

Gesichtspunkte der pharmazeutischen Industrie

Autor(en): **Hürlimann, A.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **29 (1973)**

PDF erstellt am: **04.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307942>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Gesichtspunkte der pharmazeutischen Industrie

A. HÜRLIMANN

Schon aus den Titeln der Referate wie auch aus deren Reihenfolge geht hervor, dass im Vordergrund des Symposiums nicht die erwünschten therapeutischen Wirkungen der Arzneimittel, sondern deren unerwünschte Nebenwirkungen stehen. Die Aufgabe der forschenden pharmazeutischen Industrie ist das Suchen von Pharmaka mit neuen therapeutischen Wirkungen. Gleichzeitig sollen diese Stoffe möglichst keine anderen, unerwünschten Nebenwirkungen haben. Diese beiden Zielsetzungen – Vorhandensein therapeutischer Wirkung und Fehlen unerwünschter Wirkungen – stellen uns vor zwei prinzipiell ganz verschiedene Aufgaben.

Die therapeutische Wirkung, an der wir primär interessiert sind, kann nach allen Richtungen hin genau analysiert werden; so können Wirkungsstärke, Wirkungsdauer, Zuverlässigkeit der Wirkung, Art des Zustandekommens der Wirkung untersucht werden. Die Wirkung lässt sich, soweit das wünschbar ist, charakterisieren.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn es darum geht, das Fehlen von unerwünschten Wirkungen nachzuweisen. Zwar lassen sich oft auf Grund der Erfahrung, z. B. der chemischen Struktur, gewisse Nebenwirkungen vermuten, und nach diesen kann gezielt gesucht werden. Daneben ist aber eine praktisch unbegrenzte Anzahl nicht voraussehbarer Wirkungen möglich. Diese mit Sicherheit alle auszuschliessen, ist – und das wurde schon in den vorhergehenden Referaten erwähnt – nicht möglich. Trotzdem muss der Versuch unternommen werden, möglichst «sichere» Medikamente zu entwickeln. Welche Bedingungen zu erfüllen als notwendig oder wünschbar erachtet wird, ist in den voranstehenden Referaten aufgezählt. Wieviel Beachtung diesen Nebenwirkungen heute gewidmet wird, ist jedem bekannt, der einmal die biologischen Daten eines neuen Medikaments vor der Einführung gesehen hat. Noch mehr wird er beeindruckt, wenn er sie vergleicht mit denen vor zehn oder gar noch mehr Jahren. Diese Zunahme spricht nicht nur für das grössere Gewicht, das den möglichen Nebenwirkungen gezollt wird, sondern sie spiegelt auch die Tatsache wider, dass mit dem berechtigten grösseren Sicherheitsbedürfnis der Versuch, die Unschädlichkeit bzw. das Fehlen einer schädlichen Wirkung zu beweisen, einen ausserordentlichen Aufwand erfordert, ohne dass dabei das gesteckte Ziel je ganz erreicht wer-

den kann. Letztlich verbleibt es immer ein Ermessensentscheid, ob die Gefahrlosigkeit als genügend erwiesen erachtet wird; sie restlos nachzuweisen, gelingt nie. Im folgenden sei kurz skizziert, mit welchen Mitteln wir in der pharmazeutischen Industrie versuchen, dem Ziel möglichst nahezukommen.

Jeder der pharmazeutischen Forschungsabteilungen der schweizerischen Industrie bearbeitet zahlreiche Forschungsthemen. Einige werden besonders eingehend verfolgt, aber die grosse Zahl von biologischen Wirkungen, die in diesen Laboratorien erfasst werden, ist nicht nur auf diese limitiert. Zeigt eine Substanz eine bestimmte biologische Wirkung, so wird sie den andern vorhandenen Prüfungsmöglichkeiten unterzogen, primär um sich über das Wirkungsspektrum eine Vorstellung machen zu können. Bei dieser breiten biologischen Prüfung zeigen sich oft schon Wirkungen, die nach ihrer Art oder auch durch die Pharmakondosis, bei der sie auftreten, sich von der interessierenden Hauptwirkung unterscheiden, d. h. bereits die erste orientierende Untersuchung lässt häufig Nebenwirkungen erkennen. Diese erweisen sich nur allzuoft als prohibitiv für ein therapeutisch verwendbares Pharmakon. Andererseits haben sogenannte Nebenwirkungen verschiedentlich zur Entwicklung neuer Medikamente geführt. Beispiele sind die Sulfonamide mit der anschliessenden Entwicklung der Diuretika und Antidiabetika, das Tuberkulostatikum Isoniazid und die MAO-Hemmer oder die Entwicklung der Antihistaminika zu den Neuroleptika und den Antidepressiva.

