
Literaturrecherche zur Versorgungssicherheit von Arzneimitteln in der Schweiz

Bericht zuhanden des
Bundesamts für Gesundheit

Yvan Rielle, David Kaufmann

Bern, November 2013

Management Summary

Im Auftrag des Bundesamts für Gesundheit hat polsan in Zusammenarbeit mit dem Kompetenzzentrum für Public Management der Universität Bern eine Literaturreview erstellt, die den aktuellen Stand der Forschung für verschiedene Aspekte der Versorgungssicherheit mit Arzneimitteln zusammenfasst. Im Vordergrund stand die Frage nach den Ursachen von Versorgungsengpässen und -lücken bei Medikamenten. Die untersuchungsleitende Hauptfrage lautete:

- Welche Evidenz findet sich in der Literatur zu den Ursachen für Versorgungslücken und -engpässe bei Arzneimitteln in der Schweiz, in der EU und in den USA?

Ferner sollten anhand dieser Literatur drei weitere Fragen beantwortet werden:

- Welche länderspezifischen Auswirkungen und Reaktionen finden sich in dieser Literatur für die EU und die USA?
- Welche länderspezifischen Handlungskonzepte finden sich in dieser Literatur für die EU und die USA?
- Wie beurteilt diese Literatur die Entwicklung und das Ausmass von Versorgungsengpässen in der Schweiz, in der EU und in den USA?

Die Literatursuche und -auswahl orientierte sich an der Hauptfrage nach den Ursachen für Versorgungsschwierigkeiten. Die vorliegende Arbeit gibt also primär Aufschluss über den Stand der wissenschaftlichen Forschung zu den Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten und behandelt die Fragen nach Auswirkungen, Handlungskonzepten und Problementwicklung als Nebenfragen.

Forschungsstand. Die Forschung über Versorgungsschwierigkeiten bei Arzneimitteln ist insgesamt jung und ihr Umfang mit knapp über 60 Beiträgen, darunter auch nicht wissenschaftliche, überschaubar. Augenfällig ist zudem, dass sie kaum evidenzbasiert ist, so dass ihre Aussagekraft hinsichtlich der Untersuchungsfragen beschränkt ist. Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge werden in vielen Beiträgen zwar postuliert, aber nicht anhand von empirischen Daten und mit wissenschaftlichen Methoden überprüft. Über die Entwicklung und das Ausmass von Versorgungsschwierigkeiten, über ihre Ursachen und die Auswirkungen liegt folglich wenig gesichertes Wissen vor. Die meisten der für die vorliegende Studie ausgewerteten Beiträge sind zwar in wissenschaftlichen Zeitschriften erschienen, häufig handelt es sich dabei allerdings um Editorials, Kommentare oder Einladungsartikel mit eher journalistischem, narrativem Charakter. Charakteristisch für den Forschungsstand ist ferner, dass er sich fast ausschliesslich mit der Situation in den USA befasst. Beiträge oder gar evidenzbasierte wissenschaftliche Studien zum Ausmass und zu den Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten in der Schweiz oder in der EU finden sich keine. Die angestrebten länderspezifischen Differenzierungen waren auf dieser Grundlage nicht realisierbar.

Entwicklung und Ausmass. Der dürftige Forschungsstand hat in erster Linie damit zu tun, dass kaum verlässliche Daten über das Ausmass von Versorgungsschwierigkeiten mit Arzneimitteln vorhanden sind. Damit fehlt schon die wichtige empirische Grundlage. Für die USA sammeln zwar zwei verschiedene Stellen Daten zum Auftreten von „drug shortages“, allerdings ist deren Validität nicht frei von Zweifeln. Für die Schweiz oder die EU fehlen Daten zur Prävalenz von Versorgungsengpässen und -lücken ganz. Anders gesagt: Gesichertes Wissen allein über die Entwicklung und das Ausmass des postulierten Versorgungsproblems fehlt für die Schweiz und für die EU komplett, in den USA ist es nicht lückenlos. Empirisch fundierte Forschung zu den aufgeworfenen Untersuchungsfragen ist daher kaum möglich. Dennoch gibt sich die Literatur zur Entwicklung und zum Ausmasses von Versorgungsschwierigkeiten einig und stellt fest: 1. Nur ein kleiner Teil der auf dem Markt verfügbaren Arzneimittel ist von Engpässen betroffen. 2. Solche Eng-

pässe werden unbestritten als Problem geschildert. 3. Das Phänomen ist nicht neu, hat sich in den letzten Jahren aber zusehends verschärft. Diese Entwicklung wird vor allem für die USA konstatiert, scheint aber, gestützt auf die entsprechenden Beiträge, zunehmend auch für Europa und in der Schweiz bedeutsam zu werden.

Ursachen. In der Literatur wird eine Vielzahl von möglichen Ursachen beschrieben. Dabei fällt auf, dass sich diese in allen Artikeln, mit teilweise anderem Blickwinkel geschildert, sehr ähnlich sind. Die Ursachen hinter Medikamentenengpässen werden von vielen Autoren zudem als sehr komplex und interdependent beurteilt, was isolierte Betrachtungsweisen schwierig mache. Mit Abstand am häufigsten genannt und für besonders bedeutsam erachtet werden ökonomische Faktoren. Sie machen den Grossteil der Argumente aus und finden sich in allen Beiträgen. Globalisierung und Marktkonzentration, die Rationalisierung sowohl von Produktions- und Lagerungsprozessen und zu geringe Gewinnaussichten für Hersteller werden als wichtige Gründe für Engpässe bezeichnet. Dazu kommen Produktionsschwierigkeiten, die in den meisten Fällen auf Qualitätsprobleme zurückgeführt werden können. Auch auf plötzliche Nachfrageschwankungen und die Bedeutung von Distributionskanälen wird mitunter verwiesen. Grosse Bedeutung wird auch dem Einfluss der Regulierungsbehörden zugeschrieben. Verwiesen wird dabei oft auf die „Medicare reimbursement policy“, die im US-amerikanischen Generikabereich dazu geführt haben soll, dass Medikamente aufgrund fehlender Gewinnaussichten entweder zurückgezogen und in kleineren Mengen produziert werden. Einzelne Autoren weisen auf zu anforderungsreiche und zu lange dauernde Zulassungsverfahren sowohl für Arzneimittel als auch für Produktionsanlagen hin. Damit erheben sie die Ausgestaltung staatlicher Regulierungsvorgaben zu einem möglichen Treiber hinter Medikamentenengpässen. Eindeutig technologisch begründete Ursachen finden sich in der Literatur hingegen keine, sieht man von Autoren ab, die die besondere Komplexität für die Herstellung von „sterile injectable drugs“ als Grund dafür anführen, dass nur wenige Firmen in diesen Markt eintreten und diesen anfälliger machen für Engpässe bzw. produktionsbedingte Ausfälle. Als einzige ökologische Ursache (selten) genannt werden Naturkatastrophen.

Auswirkungen und Reaktionen. Die zu den Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten bei Arzneimitteln vorliegenden Beiträge liefern zahlreiche Hinweise zu den vielfältigen Auswirkungen. Allerdings beschränken sie sich weitestgehend auf Erkenntnisse für die USA. Mit teilweise unterschiedlichem Fokus betonen sie alle (1) die verminderte Behandlungsqualität und das erhöhte Risiko für die Patienten, (2) die höheren Kosten für Medikamente sowie (3) den Zusatzaufwand für deren Beschaffung und das Management der Engpässe bzw. deren negativen Auswirkungen auf weitere Bereiche wie (4) die klinische Forschung oder (5) die Gefahr, dass sich durch inadäquate Behandlung mit Antibiotika bzw. das Ausweichen auf alternative Breitbandantibiotika entsprechende Resistenzen bilden. Zur Schweiz oder zur Situation in Europa finden sich keine separaten Hinweise. Gesicherte empirische Erkenntnisse zu den Folgen von und Reaktionen auf Heilmittelengpässe spezifisch in der Schweiz oder in der EU liegen deshalb nicht vor. Einige Hinweise legen aber nahe, dass die Auswirkungen sich hier nicht grundsätzlich von jenen in den USA unterscheiden dürften.

Handlungskonzepte. Insgesamt bilden die in den Beiträgen diskutierten Handlungskonzepte einen breiten Fächer möglicher Massnahmen ab, von der Früherkennung und Verhütung von Heilmittelengpässen bis hin zur Krisenbewältigung in der Praxis. Allerdings handelt es sich dabei in der Regel um Handlungsempfehlungen und weniger um gesicherte Erkenntnisse über die Wirkungsweise einzelner Massnahmen. Angesichts der Bedeutung, die die Literatur insgesamt diesem Punkt widmet, scheint der logisch erste Schritt im Auf- und Ausbau eines möglichst umfassenden Monitorings zur Versorgungssituation zu liegen, also in einer Verbesserung des Informationsstandes als notwendige Grundlage jeder weiteren Aktivität. Entsprechend den zahlreichen möglichen Gründen, die zu Medikamentenengpässen führen können, fallen auch die vorgebrachten Handlungskonzepte vielfältig aus. Sie setzen auf der politisch-regulativen und der ökonomischen Ebene an, wobei die einen Autoren den Ausbau staatlicher Regulierungsmöglichkeiten postulieren, während andere gerade deren Abbau für vielsprechend halten. Zahlreiche Beiträge wenden sich zudem mit Managementempfehlungen an das in der Praxis direkt von Engpässen betroffene Gesundheitspersonal.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung: Auftrag und Abgrenzung.....	6
2.	Vorgehen: Recherche und Analyse.....	8
3.	Kritische Einschätzung des Forschungsstands.....	9
4.	Entwicklung und Ausmass des Problems	11
5.	Empirische Evidenz bezüglich Ursachen	15
5.1	Datenlage für die Schweiz und Europa	15
5.2	Datenlage für die USA	16
5.3	Ursachen von Engpässen im Überblick.....	16
5.4	Ökonomische Faktoren.....	19
5.5	Gesellschaftliche, technologisch und ökologische Ursachen.....	23
6.	Auswirkungen und Reaktionen.....	25
6.1	Überblick	25
6.2	Auswirkungen auf Behandlung und Patienten.....	26
6.3	Auswirkungen auf Preise und Kosten.....	26
6.4	Weitere Auswirkungen	27
7.	Handlungskonzepte.....	29
7.1	Regulierungs- und staatliche Ebene.....	30
7.2	Ökonomische Ebene.....	29
7.3	Praktische Ebene.....	32
8.	Schlussbetrachtungen	34
	Anhang.....	36

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Hospital Association
ANDA	Abbreviated New Drug Application
API	active pharmaceutical ingredients
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BWH	Brigham and Women's Hospital
DSP	Drug Shortage Program
EAHP	European Association of Hospital Pharmacists
EMA	European Medicinal Agency
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
GIRP	Groupement International de la Repartition Pharmaceutique
GMP	Good Manufacturing Practice
GSASA	Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker
ISMP	Institut for Safe Medication Practices
USA	United States of America
UUHC	University of Utah Health Care

1. Einleitung: Auftrag und Abgrenzung

Im Ausland sind Lücken und Engpässe bei der Versorgung mit Medikamenten schon länger ein vielbeachtetes Thema. Allen voran in den USA hat sich die Situation in den vergangenen Jahren mitunter derart zugespitzt, dass sich 2011 Präsident Barack Obama in die Diskussion einschaltete und Massnahmen erliess, die es der zuständigen Behörde, der „Food and Drug Administration“ (FDA), erlauben sollten, im Rahmen des „Drug Shortage Program“ verstärkt gegen Medikamentenengpässe tätig zu werden. „This is a problem“, liess sich Obama zitieren, „we can't wait to fix. That's why today, I am directing my administration to take steps to protect consumers from drug shortages, and I'm committed to working with Congress and industry to keep tackling this problem going forward.“¹

In der Schweiz stiessen Medikamentenengpässe – ausser in Fachkreisen – bis vor kurzem kaum auf ein breiteres öffentliches Interesse. Versorgungsschwierigkeiten bei Arzneimitteln, insbesondere im Bereich der Onkologie, aber auch bei Grippeimpfstoffen und Generika, führten 2012 allerdings dazu, dass das Thema gesteigerte mediale Beachtung fand und auch in den Fokus der Politik rückte. In der Folge hat das eidgenössische Parlament mit seiner Zustimmung zum Postulat „Sicherheit in der Medikamentenversorgung“ im Herbst 2012 den Bundesrat beauftragt, Bericht zu erstatten über verschiedene Aspekte der Versorgungssicherheit im Arzneimittelbereich.² Dabei soll unter anderem eine Analyse Aufschluss über die Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten liefern. Die Postulantin selber weist diesbezüglich auf „fehlende Vorräte, Produktions- und Lieferunterbrüche oder ungenügende Substitution“ hin. In der Berichterstattung der Medien werden ferner der weltweite Preisdruck, die gestiegene Nachfrage, beschränkte Produktionskapazitäten, die Verknappung der Lagerbestände oder die Konzentration der Wirkstoffproduktion an wenigen Standorten als Ursachen aufgeführt.³

Vor diesem Hintergrund hat das Bundesamt für Gesundheit polsan damit beauftragt, auf der Grundlage der bestehenden Literatur zu untersuchen, ob und welche Evidenzen sich in der wissenschaftlichen Literatur für die verschiedenen Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten finden lassen, wobei sich die Literaturrecherche auf Literatur zur Situation in der Schweiz, in der EU und in den USA beschränken sollte. Die wissenschaftliche Evidenz sollte namentlich aufgearbeitet werden zu (A) den Ursachen von Versorgungslücken und -engpässen von Arzneimitteln in der Schweiz, der EU und den USA, sowie zu (B) den länderspezifischen Auswirkungen und Reaktionen auf diese Lücken und Engpässe und (C) den allfälligen länderspezifischen Handlungskonzepten zur Bekämpfung von Versorgungsschwierigkeiten.

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Literaturreview richtet sich auf die Frage nach der wissenschaftlichen Evidenz zu den möglichen Ursachen, also auf den Aspekt A. Die Aspekte B (Auswirkungen und Reaktionen) sowie C (Handlungskonzepte) werden nur insofern berücksichtigt, als sie in der Literatur über die Ursachen (also zu Aspekt A) ebenfalls abgehandelt werden. Beantwortet werden sollten mit der Literaturreview demnach folgende Forschungsfragen:

- (A) Hauptfrage: Welche Evidenz findet sich in der Literatur zu den Ursachen für Versorgungslücken und -engpässe bei Arzneimitteln in der Schweiz, in der EU und in den USA?
- (B) Nebenfrage 1: Welche länderspezifischen Auswirkungen und Reaktionen finden sich in dieser Literatur für die EU und die USA?
- (C) Nebenfrage 2: Welche länderspezifischen Handlungskonzepte finden sich in dieser Literatur für die EU und die USA?

¹ „We Can't Wait: Obama Administration Takes Action to Reduce Prescription Drug Shortages, Fight Price Gouging“, Medienmitteilung des Weissen Hauses vom 31. Oktober 2011, <http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2011/10/31/we-can-t-wait-obama-administration-takes-action-reduce-prescription-drug> (21.10.2013).

² Postulat (12.3426; Sicherheit in der Medikamentenversorgung) von Bea Heim (SP-Nationalrätin).

³ Vgl. stellvertretend für andere: SRF vom 14.11.2012, Tagesanzeiger vom 25.5.2012.

Im Hinblick auf die weiteren Arbeiten des Bundesamts für Gesundheit soll bei den in der Literatur vorgefundenen Belegen für die Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten überdies unterschieden werden, ob sie gesellschaftlichen, ökonomischen, technologischen und ökologischen Ursprungs sind. Diese Unterscheidung soll es ermöglichen, die Erkenntnisse der Literaturreview später in das so genannte St. Galler Management-Modell einzubauen, das entsprechend vier Umweltsphären unterscheidet: Wirtschaft, Technologie, Umwelt und Gesellschaft.⁴

Damit die Aussagekraft dieser Literaturrecherche richtig eingeordnet werden kann, ist explizit darauf hinzuweisen, was sie *nicht* leistet. So umfasst der Auftrag keine globale Perspektive, sondern beschränkt sich aus Gründen der Vergleichbarkeit bewusst auf Literatur zur Schweiz, zur EU und zu den USA. Aussagen zu Versorgungsschwierigkeiten in wirtschaftlich weniger entwickelten Ländern und / oder solchen mit militärischen Konflikten, nicht-demokratischen Strukturen oder anderen Wirtschaftssystemen sind insofern weniger relevant, als sie sich nicht oder nur sehr begrenzt auf die Situation der Medikamentenversorgung in der Schweiz übertragen lassen. Zudem orientierte sich die Literatursuche und -auswahl an der Hauptfrage nach den *Ursachen* für Versorgungsschwierigkeiten. Die vorliegende Literaturübersicht beinhaltet also insbesondere:

1. keine Untersuchung über die empirische Evidenz des Problems an sich. Wir können aufgrund der vorgefundenen Literatur keine wissenschaftlich fundierte Aussage darüber machen, wie sehr sich das Problem entwickelt hat, „wie gross“ es heute ist oder ob und wie stark es allenfalls sogar medial und politisch überzeichnet wird.
2. keine spezifische Untersuchung der Auswirkungen und Reaktionen. Wir können aufgrund der vorgefundenen Literatur auch keine wissenschaftlich fundierte Aussage über die Auswirkungen und Reaktionen in den einzelnen Ländern machen.
3. keine spezifische Untersuchung der Handlungskonzepte. Wir können aufgrund der vorgefundenen Literatur schliesslich auch keine wissenschaftlich fundierte Aussage über die länderspezifischen Handlungskonzepte machen.
4. keine spezifische Untersuchung der länderspezifischen Versorgungssysteme. Die Literaturrecherche bezieht länderspezifische Unterschiede der Versorgungssysteme nicht mit ein. International vergleichende Studien, die die Versorgungsschwierigkeiten in unterschiedlichen Ländern miteinander vergleichen und dabei politische, wirtschaftliche, soziale oder strukturelle Rahmenbedingungen mit einbeziehen und diese mit allfälligen Versorgungsschwierigkeiten in Zusammenhang bringen, finden sich heute keine.

Die Fragen der Problementwicklung sowie der länderspezifischen Auswirkungen und der länderspezifischen Handlungskonzepte wurden lediglich im Sinne von Zusatzfragen behandelt. Das bedeutet, dass nicht explizit nach Literatur für diese Zusatzfragen gesucht wurde, sondern die zu den Ursachen vorgefundene Literatur dahingehend analysiert wurde, ob und welche Aussagen sich darin zu den Zusatzfragen finden. Die vorliegende Arbeit gibt also primär Aufschluss über den Stand der wissenschaftlichen Forschung zu den Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten und behandelt sekundär einzelne Nebenfragen.

⁴ Rüegg-Stürm, Johannes (2004): *Das neue St. Galler Management-Modell. Grundkategorien einer integrierten Managementlehre: Der HSG-Ansatz*. 2. Auflage. Bern / Stuttgart / Wien: Haupt.

2. Vorgehen: Recherche und Analyse

Die Recherchen sollten sich gemäss Auftrag an der relevanten nationalen und internationalen deutsch-, englisch- und französischsprachigen Literatur aus den Bereichen Medizin (insbesondere Versorgungsforschung), Pharmazie, Ökonomie und Sozialwissenschaften (insbesondere Politikwissenschaft) orientieren und konzentrierten sich entsprechend auf die einschlägigen Datenbanken für Zeitschriftenartikel (peer reviewed journals), Monographien und Sammelbände aus den genannten Forschungsbereichen. Darüber hinaus wurden, weil die wissenschaftliche Literatur in diesem enger verstandenen Sinne nicht sehr umfangreich ausfällt, weitere Beiträge einbezogen, etwa Berichte von Behörden oder Fachgesellschaften, aber auch Publikationen von Verbänden.

Systematisch und gezielt gesucht wurde nach wissenschaftlicher Literatur zu den Gründen für Versorgungsschwierigkeiten, also zur eigentlichen Hauptfrage. Nicht spezifisch recherchiert wurde wie bereits erwähnt Literatur zu den beiden Nebenfragen sowie zur Frage, wie sich das mutmassliche Problem von Versorgungsschwierigkeiten in den vergangenen Jahren entwickelt haben könnte. Diese Fragen werden, wo vorhanden, lediglich anhand der Literatur abgehandelt, die zur Hauptfrage vorliegt (vgl. oben). Das Vorgehen folgte grundsätzlich den für eine Literaturreview geforderten wissenschaftlichen Kriterien und Methoden, wobei im Mittelpunkt die Suche nach in anerkannten Fachzeitschriften der Medizin, Pharmazie, Ökonomie und Sozialwissenschaften publizierten Artikeln stand. Gewählt haben wir ein Vorgehen in zwei Schritten: Die Primärsuche erfolgte in bibliographischen Datenbanken⁵ aus den genannten Fachbereichen und nach definierten Stichworten⁶. Im Rahmen der Sekundärsuche haben wir – nach einer Art Schnellballprinzip – in jedem Artikel die zitierte Literatur nach Hinweisen auf weitere Literatur abge sucht. Damit sollte sichergestellt werden, dass die relevante Literatur möglichst vollständig erfasst wird, und zwar auch jene, die allenfalls nicht über Datenbanken verfügbar ist. Ergänzend zu erwähnen ist, dass bei den Datenbankrecherchen keine Einschränkung bezüglich des Publikationsjahrganges vorgenommen wurde. Damit sollten auch ältere wissenschaftliche Beiträge, sofern vorhanden, erfasst werden.

Die Literaturliste umfasst schliesslich 63 Artikel, die wir als Grundlage für die weiterführenden Analysen verwendet haben.⁷ Analysiert wurden die Beiträge in erster Linie hinsichtlich ihrer Aussagekraft zu den Haupt- und Nebenfragen: Welche Ursachen für Heilmittelengpässe werden im Artikel identifiziert und welche empirische Evidenz liegt den Erkenntnissen zugrunde? Und was sagen sie aus zu den Reaktionen und Auswirkungen sowie zu den Handlungskonzepten und zur Problementwicklung in den vergangenen Jahren? Entsprechende Textstellen wurden systematisch gesammelt und dokumentiert. Zudem haben wir die Artikel in Bezug auf die wissenschaftliche Güte bewertet. Dafür haben wir bewertet, a) ob nach Kausalzusammenhängen, also nach Ursache und Wirkung, gesucht wird und nach welcher Methode dies geschieht, b) ob es sich um eine begutachtete Publikation handelt oder zumindest um eine Publikation in einem so genannten „peer reviewed journal“, und c) welchen institutionellen Hintergrund die Autorinnen und Autoren haben. Diese Bewertung ist insbesondere für die Antwort auf die Frage wichtig, wie fundiert und empirisch überprüft die postulierten Ursachen und angeführten Argumente sind. Nur so lässt sich am Ende beurteilen, wie gut insgesamt die wissenschaftliche Evidenz für die vom BAG gestellten Fragen ist. Schliesslich haben wir sämtliche vorgefundenen Argumente und Ursachen danach bewertet, ob sie ökonomischen, gesellschaftlichen, technologischen oder ökologischen Ursprungs sind.

⁵ Folgende Datenbanken und Metasuchsysteme standen im Vordergrund: Scholar Google, Jstore, Chocrane Library, Medline, Science Direct, Embase, Cinahl, MEDPILOT, ViFaPharm, Swissbib.

⁶ Englisch: „drug shortage“, „medication shortage“, „medicine shortage“, „pharmaceutical shortage“; französisch: „pénuries de médicaments“; deutsch: „Arzneimittelengpass“ und „-knappheit“, „Versorgung“ und „Medikamente“; alle alleine sowie in Kombination mit jeweils weiteren Begriffen der entsprechenden Sprache.

⁷ Für eine Einschätzung dieser Liste und des Forschungsstandes vgl. nachfolgend Kapitel 3 „Kritische Einschätzung zum Forschungsstand“.

3. Kritische Einschätzung des Forschungsstands

Die Recherchen im Zusammenhang mit der vorliegenden Literaturreview zeigen zunächst und vor allem eines: Allein der Forschungsstand zum Auftreten von Versorgungsengpässen⁸ bei Arzneimitteln ist schmal. Und erst recht überschaubar ist die Literatur, die sich mit den Ursachen ebensolcher Engpässe befasst. Insgesamt 63 Beiträge umfasst zwar die Auswahl am Ende, wobei nicht nur Artikel aus wissenschaftlichen Zeitschriften berücksichtigt wurden, sondern teilweise – wenn auch in geringerer Zahl – andere Dokumente, sofern diese einen Beitrag zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragen zu leisten im Stande waren. Dazu gehört zum Beispiel der Beitrag von Plagge, Desax und Egger (2012) im *pharmajournal*, dem Verbandsorgan von *pharmasuisse*. Selbstverständlich haben wir dies entsprechend gekennzeichnet. Die meisten Beiträge, die in wissenschaftlichen Zeitschriften erschienen sind, können aber nicht im engeren Sinn als wissenschaftlich bezeichnet werden, weil sie den entsprechenden Anforderungen bezüglich Vorgehen und Methode kaum genügen dürften. Auch wenn sie in mitunter begutachteten Zeitschriften erschienen sind, sind viele der Beiträge selber nicht „peer reviewed“. Vielmehr handelt es sich dabei in beträchtlicher Zahl um Kommentare, Editorials, Diskussionsbeiträge, Perspektivenartikel oder eine Präsentation von Guidelines – allesamt zwar mit mehr oder weniger ausführlichen Darlegungen über das Ausmass, die Ursachen und die Auswirkungen von Medikamentenengpässen, aber ohne dabei mit wissenschaftlichen Methoden vorzugehen oder vertieft empirisch zu arbeiten. Viele der Beiträge haben deshalb, auch wenn sie fundiert und plausibel argumentieren, oft eher journalistischen und kommentierenden Charakter. Diese Feststellungen bezüglich Umfang und Qualität der Forschung decken sich im Übrigen mit jenen, die die FDA (2011: 11) in ihrem umfassenden Bericht zur Arzneimittelknappheit in den USA bezüglich des Forschungsstandes macht. Die FDA betont darin zwar, dass die Zahl der wissenschaftlichen Beiträge in den vergangenen Jahren zugenommen habe, dennoch nimmt sie sich vergleichsweise überschaubar aus: „A search of PubMed on [...] using the search terms ‚drug shortage(s)‘ and ‚medication shortage(s)‘, revealed a clear increase in the number of articles over time, mostly in the form of commentaries.“ Ganze 17 Artikel zählte die FDA 2011, wobei „three of the more prominent articles on drug shortages are an article describing ASHP guidelines for managing drug shortages and two articles by DSP, one describing FDA’s general approach to drug shortages and another focused on the recent propofol shortage.“

Das Hauptproblem der meisten dieser Beiträge ist, dass sie kaum empirische Evidenz bezüglich der Ursachen oder den Auswirkungen von Arzneimittelengpässen liefern. Das liegt in erster Linie daran, dass verlässliche Daten, die Auskunft geben über die Prävalenz von Versorgungslücken, schlicht nicht vorliegen. Für Europa oder die Schweiz fehlen entsprechende Daten gänzlich, die die Entwicklung und das Ausmass von Versorgungsschwierigkeiten beziffern, wie z.B. Huys und Simoens (2013) bemängeln. Für die USA werden zwar von zwei verschiedenen Seiten, der FDA und der American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), entsprechende Daten erhoben, allerdings sind beide Datensätze mit Reliabilitätsmängeln behaftet und lückenhaft bezüglich ihrer Aussagekraft zu den Ursachen (vgl. Ausführungen hinten im Bericht). Fehlen aber entsprechende Datengrundlagen oder sind diese nicht über alle wissenschaftlichen Zweifel erhoben, fällt ein Nachweis von empirischen Evidenzen schwer. Breitenbacher und Fischer (2013) bemerken dazu, dass das Ausmass und die Ursachen von Versorgungsproblemen letztlich nur geschätzt bzw. vermutet werden könnten.

Wichtig für eine adäquate Einschätzung von Forschungsstand und empirischer Evidenz scheint uns zudem der Hinweis, dass ein Grossteil der viel zitierten und damit führenden Autoren in diesem Feld wahrscheinlich entweder der FDA oder der ASHP nahestehen. Sie weisen folglich mehr oder weniger enge Verbindungen auf zur in den USA massgebenden Regulierungsbehörde oder aber zu einer Fachgesellschaft, die sich ausdrücklich auch als Interessenvertreterin von Pharmazeuten und Apothekern sieht. Charakteristisch für den Stand der Forschung sind ferner drei weitere Merkmale. Erstens der fast ausschliessliche Fokus auf die USA: Beiträge über die Schweiz oder über Europa, die in

⁸ Nachfolgend werden häufig die Begriffe „Versorgungsengpässe“ oder „Versorgungsschwierigkeiten“ verwendet. Sie bezeichnen ausdrücklich nicht nur Lieferverzögerungen oder mengenmässige Engpässe, sondern auch Versorgungslücken. Damit decken sie am ehesten den stehenden englischen Begriff „drug shortage“ ab. Eine Unterscheidung zwischen Lücken, Engpässen oder Verzögerungen wird in der Literatur kaum gemacht.

wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert worden wären, haben wir trotz fundierter Recherche keine gefunden – was angesichts der Feststellung, dass hier Daten fehlen, aber nicht erstaunt. Eine Literaturreview kann beim jetzigen Stand der Forschung folglich keine Aussagen machen über die empirische Evidenz von Ursachen, die spezifisch auf die Schweiz oder die EU zutreffen würden. Damit ist auch klar, dass gestützt auf die vorliegende Literatur länderspezifische Analysen und Vergleiche, wie sie wünschenswert wären, gar nicht möglich sind. Zweitens ist bemerkenswert, dass die Zahl der Autoren, die zum Thema publizieren, überschaubar ist. Viele insbesondere neuere Artikel zitieren sich immer wieder gegenseitig und verweisen aufeinander. Hinweise darauf, dass es daneben andere Verfasser von Studien zum Thema gäbe, haben wir keine gefunden und müssen folglich davon ausgehen, dass sich tatsächlich nur wenige, zudem nicht selten akteursnahe Autoren mit dem Thema Versorgungsengpässe befassen. Drittens lässt sich schliesslich feststellen, dass sich im Forschungsfeld keine eigentlichen wissenschaftlichen Debatten – mit sich widersprechenden Theorien und Beweisführungen gerade bezüglich der Ursachen – finden lassen. Vielmehr wiederholen die meisten Autoren, in Variationen und mit jeweils unterschiedlichen Gewichtungen zwar, die von anderen bereits vorgebrachten Gründe für Arzneimittelengpässe. Dabei zeigt sich, dass vor allem die entsprechenden Ausführungen in Artikeln der ASHP und der FDA die anderen Beiträge stark prägen. Kritisch zugespitzt könnte man vor diesem Hintergrund sogar zum Schluss kommen, dass dieses Forschungsfeld mitunter Charakterzüge eines selbstreferenziellen Systems aufweist, eines Systems also, das sich vorwiegend auf sich selbst bezieht.

Ein Grund hierfür könnte darin liegen, dass nicht nur keine anderen als die FDA- und ASHP-Daten vorliegen, sondern dass es überdies schwierig ist, an verlässliche Daten gerade zu den Ursachen von Engpässen zu gelangen. Auf dieses Problem weisen z.B. Plagge, Desax und Egger (2012) oder die FDA (2011) hin, die aufzeigen, dass die Pharmaindustrie nur sehr beschränkt bereit ist, Auskünfte zu erteilen, die es erlauben, die Ursachen von Engpässen fundiert zu erforschen. Ferner fehlen, und das ist mit Blick auf die aufgeworfene Hauptfrage entscheidend, Analysen und Beiträge zu den postulierten Ursachen, die über die deskriptive Darstellung hinausreichen. Bestenfalls kann einzelnen Beiträgen attestiert werden, im Sinne von Einzelfallstudien qualitativ Ursache-Wirkung-Zusammenhänge untersucht zu haben. Gleichwohl, eine eigentliche, eingehende wissenschaftlich nachvollziehbare Überprüfung der zahlreich postulierten Zusammenhänge und Einflussfaktoren, anhand von Wirkungsmodellen und mithilfe von systematischen und wissenschaftlichen Methoden, lässt sich in der Literatur nicht finden. Dieselben Erkenntnisse zum Stand der Forschung gelten im Übrigen auch für die beiden Nebenfragen und die Zusatzfrage nach der Entwicklung und dem Ausmass des Problems. Abgesehen von den USA, wo die Daten von FDA und ASHP es wenigstens zulassen, Ausmass und Entwicklung einigermaßen empirisch zu beziffern oder wenigstens zu schätzen, fehlen Zahlen auch hierzu gänzlich. Sie liegen weder für die Schweiz noch für andere Länder vor. Auswirkungen von Engpässen werden zwar zahlreich postuliert, insbesondere wird auf hohe Kosten und negative Folgen für die Patientensicherheit verwiesen, aber eine Überprüfung solcher Zusammenhänge findet auch hier nicht statt – zumindest nicht in der vorliegenden Literatur.

Anhand der Forschung lassen sich die vom BAG aufgeworfenen Haupt- und die Nebenfragen also, so legt der Stand der Forschung nahe, nur sehr beschränkt beantworten. Diese Forschung, wird sie verstanden als das wissenschaftlich-systematische Überprüfen von postulierten Ursache-Wirkung-Zusammenhängen, gibt auf alle keine befriedigenden Antworten. Zwar liefert sie durchaus wertvolle und erhellende Hinweise auf mögliche Ursache-Wirkung-Zusammenhänge, empirische Evidenz liefert sie aber keine. Vielmehr sind die Beiträge und die darin postulierten Ursachen und Auswirkungen sogar insofern mit Vorsicht und quellenkritisch zu interpretieren, als sie erstens oft als Kommentare oder Editorials veröffentlicht und/oder zweitens von akteursnahen Autoren verfasst wurden.

4. Entwicklung und Ausmass des Problems

Das Ausmass von Versorgungsschwierigkeiten bei Medikamenten wird in fast allen der untersuchten Beiträge behandelt. In den meisten Fällen dient der Hinweis auf das ausgemachte Problem aber in erster Linie dazu, einleitend auf die Relevanz des Themas und damit des eigenen Beitrags aufmerksam zu machen. Er fällt deshalb meistens entsprechend kurz aus und erfolgt mit Verweis auf andere Quellen, namentlich auf Daten aus dem Drug Shortage Program der FDA (FDA 2011) oder auf Daten der Drug Information Services des University of Utah Hospitals and Clinics (UUHC) in Salt Lake City, die seit 1996 Daten zu Versorgungsengpässen bei Arzneimitteln sammeln (vgl. z.B. Alspach 2012). Auffallend ist, dass in all diesen Beiträgen erstens die Existenz von Versorgungsschwierigkeiten nicht bestritten wird, zweitens deren Ausmass als problematisch bis besorgniserregend eingestuft wird und drittens offenbar Einigkeit darüber besteht, dass sich das Problem in den letzten Jahren zugespitzt hat und sich in Zukunft verschärfen wird oder zumindest könnte. In der ausgewählten Literatur findet sich jedenfalls kein Hinweis auf anderweitige kritischen Thesen oder Analysen, die diesen Einschätzungen zur Entwicklung und zum Ausmass der Versorgungsschwierigkeiten widersprechen würden. Überdies haben wir in der Literatur auch keine kritischen Belege dafür gefunden oder auch nur Hinweise darauf erhalten, dass die Versorgungsschwierigkeiten – mit welchen Absichten und von welcher Seite auch immer – künstlich erzeugt, als Problem konstruiert, politisch bewirtschaftet oder medial hochgespielt sein könnten. Die Problemwahrnehmung und -einschätzung ist folglich sehr einheitlich. Diese Aussage beschränkt sich wohlgerne aber auf die hier ausgewählte Literatur, die sich mit den Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten befasst. Plausibel ist, dass sich Beiträge, die sich schwerwiegend mit den Gründen für Medikamentenengpässe auseinandersetzen, per se ein ähnliches Problemverständnis aufweisen und die Existenz von Versorgungsschwierigkeiten nicht grundsätzlich in Frage stellen. Inwiefern sich daraus generalisieren lässt, dass sich die Wissenschaft insgesamt einig ist über Existenz, Entwicklung und Ausmass des „Problems“, lässt sich auf der Grundlage der hier verwendeten Literatur also nicht abschliessend sagen.

Da über die Schweiz zu den Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten kaum wissenschaftliche Literatur vorliegt, lässt sich die Frage nach der Entwicklung und dem Ausmass von Versorgungsschwierigkeiten anhand der einbezogenen Literatur nur sehr beschränkt beantworten. Plagge, Desax und Egger⁹ (2012) weisen in einem im pharmajournal erschienen Artikel generell darauf hin, dass sich „dieses Phänomen [Lieferengpässe] auch in den europäischen Ländern ausbreitete“, wobei sich „die Situation in den letzten Jahren stetig verschlechtert [hat] und in den letzten 12 Monaten eskaliert“ sei (ebd.: 17). „Mittlerweile sind nicht nur einzelne Produkte betroffen, sondern die Lieferengpässe ziehen sich durch sämtliche therapeutischen Gruppen“ (ebd.), beschreiben sie das Problem für die Schweiz. Entsprechende Belege, die spezifisch die Situation in der Schweiz aufzeigen, liefern ihnen statistische Auswertungen der Spital-Pharmazie Basel, die anhand einer Grafik die Zunahme (und jüngste Abnahme) von Lieferengpässen zeigen (ebd.: 18). Verhältnismässig am stärksten betroffen von Engpässen sind gemäss dieser Auswertung mit einem Anteil von 13 % Antineoplastika, gefolgt von Impfstoffen (7 %), Ophthalmika und Diagnostika (je 5 %), Blutersatz- und Infusionslösungen, Psycholeptika und Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit (je 4 %). Mit einem Anteil von je 3 % ist u.a. auch die Versorgung mit Anästhetika, Antibiotika oder Muskelrelaxien von Engpässen tangiert (ebd.: 19). Plagge, Desax und Egger führen in ihrer Einschätzung zur Situation in der Schweiz zudem aus, diese präsentiere sich hier im Vergleich mit EU-Ländern verschärft, weil „es sich hier um einen vergleichsweise kleinen Markt handelt, wo jedes Arzneimittel unabhängig vom Zulassungsstatus in der EU von Swissmedic zugelassen werden muss. Lieferengpässe und Produktionseinstellungen treten hier häufig zuerst auf, bevor sie sich in anderen Ländern manifestieren“ (ebd.: 18). Als Beispiele nennen die Autoren das Benzodiazepin Lorazepam (Temesta) in Ampullenform, das in der Schweiz seit längerem nicht verfügbar sei, „während aus dem EU-Ausland noch Ware importiert werden konnte“ (ebd.). Erschwerend komme hinzu, dass es in der Schweiz deutlich weniger Alternativpräparate gebe als im Ausland, was die Situation im Falle von Engpässen

⁹ Im Namen der „Arbeitsgruppe Versorgung und Ökonomie“ des Vereins Schweizerischer Amts- und Spitalapotheker publiziert.

zusätzlich verschärfe: „Häufig sind dann Mitbewerber, die eine Alternative anbieten, nach kurzer Zeit ebenfalls nicht mehr in der Lage, den Engpass zu kompensieren, so dass im Fall von Lieferengpässen oder Produktionseinstellungen mehr und mehr auf den Import aus EU-Ländern ausgewichen werden muss“ (ebd.). Dogwiler stellte in seinem Bericht zur Versorgungssicherheit zuhanden des Bundesamts für Gesundheit (BAG) 2006 zudem fest, Versorgungsengpässe im stationären oder ambulanten Bereich habe es immer schon gegeben. „Allerdings haben sich im Laufe der Zeit durch die verstärkte Industrialisierung der Medikamentenherstellung Mechanismen eingeschlichen, welche als ‚ökonomische Gesetzmässigkeiten des freien Marktes‘ bezeichnet werden können und welche auf die vielfältigen Bedürfnisse einer Medikamentenanwendung, sprich Versorgung, keine Rücksicht nehmen“ (Dogwiler 2006a: 3). Ein weiterer Hinweis zur Schweiz findet sich in einem wissenschaftlich „gut“ publizierten Papier über die Substitution des Antibiotikums Cefepim von Plüss-Suard et al. (2012). Allerdings befassen sie sich nur am Rande mit den Lieferschwierigkeiten in der Schweiz und halten dazu einleitend und generell lediglich fest: „In Switzerland, increasing frequency of drug shortages affects clinical practices as well“ (ebd.: 989).

