

Das Erbe von Contergan

Wie ein Skandal die Zulassung von Arzneimitteln deutlich verschärfte

Anfang der 1960er Jahre erschütterte die Contergan-Katastrophe das Vertrauen in Arzneimittel. Das als besonders verträglich angepriesene Schlaf- und Beruhigungsmittel mit dem Wirkstoff Thalidomid sorgte in vielen Ländern für großes Leid: Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft das Mittel eingenommen hatten, kamen mit teilweise schweren Missbildungen von Organen und Gliedmaßen zur Welt. Das machte deutlich, dass strengere Regeln für die Prüfung und Zulassung von Arzneimitteln gebraucht wurden.

1960 arbeitete die Pharmakologin Frances Kelsey für die amerikanische Arzneimittel-Zulassungsbehörde FDA (Bild). Eine ihrer Aufgaben: Sie sollte prüfen, ob ein Schlaf- und Beruhigungsmittel mit dem Wirkstoff Thalidomid auch in den USA vertrieben werden durfte. In Europa war das Mittel bereits seit einigen Jahren auf dem Markt. Anfangs ahnte Kelsey noch nicht, dass sie dank ihrer Gewissenhaftigkeit und Beharrlichkeit eine der schlimmsten Schädigungen durch Arzneimittel aufdecken würde. Kelsey störte sich vor allem an der mangelnden Qualität der Unterlagen zu Nebenwirkungen des Wirkstoffs: Dazu hatte die Firma Merrell einige Fallberichte, also lediglich Einzelbeobachtungen, vorgelegt. Die Daten hatte Merrell als US-amerikanischer Lizenzpartner von der deutschen Firma Grünenthal übernommen, die den Wirkstoff zu diesem Zeitpunkt in circa 40 Ländern vermarktete – in Westdeutschland unter dem Handelsnamen Contergan.¹

Lange unklar

Kelsey bohrte weiter und stieß bei ihren Nachforschungen auf einen Artikel in der angesehenen Fachzeitschrift *British Medical Journal* (BMJ): Darin wurden vier Patienten in Schottland beschrieben, bei denen es nach der Einnahme von Thalidomid zu Nervenschäden gekommen war.

Deshalb forderte sie mehr Daten von Grünenthal. Doch die Pharmafirma behauptete, von diesen Fällen nichts gehört zu haben. Kelsey blieb skeptisch und beschuldigte Grünenthal in einem Brief, die Nebenwirkungen bewusst verschwiegen zu haben.



National Library of Medicine

Damit handelte sie sich den Ruf einer kleinkarierten Bürokratin ein, und ab hier offenbarte sich der Skandal hinter der Katastrophe. Kelsey blieb hartnäckig und fand heraus, dass das Mittel nie systematisch auf Sicherheit in der Schwangerschaft untersucht worden war.¹

Kurze Zeit später, im Jahr 1961, veröffentlichten etwa zeitgleich der Hamburger Kinderarzt Widukind Lenz und ein australischer Gynäkologe Berichte über einen Zusammenhang von Missbildungen bei Neugeborenen und der Einnahme von Thalidomid. Bereits 1958 hatte

es eine erste Diskussion im Deutschen Bundestag zu vermehrt auftretenden Fehlbildungen bei Säuglingen gegeben. Aber dabei wurden eher Kernwaffentests als mögliche Ursache thematisiert.³ Als die Fehlbildungen bei Neugeborenen weiter zunahmen und sich der Zusammenhang mit Contergan abzeichnete, wurde das Mittel auf Druck der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Sommer 1961 rezeptpflichtig.² Immer mehr Medien berichteten über die fruchtschädigende Wirkung, und im Herbst 1961 nahm Grünenthal das Mittel schließlich vom Markt. Gleichzeitig begann die Staatsanwaltschaft zu ermitteln.³

Von 1957 bis 1961, also in den vier Jahren, in denen Thalidomid verkauft wurde, kamen weltweit schätzungsweise 8.000 bis 10.000 Contergan-geschädigte Kinder zur Welt, bei denen Organe und Gliedmaße fehlgebildet waren oder sogar ganz fehlten. Wie viele Babys durch das Mittel bereits vor der Geburt starben, ist nicht bekannt.³

Diskussion um Sicherheit

Nachdem Thalidomid vom Markt genommen worden war, entbrannte in Westdeutschland zum ersten Mal eine Diskussion über Arzneimittelsicherheit. Denn Grünenthal hatte den Wirkstoff auf der Basis von Tierversuchen und Erfahrungs-

Glück

hatte ein Bote, dem ein mit sehr wirksamen Schlaftabletten gefüllter Karton abhanden kam: da es sich um das ungiftige Contergan handelte, brauchte er weder Polizei noch Rundfunk zu alarmieren,

mehr Glück

aber noch der Finder: wie er sich auch entscheidet, ihm wird nichts passieren, er wird Ruhe haben und nachts gut schlafen. Sollte ihn jedoch das schlechte Gewissen zu einer Verzweiflungstat treiben, so wird er nach dem Erwachen merken, daß man mit

Contergan

nur schläft und nicht verzweifelt.



