

1984 Nr 43

Vortrag am XII. Internationalen Fortbildungskurs für praktische und wissenschaftliche Pharmazie in Meran am 27. Mai 1984

Arzneimittelsicherheit aus der Sicht des Bundesgesundheitsamtes

K. Überla

Meine Damen und Herren,

die Ermittlung für die Bewertung von Risiken im Bereich der Medizin, insbesondere bei Arzneimitteln, ist durch besondere Schwierigkeiten gekennzeichnet, die sich in anderen Bereichen, z. B. der Technik, nicht oder nicht in diesem Umfang finden. Wirkungsmechanismen und Kausalzusammenhänge sind schwieriger aufzuklären als bei Kraftfahrzeugen und Staubsaugern. Die Kausalität ist in der Biologie oft umstritten. Die Streuung zwischen den Individuen und 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 über den Menschen und die Wirkung von Arzneimitteln nie wissen können, mehr als in anderen Bereichen unbekannt bleibt.

Das schicksalhaft empfundene, manchmal irreparable Leiden ist ein stärkerer Nährboden für irrationale Hoffnungen als im Bereich der Technik. Dies erklärt die Anerkennung, die sogenannte 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. Es ist daher verständlich, wenn ein Begriff wie Arzneimittelsicherheit nicht einfach zu beschreiben und noch schwerer in der Praxis zu realisieren ist.

Es besteht kein Zweifel daran, daß es totale Sicherheit auch im Arzneimittelbereich nicht gibt. Wir können uns auch rasch darauf einigen, daß die Risiken, die man in Kauf nimmt, in anderen Bereichen um Dimensionen größer sind als bei Arzneimitteln. Wir können auch davon ausgehen, daß die sogenannte Arzneimittelsicherheit in der Bundesrepublik Deutschland mindestens so groß ist wie in anderen zivilisierten Ländern. Trotzdem ist sie sicher verbesserbar, und dazu können wir alle beitragen.

...

Arzneimittelsicherheit ist ein Begriff, der aus wissenschaftlicher Sicht eher unzureichend begründet ist. Deswegen läßt sich mit dem Schlagwort "Arzneimittelsicherheit" auch so trefflich streiten. Arzneimittelsicherheit bedeutet etwas anderes und ist unterschiedlich zu definieren aus der Sicht des einzelnen Patienten, aus der Sicht des Präparates und aus der Sicht des gesamten Marktes.

Aus der Sicht des einzelnen Patienten und Verbrauchers ist Arzneimittelsicherheit dann gewährleistet, wenn der Patient die für seine Krankheit optimale Behandlung nach dem Stand der jeweiligen Wissenschaft erhält. Arzneimittelsicherheit ist für ihn nur ein Teil der Qualität der ärztlichen Behandlung und eingebettet in diesen Rahmen. Die Sicherheit des einzelnen Arzneimittels allein bedeutet für den Verbraucher weniger, als dies zunächst den Anschein haben mag, solange das Ganze stimmt. Arzneimittelsicherheit für den Verbraucher schließt also wesentlich mehr ein als die Qualität und Sicherheit eines Medikaments.

Aus der Sicht des einzelnen Präparats beinhaltet Arzneimittelsicherheit, daß die Risiko-Nutzen-Abwägung für ein Präparat positiv ist. Bei einer bestimmten Indikation und bei bestimmungsgemäßem Gebrauch muß der Nutzen das Risiko im Regelfall überwiegen. Die Zulassung von Arzneimitteln und der Widerruf der Zulassung gemäß AMG erfolgen nach diesem Maßstab.

Arzneimittelsicherheit im Hinblick auf den gesamten Markt bedeutet, daß die Summe aller Risiken im Verhältnis zur Summe des Nutzens aus allen Arzneianwendungen nach dem jeweiligen Wissensstand ein relatives Optimum erreicht. Inwieweit dieses Optimum durch eine positive Risiko-Nutzen-Abwägung der einzelnen Präparate erreicht wird, bleibt zunächst offen.

Sie sehen aus diesen drei Ansätzen der Definition von Arzneimittelsicherheit, wie unterschiedlich der Begriff aus wissenschaftlicher Sicht definiert werden kann, was notwendigerweise zu Mißverständnissen führen muß. Arzneimittelsicherheit ist eher ein Schlagwort als ein wissenschaftlicher Begriff. Die Definition bezogen auf das einzelne Präparat über eine positive Risiko-Nutzen-Abwägung

...

nach dem Arzneimittelgesetz spielt in der Praxis heute die entscheidende Rolle. Gerade deswegen wäre es nötig, den Begriff der Arzneimittelsicherheit wissenschaftlich weiter zu präzisieren.

Eine Fülle von Gesichtspunkten spielt bei der Arzneimittelsicherheit und beim Versuch ihrer Präzisierung eine Rolle. Pharmazeutische Qualität ist eine selbstverständliche Voraussetzung. Toxikologische Prüfungen sichern die Anwendung am Menschen ab. Die Wirksamkeit bei einer bestimmten Indikation muß empirisch hinreichend nachgewiesen sein. Der Arzt, der Apotheker und der Patient müssen über ein Arzneimittel sachgerecht und ausreichend informiert sein, damit keine Fehlanwendungen erfolgen. Die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen muß mit einer minimalen Systematik erfolgen, damit Risiken so früh wie möglich erkannt werden. Dies alles gehört zur Arzneimittelsicherheit.

I. Die Aufgaben des Bundesgesundheitsamtes

Das Bundesgesundheitsamt hat eine Fülle von Aufgaben, von denen die Arzneimittelsicherheit nur ein Teil ist. Ich möchte Ihnen zunächst einen kurzen Überblick über die gesamten Aufgaben des Amtes geben als Hintergrund.

Das Bundesgesundheitsamt ist eine Oberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit. Es hat die Regierung und andere öffentliche Stellen zu beraten. Es hat angewandte Forschung zu betreiben, die eine solche Beratung erst ermöglicht, und es hat Aufgaben der Exekutive wahrzunehmen, deren Durchführung speziellen wissenschaftlichen Sachverstand nötig macht, im Bereich des Arznei- und Betäubungsmittelrechts, des Seuchenrechts und im Lebensmittelrecht. Die Aufgaben sind vielfältig und auch für Insider schwer zu übersehen. Schwerpunkte liegen im Bereich der Krankheitsursachen, Prävention und Intervention, in der Umwelthygiene, im gesundheitlichen Verbraucherschutz und in der Arzneimittelsicherheit. Die Effektivität unserer Arbeit liegt in der Einheit des ganzen Amtes und damit in der Möglichkeit, Wissenschaftler aus verschiedenen Bereichen beweglich zusammenzuführen. Sie liegt in der Mischung von Vollzug und Forschung und in einer breiten Einbindung der Fachöffentlichkeit.

