NOAKs – Leitlinien und Interessenkonflikte

Einleitung

Nach dem ersten Beitrag zum Monitoring unter dem Antikoagulans Pradaxa® (Dabigatran) vom 04.11.2014 wurden in einem zweiten Beitrag vom 20.01.2015 die Interessenkonflikte bei der Vermarktung von Pradaxa® behandelt. Direkt danach hat die ARD zum Thema neue orale Antikoagulantien (NOAKs) am 21.01.2015 bei Plusminus einen Beitrag gesendet.

Nun wurde die Diskussion wieder aufgegriffen: Das Handelsblatt hat dazu den folgenden Beitrag veröffentlicht (Handelsblatt print: Nr. 154 vom 13.08.2015 Seite 020 / Unternehmen & Märkte), der die Hintergründe der Interessenkonflikte von Leitlinien-Autoren – erneut – beleuchtet.

Die Veröffentlichung wurde vom Handelsblatt genehmigt.

Handelsblatt

Blutsbrüder

Pillen zur Blutverdünnung sind begehrt. Auf dem milliardenschweren Markt haben sich drei neue Präparate durchgesetzt. Jetzt zeigt sich: Dabei halfen Ärzte, die mit den Herstellern finanziell verbandelt sind. Ein Report von *Jan Keuchel*.

Für Marijn Dekkers könnte es zurzeit kaum besser laufen. Ende Juli präsentierte der Vorstandsvorsitzende des Chemie- und Pharmakonzerns Bayer eine tadellose Bilanz des ersten Halbjahres. Wenige Monate zuvor war der Niederländer von der deutschen Wirtschaft zum "Innovativsten CEO International 2015" gekürt worden.

Zu verdanken hat Dekkers den beruflichen Aufschwung auch einem Präparat, das noch nicht allzu lange auf dem Markt ist - dem Blutgerinnungshemmer Xarelto. Wie der Bayer-Chef Ende Februar verkündet hat, ist das Medikament 2014 zum Top-Umsatzbringer seines Pharmageschäfts aufgestiegen. Allein mit Xarelto setzte der Leverkusener Konzern in diesem Jahr knapp 1,7 Milliarden Euro um - ein Zuwachs von

über 76 Prozent.

Doch die Erfolgsgeschichte des Medikaments scheint keineswegs nur medizinische Gründe zu haben. Wie Recherchen des Handelsblatts zeigen, haben Xarelto und zwei weitere neue Gerinnungshemmer auch kräftigen Anschub von ranghohen und einflussreichen Medizinern erhalten, die auf der Honorarliste der Hersteller stehen.

> „Für Xarelto ist in den zugelassenen Anwendungsgebieten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nachgewiesen worden."
> Jutta Schulze, Bayer Health Care.

Das belegt erstmals ein Anfang des Jahres veröffentlichter Report zu einer wichtigen ärztlichen Leitlinie auf dem Gebiet der Schlaganfall-Prävention. Solche Leitlinien werden von Expertenkommissionen erstellt und sind die Hauptorientierung für Ärzte bei der Suche nach der richtigen Arznei. Nach dem aktuellen Report zum Thema Schlaganfall waren von den 23 Autoren der Leitlinie 16 durch Berater- und Gutachterverträge sowie über Forschungsgelder mit der Pharmaindustrie verbandelt - allein 14 davon auch mit dem Hause Bayer des Marijn Dekkers. Die derart gut ausstaffierten Autoren haben seit Mitte 2013 den Wechsel auf die neuen Pillen propagiert, auch auf die von Bayer.

Die unheilige Allianz zwischen Ärzten und Pharmakonzernen - sie ist offenbar noch immer nicht Geschichte. Bis heute ist die ärztliche Fortbildung durchsetzt mit fragwürdigen Angeboten der Industrie. Aber auch die Erstellung ärztlicher Leitlinien, die erheblichen Einfluss auf das Verordnungsverhalten der Ärzte haben, sind offenbar ein gutes Feld für die finanzielle Landschaftspflege.

Wie umfassend dort Interessenkonflikte auftreten, geht aus einer kürzlich im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichten Studie zu 234 Leitlinien hervor. Danach gaben von 2 190 Autoren exakt 85 Prozent Interessenkonflikte an. Konsequenzen zog daraus: nur ein einziger Wissenschaftler. Er schloss sich selbst von der Teilnahme an der Leitlinie aus.

Für Bundesjustizminister Heiko Maas (SPD) dürfte der nun publizierte Leitlinien-Report im Bereich Schlaganfall-Prävention deshalb eine höchst spannende Lektüre sein: Denn sein neues Gesetz zur Korruptionsbekämpfung im Gesundheitswesen, das er vor kurzem durch das Bundeskabinett gebracht hat, stellt nur die direkte Bestechung von Ärzten unter Strafe. Dabei läuft die Unterwanderung der Ärzteschaft durch die Pharmaindustrie allem Anschein nach viel subtiler ab. Nach dem Motto: Wer mein Geld nimmt, der wird sich beizeiten an mich erinnern.

Grundsätzlich verfolgen die Leitlinien, die von ärztlichen Fachgesellschaften erstellt werden, ein ehrenwertes Ziel. Sie sollen Ärzten, Krankenhäusern,

aber auch Patienten Orientierung geben, wie am besten mit bestimmten Erkrankungen umzugehen ist - und mit welchen Wirkstoffen. Die Empfehlungen sind nicht verbindlich. Aber sie haben Gewicht. Thomas Lempert, Chef-Neurologe der Schlosspark-Klinik in Berlin: "Leitlinien sind immer das ultimative Argument, wenn es um die Frage geht: Machen wir das so oder so?" Nicht zuletzt können Mediziner sich auf Leitlinien stützen, um sich gegen Patientenklagen zu wehren.

Damit haben die Normen der weißen Branche erhebliche Auswirkungen auf den Arzneimittelmarkt. Und der ist gerade bei den Blutpräparaten eine Goldgrube. Weltweit liegt der Umsatz bei rund 38,7 Milliarden Euro. Allein in Deutschland wurden im Jahr 2012 laut dem jüngsten Barmer-Arzneimittelreport über 5,5 Millionen Packungen Gerinnungshemmer verschrieben.

GERINNUNGSHEMMER

ERFOLG FÜR DREI

Aufstieg Der Barmer Arzneireport 2014 schildert eindrucksvoll den unaufhaltsamen Aufstieg der drei neuen Gerinnungshemmer Xarelto (Bayer), Pradaxa (Boehringer Ingelheim) und Eliquis (Pfizer). Danach entfielen zwar 2012 noch 75,9 Prozent des Absatzes auf sogenannte Vitamin-K-Antagonisten wie Marcumar. Den größten Umsatz aber erzielte bereits Xarelto mit 92,7 Millionen Euro. Im Jahr 2013 konnte Xarelto diesen auf 282,2 Millionen Euro verdreifachen. Für 2014 meldete Bayer einen weiteren Zuwachs - auf 1,7 Milliarden Euro.

Klagewelle Bayer ist in den USA zurzeit rund 1 200 Schadensersatzklagen wegen angeblicher Gesundheitsschäden und Todesfällen ausgesetzt. Pfizer will zur Zahl der dortigen Verfahren nicht Stellung nehmen. Boehringer Ingelheim verglich sich 2014 mit Tausenden Klägern und zahlte knapp 500 Millionen Euro Schadensersatz. Alle Hersteller weisen die Forderungen als unbegründet zurück.

Seit Mitte 2013 gilt auf diesem Markt eine neue Strategie. Die entsprechenden Fachgesellschaften empfehlen das Umsteuern von dem bislang in Deutschland gebräuchlichen Medikament Marcumar der Firma Meda auf die neuen, deutlich teureren Produkte wie Eliquis von Pfizer Bristol-Myers Squibb, Pradaxa von Boehringer Ingelheim und Xarelto von Bayer.

Dokumentiert ist das in der Empfehlung 3.10 der neuen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft. Dort heißt es: "Die neuen Antikoagulantien (d.h. Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban) stellen eine Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten dar und sollten aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profils zur Anwendung kommen." Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban

sind die Wirkstoffe von Pradaxa, Xarelto und Eliquis.

Dabei lohnt sich vor allem ein Blick auf das nun nachlesbare Abstimmungsverhalten der Autoren zu den Schlaganfall-Leitlinien, darunter viele Chefärzte an Universitätskliniken - und deren Beziehung zur Pharmaindustrie.

Einer von ihnen ist Hans-Christoph Diener, Neurologe am Universitätsklinikum Essen und zugleich Pressesprecher der involvierten Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Für Diener stand der Sieger im Kampf um den Milliardenmarkt Gerinnungshemmer eigentlich schon 2011 fest. In einem Bericht des "Spiegels" nannte er schon damals die Zulassung von Dabigatran bei Vorhofflimmern den "größten Erfolg in der Schlaganfall-Prävention seit zehn Jahren".

Dabei ist Diener augenscheinlich kein unabhängiger Fachmann. Wie 15 andere der 23 stimmberechtigten Leitlinienautoren auch fungierte er zugleich als Berater, beziehungsweise Gutachter und oder Beirat bei zahlreichen Pharmafirmen - darunter auch bei den betroffenen Herstellern Bayer, Boehringer Ingelheim und Pfizer Bristol-Myers Squibb. Diener erhielt von den Unternehmen zudem Vortragshonorare sowie Geld für Forschungsvorhaben. Das geht aus dem Transparenz-Kapitel des Leitlinien-Reports selbst hervor, in dem die Autoren ihre Interessenkonflikte von 2008 bis Ende 2012 öffentlich gemacht haben.

Andere der 16 Experten waren nicht nur mit allen drei Herstellern der neuen Medikamente verbandelt - einige von ihnen besaßen außerdem Aktien der betroffenen Unternehmen.

Das aber scheint die meisten von ihnen nicht abgehalten zu haben, über die wichtige Empfehlung 3.10 mit abzustimmen. Dabei heißt es im Leitlinien-Report ausdrücklich: Bei Interessenkonflikten "bestand die Auflage, dass sich Der- bzw. Diejenige bei dieser Abstimmung enthalten würde". Doch nur sechs der 16 Mitglieder hielten sich an die eigene Vorgabe. In der entscheidenden Stichwahl gab es sogar nur noch vier Enthaltungen.

Das Ergebnis ist ein subtiler Sieg der Pharmalobby: Am Ende ging die Empfehlung zugunsten der neuen Gerinnungshemmer äußerst knapp mit zehn zu neun Stimmen aus. Mindestens drei befangene Mitglieder müssen also für die Empfehlung gestimmt haben - wobei eine Stimme schon den Ausschlag gab.

Diener erklärt auf Nachfrage, sich der Stimme enthalten zu haben. Joachim Röther, Pressesprecher der Schlaganfall-Gesellschaft und Chefarzt in der Asklepios Klinik Altona, äußert sich dagegen nicht zu seinem Abstimmungsverhalten. Auch Röther war mit allen drei Herstellern finanziell verbunden. In seiner für die Schlaganfall-Gesellschaft abgegebenen Stellungnahme heißt es, den Abstimmenden sei bei Interessenkonflikten

lediglich "nahegelegt" worden, sich zu enthalten. Die Entscheidung über die eigene Befangenheit "oblag den Mandatsträgern selbst".

Wie viel Geld die beiden Mediziner von den Firmen erhalten haben, wollen sie nicht preisgeben. Wer konkret von den 16 sich nicht enthielt, bleibt ebenfalls im Dunkeln. Diener: Man habe das "nicht bei jeder Abstimmung festgehalten".

Alle drei Pharmakonzerne betonen, dass man sich bei der Kooperation mit Medizinern stets an die geltenden Rechtsvorschriften sowie an die selbst gesetzten Regeln der Arzneimittelindustrie halte. "Ohne die Kooperation zwischen Pharmaindustrie und Ärzten in der Forschung und Entwicklung, bei einem organisierten Wissenstransfer sowie der klinischen Erprobung von Arzneimitteln ist die stete Neu- und Weiterentwicklung von Arzneimitteln nicht vorstellbar", heißt es bei Bayer. Boehringer Ingelheim verweist darauf, dass "die Leitlinie und ihre Erstellung den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)" entsprächen. Gerade diese Vorgaben halten die Organisation Transparency International sowie kritische Ärzteverbünde wie Neurology First und Mezis jedoch für lückenhaft. Sie fordern, langfristig Autoren mit Interessenkonflikten ganz von der Leitlinienerstellung auszuschließen. Bislang aber hat die AWMF keine verbindlichen Regeln entwickelt. Industrie-Einflüsse müssten "ebenso strikt ausgeschlossen werden wie etwa bei der Stiftung Warentest", verlangt Niklas Schurig von Mezis.

International sei man da schon weiter, erklärt Neurologe Lempert, zugleich Mitglied von Neurology First. Nach dem Kodex CMSS der amerikanischen Fachgesellschaften darf etwa in den USA der federführende Autor einer Leitlinie keinerlei Beziehungen zur Industrie aufweisen. "Und wenn man auf eine bestimmte Expertise nicht verzichten will, dann kann das ja per Anhörung geschehen", sagt Lempert.

Interessengeleitete Medizin

Untersuchung zu Konflikten von 2 190 Autoren von 218 medizinischen Leitlinien

Autoren, die eine individuelle Erklärung abgegeben haben	84 % = 1 836
Konsequenz aus Interessen-konflikten gezogen	0,05 % = 1 Autor

Von 1 836 Autoren haben

mindestens einen finanziellen Interessenkonflikt	50 %
ausschließlich nichtfinanzielle Interessenkonflikte	35 %
keine Interessenkonflikte	15 %

Die 218 untersuchten Leitlinien waren zu ... % von Autoren, die ...

