

Bernhard Lasotta  
Dr. med.

## **Beschreibung und Vergleich der Spontanerfassungssysteme für unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Berücksichtigung der Methoden zur Kausalitätseinschätzung und der Praktikabilität für Arzneimittelsicherheit und Wirtschaftlichkeit in Gesundheitssystemen**

Geboren am 16.01.1969 in Heilbronn a.N.  
Reifeprüfung am 11.05.1988 in Bad Wimpfen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 89/90 bis SS 97  
Physikum am 24.03.1994 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heilbronn  
Staatsexamen am 06.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Medizinische Biometrie und Informatik  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Norbert Victor

In der vorliegenden Dissertation werden die Spontanerfassungssysteme für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in Deutschland, Großbritannien und Frankreich beschrieben und verglichen.

### **Grundlagen**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) können in der medikamentösen Therapie eines Patienten auftreten. Seltene UAW können aufgrund der eingeschränkten Fallzahl in experimentellen und klinischen Studien vor der Vermarktung eines Arzneimittels nicht beobachtet und quantifiziert werden. Deshalb werden die Arzneimittel mit geeigneten Spontanerfassungssystemen überwacht, in die Ärzte und pharmazeutische Hersteller Fallberichte vermuteter Nebenwirkungen melden.

Bei der Erfassung ergeben sich jedoch zwei gravierende Nachteile. Zum einen, daß nicht bekannt ist, wer alles mit dem entsprechenden Medikament behandelt wurde, und zum anderen, daß in der Spontanerfassung nicht alle Fälle unerwünschter Wirkungen mit einem bestimmten Arzneimittel erfaßt werden, da eine solche intensiverfassende Überwachung zu aufwendig wäre. Eine exakte Quantifizierung des Risikos ist folglich nicht möglich. Dennoch kann eine Abschätzung des Risikos durch paralleles Datenmaterial wie Verschreibungs- oder Verkaufszahlen erfolgen. Eine Inzidenzabschätzung soll dann auch unter der Berücksichtigung verschiedenster Gesichtspunkte vorgenommen werden. Zur Abschätzung der Risiken mit der Therapie des Arzneimittels stehen zudem weitere wissenschaftliche Ansätze, wie epidemiologische Studien, Intensiverfassungsprogramme, klinische Studien, Kohortenstudien und Registerauswertungen, zur Verfügung. Eine Nutzen-Risiko-Bewertung soll sich dann auch aus einer Gesamtschau der verschiedenen Erkenntniswege ergeben. Es bestehen große Implementationsdefizite, die Spontanerfassung und die durch die Überwachungsbehörden durchgeführten Nutzen-Risiko-Bewertungen auf eine wissenschaftliche Grundlage zu stellen, obwohl hierzu viele Ansätze aus den Bereichen der Pharmakoepidemiologie und der Statistik aufgezeigt wurden. Der wissenschaftliche Standard zur Einschätzung eines Kausalzusammenhangs zwischen Medikamentengabe und unerwünschter Arzneimittelwirkung sowie zur möglichst exakten Berechnung von Inzidenzraten wird aufgezeigt. Für Medikamente können aus der differenzierten Berechnung von Inzidenzen vergleichende Sicherheitsprofile erstellt werden, die Indikationen, Dosierungen,

Behandlungszeiträume, Risikopopulationen, das Basisrisiko und therapeutische Alternativen berücksichtigen.

### **Spontanerfassung in Deutschland, Großbritannien und Frankreich**

Die Überwachung der zugelassenen Arzneimittel in Deutschland wird durch das Arzneimittelgesetz (AMG) geregelt. Es gibt die gesetzliche Grundlage für die Zuständigkeit des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Maßnahmen in der Überwachung von Arzneimitteln durchzuführen. Das BfArM, Nachfolgerin des ehem. Bundesgesundheitsamtes (BGA) für die Überwachung von Humanarzneimitteln, sammelt unbekannte UAW von Ärzten und pharmazeutischen Herstellern, wertet diese aus und trifft Maßnahmen zur Risikoabwehr. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sammelt zudem Verdachtsmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Ärzten und wertet diese ebenfalls aus. Bei neu eingeführten Medikamenten wird Wert auf die Meldung aller unerwünschten Reaktionen gelegt, bei bereits länger eingeführten Arzneimitteln sollen alle bisher unbekanntes und seltenen sowie die schweren UAW gemeldet werden. Die deutschen Ärzte sind über ihre Berufsordnung verpflichtet, Fälle beobachteter UAW zu melden. Ein Stufenplan regelt die Zusammenarbeit der Dienststellen untereinander und mit dem Zulassungsinhaber auf den verschiedenen definierten Gefahrenstufen. Weiterhin werden die einzuleitenden Maßnahmen, die von Warnhinweisen bis zum Entzug der Zulassung reichen können, sowie die Informationsmittel und -wege festgelegt.

Grundlage der Arzneimittelüberwachung in Großbritannien ist der Medicines Act von 1968. Zulassungs- und Überwachungsbehörde für Arzneimittel ist die am Gesundheitsministerium angesiedelte „Medicines Control Agency“ (MCA), die von verschiedenen Expertengremien bei der Bewertung der Arzneimittelrisiken unterstützt wird. Das „Committee on Safety of Medicines“ (CSM) gibt fachliche Stellungnahmen durch die Auswertung der UAW-Meldungen ab. In der wissenschaftlichen Auswertung findet insbesondere ein Vergleich der erhobenen Daten mit den aus dem Verschreibungsregister erhältlichen Daten und mit Basisdaten aus epidemiologischen Datenbanken statt. Ärzte, Zahnärzte, Leichenbeschauer und Krankenhausapotheker melden im „Yellow Card Scheme“ alle verdächtigen Reaktionen bei neu eingeführten Produkten (schwere UAW: „Red Alert Scheme“), und bei bereits länger eingeführten Medikamenten die ernstesten oder ungewöhnlichen verdächtigen Reaktionen. Die Meldenden können über Anfragen und „online“-Zugangsmöglichkeiten Informationen aus der UAW-Datenbank abrufen. Weiterhin ist in England ein Intensiverfassungsprogramm – „Prescription Event Monitoring“ (PEM) - an der Universität von Southampton („Drug Safety Research Unit“, DSRU) implementiert, das neu eingeführte Medikamente mit dem „Green Card Scheme“ überwacht, vergleichende Sicherheitsprofile von Arzneimitteln erstellt und entsprechende Studienergebnisse veröffentlicht.

Die französische Überwachung ist durch die dezentrale Erfassung von Arzneimittelnebenwirkungen durch 31 „Centres régionaux de Pharmacovigilance“, die an Universitäten und Krankenhäuser angegliedert sind, und die zentrale Auswertung durch die Arzneimittelbehörde („Agence du Médicament“), die eine nationale Datenbank unterhält, gekennzeichnet. Verschiedene Expertengremien sind implementiert, die dem Gesundheitsministerium zurarbeiten, das Entscheidungen zur Risikoabwehr bei Sicherheitsproblemen mit Arzneimitteln trifft. Die Meldepflicht wurde in jüngster Zeit ausgeweitet: Seit 1995 sind Ärzte, Zahnärzte, Apotheker und Hebammen, welche eine „unerwünschte schwere oder unerwartete Wirkung“ beobachten, gesetzlich verpflichtet diese zu melden, wenn sie das Arzneimittel verschrieben, verabreicht oder abgegeben haben. Bei Zwischenfällen mit Blut oder Blutprodukten sind alle im Gesundheitsbereich Tätigen verpflichtet, eine beobachtete UAW weiterzumelden, wofür besondere Melde- und Alarmierungswege existieren. Zudem

können sie die oben genannten Beobachtungen auf freiwilliger Basis melden. Die regionalen Zentren zeichnen sich durch einen engen Kontakt zu niedergelassenen und an Krankenhäusern tätigen Ärzten aus, betreiben eigene Forschung und beraten die Meldenden fachlich, wie die vielen Anfragen und Kontakte mit den Zentren aufzeigen. Als einziges Land verwendet Frankreich eine standardisierte Methode zur Einschätzung des Kausalzusammenhangs zwischen Ereignis und Medikamentengabe, die auch gesetzlich vorgeschrieben ist.