...

Das Bundesgesundheitsamt ist in sieben Institute gegliedert. Es hat etwa 1 500 Mitarbeiter, davon etwa 400 Wissenschaftler. Von den 400 Wissenschaftlern sind etwa 70 im Arzneimittelbereich tätig und derzeit 41 - also 10 Prozent - Pharmazeuten und Apotheker, das ist ein beträchtlicher Anteil. Sie arbeiten im wesentlichen im Institut für Arzneimittel. Sie stellen dort mehr als die Hälfte der Wissenschaftler. Vier Apotheker sind im Rang eines Abteilungsleiters und damit wesentliche Stützen des Instituts. Sie sehen also, welche große Rolle Pharmazeuten im Bundesgesundheitsamt, besonders im Arzneimittelbereich, spielen.

Das Robert Koch-Institut beschäftigt sich mit der Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Virologie, Bakteriologie und Immunologie stehen hier im Vordergrund. Arbeitsbeispiele aus diesem Institut sind die Produktion von Gelbfieberimpfstoff, Untersuchungen über die Legionärskrankheit, Beschäftigung mit der Mykologie, der Gentechnologie oder der neuen Seuche AIDS, für die wir die nationale Koordinierungsstelle sind.

Das Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene beschäftigt sich seit achtzig Jahren mit den gesundheitlichen Problemen der Umwelt, des Wassers, des Bodens und der Luft. Arbeitsbeispiele betreffen die Trinkwasserversorgung, sachgerechte Abwasserbeseitigung, die gesundheitliche Bewertung der Luftverschmutzung, Probleme der Innenraumluft oder die Mitarbeit an einem Bodenprogramm. Als Oberbehörde sind wir nicht in der Überwachung tätig, sondern beraten den Bund, die Länder und andere Stellen.

Das Max von Pettenkofer-Institut arbeitet im Bereich der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände, es beschäftigt sich mit Pflanzenschutzmitteln und mit dem neuen Chemikaliengesetz. Arbeitsbeispiele sind die Bewertung von Ledersprays, von Holzschutzmitteln, die gesundheitliche Bewertung von Pflanzenschutzmitteln, die Beschäftigung mit Kosmetika und verschiedensten Bedarfsgegenständen oder die Analyse der Vergiftungen in den Vergiftungszentralen.

Im Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie werden Aufgaben der Gesundheitsstatistik und des öffentlichen Gesundheitswesens bearbeitet sowie epidemiologische Untersuchungen als Grundlage der Beurteilung gesundheitlicher Risiken. Arbeitsbeispiele sind

...

zum Beispiel eine Schülerstudie, in der die Determinanten des Gesundheitsverhaltens junger Leute ermittelt werden sollen, oder die Mitarbeit an der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie.

Das Intitut für Strahlenhygiene beschäftigt sich mit der Belastung der Menschen durch Strahlung. Arbeitsbeispiele sind die Erstellung des Strahlenschutzberichts der Regierung, die Abschätzung der Belastung durch Strahlung im medizinischen Bereich, die Belastung durch Mikrowellenherde oder auch durch Kernspinresonanztomographie.

Das Institut für Veterinärmedizin beschäftigt sich mit der Hygiene der Lebensmittel tierischer Herkunft, mit der Bekämpfung und Erforschung der Krankheiten, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden, mit der Festsetzung von Wartezeiten bei Rückständen in tierischen Lebensmitteln. Auch der Tierschutz wird hier intensiv behandelt.

Das siebte Institut ist das für Arzneimittel. Es hat nach dem Arzneimittelgesetz die Aufgabe zu bestimmen, welche Arzneimittel in der Bundesrepublik Deutschland unter welchen Bedingungen in den Verkehr gebracht werden dürfen. Es hat bei auftretenden Risikosituationen Risikomaßnahmen durchzuführen. Es hat die Nebenwirkungsmeldungen zu sammeln und zu analysieren. Es hat Stoffe zur Verschreibungspflicht vorzuschlagen und die Überwachung des Verkehrs mit Betäubungsmitteln vorzunehmen.

Das Bundesgesundheitsamt bestimmt, ob und unter welchen Umständen Fertigarzneimittel vertrieben werden dürfen. Sofern ein Fertigarzneimittel bedenklich ist, sein Nutzen also seine Risiken bei bestimmter Indikation nicht aufwiegen kann, hat das Bundesgesundheitsamt den gesetzlichen Auftrag, die Zulassung zu widerrufen oder mit Auflagen zu versehen (§§ 5, 25, 30 AMG). Es gibt damit den Rahmen vor, den der Arzt und der Verbraucher ausfüllen können. Patienten darf nicht Schaden entstehen, der nach dem Stand des jeweiligen Wissens vermeidbar wäre. Der jeweilige Wissensstand engt die Therapiefreiheit also ein.

Die Eingriffsschwelle des Bundesgesundheitsamtes liegt dort, wo die Risiken eines Arzneimittels nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft nicht mehr vertretbar sind. Diese Grenzziehung ist nicht immer leicht. Das Amt stößt bei seinen Maßnahmen zur Arznei-

mittelsicherheit naturgemäß auf den Widerspruch der Betroffenen, in erster Linie der pharmazeutischen Unternehmer, in zweiter Linie der Ärzte, die einen Wandel in der wissenschaftlichen Erkenntnis über Nutzen und Risiko eines Arzneimittels nicht mitvollzogen haben. Bei den Apothekern erhielten wir in letzter Zeit vor allem Widerspruch wegen der Information, ein Punkt, auf den noch zurückzukommen sein wird. Das Bundesgesundheitsamt versucht, seine Entscheidungen so zu begründen, daß sie der gerichtlichen Nachprüfung standhalten. Die Fachöffentlichkeit trägt im allgemeinen unsere Entscheidungen weitgehend mit, und eine Reihe eindrucksvoller Urteile in Verwaltungsgerichtsprozessen haben unsere Auffassung bestätigt.

