohl bei der Prüfung der akuten wie auch der langfristigen Giftigkeit sollten die meisten Tiere überleben: An ihnen kann die Wirkung des geprüften Arzneimittels auf so wichtige Funktionen wie Atmung, Fortbewegung und Verhalten, aber auch die Entstehung anderer Symptome wie Krämpfe oder Erbrechen beobachtet werden. So ließe sich auch abschätzen, ob und innerhalb welcher Zeiträume sich die beobachteten Schäden zurückbilden — oder ob sie nicht mehr rückgängig zu machen sind.

### Mogelei mit falschen Tieren

Wenn der zu prüfende Stoff später einmal täglich verabreicht werden soll, dann muß er auch im Test täglich gegeben werden, denn schon ein oder zwei übersprungene Tage können beim Tierversuch völlig andere Testwerte ergeben. Die Dauer der Verabreichung schwankt: Je nach der später beim Menschen vorgesehenen Medikationszeit erhöht sich die Dauer der Verabreichung beim Tier auf die zwei- bis sechsfache Zeit. Bei Langzeit-Tierversuchen genügt jedoch ein halbes Jahr, wie der Wuppertaler Professor D. Lorke betont: Längere Versuche, nach amerikanischen Vorstellungen bis zu 18 Monaten, hätten „äußerst

selten etwas anderes ergeben“ als die Halbjahrestudien.

Der Entwurf des Bundesgesundheitsamtes verlangt überdies eine ganze Reihe allgemeiner Untersuchungen während der Testzeit, etwa regelmäßige Blut- und Harnkontrollen, die das Tier aber nicht zusätzlich schwächen sollen. Nach Abschluß der Studien ist eine komplette Sektion der Tiere vorgesehen. Finden sich dabei toxische Schäden, so soll die nächstniedrigere Dosisgruppe in gleicher Weise untersucht werden. Alle Arbeitsgänge sollten „nach dem jeweiligen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt werden“.

Dieses Netz an Vorschriften klingt dicht genug, und doch sind viele Stolperfallen im Detail versteckt. Bereits die Auswahl der Tierarten hat ihre Tücken. Schon innerhalb einer Spezies kann

dieselbe Substanz die unterschiedlichsten Wirkungen auslösen. Die einzelnen Tierarten haben unterschiedliche Stoffwechselwege, manche scheiden mehr über die Galle aus, andere (etwa die Primaten) über die Niere. Männliche Tiere setzen manche Stoffe schneller um als weibliche; auch das Alter beeinflusst den Stoffwechsel. Die Testleiter müssen zudem bedenken, daß sie nur ausgesucht gesunde Tiere verwenden, während die geprüfte Substanz später kranken Menschen verabreicht wird, die möglicherweise auch noch andere Medikamente erhalten, so daß ganz andere Wirkungen und Nebenwirkungen als am Versuchstier auftreten können.

Abhängig von Dosis, Einnahmedauer und Stärke des Medikaments haben alle Substanzen Nebenwirkungen. Daher kann nur ein Tier getestet werden, das eine neu zu prüfende Substanz im Organismus annähernd ähnlich verarbeitet wie der Mensch. Viele Faktoren, etwa Schwitzen, Kopfschmerzen oder Depressionen, lassen sich an Tieren ohnehin nicht erfassen. Manche Pharmaunternehmen wählten sogar Versuchstiere, die für den Zweck der Untersuchungen ungeeignet sein mußten — und kamen so mitunter zu „guten“ Ergebnissen.

In solchen Fällen hilft nur noch Erfahrung. „Eine Behörde ist immer so gut wie ihre Mitarbeiter“, meint Professor Peter Grosdanoff vom Institut für Arzneimittel, der nach eigenen Angaben „von Haus aus Veterinärmediziner mit einem Erfahrungsschatz von rund 1500 Gutachten während der letzten fünf Jahre“ ist. Grosdanoff schätzt, daß „rund 80 Prozent der Anmeldungen auf Neuzulassung mit Mängeln behaftet“ sind.

