Anmerkungen

1 J. L. Marx: Hypertension: a complex disease with complex causes. Science *194*: 821–825, 1976.
2 Society of Actuaries: Build and Blood Pressure Study. Vol. 1. Society of Actuaries, Chicago, 1959.
3 Stroke Risk Handbook. American Heart Association. New York, 1974.
4 Coronary Risk Handbook. American Heart Association. New York, 1973.
5 U.S. Department of Health, Education and Welfare. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. DHEW Publication No (NIH) 77–1088, Bethesda, Maryland, 1977.
6 Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes: Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung in der Praxis. Heidelberg, 1976.
7 Schweizerische Vereinigung gegen den hohen Blutdruck: Erkennung und Behandlung der Hypertonie in der ärztlichen Praxis. Faltblatt Hypertonie, 1977.
8 L. Arntzenius, F. Epstein et al: Preventing Coronary Heart Disease. A guide for the practising physician. European Society of Cardiology, 1978.
9 H. P. Dunstan. Vascular diseases of hypertension: mechanisms, recognition and control. Atherosclerosis Reviews, *2*: 1–25, 1977.
10 R. F. Heller, G. Rose: Current management of hypertension in hospital. British med. J. 1977, *1*, 1441–1442.
11 R. F. Heller, G. Rose: Current management of hypertension in general practice. British med. J. 1977, *1*, 1442–1444.
12 M. Moser: Management of hypertension – the problem of physician adherence. J. A. M. A. *235*: 2297–2298, 1976.
13 First International Congress on Patient Counselling. Amsterdam, The Netherlands, 21–23, 1976. Excerpta Medica, International Congress Series No. 393.
14 D. L. Sackett, Haynes R. B.: Compliance with therapeutic regimens, Baltimore, John Hopkins University Press, 1976.
15 M. Becker and L. A. Maiman: Sociobehavioural determinants of compliance with health and medical care recommendations. Medical Care *13*: 10–24, 1975.
16 F. A. Finnerty et al: Hypertension in the inner city. I. Analysis of clinic drop-outs. Circulation *47*: 73–75, 1973.

Eberhard Greiser

Arzneiverordnungen in Niedersachsen

Anmerkungen zu Entwicklung von Verordnungen und Kosten 1974/1976 und zur Rationalität der Arzneitherapie niedergelassener Ärzte

Nahezu jede wissenschaftliche Untersuchung der Arzneimittelversorgung in der Bundesrepublik Deutschland beschreibt einen weißen Fleck dieses Teils sozialmedizinischer Landschaft. Dieses ist nicht zuletzt Folge des bislang hier noch

eher rudimentären Zustands von Sozialmedizin und Epidemiologie, die ob institutionalisiert oder im Rahmen von Forschungsprojekten gegenüber den entsprechenden Arbeiten in skandinavischen und angelsächsischen Ländern um etwa zwei Generationen zurück sind. Auch die experimentelle und klinische Pharmakologie in der Bundesrepublik beginnen erst neuerdings die therapeutische Wirklichkeit, die sich jenseits von Labor und Universitätsklinik abspielt, als ein lohnendes Feld ihrer Forschung zu betrachten. Schließlich sind die gesetzlichen Krankenkassen an den Ursachen des herrschenden Informationsmangels nicht unbeteiligt. Sie haben aus fehlendem Problembewußtsein über mehrere Jahre die steigenden Kosten der Arzneimittelversorgung, ohne ihre Ursachen zu hinterfragen, über Beitragserhöhungen auf die Versicherten abgewälzt.

Dabei hätte die seit fast zwei Jahrzehnten zu beobachtende Entwicklung der Kosten der Arzneimittelversorgung schon frühzeitig Anlaß zur Besorgnis geben müssen: von 1960–1975 stiegen in der gesetzlichen Krankenversicherung im Bereich der ambulanten medizinischen Versorgung die Ausgaben für Arzneimittel bei Pflichtmitgliedern und freiwillig Versicherten um 519%, bei Rentnern und mitversicherten Familienangehörigen von Rentnern um 1174%. Im selben Zeitraum stieg das Bruttosozialprodukt lediglich um 251%. Daß in den vergangenen beiden Jahren der Anstieg der Arzneikosten gebremst zu sein scheint, darf nicht über die Disparität der stattgefundenen Entwicklung hinwegtäuschen.

Im Gegensatz zu den Krankenkassen, deren Informationsdefizit nicht nur eigenem Desinteresse, sondern auch der engen Auslegung der Reichsversicherungsordnung und einem kaum entwickelten Instrumentarium geschuldet ist, weiß die Pharmazeutische Industrie der Bundesrepublik Deutschland seit Jahren detailliert, was auf dem Pharmamarkt geschieht. Der deutsche Zweig eines international operierenden Marktforschungsunternehmen – International Medical Statistics Inc. (IMS) – versorgt die größeren Unternehmen der Branche mit Statistiken über

- Apothekenumsätze einzelner Präparate nach Indikationsgebiet, Hersteller, verkauften Packungen und Wertumsatz („Der Pharmazeutische Markt", DPM),
- Verordnungen einzelner Präparate nach Fachdisziplin des verordnenden Arztes, Alter, Geschlecht und Erkrankung des Patienten, für den die Verordnung ausgestellt war („Verordnungsindex für Pharmazeutika", VIP),
- regional differenzierte Umsatzstatistiken einzelner Präparate und möglicher Konkurrenzpräparate („Regionaler Pharmamarkt", RPM),
- Arzneimittelumsätze der Krankenhäuser („Krankenhausmarkt").

Im Gegensatz etwa zur Übung in den USA, wo IMS-Statistiken selbst Wissenschaftlern frei zur Verfügung stehen, ist es in der Bundesrepublik nicht einmal dem Bundesgesundheitsamt als der qua Gesetz mit der Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken betrauten Behörde möglich, diese für die Auswertung der Risikolage eines Arzneimittels essentiellen Informationen zu erhalten. So wiederholt sich auf jeder wissenschaftlichen Veranstaltung mit dem Thema Nebenwirkung von Arzneimitteln seit einiger Zeit ein inzwischen zum Ritual gediehenes Spiel: Prof. Georges *Fülgraff*, Präsident des Bundesgesundheitsamtes, beklagt in der Diskussion bitter, daß seinem Amte von der Industrie die erforderlichen Statistiken vorenthalten würden, obgleich er bereit sei, die hohen Abonnementpreise (ca. DM 60000 für VIP) zu zahlen. Stereotyp bittet daraufhin

Dr. *Marris*, Geschäftsführer des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie, um das Wort, um zu erklären, daß die im Bundesverband zusammengeschlossenen Hersteller selbstverständlich jederzeit gern bereit wären, beim Auftreten eines Verdachtes gegen ein Medikament Umsatzzahlen zur Verfügung zu stellen.

Eine vergleichbare und bislang auch erfolglose Demonstration des Informationsmangels müssen verschiedene Kollegen *Fülgraffs* im europäischen Ausland nicht vorführen. In Großbritannien können nationaler Gesundheitsdienst und interessierte Wissenschaftler seit langem über die Ergebnisse einer routinemäßig erhobenen Stichprobe aus allen Arzneiverordnungen verfügen. In allen skandinavischen Ländern sind Verordnungsstatistiken oder Apotheken-Umsatzstatistiken zum längst gewohnten Handwerkszeug von Wissenschaftlern und Gesundheitspolitikern geworden. Die norwegische Arzneimittelkommission ist jetzt soweit, allen Ärzten die Ergebnisse einer Auswertung des Arzneimittelverbrauchs der Jahre 1974 – 1976 – geordnet nach Indikationsgebieten, Stoffgruppen und den Regierungsbezirken Norwegens – kommentiert und graphisch aufbereitet auf den Schreibtisch zu legen[1].