Quelle: Deutsches Ärzteblatt 2015, Heft 26

Handelsblatt
Handelsblatt Nr. 154 vom 13.08.2015
© Handelsblatt GmbH. Alle Rechte vorbehalten.
Zum Erwerb weitergehender Rechte wenden Sie sich bitte an nutzungsrechte@vhb.de.

Gerade der Fall der neuen Gerinnungshemmer zeigt, wie nötig eine totale Unabhängigkeit der Leitlinien-Autoren ist, um Zweifel am Einsatz von Medikamenten auszuschließen. Denn unter Fachleuten ist der massive Einsatz der Gerinnungshemmer umstritten.

Zwar gilt auch die Blutverdünnung durch Marcumar als gefährlich; Patienten benötigen etwa, anders als bei den neuen Präparaten, eine dauerhafte Überwachung. Auf der anderen Seite fehlt es etwa bei Pradaxa an einem schnell wirksamen Gegenmittel, um die Blutverdünnung zu stoppen. Man entwickle ein solches Medikament gerade, heißt es bei Boehringer Ingelheim.

Den neuen Pillen wird zudem vorgeworfen, für höhere Blutungsrisiken und für Todesfälle verantwortlich zu sein. Auf eine entsprechende Anfrage der Fraktion Die Linke an die Bundesregierung, die sich unter anderem auf Untersuchungen des Bremer Wissenschaftlers Gerd Glaeske stützt, hieß es dazu im April, ein Kausalzusammenhang sei bisher im Einzelfall "nicht sicher belegt".

Die Hersteller weisen derartige Vorwürfe entschieden zurück. So würden große Studien sowie die Alltagsanwendung beweisen, dass ihre Präparate ein "positives Sicherheitsprofil" hätten und sogar "signifikant besser bei der Senkung des Risikos für schwere Blutungen" seien, heißt es bei Boehringer Ingelheim und Pfizer. Bayer betont, für Xarelto sei "in den zugelassenen Anwendungsgebieten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nachgewiesen worden".

Nicht alle Patienten sowie deren Angehörige scheinen allerdings von diesen Aussagen überzeugt: Alle drei Hersteller sind in den USA Schadensersatzklagen wegen angeblicher Gesundheitsschäden und Todesfällen ausgesetzt, allein bei Bayer sind es 1 200. Die Konzerne weisen

die Forderungen der Kläger als unbegründet zurück.

Die deutschen Krankenkassen fahren jedoch ebenfalls auf Konfrontationskurs. "Ein so breiter Einsatz, wie er sich momentan in Deutschland darstellt, ist durch die gegenwärtige Evidenz für die neuen Präparate nicht gerechtfertigt, er dient sicherlich vorrangig dem Umsatz der Pharmaindustrie", heißt es etwa im Barmer-Arzneimittelreport 2014.

Der zeigt zugleich ausführlich die finanziellen Auswirkungen der aktuellen Verschreibungspraxis. Gaben die gesetzlichen Krankenkassen für Xarelto und Co. im Jahr 2008 nur 68,5 Millionen Euro aus, waren es im Jahr 2014 schon 675,4 Millionen Euro. Laut dem Barmer-Report liegen dabei die Kosten der neuen Medikamente pro Patient pro Jahr um rund 1 000 Euro höher.

Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, findet für diese Entwicklung deutliche Worte: "Es gibt Meinungsführer, die ziemlich skrupellos diese neuen Medikamente propagieren, obwohl es dafür keinen klaren Grund derzeit gibt", sagte er Anfang des Jahres in einem ARD-Beitrag. Und es gebe Fortbildungsveranstaltungen, in denen sogenannte Meinungsführer mit Interessenkonflikten durch ihre Aussagen "ganz wesentlich ein unkritisches Verordnungsverhalten fördern."

Wie die Pharmaunternehmen und die Ärzteschaft auf diesem Feld agieren, hat das Handelsblatt erst vor kurzem beschrieben. Eines der Beispiele: Eine im Juni von Pfizer veranstaltete und von der Ärztekammer Berlin zertifizierte zweitägige Fortbildung – bei der Pfizer den Teilnehmern anbot, Kosten für Flug und Übernachtung von bis zu 760 Euro zu übernehmen. Offizieller Titel des Seminars: "Herzensangelegenheit Schlaganfallprävention". Der interne Arbeitstitel, der versehentlich auf der Homepage der Kammer landete, klingt verräterisch anders: "Eliquis-CardiCampus-2015".

Alle Rechte vorbehalten: © Handelsblatt GmbH - Zum Erwerb weitergehender Rechte:

nutzungsrechte@vhb.de

www.handelsblatt.com