Trotz der verbleibenden 25 Prozent Restrisiko bei der Übertragung von Tierversuchsergebnissen auf Menschen sind solche Testresultate nach Meinung der Heidelberger Professorin Ellen Weber immer noch sicher genug, „um damit an gesunde Probanden in Minimaldosierungen heranzugehen“. Schließlich kann jede Neuzulassung nur eine vorläufige Zulassung sein. Sie muß durch klinische Beobachtung am Menschen auf weitere Nebenwirkungen über etliche Jahre hinweg ergänzt werden. Hier aber liegt das eigentliche Problem: In der Praxis melden nämlich kaum zehn Prozent der Ärzte bisher unbekannte Ne-

benwirkungen an ihre Landesorgane weiter. Noch weniger Meldungen würden freilich an eine unabhängige Behörde wie etwa das BGA gemacht. Als Ursache vermutet Ellen Weber bei den Ärzten Ängste vor „Disziplinarmaßnahmen“.

Seltene Nebenwirkungen können naturgemäß nur durch eine große Zahl beobachteter Patienten erfaßt werden. Bis heute gibt es kein wirklich brauchbares Rückkopplungssystem und kaum Versuche. Eine Ausnahme ist das bis 1980 an fünf großen Berliner Kliniken laufende „Modell zur Erfassung und Auswertung pränataler Schäden“, mit dem jährlich etwa 12 000 Entbindungen erfaßt werden. Kliniker wollen nach Abschluß der Studie zusammen mit Genetikern und Experten vom BGA die Daten nach möglichen Schadensursachen an Neugeborenen auswerten und dabei Vergleiche zu anderen Ländern ziehen. Doch auch dann gibt es „keine absolute Sicherheit“, wie Peter Grosdanoff bedauernd feststellt: „Ein Fall Contergan kann sich jeden Tag auch bei optimaler Prüfung und Überwachung wieder ergeben.“

567392

2

Quelle

Zeit

Datum

6. April 1979 15

3

567393

### Der Fall Contergan als roter Faden

Immerhin hat sich der Wissensstand in den letzten Jahren enorm erweitert. Während sich Anfang der sechziger Jahre der Contergan-Mißbildungseffekt zunächst lange Zeit nicht im Tierversuch reproduzieren ließ, kennen Pharmakologen mittlerweile — ohne daß es zu ähnlichen Katastrophen kam — die mißbildende Wirkung von Arzneistoffen wie Antibiotika, Barbituraten, Hormonen, Zytostatika, Tranquilizern, Antiepileptika, Schmerzmitteln und sogar Vitaminen: Sie alle sind im Tierversuch erprobt worden.

Nun sollte eigentlich das Contergan-Beispiel, das sich wie ein roter Faden durch das Berliner Symposium zog, alle schwangeren Frauen nachhaltig vor sorgloser Einnahme von Medikamenten mahnen. Das Verantwortungsbewußtsein für mehr Arzneisicherheit nach der Zulassung kann schwerlich von Behörden allein erwartet werden. Hier suggeriert vor allem die Werbung mit leichter Hand „Unbedenklichkeit“, die vom Patienten in keinem Fall mit „Unschädlichkeit“ verwechselt werden darf.

„Unbedenklichkeit“ muß immer nur in Relation zu dem erwarteten therapeutischen Effekt und der Schwere der Erkrankung gesehen werden. Bei dieser Nutzen-Risiko-Abwägung werden um so schwerere Nebenwirkungen in Kauf genommen, je unverzichtbarer ein Medikament für die Therapie schwerster Erkrankungen ist — und das auch nur bei sorgfältiger Überwachung.

Ärzte sollten deshalb so wenig wie möglich verschreiben und ihre Patienten zu deren Beitrag an Sicherheit anhalten: nämlich zur korrekten Einnahme der Arznei in der vorgeschriebenen Dosierung. Trotz steigender Sicherheitskontrollen werden nämlich in der Bundesrepublik heute immer noch rund zweieinhalb Prozent aller aufgenommenen Krankenhauspatienten wegen Arzneimittelschäden eingeliefert. Das sind jährlich mehrere zehntausend Menschen. 65