Es paßt in dieses Bild, daß in der seit über zehn Jahren arbeitenden Drug Utilization Research Group der WHO bislang die Wissenschaftler aus Skandinavien, Großbritannien, den Niederlanden, Jugoslawiens oder der CSSR den Ton angaben: Die Bundesrepublik, das Land mit dem größten Arzneimittelexport, war erstmals 1978 mit einem Wissenschaftler auf einer Tagung dieser Gruppe vertreten.

Die Ergebnisse, über die im folgenden berichtet wird, stellen die statistische Auswertung von Verordnungen niedersächsischer Kassenärzte aus den Jahren 1974 und 1976 dar[2]. Dabei wurde aus allen in den ersten sechs Monaten der beiden Jahre über öffentliche Apotheken abgerechneten Rezepte, die von Kassenärzten für Patienten von RVO-Kassen ausgestellt worden waren, eine systematische Stichprobe (1:200) gezogen. Bei einer Flächendeckung von 71,4% (1974) bzw. 96,98 (1976) bezogen auf die Mitgliederzahl der erfaßten Kassen wurden ca. 113000 bzw. 156000 Verordnungen in die Auswertungen einbezogen.

Die gewichtete Hochrechnung der Gesamtkosten für das erste Halbjahr 1976 ergibt die Summe von 395,3 Mio. DM, die auf 32,3 Mio. Einzelverordnungen entfallen. Der Durchschnittspreis der Einzelverordnung beträgt dabei DM 12,23. Gegenüber 1974 ergeben sich damit folgende Veränderungen:

Gesamtkosten:	+ 44,5%
Verordnungen:	+ 21,7%
Kosten pro Verordnung:	+ 18,8%

Diese Daten stehen in einem gewissen Gegensatz zum Preisindex für Arzneimittel, wie er vom Statistischen Bundesamt für den Zeitraum 1974/76 ermittelt worden ist. Dabei wurde lediglich ein prozentualer Preisanstieg von 5,85% festgestellt. Ohne daß hier auf die Problematik von Preisindizes eingegangen werden soll, müssen die erheblichen Unterschiede doch zu der Vermutung Anlaß geben, daß der Arzneimittelindex des Statistischen Bundesamtes weder zur Beurteilung der Entwicklung von Durchschnittspreisen noch zu der von Gesamtkosten der Arzneimittel in der ambulanten medizinischen Versorgung geeignet scheint. Allerdings hinkt der Vergleich beider Statistiken in jedem Fall, weil die niedersächsischen Untersuchungen einen regional nur begrenzten Ausschnitt der Arznei-

mittelversorgung der BRD wiedergeben unter Ausblendung der Daten der Ersatzkassen und der Selbstmedikation. Die Repräsentativität dieser Erhebungen kann jedoch nicht generell bestritten werden.

Analysiert man die in Niedersachsen erhobenen Daten nach der Fachgruppe des verordnenden Arztes (Tab. 1), so zeigt sich, daß von Allgemeinärzten und Internisten mit zusammen über 85% der Hauptanteil der Kosten und ein vergleichbar großer Anteil von Verordnungen verursacht wird. Der Anteil der einzelnen Fachgruppen an Kosten und Verordnungen ist zwischen 1974 und 1976 im wesentlichen unverändert geblieben. Geringfügige Verschiebungen sind unter anderem auf eine veränderte Methodik in der Erfassung der Facharztgruppe zurückzuführen[24]. Der Trend von Kosten und Verordnungen im Vergleich der rangführenden Fachgruppen weist bei den Internisten einen steileren Anstieg auf (Kosten + 47,0%, Verordnungen + 27,3%) als bei Allgemeinärzten (Kosten + 40,7%, Verordnungen + 17,6%). Zumindest für den Bereich der Allgemeinen Ortskrankenkassen finden diese Anstiege kein Äquivalent bei der Anzahl abgerechneter Behandlungsscheine oder attestierter Arbeitsunfähigkeit.

Tabelle 2: Durchschnittliche Kosten pro Verordnung (DM) in Abhängigkeit von der Dichte von Allgemeinärzten pro 10.000 Einwohner in 15 Teilgebieten von Niedersachsen 1 – 6 1976

Allgemeinärzte+) pro 10.000 Einwohner	Durchschnittskosten pro Verordnung:		
	Alle Fachgruppen	Allgemeinärzte	Internisten
–5,9	10,16	10,08	11,97
6,0 – 6,4	10,39	10,04	12,08
6,5 – 7,1	10,31	10,05	12,62
7,2 und mehr	10,79	10,65	13,03

+) Stand 1. 12. 1969 (spätere Statistiken waren nicht verfügbar).

1974 hatte sich eine bemerkenswerte Abhängigkeit der durchschnittlichen Kosten der Einzelverordnung von der Dichte von Allgemeinärzten pro 10000 Einwohner in 15 Subregionen von Niedersachsen demonstrieren lassen (Tab. 2). Dabei scheinen die Durchschnittskosten bei Internisten stärker von der Dichte der Allgemeinärzte abhängig zu sein als die der Allgemeinärzte selbst. Dieses Phänomen scheint nicht auf Stadt-Land-Unterschiede zurückzuführen zu sein, da eine entsprechende Aufgliederung der Daten die höchsten Durchschnittswerte nicht etwa für Großstädte, sondern für Mittel- und Kleinstädte auswies. Diese Befunde könnten ein Hinweis auf eine gewisse Konkurrenzsituation im Verschreibungsverhalten sein, ohne daß sich jedoch außer gelegentlichen persönlichen Mitteilungen praktizierender Ärzte weitere Belege dafür anführen ließen.

Die Entwicklung der fachspezifischen Größen differenziert sich erheblich, wenn als weitere Bezugsgröße die Anzahl der im jeweiligen Fachgebiet praktizierenden Ärzte und die Änderung dieser Variablen in die Betrachtung einbezogen werden: Dabei wird deutlich, daß z. B. die Internisten bezogen auf einen praktizierenden Arzt Zuwachsraten aufweisen, die nach Kosten nur halb so groß sind

Tabelle 1: Kosten und Anzahl von Verordnungen in einzelnen Facharztgruppen für in RVO-Kassen versicherte Patienten in Niedersachsen (Abrechnungszeitraum Januar – Juni 1976) – hochgerechnete Werte –

Facharztgruppe	Kosten TDM	Änderung zu 1974 %	Kosten %	Verordnung 1.000	Änderung zu 1974 %	Verordnung %	Mittelwert pro Verordnung	Änderung zu 1974 %
Allgemeinärzte	293.781,5	40,7	74,32	24.245,4	17,6	75,02	12,12	19,6
Internisten	45.997,1	47,0	11,64	3.214,8	27,3	9,95	14,31	15,6
Hautärzte	7.004,7	37,5	1,77	624,8	23,0	1,93	12,21	21,7
Kinderärzte	6.635,8	35,3	1,68	868,6	12,0	2,69	7,64	20,7
Gynäkologen	5.356,5	40,2	1,36	442,0	13,8	1,37	12,12	23,3
Nervenärzte	5.347,1	20,4	1,35	274,0	–0,7	0,85	19,52	21,3
Urologen	3.928,3	24,3	0,99	191,0	11,4	0,59	20,56	11,5
Augenärzte	3.487,0	20,7	0,88	483,2	6,4	1,50	7,22	13,5
Chirurgen	2.937,5	35,5	0,74	278,4	21,4	0,86	10,55	11,6
Orthopäden	2.813,8	49,4	0,71	208,4	24,6	0,65	13,50	19,8
Pulmologen	2.724,1	8,2	0,69	128,4	17,6	0,40	21,20	– 8,1
HNO-Ärzte	2.649,7	38,5	0,67	324,4	20,0	1,00	8,17	14,3
Radiologen	173,9	45,2	0,04	16,4	17,1	0,05	10,62	24,1
Gastroenterologen	41,4	14,4	0,01	4,6	0,0	0,01	8,99	15,6
Psychotherapeuten	5,6	–x)	< 0,01	0,8	–x)	< 0,01	7,05	–x)
Anaesthesisten	3,3	–x)	< 0,01	0,4	–x)	< 0,01	8,23	–x)
Ärzte außerhalb Niedersachsens	12.626,6	–y)	3,19	1.082,6	–y)	3,13	12,28	–y)
Summe	395.311,2		100,00	32.318,2		100,00		