Wissenschaftliche Belege für die Problementwicklung und ihr tatsächliches Ausmass sind für die Schweiz, nimmt man die vorliegende Literatur zur Hand, also nicht zu finden. Das könnte vor allem auch damit zusammenhängen, dass, anders als für die USA, entsprechend gesicherte Daten nicht vorhanden sind. Dasselbe gilt für ganz Europa. Huys und Simoens (2013) bemerken diesbezüglich in einem Editorial des International Journal of Pharmacie Practice, „in Europe, exact figures about drug shortages are lacking“ (ebd.: 1). Sie stellen jedoch ganz allgemein eine Verschärfung des Problems fest, denn Engpässe würden seit 2007 zunehmend alle medizinischen Bereiche und alle Länder betreffen, während sie früher lediglich „in some financially non-attractive domains like orphan drugs, or in some non-profitable countries like developing countries“ aufgetreten seien (ebd.). Mit Blick auf Europa betont auch die European Association of Pharmaceutical Full-line Wholesalers, eine Interessenorganisation, in einem Reflection Paper: „Medicine shortages and unavailability have become an increasing problem in recent years“. Entsprechende Daten, die diese Feststellung untermauern würden, legen auch sie nicht vor. Vielmehr verweisen sie darauf, dass „more and more European Member States are facing shortages and discussions have been taken up not only at national level, but also on European level“ (European Association of Pharmaceutical Full-line Wholesalers 2013: 1, 3). Die European Medicine Agency (EMA), die für die Arzneimittelzulassung zuständige EU-Behörde, äussert sich ebenso klar wie allgemein: „Recent unexpected disruptions to the manufacturing supply chain due to manufacturing/GMP compliance problems have resulted in acute and chronic shortages of important medicinal products in the European Union (EU) requiring changes to prescribing information, and initiation of patient allocation programs“ (ebd.: 1). „Over the past two to three years“, so die EMA weiter, „there have been a number of public health crises caused by acute and chronic supply shortages as a result of manufacturing/GMP compliance problems“ (ebd.: 3). Mit Blick auf die EU stellt 2012 Bruhn in einem Artikel der Deutschen Medizinischen Wochenschrift vergleichend (aber nicht auf Grundlage von Daten) fest, dass es hier zwar weniger Engpässe gäbe als in den USA, „doch die jährlichen Fallzahlen steigen“ (Bruhn 2012: 1676). Mit dem Ziel, „to establish a better sense of the problems across Europe, and in view of the paucity of robust data collected about the European scale of problem by other agencies“, hat die European Association of Hospital Pharmacists im Juni 2013 erste Ergebnisse ihrer 2012 durchgeführten Befragung von fast 350 Spitalapothekern aus 25 Ländern vorgelegt (EAHP 2013). Die entsprechenden Daten sind zwar (noch) nicht im streng wissenschaftlichen Sinne publiziert und damit auch nicht evident. Dennoch legen sie, stützen wir auf die hier recherchierte Literatur ab, erstmals empirische Grundlagen zum Ausmass von Medikamentenengpässen in Europa vor. Diese zeigen, dass 99 % aller befragten Spitalapotheker in den vergangenen Jahren mit Versorgungsschwierigkeiten konfrontiert waren, wobei 77 % angaben, die Versorgungsschwierigkeiten hätten in den letzten Jahren zugenommen. 63 % meldeten, sie befassten sich wöchentlich, manchmal täglich mit entsprechenden Problemen. Gefragt nach den am stärksten betroffenen Bereichen nannten gut 70 % die Onkologie, knapp 44 % die Notfallmedizin, 35 % die kardiovaskuläre Medizin und 22 % die Hämatologie. Ebenfalls häufig von Engpässen betroffen seien Arzneimittel für den Bereich der Infektionskrankheiten und Antibiotika (ebd.: 4). Bruhn (2012: 1676) zählt – ohne das Ausmass zu beziffern – in seinem (eher journalistischen) Beitrag in der Deutschen Medizinischen Wochenschau Präparate aus sehr unterschiedlichen

Indikationsgruppen auf: Antibiotika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Antikoagulantien und Zytostatika – wobei „manche Präparate nur einige Tage oder Wochen, andere mehrere Monate nicht lieferbar“ seien.

Bessere Evidenz als in der Schweiz und der EU bezüglich der Entwicklung und des Ausmasses von Versorgungsschwierigkeiten findet sich zur Situation in den USA. Das dürfte, folgt man den Aussagen der einschlägigen Literatur, damit zu tun haben, dass die USA seit längerem und stärker von Versorgungsschwierigkeiten betroffen sind als andere (westliche) Länder. Mit der FDA und der ASHP sammeln zwei Stellen zudem seit einigen Jahren Daten zu Medikamentenengpässen. Auf diese Daten wird in der Literatur über die Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten fast ausnahmslos verwiesen, wenn es darum geht, das Problem zu schildern. Die Daten von ASHP und FDA scheinen folglich massgebende Referenzgrössen zu sein. Fox und Tyler (2003a) machen den Ursprung wie zahlreiche andere Autoren gestützt auf diese Daten in den 1990er Jahren aus: „Drug shortages came to the attention of the ASHP in the late 1990s. Members were informing ASHP about the dramatic impact that shortages were having on their institutions“ (ebd.: 246). Sie zählten 2001 119 „shortages“, wobei viele der betroffenen Heilmittel anschliessend offenbar über einen längeren Zeitraum anhaltend knapp blieben bzw. nicht verfügbar waren. Alspach (2012) bemerkt dazu, dass sporadische Versorgungsengpässe einzelner Arzneimittel in den USA zwar nichts Neues seien. „But since the early 1990s, the prevalence, scope and negative repercussions of these shortages have escalated to critical levels, prompting not only heightened monitoring, but increasingly louder alarms regarding this already lethal problem“ (ebd.: 8). Zu einem ähnlichen Schluss kommt die ASHP in ihren bereits 2001 veröffentlichten „Guidelines on Managing Drug Product Shortages“: „Short-term back orders and long-term unavailability of drug products have been a challenge to pharmacy managers for many years. Nevertheless, these drug product shortages have been increasing in frequency and severity since the late 1990s“ (ASHP 2001: 26). Relativierend weist die FDA (wie andere Autoren auch) zudem darauf hin, dass für den allergrössten Teil der Medikamente auf dem Markt keinerlei Versorgungsschwierigkeiten bestehen. Haninger, Jessup und Koehler (2011: 2) beziffern den Anteil der jemals von einem Engpass betroffenen Arzneimittel mit 0,5 %. „However, the number of drug shortages recognized by the FDA has been increasing each year since 2006“ (ebd.). Etwas andere Zahlen legen dagegen Le et al. (2011: 210) vor. Basierend auf Daten von FDA, ASHP und des Brigham and Women's Hospital (BWH) schätzen sie die Prävalenz von Heilmittelengpässen in den USA auf „11 % of all the FDA-approved and marketed drugs, vaccines, and other biologics“, wobei Impfstoffe (von der FDA nicht erfasst) den grössten Anteil ausmachen. Dabei stellen sie insbesondere fest, dass das Ausmass von Versorgungsschwierigkeiten je nach Datenquelle variiert, „from 9,9% reported by the ASHP to 4,0% reported by public agencies and to 2,0% reported by BWH“ (ebd.). Die beträchtlichen Differenzen rührten dabei, so die Autoren, von der unterschiedlichen Definition des Phänomens „drug shortage“.

Zur Güte der Empirie, der evidenzbasierten Datenlage also, meint indes selbst die FDA: „Only limited epidemiological data exist for drug shortages“ (FDA 2011: 8). In ihrem umfassenden Bericht, auf den die jüngste Literatur fast ausnahmslos verweist, stellt die FDA dennoch mit Nachdruck fest, dass „the number of drug shortages annually tripled from 61 in 2005 to 178 in 2010“ (FDA 2011: 3). Sie verweist zudem auf jüngere Umfrageergebnisse sowohl eines Zusammenschlusses von Arzneimittel-Grosseinkäufern in den USA, der American Society of Anesthesiologists (ASA, einer Fachgesellschaft) sowie der American Hospital Association (AHA, einer Interessenorganisation), die beide ebenfalls eine massive Zunahme von Versorgungsschwierigkeiten nachweisen (vgl. FDA 2011: 8-9). Die FDA hat 2011 127 der ihnen gemeldeten Fälle näher untersucht und dabei festgestellt, dass die Hälfte davon Generika betreffen oder so genannt „unapproved“¹⁰ waren und 43 % Originalpräparate. In 7 % der Fälle waren sowohl Generikum als auch das Originalpräparat „in shortage“ (FDA 2011: 14). In Bezug auf die Darreichungsform unterscheiden sich die Fälle deutlich: „Injectable medications accounted for 102 (80%) of drugs in shortage (92% of generic or unapproved drug shortages vs. 70% of innovator

¹⁰ Dazu die FDA: „There are several thousand prescription drugs currently being marketed in the United States that have never been approved by FDA. Some of these drugs were on the market prior to the 1962 amendments to the FD&C Act, which required manufacturers to provide evidence of a new drug's effectiveness before it could be approved for marketing to the public“ (FDA 2011: 14).

drugs), followed by oral tablets/capsules (10%). Dermal preparations, inhalation products, and oral liquids each accounted for less than 2% of shortages“ (FDA 2011: 15).

Interessant ist zudem die Feststellung der FDA, dass ein grosser Teil der 127 Fälle auf lediglich drei Hersteller zurückgehen, wobei einer in 27, ein anderer in 23 Fälle und ein dritter in 19 Fälle involviert war. Am meisten betroffen waren davon Medikamente aus dem Bereich Onkologie (28 % der Fälle), gefolgt von Antibiotika (13 %) und Elektrolyten/Nutrition (11 %). 93 % all dieser Medikamente stuft die FDA überdies als „medically necessary“¹¹ ein. Dass dieser Anteil so hoch ausfällt, dürfte vermutlich auch damit zusammenhängen, dass Hersteller von ebensolchen Medikamenten verpflichtet sind, allfällige Versorgungsschwierigkeiten der FDA zu melden. Nicht ausgeschlossen also, dass diese im Datensatz der FDA entsprechend überrepräsentiert sein könnten. Wilson (2012: 263) zählt zu den von Engpässen am stärksten betroffenen Arzneimitteln „generic injectable drugs, including many used to fight cancer; antibiotics and other antiinfection drugs, including some used to treat tuberculosis, syphilis, and some forms of herpes; anesthetics for use in surgery, including sodium thiopental.“

Bezüglich der Entwicklung und des Ausmasses von Versorgungsschwierigkeiten bei Arzneimitteln ist sich die konsultierte Literatur also einig: Obschon sie nur einen kleinen Teil der auf dem Markt verfügbaren Arzneimittel betreffen, bestehen mitunter schwerwiegende Engpässe, wobei das Phänomen zwar nicht neu ist, sich in den letzten Jahren aber zusehends verschärft hat. Diese Entwicklung trifft insbesondere auf die USA zu, auf die sich der Grossteil der Literatur bezieht, scheint aber zunehmend auch für Europa und in der Schweiz bedeutsam zu werden. Allerdings gilt es dazu einschränkend zu sagen, dass die Datenlage und damit die empirische Evidenz insgesamt beträchtliche Lücken aufweist. Insbesondere über die Schweiz und Europa finden sich in der Literatur kaum Daten, die die postulierten Versorgungsprobleme empirisch fundiert belegen könnten. Und selbst über die im Vergleich gut dokumentierten Engpässe in den USA findet die Literatur, die epidemiologische Datenlage zur Prävalenz der Probleme sei lückenhaft. Länderspezifische, mit Daten untermauerte Studien finden sich abgesehen von den USA keine, und erst recht fehlen fundierte ländervergleichende Analysen zur Situation, die es erlauben würden, Gemeinsamkeiten und Unterschiede beim Auftreten von Engpässen herauszuarbeiten.

¹¹ Als „medically necessary“ bezeichnet werden von der FDA (2011: 18): „Any drug product used to treat or prevent a serious disease or medical condition for which there is no other adequately available drug product that is judged by medical staff to be an appropriate substitute. Off-label uses and Investigational New Drug products can be considered medically necessary. Patient inconvenience alone is an insufficient reason to classify a drug product as medically necessary.“

5. Empirische Evidenz bezüglich Ursachen

Die Frage nach den Ursachen, die zu Arzneimittelengpässen führen, lässt sich anhand der Literatur wissenschaftlich nicht eindeutig beantworten. Das liegt in erster Linie daran, dass nur beschränkt verlässliche empirische Evidenz über Ursachen und Wirkungen vorhanden ist. Im Fall der Schweiz oder der EU sind nicht einmal systematisch zusammengetragene Daten verfügbar, die Auskunft über das Ausmass oder die Häufigkeit von Arzneimittelengpässen geben würden. Entsprechend finden sich in der Literatur denn auch keine länderspezifischen Analysen zu deren Ursachen.

5.1 Datenlage für die Schweiz und Europa

Plagge, Desax und Egger (2012: 18) zählen in ihrem Beitrag mit Schweizbezug, der im pharmajournal, dem Verbandsorgan von pharmaSuisse, erschienen ist, zwar einige Ursachen stichwortartig auf. Sie untermauern sie aber nicht empirisch und spezifisch für die Schweiz, sondern lehnen sich in ihrer Aufzählung vermutlich an die insbesondere in der US-Literatur diskutierten Gründe an: Mangelnde Verfügbarkeit von Rohstoffen, Qualitätsprobleme bei der Rohstoffproduktion, veraltete und/oder sinkende Anzahl Produktionsstätten, Qualitätsprobleme bei der Arzneimittelproduktion, erhöhte regulatorische Anforderungen, geringe Anzahl von Alternativpräparaten und -firmen, steigende Nachfrage nach bestimmten Arzneimitteln, der wachsende Kostendruck sowie sinkende Margen. Darüber hinaus führten unternehmerische Entscheide zu Engpässen: die Reduktion von Lagerkapazitäten, die fehlende Investitionsbereitschaft oder der Rückzug unrentabler Produkte. Plagge, Desax und Egger mutmassen in ihrem journalistischen Artikel, dass die Globalisierung entsprechende Entwicklungen verschärfen dürfte. Vier von fünf in Deutschland benötigten arzneilichen Wirkstoffen kämen aus China oder Indien, und fast alle Antibiotika würden in China produziert. „Die Situation für die Schweiz“, schliessen sie daraus, „dürfte kaum unterschiedlicher sein.“ Hier werde die Situation überdies im Vergleich mit den EU-Ländern noch dadurch verschärft, dass es sich um einen kleinen Markt handle, wo jedes Arzneimittel unabhängig vom Zulassungsstatus in der EU von Swissmedic zugelassen werden müsse. Lieferengpässe und Produktionseinstellungen träten hier häufig zuerst auf, bevor sie sich in anderen Ländern manifestierten. Erschwerend hinzu komme, dass in der Schweiz weniger Alternativpräparate zur Verfügung stünden als etwa in Deutschland. Dogwiler (2006: 3) macht in seinem Bericht zuhanden des BAG neben Industrialisierungsprozessen und Marktmechanismen hauptsächlich die „erhöhten, international normierten und gesetzlich vorgeschriebenen Anforderungen an eine Zulassung und Herstellung der Medikamente“ verantwortlich. „Vor allem fallen hier die notwendigen und teuren Wirkungs- und Nebenwirkungsnachweise, basierend auf entsprechenden klinischen Studien ins Gewicht. Solche Nachweise müssen teilweise auch für Zulassungserneuerungen bei schon langjährig eingeführten Produkten erbracht werden. Rückzüge vom Markt und entsprechende Versorgungslücken sind die Folge“ (ebd.).

Dünn präsentiert sich die wissenschaftliche Evidenz zu den Ursachen auch für das restliche Europa. Huys und Simoens (2013: 2) vermerken in einem Editorial: „At the European level, reasons for drug shortages have never been thoroughly investigated“. Sie vermuten aber (ohne Belege allerdings), dass die Gründe wahrscheinlich andere seien als in den USA, „owing to particularities in the European market, the phenomenon of parallel trade and different national policies with respect to pricing and reimbursement of drugs“ (ebd.). Damit messen sie zwar, mindestens implizit, der Ausgestaltung von Pharmamärkten und den Regulierungsmechanismen eine gewisse Bedeutung bei, freilich ohne wissenschaftliche oder empirische Beweisführung. „Today,“ geben sie zu, „it is not known to what extent such factors contribute to the problem of drug shortages“ (ebd.), weshalb es dringend notwendig sei, „to collect data on the extent of drug shortages in Europe, identify the causes of drug shortages and propose ways to address them“ (ebd.).

5.2 Datenlage für die USA

Besser scheint die Datenlage in den USA zu sein, wo einerseits die FDA im Rahmen ihres „Drug Shortage Program“ am „Center for Drug Evaluation and Research“ Daten zur Arzneimittelknappheit erhebt, sowie andererseits die ASHP mit ihrem „Drug Product Shortages Management Resource Center“, das vom „Drug Information Service“ der Universität Utah geführt wird, Daten sammelt. Die wissenschaftliche Literatur zu den Ursachen von Arzneimittelengpässen stützt sich denn auch ausschliesslich auf diese beiden Datensätze ab. Diese sind jedoch mit drei Problemen behaftet: Erstens sind beide Dateninhaber wesentliche Akteure auf dem US-amerikanischen Arzneimittelmarkt – die FDA als Behörde und Regulator, die ASHP als Fach- aber auch Interessenorganisation. Zweitens definieren nicht beide den Begriff „drug shortage“ gleich: „The ASHP defines a drug shortage as ‘a supply issue that affects how the pharmacy prepares or dispenses a drug product or influences patient care when prescribers must use an alternative agent,’ whereas the FDA focuses only on ‘products used to prevent or treat a serious or life-threatening disease or medical condition for which there is no other available source with sufficient supply of that product or alternative drug available’“ (Lee Ventola 2011: 740). Die Datensätze von FDA und ASHP sind damit nur bedingt miteinander vergleichbar (vgl. auch Alspach 2012). Drittens wird, zumindest aus der hier untersuchten Literatur, nicht klar, auf welche Art und Weise die beiden Datenlieferanten die Ursachen ermitteln, welche zum registrierten Engpass geführt haben sollen. Dadurch ist die Realibilität beider Datensätze bzw. der zugewiesenen Ursachen nicht über alle Zweifel erhaben. Plagge, Desax und Egger (2012: 18) weisen in diesem Zusammenhang, gestützt auf eigene Erfahrungen, darauf hin, dass offizielle Begründungen seitens der Pharmafirmen eher rar seien: „Auf Nachfrage bei den betroffenen Unternehmen werden allenfalls mündlich nähere Auskünfte erteilt, schriftliche Stellungnahmen werden selten verfasst.“ Breitenbacher und Fischer (2013: 293) gehen davon aus, dass die Zahl von Versorgungsschwierigkeiten nur geschätzt werden könne, weil es eine Verpflichtung, solche zu melden, nicht gebe. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die kritische Haltung der FDA selber, was die Datenlage und damit die empirische Evidenz zur Arzneimittelknappheit angeht. In ihrem Bericht hält die FDA (2011: 26) dazu fest: „However, this information [die gelieferten Daten] often lacks the specificity to allow for the analysis of the causes, durations, and FDA responses to shortages,“ so dass letztlich, so das Fazit der FDA, „only limited epidemiological data exist for drug shortages“ (FDA 2011: 8). Interessanterweise schlägt sie als eine von wenigen kurzfristigen Massnahmen gegen drug shortage vor: „Implement and maintain a database that can analyze the characteristics of drug shortages“ (FDA 2011: 5).

