

## Essenseinladungen von der Industrie: Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung?

Viele Ärzte bezweifeln, dass die Annahme einer kostenfreien Einladung eines pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu einer Kongressreise oder einer Veranstaltung mit einem gemeinsamen Abendessen („free meal“) einen Einfluss auf ihr Verordnungsverhalten hat. Mit dieser irrigen Einschätzung räumt nun eine Studie der Universität Kalifornien auf (1). Colette de Jong et al. untersuchten das Verordnungsverhalten von knapp 280.000 US-amerikanischen Ärzten, die 2013 im sog. „Medicare D“-Programm registriert waren. Bei diesem Programm handelt es sich um eine Krankenversicherung für Bürger > 65 Jahre, Menschen mit Behinderung oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Der Programmteil D regelt den Zuschuss bzw. die Kostenübernahme von Arzneimitteln. Die zugehörige Datenbank erlaubt einen detaillierten Einblick in das individuelle Verordnungsverhalten aller Medicare-Ärzte bis auf die Ebene des verordneten Arzneimittel-Präparats.

In die Studie wurden Ärzte eingeschlossen, die innerhalb des Jahres 2013 > 20 Verordnungen innerhalb von vier Wirkstoffgruppen ausgestellt hatten: Statine, kardioselektive Betablocker, ACE-Hemmer (ACEH) bzw. AT-II-Rezeptor-Blocker (AT-II-RB) sowie Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI). Aus diesen vier Gruppen wurde je ein Zielmedikament ausgewählt, für das noch mindestens ein Jahr Patentschutz bestand und für das innerhalb der Wirkstoffgruppe eine gleichwertige generische und somit preisgünstigere Alternative verfügbar war: Crestor<sup>®</sup> (Rosuvastatin, Astra Zeneca), Bystolic<sup>®</sup> (Nebivolol, Forest Lab.), Benicar<sup>®</sup> (Olmesartan, Daiichi Sankyo) und Pristiq<sup>®</sup> (Desvenlafaxin, Pfizer). Aus der Medicare D-Datenbank wurde ermittelt, wie häufig die eingeschlossenen Ärzte eines der Zielmedikamente verordnet hatten und wie hoch jeweils der Anteil dieser an allen Verordnungen der Ärzte innerhalb der Wirkstoffgruppen war. Diese Verordnungszahlen wurden mit der Häufigkeit angenommener Einladungen zu einem Produkt-bezogenen „free meal“ von den pU der Zielmedikamente abgeglichen. Hierzu wurden personenbezogene Abfragen aus der US-amerikanischen „Open-Payment-Datei“ durchgeführt (2, vgl. 3). Grundlage dieser Abfrage ist der „Physician Payment Sunshine Act“, ein 2012 in den USA verabschiedetes Gesetz, das darauf abzielt, die Transparenz der finanziellen Beziehungen zwischen Ärzten, Lehrkrankenhäusern und pU zu verbessern (3). In dieser Datenbank lassen sich alle geldwerten Leistungen von pU an US-amerikanische Ärzte mit Namen und Summe nachvollziehen. Die Offenlegung ist in den USA verpflichtend, d.h. die Zahlungen können nicht wie hierzulande anonymisiert werden. Die Open Payment-Abfrage wurde wegen der Datenfülle nur für fünf Monate des Jahres 2013 durchgeführt (August-Dezember). Die Ärzte wurden in fünf Gruppen unterteilt: Ärzte, die in den fünf Monaten keine Einladung angenommen hatten (Referenz) und Ärzte mit 1, 2, 3 und  $\geq 4$  „free meals“. Ziel der Studie war es, einen Einfluss der „free meals“ auf die Verordnung der beworbenen Zielmedikamente zu

quantifizieren.

Innerhalb der vier Wirkstoffgruppen konnten je 120.000-130.000 Ärzte identifiziert werden, die im Jahre 2013 > 20 Verordnungen ausstellten. Von diesen nahmen in den Monaten August-Dezember durchschnittlich 6,1% mindestens einmal ein Produkt-bezogenes „free meal“ von einem pU der vier Zielmedikamente an (12% Rosuvastatin, 7% Olmesartan, 3% Nebivolol, 2% Desvenlafaxin). Zwei Drittel waren nur bei einem „free meal“, 10-15% waren besonders hungrig und nahmen in den fünf Monaten  $\geq$  3 Einladungen an. 95% der Zuwendungen entfielen auf ein Essen im Wert zwischen 12 und 18 US- $\$$ .