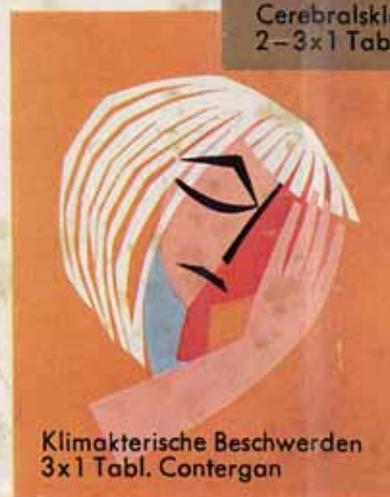
Vegetative Dystonie
3x 1/2 Tabl. Contergan



Cerebralsklerosen
2-3x 1 Tabl. Contergan-forte



Zur Überwindung des
Schlafmittelabusus
1-2 Tabl. Contergan-forte



Klimakterische Beschwerden
3x 1 Tabl. Contergan



Schlafstörungen
1/2-1 Tabl. Contergan-forte

berichten bei Patientinnen und Patienten auf den Markt bringen können, wie es damals üblich war. Diese Daten schienen zu zeigen, dass Thalidomid im Gegensatz zu Barbituraten – den damals gängigen Schlafmitteln – wesentlich verträglicher und bei Überdosierung ungefährlicher ist (siehe Werbeanzeige). Klinische Studien und Zulassungsverfahren mit den heutigen Anforderungen gab es damals noch nicht. Das trug dazu bei, dass die Contergan-Katastrophe ihren Lauf nahm.

Verschärfte Zulassung

Eine Folge dieser Erfahrungen war die seit Langem überfällige Reform des Arzneimittelgesetzes, die schließlich 1978 in Kraft trat.⁴ Eine wesentliche

Neuerung: Hersteller müssen nun bundeseinheitlich für neue Arzneimittel eine Zulassung beantragen und dafür umfangreiche Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vorlegen.⁵

Auch nach der Zulassung wird seitdem die Sicherheit weiter überwacht. Dabei sollen Angehörige der Heilberufe sowie Patientinnen und Patienten Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen melden, auch der Hersteller wird in die Verantwortung genommen.

Strenge Auflagen

Heute wird Thalidomid übrigens wieder als Arzneistoff verwendet, etwa gegen einige Formen von Blutkrebs. Die Regeln für die Verschreibung sind jedoch

deutlich strenger: So müssen Ärztinnen und Ärzte spezielle Rezeptformulare verwenden und darauf bestätigen, dass sie die Patientinnen und Patienten über die unerwünschten Wirkungen, unter anderem die Fruchtschädigung, aufgeklärt haben. Eine Schwangerschaft muss vor der Rezeptaussstellung ausgeschlossen werden, danach ist das Rezept nur eine Woche gültig. Frauen müssen während der Behandlung mit zwei Methoden verhüten und regelmäßig Schwangerschaftstests durchführen.⁶

Wie notwendig solche strengen Sicherheitsauflagen sind, zeigte eine zweite Contergan-Katastrophe, die sich in Brasilien ereignete: Thalidomid wird dort erfolgreich gegen Lepra eingesetzt.

**Erkenntnisse
über Neben-
wirkungen**
GPSP 5/2016, S. 19

Allerdings ist die Aufklärung und Überwachung unzureichend.⁷ Erst 2003 verfügte die Regierung strengere Regeln für die Verschreibung und Abgabe, die allerdings gerade in den ärmeren Bevölkerungsschichten mit niedrigerem Bildungsniveau nicht immer greifen. So sollen zwischen 2005 und 2010 fast 200 Babys mit den typischen Fehlbildungen geboren worden sein.⁸

Umstrittenes Gerichtsverfahren

Im Verfahren gegen den Contergan-Hersteller kam es aufgrund der damals geltenden Rechtslage übrigens nie zu einer Verurteilung. Der Prozess wurde 1970 gegen Zahlung einer Entschä-

digung eingestellt. Bis in die jüngste Zeit werden die Entschädigung der Betroffenen und das Verhalten des Herstellers kontrovers diskutiert.⁹

- 1 Deutsches Ärzteblatt (2015) FDA-Mitarbeiterin, die Thalidomid verhinderte, stirbt mit 101 Jahren. Meldung vom 10.8.2015. www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/Conterganskandal?nid=63754 (Abruf 15.5.2019)
- 2 Müller-Oerlinghausen B (2010) Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Spannungsfeld der Interessen von Ärzteschaft und pharmazeutischer Industrie – eine Geschichte von Erfolgen und Niederlagen 1911-2010. www.akdae.de/Kommission/Organisation/Geschichte/Pillen_und_Pipetten.pdf (Abruf 20.5.2019)
- 3 Thomann KD (2007) Dtsch Ärzteblatt; 104, S. A2778

- 4 Die Richtlinie EWG 65/65 schrieb bereits 1965 vor, dass klinische Prüfungen zur Sicherheit und Wirksamkeit eingeführt werden müssen. Die deutsche Gesetzgebung reagierte darauf nur sehr zögerlich, so dass erst mehr als zehn Jahre später ein modernes Arzneimittelgesetz in Kraft treten konnte.
- 5 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2013) Geschichte. www.bfarm.de/DE/BfArM/geschichte.html (Abruf 17.5.2019)
- 6 AkdÄ (2009) Dtsch Ärzteblatt; 106, S. A206
- 7 Pharma-Brief (1994) Neue Contergan-Kinder. Nr. 1, S. 1
- 8 Müller C (2016) Brasilien setzt auf Thalidomid. Pharm Ztg 31/2016 www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-312016/brasilien-setzt-auf-thalidomid/ (Abruf 20.5.2019)
- 9 Deutsches Ärzteblatt. Conterganskandal. www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/Conterganskandal (Abruf 20.5.2019)

Einschränkungen für gängige Antibiotika

Vorsicht bei Ciprofloxacin & Co.

Ob Blasenentzündung oder Bronchitis – zu oft landen Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone auf dem Rezept. Diese sollen Ärztinnen und Ärzte jetzt deutlich zurückhaltender verordnen: Denn die Wirkstoffe wie Ciprofloxacin oder Ofloxacin bergen einige Risiken.

Hinweise auf erhebliche Nebenwirkungen dieser auch Gyrasehemmer genannten Wirkstoffgruppe gibt es schon seit geraumer Zeit: So berichtete unsere Mutterzeitschrift *arznei-telegramm*[®] bereits 1992, dass nach der Einnahme von Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone Sehnenrisse auftreten können.¹ Bekannt wurde außerdem ein erhöhtes Risiko für Depressionen² sowie schwerwiegende Schädigungen der Hauptschlagader (Aorta).³ Auch wenn die Verordnungszahlen in den letzten Jahren leicht gesunken sind, gehören die Wirkstoffe aus dieser Gruppe immer noch zu den am vierthäufigsten verordneten Antibiotika.⁴

Nachdem sich die Nebenwirkungsmeldungen häuften, startete schließlich im Februar 2017 EU-weit ein Risikoverfahren, das

In Deutschland wurden 2018 über drei Millionen Menschen mit Fluorchinolonen behandelt.

schwerwiegende unerwünschten Wirkungen an Sehnen, Muskeln, Gelenken und Nervensystem überprüfen sollte. In einem weiteren Verfahren wurden die Schädigungen an der Aorta genauer untersucht. Daraus resultierten Ende 2018 Warnhinweise und Anwendungsbeschränkungen für Patientinnen und Patienten

mit besonderen Risiken.⁵ Sie stehen künftig in den Fachinformationen für Ärzte und in den Packungsbeilagen der Präparate.⁶

Anwendung eingeschränkt

Im April 2019 wurden noch strengere Auflagen verfügt.⁷ Künftig müssen Fachinformationen und Packungsbeilagen für Fluorchinolone-Präparate darüber informieren, dass diese bei leichten und mittelschweren Infektionen nicht eingesetzt werden dürfen, wenn andere Antibiotika möglich sind. Um Reisedurchfall vorzubeugen oder wiederkehrende Blasenentzündungen zu verhindern, kommen die Mittel ebenfalls nicht mehr in Frage. Diese Einschränkungen gelten für Flu-