Arzneimittelsicherheit spielt sich ab auf dem Hintergrund des gesamten Marktes. Als Apotheker sind Ihnen die Präparate und der Umfang des Marktes hinreichend bekannt. Trotzdem sind einige Bemerkungen angebracht. Die Verhältnisse sind bei uns übersichtlicher, als die hohen Zahlen vermuten lassen.

Wir zählen nach der weitgehenden Definition des Arzneimittelgesetzes als Arzneimittel so ziemlich alles gesondert, was überhaupt als Arzneimittel definiert werden kann: jede Darreichungsform, jeden Heiltee, alles, was im voraus hergestellt wird in einer zur Abgabe bestimmten Packung. Im Ausland wird anders gezählt. In den USA beschäftigt man sich zum Beispiel weitgehend nur mit den rezeptpflichtigen Stoffen. Wir haben demgegenüber den Vorteil, daß wir bei Risikomaßnahmen alles zurückrufen können. Die Zahl von 140 000 Fertigarzneimitteln klingt astronomisch. Die Hälfte ist industrielle und die Hälfte nichtindustrielle Fertigung. In Apotheken werden ca. 40 000 Arzneimittel gefertigt, in Reformhäusern und Drogerien ca. 30 000. Von der industriellen Fertigung sind etwa 23 000 Homöopathika und 47 000 Arzneimittel synthetische Stoffe und Phytopharmaka.

Der Vielfalt von Produkten liegen tatsächlich etwa 2 500 chemisch definierte Stoffe - mit abgeleiteten Substanzen etwa 6 500 - zugrunde und etwa 900 Heilpflanzen. Auf etwa 2 000 Arzneimittel fallen mehr als 90 Prozent des Apothekenumsatzes. Der einzelne Arzt verwendet 200 bis 300 Arzneimittel. In großen Kliniken werden

...

1 000 bis 3 000 Arzneimittel zur Verfügung gehalten. Solche Zahlen sind überschaubar und liegen nicht im Konflikt mit der Arzneimittelsicherheit. Wir haben wohl einige Präparate zu viel, aber nicht so viel mehr wie manchmal vermutet wird.

II. Zentrale Bausteine der Arzneimittelsicherheit: Arzneimittelgesetz, Risiko-Nutzen-Abwägung, Zulassung, Stufenplan

Das **Arzneimittelgesetz (AMG)** von 1976 enthält in umfassender Weise das moderne Instrumentarium der Gefahren- und Risikoabwehr. Neben die Produzentenhaftung des Bürgerlichen Rechts stellt es die verschuldensunabhängige Haftung mit Höchstbeträgen und der Pflicht zur Deckungsvorsorge. Die Zulassungsbehörden des Bundes und die Überwachungsbehörden der Länder erhalten durch das Arzneimittelgesetz 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 Risiko-Nutzen-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 in den Verkehr gebracht 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 Bundesgesundheitsamt 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 Gültigkeit hat, ist im Vergleich zu anderen Ländern fortschritt-

lich und ausgewogen. Die Erfahrungen mit diesem Instrumentarium sind gut. Die Beteiligten haben alle Ermächtigungen und Verpflichtungen, um sinnvoll handeln zu können.

Eine Risiko-Nutzen-Abwägung ist nur teilweise formalisierbar. Wir unterscheiden in der Praxis sechs Schritte, in denen sich eine Risiko-Nutzen-Abwägung sowohl bei der Zulassung als auch bei Risikomaßnahmen vollzieht:

1. Die empirische Feststellung des voraussichtlichen Nutzens und des möglichen Schadens. Dies ist eine Angelegenheit der empirischen Wissenschaft und der Statistik, mit den bekannten Einschränkungen und Schwierigkeiten.
2. Die Feststellung der Variation, d. h. der Genauigkeit der empirischen Angaben zum Nutzen oder Schaden. Prozentangaben variieren weit, von Autor zu Autor, von Ort zu Ort, von Zeit zu Zeit, von Fragestellung zu Fragestellung. Von den Unsicherheiten, die bestehen, macht man sich leicht eine falsche Vorstellung. Der Faktor 100 ist in vielen Fällen offen.
3. Die Wahl der Bewertungsmaßstäbe. Hierzu gehören die relevanten medizinischen und biologischen Fakten: die Indikation, die Behandlungsalternativen, das medizinische Umfeld, die Tierversuche usw. Aber auch allgemeine Wertmaßstäbe fehlen nie ganz.
4. Die Wahl des Vorgehens und die möglichen Maßnahmen. Das Gesetz schränkt die Möglichkeiten ein und gibt Handlungsmuster vor. Der rechtliche Rahmen bestimmt das Vorgehen und die Maßnahmen entscheidend mit.
5. Das wiederholte Durchlaufen der ersten vier Schritte. Sind die entscheidenden Fakten gesichert? Konvergieren die Argumente? Ergeben sich neue Möglichkeiten des Handelns oder der Interpretation? Dieser Schritt des erneuten Nachdenkens, des zweiten Blicks, des Innehaltens vor der Entscheidung ist wesentlich.
6. Das zusammenfassende Urteil und die regulative Entscheidung selbst.

Die Risiko-Nutzen-Abwägung ist eine menschliche Urteilsbildung aufgrund eines iterativen Vorgangs, der teilweise auf empirischen Fakten beruht, teilweise auf von Menschen gesetzten Vorgaben.

...

Sie ist ein offener, nur teilweise formalisierbarer Vorgang. Sie spricht auf Voreingenommenheiten empfindlich an. Das Ergebnis einer Risiko-Nutzen-Abwägung kann anders sein, je nachdem, wer sie durchführt. Die Richtung, in die man gehen muß, ist freilich meist klar. Die Einschaltung der Fachöffentlichkeit stabilisiert den Vorgang der Risiko-Nutzen-Abwägung und beeinflußt freilich auch sein Ergebnis.

Eine sorgfältige Zulassung ist ein zentraler Baustein der Arzneimittelsicherheit. Lassen Sie mich mit einigen Zahlen beginnen.

Wir stehen mit den Zulassungszahlen 1983 in der Bundesrepublik Deutschland an erster Stelle in der Welt nach Angaben von IMS Monitor Report. 1 155 Zulassungsanträge wurden vom Bundesgesundheitsamt 1983 abschließend bearbeitet, 993 Zulassungen wurden erteilt, das heißt, etwa jedes 7. Medikament schafft die Hürde der Zulassung nicht. Bei nahezu jeder Zulassung wurden kleinere oder größere Auflagen gemacht. Die Zulassungen betrafen zu 95 % Humanarzneimittel. Bei 76 % handelt es sich um Monopräparate, bei 24 % um Kombinationspräparate. Dieses Verhältnis ist bei den Altarzneimitteln nahezu umgekehrt. Nur bei 16 % handelte es sich um Zulassungen von neuen Stoffen im weiteren Sinn, bei 84 % waren es bekannte Stoffe. Der Verschreibungspflicht unterlagen 76 % der Neuzulassungen. Bei mehr als 3 200 Zulassungen nach dem neuen AMG seit 1978 sind bisher nur bei ganz wenigen Präparaten nach der Zulassung Risikomaßnahmen, z. B. ein Rückruf vom Markt, nötig geworden. Diese Fakten beschreiben die relativ hohe Sicherheit bei der Zulassung. Das Zulassungsverfahren läuft zufriedenstellend. Es ist schneller als in anderen Ländern, wir sind an eine Vier-Monatsfrist gebunden, die maximal auf sieben Monate ausgedehnt werden kann.

Beim Antrag auf Zulassung sind - neben mehr formalen Angaben - vom Hersteller Unterlagen über die analytische Prüfung, über die Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und über die Ergebnisse der klinischen Prüfung vorzulegen. Den Unterlagen sind Gutachten von Sachverständigen beizufügen. Aus dem analytischen Gutachten soll hervorgehen, ob das Arzneimittel die angemessene Qualität aufweist, ob die vorgeschlagenen Kontrollmethoden dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen

und zur Beurteilung der Qualität geeignet sind. Aus dem pharmakologisch-toxikologischen Gutachten soll hervorgehen, welche toxischen Wirkungen und welche pharmakologischen Eigenschaften das Arzneimittel hat. Aus dem klinischen Gutachten soll hervorgehen, ob das Arzneimittel bei den angegebenen Anwendungsgebieten angemessen wirksam ist, ob es verträglich ist, ob die vorgesehene Dosierung zweckmäßig ist und welche Gegenanzeigen und Nebenwirkungen bestehen. Die Zusammenfassung der Evidenz in Gutachten hat sich bewährt. Die Unterlagen müssen nicht wie in den USA jeden einzelnen Fallbericht enthalten, sie sind aber immer noch sehr umfangreich.

Die eingereichten Unterlagen werden vom Bundesgesundheitsamt überprüft. Dabei verläßt sich das Amt im Regelfall auf die Angaben der Hersteller. Um die Überprüfung innerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens durchführen zu können, gehen wir nach einem im einzelnen festgelegten Ablaufschema vor, wobei die einzelnen Schritte des Aktengangs vom Rechner terminlich überwacht werden.

Um Ihnen einen Eindruck zu geben, möchte ich die wichtigsten Schritte darstellen. Die eingehenden Akten werden registriert und einer Vorprüfung auf formale Mängel unterzogen. Sie gehen dann durch die wöchentliche Sitzung der Zulassungskoordination. In dieser Sitzung werden die Bearbeiter festgelegt. Die Akten werden dann parallel durch die einzelnen Sachverständigen des Amtes bearbeitet: formale pharmazeutische Prüfung, analytische Prüfung, Galenik, pharmakologisch-toxikologische Prüfung, Pathologie, Cancerogenese, Teratogenese und Mutagenese; klinisch-pharmakologische Prüfung hinsichtlich Pharmakokinetik, Biochemie, Biometrie, unerwünschte Wirkungen, Abhängigkeit. Dabei können Sachverständige von außerhalb des Amtes hinzugezogen werden. In der anschließenden Sitzung der Zulassungskoordination werden die Ergebnisse zusammengefaßt und eventuelle Mängelanzeigen an den Hersteller veranlaßt. Dieser erhält Gelegenheit, fehlende Unterlagen zu ergänzen oder Mängel abzustellen. Die Zeit, in der vom Hersteller Mängelbescheide bearbeitet werden, wird nicht angerechnet auf die gesetzlich festgelegten Bearbeitungsfristen des Amtes. Nach Eingang der ergänzenden Unterlagen vom Hersteller wird derselbe Ablauf nochmals in einer zweiten Phase durchgeführt, soweit er nicht in der ersten Phase bereits abgeschlossen werden konnte. In der abschließenden Sitzung der Zulassungskoordination wird das Votum des Bundesgesundheitsamtes zum Antrag festgelegt.

...

Bei bekannten Stoffen erfolgt danach die Zulassung mit den nötigen Einschränkungen oder die Versagung. Bei neuen Stoffen geht ein Auszug aus den Unterlagen - mehrere hundert Seiten - zusammen mit dem Votum des Bundesgesundheitsamtes an die zuständige Zulassungskommission A. Diese besteht aus 16 unabhängigen Sachverständigen und hat einen gewählten Vorsitzenden. Das Bundesgesundheitsamt hat lediglich die Geschäftsführung für diese Kommission. In der Kommission wird ein Berichterstatter für jedes Präparat bestimmt. Der zuständige Mitarbeiter des Amtes trägt der Kommission die Meinung des Amtes vor, der Berichterstatter der Kommission trägt seine Auffassung vor. Nach ausführlicher Sachdiskussion gibt die Kommission ein Votum über die Zulassung ab. Die Zulassung selbst wird vom Bundesgesundheitsamt ausgesprochen oder versagt. In etwa 95 % der Fälle decken sich die Meinung der Kommission A und des Amtes. Wenn das Amt in seiner Entscheidung abweicht, hat es dies der Kommission mitzuteilen und zu begründen.

Sie sehen, das Verfahren der Zulassung ist relativ kompliziert. Es hat sich im großen und ganzen nach Meinung aller Fachleute und Beteiligten bewährt. Die Zusammenarbeit mit den namhaften Experten der Kommission, die alle drei Jahre vom Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit aufgrund der Vorschläge der Fachkreise berufen wird, ist gut.

Auch die **Risikomaßnahmen** des Amtes haben sich in Form und Inhalt inzwischen eingespielt. Während vor fünf Jahren das Arzneimittelgesetz noch nicht in der ganzen Breite des Marktes wirken konnte, hat man sich nunmehr daran gewöhnt, daß Risikomaßnahmen nicht nur einzelne spektakuläre Fälle betreffen, sondern zahlreiche Präparate in der Breite des Marktes, z. B. bei den sogenannten kleinen Schmerzmitteln und bei den Rheumamitteln. Die Sicherheitsmaßnahmen laufen nach dem sogenannten Stufenplan ab, einer allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken.

Dieser Stufenplan sieht vor, daß die beteiligten Stellen routinemäßig ihre Informationen austauschen. Tritt ein konkreter Verdacht auf, so tritt in der Stufe 1 des Stufenplans das Bundesgesundheitsamt in intensiven Informationsaustausch mit dem Hersteller und den anderen Beteiligten. Der Informationsaustausch erstreckt sich insbesondere

...

auf die Häufigkeit, die Ursachen und den Grad der Gefährdung durch Arzneimittelrisiken unter Berücksichtigung der Abgabemenge. Ergibt sich in dieser Stufe ein begründeter Verdacht für ein gesundheitliches Risiko, so setzt das Bundesgesundheitsamt eine Sondersitzung an und tritt damit in die Stufe 2. Die Sondersitzung ist in der Regel öffentlich, ihre Teilnehmer sind festgelegt. In der Sondersitzung erfolgt zunächst die Sachdarstellung durch das Bundesgesundheitsamt, eine Stellungnahme der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer, Stellungnahmen der eingeladenen unabhängigen Sachverständigen, nach eventueller Sitzungsunterbrechung Schlußvorträge sämtlicher Beteiligter und eine zusammenfassende Darstellung durch den Vorsitzenden mit Bekanntgabe des Entscheidungstermins und der Richtung möglicher Entscheidungen.

Zwischen der Sondersitzung, an der z. B. auch die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker beteiligt ist, und einer Entscheidung durch das Amt vergehen in der Regel einige Wochen, so daß die Fachkreise auf die Entscheidung vorbereitet werden können. Als Maßnahmen kommen in Betracht

- die Einholung von weiteren Sachverständigengutachten, die Vergabe von Forschungsaufträgen, die Einschaltung von Referenzzentren,
- Anwendungsempfehlungen für die Heilberufe und Abgabempfehlungen für die Apotheken, jeweils in Zusammenarbeit mit den Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe,
- Auflagen an die Hersteller nach § 28 AMG, die sich auf die äußere Umhüllung, Packungsbeilage, Warnhinweise beziehen,
- das befristete Ruhen der Zulassung,
- die Rücknahme oder den Widerruf der Zulassung als die stärkste Maßnahme,

Des weiteren kommen u. a. in Betracht die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht oder unter die Vorschriften des Betäubungsmittelrechts durch die zuständigen Stellen.

Die Palette der Handlungsmöglichkeiten ist, wie Sie sehen, durchaus ausreichend. Dabei hält sich das Bundesgesundheitsamt an das Prinzip,

...

daß mit den jeweils schwächsten Maßnahmen, die vermutlich ausreichen, auszukommen ist. Trotzdem ist eine gewisse Aufregung kaum vermeidbar, wenn zahlreiche Hersteller und Hunderte von Arzneimitteln von Maßnahmen betroffen sind und die Öffentlichkeit informiert werden muß.

III. Aktuelle Probleme: Rheumamittel, Information der Fachkreise, Selbstmedikation, überwachte Zulassung, Aufbereitung

Rheumamittel. Viele wirksame Schmerz- und Rheumamittel sind rezeptpflichtig, das heißt, sie können bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Gesundheit gefährden, wenn sie ohne ärztliche Überwachung angewendet werden. Rezeptfrei sind im wesentlichen die Pyrazolone, also Metamizol und Isopyrin, Propyphenazon und Phenazon sowie Acetylsalicylsäure. Auch bei den Pyrazolonen und der Acetylsalicylsäure waren in der letzten Zeit einschränkende Maßnahmen erforderlich. Bei Metamizol wurde die Indikation begrenzt auf "akute Schmerzen, krampf- und kolikartige Schmerzen und Tumorschmerzen". Die Anwendungsgebiete von Propyphenazon und Phenazon blieben unverändert. Das Anwendungsgebiet der Acetylsalicylsäure wurde begrenzt auf "mittelstarke Schmerzen, bei Fieber, zur Behandlung von Gelenkrheuma" und auf einige Indikationen, die nicht im Schmerzmittelbereich liegen. Die Indikationslyrik ist also bei Acetylsalicylsäure entfallen. Es wurde der Hinweis aufgenommen: "Soll längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden." Die Warnhinweise, Gegenanzeigen und Nebenwirkungen wurden präzisiert. Bei zahlreichen Kombinationspräparaten wurde die Zulassung widerrufen, soweit die Risiko-Nutzen-Abwägung negativ war.

Weitere Maßnahmen des Amtes in den letzten beiden Jahren betrafen rezeptpflichtige Arzneimittel aus diesem Bereich: die Stoffe Benaxoprofen (Coxigon), Zomepirac (Zomax), Indometacin (Ammuno Gits) als Membrankapsel, Oxicame (Felden, Pacyl), Butazone (Butazolidin, Tandemil) und Indoprofen (Flosin). Beim Diclofenac sind wir in der Phase 1 des Stufenplans.

Insgesamt sind - ohne Diclofenac - 1 762 Arzneimittel und 893 Hersteller in den letzten beiden Jahren von Maßnahmen im Bereich der kleinen Schmerzmittel und Rheumamittel betroffen. Es sind allerdings nur zwei Substanzen - Benaxoprofen und Zomepirac - vom Markt genommen worden sowie die Indometacin-Membrankapsel. Kombinationspräparate,

...

bei denen die Risiko-Nutzen-Abwägung eindeutig negativ war, mußten freilich vom Markt genommen werden. Das Schwergewicht der Maßnahmen lag bei der Einschränkung der Indikation, bei Warnhinweisen, Gegenanzeigen und Nebenwirkungen.

Ich bin - zusammen mit den maßgeblichen Fachleuten in diesem Bereich - davon überzeugt, daß diese Maßnahmen die Arzneimittelsicherheit deutlich erhöht haben. Das Bundesgesundheitsamt ist nicht so weit gegangen, wie manche selbsternannte Verbraucheranwälte dies wollten, aber doch so weit, daß der Verbrauch bestimmter Substanzen deutlich eingeschränkt wurde und daß durch die Summe der Maßnahmen Patient und Arzt besser über den tatsächlichen Stand des Wissens informiert sind und auch besser geschützt sind.