x) wegen zu geringer Häufigkeit Vergleich nicht sinnvoll
y) 1974 nicht separat erfaßt

wie bei Allgemeinärzten und nach Verordnungen weniger als ein Drittel der Zuwachsraten von Allgemeinärzten betragen. Dieses Phänomen geht mit einer Zunahme der Anzahl von Internisten um 21,5% einher. Ähnliches gilt in noch stärkerem Maße für andere Fachgruppen: Es finden sich sowohl bei Nervenärzten als auch bei Urologen beträchtliche Abnahmen der Kosten pro Arzt und der Verordnungen pro Arzt, während gleichzeitig die Anzahl der in beiden Fachgebieten tätigen Ärzte stark zugenommen hat. Dieses könnte auf eine Umverteilung von Patienten auf eine größere Anzahl von Ärzten bei vermutlich relativ stabiler Morbidität hindeuten. Ein entgegengesetzter Vorgang deutet sich bei den Pulmologen an: Hier finden sich bei einem Rückgang der in dieser Fachgruppe tätigen Ärzte um 25% überproportionale Steigerungen sowohl bei den Kosten pro Arzt (+ 44,3%) als auch bei den Verordnungen pro Arzt (+ 56,8%) (Tab. 3).

Tabelle 4: Therapeutische Klassen mit der größten Verordnungshäufigkeit
Verordnungen von Kassenärzten für Versicherte von RVO-Kassen in Niedersachsen (1 – 6 1976)

Therapeutische Klasse	Anteil Verordnungen %	Änderung gegenüber 1974 %
Analgetika, Antipyretika	7,98	+19,2
Hustenmittel	7,61	+10,3
Mittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz	6,55	+36,9
Psychopharmaka	5,43	+24,7
Antihypertensiva	4,05	+17,2
Systemische Cortikoide	3,46	+31,7
Systemische Antibiotika	3,44	+41,2
Durchschnittliche Änderung der Verordnungshäufigkeit in sämtl. therapeut. Klassen		+21,7

Betrachtet man die Anzahl von Verordnungen innerhalb der einzelnen therapeutischen Klassen (25) und die Veränderung dieser Größe zwischen 1974 und 1976, so bietet sich – wie auch bei allen übrigen Veränderungen – ein differenziertes Bild: Rückläufig war die Häufigkeit lediglich bei wenigen Klassen (Enzympräparate, Acida, Rollkuren, Anthelmintika, Uterina, Antibaby-Pillen, Tuberkulostatika-Zytostatika, Innerliche Antirheumatika, Röntgenkontrastmittel und Betäubungsmittel), die insgesamt nicht mehr als 2,7% aller Verordnungen ausmachen. Bei zwei dieser Klassen bietet sich für diese Entwicklung eine unmittelbare Erklärung an: Tuberkulostatika dürften wegen des allgemeinen Rückgangs der Tuberkulose seltener verordnet werden; bei der Verordnung von Betäubungsmitteln hat vermutlich die Einführung komplizierterer Rezeptformulare reduzierend gewirkt.

Eine vergleichbare Erklärungsmöglichkeit bietet sich bei den Klassen kaum, die über dem mittleren Anstieg der Verordnungshäufigkeit von 21,7% liegen. Zur Deutung der Anstiege von 36,9% bei Mitteln zur Behandlung der Herzin-

Tabelle 3: Kosten und Anzahl von Verordnungen pro Arzt in den einzelnen Facharztgruppen für in RVO-Kassen versicherte Patienten in Niedersachsen (Abrechnungszeitraum Januar – Juni 1976) – hochgerechnete Werte –

Facharztgruppe	Anzahl Ärzte*)	Änderung zu 1974 in %	Kosten pro Arzt in DM	Änderung zu 1974 in %	Verordnungen pro Arzt	Änderung zu 1974 in %
Allgemeinärzte	3.105	0,0	94.616	40,7	7.809	17,6
Internisten	832	21,5	55.285	21,1	3.864	4,8
Hautärzte	145	0,7	48.308	36,5	4.309	22,1
Kinderärzte	271	15,3	24.486	17,3	3.205	– 2,8
Gynäkologen	464	28,9	11.544	8,8	953	–11,7
Nervenärzte	175	47,1	30.555	–18,1	1.566	–32,5
Urologen	110	54,9	32.712	–19,8	1.736	–28,1
Augenärzte	259	11,2	13.463	8,6	1.866	– 4,3
Chirurgen	311	11,1	9.445	22,0	895	9,3
Orthopäden	157	44,0	17.922	3,7	1.327	–13,5
Pulmologen	57	–25,0	47.791	44,3	2.253	56,8
HNO-Ärzte	223	7,2	11.882	27,9	1.455	11,9
Radiologen	120	25,0	1.449	16,2	137	– 6,4

*) Stand 31. 3. 1977 (Nach Angaben der KV Niedersachsens sind im Vergleich zu 1976 nur sehr geringfügige Änderungen eingetreten.)

suffizienz bzw. 41,2% für systemisch anzuwendende Antibiotika müßten ergänzend detaillierte Analysen des Marketingverhaltens der Pharmaindustrie und Daten über die Morbiditätsentwicklung der in diese therapeutischen Bereiche fallenden Erkrankungen herangezogen werden können. Solche Informationen sind im gegenwärtigen Zeitpunkt weder global für das Bundesgebiet noch für Niedersachsen frei verfügbar.

Die Durchschnittskosten je Einzelverordnung sind im Vergleichszeitraum um 18,8% angestiegen. Hier können mehrere Komponenten vermutet werden, deren Aufspaltung jedoch aus den erhobenen Daten nicht möglich war. Es sind dieses:

1. Rücknahme von Kleinpackungen vom Markt durch die Hersteller,
2. Preiserhöhungen bei unverändertem Packungsangebot,
3. Neueinführungen teurerer Alternativpräparate,
4. Neueinführung von Kombinationspräparaten.

Akzeptiert man diese möglichen Komponenten, muß zu ihrem Wirksamwerden noch die Reaktion des verordnenden Arztes auf das Marketing-Verhalten der Industrie kommen – bei der Rücknahme von Kleinpackungen eine zwangsläufige Reaktion.

Als Begründung für Verteuerung von Arzneimitteln wird von der Pharmaindustrie häufig der ständige steigende Forschungsaufwand herangezogen. Dieses Argument scheint jedoch kaum brauchbar für die Erklärung der drei Klassen mit dem höchsten Anstieg der Durchschnittspreise (Antisklerotika und Geriatrika: + 43,4%, Gallen- und Lebermittel: + 42,9%, Laxantien: + 38,0%). Zumindest in den ersten beiden Klassen muß die Mehrzahl der Präparate als von sehr fraglicher Wirksamkeit angesehen werden, bei den zweifellos wirksamen Laxantien ist im Untersuchungsintervall ein bahnbrechender therapeutischer Fortschritt nicht auszumachen gewesen.