Die weitere Analyse der interessierenden Hauptwirkung erfolgt aus verschiedenen Gründen: Genauere Kenntnis erlaubt oft die Entwicklung besserer Produkte, wobei «besser» genauer zu definieren ist. Es kann beispielsweise eine Verstärkung der Wirkung erwünscht sein im Sinne der «efficacy», wie z. B. für nicht-morphinartige Analgetika, oder auch eine Beschränkung, wie z. B. bei einem blutdrucksenkenden Pharmakon. Oder es kann versucht werden, die Spezifität der Wirkung zu ändern. So mag für ein antibakteriell wirksames Chemotherapeutikum ein breites Wirkungsspektrum angezeigt sein, nicht aber z. B. für ein Psychopharmakon.

Zur genaueren Abklärung gehört die Untersuchung der Pharmakokinetik und des Metabolismus. Diese erfolgt mit Vorteil in einer frühen Phase, damit auf Grund der Resultate allenfalls geeignetere Derivate hergestellt werden können. Besondere Bedeutung kommt diesen Untersuchungen bei Pharmakon-Kombinationen zu.

Das kurz geschilderte Prozedere illustriert die Vielfältigkeit der Untersuchungen. Sie erstrecken sich thematisch und methodisch auf solch verschiedene Gebiete wie die der Pharmakologie, Biochemie und Morphologie. Je sorgfältiger und eingehender diese Untersuchungen durchgeführt werden, desto eher werden unerwünschte Nebenwirkungen «voraussehbar».

Diese Untersuchungen am Tier genügen natürlich nicht, um das Pharmakon als nebenwirkungsfrei zu deklarieren, und dies aus verschiedenen Gründen: Die Untersuchungen befassen sich meist mit der Pharmakonwirkung einer einzigen oder einiger weniger Verabreichungen. Häufig lässt die Versuchsanordnung die prolongierte Anwendung gar nicht zu. Ein zweiter

Grund liegt darin, dass Wirkungen am Tier natürlich nur mit Vorbehalt auf den Menschen übertragen werden können. Diesen Mängeln wird Rechnung getragen durch Untersuchungen an Tieren verschiedener Spezies. Während längerer Behandlungsdauer werden verschiedenerlei Parameter verfolgt, die unter anderm Aufschluss geben über Funktionszustand der Leber, Niere, der Hämatopoese. Nach Abschluss der Behandlungsperiode werden Organe und Gewebe histologisch untersucht. Mit Absicht werden für die chronische Behandlung auch Dosen gewählt, die toxische Wirkungen haben, in der Absicht, diejenigen Organe und Gewebe festzustellen, die für das betreffende Pharmakon am anfälligsten sind. Im günstigsten Falle – es soll nicht auf oft schwierige Fragen wie solche der Analytik, Stabilität, Galenik eingegangen werden – wird das Medikament – das den Wirkstoff in einer besonderen galenischen Form enthält – am Menschen geprüft. Die Prüfung beginnt verständlicherweise mit niedrigen Dosen und erstreckt sich in erster Linie auf die Verträglichkeit, und erst wenn diese es erlaubt, auf die eigentlich erwartete therapeutische Wirkung. Die einzelnen Schritte und die vielfältigen Schwierigkeiten, die sich bei einer solchen Prüfung ergeben, sollen nicht aufgezählt werden. Aber es ist augenscheinlich, dass der Nachweis einer antidepressiven Wirkung eine ganz andere Aufgabe bedeutet als der einer blutdrucksenkenden Wirkung.