Es zeigte sich, dass Ärzte, die mindestens ein „free meal“ angenommen hatten, häufiger Verordnungen aus den vier ausgewählten Wirkstoffgruppen ausstellten bzw. mehr Patienten betreuten: Statine 742,2 vs. 470,1 Verordnungen/Jahr; Betablocker 410 vs. 299,8 Verordnungen/Jahr; ACEH/AT-II-RB 562,7 vs. 394,8 Verordnungen/Jahr; SSRI/SNRI 437,6 vs. 269,5 Verordnungen/Jahr. Bei den Zielmedikamenten ergab sich eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, d.h. je mehr Einladungen angenommen wurden, desto höher war der Anteil der Zielmedikamente innerhalb der Wirkstoffgruppen. So betrug der Rosuvastatin-Anteil in der Statin-Gruppe ohne „free meals“ 8,3%, bei einem „free meal“ knapp 12% und bei  $\geq$  4 Einladungen 15,2% (OR: 1,18; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,17-1,18). Noch ausgeprägter war die Beziehung zwischen der Zahl der „free meals“ und Verordnung des Zielmedikaments Olmesartan (1,4% vs. 6,3%; OR: 1,52; CI: 1,51-1,53) und besonders bei Nebivolol (3,1% vs. 16,7%; OR: 1,7; CI: 1,69-1,72). Auch bei Desvenlafaxin wirkten sich die Einladungen positiv auf die Verordnungshäufigkeit aus (0,5% vs. 2%; OR: 2,18; CI: 2,13-2,23), allerdings war die Assoziation hierbei nicht linear steigend.

Weitere Prädiktoren für eine vermehrte Verordnung der Zielmedikamente waren ein Facharztstudium im jeweiligen Indikationsbereich (Spezialisten häufiger als Allgemeinärzte), das Verschreibungsvolumen (je mehr Verordnungen, desto größer der Anteil der Zielmedikamente), die Berufserfahrung (je länger der Studienabschluss zurücklag, desto größer der Anteil der Zielmedikamente) und der Wert des „free meals“ (> 20 US- $\$$  waren mit höheren Verschreibungsraten assoziiert).

Diese Zahlen zeigen nur eine Assoziation, keine Kausalität. Trotzdem legen sie den Finger in eine Wunde. Vor dem Hintergrund dieser Zahlen lässt sich nur schwer bestreiten, dass die Annahme von Essenseinladungen von pU einen Einfluss auf das Ordnungsverhalten der Ärzte hat. Eine theoretische Überlegung unterstützt diese Aussage: Warum sollten stark gewinnorientierte Unternehmen wie die pharmazeutische Industrie solche Einladungen überhaupt aussprechen, wenn sie nicht dadurch einen bedeutenden „return of investment“ hätten? Anhand der Zahlen aus San Francisco lässt sich abschätzen, dass sich durch entsprechende „free meal“-Kampagnen die Ordnungszahlen für das beworbene Arzneimittel pro Arzt um den Faktor 2-5 steigern lässt.

In Österreich flossen nach Angaben der Pharmig im Jahre 2015 rund 100 Mio. € von pU an Ärzte und andere Fachkreisangehörige (z.B. Apotheker), Institutionen und Patientenorganisationen (10). Mit 54 Mio. € wurden sog. „Forschungsprojekte“ finanziert, wobei sich in diesem Posten auch die wissenschaftlich unbedeutenden Anwendungsbeobachtungen verbergen, die allein der Verbreitung

von Arzneimitteln dienen (seeding trials; vgl. 4). 27 Mio. € seien in das Sponsoring von Ärztefortbildungen samt Hotelaufenthalten geflossen und 20 Mio. € für Vorträge von Ärzten aufgewendet worden (5). Wie viele Ärzte in Österreich im Jahre 2015 ein „free meal“ angenommen haben, lässt sich nicht ermitteln, weil die Daten dezentral und in sehr unterschiedlichen Formaten auf den Webseiten von über 50 pU veröffentlicht werden. Zudem haben mehr als zwei Drittel der Ärzte einer Veröffentlichung ihrer Namen nicht zugestimmt. Daher ist eine Analyse wie in den USA nicht möglich. Wahrscheinlich ist es aber deutlich weniger als die Hälfte aller Ärzte, die eine Einladung angenommen haben.