In allen drei Ländern werden außerdem die Meldungen der pharmazeutischen Hersteller gesammelt und ausgewertet. Unterschiedliche Schwerpunkte in der wissenschaftlichen Erforschung von Arzneimittelrisiken werden verfolgt.

### **Internationale Zusammenarbeit**

Die drei untersuchten Staaten arbeiten in internationalen Überwachungsprogrammen mit. Im Rahmen des „International Drug Monitoring Programmes“ der WHO melden die Staaten ihre Fallberichte mit einer Kausalitätseinschätzung nach Uppsala weiter. Die Daten werden gepoolt und nach bestimmten Kriterien werden Signale für die Veröffentlichung einer Warnung gebildet. Weiterhin wurden vereinheitlichte Richtlinien für pharmazeutische Hersteller, die UAW aus dem Ausland weiterzumelden haben, durch den „Council for International Organizations of Medical Sciences“ (CIOMS) erarbeitet und vorgeschlagen, die durch die Staaten unterschiedlich umgesetzt wurden. In den neuen Zulassungsstrukturen der Europäischen Union („European Medicines Evaluation Agency“, EMEA) gewinnt auch die Arzneimittelüberwachung neue Bedeutung. Durch den Ausschuß für Arzneimittelspezialitäten (CPMP) bzw. die Arbeitsgruppe Pharmacovigilance haben die einzelnen Mitgliedsstaaten alle Informationen zur Qualitätssicherung, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln sowie alle Maßnahmen, die zu einer „signifikanten Zulassungsänderung“ führen („Rapid Alert Scheme“), weiterzugeben. Die Strategien zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und die Zusammenarbeit der europäischen Staaten bei der Sammlung und Auswertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen werden erläutert. Anhand verschiedener Beispiele werden Definitionen und Strategien international operierender pharmazeutischer Hersteller aufgezeigt, wobei große Unterschiede insbesondere bei der Kausalitätseinschätzung bestehen.

### **Vergleich der Systeme**

Anhand der aufgezeigten unterschiedlichen Erfahrungen mit den Systemen (Organisation und Basisdaten der Gesundheitssysteme, zugelassene Arzneimittel, Melderaten, Meldequellen, von Anwendungsbeschränkungen betroffene Medikamente, Nutzen-Risiko-Management, Forschungsergebnisse, Informationspolitik, Veröffentlichung von Warnhinweisen etc.) und zuvor definierter Bewertungskriterien erfolgt ein Vergleich der drei Überwachungssysteme. Deutschland und Frankreich erreichen eine Melderate von ca. 10 UAW-Meldungen pro 1 Millionen Verschreibungen. Großbritannien kommt auf die vierfache Anzahl. Ebenfalls scheint die Bereitschaft der Ärzte, an das staatliche Spontanmeldesystem direkt zu melden, in Großbritannien höher zu sein als in den beiden anderen Staaten. In Deutschland und Frankreich dominieren die Meldungen über den Umweg des pharmazeutischen Herstellers. Der Anteil der Meldungen der pharmazeutischen Hersteller an allen Meldungen liegt in Großbritannien bei ca. 12%, in Frankreich bei ca. 50% und in Deutschland bei über 70%. Frankreich erreicht in der absoluten Zahl der Meldungen der Ärzte mittlerweile fast das britische Niveau. Aufgrund des sehr hohen Arzneimittelkonsums ergibt sich rechnerisch jedoch nur ca. ein Viertel der Melderate pro Verschreibungshäufigkeit. Die von der absoluten Zahl der Meldungen her gerechnet positivste Entwicklung in der Datensammlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen zeigt Frankreich. Durch die neueste Gesetzgebung von 1995 wird nochmals ein deutlicher Zuwachs erreicht. Deutschland bewegt sich auf vergleichsweise niedrigem Niveau, was die Zahl der direkt gemeldeten UAW durch die Ärzte

angeht. Die Meldungen über die AkdÄ übersteigen noch die direkten Meldungen an das ehem. BGA. Großbritannien zeigt eine kontinuierliche Entwicklung auf vergleichsweise hohem Niveau, die zuletzt seit 1993 aber leicht rückläufig ist.

Es gibt in keinem der drei Länder klar definierte Methoden zur standardisierten wissenschaftlichen statistischen Evaluierung vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Die Bewertung möglicher Arzneimittelrisiken durch die staatlichen Behörden ist höchst unterschiedlich, wie an Beispielen staatlichen Handelns mit verschiedenen Wirkstoffen in den drei Ländern gezeigt wird. Als jüngstes Beispiel werden die staatlichen Maßnahmen der britischen und deutschen Arzneimittelbehörde zu Warnhinweisen und Anwendungsbeschränkungen oraler Kontrazeptiva der 3. Generation beurteilt, die aufgrund des gewonnenen Erkenntnisstands nicht gerechtfertigt sind.

## **Vorschläge**

Vorschläge zur Effektivierung der Datensammlung und Auswertung unbekannter Arzneimittelwirkungen werden, auch im Hinblick auf eine zu verbessernde Zusammenarbeit innerhalb der Europäischen Union, unterbreitet. Die Möglichkeiten aus der wissenschaftlichen Erkenntnis müssen stärker Einfluß in die Struktur der Arzneimittelsicherheitspolitik gewinnen und das staatliche Handeln sowie die getroffenen Maßnahmen in der Fachöffentlichkeit so aufbereitet werden, daß sie nachvollziehbar und damit auch nachprüfbar werden. Die Zugänglichkeit der erhobenen Daten in den Melderegistern muß gewährleistet sein. Die Definitionen und Anforderungen an die Datensammlung sollten inklusive der Datenfelder und Meldebögen vereinheitlicht werden. Eine Kausalitätsabschätzung sollte in Deutschland und Großbritannien zukünftig nach definierten Kriterien erfolgen. Eine verstärkte Aus- und Weiterbildung sollte stattfinden, und die Ärzte und Apotheker stärker in die Sammlung und Bewertung UAW integriert werden. Eine intensive Überwachung neu eingeführter Medikamente sollte länger als bisher erfolgen. Die Möglichkeiten des elektronischen Datentransfers sind bei der UAW-Erfassung flächendeckend zu implementieren. Die positiven Erfolge der regionalen Strukturierung in Frankreich, insbesondere der enge Kontakt zu den Meldenden, ließen sich durch geeignete Organisationsstrukturen der selbstverwalteten Ärztekammern auch in Deutschland umsetzen. Geeignete Strukturen für ein effektives Nutzen-Risiko-Management und intensiverfassende Elemente innerhalb der Spontanerfassung sind zu implementieren, die sich letztlich auch unter ökonomischen Gesichtspunkten, im Sinne eines effizienteren und sichereren Arzneimittelgebrauchs, durch die Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bezahlbar machen. Bei den Überlegungen der Bundesregierung nach Einführung einer „Positivliste“ verordnungsfähiger Arzneimittel innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung muß dringend darauf hingewiesen werden, daß gerade die Nutzen-Risiko-Bewertungen von Arzneimitteln der wissenschaftlich begründete und patientenorientierte Ansatz sind, um mit einer bewertenden Liste für die Verschreibungstätigkeit des Arztes einen Beitrag für einen rationelleren Arzneimittelgebrauch zu erreichen. Die Verschreibungskosten dürfen bei solch einer Liste nicht die ausschlaggebende Größe sein. Bessere Medikamente mit sichereren Risikoprofilen können auf Dauer volkswirtschaftlich kostengünstiger sein, selbst wenn sie in der Verschreibung teurer sind. Das Einführen einer „Bewertungszahl“, die Nutzen und Risiken eines Arzneimittels für eine bestimmte Indikation unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren zusammenführt kann über eine „Verschreibungsliste“ hinaus einen praktischen Ansatz im täglichen Risikomanagement geben. Für die Einführung intensiverfassender Elemente in der Spontanerfassung und Nutzen-Risiko-Abwägung definierter Medikamente sind Forschungsvorhaben zu finanzieren und deren Ergebnisse zu implementieren.