Die ersten Untersuchungen am Menschen sollen auch Auskunft geben über das Schicksal des Pharmakons im Menschen. Metabolismus und Pharmakokinetik interessieren schon deshalb, weil dadurch diejenigen Tierspezies für die anschliessenden langdauernde chronischen Toxizitätsuntersuchungen ausgewählt werden können, die das Pharmakon gleich oder doch möglichst ähnlich handhaben wie der Mensch.

In vorangehenden Referaten wurde über Untersuchungen berichtet, die, über die üblichen Toxizitätsprüfungen hinaus, darauf angelegt sind, andere Nebenwirkungen, wie solche auf die Reproduktion, auszuschliessen. Die Problematik und die Fragwürdigkeit der Extrapolation auf den Menschen wurde eingehend dargelegt: Geben die Untersuchungen keine pathologischen Ergebnisse, so ist mit einer gewissen, wenn auch nicht genau angebbaren Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass beim Menschen keine diesbezüglichen toxischen Effekte zu erwarten sind. Zeigen sich aber unerwünschte, beispielsweise teratogene Wirkungen, so ist das Schicksal des Pharmakons besiegelt, obwohl bei weitem nicht die Gewissheit besteht, dass sich der Befund auf den Menschen übertragen lässt. Aber niemand wird sich finden, der die Verantwortung für die unbeschränkte Einführung eines solchen Medikamentes übernehmen würde.

Ein ganz wesentlicher Punkt der klinischen Prüfung ist die sorgfältige Überwachung der behandelten Patienten bezüglich allfälliger Nebenwirkungen. Meist stehen hierfür vom Hersteller speziell ausgearbeitete Fragebogen zur Verfügung, die sich jedoch wegen des Umfanges beim Arzt verständlicherweise nicht grosser Beliebtheit erfreuen. Diese besondere Aufmerksamkeit unerwünschten Nebenwirkungen gegenüber hört mit der Einführung

eines Medikaments nicht auf. Sie geht weiter, nur gestaltet sie sich schwieriger. Die Notwendigkeit weiterer Wachsamkeit ist klar. Seltene Stoffwechsellanomalien, Überempfindlichkeitsreaktionen, besondere pathologische Zustände können zu unerwarteten Wirkungen des Medikamentes führen, ebenso die gegenseitige Beeinflussung von Pharmakonwirkungen, worüber anschliessend berichtet wird. Obwohl die klinische Prüfung sich mit solchen Interferenzen befasst, wie beispielsweise das Verhalten des Pharmakons bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion, bei gleichzeitiger Verabreichung von Barbituraten, von Antikoagulantien, wird sie vor – und auch nach – einer Einführung nie alle erfassen können. Wenn nicht krasse, prohibitive Befunde vorliegen, ist es auch hier Ermessenssache, welche Untersuchungen als notwendig erachtet werden. In praxi verhält es sich ja so, dass praktisch bei allen Präparaten noch lange nach der Einführung dauernd neue Probleme an den Hersteller herangetragen werden, die der Abklärung bedürfen.

Die pharmazeutische Industrie ist den Ärzten schuldig, genügend solide Daten zur Verfügung zu stellen, damit sie sich selber über Haupt- und allfällige Nebenwirkungen informieren und somit abwägen können, ob der erwartete therapeutische Nutzen in vernünftiger Relation zu möglichen Nebenwirkungen steht. Die forschende pharmazeutische Industrie in der Schweiz ist sich der Verantwortung bezüglich Sicherheit ihrer Medikamente bewusst. Sie hat daher auch keine grossen Schwierigkeiten bei den Zulassungsbehörden in der Schweiz. Dass Rückfragen erfolgen oder zusätzliche Untersuchungen gewünscht werden, ist in Anbetracht der Sachlage – weil es eben vielfach Ermessensentscheide sind – nicht verwunderlich. Die einzelnen Probleme können sachlich besprochen werden. Leider gilt dies nicht für alle Länder, da uns in zunehmendem Mass als ausländischen Firmen oder aus sonstigen nicht sachbezogenen Gründen die Zulassung erschwert, verzögert oder gar verunmöglicht wird. Wir sind um die korrekten Beziehungen in unserem Land froh, weil eine Zulassung in der Schweiz für eine solche in verschiedenen Ländern wesentliche Erleichterungen bringen kann.