5.3 Ursachen von Engpässen im Überblick

Als Vorbemerkung festzuhalten ist, dass es, so wie auch zahlreiche Beiträge (FDA 2011, Fox et al. 2009, Kweder und Dill 2013, Mullins und Cook 2011, Huys und Simoens 2013, Gu et al. 2011, Bio 2011) ausdrücklich darauf hinweisen, schwierig ist, einzelne Faktoren und Ursachen auszumachen und losgelöst voneinander zu behandeln. Die Gründe, die zu Arzneimittelengpässen führen, sind demnach sehr komplex. Die FDA (2011: 41) betont, „that the problem of medical product shortages is complex and stems from economic, legal, regulatory, policy, and clinical decisions that are deeply interconnected.“ Auch Fox et al. (2009: 1400) weisen darauf hin, dass Engpässe meistens das Resultat einer Kombination von Faktoren seien, die die ganze Versorgungskette betreffen, „including sources of raw materials, manufacturers, regulators, wholesalers or distributors, prime vendors, group purchasing organizations, and enduser health care systems.“ Bio (2011: 2) weist zudem darauf hin, „the relevant economic, logistical, and scientific factors can vary significantly among different sectors of the pharmaceutical industry, including branded and generic manufacturers.“

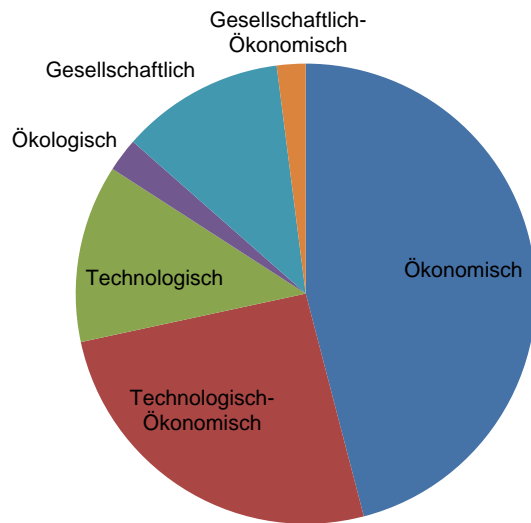
Mit ihren Daten versuchen die FDA und die ASHP die Bedeutung einzelner Ursachen zu beziffern, wobei die Zahlen wie erwähnt mit Vorsicht zu interpretieren sind. Der FDA (2011: 15, Grafik vgl. S. 16, vgl. auch Kweder und Dill 2013) zufolge wird knapp die Hälfte (43 %) aller von ihr registrierten Engpässe durch Qualitätsprobleme verursacht („quality problems at the drug manufacturing facility resulting in disruptions in supply“). Diese rühren grösstenteils von gravierenden Verunreinigungen bei „injectable products“ her, die

bei Kontrollen festgestellt worden seien, etwa mit Glas- oder Metalpartikeln. 15 % aller Engpässe entstünden durch anderweitig verursachte Verzögerungen im Produktionsprozess oder beim Transport, 10 % durch Engpässe bei der Verfügbarkeit von Rohstoffen („active pharmaceutical ingredients“, API). Fast gleich viele Engpässe (8 %) entstehen Produktionseinstellungen entweder aufgrund von unternehmerischen Entscheidungen oder von „serious problem at the manufacturing facility“ (FDA 2011: 15). Gemäss den Zahlen der FDA sind dagegen nur 4 % aller Engpässe nachfrageseitig bedingt, also durch einen gestiegenen Bedarf. Bemerkenswert ist überdies, dass für fast jeden zehnten Engpass (9 %) nicht bekannt ist, weshalb er eintrat. Die FDA weist in ihrem Bericht ferner ausdrücklich darauf hin, dass sich die zahlenmässige Bedeutung der einzelnen Ursachen bei Originalpräparaten und Generika nicht grundlegend unterscheiden würden, „except generic or unapproved drugs had relatively more shortages due to delays in manufacturing and shipping (23 % vs. 6 %)“ (ebd.). Der Hauptunterschied zwischen „injectable“ und „non-injectable drugs“ bestand im Wesentlichen darin, dass bei „injectable drugs“ häufiger Qualitätsprobleme zu Engpässen führten (45 % vs. 32 %), diese dafür weniger anfällig scheinen auf die Verfügbarkeit von API (8 % vs. 20 %).

Auf Daten der ASHP stützt sich der Beitrag von Lee Ventola (2011: 741). Dabei offenbaren sich wesentliche Unterschiede zu den Daten der FDA, denn gemäss Lee Ventola beziffert das „ASHP/UUHC drug shortage program“ den Anteil der Engpässe, für die gar keine Ursache bekannt ist, mit 55 %. Für über die Hälfte aller Fälle lasse sich folglich gar nicht ausmachen, worauf die entstandenen Versorgungsschwierigkeiten zurückzuführen sind – ein deutlicher Hinweis darauf, wie unsicher die empirische Evidenz diesbezüglich also noch immer zu sein scheint. Von den übrigen Fällen sind laut der ASHP 23 % auf „manufacturing problems“ zurückzuführen, 13 % gehen auf das Konto von „supply/demand issues“, wie die ASHP sie bezeichnet, und 3 % der Engpässe werden durch die mangelnde Verfügbarkeit von Rohstoffen verursacht. In einem der jüngsten Beiträge, die die Ursachen zu beziffern versuchen, befassen sich Woodcock und Wosinska (2013: 171) mit Versorgungslücken bei „sterile injectable drugs“ und kommen basierend auf Daten der FDA zum Schluss, „drug shortages are first and foremost driven by the inability of various firms to maintain production because of the failure of quality management in facilities that produce the finished dosage form of the drug (rather than the active ingredient).“ Für 56 % aller Engpässe können demnach Produktionsschwierigkeiten verantwortlich gemacht werden, 20 % werden durch Verzögerungen und Kapazitätsprobleme („delays/capacity“) verursacht, und 9 % der Fälle entstehen, weil die Herstellung eines Produkts eingestellt worden ist.

Die Daten von FDA und ASHP lassen also keine schlüssige Evidenz für die Bedeutung einzelner Ursachen erkennen. Wenn in einigen Artikeln Hauptgründe herausgehoben werden, so geschieht dies ohne empirisch gesicherten Hintergrund – selbst wenn die Ausführungen jeweils plausibel erscheinen. Im Rahmen der vorliegenden Review wurde versucht, die in der Literatur angeführten Ursachen zu zählen und zu bewerten. Dies erlaubt Hinweise darauf, welchen Argumenten in der Literatur rein zahlenmässig welche Bedeutung zugemessen wird. Hierfür wurden alle aufgezählten Ursachen standardisierten Typen zugeordnet (z.B. Herstellungsprobleme, regulative Massnahmen etc.) und anschliessend in den übergeordneten Kategorien „ökonomisch“, „technologisch“, „gesellschaftlich“ und „ökologisch“ zusammengefasst. Untenstehende Abbildung macht deutlich, dass fast die Hälfte der in der Literatur genannten Ursachen der ökonomischen Einflussphäre zugewiesen wird. Anzumerken ist dabei, dass die Abgrenzung zwischen den einzelnen Sphären nicht in allen Fällen trennscharf möglich ist. So werden z.B. Herstellungsprobleme grundsätzlich als „technologische Ursachen“ gewertet, da es sich dabei überwiegend um Qualitätsprobleme wie Verunreinigungen oder defekte Produktionsanlagen handelt. Jedoch können für diese Art der Probleme fehlende Investitionen in die Qualität und die Infrastruktur und damit letztlich ökonomische Faktoren ausschlaggebend sein. Rechnet man auch die Herstellungsprobleme zu den ökonomisch-technologisch dazu, zeigt sich, dass in der Literatur rund vier von fünf Nennungen auf dergestalt ökonomisch-technologische Gründe zurückzuführen sind.

Abbildung 1: Übersicht über den Anteil der in der Literatur genannten Ursachengruppen



Die nachfolgende Tabelle zeigt die Anzahl Nennungen für jeden einzelnen Ursachentyp. Sie zeigt, dass über alle Beiträge hinweg Herstellungsprobleme am häufigsten als Ursache von Engpässen genannt werden. Sie finden sich in fast jedem zweiten Artikel wieder. Auch regulativen Massnahmen wird eine grosse Bedeutung beigemessen, nimmt man die Zahl der Nennungen als Massstab. Danach folgen fast ausschliesslich ökonomische Ursachen, welche zusammen genommen den grössten Teil der Argumente ausmachen. Dazu zählen z.B. geringe Gewinnmargen, wenige Anbieter oder unerwartete Steigerungen der Nachfrage.

Tabelle 1: Häufigkeit der Nennungen einzelner Ursachen in der Literatur

Ursache	Einfluss-sphäre	Häufigkeit (in %)
Herstellungs-/ Produktionsprobleme	technologisch	29 (10 %)
Regulative Massnahmen z.B. Zulassung oder Preisbereich	gesellschaftlich	28 (9 %)
Engpässe bei Roh- und Wirkstoffen	techn.-ökon.	27 (9 %)
Zu geringe Gewinnmargen / fehlende ökonomische Anreize	ökonomisch	23 (8 %)
Produktionsstopp	ökonomisch	19 (6 %)
Marktkonzentration / Konsolidierung innerhalb Pharmaindustrie	ökonomisch	17 (6 %)
Kleine Anzahl Anbieter / Hersteller	ökonomisch	16 (5 %)
Starke Auslastung von Produktionslinien	ökonomisch	16 (5 %)
"Just-in time"-Produktion und -lagerung	ökonomisch	15 (5 %)
Beschränkte Produktionskapazitäten	techn.-ökon.	14 (5 %)
Nicht vorhergesehener Anstieg der Nachfrage	ökonomisch	13 (4 %)
Zu wenig Anreize zur Investition in / Verbesserung der Qualität	ökonomisch	12 (4 %)
Fehlende / verspätete Modernisierung Produktionsstätten	techn.-ökon.	11 (4 %)
Globalisierung/Auslagerung von Produktionsprozessen	ökonomisch	9 (3 %)
Änderungen der klinisch-medizinischen Richtlinien	gesellschaftlich	8 (3 %)
Naturkatastrophen	ökologisch	7 (2 %)
Verteilprobleme („shipping delays“, Lieferverzug)	techn.-ökon.	7 (2 %)
Andere (z.B. Preisdruck Einkäufer, anfällige Prod.prozesse)	-	25

Auch in Bezug auf die Resultate zu den einzelnen Ursachentypen gilt einschränkend zu bemerken, dass durch die notwendige Standardisierung Nuancen in der Argumentation verloren gehen. Zudem widerspiegeln die Zahlen lediglich die Anzahl der Nennungen in der Literatur. Daraus kann selbstredend keine empirische Evidenz für die tatsächliche Bedeutung einzelner Ursachen geschlossen werden.

5.4 Ökonomische Faktoren

Globalisierung und Marktkonzentration

Eine wichtige Bedeutung wird, das deuten Plagge, Desax und Egger (2012) an, in der Literatur Globalisierungs- und Konzentrationsprozessen beigemessen. Hier macht auch die EMA (2012) in ihrem „Reflection Paper“ für die europäische Ebene das Hauptproblem aus. Die Globalisierung und Konsolidierungsprozesse hätten zur Folge, dass gewisse Medikamente oder Substanzen nur noch an wenigen Standorten produziert würden, was die ganze Versorgungskette, insbesondere dort, wo Rohstoffe betroffen sind, anfällig mache für jede Art von Unterbrüchen. „Many sources of active substances for life-saving medicines, e.g. antibiotics, are now wholly located outside the EU, some located in countries that have uncertain political and regulatory systems and which may be prone to natural disaster“ (ebd.: 3). Die Konzentrationsprozesse in der Pharmaindustrie führten dazu, dass nur noch einzelne oder einige wenige Firmen gewisse Arzneimittel herstellten, mit der Folge, dass die Abhängigkeit von eben diesen wenigen Betrieben sehr gross geworden sei. Ursächlich dafür seien Wirtschaftlichkeitsüberlegungen, die mitunter auch dazu führten, dass ganze, unrentabel gewordene Produktionsstandorte geschlossen werden. Einige Einzelfallbetrachtungen untermauern dies für die USA. Chabner (2011) etwa ortet in der zunehmenden Marktkonzentration bei der Herstellung von Generika bei gleichzeitig steigender Nachfrage das eigentliche Hauptproblem für Versorgungsengpässe bei Generika. Jensen und Rappaport (2010) oder Kweder und Dill (2013) betonen in ihren Beiträgen ebenfalls diese Abhängigkeit und weisen auf die besondere Situation bei „sterile injectable drugs“ hin: „What seem more relevant is that, at least with respect to sterile injectables, the number of manufacturers that make a given product is small. Even for products for which there is generic competition, there are rarely more than two or three manufacturers. Consequently, long disruptions in supply are likely to result in shortages“ (Kweder und Dill 2013: 249). Dorsey et al (2009) führen die Engpässe bei der Versorgung mit Selegilin ebenfalls vorwiegend auf die Marktkonzentration zurück. „A likely cause of the generic selegiline shortage was“, mutmassen sie, „consolidation of generic selegiline supply manufacturing into one principal company.“ Die Konsequenzen machten sich mitunter auf traditionellen Märkten bemerkbar und tragen neben Produktions- und Lieferverzögerungen oder Qualitäts- und Herstellungsproblemen zu Engpässen bei, argumentieren auch Breitenbach und Fischer (2013: 293): „In den USA“, veranschaulichen sie, „werden kaum mehr Antibiotika hergestellt, sondern Produktionsstandorte weitgehend nach Asien verlegt, was in Folge zu einer Abhängigkeit der USA von den ausländischen Herstellern führt“ (ebd.). In einer Vielzahl von Artikeln werden diese ökonomischen Verlagerungsprozesse für die zunehmende Anfälligkeit der Arzneimittelversorgung mitverantwortlich gemacht (vgl. auch Woodcock und Wosinska 2013, Gray und Manasse 2012, Fox et al. 2009, Alspach 2012 oder Hvisdas 2013).

Rationalisierung der Produktions- und Lagerungsprozesse

Verschärft werden diese Anfälligkeiten auch durch die zunehmende Rationalisierung von Produktions- und Lagerungsprozessen. Viele Autoren betonen, eine wichtige Ursache von Engpässen liege darin, dass die Herstellung von Arzneimitteln immer mehr einem „streamlined approach“ folge, bei dem erstens die Produktionsanlagen voll ausgelastet würden und nur gerade so viel hergestellt werde, wie am Markt auch sofort verkauft werden könne („just-in-time“-Produktion“). Das habe zur Folge, dass in der Produktion keinerlei Sicherheitsmargen mehr eingebaut seien für den Fall von Produktionsproblemen und überdies nur schlecht oder mit einiger Verzögerung auf nachfrageseitige Veränderungen reagiert werden könne. Produktionsausfälle bei anderen Herstellern (sei es z.B. aufgrund von technischen Ursachen, aus Qualitätsgründen oder wegen Produktionseinstellungen) könnten unter diesen Bedingungen nicht mehr einfach so von einem anderen Produzenten kompensiert werden (vgl. z.B. Jensen und Rappaport 2010). Gray und Manasse (2012) machen wie andere auch darauf aufmerksam, eine Ursache läge in der

Tatsache begründet, dass Anzahl und Menge von Arzneimitteln stetig zugenommen hätte, ohne dass seitens der Industrie aber die Produktionskapazitäten entsprechend angepasst worden seien. Diese würden stattdessen einfach bis an die Grenzen ausgelastet. Haninger et al. (2011) führen in einer vielbeachteten ökonomischen Analyse zuhanden der FDA dazu aus: „The current class-wide shortages in the industry appears to be a consequence of a substantial expansion in the scope and volume of products produced by the industry that has occurred over a short period of time, without a corresponding expansion in manufacturing capacity. [...] The expansion in product scope and quantity, in turn, stems from both an increase in the overall volume of chemotherapy drugs used and an unusually high rate of patent expirations in this sector that began in 2008 and has continued through 2010.“ Von Rationalisierungsprozessen gekennzeichnet seien aber auch, betonen zahlreiche Autoren, die Arzneimittelabnehmer. Woodcock und Wosinska (2013) oder Fox et al. (2009) weisen zudem auf die Tendenz hin, dass Zwischenhändler und Endabnehmer stark dazu übergehen, ihre Lagerbestände auf ein Minimum zu reduzieren und kurzfristig zu bestellen. Umgekehrt verschärfe dann im Fall drohender Engpässe das plötzliche Aufstocken der Lagerbestände die Situation zusätzlich, wie Alspach (2012) ausführt: „Stockpiling by end-users may exacerbate shortages if providers either hoard drugs or place orders that exceed normal requirements in anticipation of supply problems.“

Geringe Profitmargen und Unternehmensentscheide

Von vielen Autoren als eine massgebende Ursache bezeichnet werden zu geringe Gewinnmargen insbesondere auf Generika, die zur Folge hätten, dass Hersteller aus Rentabilitätsgründen die Produktion einzelner Produkte oder Produktreihen einstellten (so etwa Gatesman und Smitz 2011). Chabner (2011) weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass unter diesen Umständen Generika so günstig wie möglich produziert würde, „using older and less efficient production facilities, and with limited inventories to reduce costs for the company“ (ebd.: 2148). Diese Produktionslinien seien erstens anfälliger für die von der FDA und der ASHP bezeichneten „manufacturing difficulties“ (z.B. Qualitätsprobleme, Produktionsunterbrüche) und würden zweitens maximal ausgelastet bzw. zusätzlich zur Produktion anderer Arzneimittel genutzt (enge Kapazitäten). Hvidas et al. (2013), Jensen und Rappaport (2010) oder Alspach (2012) bezeichnen die tiefen Profitraten als eigentliche Hauptursache für die Engpässe bei Propofol bzw. generell bei „generic sterile injectable drugs“. „The benefits of supplying propofol“, so Hvidas et al. (2013: 173), „are outweighed by the costs and the risks, and it is much more logical to produce drugs that are easier to manufacture and that can be sold for a higher price.“ Jensen und Rappaport (2010) erläutern den Mechanismus so: „When a drug goes off patent and generic versions become available or other companies develop competing treatments, the drug's price generally decreases. If the costs associated with making a drug begin to outweigh the profits, companies may wish to discontinue production of the drug in favor of a newer, more profitable product. If the number of companies making an older drug decreases, and there is a delay or problem in manufacturing, shortages can and do occur“ (ebd.: 806). Viele Autoren erwähnen in diesem Zusammenhang die angeblich weitreichenden Folgen eines Eingriffs der US-amerikanischen Regulierungsbehörde, die 2003 die Margen für Generika bei 6 % festlegte (Medicare reimbursement policy). Dadurch seien einerseits die Gewinnspannen dergestalt reduziert worden, dass die ökonomischen Anreize zur Produktion von Arzneimitteln massiv eingeschränkt worden seien, und dies in einem Markt, so betonen viele, der ohnehin schon einem grossen Preisdruck ausgesetzt gewesen sei (z.B. Alspach 2012). Zudem hätte sich dieser Eingriff auch nachfrageseitig negativ ausgewirkt, wie Gatesman und Smith (2011: 1654) nahe legen. „This policy has reduced not only drug payments but also demand for generics.“ Sie argumentieren, dass beispielsweise in der Onkologie mehr als die Hälfte der Einkünfte über den Verkauf von Medikamenten erzielt werde. Spitäler und Ärzte hätten nach Inkrafttreten der neuen Vergütungspolitik und der entsprechenden Margensenkung von Generika auf Originalpräparate gewechselt, weil sich damit die höheren Einkünfte erzielen liessen (ebd.).

Von vielen Autoren werden im weiteren Sinne unternehmerische Entscheide („business decisions“) als Ursache von Engpässen aufgeführt. Fox et al. (2009: 1400) betonen, dass zahlreiche Faktoren die Geschäftsentscheide von Herstellern beeinflussen und dazu führen können, dass ein Arzneimittel nicht mehr oder in geringeren Mengen hergestellt wird: Die erwartete Nachfrage, Marktgrösse und -entwicklung, Gewinnaussichten, Kapazitätsanpassungen und Mengenreduktionen, um Produktionslinien für profitablere Pro-

dukte frei zu machen, Investitionsentscheide oder die Verschiebung von Ressourcen im Unternehmen selbst, etwa durch einen Ausbau von Forschung und Entwicklung. Zu solchen unternehmerischen Entscheiden zählen letztlich auch die Verlagerung von Produktionsstandorten (etwa ins Ausland, insbesondere nach Asien), die Herstellung einzelner Produktgruppen durch Dritte im Auftragsverhältnis oder der Zusammenschluss mit anderen Firmen oder Firmenteilen. Sie alle haben, postulieren zahlreiche Autoren (vgl. auch Lee Ventola 2011, Born 2012, Gu et al. 2012, ASHP 2001), einen wesentlichen Einfluss auf die Versorgungslage bei Arzneimitteln.

