

KRANKENHÄUSER

Patienten für die Industrie

An der Mainzer Universität ließ der Leiter der Psychiatrischen Klinik nicht zugelassene Medikamente an Kranken prüfen, ohne deren Hausärzte zu informieren.

Der Restaurantbesitzer aus Mainz litt zunehmend unter „niedergeschlagen-trauriger Stimmungslage“ und „erheblicher Antriebslosigkeit“. Außerdem klagte der 40jährige über „wahnsinnige Schmerzen über der Stirn und Schläfe“.

Ähnlich miserabel fühlte sich die 57-jährige Hausfrau aus dem südhessischen Nauheim. Sie beschrieb „Verkrampfungen im Kopf“ und berichtete von wiederholten „depressiven Einbrüchen“. Gepeinigt wurde sie auch von „Grübelzwängen, Antriebs- und Interesselosigkeit“.

Noch elender ging es einer 32jährigen Winzerfrau aus dem Rheinhessischen. Sie wurde von Selbstmordgedanken getrieben, dachte öfter daran, sich die Pulsadern aufzuschneiden. Jahrelang schon litt sie unter Depressionen.

Alle drei waren hochwillkommene Patienten beim Leiter der Psychiatrischen Uniklinik in Mainz, dem Pharmakotherapeuten Professor Otto Benkert, 56. Für eine von der Industrie bezahlte klinische Prüfung eines noch nicht zugelassenen Medikaments suchten Benkert und sein vornehmlich für die Testreihen zuständiger Oberarzt Hermann Wetzel gerade 30 depressive Probanden. Die drei stellten sich als Testpersonen zur Verfügung. Vier Wochen lang wurden sie mit dem Antidepressivum Pramipexol behandelt, einem Produkt des US-Konzerns Upjohn.

Ohne Erfolg. Die Kranken klagten im Verlauf der Therapie über zunehmende Übelkeit. Erst nach der Umstellung auf eingeführte Medikamente ging es ihnen besser.

Als die drei Patienten nach mehr als zwei Monaten die Klinik verließen, erhielten ihre Hausärzte Berichte, in denen die Behandlung mit der nicht zugelassenen Substanz verschwiegen wurde. Statt dessen ist in den Arztbriefen vage von „medikamentöser Behandlung mit einem nicht-sedierenden antriebssteigernden Antidepressivum“ die Rede.

Ein seltsames Verfahren. Die genaue Mitteilung an den behandelnden Arzt über die Verabreichung von Testpräparaten gehört zu den Grundregeln medizinischer Sorgfaltspflicht. Denn mehr noch als zugelassene Medikamente bergen Prüfsubstanzen das Risiko gefährli-



Psychiatriechef Benkert: Ein seltsames Verfahren



Uniklinik in Mainz: Depressive Kranke hoch willkommen

cher Nebenwirkungen und Spätschäden. Hausärzte, so der Mainzer Pharmakologie-Professor Ignaz Wessler, stellvertretender Vorsitzender der rheinland-pfälzischen Ethikkommission, müßten über die Teilnahme ihrer Patienten an mehrwöchigen Arzneimittelprüfungen in jedem Fall unterrichtet werden.

Die Verantwortlichen in Mainz haben diese Regel in etlichen Fällen, in denen Probanden wochenlang die Testsubstanz Pramipexol schluckten, mißachtet. Lediglich in einem von zwölf Arztbriefen wird ausdrücklich auf einen „derzeit noch nicht zum Verkauf zugelassenen präsynapti-

schen Dopaminagonisten mit antidepressiver Wirksamkeit“ hingewiesen.

In fünf dieser Fälle taucht der Stoff im Arztbrief überhaupt nicht auf. Bei drei Patienten wird Pramipexol beiläufig wie ein bereits zugelassenes Medikament erwähnt. Viermal ist immerhin von einer „Sonderuntersuchung“ die Rede – ein Begriff, den es in der offiziellen Terminologie allerdings gar nicht gibt.

Der Verwaltungschef der Uniklinik, Thomas Müller-Bellingrodt, räumt zwar ein, daß die Prüfsubstanzen in den Arztbriefen in der Regel erwähnt werden sollten. Wenn das Entlassungsdokument dadurch aber „überfrachtet“ werde, könne man auch mal eine Ausnahme machen. Außerdem, so Müller-Bellingrodt locker, wüßten „alle niedergelassenen Ärzte selbstverständlich, daß an einer Universitätsklinik entsprechende Prüfungen vorgenommen werden“.

Bei der Pharmaindustrie stehen die Mainzer Psychiater Otto Benkert und Hermann Wetzel in bestem Ruf. Für sie ist Benkerts Klinik eine der wichtigsten Adressen in Deutschland.

Benkert gibt zusammen mit dem emeritierten Münchner Professor Hanns Hippus das Standardwerk „Psychiatrische Pharmakotherapie“ heraus, ein „Ratgeber für die praktische Therapie mit Psychopharmaka“. Gute Noten in diesem Medikamentenführer (Koautor: Hermann Wetzel) sind für die Arzneimittelhersteller von großer Bedeutung. Deshalb wenden sich Chemiekonzerne, die eine neue Substanz ausprobieren wollen, gern nach Mainz.

Zudem fügte es sich gut, daß Benkert bis Februar 1996 Mitglied der auch für Psychopharmaka zuständigen Zulassungskommission beim Berliner Arzneimittelinstitut war. Ohne deren Anhörung kommt kein Medikament auf den Markt.

Der schludrige Umgang mit Prami-pexol-Patienten durch das Testteam ist offenbar kein Ausrutscher. Zwischen 1994 und 1995 wurde in Mainz das vom US-Konzern Lilly entwickelte Antidepressivum Duloxetin an mindestens zehn Kranken ausprobiert.

In diesem Fall wurde die Prüfung in Form eines Doppelblindversuchs realisiert. Dabei wurden drei Gruppen gebildet: Eine erhielt die Prüfsubstanz, die zweite wurde mit einem zugelassenen Präparat behandelt, der dritten verabreichten die Prüfer ein wirkstofffreies Medikament, ein Placebo.

Auch bei diesem Test versäumte es Benkert als Verantwortlicher, die behandelnden niedergelassenen Ärzte aller betroffenen Patienten unterrichten zu lassen. In sechs dem SPIEGEL vorliegenden Entlassungsdokumenten der Klinik wird die Teilnahme an der Arzneimittelprüfung mit keinem Wort erwähnt.

In drei dieser Fälle wird Duloxetin statt dessen wie ein bereits zugelassenes Medikament aufgelistet – eine äußerst heikle Darstellung: Aufgrund der anonymisierten Medikation im Doppelblindversuch konnte gar nicht bekannt sein, mit welchem Mittel die Testpatienten tatsächlich behandelt wurden.

Der fahrlässige Umgang mit solchen Daten ist nicht nur medizinisch-ethisch, sondern auch rechtlich problematisch: Nach Ansicht von Kassenexperten ist das Verschweigen einer Arzneimittelstudie im Arztbrief ein klarer Verstoß gegen einen für alle Kliniken in Rheinland-Pfalz geltenden Vertrag.

Nach diesem mit den Versicherern vereinbarten Kontrakt müssen die Klinikärzte den Namen „des im Krankenhaus verwendeten Medikaments in der gewählten Dosierung“ angeben.

Die von der Pharmaindustrie finanzierten Arzneimittelprüfungen sind ein lukratives Geschäft für deutsche Hospitäler. Die Medikamentenhersteller gaben 1995 rund 4,3 Milliarden Mark für Pharmaforschung aus, etwa 1,5 Milliarden Mark davon für die klinische Erprobung von Medikamenten. Gerd Glaeske, Leiter der Abteilung für medizinisch-wissenschaftliche Grundsatzfragen bei der Barmer Ersatzkasse in Wuppertal, schätzt die Zahl der jährlich in Deutschland laufenden klinischen Arzneimittelprüfungen auf 6000 bis 8000. Weit über hunderttausend Patienten sind davon betroffen.

Die Branche ist ein Dschungel. Keine zentrale Stelle in der Bundesrepublik hat einen Gesamtüberblick über die laufenden klinischen Prüfungen. Die Kontrolle ist Ländersache. Aber auch dort blickt kaum jemand durch. Glaeske fordert deshalb schon lange eine zentrale Computerdatei, in der alle Arzneimittelstudien inklusive Patientennamen erfaßt werden.

Der Berliner Ärztekammerpräsident Ellis Huber spricht von einer „enormen Grauzone“: „Wir haben einen diffusen,



REX FEATURES

Upjohn-Zentrale (in England): *Behandlung ohne Erfolg*

willkürlichen Forschungsmarkt.“ Projektentscheidungen seien „weitgehend der Industrie unterworfen“. Huber glaubt: „Die Universitäten werden besonders bestochen.“

Von 348 Forschungsaufträgen, die 1995 von der rheinland-pfälzischen Ethikkommission überprüft wurden, ist jeder zweite an der Uniklinik in Mainz bearbeitet worden. Die kassierte dafür von der Industrie mehr als zehn Millionen Mark.

Doch die Versicherten haben davon nichts. In den Budgetverhandlungen zwischen Klinik und Krankenkassen spielten die Industriemillionen bisher keine Rolle. Verwaltungschef Müller-Bellingrodt: „Eine Information der Kassen über Einzelfälle klinischer Arzneimittelprüfungen fand nicht statt.“

Statt dessen habe man sich schon in den achtziger Jahren wegen „des auch von den Kassen erkannten immensen Aufwandes einer genauen Abgrenzung zwischen stationärer Krankenbehandlung, ambulanter Behandlung und Forschung und Lehre“ auf „fixe Prozentsätze“ bei der Abrechnung verständigt.

Nach Darstellung von Insidern wurden bei dieser Pauschalregelung aber lediglich jene dreistelligen Millionenbeträge für Forschung und Lehre berücksichtigt, die dem Klinikum alljährlich aus dem Landeshaushalt zufließen (1995: 112 Millionen Mark).

Das Sozialgesetzbuch schreibt aber vor, daß die Kassen grundsätzlich nicht für die Finanzierung kommerzieller Arzneimittelforschung herangezogen werden dürfen. Dies ist allein Sache der Pharmaindustrie.

In einem von dem Ulmer Juristen Hans-Dieter Lippert mitverfaßten Kommentar zur Musterberufsordnung der deutschen Ärzte heißt es lapidar: „Alle durch die Klinischen Prüfungen verursachten Kosten sind vom pharmazeutischen Unternehmer zu erstatten.“



R. WIERICK

Verwaltungschef Müller-Bellingrodt: *Eine Ausnahme*

Verstöße hiergegen, lautet Lipperts Schlußfolgerung, „können den Vorwurf des Betruges zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erfüllen“. Doppelfinanzierungen dürfe es nicht geben: „Die Kliniken müssen die Kosten für Arzneimittelprüfungen und Behandlung sauber trennen.“

Davon halten der Mainzer Psychiaterchef Benkert und der Verwaltungsdirektor der Uniklinik (über 1700 Betten, 5500 Mitarbeiter) offenbar nichts. Der Deutschen Angestellten Krankenkasse etwa wurde der Klinikaufenthalt der bei ihr versicherten Testpatienten komplett berechnet.

Verwaltungschef Müller-Bellingrodt erkennt darin keinerlei Problem. Schließlich habe „die Teilnahme an einer Drittstudie ... in keinem Fall den einer Krankenkasse in Rechnung gestellten stationären Aufenthalt eines Patienten verlängert“.

Gleichzeitig jedoch war er auf mehrfache Anfrage nicht einmal in der Lage, die Zahl der an der Universitätsklinik jährlich laufenden kommerziellen Arzneimittelprüfungen und der daran beteiligten Patienten zu nennen.

Die apodiktische Behauptung des Verwaltungsdirektors ist fragwürdig. Um in eine Studie aufgenommen zu werden, sollten die Patienten im Idealfall unbehandelt sein. Andernfalls werden vorher verabreichte zugelassene Medikamente teilweise mehrere Tage vor Testbeginn abgesetzt.

Dies wird üblicherweise in einem zwischen kommerziellen Auftraggebern und Prüfärzten vereinbarten „Studiendesign“ geregelt. Ziel ist es, möglichst „clean“ Prüfkandidaten und damit unverfälschte Ergebnisse zu bekommen.

Während dieser „Ausschleichphase“ werden etwa depressive Patienten trotz medikamentöser Therapiebedürftigkeit nicht antidepressiv behandelt – nur um sie studientauglich zu machen.

Eine depressive Patientin, die wegen akuter Probleme in die Psychiatrische Klinik eingewiesen worden war, blieb offenbar zehn Tage ohne antidepressive Medikation, bevor sie schließlich in die Duloxetinstudie aufgenommen wurde.

Da die Versicherer über die Tests nicht informiert werden, haben sie kaum eine Chance zur Kontrolle. Dabei wären sie in der Mainzer Unipsychiatrie reichlich fündig geworden. Neben Prami-pexol und Duloxetin erprobte das Team um Professor Benkert seit 1994 Psychopharmaka wie Ciprasidon, Olanzapin (seit wenigen Monaten als „Zyprexa“ zugelassen), Panamesin, Risperidon (unterdessen als „Risperdal“ auf dem Markt), Roxindol und Seroquel.

Insgesamt waren in der Mainzer Psychiatrie zwischen 1994 und 1996 nach Angaben von Müller-Bellingrodt „circa 20 stationäre Patienten jährlich“ an Arzneimittelprüfungen beteiligt.

Nach dem SPIEGEL vorliegenden Informationen waren es mindestens 120, die in diesem Zeitraum mit Prüfsubstanzen behandelt wurden, häufig wochenlang.

Bei einem Tagessatz von rund 430 Mark in der Psychiatrie und einer durchschnittlichen Testdauer von vier Wochen kann es für die Krankenkassen schnell teuer werden, wenn sie für die Versuche der Pharmaindustrie mitzahlen.

Als „heißes Eisen“ stuft ein Mediziner vom Verband der Angestellten-Krankenkassen das Thema ein: „Wenn die Versicherer für eine von der Industrie finanzierte Studie aufkommen, ist das Betrug.“ Allerdings sei der Nachweis im Einzelfall schwer zu erbringen.

Den Verdacht, daß viele Kliniken nicht sauber abrechnen, hegen die Versicherungen seit Jahren. Gerd Glaeske von der Barmer Ersatzkasse ist sicher, „daß sich Krankenkassen schon immer an den Kosten klinischer Forschung beteiligt haben, wenn auch ungewollt und intransparent“.