In Deutschland haben Ende Juni 2016 54 pU erstmals die „geldwerten Leistungen“ an Ärzte, Angehörige der Fachkreise und Organisationen des Gesundheitswesens veröffentlicht – wie in Österreich dezentral auf den Webseiten der jeweiligen pU. Eine Gruppe engagierter, an dem Thema Transparenz im Gesundheitswesen interessierter, investigativer Journalisten hat nach aufwändigen Analysen diese Daten zusammengetragen und in Spiegel Online sowie CORRECT!V veröffentlicht. Insgesamt 71.000 von rund 365.000 registrierten Ärzten (20%) haben „geldwerte Leistungen“ in Höhe von 575 Mio. € erhalten (6, 7). In einer Datenbank von CORRECT!V können die 20.489 Mediziner, die „geldwerte Leistungen“ von pU erhielten, nach Namen, Ort und Postleitzahl gesucht werden (8). Anders als in Großbritannien, wo immerhin 70% der im Gesundheitswesen Tätigen einer Veröffentlichung der im Jahr 2015 erfolgten Geldzahlungen durch die „Association of the British Pharmaceutical Industry“ zugestimmt haben (9), waren in Deutschland nur 20.489 Mediziner (etwa 29%) bereit, die erhaltenen „geldwerten Leistungen“ transparent zu machen (8). Die Auswertungen aus Großbritannien zeigen darüber hinaus, dass die 30% der im Gesundheitswesen Beschäftigten, die der Veröffentlichung nicht zustimmten, insgesamt 52% der Geldzahlungen (57,7 Mio. £) erhielten (9).

Die Ärzteschaft nun generell als korrupt zu bezeichnen, ist daher ebenso falsch, wie die Einschätzung, dass die Annahme von Einladungen der pU oder der Hersteller von Medizinprodukten keinen Einfluss auf das eigene Ordnungsverhalten hat. Die Konsequenz kann nach unserer Einschätzung nur sein, derartige Angebote auszuschlagen. Ärzte sind in allererster Linie ihren Patienten und auch der sozialen Gerechtigkeit verpflichtet und nicht den Herstellern von Arzneimitteln und Medizinprodukten. In dieser Hinsicht sollten Ärzte auch Vorbild für viele andere Berufe sein, in denen das Problem der Interessenkonflikte nicht weniger evident ist.

Ärztefortbildung im Allgemeinen und Informationen zu Arzneimitteln im Speziellen müssen frei sein von Interessenkonflikten. Das ist seit 50 Jahren unser Credo im ARZNEIMITTELBRIEF und in vielen anderen unabhängigen Drug Bulletins.

## Literatur

1. DeJong, C., et al.: Ann. Intern. Med. 2016. [Link zur Quelle](#)
2. <https://openpaymentsdata.cms.gov/> [Link zur Quelle](#)
3. AMB 2016, **50**, 17 [Link zur Quelle](#) . AMB 2014, **48**, 88DB01 [Link zur Quelle](#) . AMB 2012, **46**, 16b. [Link zur Quelle](#)
4. AMB 2016, **50**, 17 [Link zur Quelle](#) .AMB 2009, **43**, 30. [Link zur Quelle](#)
5. <http://oe1.orf.at/artikel/443174> [Link zur Quelle](#)

6. <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/pharma-industrie-an-diese-aerzte-zahlten-pharmafirmen-geld-a-1102854.html> [Link zur Quelle](#)
7. <http://us12.campaign-archive2.com> ... [Link zur Quelle](#)
8. <https://correctiv.org/euros> [Link zur Quelle](#)
9. Hawkes, N.: BMJ 2016, **354**, i3679. [Link zur Quelle](#)
10. <http://www.nachrichten.at/nachrichten/wirtschaft/100-Millionen-der-Pharmaindustrie-fuer-Aerzte;art15,2269023> [Link zur Quelle](#)