„Manufacturing difficulties“, Qualitätsmängel und Medikamentenrückrufe

Von der FDA und der ASHP als Hauptursache identifiziert, werden auch in den meisten Beiträgen so genannte „manufacturing difficulties“ als wichtige Ursache von Versorgungsengpässen beschrieben. Dabei ist nicht immer eindeutig festzustellen, worauf diese Produktionsprobleme genau zurückzuführen sind. Einige bezeichnen sie als Folge (zu hoher) staatlicher Vorgaben, andere sehen die Gründe bei der Pharmaindustrie selber. Immer jedoch werden „manufacturing difficulties“ im Zusammenhang mit der Nichteinhaltung von Qualitätsvorgaben gesehen, die meistens auf Verunreinigungen zurückzuführen sind und von der FDA geahndet werden. Lee Ventola (2011: 741) betont, „many factors can contribute to drug-manufacturing difficulties, including antiquated equipment, a shift of a company's resources from manufacturing to research and development, loss of production and compliance personnel, and many others“ (ebd.). Er zählt dazu beispielweise auch beschränkte Produktionskapazitäten und die Mehrfachauslastung gleicher Produktionsschienen. ASHP- (2001) und FDA-nahe Autoren (Fox et al. 2009) sehen Produktionsschwierigkeiten dagegen enger im Zusammenhang mit Qualitätsproblemen: „Shortages can occur when the primary or only manufacturer of a drug product halts production in response to a Food and Drug Administration (FDA) enforcement action concerning noncompliance with Current Good Manufacturing Practices (CGMPs)“ (ASHP 2001). Entsprechende Produktionsstopps oder mitunter Schliessungen von ganzen Produktionsanlagen hätten insbesondere bei jenen Arzneimitteln unmittelbar einen Engpass zur Folge, die nur von einem oder wenigen Herstellern angeboten würden. Woodcock und Wosinska (2013) sehen in Qualitätsproblemen die Hauptursache für Versorgungsengpässe: „Drug shortages are first and foremost driven by the inability of various firms to maintain production because of the failure of quality management in facilities that produce the finished dosage form of the drug“ (ebd.: 170). Gatesman und Smith (2011) relativieren allerdings die Bedeutung von „manufacturing difficulties“. Gerade die oft zitierten Verunreinigungen würden zusammen mit Engpässen bei Rohstoffen weniger als 10 % aller Versorgungsschwierigkeiten ausmachen, rechnen sie vor – indes ohne diese Zahlen zu belegen. In einen grösseren Zusammenhang stellen Woodcock und Wosinska (2013) oder Kweder und Dill (2013) die Produktionsausfälle und -schwierigkeiten. Sie sehen den treibenden Faktor hinter qualitätsbedingten Produktionsausfällen in der Tatsache begründet, dass der Markt Qualität nur ungenügend honoriere: „The drivers behind the quality problems [...] are multifaceted, but we postulate that at their core is the failure of the market to sufficiently reward quality. We postulate that at the heart of the quality problem is the fact that generic manufacturers compete on price“ (ebd.: 171). Sie argumentieren, die Qualität insbesondere bei Generika, sei nur eingeschränkt transparent, so dass die Abnehmer nicht bereit seien, für höhere Qualität auch einen höheren Preis zu bezahlen. Das führe dazu, dass „many firms strive to exceed minimum manufacturing standards“ (ebd.: 172). In diesem Zusammenhang weisen sie wie etwa Born (2012: 241) daraufhin, dass viele Hersteller in den USA es in den vergangenen Jahren verpasst hätten, in die Erneuerung ihrer Produktionsanlagen zu investieren – mit der Folge vermehrter qualitäts- oder technisch bedingter Produktionsausfälle und -unterbrüchen. In Zusammenhang mit Produktionsschwierigkeiten werden auch oft so genannte „voluntary recalls“ gebracht, also der freiwillige Rückzug von Medikamenten vom Markt (vgl. Fox et al. 2009: 1400 oder Alspach 2012). Allerdings fällt es schwer, solche Rückzüge tatsächlich als eigenständige Ursache von Engpässen zu betrachten, geschehen solche Rückzüge doch nicht zufällig, sondern basierend auf unternehmerischen Überlegungen bzw. massiven Qualitätsproblemen.

Steigende Nachfrage, Distributionskanäle und knappe Rohstoffe

Einige Autoren weisen auf nachfrageseitige Schwankungen und einen generell grösseren Bedarf an Arzneimitteln hin, die Engpässe verursachen können (vgl. ASHP 2001, Fox et al. 2009, Chabner 2011, Gray und Manasse 2012, Alspach 2012, Bio 2011, Lee Ventola et al. 2012). „This may occur“, so z.B. Fox et al. (2009 : 1400), „when a new indication is approved for an existing drug product, when usage patterns change in response to new therapeutic guidelines, when a substantial disease outbreak occurs, or when unpredictable factors influence demand.“ Chabner weist ferner auf eine weltweit gestiegene Nachfrage hin, die nicht in direktem Zusammenhang stehe mit neuen Krankheiten, sondern vielmehr mit der Ausdehnung von Märkten auf neue Regionen. Er sieht für die Versorgungsschwierigkeiten bei onkologischen Arzneimitteln darin einen wesentlichen Grund: „The worldwide demand for oncology drugs is growing rapidly, as Asian, South American, and even African countries expand access to cancer treatment. This trend is likely to exacerbate the shortage and divert supplies abroad“ (Chabner 2011: 2148). Einige Autoren machen ökonomische Ursachen aus, die weder direkt mit den Herstellern noch mit den Leistungserbringern zu tun haben, sondern mit dem dazwischen geschalteten US-amerikanischen Distributionssystem, das seinerseits dazu beigetragen hätte, dass die Gewinnspannen für Hersteller gesunken seien. Hvidas et al. (2013) etwa entlasten, gerade was den Generikamarkt angeht, die von vielen gescholtene Medicare reimbursement policy vom Vorwurf, alleine zum Preisdruck beigetragen zu haben. Wesentlich daran beteiligt seien so genannte „group purchasing organizations“. „Group purchasing organizations generally select a preferred manufacturer, which guarantees demand for a particular product for that manufacturer [...] which drives product prices down and ultimately lowers profit margins. If a company is unable to win a group purchasing organization contract for a drug, it has much less financial incentive to continue producing the drug“ (Hvidas 2013: 173). Andere Autoren weisen zudem darauf hin, dass auch dieser Zwischenhandel dergestalt von Konzentrationsprozessen gekennzeichnet sei, dass einige wenige GPO's heute vergleichsweise grosse Marktmacht hätten (vgl. Lee Ventola 2011: 743). Fox et al. (2009: 1401) betonen in diesem Zusammenhang auch die Bedeutung so genannter „nontraditional distributors“, die unter den Bedingungen von Angebotsengpässen auf Graumärkten operierten und von Versorgungsschwierigkeiten zu profitieren versuchten. „These specialty, licensed distributors or brokers obtain products in short supply for the purpose of reselling them to end users who are unable to obtain them through their normal suppliers. These distributors aggressively market the availability of these products. [...] Typically, these distributors have a limited quantity of product, often only enough for one or two patients.“ Chabner (2011) weist darauf hin, dass solche Akteure ihre Lagerbestände an Medikamenten, bei denen Knappheit drohe, anhäuferten und damit das Problem zusätzlich verschärften. Häufig in den Listen der möglichen Ursachen aufgezählt werden Rohstoffengpässe. Tatsächlich gelten sie, nimmt man die Daten der FDA zum Massstab, als dritthäufigste Ursache von Arzneimittelengpässen. Die FDA beziffert ihren Anteil mit 10 %. Sie sorgen, gleichsam am Ursprung der Versorgungskette stehend, dazu, dass einzelne Arzneimittel gar nicht erst hergestellt werden können. Die meisten Autoren zählen solche Rohstoffengpässe zwar auf, wobei bei vielen, die die dahinter stehenden Zusammenhänge aufzeigen, klar wird, dass am Ursprung solcher Engpässe wiederum andere Faktoren stehen: Globalisierung und Marktkonzentration, die Rohstoffproduktion in unsicheren Ländern, Verzögerungen bei der Lieferung oder Produktionsausfälle oder Ausfälle von ganzen Produktionsstätten durch höhere Gewalt. Fox et al. (2009) betonen in ihrer Auslegeordnung denn auch, „disruptions in the supply of raw or bulk materials are especially problematic when the primary or sole source experiences production difficulties or discontinues production, affecting multiple manufacturers. An estimated 80% of the raw materials used in pharmaceuticals comes from outside the United States. Availability problems can arise when armed conflict or political upheaval disrupts trade, animal diseases contaminate tissue from which raw materials are extracted, climatic and other environmental conditions depress the growth of plants used to produce raw materials, or raw materials are degraded or contaminated during harvesting, storage or transport“ (ebd.: 1400). Im Wesentlichen liegen teilweise dieselben Ursachen der Nichtverfügbarkeit von Rohstoffen zugrunde, wie bei eigentlichen Medikamentenengpässen.

5.5 Gesellschaftliche, technologisch und ökologische Ursachen

Im Vergleich mit den eben beschriebenen ökonomischen Ursachen nehmen solche, die genuin der gesellschaftlichen, technologischen und ökologischen Einflussphäre zugeordnet werden können, in der vorliegenden Literatur eine geringere Bedeutung ein.

Soziale Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten

Einen grossen Einfluss auf die Versorgungsengpässe in den USA schreiben viele der Autoren der dortigen Regulierungsbehörde FDA zu. Dabei betonen sie auf der einen Seite insbesondere die Bedeutung von wettbewerbsbeschränkenden Eingriffen in die Preisbildungsmechanismen, die sich negativ auf die Gewinnmargen der Hersteller ausgewirkt und so die Anreize zur Produktion vor allem von Generika stark geschmälert hätten. Solche regulativen Eingriffe können zwar durchaus der gesellschaftlichen Einflussphäre zugeordnet werden, allerdings zeigt sich an diesem Beispiel auch, dass gerade staatliche Vorgaben nicht gänzlich als von der ökonomischen Sphäre isoliert betrachtet werden können. Der Literatur zufolge können sich Regulierungsmassnahmen („regulatory issues“) in drei Bereichen negativ auf die Versorgungssicherheit von Arzneimitteln auswirken. Erstens, und oben wiederholt ausgeführt, habe die 2003 eingeführte Medicare reimbursement policy mit seiner Festlegung von Profitmargen dazu geführt, dass Hersteller wegen zu geringer Gewinnaussichten die Produktion einzelner Medikamente entweder ganz einstellte oder aber drosselte, um Produktionskapazitäten für rentablere Arzneimittel frei zu machen. Diesen Zusammenhang postulieren einige Autoren (Alspach 2012, Yurukoglu 2012 oder Hvisdas et al. 2013). Alspach (2012: 11) beispielsweise betont, „medicare price controls enacted in 2003 and in effect since 2005 have hamstrung the customary free market forces when shortages arise for products in high demand by limiting price increases for drugs sold to hospitals and physicians.“ Zweitens wird von vielen Autoren das US-Zulassungsverfahren für neue Medikamente oder neue Anwendungsbereiche oder für neue Produktionsanlagen als für Hersteller bisweilen abschreckend bezeichnet. Sie stellten entweder zu hohe Anforderungen oder dauerten zu lange, wird betont. „When regulatory actions lead to production delays“, so etwa Alspach (2012), „FDA rules and procedures create disincentives that prevent other drug makers from stepping in to provide drugs in short supply.“ Drittens wird in vielen Beiträgen ein Zusammenhang gemacht zwischen „regulatory issues“ und produktionsbedingten Medikamentenengpässen. Es wird in diesen Fällen darauf hingewiesen, dass Produktionsstopps oder -unterbrüche letztlich damit zu tun hätten, dass die so genannten Good Manufacturing Practices nicht eingehalten würden, die Vorgaben der FDA also nicht erfüllt seien. Implizit wird damit unterstellt, die staatlichen Qualitätsvorgaben hätten einen wesentlichen Anteil an den Versorgungsschwierigkeiten bei gewissen Arzneimitteln.

Auf der anderen Seite wird von einigen Autoren im Gegensatz zur eben ausgeführten Argumentation gerade der beschränkte Handlungsspielraum der US-Behörden dafür verantwortlich gemacht, dass Medikamentenengpässe entstehen bzw. sich, wo sie bereits eingetreten sind, akzentuieren. Von vielen wird, durchaus ohne Wertung, auf die Tatsache hingewiesen, dass die staatlichen Behörden keinerlei Möglichkeiten hätten, von der Industrie die Herstellung einzelner Arzneimittel zu verlangen. In diesem Zusammenhang verschiedentlich als Treiber von Versorgungsschwierigkeiten gesehen wird die fehlende Verpflichtung der Industrie, Behörden, Öffentlichkeit oder Abnehmer über einen Produkterückzug oder einen drohenden Versorgungsengpass zu informieren. „Drug manufacturers,“ hält Alspach (2012: 11) fest, „are not required to give advance notification to either customers or the FDA when they plan to stop producing a medicine.“ Lee Ventola et al. (2011: 742) sehen darin geradezu eine der Hauptursachen für die Versorgungsschwierigkeiten in den USA: „Lack of an advanced warning system is the main cause of problems: Manufacturers are required to notify the FDA of quality problems; however, drug shortages or discontinuations are often caused by a business decision or other factors that don't require FDA notification.“ Viele der Handlungsempfehlungen, auch für die europäische Ebene, zielen denn auch die Verbesserung der Informationslage ab (vgl. Kapitel Handlungskonzepte).

Abgesehen von diesen politischen bzw. sozialen Ursachen finden sich in der Literatur keine weiteren Gründe, die als sozialen Ursprungs bezeichnet werden könnten. Allenfalls könnte man der steigenden Nachfrage nach Arzneimitteln weltweit oder in den USA neben einem rein ökonomischen noch einen sozialen Ursprung zuschreiben (Alterung der

Bevölkerung, Entwicklung einzelner Erdteile, Medikalisierung der Gesellschaft). Allerdings weisen keine Autoren auf solche Kausalzusammenhänge hin oder argumentieren entsprechend.

Technologische und ökologische Ursachen

Wenig Gewicht wird in der Literatur allein und genuin technologischen oder ökologischen Ursachen beigemessen. Aber auch hier zeigen sich mitunter Abgrenzungsschwierigkeiten. So lässt sich beispielsweise, wohl auch aufgrund der Datenlage, nicht klar feststellen, in welchem Ausmass „manufacturing difficulties“ auf technologische Ursachen zurückzuführen sein könnten. Wir gehen an dieser Stelle jedoch davon aus, dass viele solcher Herstellungsprobleme auch ökonomische Wurzeln haben – so zumindest legen es die Argumentationslinien der einzelnen Autoren nahe. Als technologisch bezeichnet werden könnte allenfalls die von einigen Autoren (Kweder und Dill 2013, Woodcock und Wosinska 2013 oder Alspach 2012) betonte besondere Komplexität in der Herstellung von „sterile injectable drugs“. Kweder und Dill (2013: 249) weisen darauf hin: "A reality of sterile-injectable production that factors into shortages is that many products must be made on specialized manufacturing lines." Technologisch besonders komplexe Herstellungsprozesse könnten also als Hürde für den Markteinstieg angesehen werden, die dazu beiträgt, dass in den betroffenen Bereichen nur eine geringe Anzahl Produzenten zu finden sind – mit den oben dargelegten Folgen.

Ebenfalls kaum zu finden und von Bedeutung sind in der Literatur ökologische Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten. Von einigen Autoren in die Liste von Gründen aufgenommen wurden Naturkatastrophen, die zu Produktionsausfällen oder Lieferschwierigkeiten führen und dadurch einen Engpass auslösen können. Allerdings wird darauf weder vertieft eingegangen noch wird solchen Ereignissen bei der Argumentation grossen Einfluss beigemessen. Vielmehr vermittelt die Literatur hier den Eindruck, solche „natural disasters“ seien der Vollständigkeit halber aufgeführt.

Die Review zeigt, dass immer wieder dieselben Ursachen angeführt werden, wobei je nach Autor die eine oder andere als bedeutsamer beurteilt wird. Dies allerdings immer ohne empirische Belege. Die Ursachen hinter Medikamentenengpässen werden von vielen Autoren überdies als sehr komplex beurteilt – und können nicht isoliert voneinander betrachtet werden. Mit Abstand am häufigsten und als bedeutsam genannt werden ökonomische Faktoren. Sie machen den Grossteil der Argumente aus und finden sich in allen Beiträgen. Globalisierung und Marktkonzentration, die Rationalisierung sowohl von Produktions- und Lagerungsprozessen und zu geringe Gewinnaussichten für Hersteller werden als wichtige Ursache von Engpässen bezeichnet. Dazu kommen ebenfalls ökonomisch und kaum technologisch bedingte Produktionsschwierigkeiten, die in den meisten Fällen auf Qualitätsprobleme zurückgeführt werden können, welche von Behörden entsprechend geahndet werden. Auch auf plötzliche Nachfrageschwankungen und die Bedeutung von Distributionskanälen wird mitunter verwiesen. Im Vergleich dazu misst die Literatur sozialen, technologischen oder ökologischen Faktoren eine geringere Rolle bei. Grosse Bedeutung wird dem Einfluss der US-amerikanischen Regulierungsbehörde zugeschrieben. Verwiesen wird dabei oft auf die „Medicare reimbursement policy“, die im Generikabereich dazu geführt haben soll, dass Medikamente aufgrund fehlender Gewinnaussichten entweder zurückgezogen oder in kleineren Mengen produziert wurden. Einzelne Autoren weisen auf zu anforderungsreiche und zu lange dauernde Zulassungsverfahren sowohl für Arzneimittel als auch für Produktionsanlagen hin. Damit erheben sie die Ausgestaltung staatlicher Regulierungsvorgaben zu einem möglichen Treiber hinter Medikamentenengpässen. Eindeutig technologisch begründete Ursachen finden sich in der Literatur hingegen keine, sieht man von Autoren ab, welche die besondere Komplexität für die Herstellung von „sterile injectable drugs“ als Grund dafür anführen, dass nur wenige Firmen in diesen Markt eintreten und diesen anfälliger machen für Engpässe und produktionsbedingte Ausfälle. Als einzige ökologische Ursache genannt werden Naturkatastrophen.

6. Auswirkungen und Reaktionen

Die Nebenfrage nach empirischer Evidenz zu den Auswirkungen von und Reaktionen auf Versorgungsschwierigkeiten mit Arzneimitteln lässt sich anhand der hier vorliegenden Literatur nicht abschliessend beantworten. Einerseits deshalb, weil nicht spezifisch nach entsprechenden Studien gesucht wurde, andererseits aber vor allem auch, weil nur wenige wissenschaftlich fundierte Studien dazu vorliegen. 2011 stellte die FDA in ihrem Bericht dazu fest: „However, while media and anecdotal reports of the adverse effects of shortages abound, there are no satisfactory systematic studies of the impact of shortages on patient care“ (FDA 2011: 12). Überdies lassen sich, weil der Forschungsstand schmal ist, keine länderspezifischen Aussagen über die Auswirkungen von Versorgungsengpässen machen. Die Literatur konzentriert sich auf die US-amerikanischen Verhältnisse. Gleichwohl weist der Grossteil der Beiträge, auf welche die vorliegende Literaturreview abstützt, auch mehr oder weniger ausführlich auf die Folgen von Arzneimittelknappheit hin. Allerdings tun dies viele auf anekdotische oder kommentierende Art und Weise und meist ohne eigentliche empirische Grundlagen.