Es braucht wohl kaum erwähnt zu werden, dass der Einsatz und Aufwand der pharmazeutischen Forschung in unserem Land nur aufrechterhalten werden kann, wenn unsere Medikamente in grossen Gebieten des Auslandes verwendet werden. Den steigenden Sicherheitsstandard, den wir uns setzen, sowie die Erfordernisse all der verschiedenen Zulassungsbehörden zu erfüllen, beansprucht eine wirklich ausserordentliche Anstrengung. Ginge die Entwicklung im jetzigen Tempo weiter, so wäre bald in verschiedenen Staaten ein Punkt erreicht, an dem praktisch kein neues Medikament mehr eingeführt werden könnte. Dies liegt sicher nicht im Interesse der Allgemeinheit.

Zusammenfassung

Der Aufwand zur Entwicklung neuer Medikamente steigt bekanntlich dauernd. Immer mehr Anstrengungen werden unternommen, den Wirkungsmechanismus neu gefundener Pharmaka abzuklären. Gleichzeitig widmet

sich ein immer grösser werdender Teil der Forschung dem Erkennen möglicher unerwünschter oder gefährlicher Nebenwirkungen oder dem Versuch, diese auszuschliessen. Die forschende pharmazeutische Industrie in der Schweiz ist sich ihrer Verpflichtung bewusst – und handelt auch entsprechend –, nicht nur wirksame Pharmaka mit neuen Wirkungsarten zu entwickeln, sondern diese auch gleichzeitig bezüglich potentieller Nebenwirkungen möglichst weitgehend zu untersuchen.

Résumé

Il est de notoriété publique que les frais pour développer de nouveaux médicaments augmentent de plus en plus. Et l'on fait des efforts toujours plus grands, afin de comprendre le mécanisme d'action de nouveaux remèdes. En même temps une partie de plus en plus importante des recherches s'occupe à déterminer les réactions secondaires indésirables ou même dangereuses, et si possible à les supprimer. Les centres de recherche de l'industrie pharmaceutique suisse sont conscients de leurs obligations – et agissent en conséquence – de créer non seulement des remèdes efficaces avec des modalités d'action inédites, mais aussi d'en examiner en même temps et aussi complètement que possible toutes les réactions secondaires éventuelles.

Riassunto

L'impegno nello sviluppo di nuove sostanze medicinali è come si sa in continuo aumento. Sforzi sempre più grandi si fanno per chiarire i meccanismi d'azione dei farmaci di recente scoperta. Contemporaneamente una parte sempre più importante della ricerca scientifica si dedica alla messa in evidenza o alla esclusione delle azioni secondarie indesiderate o pericolose. L'industria farmaceutica svizzera dedita alla ricerca scientifica è cosciente – ed agisce in modo adeguato – dei suoi impegni di sviluppare non soltanto farmaci attivi con nuovi modi di azione, ma anche di esaminarli contemporaneamente in modo completo per quel che riguarda i loro effetti secondari potenziali.

Summary

As is well known, the development of new drugs is becoming more and more difficult. Increasing efforts are being made to determine more precisely the effects of newly discovered drugs and their mechanism of action. At the same time an ever greater part of research is being devoted to recognizing and attempting to exclude possible unwanted or dangerous side effects. The research-based pharmaceutical industry in Switzerland is fully aware of its responsibility and takes active steps not only to produce effective drugs with new modes of action but also to investigate as thoroughly as possible their potential side effects.

Adresse des Auteurs: Prof. Dr. A. Hürlimann, Abteilung für Medizinische Forschung, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel.