

NOLTE, S. H.: Warum sind billige Medikamente so teuer? Die Verhütung und Behandlung der Konjunktivitis mit Povidon-Jod-Augentropfen

**Arzneimittel-, Therapie-Kritik & Medizin und Umwelt** (2011/Folge 4)  
Hans Marseille Verlag GmbH München

## Warum sind billige Medikamente so teuer?

### Die Verhütung und Behandlung der Konjunktivitis mit Povidon-Jod-Augentropfen

S. H. NOLTE, Marburg an der Lahn

*Ophthalmia neonatorum – Konjunktivitis – Povidon-Jod – topische Antibiotika*

## Einleitung

Entzündungen der Augen sind nicht selten: Jeden Tag begegnen uns Neugeborene mit schleimig-eitrigen Absonderungen oder Kindergartenkinder, die auf Veranlassung der Einrichtung zum Ausschluss einer »ansteckenden Bindehautentzündung« vorgestellt werden. Meist muss die Frage, ob eine »ansteckende Bindehautentzündung« vorliegt, mit »Jein« beantwortet werden: Eine solche liegt selten vor, meist handelt es sich um eine katarrhalische Konjunktivitis im Rahmen eines Allgemeinfekts, die keiner spezifischen Behandlung bedarf.

Dennoch wird unter dem äußeren Druck gern zu einem Antibiotikum gegriffen, da eine schnelle und gefahrlose Lösung gesucht wird, diesem so bedrohlich wirkenden und für jedermann sichtbaren Krankheitsbild zu begegnen. Gerade Ophthalmologen und Ambulanzen der Augenkliniken, die vermeintlich zuständigkeitshalber aufgesucht werden, sind sehr großzügig mit Ophthalmologika, die nicht selten neben diversen Antibiotika auch Kortikoide enthalten.

Neben einer möglichen Sensibilisierung gegen diese Medikamente ist vor allem die Resistenzentwicklung ein zunehmendes Problem. Daneben ist die regelmäßige Applikation von Augentropfen oder -salben bei Neugeborenen, Säuglingen, aber auch Kleinkindern keineswegs einfach.

## Neugeborene

Neugeborene sind oftmals von verklebten, schmierigen Augen und geschwollenen Lidern gequält. Diese allgemein sichtbaren und somit besorgniserregenden Symptome verführen sehr häufig zu frühzeitiger Anwendung antibiotischer Augentropfen.

Da dieser Zustand zumeist auf noch nicht ausreichend kanalisiertem Tränenwegen beruht – bis zur Geburt fließt die Tränenflüssigkeit ins Fruchtwasser ab –, bleiben

diese Behandlungen oft erfolglos, die dann jedoch wiederholt werden.

Eine solche »Dakryostenose« ist sehr häufig und lässt sich durch Massage des Tränenasengangs sowie eine entsprechende Augenhygiene behandeln. Antibiotika sind ebenso unnötig und kontraindiziert wie Bougierungen des Tränenkanals, die frühestens bei Säuglingen im Alter von 1 Jahr bei Persistenz oder Dakryozystitiden erfolgen sollte.

### **CREDE- Prophylaxe**

Vor 130 Jahren wurde die CREDE-Prophylaxe, die Anwendung einer ursprünglich 2%igen Silbernitratlösung zur Prophylaxe der Gonoblenorrhö eingeführt (1), die im 19. Jahrhundert eine der Hauptursachen für Erblindung bei Kindern war. Man geht davon aus, dass weltweit auch heute noch einige Tausend Kinder durch eine solche Ophthalmia neonatorum erblinden.

In den Industrienationen wurde die CREDE-Prophylaxe abgeschafft, da sie eine chemische Konjunktivitis hervorruft und die meisten derzeit auftretenden neonatalen Konjunktivitiden durch einen gestörten Tränenfluss und nosokomiale Besiedlung (Streptokokken, Staphylokokken, Hämophilus, Pneumokokken etc.) entstehen. Intrapartal werden allenfalls Chlamydieninfektionen erworben, die selbstlimitierend verlaufen.

Da auf vorgeschädigtem Terrain – z. B. durch Anwendung von Silbernitrat – solche Infektionen leichter entstehen, ist es nur folgerichtig, dass die CREDE-Prophylaxe als obligatorische Vorsichtsmaßnahme abgeschafft wurde.

Da die Neugeborenen- und Säuglingsüberwachung bei uns heute erheblich besser ist, wird auch eine inzwischen seltene Gonoblenorrhö nicht unentdeckt bleiben und früh und mit guter Prognose behandelt werden können. In Großbritannien wurde die Prophylaxe bereits in den 1950er-Jahren eingestellt; in 25 Jahren wurde keine einzige Erblindung durch Gonoblenorrhö belegt (2).

### **Povidon-Jod als ophthalmologisches Antiseptikum**

Schon lange ist vor allem aus der perioperativen Behandlung in der Ophthalmologie bekannt, dass die Anwendung von Povidon-Jod-Lösung (PI) die Gefahr postoperativer Infektionen senkt und somit ein gutes ophthalmologisches Antiseptikum ist. Diese Substanz ist auch antiviral und gegen Chlamydien wirksam, Resistenzbildungen sind nicht bekannt.

In einer randomisierten Studie zur Vorbeugung der neonatalen Konjunktivitis in Kenia mit 3117 Neugeborenen (3) konnte eine 44%ige Reduktion der neonatalen Ophthalmie durch 2,5%ige Povidon-Jod-Augentropfen (PI-AT) gegenüber 34% durch Erythromycin und 24% durch Silbernitrat festgestellt werden. PI-AT waren wirksamer gegen Chlamydien und sogar gegen Herpes- und HIV-Infektionen.

Es traten weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, und auch die Kosten waren wesentlich geringer.

Ein zu befürchtender Einfluss auf die neonatale Schilddrüsenfunktion fand sich nach anderen Untersuchungen nicht (4). Eine Wiederholung der postnatalen Prophylaxe am 1. Lebenstag brachte keine besseren Ergebnisse (5).

Zur Behandlung von infektiösen Konjunktivitiden bei älteren Kindern wurden in Manila 459 Kinder entweder mit einer 1,25%igen PI oder mit Augentropfen bestehend aus Neomycin + Polymyxin B + Gramicidin behandelt (5). Es fand sich eine vergleichbare Wirksamkeit sowohl bei bakteriellen wie viralen Konjunktivitiden, und eine etwas bessere Wirksamkeit gegen Chlamydien. Die Autoren folgerten, dass PI-AT der Vorzug zu geben ist, besonders in Entwicklungsländern, in denen topische Antibiotika teuer oder nicht erhältlich sind.

### **Und die Umsetzung?**

Als Erythromycin-Augentropfen – wie derzeit auch wieder – nicht lieferbar waren, empfahlen die Centers of Disease Control and Prevention (CDC) der USA 3 Therapien:

- Azithromycin – auch gegen Chlamydien und Gonokokken wirksam;
- Aminoglykoside – trotz der Gefahr ulzerativer periorbitaler Dermatitis;
- Fluoroquinolone – obwohl schon 2007 die CDC selbst wegen Resistenzbildungen gegen Gonokokken die Wirksamkeit bezweifelt hatten.

Povidon-Jod wurde in diese Empfehlungsliste nicht aufgenommen, wohl deshalb, weil die Studien nicht aus den USA, sondern aus Kenia stammten.

### Individualrezeptur oder Fertigarzneimittel?

PI-AT können als Individualrezeptur zubereitet werden: Im Neuen Rezepturformularium (NRF) 15.13. finden sich Herstellungsvorschriften für PI-AT 1,25%, 2,5% oder 5%. Die Haltbarkeit von PI-AT ist sehr begrenzt mit bis zu 20% Gehaltsverlust innerhalb von 6 Wochen. Alternativ könnten tiefgefrorene Einzeldosispackungen hergestellt werden, was nicht praktikabel sein dürfte.