6.1 Überblick

Einen aktuellen Überblick über den Stand der empirischen Arbeiten zu den Auswirkungen von Arzneimittelknappheiten gibt ein im August 2013 publizierter Artikel von Julie Golembiewski (2013), der den Erkenntnisstand zusammenfasst und dabei die relevanten Studien, die auch von der FDA (2011) sowie den meisten anderen Autoren (z.B. Alspach 2012, Born 2012, Fox und Tyler 2013, Wilson 2012, Kweder und Dill 2013) als massgebend genannt werden, zitiert. Zwei davon stammen von der American Society of Health-System Pharmacists ASHP/University of Michigan bzw. von der American Hospital Association (AHA).¹² Die Untersuchung der AHA stützt sich auf eine Befragung von 820 Spitälern und hat ergeben, dass über 99 % davon von Versorgungsengpässen betroffen sind. Das Ausmass dieser Betroffenheit hänge dabei aber wesentlich von der Grösse des Spitals ab, wobei grössere Spitäler stärker betroffen seien als kleinere. 75 % aller Engpässe betreffen „injectable drugs“, tangiert seien fast sämtliche medizinischen Fachbereiche der Spitäler. Die Spitäler meldeten zudem, dass sie nur in Ausnahmefällen rechtzeitig über drohende Engpässe informiert würden, ebenso wenig wie über ihre Gründe und die Dauer (Schulman/Sweet 2011). Unmittelbare Auswirkungen hätten die Engpässe, so fasst Golembiewski (2013) zusammen, auf „(1) health care providers (pharmacists, physicians, and nurses), (2) personnel resource utilization and labor costs (pharmacists, pharmacy technicians, physicians, and nurses), (3) drug costs, and (4) patient care/safety“ (ebd.: 287). Damit fasst sie gleichzeitig die wesentlichen Folgen, wie sie in der Literatur zu finden sind, zusammen: die eingeschränkte Behandlung der Patienten, der zunehmende Aufwand für das Management von Engpässen sowie die steigenden Medikamentenpreise. So kommt die AHA-Studie weiter zum Schluss, dass „82% of respondents reported delays in treatment, 69% said a patient had received a less effective drug, and 35% reported that a patient had experienced an adverse outcome. 78 % percent reported rationing or restricting drugs and 92% said they had experienced increased drug costs as a result of shortages. These reports are difficult to evaluate in view of the studies' limitations“ (zit.n. FDA 2011: 12). „The most alarming impact of a drug shortage, however“, fasst Golembiewski (2013 : 287) zusammen, „is on patient care and safety.“ Sie verweist dabei, wie zahlreiche anderen Autoren (u.a. FDA 2011), auch auf eine 2010 vom Institute for Safe Medication Practices (ISMP) bei über 1'800 Leistungserbringern durchgeführte Erhebung.¹³ Diese zeigten sich am meisten betroffen „about the increasing number of shortages of critically important medications and high-alert medications, such as propofol, neuromuscular blocking agents, opioids, heparin, epinephrine syringes, electrolytes, and 50% dextrose“ (Golembiewski 2013: 287). Gefragt nach den Auswirkungen in Bezug auf die Patientensicherheit, antworteten 35% „that their facility experienced a near miss be-

¹² Schulman RDW, Sweet G. Impact of drug shortages: Results of two independent national surveys. Vgl. www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM274568.pdf?utm_campaign=5Google2&utm_source=5fdaSearch&utm_medium=5website&utm_term=5drugshortagedefinition&utm_ (18.10.2013)

¹³ Drug shortages: National survey reveals high level of frustration, low level of safety. ISMP Medication Safety Alert! September 23, 2010. Vgl.: <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20100923.asp>, (18.10.2013).

cause of a drug shortage, 25% reported an actual error, and 20% reported an adverse patient outcome“ (ebd.). „Adverse consequences“, so zitiert die FDA aus der Studie (2011 : 12), „were reportedly related to less effective alternative medications, delays in surgical procedures, delays in clinical trials, and lack of familiarity with alternative drugs.“ In einer Folgeuntersuchung wollte die ISMP dann 2012 genauer wissen, wie sich Engpässe von wichtigen Medikamenten auf die Patientensicherheit auswirken.¹⁴ Die Resultate zeigen, dass Versorgungslücken und -engpässe bei Opioid-Analgetika und Chemotherapien die gravierendsten Folgen für Patienten haben. „The types of patient harm were“, so wiederum Golembiewski (2013: 287) zusammenfassend, „broadly categorized as (1) prolonged duration or progression of a disease, (2) injury (transient and permanent), and (3) death. The types of problems that resulted in patient harm were essentially equally divided between (1) inadequate treatment because the alternative drug was not the drug of choice (35%), (2) an error with the alternative drug or the dosage form/strength of the drug substituted for the drug in short supply (27%) and (3) omission of an essential medication, resulting in the patient not being treated (27%).“ Alspach (2012: 9) fasst die ausgemachten Auswirkungen für Patienten in einem Editorial wie folgt zusammen: "The adverse outcomes of drug shortages to patients that have already been identified are far-reaching and increasingly detrimental, ranging from mere annoyances to mortal consequences: Delays or cancellation of treatments or surgery, substandard care, more expensive care, compromised patient safety, complications, increased length of stay, death" (vgl. für eine Übersicht auch Lee Ventola 2011).

6.2 Auswirkungen auf Behandlung und Patienten

Auf die Auswirkungen für die Patienten und die Behandlungsqualität verweisen auch die Ergebnisse einer Befragung, die die American Society of Anesthesiologists (ASA) 2009 bei ihren Mitgliedern durchgeführt hat. „Nearly all respondents“, fasst Golembiewski (ebd.) die Ergebnisse zusammen, „were currently experiencing at least one drug shortage in previous years (98 %). Approximately half of the respondents reported that they had to change their procedure in some way, patients experienced a less optimal outcome, and/or patients experienced a longer operating room or recovery time. Approximately 5% of respondents had to postpone or cancel surgical procedures because of a drug shortage.“ In derselben Befragung gaben sieben der Befragten an, dass ein Medikamentenengpass unmittelbar zum Tod eines Patienten geführt habe. In diesem Zusammenhang weisen u.a. Golembiewski (2013) und Alspach (2012) auf die von der Associated Press 2011 durchgeführte Dokumentenanalyse und Experteninterviews hin, die sie zum Schluss führte, wonach in den USA 15 Todesfälle in den letzten 15 Monaten direkt auf Heilmittelengpässe zurückgeführt werden könnten. „Patient deaths resulted from either the most appropriate drug not being available or there was a dosing error or other problem in administering or preparing an alternative medication“ (Golembiewski 2013: 287). Eine frühere Studie von Fox und Tyler untersuchte 2003, gestützt auf den Datensatz der UUHC zur Prävalenz von Versorgungsengpässen, ebenfalls den Einfluss auf die Patientensicherheit und stellte fest, die häufigste Ursache potenzieller Sicherheitsrisiken für Patienten liege darin, dass Ärzte mit der Verabreichung alternativer Ersatzmedikamente nicht vertraut sind und die Dosierung dieser Ersatzstoffe sich wesentlich von den normalerweise verwendeten Arzneimitteln unterscheidet (Fox/Tyler 2003a).

6.3 Auswirkungen auf Preise und Kosten

Eine der meist genannten Auswirkungen bezieht sich auf die zusätzlichen Kosten, die Versorgungsschwierigkeiten bei Arzneimitteln gemäss den meisten Autoren ebenfalls verursachen. Gemäss Mullins und Cook (2001: 713) seien dafür mehrere Faktoren verantwortlich. Sie erwähnen, „patients have a higher copay for brand name vs. generic drugs. Insurance companies may have to pay more for higher-cost drugs. The hospital's or practice's revenue from a procedure may decrease if they are forced to use a more expensive drug but still receive the same reimbursement. They may also lose money if operative procedures are scheduled and then not performed due to a unique drug product being on short supply.“ Die zweite, viel zitierte und auch von der FDA angeführte Un-

¹⁴ A shortage of everything except errors: Harm associated with drug shortages. ISMP Medication Safety Alert! April 19, 2012. Vgl.: <http://www.ismp.org/Newsletters/acutecare/showarticle.asp?id520>. (18.10.2013)

tersuchung der ASHP/University of Michigan von 2010, die sich auf eine Befragung von 353 leitenden Apothekern stützt, ermittelte, dass diese in ihren Einrichtungen im Durchschnitt zwischen acht und neun Stunden pro Woche damit beschäftigt seien, Arzneimittelengpässe zu managen (zit. nach Schulman/Sweet 2011, Golembiewski 2013). Die jährlichen Kosten allein wegen dieses zusätzlichen Arbeitsaufwandes rechnen die Autoren für die gesamte USA auf 216 Millionen Dollar hoch (ebd.). Zwei Drittel aller befragten Apotheker gaben zudem an, die Engpässe hätten mitunter dazu geführt, dass sich ihr Verhältnis zu Abnehmern, insbesondere Ärzten, stark verschlechtert habe (vgl. dazu auch Kaakeh et al. 2011). Mehrkosten können Arzneimittelengpässe aber auch aufgrund von Preissteigerung für Ersatzmedikamente verursachen. So kamen Dorsey et al. (2009) in ihrer Untersuchung von Selegilin-Engpässen zum Schluss, dass the „societal cost of substituting 1,800 prescriptions for generic selegiline with branded capsules was an estimated \$75,000 over the first 4 months of the shortage. An additional \$27,000 in generic selegiline prescriptions were not refilled or substituted during this time“ (ebd.: 215).

Die FDA hält zur Güte der empirischen Evidenz dieser Studien, die die Folgen für Patienten und die Kosten auf der Basis von Befragungen abschätzen und beziffern, einschränkend aber fest: „These reports are difficult to evaluate in view of the studies' limitations“ (2011 : 12). Das dürfte auch auf eine Untersuchung der Premier Healthcare Alliance (Cherici et al. 2011), einer Interessenorganisation, bei ihren Spitalmitgliedern zutreffen, die im Zusammenhang mit den finanziellen Folgen von Versorgungsengpässen oft zitiert wird: „The annualized financial impact of drug shortages where generic equivalent alternatives are available exceeds \$78 million, with the highest approximate cost impacts to infectious disease (\$22.5 million), surgery (\$12 million), oncology (\$10.5 million), and cardiovascular therapies (\$8.5 million). More than \$66 million (or 85 percent) of this estimated financial impact in 2010 is being felt within the acute care sector alone“ (Cherici 2011: 5). Die Autoren rechnen die Kosten für alle US-Spitäler auf Grundlage dieser Daten hoch auf „at least \$200 million annually through the purchase of more expensive generic or therapeutic substitutes“, denn Leistungserbringer, so schätzen sie weiter, „are paying an average of 11 percent more for shortage products, although the total economic impact is likely much higher, since research excludes drugs purchased on the 'gray market', or those with therapeutic alternatives“ (ebd.: 6). Dieses Ausweichen auf Graumärkte wird von einigen Autoren als ein wesentlicher Kostentreiber erwähnt. Gu et al. (2011: 3) stellen dazu beispielsweise fest, so genannte „gray market distributors buy available drug supplies and sell them to providers or end purchasers at markups of several hundred percent.“ Schätzungen zufolge werde auf diesen Graumärkten zu teilweise massiv höheren Preisen eingekauft als üblich: „Gray market vendors can raise the product price by more than 80 times a typical contract price.“

6.4 Weitere Auswirkungen

Einige Studien weisen auf weitere negative Auswirkungen von Arzneimittelengpässen hin. So bringen etwa Plüss-Suard et al. (2013) Versorgungsschwierigkeiten beim Antibiotikum Cefepim nicht nur mit höheren Kosten für Schweizer Spitäler in Verbindung, sondern weisen insbesondere empirisch nach, „that the shortage of a widely used broad-spectrum antibiotic can affect hospital antibiotic policies and has an undesirable impact on [...] bacterial resistance“ (ebd.: 993). Mullins und Cook (2011) machen zudem darauf aufmerksam, dass anhaltende Arzneimittelknappheit in gewissen Bereichen langfristig negative Folgen auf klinische Forschung hätten: „Cancer research appears to be the area most affected thus far. Many of the unavailable drugs are cancer treatment drugs or medications used to treat or avoid the side effects of chemotherapy regimens. If a certain drug protocol is required for the clinical trial but the drug becomes unavailable partway through the trial, researchers are forced to change their medication plan. This could compromise the design and conduct of ongoing trials, which can lead to difficulties in data analysis and interpretation“ (ebd.: 714).

Hinweise auf empirische Untersuchungen zu den Folgen von Arzneimittelengpässen wie sie für die USA vorliegen, finden sich für die Schweiz nicht. Im Beitrag von Plagge, Desax, Egger (2012) findet sich einzig der allgemeine Hinweis, Lieferengpässe betreffen Ärzte, Pflegepersonal, Apotheker und Patienten, wobei insbesondere die Nichtverfügbarkeit essentieller Präparate bei weitgehendem Fehlen von Alternativen die Therapie und

Sicherheit der Patienten gefährden könne. Dabei verweisen sie aber lediglich auf den Artikel Fox et al. 2009. Die EMA wiederum stellt 2012 mit Blick auf die europäische Situation in ihrem Papier – gestützt einzig auf die von der FDA als methodisch nicht zweifelsfrei bezeichnete Befragung des ISMP (vgl. Kapitel 6.1) – fest, es gäbe einige Evidenz, „that disruption in supply of medicines can lead to inter alia, a failure to treat; the use of less desirable, often expensive, unfamiliar alternative medicinal products; an increased potential for errors and poorer patient outcomes, caused by absent or delayed treatment or incidence of preventable adverse events associated with alternative medicinal products or dosage forms“ (EMA 2012: 1). Diese Feststellung untermauert immerhin die Befragung der EAHP von 2013 mit Daten: Auf die Frage, ob das entsprechende Spital negative Folgen von Arzneimittelengpässen für die Patienten zu gewärtigen habe, antworteten über 50 % mit Ja. Ferner hätten weiterführende Kommentare der Befragten darauf hingewiesen, „that chemotherapies have had to be postponed as a result of shortages, or chemotherapy schemes in the middle of existing treatments“ (ebd.).

Die zu den Ursachen von Versorgungsschwierigkeiten bei Arzneimitteln vorliegende Literatur liefert damit zahlreiche Hinweise zu den vielfältigen Auswirkungen. Allerdings beschränken sich diese weitestgehend auf Erkenntnisse für die USA. Zur Schweiz oder zur Situation in Europa fanden sich in diesen Beiträgen keine Hinweise. Gesicherte empirische Erkenntnisse zu den Folgen von und Reaktionen auf Heilmittelengpässe spezifisch in der Schweiz oder in der EU liegen damit nicht vor. Immerhin legen, mit entsprechender Zurückhaltung interpretiert, die Hinweise von Plagge, Desax und Egger (2012) sowie der EMA (2012) und EAHP (2013) nahe, dass die Auswirkungen sich hier nicht grundsätzlich von jenen in den USA unterscheiden dürften. Die Untersuchungen, Beiträge und Kommentare zur Situation in den USA zeichnen sich auch bezüglich ihrer Einschätzungen zu den Auswirkungen von Arzneimittelknappheit dadurch aus, dass sie sich in weiten Teilen einig und in ihrer Argumentationen ähnlich sind. Mit teilweise unterschiedlichem Fokus betonen sie alle die verminderte Behandlungsqualität und das erhöhte Risiko für die Patienten, die höheren Kosten für Medikamente sowie den Zusatzaufwand für deren Beschaffung und das Management der Engpässe bzw. die negativen Auswirkungen auf weitere Bereiche wie die klinische Forschung oder die Gefahr, dass sich durch inadäquate Behandlung mit Antibiotika bzw. das Ausweichen auf alternative Breitbandantibiotika entsprechende Resistenzen bilden. Das sind die Haupteckdaten zu den Auswirkungen, die sich aus der uns vorliegenden Literatur ziehen lassen – die, orientiert man sich an der jüngsten Übersichtsarbeit von Golembiewski (2013), darin vermutlich relativ umfassend dokumentiert sein dürften.

7. Handlungskonzepte

Im Grossteil der zur Hauptfrage aufgearbeiteten Literatur finden sich auch – mehr oder weniger ausführliche – Hinweise auf Handlungskonzepte. Bis auf wenige Ausnahmen liegt der Fokus indes auch hier – aus mehrfach genanntem Grund – stark auf den USA. Für die Schweiz oder die EU haben wir jedenfalls keine ähnlich spezifischen Handlungskonzepte ausgemacht. Die im US-amerikanischen Kontext beschriebenen und postulierten Konzepte dürften aber, zumindest in ihren Grundgedanken, auch auf die europäischen bzw. schweizerischen Rahmenbedingungen übertragbar sein. So schlägt Dogwiler (2006a: 18) in ausdrücklicher Anlehnung an die FDA vor, in der Schweiz die Meldepflicht zu institutionalisieren sowie die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung anders zu organisieren (z.B. Führungsrolle von Swissmedic bei der Informationsbeschaffung, vereinfachte Zulassungen oder gar Beschaffung via Eigner Bund und Hersteller der Armeeapotheke).

Zu einem grossen Teil beschreibt die Literatur aber die Massnahmen der FDA zum Umgang mit drug shortage in den USA. Der Fokus liegt hier also auf staatlich-regulativen Handlungskonzepten und geht nicht über eine Beschreibung der aktuellen Handlungskonzepte hinaus. Einige andere machen dagegen Vorschläge, die nebst staatlichen Massnahmen auch praktische Handlungsempfehlungen (so genannte Guidelines) zum Umgang mit Heilmittelengpässen beinhalten. Solche richten sich, etwa von Fachvereinigungen oder Interessenvertretern ausgearbeitet, z.B. an Spitäler und weiteres Gesundheitspersonal. Einleitend ist darauf hinzuweisen, dass zur Wirksamkeit und Angemessenheit der beschriebenen Handlungskonzepte keine empirische Evidenz vorliegt. Eine entsprechende Evaluation verschiedener Handlungskonzepte kann an dieser Stelle und basierend auf der hier ausgewählten Literatur also nicht geleistet werden. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass zahlreiche Beiträge bezüglich der Handlungskonzepte eher persönliche Haltungen widerspiegeln, als dass sie empirisch fundierte Aussagen und Analysen vorbringen.

7.1 Ökonomische Ebene

Viele Ursachen für Medikamentenengpässe werden im Bereich der ökonomischen Rahmenbedingungen angesiedelt. Entsprechend wird in der Literatur darauf hingewiesen, dass Lösungen konsequenterweise ebenfalls auf dieser Ebene gefunden werden müssen. Allerdings handelt es sich bei vielen dieser Äusserungen und Einschätzungen der verschiedenen Autoren eher um Meinungen und Forderungen, denn um empirisch und wissenschaftlich fundierte Aussagen. Grundsätzlich kritisieren die Vertreter dieser ökonomischen Richtung, dass, solange die Hersteller keine besseren ökonomischen Anreize vorfinden und für ihre Produkte bzw. die damit verbundenen Investitionen keine entsprechenden Gewinne erwarten können, eine langfristige Lösung des Problems nicht möglich sein wird (z.B. Wilson 2012). Ohne diese Anreize sei es wahrscheinlich, dass Hersteller, sobald ihre Patente für ein Heilmittel abgelaufen seien und die Gewinnmargen kleiner würden, ihre Produktionskapazitäten auf andere, profitablere Medikamente umstellten. Auch würden sie kaum mehr in die Herstellung wenig profitabler Produkte investieren, sondern versuchen, die Herstellungsprozesse möglichst kostengünstig zu gestalten (z.B. durch Zusammenlegung ähnlicher Produktionsprozesse). Dies führe dazu, dass die Qualität der Heilmittel leidet und die Produktion insgesamt unsicherer und anfälliger für Probleme wird. Insofern müssen Anreize gesetzt werden, welche es lohnenswert für die Hersteller machen, weiterhin in die Herstellung knapper Produkte zu investieren (z.B. Barlas 2013). Eine Schlüsselrolle spielt dabei die Qualität und damit verbunden die Transparenz, wie Woodcock and Wosinska überzeugend darlegen. Sie weisen darauf hin, dass solange keine Transparenz über die Qualität von Produkten existiert, auch die Qualität keine Rolle in Bezug auf das Verhalten der Käufer spielt und damit für den Preis irrelevant ist. Dies führt dazu, dass sich Verbesserungen im Bereich der Qualität für die Hersteller nicht auszahlen, da sie sich nicht im Preis niederschlagen. Und mit den anhaltenden Qualitätsdefiziten bleibt auch eine wichtige Ursache für Engpässe weiter bestehen (Woodcock and Wosinska 2013 und Fox and Tylor 2013). Ein interessanter Ansatz von Schweitzer, welcher in dieselbe Richtung geht, sieht die Änderung der gängigen Kontrollpraxis vor. Heute inspiziert die FDA Produktionsstätten nach dem Alles oder Nichts-

Prinzip, das heisst, wenn die Qualitätsprüfung bestanden wird, dann bleibt die Anlage in Betrieb, wird sie nicht bestanden, wird sie geschlossen. Der Vorschlag geht nun dahin, dass eine Art Ratingsystem eingeführt wird, von welcher nur die schlechteste Bewertung eine sofortige Schliessung nach sich zieht. Dies würde zur Folge haben, dass erstens die Qualität besser sichtbar gemacht und gleichzeitig aufgewertet bzw. preisrelevant wird und zweitens könnte die Entwicklung der Qualität besser verfolgt werden (Schweitzer 2013).