Es verdient jedoch herausgestellt zu werden, daß in zwei verordnungs- und umsatzrelevanten Klassen Senkungen der durchschnittlichen Verordnungspreise erfolgt sind: systemische Antibiotika (– 5,8%) und Diuretika (– 2,8%). In beiden Klassen hat jedoch die Senkung der Durchschnittspreise nicht zu einer Senkung der Gesamtkosten geführt. Vielmehr ergaben sich durch eine Erhöhung der Verordnungshäufigkeiten (+ 41,2% bzw. + 39,0%) auch erheblich gestiegene Gesamtkosten (+ 33,0% bzw. 35,1%).

Eine Analyse der Verordnungsdaten nach den führenden Einzelpräparaten nach Verordnungen (Tab. 5) bzw. nach Umsatz (Tab. 6) weist auf bemerkenswerte Konzentrationen hin: die zwanzig verordnungsstärksten Spezialitäten umfassen – zählt man die jeweiligen Kombinationsformen hinzu – bereits mehr als 13% aller Verordnungen, die zwanzig umsatzstärksten Präparate bestreiten mehr als 16% des Gesamtumsatzes im ersten Halbjahr 1976. Erweitert man die Liste der Umsatzrenner für 1976 um alle Spezialitäten (mit ihren jeweiligen Kombinationsformen), die für die RVO-Kassen Niedersachsens im Untersuchungszeitraum mit mehr als DM 300 000 zu Buche schlugen, dann finden sich 261 Präparate, die 57,5% des Gesamtumsatzes ausmachen. 1974 umfaßte die Liste der über 300 000 DM teuren Präparate nur 199 Positionen: ihr Anteil an den Gesamtkosten 1974 betrug 62,8%. Daraus lassen sich zwei Schlußfolgerungen ableiten:

Tabelle 5: Verordnungsstarke Präparate in der Verordnung von Kassenärzten in Niedersachsen für Patienten von RVO-Kassen (1 – 6 1976) – hochgerechnete Werte –

Rang 1976	Präparat		Verordnungen in 1.000 1976	Änderung zu 1974 %	Anteil 1976 %	Anteil kum. %	Kosten pro Verordnung	Änderung zu 1974 %
1	Lanitop	&	409,4	52,0+	1,31	1,31	7,67	15,7+
2	Novodigal		358,6	49,8+	1,14	2,45	7,97	15,9+
3	Valium		313,8	18,2–	1,00	3,45	11,56	9,2+
4	Briserin		270,6	29,6+	0,86	4,31	18,15	29,3+
5	Gelonida	&	258,0	6,0–	0,82	5,13	4,44	22,7+
6	Adumbran		249,6	36,5+	0,80	5,93	14,84	7,7+
7	Otriven	&	203,4	1,9+	0,65	6,58	4,74	19,8+
8	Modenol		185,8	6,5–	0,59	7,17	13,90	15,9+
9	Dolviran		184,2	4,2–	0,59	7,76	4,66	25,8+
10	Optipect (+ C. Cod.)	&	176,4	6,6–	0,56	8,32	6,20	28,9+
11	Codipront	&	167,6	11,4–	0,53	8,85	9,72	24,3+
12	Amuno		159,6	2,0+	0,51	9,36	19,97	12,6+
13	Intensain	&	156,4	22,9–	0,50	9,86	22,75	12,6+
14	Paspertin		154,6	29,2+	0,49	10,35	12,07	24,0+
15	Spasmo-Cibalgin	&	154,2	2,0–	0,49	10,85	10,58	24,1+
16	Optalidon	&	154,2	6,9–	0,49	11,34	6,08	26,4+
17	Bisolvon	&	152,0	39,0+	0,48	11,82	9,45	37,6+
18	Persantin	&	150,6	9,2–	0,48	12,30	20,72	0,9–
19	Euglucon 5 Tab.		145,8	0,2+	0,46	12,77	40,75	7,4+
20	Bronchicum (+ C. Cod.)	&	139,8	13,0+	0,45	13,21	7,43	10,4+

& Mono- und Kombinationspräparate

Tabelle 6: Umsatzstarke Präparate in der Verordnung von Kassenärzten in Niedersachsen für Patienten von RVO-Kassen (1 – 6 1976)
– hochgerechnete Werte –

Rang 1976	Rang 1974	Präparat		Kosten TDM	Änderung zu 1974 %	Anteil 1976 %	Anteil kum. %	Kosten pro Verordnung	Änderung zu zur 1974 %
1	1	Euglucon 5 Tab.		5.942.3	7,6+	1,50	1,50	40,75	7,4+
2	7	Briserin		4.913,6	67,7+	1,24	2,74	18,15	29,3+
3	6	Hydergin		4.019,2	24,4+	1,01	3,76	35,44	28,1+
4	4	Aldactone	&	3.926,2	0,6–	0,99	4,75	65,00	12,3–
5	11	Adumbran		3.704,9	47,1+	0,93	5,69	14,84	7,7+
6	3	Valium		3.628,1	10,6–	0,91	6,61	11,56	9,2+
7	2	Intensain	&	3.558,8	13,2–	0,90	7,51	22,75	12,6+
8	9	Amuno		3.188,7	14,9+	0,80	8,31	19,97	12,6+
9	20	Lanitop	&	3.141,9	76,0+	0,79	9,11	7,67	15,7+
10	5	Persantin	&	3.120,7	10,0–	0,78	9,90	20,72	0,9–
11	8	Stutgeron	&	2.996,1	6,4+	0,75	10,66	25,00	7,2+
12	25	Novodigal		2.861,2	73,8+	0,72	11,38	7,97	15,9+
13	14	Fludilat	&	2.727,7	24,0+	0,69	12,07	26,58	33,6+
14	15	Dihydergot + Ret.		2.652,9	32,2+	0,67	12,74	28,22	7,7+
15	12	Modenol		2.583,4	8,4+	0,65	13,39	13,90	15,9+
16	10	Cosaldon		2.292,5	17,2–	0,57	13,97	25,08	10,5+
17	19	Insulin Hoechst		2.243,8	25,4+	0,56	14,54	41,55	11,3+
18	13	Bacirim		2.179,6	2,9–	0,55	15,09	23,63	2,6–
19	22	Venoruton		2.066,9	20,3+	0,52	15,62	23,97	7,4+
20	16	Volon, Volon A	&	1.984,3	1,7+	0,50	16,12	20,37	9,6+

& Mono- und Kombinationspräparate

1. Trotz einer vermutlich bei über 30 000 Einzelpräparaten liegenden Summe von verfügbaren Arzneimitteln in der BRD wird der relevante Umsatz durch eine relativ kleine Anzahl erbracht (Das nimmt der Kritik an der undurchschaubaren Vielfalt von Präparaten nichts an Schärfe).

2. Zwischen 1974 und 1976 scheint eine Diversifikation der Verordnungsweise stattgefunden zu haben, die eine Folge des sich verschärfenden Wettbewerbes zwischen einzelnen Pharmafirmen sein könnte. (Dieser Wettbewerb dürfte im Beobachtungszeitraum nur zu einem kleinen Teil ein Wettbewerb über den Preis gewesen sein, vielmehr – wie auf diesem Sektor traditionell – vorwiegend ein Wettbewerb über Werbung und Diversifikation.)

Die Liste der zwanzig umsatzstärksten Präparate könnte insofern ein Miniaturabbild der Arzneimittelversorgung der BRD darstellen, als sieben der aufgeführten Präparate auch in Kombinationen von fraglichem therapeutischem Wert vorliegen und eine andere Untermenge von sechs Präparaten nur von fraglicher therapeutischer Wirksamkeit zu sein scheint.

Der Zustand der Arzneimittelversorgung in der BRD und Diskussionen, die in der Vorbereitung des Zweiten Arzneimittelgesetzes (AMG) geführt wurden, machen es erforderlich zu erörtern, was in anderen Ländern längst zur Selbstverständlichkeit geworden ist: Rationalität als Basis der Arzneitherapie.

Daß Irrationalität zu einem erheblichen Anteil therapeutische Entscheidungen des Arztes prägt (ohne daß dieser im einzelnen dafür verantwortlich gemacht werden kann), ist eine alte und immer wiederholte Feststellung.

Wolfgang *Heubner*, der als einer der Altväter der Pharmakologie in Deutschland angesehen werden muß, hat in seiner Antrittsvorlesung, die er 1930 an der Universität Heidelberg hielt, gleichzeitig eine der Ursachen dieses Zustandes benannt:

> „. . . Übersicht und Erfahrung des Arztes zwecks richtiger Auswahl und Dosis eines Mittels im gegebenen Augenblick sind in vielen Fällen für die Wirkung bedeutsamer als die Möglichkeit, etwa unter 50 statt 5 verschiedenen Präparaten wählen zu können. Die Unübersichtlichkeit, die das Massenangebot notwendigerweise bedingt, *verdirbt* das Beste an jeder Arzneibehandlung"[3].

Vierzig Jahre später mußte sein Schüler *Herken* konstatieren, daß noch immer ein „Wust an Arzneimitteln (vorhanden)" sei, „der aus naheliegenden Gründen noch immer als ‚Arzneimittelschatz' bezeichnet wird"[4].

Es wäre medizinhistorisch sicher eine reizvolle Aufgabe zu ermitteln, warum die Grundsätze einer rationalen Arzneitherapie ein halbes Jahrhundert nach Heubners Monitum in der BRD ihren Niederschlag in der praktizierten Therapie nur zu einem kleinen Teil gefunden haben, verlangen sie doch lediglich:

1. Ein angewandtes Arzneimittel muß therapeutisch wirksam sein. Die Wirksamkeit muß mit wissenschaftlichen Methoden nachgewiesen worden sein.
2. Ein in der Therapie angewandtes Arzneimittel muß relativ unbedenklich sein. Unerwünschte Wirkungen müssen in einem vertretbaren Verhältnis zum erwarteten Heilerfolg und zur Schwere der Erkrankung stehen. Das setzt exakte Kenntnisse über die Heilungschancen einerseits und über die Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen andererseits auch im Verhältnis zu vergleichbaren Arzneimitteln beim behandelnden Arzt voraus. Dieser Grundsatz postuliert auch, daß Präparate, die durch gleich wirksame aber mit einer

geringeren Nebenwirkungshäufigkeit und/oder -ausprägung behaftete Arzneimittel ersetzbar sind, nicht mehr angewendet werden.

3. Wenn mehrere Arzneimittel in einer fixen Dosierung als Kombinationspräparat verwandt werden, sollte
   - jeder Kombinationspartner zur erwarteten Wirkung beitragen,
   - die Dosierung jedes Kombinationspartners nach Menge, Häufigkeit der Applikation und Wirkungsdauer sicher und wirksam sein,
   - die Kombination von einer signifikanten Population von Patienten auch tatsächlich benötigt werden[5].

Crout, Direktor des Bureau of Drugs der US-amerikanischen Food and Drug Administration (vergleichbar dem Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes der BRD), stellte 1974 einen Konsens über diese Prinzipien in den USA fest:

> „There has been essentially no opposion to this principle by informed authorities, including investigators, practicing physicians, and the drug industry."

Dabei bedarf es für *Crout* keiner Diskussion, daß die Wirksamkeit eines Arzneimittels nur in einer kontrollierten klinischen Prüfung letzten Endes zweifelsfrei nachgewiesen werden kann. Es muß als ein bedenkliches Zeichen angesehen werden, daß in dem Land, daß mit Paul *Martini*[6] einen Protagonisten der kontrollierten klinischen Prüfung von Arzneimitteln hervorgebracht hat, neuerdings diskutiert wird, ob solche Prüfungen rechtlich überhaupt zulässig, ob sie nicht vorsätzliche Körperverletzung oder gar – wenn Patienten im Verlaufe einer solchen Prüfung versterben – vorsätzliche Tötung darstellten[7].

Indessen stellt eine kontrollierte klinische Prüfung nichts anderes dar als den Versuch, die Wirksamkeit eines Arzneimittels im Vergleich zu einem bereits in Wirksamkeit und Nebenwirkungen bekannten Vergleichspräparat in wissenschaftlich objektiver Weise zu ermitteln. Das bedingt die Ausschaltung aller bekannten und unbekannten subjektiven Einflußfaktoren, die durch den Patienten oder den behandelnden Arzt die Bewertung der Wirksamkeit verschleiern könnten. Am objektivsten kann dieses geschehen, wenn weder der Patient noch der Arzt einen Einfluß darauf nehmen kann, ob der Patient im Rahmen der Prüfung das Prüf- oder das Kontrollpräparat erhält. Denn ohne eine adäquate Kontrollgruppe von Patienten, die der Prüfgruppe in möglichst vielen Charakteristika vergleichbar ist, kann keine klinische Prüfung mehr sein als die Summation subjektiver Eindrücke der Patienten wie Ärzte. Sie ist damit jeder wissenschaftlichen Auswertung entzogen. Die bei jeder kontrollierten klinischen Prüfung vorhandenen ethischen Probleme sind in der Vergangenheit zum Teil nicht mit dem ihnen zukommenden Gewicht beachtet worden. Das heißt, es ist außer acht gelassen worden, daß eine klinische Prüfung eines neuen Arzneimittels nur dann vertretbar sein kann, wenn

- aufgrund der vorliegenden tierexperimentellen Daten die begründete Vermutung besteht, das neue Medikament bedeute einen Fortschritt gegenüber anderen bereits verfügbaren durch eine bessere Wirksamkeit, geringere Nebenwirkungshäufigkeit oder leichtere Anwendbarkeit,
- der Patient über das Wesen der klinischen Prüfung und über ihre möglichen Risiken aufgeklärt ist und sein Einverständnis gegeben hat,

– durch Planung, Durchführung, Kontrolle und Auswertung der klinischen Prüfung gewährleistet ist, daß letzten Endes die Frage nach der Wirksamkeit und relativen Unbedenklichkeit des neuen Arzneimittels wissenschaftlich überhaupt beantwortet werden kann.

Daß diese Grundregeln klinischer Prüfungen in der wissenschaftlichen Diskussion in der BRD zwar anerkannt werden, ihre Umsetzung in die Praxis jedoch vielfach unterbleibt, ist nicht nur Folge der mangelhaft entwickelten klinischen Pharmakologie, sondern auch Zeichen eines fehlentwickelten Verständnisses von klinischer Forschung in der klinischen Medizin. Schließlich zeigen sich hier auch die Konsequenzen einer über Jahrzehnte verfehlten Arzneimittelgesetzgebung, die erst 1976 mit dem Zweiten Arzneimittelgesetz die Forderung nach dem Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels vor seiner allgemeinen Anwendung am Menschen zaghaft festschrieb.

