

Sicherheit und Risiko im Arzneimittelbereich – Fiktion und Realität

K. Überla

Die Ermittlung und Bewertung von Risiken im Bereich der Medizin und Gesundheit ist durch besondere Schwierigkeiten gekennzeichnet, die sich im technischen Bereich nicht oder nicht in diesem Umfang finden. Lassen Sie mich einige nennen:

- Wirkungsmechanismen und Kausalverläufe sind schwieriger aufzuklären als im technischen Bereich. Die Kausalität ist in der Biologie oft umstritten.
- Die Streuung zwischen den Individuen und den Gruppen ist größer. Die Variabilität der Menschen steht manchmal stärker im Vordergrund als die Regelmäßigkeit.
- Naturwissenschaftliche Experimente sind aus moralischen Gründen nur eingeschränkt möglich. Vieles werden wir nie wissen können, mehr als in technischen Bereichen.
- Das schicksalhaft empfundene, manchmal irreparable Leiden ist ein stärkerer Nährboden für irrationale Hoffnungen als im Bereich der Technik, sofern sie überschaut wird. Dies erklärt die Anerkennung, die Außenseitermethoden in der Medizin immer finden. Die beweisbaren Argumente haben in der Medizin einen anderen Stellenwert als in der Technik.
- Gegenüber dem technischen Bereich kommen Maßstäbe hinzu, die vielfältiger, weniger explizit formuliert und fluktuierender sind.

Diese und andere Unterschiede führen dazu, daß die Spannung zwischen Fiktion und Realität in der Medizin besonders groß ist, wenn man Risikofragen bedenkt. Ich werde zunächst eine grobe Bestandsaufnahme versuchen. Hierzu gehören die gesetzlichen Rahmenbedingungen, das Mengengerüst, dem sich das Bundesgesundheitsamt (BGA) gegenübersteht, einige Erfahrungen an einem neueren Beispiel, die Beschreibung der Vorgehensschritte bei der Risiko/Nutzen-Abwägung und die Benennung von Schwachstellen und Schwierigkeiten. Im zweiten und letzten Teil will ich mich dann Anregungen aus der Praxis zuwenden für eine realitätsorientierte empirische Regulation.

1 Bestandsaufnahme

Das Arzneimittelgesetz von 1976¹ enthält in umfassender Weise das moderne Instrumentarium zur Gefahren- und Risikoabwehr. Neben die Produzentenhaftung

des Bürgerlichen Rechts stellt es die verschuldenunabhängige Haftung mit Höchstbeträgen und der Pflicht zur Deckungsvorsorge. Die Zulassungsbehörden des Bundes und die Überwachungsbehörden der Bundesländer erhalten durch das Arzneimittelgesetz (AMG) weitgehende Ermächtigungen zu Maßnahmen der Gefahren- und Risikoabwehr, die durch die Rechtsprechung der letzten Jahre gefestigt wurden.

Nur wirksame und unbedenkliche Arzneimittel sollen auf den Markt gelangen und dort geduldet werden. Bedenkliche, d.h. unerträglich riskante Arzneimittel sind solche, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis der begründete Verdacht besteht, daß sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Das Gesetz macht die Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels von einer fortbestehenden positiven Nutzen/Risiko-Bewertung abhängig. Ohne eine derartige Bewertung darf es der Unternehmer unter Strafandrohung nicht in den Verkehr bringen, darf es nicht zugelassen werden und darf es von der Zulassungsbehörde nicht im Verkehr geduldet werden.

Unbestimmte Rechtsbegriffe wie „begründeter Verdacht“, „schädliche Wirkung“ und „vertretbares Maß“ müssen im Einzelfall nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ausgefüllt werden. Damit wird das BGA auf die Erkenntnisgewinnung nach wissenschaftlichen Maßstäben verwiesen. Die Entscheidung der Behörde unterliegt der vollen gerichtlichen Nachprüfung.