Verschiedene Autoren betonen, dass insbesondere für ältere und damit patentfreie Produkte Bedingungen geschaffen werden müssten, die es Herstellern erlauben, Gewinne zu machen (z.B. Chabner 2011). Zum zentralen Faktor erheben sie damit den für ein Medikament erzielbaren Preis. Hier gehen die Meinungen aber auseinander: Während z.B. von Barlas vorgeschlägt, ein Preissupportsystem für absolut notwendige Heilmittel und damit einen eigentlichen Mindestpreis zu etablieren (Barlas 2013), wird im Gegensatz dazu von anderen gerade verlangt, dass bestehende Preiskontrollmechanismen (die im Sinne von Maximalpreisen wirken) aufgehoben werden sollen, damit der Preis über die Marktmechanismen zwischen Nachfrage und Angebot festgelegt wird und Investitionen gefördert werden (Gottlieb 2011). Spezifisch für den US-Markt vorgeschlagen wird ein System, welches vorsieht, dass Generika ausschliesslich durch private Versicherungen bezahlt werden sollen, während die staatliche Krankenversicherung lediglich Originalpräparate bzw. patentgeschützte Produkte übernimmt und diese grundsätzlich zu einem höheren Preis als heute bezieht (Carter 2011). Yurukoglu dagegen sieht ein Lösungsansatz darin, dass bei Verträgen für grosse Mengen von Medikamenten (z.B. durch Grossversicherer etc.) weniger Druck auf den Preis gemacht wird, dafür aber Strafgebühren für den Fall von Verzögerungen und Ausfällen vorgesehen sind (Yurukoglu 2012).

Neben dem vielschichtigen Preisargument werden in der Literatur die Auswirkungen der FDA-Regulierungen auf die Attraktivität einer Marktteilnahme betont. Denn selbst wenn Profite zu erwarten seien und eigentlich genügend Hersteller ein Medikament produzieren, bestehe die Gefahr von Engpässen im Heimmarkt, wenn dieser durch zu starke bzw. unverhältnismässige Regulierungen unattraktiv gemacht werde. Konkret wird etwa darauf hingewiesen, dass die sog. Abbreviated New Drug Application (ANDA) viele Anforderungen enthalte, die den Markteintritt teuer und zeitaufwändig machten. Wenn ein Produzent zwei bis drei Jahre warten müsse, bis er die Zulassung für einen Markt bekomme, werde er je nach Produktzyklus und Gewinnaussichten davon absehen, diesen zu bearbeiten. Auch Gebühren für Neuzulassungen und Kontrollen könnten denselben Effekt haben (siehe z.B. Born 2012 und Gehrett 2012). Grundsätzlich wird von dieser Seite demnach für eine Senkung der Regulierungs- und Gebührenlast für Hersteller plädiert. Dasselbe gilt für die Häufigkeit und Vorgehensweise im Zusammenhang mit Inspektionen bzw. Kontrollen. Weitere vorgeschlagene Anreize sind steuerliche Vergünstigungen sobald ein Hersteller ein patentloses Medikament weiterproduziert, um die zu erwartenden Gewinneinbussen auszugleichen und so die Gefahr von Produktionseinstellungen von älteren Heilmitteln zu verhindern (Born 2012). Neben diesen regulatorischen Marktschranken wünschen sich einige Autoren eine bessere Unterstützung der Hersteller bzw. Verteiler bei der Produktion und beim Vertrieb von Medikamenten. Um die Produktions- und Verteilkette zu stabilisieren sollten Richtlinien/Empfehlungen ausgearbeitet werden und der Informationsfluss zwischen den beteiligten Akteuren gefördert werden. Die Verteilung von Heilmitteln sollte generell effizienter gestaltet werden (Steinbrook 2009 oder Bio 2011).

7.2 Regulierungs- und staatliche Ebene

Das staatlich-regulative Handlungskonzept, das in der Literatur mit Abstand am meisten Beachtung findet, ist das in den USA seit einigen Jahren geltende Drug Shortage Program und dazu gehörende Regulierungen, mit denen von staatlicher Seite Heilmittelengpässe verhindert oder deren Auswirkungen gemildert werden sollten. Dabei setzen die USA in erster Linie auf Früherkennung: Initiativen wie dem „Preserving Access to Life Saving Medications Act of 2011“ und dem „Drug Shortage Prevention Act 2012“ sollen eine frühstmögliche Erkennung und Behebung von Arzneimittelengpässen durch die verantwortliche FDA ermöglichen (Breitenbach und Fischer 2013).

Hersteller von medizinischen notwendigen Heilmitteln müssen die FDA frühzeitig (mind. 6 Monate) informieren, wenn bei einem von ihnen hergestellten Heilmittel potentielle Engpässe entstehen könnten. Gleichzeitig müssen sie Gründe und den erwarteten Zeitraum für den Engpass angeben. Dies ermöglicht es der FDA, die zugrundeliegenden Ursachen wie z.B. Herstellungs- oder Qualitätsprobleme zu analysieren. Sie beurteilt die Schwere und die Dauer von Engpässen und legt fest, ob es sich um ein medizinisch unverzichtbares Medikament handelt (Gu et al. 2011). Falls ein Einschreiten angezeigt ist, werden mit allen relevanten Akteuren kurz- bis langfristige Pläne zur Überwindung des Engpasses entwickelt. Dies geschieht, indem mit den Herstellern Kontakt aufgenommen wird mit dem Ziel, die Gesamtproduktion zu steigern (siehe z.B. Hvisdas et al. 2013 oder Huys and Simoens 2013). Das kann einerseits durch bessere Auslastung der bestehenden Produktionsinfrastruktur geschehen, andererseits kann die FDA auch durch schnellere Zulassungsverfahren für neue Produktionseinrichtungen bzw. -verfahren oder Substitutionsheilmittel den Herstellern entgegenkommen, um diesen die erforderliche Mehrproduktion zu ermöglichen. Die FDA hat zudem die Kompetenz, die üblicherweise strengen Regelungen, die für die Heilmittelzulassung zu erfüllen sind, temporär zu lockern und Ausnahmen im Bereich der Einhaltung von Ablaufdaten zu gewähren oder den Herstellern zu erlauben, auf andere als die ursprünglichen Rohstoffe zurückzugreifen. Gelingt es nicht, die Produktion im Inland zu steigern, kann die FDA auch die Bedingungen für den Heilmittelimport lockern, um den bevorstehenden Engpass zu verhindern (siehe z.B. Born 2012 oder auch Huys und Simoens 2013). Die FDA beteiligt sich ausserdem auf der Suche nach alternativen Behandlungsmethoden oder erstellt ein Verteilungsprogramm, welches sicherstellen soll, dass die knappen Ressourcen möglichst so eingesetzt werden, dass am wenigsten Schaden durch den Engpass entsteht (Lee Ventola 2011).

Neben diesem Vorgehen zur Krisenvorbeugung und -bewältigung sind das eigenständige Sammeln und Verbreiten von Informationen über Heilmittelengpässe wichtige Aufgaben der FDA. Dabei geht es einerseits darum, gefährdete Medikamente durch die Analyse der Marktstrukturen (Anzahl Produzenten, Rohstoffe, Alternativen, Produktionsort, Qualitätsstandards etc.) zu identifizieren und allfällige Gefahrenquellen frühzeitig bekanntzugeben, damit sich Organisationen und Patienten über die Gefahr sowie Notfallmassnahmen informieren können (Born 2012). Ebenfalls ist die Behörde dazu angehalten, dem Justizdepartement über Anhaltspunkte für allfällige Preisabsprachen und andere wettbewerbsbeeinflussende Aktivitäten zu berichten (Huys und Simoens 2013).

Durch die Umsetzung der beschriebenen Massnahmen ist es der FDA gelungen, 2010 35 und im folgenden Jahr 195 Heilmittelengpässe zu verhindern (Born 2012). Als entscheidenden Nachteil des US-Handlungskonzeptes beschreiben einige Autoren das Fehlen von Zwangsmassnahmen. Die FDA habe keinerlei Möglichkeiten, die Hersteller von Medikamenten zur Mitarbeit bzw. zur Mehrproduktion von knappen Heilmitteln zu zwingen. In der Literatur wird dies denn auch kritisch angemerkt (z.B. Born 2012). Auch wird festgehalten, dass, obwohl die FDA nun mehr Kompetenzen hat als zuvor und dem Thema mehr Gewicht verliehen wurde, mehr finanzielle und personelle Ressourcen für die Umsetzung der gesetzlich vorgesehenen Massnahmen zwingend notwendig seien (ebd. 2012). Von Barlas (2013) wird kritisch angemerkt, dass die FDA als Zulassungsbehörde teilweise durch Überregulierung und sehr lange Bearbeitungsfristen von Gesuchen selbst zur Verschärfung des Problems beitrage. Die FDA sollte, so die Forderung von Barlas, neue Produkte schneller und effizienter zulassen, weniger strenge Auflagen für bereits zugelassene Medikamente machen und im Überprüfungsrythmus zurückhaltender sein. Andere Vorschläge aus der Literatur gehen indes in die genau gegenteilige Richtung: So plädiert etwa Chabner (2011) dafür, dass die Hersteller von Heilmitteln als Voraussetzung für die Zulassung ihrer Medikamente Schätzungen über die erwartete Nachfrage nach dem Produkt sowie Produktionspläne, wie diese Nachfrage befriedigt werden könnte, einreichen sollten. Können oder wolle ein Hersteller nicht garantieren, dass er der Nachfrage längerfristig gerecht werden kann oder zumindest eine Minimalproduktion zu liefern im Stande ist, solle ihm der Marktzutritt verweigert werden können. Vorgeschlagen wird zudem (u.a. von Hunnisett-Dritz 2012), die FDA solle sich vermehrt auch auf die Beurteilung von vergleichbaren ausländischen Zulassungsbehörden verlassen und sich dem globalen Markt insofern öffnen, als im Ausland zugelassene Medikamente in Notsituationen auch in den USA zulasse – ohne das sonst gängige Prüfverfahren. Von Gu et al. (2011) wird zudem vorgeschlagen, verstärkt gegen Graumarktaktivitäten staatlich vorzugehen. Die Verteilkanäle von Heilmitteln sollten, so die Forderung, strenger reguliert

und überwacht werden, so dass lediglich zugelassene Verkaufsstellen Medikamente kaufen und vertreiben dürfen. Auch fordern sie ein Preissystem, das für jedes Medikament einen Standardpreis festlegt, über dem es auch in Zeiten von Knappheit und starker Nachfrage nicht verkauft werden darf. Viele Autoren betonen die Bedeutung der frühzeitigen Erkennung von möglichen Engpässen und regen an, dass der Informationsaustausch und die Zusammenarbeit zwischen Behörden, Herstellern, Verteilern, Apotheken und Kliniken noch stärker als bereits heute verbessert werden (z.B. Kaakeh et al. 2011 oder Bio 2011).

Spezifische Handlungskonzepte für die EU oder die Schweiz sind in der im Rahmen dieser Studie betrachteten Literatur nicht zu finden. Vielmehr fehlten in der EU gemäss Huys und Simoens (2013) koordinierte Anstrengungen bislang weitgehend. Massnahmen würden nur vereinzelt und von einzelnen Ländern ergriffen, ein gemeinsames Frühwarn- oder Informationssystem existiere momentan aber nicht, bemängeln sie – und entsprechend auch keine Strategie, wie mit Heilmittelengpässen umgegangen werden soll. Immerhin sind Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln in der EU verpflichtet (vgl. Martinelli 2004), der EMA zu melden, wenn dieses Inverkehrbringen eines Arzneimittels vorübergehend oder endgültig eingestellt wird. Zudem haben sie im Rahmen ihrer Verantwortlichkeit eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung sicherzustellen. Dennoch scheinen die geltenden Bestimmungen und Handlungskonzepte auf EU-Ebene nicht zu genügen, wie ebendiese EMA in einem Ende 2012 ausgearbeiteten „Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice compliance problems“ (EMA 2012). Darin schlägt die EMA weiterführende kurz- und mittelfristige Massnahmen vor – mit einem Umsetzungszeitrahmen bis 2015 – die schwergewichtig die Verbesserung von Informationsgrundlagen und -prozessen sowie des Risikomanagements vorsehen. Als wichtigen Schritt für die Schweiz bezeichnet Martinelli (2004) die Neuregelung von Sonderbewilligungen, die seit der Revision der Arzneimittelverordnung (SR 812.212.21) gilt und die die Beschaffung von Arzneimitteln regelt, welche in der Schweiz nicht zugelassen sind. Plagge, Desax und Egger bemerken (im Namen der GSASA) in ihrem Beitrag von 2012 kritisch dazu, der Import von Arzneimitteln könne in solchen Fällen auch nicht die Lösung sein, da diese „in der Regel deutlich teurer sind und die Importarzneimittel von den Krankenversicherern meistens nicht bezahlt werden“ (ebd.: 18). Die betroffenen Firmen sollten, fordern sie, für die Dauer eines Lieferengpasses stattdessen verpflichtet werden, ausländische Medikamente mit einer temporären Bewilligung von Swissmedic in der Schweiz in den Handel zu bringen, wobei das BAG gefordert wäre, die Kassenzulässigkeit der importierten Medikamente zu regeln.

7.3 Praktische Ebene

Neben Handlungskonzepten, die auf den regulativen und ökonomischen Bereich abzielen, finden sich in der Literatur auch Vorschläge, die sich an die Praxis richten. Vielfach handelt es sich dabei um konkrete Vorschläge zur Vorbereitung auf bevorstehende oder zum Umgang mit bestehenden Versorgungsschwierigkeiten. Aus der Kategorie der umgesetzten Massnahmen ist der Hinweis auf einschlägige Webseiten der FDA und der American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), welche auf Probleme in der Medikamentenversorgung hinweisen und als Frühwarnsystem genutzt werden können. Ausserdem werden Informationen im Zusammenhang mit den Folgen für Patienten sowie alternativen Behandlungsmethoden zur Verfügung gestellt. Dies soll den Praktikern in der Gesundheitsversorgung eine bessere Vorbereitung und einen besseren Umgang bei Engpässen ermöglichen (Woodend, Poston and Weir 2005). Die Rolle des regelmässigen Monitorings der Situation im Heilmittelmarkt und von ausreichend verfügbaren Informationen wird von zahlreichen Autoren hervorgehoben. Wichtig sei insbesondere die Sensibilisierung der Akteure für das Problem, um dieses rechtzeitig erkennen zu können (z.B. Bruhn 2012). Auch der Austausch von Informationen unter verantwortlichen Apothekern sowie mit Herstellern und Behörden wird als wichtiger Faktor betont. Nur wenn Engpässe früh erkannt würden, könne eine Strategie zum Umgang damit ausgearbeitet werden (z.B. Bio 2011). Um dem Krisenfall vorzubeugen, wird empfohlen, genügend Reserven anzulegen und diese bei Bedarf auch koordiniert regional/national zu verteilen (Seaworth et al. 2013 oder Rosoff 2012). Dies könne entweder zentral (staatlich) organisiert sein oder aber dezentral in den einzelnen Apotheken/Spitälern etc. Damit einherge-

hend sei die Übersicht über die vorhandenen Vorräte zentral zu führen. Ebenfalls wird dazu geraten, entsprechende Notfallpläne und Richtlinien auszuarbeiten, welche insbesondere die Rationierung regeln (z.B. ASPH 2001). Auch wird generell für einen sparsamen Umgang mit potentiell knappen Heilmitteln plädiert, auch wenn diese noch genügend vorhanden sind. Für den Ernstfall zielen die Vorschläge aus der Literatur darauf ab, die Nachfrage zu reduzieren. Dies könne dadurch geschehen, dass die Dosis reduziert, auf alternative Behandlungsmethoden umgestellt oder Substitutionsmedikamente eingesetzt werden (z.B. Gehrett 2012 oder Gupta und Huang 2013). Patienten müssten priorisiert und die Medikamente entsprechend rationiert werden. Im Bedarfsfall sollen, so Gatesman und Smith (2013), Medikamente auf dem Graumarkt beschafft werden, auch wenn die dortigen Preise wesentlich höher sein dürften.

Insgesamt bilden die in der Literatur diskutierten und hier vorgestellten Handlungskonzepte einen breiten Fächer von möglichen Massnahmen, von der Verhinderung und Früherkennung von möglichen Heilmittelengpässen bis hin zur Krisenbewältigung. Dabei zeigt sich, dass der erste Schritt wohl bei einem möglichst umfassenden Monitoring liegen sollte, welches von einer von allen betroffenen Akteuren zugänglichen und gespiesenen Informationsplattform begleitet ist. Weiter wird auch deutlich, dass entsprechend den vielfältigen Ursachen von Medikamentenengpässen auch die notwendigen Massnahmen auf verschiedenen Ebenen ansetzen müssen. Neben der politisch-regulativen Ebene sind gemäss der Meinung vieler Autoren vor allem die ökonomischen Faktoren entscheidend, ohne deren Optimierung eine langfristige Eindämmung des Problems wenig aussichtsreich erscheint.

8. Schlussbetrachtungen

Die vorliegende Literaturreview hatte zum Ziel, anhand des Forschungsstandes vier Aspekte im Zusammenhang mit Versorgungsengpässen bei Arzneimitteln zu behandeln und dabei folgende Fragen zu beantworten:

- (A) Hauptfrage: Welche Evidenz bietet die Literatur zu den Ursachen von Versorgungslücken und -engpässen bei Arzneimitteln in der Schweiz, in der EU und in den USA?
- (B) Nebenfrage 1: Welche länderspezifischen Auswirkungen und Reaktionen finden sich in dieser Literatur für die EU und die USA?
- (C) Nebenfrage 2: Welche länderspezifischen Handlungskonzepte finden sich in dieser Literatur für die EU und die USA?
- (D) Zusatzfrage: Wie beurteilt die Literatur die Entwicklung und das Ausmass von Versorgungsengpässen in der Schweiz, in der EU und in den USA?

Anhand von Desktop- und Datenbankrecherchen wurden schliesslich insgesamt gut 60 Beiträge im Hinblick auf die Beantwortung dieser Fragen ausgewertet, wobei zur Güte dieser Beiträge insbesondere darauf hinzuweisen ist, dass viele davon zwar in wissenschaftlich relevanten Zeitschriften erschienen sind, allerdings oft in der Form von Kommentaren, Editorials oder auf Einladung. Unsere kritische Bewertung des Forschungsstandes hat insbesondere dreierlei deutlich gemacht:

1. Der Forschungsstand ist äusserst schmal und fokussiert sehr stark auf die Situation in den USA. Er befasst sich fast ausschliesslich mit den dortigen „drug shortages“, ihren Ursachen und Auswirkungen. Literatur zur Schweiz oder zu Europa findet sich, legt man den Massstab der Wissenschaftlichkeit an, so gut wie keine.
2. Daten zu Arzneimittelengpässen sind lediglich für die USA verfügbar und mit gewissen Reliabilitätsmängeln behaftet. Zwei Datensätze der FDA und der ASHP sind das einzige an empirischer Grundlage, was vorzufinden ist, und auf sie bezieht sich denn auch die gesamte Literatur. Für die Schweiz oder für Europa sind entsprechende Daten nicht vorhanden.
3. In der Literatur finden sich kaum Beiträge, die nach wissenschaftlichen Kriterien Ursache-Wirkungen-Zusammenhänge überprüfen. Zwar werden zahlreiche mögliche Ursachen und Auswirkungen mitunter aufgezählt und ausführlich diskutiert, aber dies geschieht weder gestützt auf empirische Analysen noch im Widerstreit von Theorien und Argumenten zwischen verschiedenen Autoren.

Die für das BAG relevanten Fragen lassen sich nur beschränkt beantworten. Die Fragen, welche Evidenzen die Wissenschaft zu den Ursachen von Arzneimittelengpässen liefert, müssen eigentlich zugespitzt beantwortet werden mit: keine. Keine schlüssige Antwort erlaubt die Literaturreview auch zur Frage nach den Auswirkungen und nach Handlungskonzepten. Einen umfassenden Überblick über Handlungskonzepte zur Lösung von Versorgungsproblemen können die ausgewählten Beiträge nicht bieten. Auf die hierfür notwendige Erweiterung der Suche wurde in Absprache mit der Auftraggeberin verzichtet. In der Literatur finden sich einzig zur Entwicklung und zum Ausmass solcher Engpässe einigermaßen verlässliche Angaben. Diese deuten allesamt darauf hin, dass „drug shortages“ in den vergangenen Jahren zugenommen haben und heute, mindestens in den USA, ein ernst zu nehmendes Problem darstellen. Für die Schweiz oder für Europa lässt sich aber sogar die Frage nach dem Ausmass dieser Engpässe nicht empirisch belegen und wissenschaftlich beantworten, weil entsprechende Daten fehlen. Es kann höchstens aufgrund einiger Hinweise davon ausgegangen werden, dass Versorgungsschwierigkeiten hier ebenfalls an Bedeutung gewonnen haben. Jedenfalls findet sich in der Literatur, die dieser Analyse zugrunde liegt, kein Hinweis darauf, dass das „Problem“ künstlich erzeugt oder aus Interessenüberlegungen politisch und medial bewirtschaftet ist. Nicht realisierbar war angesichts des beschränkten und auf die USA konzentrierten Forschungsstandes zudem das Anliegen, die Haupt- und Nebenfragen länderspezifisch zu beantworten.