Information der Fachkreise. Bei der Rücknahme von Medikamenten vom Markt und bei gravierenden Indikationseinschränkungen tritt immer wieder der Fall auf, daß Patienten durch Medien früher informiert sind als Arzt und Apotheker. Wir bemühen uns in Zusammenarbeit mit den Arzneimittelkommissionen der Ärzte und Apotheker, dies so weit wie möglich zu vermeiden. Nach einer öffentlichen Stufenplansitzung, in der die Richtung möglicher Maßnahmen bereits angedeutet wird, vergehen im allgemeinen mehrere Monate, in denen die Fachkreise von den Arzneimittelkommissionen vorbereitet werden können. Die Entscheidungen des Amtes gehen den Stufenplanbeteiligten vor einer Pressemitteilung des Amtes zu. Pannen sind gelegentlich aufgetreten, aber keine wesentlichen Fehler. In nahezu allen Fällen der letzten Zeit hat nicht zuerst das Amt die Öffentlichkeit informiert. Wir sind zurückhaltend mit der Öffentlichkeitsarbeit, eine Pressemitteilung ist bei gravierenden Maßnahmen aber unverzichtbar. Auch die Öffentlichkeit und die Verbraucher haben einen Anspruch darauf, vom Amt über getroffene Maßnahmen korrekt informiert zu werden. Bei der Geschwindigkeit der Medien ist es unmöglich, alle Ärzte und Apotheken vorab vertraulich zu informieren. Die Erfahrung zeigt, wenn auch nur ein kleiner Kreis die Entscheidung des Amtes kennt, daß die Information rasch in die Öffentlichkeit dringt. Eine unvermeidliche Verunsicherung ist wohl der Preis, den wir für unser freiheitliches System zu entrichten haben. Sie ist im übrigen nicht nur negativ zu sehen, sondern sie ist auch heilsam, weil der Verbraucher merkt, daß Arzneimittel Risiken haben und daß etwas zu seinem Schutz geschieht.

...

Unter Federführung des Bundesministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit wurde vor kurzem die Information der beteiligten Kreise erneut diskutiert und Maßnahmen zur weiteren Verbesserung vereinbart. Es ist zum Beispiel vorgesehen, den Stufenplanbeteiligten die Entscheidungen des Amtes mit einer Vorlauffrist von zwei Tagen zukommen zu lassen. Die Erfahrung wird zeigen, inwieweit sich dadurch Verunsicherungen weiter reduzieren lassen.

Selbstmedikation. Der Trend zur Selbstmedikation ist bestimmt durch die zunehmende Selbstbestimmung des einzelnen, durch die zunehmende Bildung der Menschen und durch die zunehmende Werbung. Er wird unterstützt durch die grüne Welle "Zurück zur Natur". Das Arzneimittelgesetz räumt der Selbstmedikation einen anerkannten Platz ein. Es gibt eine fundierte medikamentöse und nichtmedikamentöse Selbstbehandlung typischer Erkrankungen.

Selbstmedikation ist die sinnvolle Anwendung nicht rezeptpflichtiger Arzneimittel zur Vorbeugung, Linderung oder Heilung von Mißbefindlichkeiten oder Gesundheitsstörungen durch den Verbraucher selbst im Vorfeld professioneller Hilfe durch den Arzt. Der Begriff Selbstmedikation ist randunscharf, und es gibt gleitende Übergänge zur Weiterbehandlung chronischer Leiden mit ärztlich verordneten Medikamenten oder zu bestimmten Ernährungsformen. Rechtlich werden Arzneimittel für die Selbstmedikation durch die Grenze des § 48 AMG bestimmt. Dabei kommt es allein darauf an, ob das konkrete Arzneimittel unter Berücksichtigung von Inhaltsstoffen, Darreichungsform, Indikationsgebiet und Dosierung ohne ärztliche Überwachung sicher ist oder nicht. Nicht entscheidend ist, ob eine bestimmte Indikation prinzipiell ärztlicher Behandlung vorbehalten werden soll.

Selbstbehandlung erlaubt es, viele leichte Gesundheitsstörungen und Befindlichkeitsänderungen zu verbessern. Sie kann Arzt und Klinik entlasten und Kosten sparen. In Ländern mit medizinischer Unterversorgung ist Selbstbehandlung unverzichtbar. Aber auch bei uns ist sie eine Basisvoraussetzung der Gesundheitsversorgung. Selbstmedikation ist der Ausdruck eigenverantwortlichen Gesundheitsverhaltens. Neuerdings kommt in der Behandlung von Krankheiten der Wille des betroffenen Menschen stärker zum Tragen gegenüber dem Willen des Arztes. Der mündige Patient ist von hohem ethischen Wert.

Durch Selbstmedikation treten allerdings auch erhebliche Risiken auf. Wenn früher vom Arzt verordnete verschreibungspflichtige Medikamente aus der Hausapotheke für andere Personen verwendet werden, wenn ein verschreibungspflichtiges Medikament ohne Überwachung durch den Arzt längere Zeit weiter genommen wird, ist dies nicht ohne Gefahren. Resistenzbildung und Sucht sind möglich, ebenso wie das Übersehen ernsthafter unerwünschter Nebenwirkungen. Die Risiken der Selbstbehandlung sind im allgemeinen größer, als wenn ein Arzt zu Rate gezogen wird. Dies kann aber nicht zur grundsätzlichen Ablehnung führen. Ärztliche Behandlung birgt ebenfalls Risiken, wenn auch von anderer Art und Intensität.

Die Grenze der Selbstbehandlung liegt in der Kenntnis und der Information des Verbrauchers und in seinen Handlungsmöglichkeiten. Der Arzt, der sich selbst behandelt, wird andere Grenzen ziehen, als die erfahrene Schwester und wieder andere als der Durchschnittsmensch. Die Grenze der Selbstmedikation ist individuell zu ziehen. Je informierter und ausgebildeter ein Verbraucher ist, desto weiter kann man die Grenze der Selbstmedikation ziehen. Je handlungsfähiger ein Verbraucher im medizinischen Bereich ist, desto weiter kann man die Selbstmedikation ausdehnen. Wenn man die Information der Menschen und ihre Handlungsmöglichkeiten erweitert, kann die Selbstmedikation erweitert werden. Dabei kann der Apotheker eine aktive Rolle übernehmen. Die bloße formale Herausnahme aus der Rezeptpflicht allein genügt nicht.