Die Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien haben schon von jeher Anlaß zu Enttäuschungen gegeben, da sich öfters liebgewordene Vorstellungen von der Wirksamkeit bestimmter Arzneimittel oder Therapieformen durch exakt durchgeführte Prüfungen als Wunschvorstellungen entpuppten. Dieses gilt für die homöopathische Therapie wie überwiegend für die Phytotherapie, aber auch für manche Spezialitäten der organisch-chemischen Arzneitherapie[8].

Die Vertreter parawissenschaftlicher Therapieformen wie z. B. der anthroposophischen, für deren Präparate der Nachweis der Wirksamkeit mit kontrollierten klinischen Studien nicht erbracht werden kann, operieren nun mit der Behauptung, es bedürfe zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Arzneimitteln dieser besonderen Therapieformen auch besonderer, eigens zu entwickelnder Nachweismethoden (ohne daß bislang erklärt werden konnte, warum das Verfahren des Wirksamkeitsnachweises durch Vergleich nicht allgemein anwendbar sei). Äußerungen dieser Art wären als quantité neglegiable anzusehen, würden sie nicht bereits auch auf politischer Ebene Gehör finden.

Ein Argument, dem man sich nicht verschließen kann, dient häufig zur Verteidigung einer Therapie mit Arzneimitteln fraglicher Wirksamkeit: es sei keineswegs unbedenklich, allen Patienten nur „starkwirkende" Arzneimittel mit dem damit verbundenen Risiko von Nebenwirkungen zu verordnen. Impliziert wird damit, daß eine Reihe von Patienten schwächer wirkende Präparate bzw. Placebopräparate brauchten. Diese Argumentation übersieht jedoch, daß auch für schwach wirkende Präparate die wissenschaftlichen Methoden des Wirksamkeitsnachweises Anwendung finden können. Außerdem: wenn eine Placebotherapie notwendig ist, sollte der behandelnde Arzt wissen, daß er ein Scheinmedikament verordnet, und nicht vom Arzneimittelhersteller im Glauben gewiegt werden, er wende ein wirksames Medikament an.

Analysiert man die Verordnungen niedersächsischer Kassenärzte in Deutschland anhand einzelner Präparate, so finden sich erhebliche Abweichungen von den skizzierten Grundsätzen einer rational begründeten Arzneitherapie. Es würde die Beziehung von Ursache und Wirkung verkannt, wollte man das fremdinduzierte Fehlverhalten der Ärzte diesen zum überwiegenden Teil selbst anlasten.

Insoweit dürfen diese Befunde zunächst nur als Symptome eines auf mehreren Ebenen fehlgesteuerten Systems der Arzneimittelproduktion und -distribution angesehen werden.

Die im folgenden angeführten Daten können auch nur exemplarisch die verschiedenen Möglichkeiten der Abweichung von rational begründeter Arzneitherapie darstellen.

Ein Beispiel für die Verordnung obsoleter, d. h. durch die Entwicklung der Wissenschaft überholter Arzneimittel stellen die barbitalhaltigen Schlaf- und Beruhigungsmittel dar.

Barbital (Diaethylbarbitursäure) ist historisch das erste Schlafmittel aus der Reihe der Barbiturate. Es wurde bereits 1903 von *E. Fischer* und von *J. von Mehring* unter dem Namen Veronal in die Therapie eingeführt[9]. Von allen später entwickelten Barbituraten unterscheidet es sich durch seine besonders langsame Ausscheidung und dadurch, daß es im Körperstoffwechsel nicht abgebaut werden kann. Da innerhalb von 24 Stunden nur etwa 20% ausgeschieden werden und Spuren noch zwölf Tage nach einer einmaligen Gabe im Urin nachweisbar sind[10], ist die Gefahr einer Kumulation schon nach wenigen Tagen gegeben. Nach chronischer Einnahme entwickelt sich eine Toleranz gegenüber dem Stoff mit psychischer, oft auch physischer Abhängigkeit[11]. Nach Toleranzentwicklung muß der Patient zur Schlafinduktion die Dosis erhöhen, was einer Verringerung des Abstandes zwischen wirksamer und tödlicher Dosis zur Folge hat[10]. *Kuschinsky*[12] empfiehlt wegen der Kumulationsgefahr und wegen der Nachwirkungen eindringlich, andere Mittel mit kürzerer Wirkungsdauer vorzuziehen. Die in Niedersachsen verordneten barbitalhaltigen Medikamente enthalten in der Mehrzahl als Kombinationspartner Phenazon, das als Nebenwirkung eine oft tödlich verlaufende Agranulozytose hervorrufen kann[1,3, 14]. Im ersten Halbjahr 1974 wurden in Niedersachsen für Patienten von RVO-Kassen 166 500 Verordnungen solcher Präparate mit 920 800 DM Gesamtkosten abgerechnet. Im ersten Halbjahr 1976 war die Verordnungshäufigkeit dieser Präparate auf 135 800 gefallen bei nur auf 911 600 DM zurückgegangenen Gesamtkosten. Der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie hat in einer Stellungnahme zur Analyse der Verordnungsgewohnheiten niedersächsischer Kassenärzte 1974[15] zu dieser Art von Präparaten angemerkt, daß die meisten Süchtigen gegenüber Barbital einem anderen Barbiturat den Vorzug geben. Mit derselben Logik ließe sich die Verordnung von Morphin bei Süchtigen verteidigen, da sich Heroin bekanntlich größerer Beliebtheit erfreut.

Große Erfolge der Pharmakotherapie bei der Behandlung einiger Krankheitsgruppen wie z. B. der bakteriellen Infektionen oder der Herzinsuffizienz dürfen nicht darüber hinwegtäuschen, daß auf einigen anderen Gebieten Arzneimittel noch keine oder nur eine geringe Rolle in der Therapie spielen. Das gilt für Virusinfektionen, Krebserkrankungen und für Erkrankungen der Leber. Eine derartige therapeutische Aporie bei klinisch relevanten Krankheiten hat in der Vergangenheit bei Leberkrankheiten zu einer Vielzahl therapeutischer Moden mit z. T. nur kurzer Lebensdauer geführt. Begünstigt wurden solche Moden durch den mangelnden Zwang zur Objektivierung von Therapieerfolgen vor der Einführung von Medikamenten auf den Markt und durch die Unschärfe der von den Herstellern propagierten Indikationsbegriffe.

May[16] stellte dazu 1976 fest:

> „Zu der Vielzahl von Lebertherapeutika, die unter dem Namen Leberschutzpräparate zusammengefaßt werden . . . muß generell festgestellt werden, daß ihre Wirkung auf klar definierte akute oder chronische Lebererkrankungen bis heute nicht bewiesen ist."

Für 1978 hat sich daran nichts Wesentliches geändert. Eine Anfrage bei den Herstellern der fünf Präparate für die Behandlung von Lebererkrankungen, die im ersten Halbjahr 1976 in Niedersachsen am häufigsten verordnet worden waren (Essentiale, Legalon, Hepabionta, Hepagrisevit, Hepaticum Medice) nach kontrollierten klinischen Studien zum Nachweis der in den Indikationsangaben behaupteten Wirksamkeit erbrachte nur für Legalon und Essentiale Unterlagen, die als Belege für klinische Prüfungen angesehen werden können. Die Behauptung der Fa. Madaus, Hersteller von Legalon, kein vergleichbares Leberschutzpräparat sei klinisch so eingehend geprüft worden wie eben Legalon, trifft insofern auch zu, als quantitativ keine andere der angeschriebenen Firmen mehr Unterlagen vorlegen konnte. Da die Fa. Madaus Wissenschaftlern, die äußern, Legalon sei ein unwirksames Arzneimittel, dieses mit abschreckenden einstweiligen Verfügungen verbieten läßt[17], kann hier nur das wissenschaftliche Werturteil geäußert werden, daß sich nach eingehender wissenschaftlicher Analyse aller von der Herstellerfirma als Beleg für die therapeutische Wirksamkeit vorgelegten und als kontrollierte klinische Studien bezeichneten Arbeiten kein Hinweis für eine therapeutische Wirksamkeit dieses Mittels ergibt[18].

Bei Verordnungen von Präparaten zur Behandlung der Herzinsuffizienz lassen sich Abweichungen von allen Grundsätzen der rationalen Arzneitherapie bereits aus der Zusammensetzung der Präparate auch ohne Kenntnis der zugrundeliegenden Diagnosen feststellen. Verordnungen von Präparaten dieser Indikationsklassen nahmen – gemessen am Umsatz – in Niedersachsen 1974 und 1976 nach den Psychopharmaka den zweiten Platz ein. Sie lassen sich in folgende Gruppen einordnen:

1. Monopräparate, die ein Digitalisglykosid in zweckmäßiger Galenik enthalten, bzw. Strophantin zur Injektionsbehandlung,
2. Kombinationspräparate, die außer einem Digitalisglykosid ein weiteres wirksames oder fraglich wirksames Arzneimittel in fester Kombination enthalten,
3. Arzneimittel, die ein Digitalisglykosid in unzweckmäßiger Applikationsform (z. B. als Suppositorium) oder in unzweckmäßiger Galenik enthalten, auch in Kombination mit anderen Arzneistoffen, bzw. Arzneimittel, die ein Digitaloid enthalten, auch in Kombination mit anderen Arzneistoffen, bzw. „Homöopathika" mit einer auf die Herztherapie hinweisenden Indikationsangabe.

Von den im ersten Halbjahr 1974 erfaßten Verordnungen entfielen 39,1% auf Monopräparate, 27,8% auf die zweite und 31,4% auf die dritte der oben angeführten Gruppen.

Im ersten Halbjahr 1976 betrug der Anteil der Monopräparate 44,4%.

Die Verwendung von Kombinationsmitteln in der Herztherapie erscheint aus verschiedenen Gründen problematisch zu sein:

– die zugesetzten Kombinationspartner von Digitalisglykosiden entsprechen in ihrer Pharmakokinetik z. T. nicht den Digitalisglykosiden,
– die Kombinationspartner können unter Umständen Wirksamkeit, Resorption und Elimination der Digitalisglykoside mit ihrer ohnehin geringen therapeutischen Breite verändern, was die ohnehin schwierige individuelle Glykosideinstellung der Patienten weiter erschweren kann[19, 29].

Deshalb lehnen sowohl *Kuschinsky* (1975) als auch *Scholz* (1975) Kombinationspräparate dieser Art entschieden ab. Überhaupt scheint die Problematik der

Kombinationen von Digitalisglykosiden mit anderen Arzneistoffen ein spezifisch bundesrepublikanisches zu sein. Bei der Durchsicht der Analoga der Roten Liste fanden sich weder im Arzneispektrum der USA noch verschiedener europäischer Länder (Groß-Britannien, Italien, Schweden, DDR) entsprechende Präparate[21]. Das läßt die Vermutung zu, die Existenz solcher Kombinationsmittel sei nicht etwa auf ein besonderes therapeutisches Bedürfnis zurückzuführen – wie der Bundesverband der Pharmaindustrie glauben machen möchte – sondern Ergebnis einer gezielten, in ihren Folgen bedenklichen Marktpolitik.

Für die Digitaloide gilt, daß sie zur Behandlung der Herzinsuffizienz Mittel der zweiten Wahl sind, da ihre Resorption erheblich schlechter und schwankender ist als die der verfügbaren Digitalisglykoside, ihre Elimination dagegen schneller. *Hauschild* (1973), *Jahrmärker* (1974), *Scholz* (1975) und *Kuschinsky* (1975) stimmen in der Ablehnung dieser Stoffe für die Herztherapie überein.

In den angelsächsischen Ländern werden Digitaloide offensichtlich nicht zur Therapie der Herzinsuffizienz verwendet: die angelsächsischen Standardwerke der Pharmakologie und Therapie können deshalb hier nicht zitiert werden.

Die Folgen nicht-rationaler Arzneitherapie sind bislang wissenschaftlich kaum diskutiert worden, teils wegen immanenter Schwierigkeiten der hinreichend exakten Zuordnung, teils wohl auch, weil das Problem negiert wurde.

Eine reine Enumeration der Folgen läßt eine Aufteilung in Folgen und Folgekosten für den Patienten und für die Gesellschaft sinnvoll erscheinen.

Setzt man bei jeder Verordnung zunächst voraus, daß sie durch eine entsprechende Diagnose begründet ist und nicht ut aliquid fiat erfolgte, dann würde eine Verordnung von Präparaten mit fehlender Wirksamkeit mindestens die Folgen einer Nicht-Behandlung, d. h. verlängerte oder verhinderte Heilung mit allen Konsequenzen mit sich bringen. *Bieck*[26] berichtete dazu ein treffendes Beispiel aus der Stuttgarter Region. Dort ist als Therapiemode bei einigen Ärzten die Behandlung der Herzinsuffizienz mit oral verabreichtem G-Strophantin üblich. Als Folge geraten einige der digitalisbedürftigen Patienten immer wieder in schwere kardiale Dekompensationszustände, die in Intervallen stationäre Behandlung erforderlich machen.

Ähnliches muß für alle Präparate mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis gelten, wenngleich der demonstrierbare Nachweis der Folgen inadäquater Therapie bei der Verordnung der oben zitierten „Leberschutz"-Präparate nicht so leicht fiele wie nach der Applikation insuffizienter Präparate zur Herztherapie.

Obsolete Präparate wie barbitalhaltige Sedativa oder Bromcarbamide sind in ihren negativen Auswirkungen für die Patienten durch Sucht und chronische Intoxikation nur schwer abzuschätzen. *Schwabe*[27] hat einen solchen Versuch für Bromcarbamide unternommen und kam nach sehr vorsichtigen Kalkulationen für das Gebiet der BRD auf 1000 tödliche und 20 000 nicht-tödliche Intoxikationen pro Jahr bei einer nicht abschätzbaren Häufigkeit von Suchtfällen.

Der Vollständigkeit halber muß hinzugefügt werden, daß das Problem der bromcarbamidinduzierten Todesfälle seit Beginn des Jahres etwas entschärft sein dürfte, da die längst überfällige Rezeptpflicht für Präparate dieser Art zu einer Reduktion des Verbrauchs geführt haben müßte.

Relativ leicht zu berechnen sind die der Gesellschaft allgemein entstehenden Mehrkosten durch nichtrationale Arzneitherapie, wenn man die Mehrkosten der Gesetzlichen Krankenkassen auf dem Arzneimittelsektor isoliert. Fiktive Mo-

dellrechnungen, die eine Substitution unwirksamer Arzneimittel durch wirksame und eine Substitution teurer Markenpräparate durch Generics implizieren, lassen die Verteuerung ahnen: wären in Niedersachsen im ersten Halbjahr 1976 in der Herztherapie nur wirksame Monopräparate verordnet worden, hätten die möglichen Einsparungen 29,1% der Kosten dieser Indikationsklasse betragen. Bei Verordnung des preisgünstigsten Generics hätten 50,4% der Kosten des Indikationsgebietes bzw. 2,9% der Kosten aller Arzneiverordnungen eingespart werden können.