Die Herausforderungen an die Apotheke sind die aseptische Herstellung am Rezepturarbeitsplatz, die Sterilfiltration in sterile Augentropfflaschen in Schutzfolie und die Überprüfung des Sterilfilters mithilfe des Blasendrucktests. Somit ist die Zubereitung von PI-AT eine anspruchsvolle Rezepturaufgabe, die Übung verlangt.

Die Preise für Rezepturen aus der Apotheke sind in Deutschland einheitlich nach der LAUER-Steuer geregelt (Stand 11/2010) und beinhalten die Kosten für eingesetzte Materialien, einen Aufschlag für die Verwendung von Wasser für Injektionszwecke, die Kosten für sterile Augentropfflaschen und die Arbeitskosten.

Während die Verwendung von PI-AT als Individualrezeptur möglich, aber wegen der sehr begrenzten Haltbarkeit kaum praktikabel ist, gibt es weltweit keine PI-AT als Fertigarzneimittel, die nach § 4 AMG definiert sind als »Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an

*den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden ..., bei deren Herstellung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt ...«.*

Eine Recherche in allen relevanten Datenbanken der nationalen Zulassungsbehörden in Europa, Amerika, Australien und Asien ergab, dass es weltweit kein zugelassenes PI-AT-Fertigarzneimittel gibt. Wir versuchten, der Frage nachzugehen, ob es möglich sein könnte, ein Fertigarzneimittel auf den Markt zu bringen.

### Was würde die Entwicklung von Povidon-Jod-Augentropfen als Fertigarzneimittel kosten?

Um PI-AT als Fertigarzneimittel zu vermarkten, muss das Präparat in Deutschland nach § 21 AMG (Arzneimittelgesetz) zugelassen werden. Dies ist mit erheblichen Kosten verbunden. Grob überschlagen wird die pharmazeutische Entwicklung, die die Rezepturentwicklung, Stabilitätsuntersuchungen, mikrobiologische Stabilität, Methodenentwicklung für Reinheits- und Gehaltsuntersuchungen, Wechselwirkungen aller Bestandteile mit Primärpackmittel, Sterilität, Problem der geringen Stabilität von Povidon-Jod etc., mit etwa € 500 000 zu Buche schlagen.

Da es weltweit keine Zulassungsstudien gibt, auf die man sich berufen kann, sind eigene klinische Untersuchungen erforderlich. Eine Pilotstudie würde ebenfalls etwa eine halbe Million Euro kosten, der erforderliche »pediatric investigation plan« (PIP) nach EU-Richtlinien, der die Hersteller verpflichtet, Studien an Kindern der verschiedenen Alterskategorien durchzuführen, genauso etwa eine halbe Million Euro. Für die Erstellungskosten des Zulassungsdossiers sind etwa € 100 000, für die Bearbeitungskosten des Zulassungsantrags durch das BfArM (Nationale Zulassung nur für Deutschland) € 28 000 zu veranschlagen.

Diese Investitionen bergen erhebliche Risiken und Zeitaufwand: Bevor eine klinische Studie begonnen werden kann, muss die pharmazeutische Entwicklung abge-

geschlossen sein. Eine Studie muss die Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit zu einer etablierten Therapie beweisen, ein negatives Studienergebnis würde zum Abbruch der Entwicklung führen.

Für eine statistische Aussagekraft müssen viele Patienten eingeschlossen werden, dabei steigen die Kosten einer Studie exponentiell zur Zahl der eingeschlossenen Probanden. Somit bergen klinische Studien ein nicht kalkulierbares finanzielles Risiko bei der Entwicklung eines Fertigarzneimittels und unter diesen Gegebenheiten wären PI-AT als Fertigarzneimittel nicht billiger.

## Zusammenfassung

In einer Konzentration von bis zu 2,5% sind PI-AT nicht toxisch, haben ein sehr breites antimikrobielles Spektrum und zeigen keine Resistenzentwicklung. Das Auge wird einige Minuten gefärbt, sodass die nicht immer leichte korrekte Applikation kontrolliert werden kann. Die Ausgangssubstanz ist als Lösung oder Pulver preiswert und weltweit erhältlich. Sie sind eine gute Alternative zu antibiotischen Augentropfen, wobei die Studienlage bezüglich der neonatalen Prophylaxe günstiger ist als die zur Therapie bakterieller Konjunktividen.