Das Bundesgesundheitsamt unterstützt den Trend zur Selbstmedikation, vorausgesetzt, daß die sachgerechte Information und entsprechende Handlungsmöglichkeiten des Patienten tatsächlich gegeben sind. Vor allem muß der Gang zum Arzt bei bestimmten auftretenden Situationen auch tatsächlich eingeschlagen werden. Entscheidend ist diese Grenze, an der der Verbraucher professionelle ärztliche Hilfe aufsucht.

Überwachte Zulassung. Es ist unmöglich, bei der Zulassung eines Medikaments alle Risiken auszuschließen. Zum Zeitpunkt der Zulassung verfügen wir über Beobachtungen am Menschen, die zahlenmäßig begrenzt sind. Seltene Risiken, 1 : 10 000 oder 1 : 100 000, können zu diesem

...

Zeitpunkt noch nicht erkannt sein. Sie können grundsätzlich erst nach der Zulassung beobachtet werden. Es ist daher nötig, die Einführung eines Medikaments und auch seine dauernde Verwendung sehr sorgfältig zu beobachten.

Dies ist leider nur in unzureichendem Maß der Fall. Die Spontanerfassungssysteme, die vorhanden sind, eignen sich als Meßfühler, geben aber keine exakten Inzidenzen. Auch von häufig verwendeten Medikamenten wissen wir nicht genau, ob ein Risiko 1 : 10 000 oder 1 : 100 000 auftritt. Die Datenlage ist unbefriedigend und kann durch verschiedene Ansätze der überwachten Zulassung verbessert werden.

Es kommt vor allem darauf an, das Netz der Beobachtung unerwünschter Wirkungen systematischer zu gestalten. Die vorhandenen Datenquellen können nicht in der nötigen Vollständigkeit genutzt werden und würden auch bei vollständiger Nutzung nicht für alle Fragen ausreichen.

Bei Neueinführungen könnte man die ersten 5 000, 10000 oder 50 000 Patienten auf freiwilliger Basis in ein Arzneimittelregister aufnehmen, das wenige Daten enthält. Bei auftretenden Risikosituationen hätte man dann eine definierte Basis, auf die man zurückgreifen kann. Man könnte auch eine Zufallsstichprobe mit beliebigem Auswahl-satz ziehen und über lange Zeit, bis ans Lebensende, beobachten. Beide Ansätze ließen sich für Neueinführungen kombinieren.

Bei eingeführten Arzneimitteln kann man mit Kohortenstudien die Inzidenzen genauer präzisieren, wobei die Auswahlquote je nach Risiko variiert werden kann. In konkreten, neu auftretenden Verdachtssituationen kann man mit relativ bescheidenem Aufwand Fall-Kontrollstudien ansetzen. Daneben kann man auch gezielt kleinere Kohortenstudien durchführen.

Modelle des "Drug Monitoring" in Kliniken und bei niedergelassenen Ärzten können weiterentwickelt werden. Es ist möglich, das Spontan-anmeldesystem weiter zu intensivieren. Ärzte-Pannel sind denkbar, die für konkrete Probleme und Fragen eingesetzt werden können. Auch die Apotheker könnten verstärkt in die Gewinnung von Daten zur Arzneimittelsicherheit einbezogen werden. Dies wäre vor allem für den "over the counter-Markt" sinnvoll. Auch das Modell des Prescription-event-Monitoring könnte bei uns erprobt werden.

Es gibt also eine ganze Reihe von Ansätzen, die es gestatten, die Datenlage zur Abschätzung unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu verbessern. Die Situation ist also nicht hoffnungslos und viele kleine Schritte in die richtige Richtung werden auch tatsächlich getan. Eine realitätsorientierte Regulation setzt neutrale Informationskanäle nach der Zulassung voraus. Bemühungen um eine verbesserte Datenlage, um verbesserte Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind wie Stoßdämpfer und können Arzneimittelkatastrophen größeren Ausmaßes rechtzeitig abfangen helfen.

Aufbereitung. Bis zum Jahre 1990 müssen nach dem Arzneimittelgesetz alle Altarzneimittel die Anforderungen an Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erbracht haben. Die dazu nötige Arbeit wird als Aufbereitung bezeichnet. Sie endet in der sogenannten Nachzulassung. Ein gespalte-
ner Markt, in dem zur Zeit 3 200 neu zugelassene Arzneimittel den zahlreichen anderen gegenüberstehen, die den Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht nach dem Stand der Wissenschaft erbracht haben, ist auf die Dauer nicht haltbar, auch aus Gründen der Arzneimittelsicherheit.

Nachdem die Zulassung gut läuft, besteht die Aufgabe der nächsten Jahre im wesentlichen in der Aufbereitung. Dies hat auch Bundesminister Geißler unmißverständlich zum Ausdruck gebracht. Das Bundesgesundheitsamt hat auf diesem Gebiet bereits umfangreiche Arbeiten geleistet.

Die Aufbereitung wird von insgesamt 14 unabhängigen Aufbereitungskommissionen abgewickelt, von denen acht teilweise bereits seit Jahren tätig sind. Um ihre Aufgaben zeitgerecht erledigen zu können, sind die Aufbereitungskommissionen auf umfangreiche Zu- und Vorarbeiten durch das Bundesgesundheitsamt angewiesen. Für die einzelnen Kommissionen existiert ein großer Zeitplan, der den Abschluß der Aufbereitungsarbeiten im Jahre 1987 vorsieht. Die Jahre 1988 und 1989 sollen für die Nachzulassungsarbeiten zur Verfügung stehen.

Ziel des Aufbereitungsvorgangs ist die Erstellung einer Monographie, in der die wesentlichen Punkte des Stands des Wissens über jeden Stoff und jede Stoffkombination enthalten sind. Nach der Veröffentlichung einer solchen Monographie kann der Hersteller sich darauf beziehen und braucht keinen Einzelnachweis mehr zu führen, sofern

er nicht von der Monographie abweicht. Auch das Mittel der Standardzulassung und der Standardregistrierung führt zu Monographien, die den Aufbereitungsvorgang entlasten. Durch die bisher erarbeiteten Monographien einschließlich der Standardzulassungen und Standardregistrierungen, soweit sie schon publiziert sind bzw. kurz vor der Publikation stehen, sind mehr als 25 000 Fertigarzneimittel in der Aufbereitung bereits bearbeitet. Es ist also mehr geschehen, als man in der Öffentlichkeit bemerkt hat.