Mit dem angesichts des Forschungsstandes quellenkritischen Blick lassen sich aus der Literatur dennoch zumindest Hinweise ableiten auf einige Treiber, die hinter den jüngsten Arzneimittelengpässen stecken. Insbesondere für die USA finden sich zahlreiche Publikationen, die sich mit solchen Ursachen auseinandersetzen, sie diskutieren und dabei durchaus plausibel argumentieren. Die Review der verschiedenen Beiträge hat gezeigt, dass mit unterschiedlichen Gewichtungen immer wieder dieselben Ursachen angeführt werden, wobei je nach Autor die eine oder andere als bedeutsamer beurteilt wurde – immer allerdings, ohne diese Bedeutung auch tatsächlich empirisch zu belegen. Wichtig ist dabei die Feststellung einiger Autoren, dass die Ursachen hinter Medikamentenengpässen letztlich sehr komplex sind und nicht isoliert voneinander betrachtet werden können. Dieser Hinweis ist insbesondere relevant im Hinblick auf die Entwicklungen möglicher Wirkungsmodelle. Mit Abstand am häufigsten und unter Zuschreibung einer zentralen Rolle genannt werden ökonomische Faktoren. Sie machen den Grossteil der Argumente aus und finden sich in ausnahmslos allen Beiträgen wieder. Globalisierung und Marktkonzentration, die Rationalisierung sowohl von Produktions- und Lagerungsprozessen und zu geringe Gewinnaussichten für Hersteller werden in fast allen Artikeln als wichtige Ursache von Engpässen bezeichnet. Dazu kommen, ebenfalls ökonomisch und kaum technologisch bedingte, Produktionsschwierigkeiten, die in den meisten Fällen auf Qualitätsprobleme zurückgeführt werden können, die von Behördenseite entsprechend geahndet werden. Auch auf plötzliche Nachfrageschwankungen und die Bedeutung von Distributionskanälen wird mitunter verwiesen.

Im Vergleich misst die Literatur, immer bezogen auf die Zahl der Nennungen und die Ausführlichkeit der Argumentationen, den sozialen, technologischen oder ökologischen Faktoren eine geringe Rolle bei. Grosse Bedeutung wird, aber hier ist keine trennscharfe Abgrenzung von ökonomischen Faktoren möglich, dem Einfluss der US-amerikanischen Regulierungsbehörde und ihrer Entscheide und Vorgaben zugeschrieben. Verwiesen wird dabei oft auf die 2005 in Kraft getretene „Medicare reimbursement policy“, die vor allem im Generikabereich dazu geführt haben soll, dass zahlreiche Medikamente aufgrund fehlender Gewinnaussichten entweder zurückgezogen und nur noch in kleineren Mengen produziert wurden. Einzelne Autoren weisen ferner auf zu anforderungsreiche und zu lange dauernde Zulassungsverfahren sowohl für Arzneimittel als auch für Produktionsanlagen hin. Damit erheben sie, implizit oder ausdrücklich, die Ausgestaltung staatlicher Regulierungsvorgaben zu einem möglichen Treiber hinter Medikamentenengpässen. Eindeutig technologisch begründete Ursachen finden sich in der Literatur hingegen keine, sieht man von Autoren ab, die die besondere Komplexität für die Herstellung von „sterile injectable drugs“ als Grund dafür anführen, dass nur wenige Firmen in diesen Markt eintreten und diesen anfälliger machen für Engpässe und produktionsbedingte Ausfälle. Als einzige ökologische Ursache von vielen Autoren überdies genannt werden Naturkatastrophen, wobei ihnen in den Ausführungen gar kein oder nur wenig Platz eingeräumt wird, so dass davon auszugehen ist, dass ihnen insgesamt keine grosse Bedeutung beigemessen wird.

Wir haben versucht, die beiden Nebenfragen nach den Auswirkungen und den Handlungskonzepten aufgrund der recherchierten Literatur, die auf die Ursachen fokussiert war, zu beantworten. Dabei gelten, was die empirische Evidenz der Antworten angeht, grundsätzlich dieselben Einschränkungen wie eben ausgeführt. Hinsichtlich der Auswirkungen werden einerseits negative finanzielle Folgen hervorgehoben, also höhere Kosten, bedingt durch den Aufwand für das Management von Engpässen und durch Preissteigerungen insbesondere bei Originalpräparaten. Andererseits werden, von fast allen Autoren, die negativen Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten und die Sicherheit bei der Medikamentenverabreichung betont. Handlungskonzepte und Lösungsvorschläge sind in den hier verwendeten Beiträgen nicht empirisch untermauert. Vielmehr widerspiegeln sie mitunter persönliche Haltungen. Sie setzen auf drei Ebenen ein: Aus ökonomischer Sicht wird unter anderem postuliert, die Engpässe liessen sich nur durch Anreize auf der Preis- bzw. der Gewinebene beheben oder durch die Honorierung des Markts für qualitativ hochwertige Produkte. Bezüglich politisch-regulativer Massnahmen finden sich sowohl Autoren, die eine stärkere Rolle staatlicher Regulierungsbehörden vorschlagen, als auch solche, die über eine Deregulierung vor allem im Zulassungsbereich eine sicherere Versorgungslage erwarten. Schliesslich finden sich in vielen Beiträgen an Praktiker gerichtete Vorschläge zum Vorgehen bei Versorgungsschwierigkeiten.

Anhang

Anhang 1: Liste der einschlägigen Literatur

- Alspach, JoAnn Grif. 2012. "Is the Drug Shortage Affecting Patient Care in Your Critical Care Unit?" *Critical Care Nurse* 32(1): 8–13.
- American Society of Anesthesiologists, American Society of Clinical Oncology, American Society of Health-System Pharmacists, and Institution for Same Medication Practices. 2010. "Drug Shortages Summit Summary Report." *Drug Shortages Summit*.
- Chabner, Bruce. 2011. "Drug shortages—a critical challenge for the generic-drug market." *New England Journal of Medicine* 365(23): 2147–2149.
- Food and Drug Administration. 2011. "A Review of FDA's approach to medical product shortages."
- Fox, Erin et al. 2009. "ASHP guidelines on managing drug product shortages in hospitals and health systems." *Am J Health-Syst Pharm* 66: 1399–406.
- Fox, Erin, and Linda Tyler. 2003a. "Managing drug shortages: seven years' experience at one health system." *American journal of health-system pharmacy* 60(3): 245–253.
- Gatesman, Mandy, Thomas Smith. 2011. "The shortage of essential chemotherapy drugs in the United States." *New England Journal of Medicine* 365(18): 1653–1655.
- Gottlieb, Scott. 2011. "The Causes of Drug Shortages and Proposals for Repairing these Markets." *Statement before the Committee on Oversight and Government Reform - Subcommittee on Healthcare*.
- Gu, Anna, Albert Wertheimer, Bernard Brown, and Fadia Shaya. 2011. "Drug Shortages in the US – Causes, Impact, and Strategies." *Innov. Pharm.* 4(60): 1–8.
- Gupta, DK, and SM Huang. 2013. "Drug Shortages in the United States: A Critical Evaluation of Root Causes and the Need for Action." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 93(2): 133–135.
- International Society for Pharmaceutical Engineering. 2013. "Report on the ISPE Drug Shortages Survey."
- Jensen, Valerie, Lorene Kimzey, Mark Goldberger. 2002. "FDA's role in responding to drug shortages." *Am Journal of Health-System Pharmacy* 59(15): 1423–1425.
- Jensen, Valerie, and Bob Rappaport. 2010. "The reality of drug shortages—the case of the injectable agent propofol." *New England Journal of Medicine* 363(9): 806–807.
- Kweder, Sandra, and Susie Dill. 2012. "Drug Shortages: The Cycle of Quantity and Quality." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 93(3): 245 – 251.
- Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation – Office of Science and Data Policy – US Department of Health and Human Services. 2011. "Economic analysis of the causes of drug shortages." *ASPE Issue Brief*.
- Ventola, Lee. 2011. "The drug shortage crisis in the United States: causes, impact, and management strategies." *Pharmacy and Therapeutics* 36(11): 740 – 757.
- Woodcock, Janet, and Marta Wosinska. 2012. "Economic and technological drivers of generic sterile injectable drug shortages." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 93(2): 170–176.
- Zum europäischen Kontext:*
- European Association of Hospital Pharmacists. 2013. "Medicines shortages in European hospitals." *EAHP Policy Briefings*.
- European Medicine Agency. 2012. "Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems."
- Huys, Isabelle, and Steven Simoens. 2013. "European drug shortages: a call for action!" *International Journal of Pharmacy Practice* 21(1): 1–2.
- Zum Schweizer Kontext:*
- Plagge, Herbert, Cornelia Desax, and Richard Egger. 2012. "Lieferengpässe von Arzneimitteln: Herausforderungen für den Spitalapotheker." *pharmaJournal* 10(5): 17–19.
- Martinelli, Enea. 2004. "Versorgungsempässe mit essentiellen Produkten für die Spitäler der Schweiz." In *Vortrag Versorgungsprobleme BAG*.
- Plüss-Suard, C, A Pannatier, A Kronenberg, K Mühlemann, et al. 2011. "Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe." *Journal of Hospital Infection* 79(2): 166–171.
- Dogwiler, Klaus-Jörg 2006a. "Versorgungssicherheit mit Arzneimitteln. Berichte 1 + 2." Bundesamt für Gesundheit.

Anhang 2: Gesamtübersicht über die verwendete Literatur

- Alspach, JoAnn Grif. 2012. "Is the Drug Shortage Affecting Patient Care in Your Critical Care Unit?" *Critical Care Nurse* 32(1): 8–13.
- American Society of Anesthesiologists, American Society of Clinical Oncology, American Society of Health-System Pharmacists, and Institution for Same Medication Practices. 2010. "Drug Shortages Summit Summary Report." *Drug Shortages Summit*.
- American Society of Health-System Pharmacists. 2001. "ASHP guidelines on managing drug product shortages." *Am J Health-Syst Pharm* 58: 1445–1450.
- American Society of Hematology. 2011. "Prescription drug shortages: Examining a public health concern and potential solutions." *Written statement submitted for the record*.
- Barlas, Stephens. 2013. "FDA Strategies to Prevent and Respond to Drug Shortages: Finding a Better Way to Predict and Prevent Company Closures." *Pharmacy and Therapeutics* 38(5): 261–263.
- Biotechnology Industrial Organization. 2011. "Comments on Center for Drug Evaluations and Research Approach to Addressing Drug Shortages." *Docket No. FDA-2011-N-0690: Public Workshop; Request for Comments*.
- Born, Kevin. 2012. "Time and Money: An Analysis of the Legislative Efforts to Address the Prescription Drug Shortage Crisis in America." *Journal of Legal Medicine* 33(2): 235–251.
- Breitenbach, Jörg, und Dagmar Fischer. 2013. "Auf zu neuen Ufern – emerging markets." In *Die Pharmaindustrie: Einblick, Durchblick, Perspektiven*, Eds. Jörg Breitenbach and Dagmar Fischer. Sachbuch, Springer Verlag Berlin, p. 292–303.
- Bruhn, Claudia. 2012. "Lieferengpässe bei Arzneimitteln – ein globales Problem." *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 137(34/35): 1676 – 1677.
- Carter, David. 2011. "Drug shortage crisis affects patients and nurses." *American Journal of Nursing* 111(11): 14.
- Chabner, Bruce. 2011. "Drug shortages—a critical challenge for the generic-drug market." *New England Journal of Medicine* 365(23): 2147–2149.
- Chang-Tompkins, Noreen, Roxane Curing, and Toni Fera. 2002. "Selegiline shortage: Causes and costs of a generic drug shortage." *Pharmacy and Therapeutics* 27(3): 117–119.
- Cherici, Coleen et al. 2011. "Navigating Drug Shortages in American Healthcare." *A Premier healthcare alliance analysis*.
- Dogwiler, Klaus-Jörg 2006a. "Versorgungssicherheit mit Arzneimitteln. Bericht 2: Übrige Medikamentengruppen. Beurteilung und Massnahmen." Bundesamt für Gesundheit.
- Dogwiler, Klaus-Jörg 2006b. "Versorgungssicherheit mit Arzneimitteln. Bericht 1: Spitalmedikamente. Situationsanalyse der Regulation und der Versorgungssituation. Kurz- und langfristige Lösungsansätze." Bundesamt für Gesundheit.
- Dorsey, ER et al. 2009. "Selegiline shortage Causes and costs of a generic drug shortage." *Neurology* 73(3): 213–217.
- European Association of Pharmaceutical Full-line Wholesalers 2013. "Medicine shortages in Europe and their impact on patients – a reflection paper."
- European Association of Hospital Pharmacists. 2013. "Medicines shortages in European hospitals." *EAHP Policy Briefings*.
- European Medicine Agency. 2012. "Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems."
- Fineberg, Harvey. 2013. "Public Health in a Time of Government Austerity." *American journal of public health* 103(1): 47–49.
- Food and Drug Administration. 2011. "A Review of FDA's approach to medical product shortages."
- Fox, Erin et al. 2009. "ASHP guidelines on managing drug product shortages in hospitals and health systems." *Am J Health-Syst Pharm* 66: 1399–406.
- Fox, Erin, and Linda Tyler. 2013. "Call to Action: Finding Solutions for the Drug Shortage Crisis in the United States." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 93(2): 145–147.
- Fox, Erin, and Linda Tyler. 2003a. "Managing drug shortages: seven years' experience at one health system." *American journal of health-system pharmacy* 60(3): 245–253.
- Fox, Erin, and Linda Tyler. 2003b. "One pharmacy's approach to managing drug shortages." *American Journal of Health-System Pharmacy* 60(1): 27–27.

- Freire-Moran, Laura et al. 2011. "Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria—Time to react is now." *Drug resistance updates* 14(2): 118–124.
- Gatesman, Mandy, and Thomas Smith. 2011. "The shortage of essential chemotherapy drugs in the United States." *New England Journal of Medicine* 365(18): 1653–1655.
- Gehrett, Barbara K. 2012. "A prescription for drug shortages." *The Journal of the American Medical Association* 307(2): 153–154.
- Golembiewski, Julie. 2012. "Drug Shortages in the Perioperative Setting: Causes, Impact, and Strategies." *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 27(4): 286–292.
- Gottlieb, Scott. 2011. "The Causes of Drug Shortages and Proposals for Repairing these Markets." *Statement before the Committee on Oversight and Government Reform - Subcommittee on Healthcare*.
- Gray, Andy, and Henri Manasse Jr. 2012. "Shortages of medicines: a complex global challenge." *Bulletin of the World Health Organization* 90(3): 158–158.
- Gu, Anna, Albert Wertheimer, Bernard Brown, and Fadia Shaya. 2011. "Drug Shortages in the US – Causes, Impact, and Strategies." *Innov. Pharm.* 4(60): 1–8.
- Gupta, DK, and SM Huang. 2013. "Drug Shortages in the United States: A Critical Evaluation of Root Causes and the Need for Action." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 93(2): 133–135.
- Hunnisett-Dritz, Dee. 2012. "Successful importation of cytarabine into the United States during a critical national drug shortage." *American Journal of Health-System Pharmacy* 69(16): 1416 – 1421.
- Huys, Isabelle, and Steven Simoens. 2013. "European drug shortages: a call for action!" *International Journal of Pharmacy Practice* 21(1): 1–2.
- Hvisdas, Christopher, Andrea Lorda, Laura Pizzi, and Brandi Thoma. 2013. "US Propofol Drug Shortages: A Review of the Problem and Stakeholder Analysis." *Am Health Drug Benefits* 6(4): 171–175.
- International Society for Pharmaceutical Engineering. 2013. "Report on the ISPE Drug Shortages Survey."
- Jensen, Valerie, Lorene Kimzey, and Mark Goldberger. 2002. "FDA's role in responding to drug shortages." *American Journal of Health-System Pharmacy* 59(15): 1423–1425.
- Jensen, Valerie, and Bob Rappaport. 2010. "The reality of drug shortages—the case of the injectable agent propofol." *New England Journal of Medicine* 363(9): 806–807.
- Kaakeh, Rola et al. 2011. "Impact of drug shortages on US health systems." *American Journal of Health-System Pharmacy* 68(19): 1811–1819.
- Kweder, Sandra, and Susie Dill. 2012. "Drug Shortages: The Cycle of Quantity and Quality." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 93(3): 245 – 251.
- Le, Paul et al. 2011. "The prevalence of pharmaceutical shortages in the United States." *Journal of Generic Medicines: The Business Journal for the Generic Medicines Sector* 8(4): 210–218.
- Martinelli, Enea. 2004. "Versorgungsengpässe mit essentiellen Produkten für die Spitäler der Schweiz." *Vortrag Versorgungsprobleme BAG*.
- McBride, Ali et al. 2013. "National survey on the effect of oncology drug shortages on cancer care." *American Journal of Health-System Pharmacy* 70(7): 609–617.
- Mirtallo, Jay. 2011. "The drug shortage crisis." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 35(4): 433.
- Dal Moro, Fabrizio. 2013. "Letter to the Editor: BCG shortage in Europe." *Preventive Medicine* 57: 146.
- Mullins, Tara, and Aaron Cook. 2011. "Drug shortages: causes and cautions." *Orthopedics* 32(9): 712–714.
- Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation – Office of Science and Data Policy – US Department of Health and Human Services. 2011. "Economic analysis of the causes of drug shortages." *ASPE Issue Brief*.
- Plagge, Herbert, Cornelia Desax, und Richard Egger. 2012. "Lieferengpässe von Arzneimitteln: Herausforderungen für den Spitalapotheker." *pharmaJournal* 10(5): 17–19.
- Plüss-Suard, C et al. 2012. "Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after cefepime shortage: a time series analysis." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56(2): 989–994.

- Plüss-Suard, C, A Pannatier, A Kronenberg, K Mühlemann, et al. 2011. "Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe." *Journal of Hospital Infection* 79(2): 166–171.
- Rosoff, Philip. 2012. "Unpredictable drug shortages: An ethical framework for short-term rationing in hospitals." *The American Journal of Bioethics* 12(1): 1–9.
- Schnettler, Reinhard, Ingrid Müller, und Cornelia Wawretschek. 2012. "17. GMP-Konferenz: Sichere Lieferkette für Arzneimittel und Wirkstoffe." *Pharm. Ind* 74(1): 100–107.
- Schulman Roselyn D.W, Gundy Sweet. 2011. Impact of drug shortages: Results of two independent national surveys. URL (19.10.2013): http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM274568.pdf?utm_campaign=5Google2&utm_source=5fdaSearch&utm_medium
- Schweim, Janna, and Harald Schweim. 2012. "Drug Shortage: Ist Arzneimittel mangel à la USA bald auch ein deutsches Problem?" *Deutsche Apotheker Zeitung* 13: 56 – 59.
- Schweitzer, Stuart. 2013. "How the US Food and Drug Administration Can Solve the Prescription Drug Shortage Problem." *American journal of public health* 103(5): e10–e14.
- Seaworth, Barbara J et al. 2013. "Interruptions in Supplies of Second-Line Antituberculosis Drugs-United States, 2005-2012." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 62(2): 23–26.
- Steinbrook, Robert. 2009. "Drug Shortages and Public Health." *New England Journal of Medicine* 361(16): 1525–1527.
- Sträter, Burkhard. 2012. "Versorgung mit Wirkstoffen und Arzneimitteln gefährdet?" *Pharm. Ind* 74(11): 1729–1730.
- Tucker, Miriam. 2012. "US drug shortages: a disappearing problem?" *BMJ: British Medical Journal* 345.
- Ventola, Lee. 2011. "The drug shortage crisis in the United States: causes, impact, and management strategies." *Pharmacy and Therapeutics* 36(11): 740 – 757.
- Wilson, Duff. 2012. "Deepening drug shortages." *Health Affairs* 31(2): 263–266.
- Woodcock, Janet, and Marta Wosinska. 2012. "Economic and technological drivers of generic sterile injectable drug shortages." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 93(2): 170–176.
- Woodend, A Kirsten, Jeff Poston, and Karen Weir. 2005. "Drug Shortages—Risk or Reality?" *Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada* 138(1): 27–30.
- Yurukoglu, Ali. 2012. *Medicare reimbursements and shortages of sterile injectable pharmaceuticals*. National Bureau of Economic Research.