Die angedeutete rechtliche Ausgestaltung von Sicherheits- und Risikofragen im Arzneimittelbereich, wie sie in der Bundesrepublik Deutschland Gültigkeit hat, ist im Vergleich zu anderen Ländern fortschrittlich und ausgewogen. Die Erfahrungen mit diesem Instrumentarium sind gut. Die Beteiligten haben alle Ermächtigungen und Verpflichtungen, um sinnvoll handeln zu können.

Die Handlungsmöglichkeiten des BGA und der Länderbehörden bei Auftreten von Arzneimittelrisiken sind im sogenannten Stufenplan, einer allgemeinen Verwaltungsvorschrift, näher präzisiert. Sie umfassen nach der Schwere geordnet:

- Die Einholung von Sachverständigen-Gutachten und die Vergabe von Forschungsaufträgen;
- Anwendungsempfehlungen für die Heilberufe und Abgabeempfehlungen für die Apotheken, jeweils in Zusammenarbeit mit den Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe,
- Auflagen an den Hersteller nach § 28 AMG, die sich auf äußere Umhüllung, Packungsbeilage, Warnhinweise etc. beziehen,
- das befristete Ruhen der Zulassung,
- die Rücknahme oder den Widerruf der Zulassung als die stärkste Maßnahme.

Der Umfang der Probleme ist durch das Mengengerüst, dem sich das BGA im Vollzug des AMG gegenüberstellt, gekennzeichnet. Zur Zeit sind etwa 140 000 verschiedene Arzneimittel nach der Definition des Gesetzes auf dem Markt. Die Hälfte davon, etwa 70 000, sind nicht industriell gefertigte Arzneimittel. Von den verbleibenden 70 000 industriell gefertigten Arzneimitteln sind etwa 23 000 Homöopathika und ca. 47 000 synthetische oder pharmazeutische Produkte. Der

größte Teil dieser ca. 47 000 Arzneimittel sind Kombinationspräparate, die mehrere Einzelbestandteile in fixer Kombination enthalten. In der sogenannten Roten Liste, die ca. 95% des Wertes der deutschen Arzneimittelproduktion enthält, finden sich ca. 8700 verschiedene Präparate, von denen etwa 40% verschreibungspflichtig sind. Dieses Mengengerüst ist differenziert, es unterscheidet sich vom Mengengerüst in Entwicklungsländern und Ostblockstaaten, die deutlich weniger Arzneimittel haben. Es ist aber durchaus vergleichbar mit dem Mengengerüst in Großbritannien und den USA.

Das BGA hatte im Jahre 1982 etwa 800 neue Zulassungsanträge erwartet. Nach den Erfahrungen der Vorjahre wird in etwa 20% der Anträge die Zulassung verweigert, wegen Unvollständigkeit der Unterlagen, mangelnder Wirksamkeit, mangelnder Qualität und mangelnder Unbedenklichkeit. Die neuzugelassenen Medikamente sind überwiegend – zu Dreiviertel – Monopräparate, während die Altpäparate überwiegend Kombinationspräparate sind.

Neben den ca. 600 bis 800 Neuzulassungen sind mehr als 20 000 Änderungsanzeigen pro Jahr zu bearbeiten nach § 29 AMG, die sich auf formelle, medizinische oder pharmazeutische Änderungen registrierter oder zugelassener Arzneimittel beziehen.

Die auf dem deutschen Markt erhältlichen Arzneimittel sind überwiegend sogenannte Altpäparate, die noch nicht nach dem AMG zugelassen sind, sondern lediglich registriert wurden. Sie wurden aus früherer Zeit übernommen, ohne die strengeren Anforderungen des AMG an den Wirksamkeitsnachweis und die Unbedenklichkeit erbracht zu haben. Die jährlichen Änderungen der Präparate liegen in einer beachtlichen Größenordnung. Bei den neuen Präparaten handelt es sich nur in seltenen Fällen um wirklich neue Stoffe, im wesentlichen um bekannte Stoffe mit veränderter Indikation, Aufmachung oder um Kombinationen.

In den zurückliegenden Jahren – 1980 bis Mitte 1982 – hat das BGA Sicherheitsmaßnahmen in beträchtlichem Umfang eingeleitet und durchgeführt. Etwa 3700 Präparate waren in dieser Zeit von Sicherheitsmaßnahmen betroffen, d.h. knapp 1500 pro Jahr. Indikationseinschränkungen mit Warnhinweisen wurden festgesetzt für ca. 2350 Präparate. Der Widerruf der Zulassung wurde angeordnet für ca. 1350 Präparate. Darüber hinaus wurden kindergesicherte Verpackungen für 144 Wirkstoffe vorgeschrieben. Bei den Pyrazolonen sind derzeit ca. 1400 Arzneimittel von Warnhinweisen und Indikationseinschränkungen betroffen, ein kleiner Teil davon muß mit dem Widerruf der Zulassung rechnen. Die Summe dieser Maßnahmen in den letzten zwei Jahren hat die Arzneimittelsicherheit in unserem Land zweifellos verbessert.

Aus dem letzten Beispiel – dem der Pyrazolone – lassen sich einige Erfahrungen ableiten. Die Regulationsmaßnahmen bei diesen Substanzen, die zu den sogenannten kleinen Schmerzmitteln gehören, sind noch nicht abgeschlossen. Man kann jedoch folgende Punkte am „Fall Metamizol“ lernen:

- Ein wesentlicher Ausgangspunkt war die Zunahme des Verbrauchs in den letzten Jahren. Diese Zunahme des Verbrauchs, bedingt durch Indikationserweiterung, z.B. bei Kombinationspräparaten, verschiebt die Risiko/Nutzen-Relation. Ein Stoff wird für immer weitere und leichtere Indikationen eingesetzt – z.B. Kater –, bei denen sein Risiko nicht mehr gerechtfertigt ist.

- Die empirische Datenlage ist unbefriedigend. Es ist erstaunlich, wie wenig wir wissen über seltene Risiken weit verbreiteter Substanzen. Die Daten aus Spontanerfassungssystemen erlauben Aussagen über ganz grobe Risikounterschiede. Genauere Inzidenzschätzungen sind kaum möglich bzw. differieren weit.
- Die Entscheidungen in verschiedenen Ländern sind bei an sich gleicher Datenlage ganz verschieden. Dieselbe Substanz ist in manchen zivilisierten Ländern verboten, in anderen in der Indikation eingeschränkt oder rezeptpflichtig oder frei verkäuflich. Die Maßstäbe sind offensichtlich unterschiedlich.
- Maßnahmen, die einen größeren Kreis von Herstellern und Präparaten betreffen, lassen sich nur über einen gewissen Zeitraum gestaffelt und mit differenziertem Ergebnis durchführen. Dies liegt an dem gestaffelten Vorgehen nach dem Stufenplan, der mehrere Schritte vorsieht, von denen jeder vielfältig enden kann, an der unterschiedlichen Reaktionsweise der Hersteller und an der Kapazität der Behörde.

Die Öffentlichkeit kann dabei den Eindruck eines Vor und Zurück der Behörde gewinnen. Es handelt sich dagegen um den ganz normalen Vorgang des Einpendelns von Risikoerkenntnissen und möglicher Risikomaßnahmen, ein Vorgang, der Zeit braucht und bei dem Konflikte unvermeidlich sind.

Auch das BGA hat keine in sich geschlossene Theorie der Risiko/Nutzen-Abwägung im Arzneimittelbereich. Es deuten sich aus der Praxis jedoch sechs Stufen oder Schritte an, in denen sich eine Risiko/Nutzen-Abwägung vollzieht:

- Die empirische Feststellung des voraussichtlichen Nutzens und des möglichen Schadens ist der erste Schritt. Diese Feststellung von Häufigkeiten ist eine Angelegenheit der empirischen Wissenschaft. Für den Nutzen lassen sich Schätzungen in vielen Fällen verzerrungsfrei erhalten. Für den Schaden gilt das nicht, da unerwünschte Arzneimittelwirkungen oft sehr selten sind, man sie vorher nicht kennt und man nicht ohne Bias beobachtet. Die Datenlage ist also meist unbefriedigend. Besonders für Kombinationsarzneimittel gibt es über die Häufigkeit von Nutzen und Schaden in den meisten Fällen nahezu keine eigenen empirischen Unterlagen, sondern nur Analogieschlüsse.
- Der zweite Schritt ist die Feststellung der Variation, d. h. der Genauigkeit der empirischen Angaben von Nutzen und Schaden. Prozentangaben variieren weit, von Autor zu Autor, von Ort zu Ort, von Zeit zu Zeit, von Fragestellung zu Fragestellung. Von den Unsicherheiten, die hier bestehen, macht sich der Unbefangene eine falsche Vorstellung. Ob 1 : 1000; 1 : 10 000 oder 1 : 100 000 ist manchmal nicht bekannt, d. h. der Faktor 100 ist in vielen Fällen offen.
- Die nächste Stufe ist die Wahl der Bewertungsmaßstäbe. Dazu gehören zunächst die relevanten medizinischen und biologischen Elemente: die Indikation nach Art und Häufigkeit, die Alternativen mit ihren Ergebnissen, das medizinische Umfeld, die Ergebnisse von Tierversuchen usw. Die Auswahl und die Gewichtung der von der Sache her relevanten Maßstäbe ist bei jeder Substanz anders und läßt weitere Spielräume zu.
Hinzu kommen allgemeine Werturteile, die nie ganz fehlen, auch wenn sie weggeleugnet werden. Wieweit sollen vorhandene Substanzen eine Priorität vor

neuen haben? Wollen wir die maximale Sicherheit betonen oder Chancen aufgreifen? Wollen wir eine rationale Therapie bevorzugen oder gerade nicht im Sinne der Welle „Zurück zur Natur“? Solche allgemeinen Werturteile müssen offengelegt werden. Sie dürfen die Fakten und die biologischen Nebenbedingungen nicht dominieren, sondern spielen eine ergänzende Rolle, die freilich entscheidend sein kann.

- Der vierte Schritt ist die Wahl des Vorgehens und der Maßnahmen. Das Gesetz beschränkt die Möglichkeiten des Vorgehens und die Maßnahmen. Es gibt Handlungsmuster vor. Dies gibt den Beteiligten Sicherheit. Was geht bei gegebener Sachlage rechtlich und was nicht? Der rechtliche Rahmen bestimmt das Vorgehen und die Maßnahmen entscheidend mit.
- Der fünfte Schritt besteht im wiederholten Durchlaufen der ersten vier Schritte. Die rechtlichen Handlungsmöglichkeiten und die Bewertungen lassen die empirischen Daten in einem neuen Licht erscheinen. Ändert das die Bewertung, und läßt das andere Handlungen rechtlich zu? Sind die entscheidenden Fakten sicher? Konvergieren die Argumente oder divergieren sie? Ergeben sich neue Möglichkeiten der Interpretation und des Handelns? Dieser fünfte Schritt des erneuten Nachdenkens, des zweiten Blicks, des Innehaltens vor der Entscheidung ist wesentlich.
- Er leitet unmittelbar über zum letzten Schritt: dem zusammenfassenden Urteil und der regulativen Entscheidung selbst.

Die Risiko/Nutzen-Abwägung ist ein nur partiell formalisierter und nur partiell formalisierbarer Vorgang. Sein Ergebnis spricht auf Voreingenommenheiten und Werturteile empfindlich an. Die Richtung freilich, in die man gehen muß, ist meist klar unabhängig von allgemeinen Werturteilen. Die Einschaltung einer Fachöffentlichkeit oder einer weiteren Öffentlichkeit stabilisiert den Vorgang der Risiko/Nutzen-Abwägung, beeinflußt aber auch sein Ergebnis.

Für eine akzeptable Risiko-Nutzen-Abwägung benötigt man umfangreiche fachliche Kenntnisse, z. B. der Klinik und Toxikologie. Man braucht Statistik und Epidemiologie, um Häufigkeiten und Unsicherheiten beurteilen zu können. Man braucht Sensibilität für die Wertmaßstäbe, die in der Medizin und der Öffentlichkeit vorhanden sind, und für die Differenzen, die geduldet werden. Man braucht auch das Wissen über zu erwartende Gerichtsurteile.

Die Frage, wieweit es zweckmäßig ist, die Risiko/Nutzen-Abwägung weiter zu formalisieren, möchte ich offenlassen. Handfeste Forschung auf diesem Gebiet ist sicher nötig und wird zu einer Verbesserung und Stabilisierung führen. Vorstellbar wäre es, den gesamten Vorgang so weit zu formalisieren, daß bei gegebener Datenlage und gegebenen Bewertungen das Ergebnis definiert ist. Ein Algorithmus allein ist meiner Meinung nach aber nicht ausreichend. Das individuelle menschliche Urteil muß auch bei der Risiko/Nutzen-Abwägung erhalten bleiben. Dieses menschliche Urteil kann sich freilich auf immer differenziertere Instrumente stützen und sie auch verwerfen.

Welches sind Schwachstellen und Schwierigkeiten in der regulativen Praxis? Ich will nur sechs Punkte nennen:

- Die Datenlage ist unzureichend: Wir wissen viel zu wenig über unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Wir könnten viel mehr wissen, wenn alle Möglichkeiten

ausgenutzt würden. Risiko-Überwachungssysteme könnten entstehen, die unsere bisherigen empirischen Kenntnisse weit verbessern.

- Unsere Bewertungsdimensionen sind nicht hinreichend definiert. Dies ist auch nicht ohne weiteres erreichbar. Man muß bei der Risiko/Nutzen-Abwägung immer Äpfel mit Birnen vergleichen. Welche Tierversuche braucht man z.B. in einem konkreten Fall und welche nicht? Was sagen sie aus? Auf die Frage nach den richtigen Bewertungsdimensionen im Einzelfall gibt es keine einfache Antwort.
- Unser Wissen und unsere Handlungsmöglichkeiten sind asymmetrisch. Über Altpräparate z.B. wissen wir im allgemeinen mehr als über neue Stoffe. Wir können Substanzen vom Markt nehmen oder einengen in der Indikation, aber nicht im gleichen Umfang neue Stoffe hervorbringen. Die Ungleichheit des Wissens und der Handlungsmöglichkeiten führt dazu, daß das Streben nach Gleichbehandlung neue Asymmetrien und Ungleichheiten hervorbringt, statt sie zu vermindern. Wir müssen mit einer immer größeren Differenziertheit im Arzneimittelbereich fertig werden.
- Der Auslöser für Sicherheitsmaßnahmen ist oft der Zufall, der durch öffentliche Medien eine Verstärkerwirkung erfährt, die unwiderstehlich wirkt. Dies ist nicht nur ein Vorteil, sondern kann auch eine Schwachstelle sein. Das Auslösen regulativer Maßnahmen durch Journalisten muß möglich sein. Warum sollte das Spotlight der Aufmerksamkeit nicht auf bestimmte Sachverhalte gelenkt werden können? Die Regulierungsbehörde hat darauf neutral zu reagieren. Als generelle Strategie und als bevorzugtes Instrument ist der Mechanismus der Auslösung durch Medien aber nicht geeignet, da er vom Zufall geleitet wird und Bias erzeugen kann.
- Es besteht ein Vollzugsdefizit in mancherlei Hinsicht. Die Patienten halten sich nicht an den bestimmungsgemäßen Gebrauch. Der pharmazeutische Unternehmer versucht manchmal, an die Grenzen dessen zu gehen, was z.B. in der Information der Verbraucher gerade noch erlaubt ist. Die Ärzte haben ein Informationsdefizit, das sich in den Verschreibungsgewohnheiten zeigt, die dem jeweils besten Stand der Erkenntnis lange Jahre hinterherhinken. Die Länder sind nicht voll in der Lage, ihren Überwachungsaufgaben nachzukommen. Auch das Bundesgesundheitsamt hat Schwächen, die teilweise in der personellen Kapazität liegen.
- Die Schwerpunkte der Risiken liegen heute in der Masse der Altpräparate, wie sie registriert sind. Altpräparate haben nicht im gleichen Umfang den Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erbracht. Eine Risiko/Nutzen-Abwägung durch das BGA ist für sie nicht erfolgt. Im Bereich der Altpräparate ticken Zeitbomben. Sie sind überwiegend Kombinationsarzneimittel, die deswegen besondere Risiken bergen, weil sich der Schaden im allgemeinen addiert oder kumuliert, was man vom Nutzen nicht ohne weiteres behaupten kann. Freilich gibt es auch Kombinationsarzneimittel, die empirisch gut begründbar zusammengesetzt sind und die gut untersucht sind, die manchmal auch das Risiko vermindern können. Sie sind aber in der Minderzahl.

2 Anregungen aus der Praxis für eine realitätsorientierte empirische Regulation

Die Erfahrungen der letzten Jahre im Arzneimittelbereich haben nicht nur die Arzneimittelsicherheit erhöht. Sie liefern auch Bausteine für eine realitätsorientierte empirische Regulation. Ich spreche von realitätsorientierter empirischer Regulation, weil ich ein in sich konsistentes theoretisches Schema für staatliches regulatives Handeln derzeit nicht erkennen kann. Die Empirie, die Fakten, das Umgehen mit den Dingen und das Augenmaß sind für eine regulierende Behörde ebenso wichtig wie die Bausteine einer Theorie, die für bestimmte Teile gelten, für andere nicht, oder wie der regulative Rahmen, der gesetzlich vorgegeben ist. Eine realitätsorientierte empirische Regulation im Arzneimittelbereich können folgende Leitsätze – neben bekannten anderen – enthalten:

- Regulative Maßnahmen können Irrtum und Risiko nicht total beseitigen, sondern müssen sie teilweise beseitigen, teilweise eingrenzen und teilweise auch zulassen. Es gibt eine erlaubte, riskante Tätigkeit, ein Restrisiko, das von der Summe der einschlägigen Rechtsnormen nicht untersagt ist. Es geht nicht darum, das Risiko total aus der Welt zu schaffen, sondern es bekanntzumachen und einzugrenzen. Man muß wissen, wo und wieviel Risiko bleibt, zumindest ungefähr.
- Regulative Maßnahmen sind faktenorientiert, nicht theorieorientiert. Hierzu gehört, daß empirische Angaben über Nutzen und Risiko vorhanden sein müssen und überprüfbar sein müssen. Ohne überprüfbare empirische Fakten keine regulativen Maßnahmen. In manchen Kreisen stößt die empirische Bestimmung des Risikos auf prinzipielle Bedenken, die aber überwunden werden müssen, wenn man nicht zufällige oder willkürliche Entscheidungen möchte. Zum faktenorientierten Vorgehen gehört, daß die Fähigkeit der Verbraucher, den bestimmungsgemäßen Gebrauch einzuhalten oder von ihm abzuweichen, empirisch bekannt sein sollte und entscheidungsrelevant sein kann. Faktenorientiertes Vorgehen beinhaltet auch, daß man Risikoverschiebungen, die auf regulative Maßnahmen folgen, vorher sehen muß und sie als entscheidungsrelevant einzubeziehen hat.
- Regulative Maßnahmen sollen maßvoll sein und sind zu differenzieren. Die jeweils schwächste noch zureichende Maßnahme ist zu wählen. Die Risikospitzen sind abzufangen, nicht jedes denkbare Restrisiko. Schritte in die richtige Richtung sind wichtiger als weite Sprünge. Das vielfältige Risikosystem wird durch Schritte in die richtige Richtung diversifiziert und stabilisiert, durch Sprünge kann es riskanter werden, destabilisiert werden. Die Analogie zu einem Ökosystem bietet sich beim Risikosystem im Arzneimittelbereich an. Monokulturen weniger Arzneimittel haben andere Risiken und sind vermutlich instabiler als der gewachsene Wald eines differenzierten Arzneimittelangebots. Das Verbot als die stärkste Maßnahme ist freilich dann konsequent einzusetzen, wenn es die Risiko/Nutzen-Abwägung gebietet.
- Bei regulativen Maßnahmen ist zunächst der Konsens der Beteiligten zu suchen. Hierzu bietet sich eine Reihe von Möglichkeiten an. Wenn der Konsens nicht erreichbar ist oder nicht so weit erreichbar ist, wie dies die

Sicherheit gebietet, ist der Konflikt mit den Mitteln des Rechtsstaates auszutragen.

- Regulative Maßnahmen sollen einfach sein und von unmittelbarer Verantwortung für die Menschen getragen werden, ohne Taktik. Transparenz als Strategie scheitert manchmal an der Komplexität der Dinge, an der relativen Dummheit der Menschen oder an ihrer Intoleranz. Nicht komplexe Sachverhalte, Theorien oder Modelle sind glaubwürdig, sondern die Menschen, die persönliche Verantwortung für regulative Entscheidungen übernehmen und dies der Masse der andern glaubwürdig machen. Regulative Maßnahmen schließen also persönliche Verantwortung ein.
- Bei beschränkten Ressourcen muß man versuchen, ein Höchstmaß an allgemeiner Sicherheit aus den vorgegebenen Möglichkeiten herauszuholen. Dies beinhaltet, daß sich das BGA vermehrt auf andere Felder als den Arzneimittelbereich begeben muß. Die Risiken sind in anderen Bereichen der Medizin teilweise höher, ihr Verhältnis zum Nutzen ist unausgewogener.
- Die Vorwegnahme von Risiken, die präventive Sicherheit, darf nicht überzogen werden. Wenn wir totale präventive Sicherheit wollten, gäbe es keine Neuzulassung von Arzneimitteln mehr. Die nachgehende Sicherheit, die Verbesserung der Kontrollelastizität des Systems, ist zu erhöhen. Korrigieren ist meist effektiver als Vorwegnehmen. Vorwegnehmen kann durch Korrigieren freilich nicht ersetzt werden.
- Ein Risiko-Überwachungssystem im Arzneimittelbereich ist aufzubauen, das diesen Namen verdient. Die derzeit vorhandenen Informationsquellen können deutlich verbessert werden. Dabei sind kritische Punkte systematisch zu überwachen, Häufigkeiten in unterschiedlicher empirischer Tiefe zu beobachten und alle Datenquellen systematisch zu erschließen und auszuschöpfen. Die Kontroll-Elastizität des Systems kann dadurch erhöht werden.
- Einzelschritte, die die Arzneimittelsicherheit verbessern können, betreffen die Durchführung besserer und sensiblerer Tierversuche, die Durchführung besserer und sensiblerer, kontrollierter klinischer Studien am Menschen, bessere Studien zum Drug Monitoring und einen besseren Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Stellen der Welt.
- Die Theorie für unser Handeln ist zu verbessern und zu durchdenken. Hierzu gehören Ansätze aus verschiedenen Anwendungsfeldern und Bereichen: Die Risikophilosophie im Strahlenschutz ist eine andere als bei der Extrapolation kleiner Dosen bei kanzerogenen Umweltstoffen und wieder eine andere als im Bereich der Arzneimittel. Risiko kann gegen Risiko abgewogen werden. Die Dimensionen des Nutzens und Schadens können spezifiziert werden. Risikovergleichstabellen können aufgestellt werden. Die Zeitstruktur des Risikos ist zu beachten: Was tun wir mit dem zukünftigen Risiko und der zukünftigen Hoffnung, die wir nicht genau kennen? Von den drei möglichen Antworten – die Lösung in die Zukunft verschieben; die Lösung zu verschieben und zu beobachten; und das Risiko abzulehnen – könnte die mittlere die richtige sein: Gegenüber einem verborgenen, ungewollten und vielleicht irreversiblen Risiko scheint mir die genaue Beobachtung unter diesem Risiko die sauberste Lösung. Denn alle Risiken sind keine totalen Risiken, und jedes Risiko hat die natürliche Tendenz zur Selbstbegrenzung, z. B. über staatliche Regulationen.

- Was eine realitätsorientierte empirische Regulation nicht braucht, ist hochgestochene Philosophie, abstrakte Erkenntnistheorie oder blutleere Entscheidungstheorie. Je unverständlicher das theoretische Konzept, je komplizierter das Modell, je abseitiger das Beispiel, desto leichter scheint es manipulierbar, desto eher findet man Gläubige, die es nachbeten, ohne es zu verstehen und die es auf andere Felder übertragen. Je realitätsferner die Gedanken, desto leichter können sie zur Durchsetzung handfester Interessen dienen. Abstrakte Strategien eignen sich auch vorzüglich dazu, das Spiel zu spielen: „Wer soll schuld sein?“. Ich glaube, wir können sinnvoll handeln, ohne alles in bestimmter abstrakter Weise – z. B. der des „Quantitative Risk Assessment“ – verstehen zu müssen und vorab so formulieren zu müssen, wie bestimmte Spezialisten das jeweils denken. Wir brauchen Forschung auf dem Gebiet, die aber lange noch Theorie bleiben wird, bevor sie regulatives Handeln wirklich bestimmen kann. Risk Assessment ist als Forschung und Theorie heute dringend nötig. Das regulative Handeln darf sich danach aber nicht oder nur sehr eingeschränkt richten.
- Wir brauchen im Arzneimittelbereich in der Bundesrepublik Deutschland keine neue rechtliche Regelung zur Beherrschung von Risiko. Die Beteiligten haben grundsätzlich alle Ermächtigungen, die nötig sind. Naturgesetze werden auch durch Beschlüsse des Bundestages nicht verändert. Daß es Arzneimittelrisiken immer geben wird und daß sie gelegentlich unerwartet an den Tag kommen werden, ist durch Naturgesetz bestimmt. Wir mildern sie ab und tun dafür alles Menschenmögliche. Wenn sie trotzdem treffen, können wir uns nur entschuldigen. Die Fiktion einer gesetzlich garantierten Scheinsicherheit kommt an den Tag, wenn es sie gibt.

Wo befinden wir uns am Übergang von der Fiktion zur Realität bei der Arzneimittelsicherheit? Mitten auf dem Weg, aber noch weit vom Ziel entfernt. Wir haben den unreflektierten Umfang mit dem Risiko verlassen und werden die fast neurotisch gewünschte totale Sicherheit nie erreichen. Die Menschen müssen in Zukunft mehr Risiken tragen als bisher, ob sie es wollen oder nicht, ob sie es wissen oder nicht. Die Welt wird immer komplizierter. Damit wachsen bestimmte Risiken. Die Welt wird aber auch immer reicher, und damit wächst die Sicherheit. Man kann sich dies im Gedankenexperiment im Vergleich eines ausgereiften Arzneimittelmarkts mit erheblicher Kontroll-Elastizität gegenüber einem ursprünglichen oder reduzierten Arzneimittelmarkt vorstellen. Reichere und diversifizierte Systeme sind freilich nur so lange sicherer, als der Realitätskontakt nicht verlorengeht, als die Kontroll-Elastizität tatsächlich steigt.

Wie unsicher „sicher genug“ ist, wird immer offenbleiben. Nicht nur die Sicherheit ist ein Wert, sondern auch das Wagnis. Risiko und Sicherheit haben eine ethische Dimension. Wagnis als ethischer Wertmaßstab ist ebenso ernst zu nehmen wie Sicherheitsbedürfnis.

Der jeweilige Zeitgeist kann risikofreundlicher oder wagnisfreundlicher sein. Der Gang der Geschichte läßt sich dadurch – und durch Symposien über Risiko und Sicherheit – wohl kaum beeinflussen. Neue Risiken und neue Möglichkeiten kommen wie Naturgewalten über uns oder verschwinden, wir wissen selten wirklich, warum. Wir können uns den Risiken gegenüber menschlich verhalten, d. h. wir können suchen nach Ursachen und Lösungen, wir können Verantwortung

beim Namen nennen und sie persönlich glaubwürdig tragen. Wir können unsere Instrumente so differenziert wie möglich machen, so gut wie möglich nutzen, und damit das Risiko vermindern, ohne die Stabilität des Risikogefüges zu gefährden. Sachkenntnis und Vertrauen tragen dazu bei, Risiken transparent zu machen, die Risikoakzeptanz zu erhöhen und damit den Nutzen für alle auch in Zukunft zu steigern.