Die Bearbeitungszeit pro Stoff in der Aufbereitung beträgt ungefähr zwei Jahre. Zunächst werden vom Amt das Material, das die Firmen aufgrund eines Aufrufs einreichen, die Marktübersichten, die im Amt verfügbar sind, und die bisherigen Zulassungs- und Risikomaßnahmen sowie Literaturübersichten zusammengestellt. Eine externe Vorbegutachtung, die unstrittige und strittige Indikationen abgrenzen soll, ist vorgesehen. Dieses Material wird der Aufbereitungskommission zu einem ersten Durchgang vorgelegt.

Die Aufbereitungskommission läßt Monographieentwürfe für Einzelstoffe und Kombinationen unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellen, orientiert an § 11 AMG und am technischen Merkblatt der EG. Diese Monographieentwürfe werden der Aufbereitungskommission in einem zweiten Durchgang vorgelegt, die darüber beschließt. Danach werden die Monographieentwürfe in einer Vorveröffentlichung den Fachkreisen mit der Aufforderung zur Stellungnahme vorgelegt. Die Stellungnahmen werden unter Hinzuziehung externer Fachleute überarbeitet, und die endgültigen Monographieentwürfe werden von der Aufbereitungskommission in einem dritten Durchgang bearbeitet und endgültig beschlossen. Anschließend erfolgt die Veröffentlichung der Monographien. Auf der Basis der Monographien ist auf Antrag der Hersteller dann die Nachzulassung durchzuführen.

Sie sehen, daß der Aufbereitungsvorgang differenziert geplant und auch teilweise von uns schon realisiert wurde. Wir haben allen Grund zu der Annahme, daß die Aufbereitungsarbeit in etwa termingerecht abgeschlossen werden kann. Es ist im Zuge der Aufbereitungsarbeit keine schematische oder dogmatische Übertragung der Anforderungen an hochdifferenzierte allopathische Präparate auf die Arznei-

mittel der besonderen Therapierichtungen zu erwarten. Die Intention des Arzneimittelgesetzes, die gleichen Anforderungen an Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität bei den Altpräparaten zu realisieren wie bei den neuen Substanzen, wird weiterhin in der Praxis des Amtes schrittweise und mit Augenmaß realisiert werden.

IV. Arzneimittelsicherheit und Apotheker

Wie und wo trägt der Apotheker zur Arzneimittelsicherheit bei? Lassen Sie mich aus der Fülle der Möglichkeiten nur vier herausgreifen:

1. Die Arzneimittelkommission der Apotheker ist bei Risikomaßnahmen nach dem Stufenplan voll beteiligt und nimmt diese Beteiligung mit großem Ernst und nützlichen Vorschlägen wahr. Dies gilt genauso für die Beteiligung im Ausschuß für Verschreibungspflicht und im Ausschuß für die Unterstellung unter das Betäubungsmittelrecht. Die Zusammenarbeit mit den entsprechenden Herren ist gut. Freilich lassen sich Meinungsverschiedenheiten nicht immer vermeiden. Ich möchte mich an dieser Stelle ausdrücklich für die faire Kooperation der Apotheker bedanken.
2. Im Bereich der Klinikapotheken haben die Apotheker einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit zu leisten und bereits geleistet. An vielen Stellen gibt es in den Krankenhäusern und Kliniken Arzneimittelkommissionen, die festlegen, welche Arzneimittel in der Krankenhausapotheke geführt werden sollen. Hier haben die Krankenhausapotheker eine in der Öffentlichkeit wenig bekannte Leistung erbracht. Sie sind im Krankenhaus mit ihrem Sachverstand und ihrem Rat ein wichtiger Faktor der Arzneimittelsicherheit.
3. Apotheker beraten die Patienten im Bereich der Selbstmedikation und informieren sie über Arzneimittel. Diese Information ist ein wichtiger Beitrag zur Arzneimittelsicherheit. Sie könnte durchaus ausgebaut werden. Der Apotheker ist aufgrund seiner Ausbildung und seiner Interessenlage imstande, mit seinem Rat die Arzneimittelsicherheit weiter zu verbessern. Die Grenze zum Arzt ist freilich nicht einfach zu ziehen, sie muß eingehal-

ten werden. Sensibilität und Mut zu neuen Formen könnten die Rolle des Apothekers in der Information über Arzneimittel weiter stärken.

4. Eine Zusammenarbeit im Rahmen der überwachten Zulassung zwischen Apothekern und dem Bundesgesundheitsamt wäre denkbar. Man könnte darüber nachdenken, wie eine solche Zusammenarbeit aussehen kann, ob z. B. das System der Referenzapotheken auszubauen wäre.

Das Bundesgesundheitsamt betreibt eine faktenorientierte, empirische Regulation und hält sich streng an das geltende Recht. Die Arzneimittelsicherheit in der Bundesrepublik Deutschland ist - auch im Vergleich zum Ausland - relativ gut. Freilich lassen sich immer einzelne Beispiele finden, in denen das eine oder andere Medikament im Ausland strenger überwacht oder gar nicht auf dem Markt ist. Dies sind aber Einzelbeispiele und betreffen nicht die Summe aller Risiken im Verhältnis zur Summe des Nutzens aus allen Arzneimittelanwendungen.

Die Arzneimittelsicherheit ist weiter zu verbessern, und darum bemühen sich alle Beteiligten, auch das Bundesgesundheitsamt. Jeder von Ihnen kann dazu seinen Beitrag leisten.

Sicherheit und Fortschritt sind nicht selbstverständlich. In der gegenwärtigen Situation ist die Richtung, in der eine höhere Arzneimittelsicherheit erreicht werden kann, vorgezeichnet. Die Datenlage und die Informationen der Beteiligten sind zu verbessern. Ein sensibler Verzicht ist nötig auf Indikationen, Kombinationen und auf übersteigerte Werbung. In diese Richtung bewegen sich die Bemühungen des Bundesgesundheitsamtes und der an der Arzneimittelsicherheit beteiligten Kreise.