Schönhöfer[28] hat eine vergleichbare Modellrechnung für die 21 umsatzstärksten Präparate der Verordnungsstatistiken aus Niedersachsen im ersten Halbjahr 1974 angestellt: er berechnete mögliche Einsparungen durch Substitution in einer Größenordnung von 28,8% der Gesamtkosten.

Es ist kaum anzunehmen, daß die Mischung wirksamer Arzneimittel für eine rationale Arzneitherapie mit solchen fraglicher Wirksamkeit bzw. mit irrationalen Kombinationen im Gesamtspektrum der Arzneimittel grundlegend anders sein könnte als unter den ersten 21.

Indirekte Folgekosten nichtrationaler Therapie auf gesellschaftlicher Ebene wie Kosten durch krankheitsbedingten Produktionsausfall oder höhere Kosten für das System der Gesundheitssicherung oder der sozialen Sicherung sind kaum abschätzbar.

Anmerkungen

1 Kåre *Øydvin* (Hrsg.): Legemiddelforbruket i Norge. Norsk Medisinaldepot, Oslo, 1978.

2 Beide Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit E. *Westermann*, Hannover, durchgeführt. Die erste Untersuchung wurde mit Unterstützung der Arbeitsgemeinschaft der gesetzlichen Krankenkassen in Niedersachsen durchgeführt, die zweite erfolgte im Auftrage und mit finanzieller Unterstützung des Bundesministeriums für Arbeit und Sozialordnung.

3 W. *Heubner:* Arznei als Wert. Berlin 1931, S. 25 (Hervorhebung im Original).

4 H. *Herken:* Sicherheit in der Therapie durch Gesetz und Forschung. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. *76:* 1053–1060 (1970).

5 J. R. *Crout:* Fixed combination prescription drugs: FDA policy. J. Clin. Pharmacol *14:* 249–254 (1974).

6 Paul *Martini:* Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung, Bonn, 1932. Von der zweiten Auflage ab erschien das Werk unter dem Titel „Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung", von der 4. Aufl. ab mit G. Oberhoffer und E. Welte als Koautoren.

7 *Fincke,* M.: Arzneimittelprüfung – Strafbare Versuchsmethoden. C. F. Müller, Juristischer Verlag, Heidelberg, Karlsruhe 1977.

8 Eine große Enttäuschung therapeutischer Hoffnungen brachten die Ergebnisse des Coronary Drug Project für das Gebiet der tertiären Prävention des Myokardinfarktes: Clofibrat und Nicotinsäureamid sind offensichtlich imstande, einen erhöhten Cholesterinspiegel zu senken, das Risiko für einen Infarktpatienten, einen zweiten Infarkt zu vermeiden, sinkt durch eine solche Therapie jedoch nicht.

The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and Niacin in Coronary Heart Disease. JAMA *231*: 360–380 (1975).

9 B. *Issekutz:* Die Geschichte der Arzneimittelforschung. Budapest 1971, S. 81f.

10 E. W. *Maynert:* Sedatives and Hypnotics II: Barbiturates. S. 250–274 in: J. R. *DiPalma* (Hrsg.): Drill's Pharmacology in Medicine 4. Aufl., New York, 1971.

11 H. *Wellhöner:* Schlafstörungen. S. 160–169 in: G. *Fülgraff,* D. *Palm* (Hrsg.): Pharmakotherapie – Klinische Pharmakologie. Stuttgart, 1975.

12 G. *Kuschinsky:* Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. 7. Aufl., Stuttgart, 1975.

13 D. M. *Woodbury,* E. *Fingl:* Analgesic-Antipyretics, Anti-inflammatory Agents, and Drugs Employed in the Treatment of Gout. S. 325–358 in: L. S. *Goodman,* A. *Gilman* (Hrsg.): The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5. Aufl., New York, 1975.

14 E. *Hackenthal:* Schmerzzustände. S. 130–145 in: G. *Fülgraff,* D. *Palm* (Hrsg.): Pharmakotherapie – Klinische Pharmakologie. Stuttgart, 1975.

15 Medizinischer Ausschuß des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie. Frankfurt am Main, o. J.

16 B. *May:* Rationelle Therapie bei Erkrankungen der Leber. Nieders. Ärzteblatt 700–704 (21/1976).

17 Die gegenwärtigen Sätze bei Verstoß gegen eine derartige einstweilige Verfügung (erlassen durch die Pressekammer des Hamburger Landgerichts) betragen derzeit bis zu DM 500 000,– bzw. bis zu drei Jahre Haft.

18 E. *Greiser:* Probleme bei der Auswertung kontrollierter klinischer Studien, dargestellt am Beispiel eines für die Therapie von Leberkrankheiten empfohlenen Präparates. Vortrag, Biometrisches Kolloquium, Wuppertal, 1. 3. 1978.

19 H. *Scholz:* Herzinsuffizienz. S. 27–40 in: *Füllgraff,* G., *Palm,* D. (Hrsg.): Pharmakotherapie – Klinische Pharmakologie. Stuttgart, 1975.

20 N. *Rietbrock:* Therapeutische Gleichwertigkeit und Ungleichwertigkeit chemisch identischer Stoffe (insbesondere am Beispiel der Herzglykoside). Arzneim.-Forsch. *26:* 135–146 (1976).

21 Es sind dabei folgende Arzneiverzeichnisse herangezogen worden:
USA: PDR 1970 – Physician's Desk Reference to Pharmaceutical Specialties and Biologicals.
Groß-Britannien: MIMS – Monthly Index of Medical Specialties, Mai 1977.
Schweden: FASS 1977 – Farmaceutiska Specialiteter i Sverige.
Italien: L'Informatore Farmeceutico 1977.
DDR: Arzneimittelverzeichnis Ausgabe 1976, Teil I.

22 F. *Hauschild:* Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. S. 1063–1066, Leipzig, 1973.

23 H. *Jahrmärker:* Chronische Herzinsuffizienz einschließlich Therapie mit Herzglykosiden. S. 31–39 in: *Buchborn,* E., *Jahrmärker,* H., *Karl,* H. J., *Martini,* G. A., *Müller,* W., *Riecker,* G., *Schwiegk,* H., *Siegenthaler,* W., *Stich,* W.: Therapie innerer Krankheiten. 2. Aufl., Berlin–Heidelberg–New York, 1974.

24 1974 erfolgte die Erfassung der Facharztgruppe direkt, 1976 über einen arztspezifischen Schlüssel, der die Identifizierung von Ärzten außerhalb Niedersachsens erlaubte.

25 Bei beiden Untersuchungen wurde der Arzneimittelschlüssel des Landesverbandes der Ortskrankenkassen Niedersachsens verwendet, der eine Klassifikation der Arzneimittel in 71 verschiedene therapeutische Klassen erlaubt. Dieser in wesentlichen Teilen nicht optimal konstruierte, dafür aber aktuelle und auf EDV-Medien verfügbare Schlüssel wird in der Rezeptprüfung der RVO-Kassen in Schleswig-Holstein und Niedersachsen angewandt und wurde (mit Modifikationen) in verschiedenen Forschungsprojekten zur Analyse von Daten der Krankenkassen (Datenbankprojekt des LdO Bayern, Projekt Velbert – Stufe 1) herangezogen.

26 P. *Bieck:* Pers. Mitteilung (1976).

27 U. *Schwabe:* Jährlich 1000 Todesfälle durch rezeptfreie Bromcarbamidhaltige Schlafmittel in der Bundesrepublik? DMW 17. 6. 1977.

28 P. *Schönhöfer:* Klinisch-Pharmakologische Überlegungen zur rationellen Therapie mit Arzneimitteln. Arznei-Telegramm 3/1978: 19–30.