Die individuelle Herstellung in der Apotheke macht PI-AT nicht billiger als andere antibakterielle Fertigaugentropfen. Ein Fertigpräparat gibt es nicht, die Entwicklung und Zulassung würden wegen des noch offenen Ausgangs von Zulassungsstudien einen erheblichen finanziellen Einsatz erfordern. In Deutschland würden PI-AT aufgrund der Arzneimittelpreisverordnung genauso viel kosten wie andere antibakterielle Augentropfen.

Aus diesen Ergebnissen ist abzuleiten, dass der Stellenwert einfacher, ursprünglich preiswerter und überlegener Lösungen für häufig auftretende Probleme in der Medizin im derzeitigen System gering ist. Es muss Aufgabe der Kinderheilkunde sein, Bedürfnisse nach notwendigen Me-

dikamenten selbst zu formulieren und sich nicht von der Bereitstellung durch die Industrie lenken zu lassen. Es wäre wünschenswert, dass entsprechende Studien im ambulanten Bereich von einer wissenschaftlich orientierten, pharmunabhängigen pädiatrischen Organisation durchgeführt werden.

---

NOLTE, S. H.: Why are cheap drugs so expensive? Prevention and treatment of eye infections with Povidone-Iodine (PI) in children

**Summary:** Conjunctivitis in children is very common, starting from the newborn with dacryostenosis to the day care child with red eyes and discharge, often mistaken for infectious conjunctivitis. Too often topical antibiotics are being used. When erythromycin was no more available in the last years, CDC recommended azithromycin, aminoglycosides or fluorquinolones. Aminoglycosides bear a risk of ulcerative periorbital dermatitis, and in 2007 CDC itself had doubted the efficacy of fluorquinolones for gonococci. Povidone-iodine (PI) has been shown to be effective in preventing and treating conjunctivitis and has antiviral properties against HIV and HSV. There is no chemical irritation or antibiotic resistance, and it is – or should – be very cheap. So PI could be an ideal antiseptic for prevention and treatment of eye infections.

But PI is still not recommended, most probably because the studies were performed in Kenia or Manila. Worldwide there is no licensed PI preparation for eye treatment, so even though theoretically PI is superior to antibiotics as shown in several studies, in the prophylaxis as well as in the treatment of ophthalmia it cannot be used due to the inavailability of a licensed preparation. An individual sterile preparation is much more expensive than a ready-made antibiotic. So even though theoretically PI ophthalmic solutions can be considered as an effective treatment for all sorts of conjunctivitis the formal unavailability prevents its use.

**Key words:** *Ophthalmia neonatorum – conjunctivitis – povidone-iodine – topical antibiotics*

## Literatur

1. Credé CSF. Die Verhütung der Augenentzündung der Neugeborenen. Archiv für Gynaekologie 1881; 17: 50–53.
2. Wahlberg V. Reconsideration of Credé prophylaxis. A study of maternity and neonatal care. Acta Paediatr Scand Suppl 1982; 295: 1–73.
3. Isenberg SJ, Apt L, Wood M. A controlled trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. N Engl J Med 1995; 332: 562–566.
4. Richter R, et al. Effect of topical 1,25% povidone-iodine eyedrops uses for prophylaxis of ophthalmia neonatorum on renal iodine excretion and thyroid-stimulating hormone level. J Pediatr 2006; 148: 401–403.
5. Isenberg SJ, et al. A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children. Am J Ophthalmol 2002; 134: 681–688.

Ich danke Herrn Dr. DIRK SIMONIS, Firma *Infecto-pharm*, Heppenheim, für seine Recherchen und Kalkulationen zur Entwicklung eines Fertig-arzneimittels.

Interessenkonflikte werden nicht angegeben.

Dr. S. H. NOLTE  
Kinder- und Jugendarzt  
Alter Kirchhainer Weg 5  
35039 Marburg  
shnol@t-online.de