



# **ISDB EU: Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz**

**Wie sich die Sicherheit  
von Arzneimitteln verbessern lässt**

---

Berlin, Januar 2005  
(ISDB Workshop\* 31. Oktober/1. November 2003)

\* Das Symposium fand  
statt bei  
arznei-telegramm,  
Bergstr. 38 A,  
Wasserturm,  
12169 Berlin  
(Deutschland).  
Es wurde finanziert  
durch die *International  
Society of Drug  
Bulletins* und einzelne  
ISDB-Mitglieder.

## **TEILNEHMER DER ARBEITSGRUPPE**

Barnett, Helen, *DTB (ISDB), Großbritannien*  
Becker-Brüser, Wolfgang, *arznei-telegramm (ISDB), Deutschland*  
Beermann, Björn, *MPA (ISDB), Schweden*  
Berthold, Heiner K., *Arzneiverordnung in der Praxis (ISDB), Deutschland*  
Cebotarenco, Natalia, *MEDEX (ISDB), Moldavien*  
Collier, Joe, *DTB (ISDB), Großbritannien*  
Conforti, Anita, *FOCUS (ISDB), Italien*  
Döring, Matthias, *Arzneimittelbrief (ISDB), Deutschland*  
Gieck, Heide Rose, *arznei-telegramm (ISDB), Deutschland*  
Halbekath, Jutta, *arznei-telegramm (ISDB), Deutschland*  
Hama, Rokuro, *Kusuri-no-check (ISDB), Japan*  
Hart, Sharon, *DTB (ISDB), Großbritannien*  
Herxheimer, Andrew, *DIPEX, Großbritannien*  
Höffler, Dietrich, *Arzneiverordnung in der Praxis (ISDB), Deutschland*  
Jauca, Ciprian, *Therapeutics Letter (ISDB), Kanada*  
Kern, Beate, *arznei-telegramm (ISDB), Deutschland*  
Le Duff, Michel, *Bulletin d'Information du Medicament et de Pharmacovigilance (ISDB), Frankreich*  
Ludwig, Wolf-Dieter, *Arzneimittelbrief (ISDB), Deutschland*  
Makar-Ausperger, Ksenija, *Pharmaca (ISDB), Kroatien*  
Medawar, Charles, *Social Audit Ltd, Großbritannien*  
Müller-Oerlinghausen, Bruno, *Arzneiverordnung in der Praxis (ISDB), Deutschland*  
Oelkers, Wolfgang, *Arzneimittelbrief (ISDB), Deutschland*  
Ööpik, Tiina, *Drug Information Bulletin (ISDB), Estland*  
Petracek, Jan, *Farmakoterapeutické Informace (ISDB), Tschechische Republik*  
Polard, Elisabeth, *Centre Regional de Pharmacovigilance (Rennes), Frankreich*  
Sakaguchi, Keiko, *Kusuri no check (ISDB), Japan*  
Schaaber, Jörg, *Pharma-Brief (ISDB), Deutschland*  
Schenk, Stefanie, *arznei-telegramm (ISDB), Deutschland*  
Schönhöfer, Peter S., *arznei-telegramm (ISDB), Deutschland*  
Schuler, Jochen, *Arzneimittelbrief (ISDB), Deutschland*  
Shrestha, Man Bimal, *Drug Bulletin of Nepal (ISDB), Nepal*  
Tarr, Andrea, *DTB (ISDB), Großbritannien*  
Tchelidze, Tamara, *Drugs Today (ISDB), Georgien*  
Thimme, Walter, *Arzneimittelbrief (ISDB), Deutschland*  
Tripathi, Santanu Kumar, *Rational Drug Bulletin (ISDB), Indien*  
Von Herrath, Dietrich, *Arzneimittelbrief (ISDB), Deutschland*  
Von Maxen, Andreas, *arznei-telegramm (ISDB), Deutschland*  
Wille, Hans, *arznei-telegramm (ISDB), Deutschland*  
Wirth, Barbara, *arznei-telegramm (ISDB), Deutschland*

## **WEITERHIN HABEN DIE DEKLARATION BEARBEITET**

Bardelay, Danielle, *La revue Prescrire (ISDB), Frankreich*  
Kopp, Christophe, *La revue Prescrire (ISDB), Frankreich*  
Vrhovac, Bozidar, *Bilten o lijekovima und Pharmaca (ISDB), Kroatien*

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>I EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
1. Die wesentlichen Ziele	
2. Aus Fehlern lernen	
3. Die besondere Bedeutung der Pharmakovigilanz	
<b>II AKTUELLE ENTWICKLUNGEN GEFÄHRDEN DIE ARZNEIMITTELSICHERHEIT .....</b>	<b>8</b>
1. Die Ausgangssituation	
2. Verkürzung der Zulassungszeiten	
3. Globalisierung führt zu großen (supranationalen) Märkten	
4. Neue Arzneimittel verdrängen bekannte und bewährte	
5. Ausweitung des Selbstmedikations (OTC)-Marktes	
6. Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel direkt beim Verbraucher (DTCA)	
7. Erfinden von Erkrankungen („Disease mongering“)	
8. Unkontrolliertes Angebot von Arzneimitteln im Internet	
9. „Lifestyle Arzneimittel“	
10. „Komplementäre“ und „alternative“ Arzneimittel	
11. Zunehmende Autonomie der Patienten	
12. Arzneimittel minderer Qualität	
13. Ökonomische Aspekte	
<b>III STRUKTURELLE MÄNGEL IN DER PHARMAKOVIGILANZ .....</b>	<b>10</b>
1. <b>Grundlegende Einflüsse</b>	
1.1. Mangelnde Kenntnisse und unzureichende Strukturen	
1.2. Defizite des Spontanmeldesystems: Underreporting	
1.3. Unzulänglichkeiten anderer Strategien	
1.4. Bewertungsprobleme	
1.5. Mangel an Transparenz	
1.6. Mangel an öffentlichem Interesse und effektiver Organisation	
2. <b>PolitikerInnen und Arzneimittelbehörden</b>	
2.1. Mangel an Transparenz	
2.2. Interessenkonflikte	
2.3. Organisatorische Probleme	
3. <b>Pharmazeutische Industrie</b>	
3.1. Desinformation	
3.2. Mangel an Transparenz	
3.3. Demotivierung, UAW zu melden	
3.4. Mangel an wichtigen Studien	
4. <b>Ärzteschaft</b>	
4.1. Underreporting	
4.2. Ausbildungsdefizite	
5. <b>PharmazeutInnen</b>	
6. <b>Pflegepersonal und Angehörige anderer Gesundheitsberufe</b>	
7. <b>PatientInnen</b>	

<b>IV</b>	<b>VORSCHLÄGE ZUR VERBESSERUNG DER PHARMAKOVIGILANZ</b>	<b>19</b>
1.	<b>Grundlegende Strategien</b>	
1.1.	Zugang zu allen relevanten Daten	
1.2.	Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen	
1.3.	Transparenz	
1.4.	Überprüfung des Nutzens der Pharmakovigilanz	
2.	<b>PolitikerInnen und Arzneimittelbehörden</b>	
2.1.	Allgemeine Strategien	
2.2.	Transparenz	
2.3.	Koordination und Verringerung von Interessenkonflikten	
2.4.	Neue Arzneimittel und Indikationen	
2.5.	Langzeitstudien	
2.6.	Periodic Safety Update Reports (PSURs)	
3.	<b>Pharmazeutische Industrie</b>	
3.1.	Präklinische und klinische Studien	
3.2.	Information und Transparenz	
3.3.	Kontrolle, Pharmakovigilanz-Inspektionen	
4.	<b>Ärzteschaft</b>	
4.1.	Ausbildung	
4.2.	Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen	
4.3.	Gebrauch von Technologien	
5.	<b>PharmazeutInnen</b>	
5.1.	Ausbildung	
5.2.	Rolle der Arzneimittel-Kommissionen im Krankenhaus	
6.	<b>Pflegepersonal und Angehörige anderer Gesundheitsberufe</b>	
6.1.	Ausbildung und Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen	
7.	<b>PatientInnen</b>	
7.1.	Information	
7.2.	Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen	
<b>V</b>	<b>LITERATUR</b> .....	<b>26</b>
<b>VI</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>28</b>
1.	<b>Definitionen</b>	
1.1.	Unerwünschte Arzneimittelwirkung / unerwünschte Wirkung	
1.2.	Unerwünschtes Ereignis / unerwünschtes Arzneimittelereignis	
1.3.	Pharmakovigilanz	
1.4.	Signal	
2.	<b>Zum Begriff ‚Verbraucher‘</b>	
<b>VII</b>	<b>STICHWORTVERZEICHNIS</b> .....	<b>30</b>

# ISDB EU: Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz

## ZUSAMMENFASSUNG

### **Pharmakovigilanz – die Erfassung, Überwachung und Abwehr von Arzneimittelrisiken – muss gestärkt werden**

Unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln (UAW, siehe Anhang) mindern die Lebensqualität, erhöhen die Häufigkeit von Klinikeinweisungen verlängern Krankenhausaufenthalte und erhöhen die Mortalität. Zudem belasten UAW das Gesundheitswesen finanziell beträchtlich. Aktuelle Entwicklungen im Arzneimittelbereich tragen dazu bei, dass Patienten durch UAW stärker gefährdet werden: So werden neue Arzneimittel zunehmend rascher zugelassen, ohne dass geeignete Studien zu ihrer Langzeitsicherheit durchgeführt werden. Häufig werden Neuerungen in zahlreichen Ländern gleichzeitig zugelassen. Dies bedeutet, dass zunehmend größere Patientenzahlen mit erst kürzlich zugelassenen und noch wenig erprobten Arzneimitteln behandelt werden. Auch sorgen Lockerungen von Restriktionen dafür, dass manche Medikamente im Rahmen der Selbstmedikation auf breiter Basis ohne ärztliche Kontrolle verwendet werden.

### **Die Probleme**

- Pharmakovigilanz-Einrichtungen lassen Mängel in Organisationsstrukturen und Finanzierung erkennen. Dies hindert sie, im Sinne der Patienten und der Öffentlichkeit optimal tätig zu werden. So ist beispielsweise die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) der Generaldirektion (DG) Wirtschaft zugeordnet, die für die Belange der Industrie zuständig ist und nicht der Generaldirektion Gesundheit/Verbraucherschutz. Dadurch entsteht unzweifelhaft ein Interessenkonflikt. EMA und nationale Arzneimittelbehörden finanzieren sich zum großen Teil über Gebühren, die sie von pharmazeutischen Unternehmen erheben. Bislang legt kein Gesetz fest, dass das Budget von Arzneimittelbehörden durch öffentliche Gelder gewährleistet sein soll.
- Über UAW wird oft unzulänglich informiert. Auch lässt die Forschung zu Fragen der Arzneimittelsicherheit zu wünschen übrig, sodass die Häufigkeit spezifischer UAW (sowohl bezogen auf Patienten- als auch auf Verordnungsdaten) meist unbekannt ist. Kenntnisse zu UAW, die der pharmazeutischen Industrie oder den Arzneimittelbehörden vorliegen, werden der Öffentlichkeit in der Regel vorenthalten.
- Ärzte und Apotheker sind nicht genügend motiviert, zur Verbesserung der Pharmakovigilanz beizutragen. Sie werden hierzu auch nicht genügend ermuntert. Die Fachkreise berichten daher viel zu selten über beobachtete UAW.
- Patienten erhalten oft unzureichende und schlecht verständliche Informationen über UAW. Obwohl doch gerade die Patienten UAW am eigenen Leibe erfahren, nehmen etablierte Pharmakovigilanz-Einrichtungen und Arzneimittelbehörden oft keine Meldungen direkt von Patienten entgegen.

In einer regionalen Arbeitsgruppe diskutierten europäische ISDB\*-Mitglieder, wie sich Pharmakovigilanz verbessern und die Sicherheit der Behandlung mit Arzneimitteln erhöhen lässt. Die Arbeitsgruppe traf sich am 31. Oktober und 1. November 2003 in Berlin. Mit der vorliegenden Berlin-Deklaration werden Forderungen aufgestellt, die alle relevanten Bereiche der Pharmakovigilanz betreffen, insbesondere auch:

**Transparenz** – Transparenz auf der Basis einer Gesetzgebung, die Informationsfreiheit gewährleistet, sollte die Norm sein. Spätestens vom ersten Tag der Vermarktung eines Arzneimittels an müssen Zulassungsbehörden und die pharmazeutische Industrie sicher stellen, dass alle relevanten Daten klinischer und präklinischer Studien einschließlich Tierversuchen öffentlich zugänglich sind. Die Fachkreise und auch die Arzneimittelzeitschriften können dann das Nutzen-Schaden-Verhältnis von Arzneimitteln und anderen Behandlungsmethoden besser abwägen, als dies mit der behördlichen Fachinformation (SPC) und dem von Firmen verbreiteten Material möglich ist. Wichtig ist, dass neue Erkenntnisse über UAW alle Beteiligten rasch erreichen. Sobald Interessenkonflikte bestehen, müssen diese deklariert werden.

**Gemeinsame Nutzung von Pharmakovigilanz-Daten** – Nationale und internationale Institutionen müssen besser zusammenarbeiten und in ein Netzwerk der Pharmakovigilanz eingebunden werden. Standardisierte Methoden sind zu entwickeln, mit denen UAW untersucht und Strategien etabliert werden, wie diese zu verhindern sind.

**Verbesserung von Meldebereitschaft und Informationsbeschaffung** – Die Bereitschaft, UAW zu melden, ist bei allen Gesundheitsberufen (Ärzte, Apotheker, Pflegeberufe, Hebammen, Heilpraktiker u.a.) und bei den Patienten aktiv zu fördern. Um dies zu erreichen, sollte Pharmakovigilanz bereits früh in Studien- und Ausbildungsplänen berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf spezifische UAW von Arzneimitteln sollten Behörden und andere Institutionen (einschließlich den Krankenkassen) geeignete Studien initiieren und fördern.

**Verbesserung der Patienteninformationen** – Zu Beginn jeder Behandlung sind Patienten gründlich und unbeeinflusst von Fremdinteressen über Nutzen und Schaden der Behandlung zu informieren. Patienten sollten unabhängige Informationen über Arzneimittel zugänglich gemacht werden. Dies gilt auch für Krankenhauspatienten. Sprache und Darstellung solcher Informationen müssen auf Laienverständlichkeit geprüft sein.

**\* International Society of Drug Bulletins (ISDB):**

Die ISDB ist ein weltweites Netzwerk von Arzneimittel- und Therapiezeitschriften, die finanziell und redaktionell von der pharmazeutischen Industrie unabhängig sind. Mitglieder der ISDB veröffentlichen evidenzbasierte, vergleichende und unabhängige Informationen über Arzneimittel und Therapieverfahren, damit die Fachkreise die Behandlung im Interesse der Patienten optimieren können. Die ISDB wurde 1986 gegründet. Die ISDB fördert die Entwicklung unabhängiger Arzneimittelzeitschriften und deren gegenseitige Kooperation.

# ISDB EU: Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz

*Mitglieder der International Society of Drug Bulletins der Arzneimittelzeitschriften (ISDB) veröffentlichen evidenzbasierte, vergleichende und unabhängige Informationen über Arzneimittel und Therapieverfahren, damit die Fachkreise die Behandlung im Interesse der Patienten optimieren können. Mit diesem Ziel diskutierte eine regionale ISDB-Arbeitsgruppe (Europa), wie sich Pharmakovigilanz verbessern und die Arzneitherapie sicherer machen lässt. Die Arbeitsgruppe traf sich am 31. Oktober und 1. November 2003 in Berlin und diskutierte die Deklaration. Anschließend wurde die Deklaration von ISDB-Mitgliedern bearbeitet und vertieft und im Januar 2005 abgeschlossen. Im Auftrag der ISDB veröffentlicht die Gruppe die folgende Deklaration zur Pharmakovigilanz.*

## **I** EINLEITUNG

### 1. Die wesentlichen Ziele

In der Phase der Arzneimittelentwicklung erstellt die pharmazeutische Industrie Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Präparate. Der Wert dieser Informationen aus der Vorvermarktungsphase wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass sie nur an wenigen Personen erhoben werden (frühe klinische Studien umfassen selten mehr als 3.000 Patienten), nicht öffentlich sind und unter Bedingungen entstehen, die von der Anwendung der Arzneimittel in der allgemeinen ärztlichen Praxis abweichen (zu Aspekten der Sicherheit neuer Arzneimittel siehe „ISDB-Deklaration zu Fortschritten in der medikamentösen Therapie“<sup>1</sup>, Paris, 15.-16. November 2001). Um in dieser Situation den Kenntnisstand zu verbessern, sind Einrichtungen wichtig, in denen unerwünschte Ereignisse (UE; siehe Anhang) und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW\*; siehe Anhang) erfasst und ausgewertet werden. Ein unerwünschtes Ereignis ist als UAW anzusehen, wenn sich eine Kausalität zwischen Ereignis und Arzneimittel nicht ausschließen lässt beziehungsweise wenn weitere Untersuchungen der näheren Umstände und/oder der Pathophysiologie erkennen lassen, dass das Ereignis wahrscheinlich Folge der Anwendung des verdächtigten Arzneimittels ist. Die wesentlichen Ziele der Pharmakovigilanz (siehe Anhang), der Erfassung und Bewertung von Arzneimittelrisiken zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit,<sup>2</sup> richten sich darauf, bereits Bekanntes zu überprüfen und abzusichern, möglichst rasch bislang unbekannte oder unvollständig dokumentierte UAW zu erkennen sowie über UAW zu informieren. Die Gefährdung durch UAW sowie durch Therapiefehler soll dadurch verringert werden.<sup>3</sup> Auf der Basis systematischer Pharmakovigilanz lässt sich die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen abschätzen, Nutzen und Schaden abwägen, Vergleiche zwischen den UAW verschiedener Behandlungen ziehen und Fachkreisen und Patienten die Wahl zwischen den Therapiemöglichkeiten erleichtern. Mindestens jede vierte UAW und jeder zweite bis dritte arzneimittelinduzierte Todesfall könnte verhindert werden.<sup>4-6</sup> Daraus folgt, dass besseres und frühzeitiges Entdecken und Auswerten von UAW den sicheren Gebrauch von Arzneimitteln wahrscheinlich macht.

In den vergangenen Jahren gab es zahlreiche Bemühungen, Pharmakovigilanz weltweit zu stärken. Einer der Wege hierzu ist, die Kenntnisse über UAW, die bei der Pharmaindustrie und den Zulassungsbehörden vorhanden sind, breit verfügbar zu machen. 1997 wurden in der Erice Declaration die grundlegenden Prinzipien für die Kommunikation über Arzneimittelsicherheit beschrieben. Die Arbeit der European Medicines Agency (EMA) und der meisten nationalen Zulassungsbehörden der Europäischen Union ist jedoch seither nicht spürbar transparenter geworden. Hinsichtlich der Information von Patienten und Fachkreisen (Ärzte, Apotheker u.a.) über Arzneimittelrisiken sind nur geringe Fortschritte gemacht worden. Die Belastung durch UAW bleibt daher für Patienten und die öffentliche Gesundheit im Wesentlichen unverändert.

### 2. Aus Fehlern lernen

UAW werden zu selten erkannt und die Ursachen aufgetretener Probleme in der Regel nicht systematisch untersucht. Im Bereich der Flugsicherheit ist es üblich, Unfälle oder Zwischenfälle intensiv zu analysieren und aus den gewonnenen Erkenntnissen international Konsequenzen zu ziehen. Die zuständigen Behörden setzen gegebenenfalls sicherheitsrelevante und zum Teil aufwändige und teure Maßnahmen durch, um potenzielle Fehler auszuschließen. Anders im Arzneimittelbereich: Selbst wenn Hunderte von Toten zur Marktrücknahme eines Arzneimittels gezwungen haben, werten die Überwachungsbehörden die Ursachen nicht systematisch aus. So bleiben Fehlentwicklungen unentdeckt, die möglicherweise zu UAW beitragen. In der Regel wird somit allenfalls bruchstückhaft aus Fehlern gelernt. Methoden zur Untersuchung möglicher Risiken und zur Risikoabwehr werden nicht systematisch weiterentwickelt.

### 3. Die besondere Bedeutung der Pharmakovigilanz

Ein gut funktionierendes Pharmakovigilanz-System ist eine wesentliche Voraussetzung, dass Arzneimittel sicher, effektiv und im Vertrauen auf ihre Sicherheit verwendet werden können. Alle Beteiligten profitieren davon, nicht nur die Patienten bzw. die Öffentlichkeit, sondern auch die Fachkreise, die Krankenkassen, der Gesetzgeber und die Aufsichtsbehörden. Pharmakovigilanz kann pharmazeutische Unternehmer auch vor teuren und Image-schädigenden Rechtsstreitigkeiten schützen. Allerdings lassen Firmen oft wenig Engagement für Pharmakovigilanz erkennen. Wahrscheinlich befürchten sie, dass neue Erkenntnisse zu UAW die Vermarktung von Arzneimitteln behindern und deren Verkaufszahlen verringern können – und damit auch den Gewinn der Anteilseigner.

Weitere Ziele der Deklaration sind:

- Das Bewusstsein der Öffentlichkeit über Pharmakovigilanz als Aufgabe des öffentlichen Gesundheitswesens zu schärfen,
- regionale Strategien der Pharmakovigilanz zu fördern,
- die Umsetzung europäischer Richtlinien in nationales Recht zu beschleunigen,
- die Umsetzung der nationalen Gesetzgebung in effektive organisatorische Strukturen zu unterstützen,<sup>8</sup>
- öffentliche Sensibilität für den Prozess der EU-Gesetzgebung (Richtlinie 2004/27/EG und Verordnung 726/2004/EG)<sup>9-11</sup> und die internationale Zusammenarbeit im Bereich der Pharmakovigilanz zu schaffen.

## II AKTUELLE ENTWICKLUNGEN GEFÄHRDEN DIE ARZNEIMITTELSICHERHEIT

### 1. Die Ausgangssituation

Zum Zeitpunkt der Erstvermarktung eines Arzneimittels mangelt es an Erfahrungen zu dessen Sicherheit und Wirksamkeit. Die verfügbaren Informationen stammen überwiegend aus kleinen und kurzen, wenige Wochen bis Monate dauernden klinischen Studien, die im Wesentlichen auf den statistischen Nachweis des erwünschten Effekts angelegt sind und die in Kliniken bzw. engmaschig überwachten Behandlungssituationen durchgeführt wurden. Pharmakovigilanz sollte dazu beitragen, den Kenntnisstand zu spezifischen Risiken von Arzneimitteln zu verbessern. In der Praxis wirken jedoch immer mehr Faktoren diesen Bemühungen entgegen, die im Folgenden beispielhaft dargestellt werden.

### 2. Verkürzung der Zulassungszeiten

Die Zuverlässigkeit der Überprüfung von Nutzen und Schaden von Arzneimitteln vor der Zulassung leidet unter dem zunehmenden Druck der pharmazeutischen Industrie (und manchmal von Patientenorganisationen, die direkt oder indirekt durch Firmen unterstützt werden) auf Politiker und Zulassungsbehörden, die Bearbeitungszeiten zu verkürzen. Eine zuverlässige Analyse



der verfügbaren Daten benötigt aber Zeit. Wird die Zeitspanne für die Bearbeitung zu sehr verkürzt, ist eine Zunahme des Risikos absehbar, dass unerwartete UAW erst nach der Markteinführung erkannt werden.

### 3. Globalisierung führt zu großen (supranationalen) Märkten

Je mehr Menschen ein neues Arzneimittel verwenden, desto größer ist die Zahl potenzieller Opfer, einer zuvor unbekanntem UAW. Wird ein neues Produkt supranational (beispielsweise in Ländern der EU und zum gleichen Zeitpunkt auch in anderen Regionen) zugelassen und aggressiv vermarktet, besteht die Gefahr, dass tausende Patienten von UAW betroffen sind, bevor wirksame Maßnahmen ergriffen werden können. Die Globalisierung des Marktes wurde nicht durch eine Globalisierung der UAW-Erfassungssysteme begleitet.

### 4. Neue Arzneimittel verdrängen bekannte und bewährte

Je mehr Scheininnovationen (Me-too-Präparate) ohne therapeutischen Vorteil im Vergleich zu bislang existierenden Arzneimitteln verordnet werden, desto häufiger werden gut bekannte Standardarzneimittel, mit denen Verordner und Patienten vertraut sind, aus der Therapie verdrängt. Die Bereitschaft von Patienten und Ärzten, rasch neue Arzneimittel zu verordnen bzw. anzuwenden, setzt Millionen Menschen unvermeidlich und ohne zwingenden Grund ungenügend erprobten Arzneimitteln aus, die überwiegend keinen Vorteil bringen. Die Wirkungen tatsächlich neuer Arzneimittelgruppen (beispielsweise Antitumornekrosefaktor-Antikörper wie Infliximab) sind zudem oft komplex und ausgeprägt – und die UAW ebenfalls.

### 5. Ausweitung des Selbstmedikations (OTC)-Marktes

Mehr und mehr Arzneimittel, die ursprünglich nur auf Rezept erhältlich waren, dürfen inzwischen ohne Rezept verkauft werden (OTC = Over-The-Counter-Arzneimittel). Durch diesen „Switch“ werden die etablierten Strategien der Pharmakovigilanz umgangen, da der Kauf von OTC-Arzneimitteln üblicherweise ohne Arzt-Kontakt erfolgt und Ärzte somit als Melder von UAW ausscheiden. Es fehlen aber systematische Ansätze, Laien zur Meldung von UAW zu veranlassen. In vielen Ländern sind auch Apotheker nicht oder nicht genügend in die Erfassung und Dokumentation von UAW eingebunden.

### 6. Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel direkt beim Verbraucher (DTCA)

In Ländern wie den USA und in Neuseeland, in denen Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel beim Verbraucher (DTCA, Direct to Consumer Advertising, bisweilen jetzt auch verschleiern als „Direct to Consumer Information“ bezeichnet) erlaubt ist, stehen Ärzte unter starkem Druck, Verordnungswünschen nachzukommen: Patienten, die durch DTCA beeinflusst sind, fordern vom Arzt Rezepte für neue verschreibungspflichtige Arzneimittel. DTCA verstärkt somit die Probleme aggressiven Marketings.

### 7. Erfinden von Krankheiten („Disease mongering“)

Mit Hilfe von Marketingmethoden, Meinungsbildnern und der Laienpresse kreieren Arzneimittelfirmen neue Indikationen für Arzneimittel. Auf diese Weise beworbene Produkte, insbesondere neu vermarktete, werden deshalb verordnet, obwohl kein medizinischer Bedarf besteht,<sup>12</sup> beispielsweise Mittel gegen Glatzenbildung des Mannes. Ein sich durch Disease mongering rasch ausweitender Markt verstärkt ebenfalls die Probleme aggressiven Marketings.

### 8. Unkontrolliertes Angebot von Arzneimitteln im Internet

Im Internet wird auch für verschreibungspflichtige Arzneimittel intensiv geworben (DTCA ist in der Europäischen Union für verschreibungspflichtige Arzneimittel verboten mit der Ausnahme spezieller Impfkampagnen). Zudem werden im Internet Arzneimittel, Medizinprodukte und Nahrungsergänzungsmittel über nationale Grenzen hinaus angeboten – ohne wirkliche Kontrolle durch nationale oder internationale Überwachungsbehörden oder durch die Fachkreise. UAW von Arzneimitteln, die über das Internet bezogen worden sind, werden – wie generell von OTC-Arzneimitteln – durch die traditionellen Arzt-zentrierten Pharmakovigilanz-Einrichtungen nicht erfasst.

### 9. „Lifestyle-Arzneimittel“

Arzneimittel dienen zunehmend als Lifestyle-Mittel, ohne dass die Verwendung aus klinischen Gründen der Vorbeugung, Diagnose, Linderung oder Heilung von Erkrankungen erforderlich wäre. Diese Entwicklung führt unweigerlich zu einer Trivialisierung des Arzneimittelgebrauchs mit Folgen auch für das Auftreten von UAW: Eine wachsende Zahl gesunder Personen wird Arzneimitteln und deren unerwünschten Effekten ausgesetzt.

### 10. „Komplementäre“ und „alternative“ Arzneimittel

„Komplementäre“ und „alternative“ Arzneimittel entziehen sich weitgehend dem offiziellen System der Zulassung, aber auch der Pharmakovigilanz. Produktion, Qualität, Verpackung und Kennzeichnung derartiger Arzneimittel (z.B. der traditionellen chinesischen Medizin) werden durch die etablierten Kontrollsysteme oft nicht erfasst. So kann die Beurteilung schwierig sein, welcher Bestandteil als Auslöser einer UAW in Frage kommt, wenn die aktiven Bestandteile des Produktes nicht nachvollziehbar deklariert sind. Darüber hinaus wird der Anwender möglicherweise eine UAW nicht als solche erkennen (und daher nicht mit einem Arzt, Apotheker u.a. darüber sprechen), da die Ansicht verbreitet ist, dass so genannte natürliche Medikamente keine Risiken haben.

### 11. Zunehmende Autonomie der Patienten

Die Verantwortung von Patienten für ihre Therapie wird größer, beispielsweise wenn in der Klinik begonnene Behandlungen ambulant weitergeführt werden. Auch Arzneimittel mit hohen Risiken (wie Zytostatika oder Heparine), die früher ausschließlich im Krankenhaus verwendet wurden, werden heute zu Hause von Patienten oder mit Hilfe Angehöriger angewendet. Auch dies verschlechtert die Erfassung von UAW, da die gängigen Einrichtungen zur Pharmakovigilanz nicht darauf eingestellt sind, Direktmeldungen von Patienten zu fördern und diese zu erfassen.

### 12. Arzneimittel minderer Qualität

Gefälschte oder verunreinigte Arzneimittel gelangen zunehmend auf den Arzneimittelmarkt. Dies gilt auch für industrialisierte Länder. Das Spektrum der durch solche Produkte möglichen UAW ist unkalkulierbar.

### 13. Ökonomische Aspekte

UAW verringern die Lebensqualität zum Teil beträchtlich, erhöhen die Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen, verlängern die Aufenthaltsdauer und steigern die Mortalität. Auch die finanzielle Last ist beträchtlich. Die anfallenden Kosten sollen zwischen 7 Millionen Euro und 18 Millionen Euro pro eine Million Einwohner liegen.<sup>13</sup>

## III STRUKTURELLE MÄNGEL IN DER PHARMAKOVIGILANZ

### 1. Grundlegende Einflüsse

#### 1.1. Mangelnde Kenntnisse und unzureichende Strukturen

Zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels lassen sich dessen Risiken nur ungefähr absehen. In Tierversuchen können zwar toxische Effekte erkannt werden, Rückschlüsse auf die Sicherheit der Anwendung beim Menschen sind jedoch nur beschränkt möglich. Klinische Studien sind darauf angelegt, die Wirksamkeit statistisch zu belegen und nicht darauf, Nutzen und UAW mit den bereits vorhandenen Arzneimitteln zu vergleichen. Die Erfahrungen aus den zulassungsrelevanten klinischen Studien sind zudem begrenzt, da diese mit relativ wenigen Patienten und nur wenige Wochen bis Monate lang durchgeführt werden. Aus solchen Daten lassen sich daher nur Informationen über die häufigeren und in der Anfangsphase der Therapie auftretenden UAW ablesen. Zudem werden spezifische Dosierungen geprüft und Patienten mit besonderen Therapierisiken üblicherweise von den Zulassungsstudien ausgeschlossen, so etwa Kinder, ältere Personen, schwangere oder stillende Frauen, Patienten mit Mehrfacherkrankungen, die gleichzeitig andere Arzneimittel oder Therapieverfahren anwenden, Personen mit relevanten genetischen Varianten und Patienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft.<sup>14</sup> Aus klinischen Studien lassen sich daher nur sehr begrenzt Informationen über Nutzen und Schaden einer breiten Anwendung in der täglichen Praxis ableiten.

Das Design randomisierter klinischer Studien (und der nachfolgenden Metaanalysen) wird typischerweise von Klinikern und nicht von Pharmakovigilanz-Experten entwickelt und ist auf die Dokumentation der Wirksamkeit angelegt. Auch die statistische Aussagekraft einer Studie ist für den Beleg der Wirksamkeit berechnet und nicht für die valide Erfassung der Häufigkeit von UAW.

Die Erfassung und Dokumentation von UAW, die in klinischen Studien auftreten, ist verbesserungsbedürftig:<sup>15</sup> Wenn die klinischen Prüfer entschieden haben, dass ein Ereignis nicht mit der Behandlung in Verbindung steht, wird es in der Veröffentlichung oft überhaupt nicht oder nur cursorisch erwähnt.

Zulassungsbehörden verlassen sich weltweit auf die selektiven Daten, die ihnen von den Herstellern überlassen werden.<sup>16</sup> Die in klinischen Studien beschriebenen Daten sind jedoch häufig unvollständig, verzerrt oder nicht im Einklang mit den Prüfprotokollen. Veröffentlichte Artikel und Übersichten, die solche Daten einbeziehen, können daher zu Fehlschlüssen kommen und den Nutzen einer Intervention überschätzen.<sup>17</sup> Schlimmstenfalls wird auf der Basis unvollständiger Daten eine wirkungslose und riskante Behandlung empfohlen, wie beispielsweise bei den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) für Kinder, nur weil negativ ausgegangene Studien nicht veröffentlicht worden sind.<sup>18</sup>

#### 1.2. Defizite des Spontanmeldesystem: Underreporting

Spontanmeldungen sind das Rückgrat der Pharmakovigilanz. Die Meldungen setzen unmittelbar nach der Vermarktung eines neuen Arzneimittels ein, werden kontinuierlich weitergeführt und können im Prinzip alle mit Arzneimitteln behandelten Patienten abdecken. Durch Zusammenführen ähnlicher UAW trägt das Spontanmeldesystem dazu bei, Hinweise auf Unverträglichkeiten (Signale, siehe Anhang) zu erhalten. Die große Schwäche der Spontanberichterstattung liegt jedoch in der begrenzten Fähigkeit von Ärzten und Apothekern, unerkannte und unerwartete unerwünschte Effekte zu erkennen beziehungsweise in der geringen Bereitschaft, Beobachtungen zu melden. In ganz Europa ist das Niveau der Spontanberichterstattung niedrig (Underreporting).<sup>19</sup>

Auch Vorurteile begünstigen Underreporting, beispielsweise die Ansicht, dass komplementäre oder alternative Therapien keine UAW haben, da sie als „natürlich“ gelten. Fehlinterpretationen von UAW tragen ebenfalls zum Underreporting bei, etwa wenn behauptet wird, dass Fieber ein typisches Zeichen der „Anfangverschlechterung“ und Ausdruck der einsetzenden Wirksamkeit eines Medikaments sei.

Die Häufigkeit von UAW lässt sich oft nur in ungefähren Größenordnungen angeben. Die überwiegende Zahl auftretender UAW – auch der tödlichen – wird als solche nicht erkannt bzw. berichtet. Underreporting verzögert das Erkennen neuer UAW und begünstigt die Annahme, dass Schäden durch Arzneimittel seltener sind, als es tatsächlich der Fall ist. Im Vergleich zu anderen wesentlichen Todesursachen wie Herzerkrankungen oder Krebs wird im Bereich der UAW wenig geforscht. Aus systematischen Erfassungsraten von UAW in klinischen Studien und den Erfahrungen in Einrichtungen für Spontanberichte lässt sich folgern, dass allenfalls zwischen 2% und 5% aller UAW spontan berichtet werden. In speziellen Pharmakovigilanz-Zentren lassen sich Berichtsraten zwischen 10% und 20% erzielen.

Tod durch UAW ist verbreitet.<sup>20-22</sup> Tödliche UAW stehen beispielsweise in den USA auf Rang vier bis sechs der häufigsten Todesursachen. 3% bis 7% aller Klinikeinweisungen werden auf UAW zurückgeführt.<sup>23,24</sup> Mehr als die Hälfte dieser UAW werden jedoch durch den aufnehmenden Arzt nicht erkannt. Etwa 15 von 1.000 aufgenommenen Patienten sterben wegen UAW.<sup>25</sup>

#### 1.3. Unzulänglichkeiten anderer Strategien

Verschiedene Strategien können zur Pharmakovigilanz beitragen. Durch Auswertung der Krankenunterlagen lassen sich in Kliniken UAW systematischer erfassen als durch Spontanmeldungen. Das Verfahren ist jedoch teuer und eignet sich nicht als Routinemethode. Kohortenstudien können dazu beitragen, die Häufigkeit verbreiteter UAW zu bestimmen. Sie eignen sich jedoch weniger gut, Sicherheitslücken aufzudecken, vor allem, weil es schwierig ist, zuverlässige Daten zu den verwendeten Arzneimitteln zu erhalten und die Studien groß genug anzulegen.<sup>24</sup> Mit Postmarketingstudien lassen sich spezielle Verträglichkeitsprobleme überprüfen. Werden sie jedoch hinreichend groß und optimal angelegt, sind sie extrem teuer.<sup>26</sup>

Computergestützte Werkzeuge zur Identifizierung von UAW aus eingegangenen Signalen wie die automatische Signalgenerierung („data mining“) sind in der Erprobung.<sup>27</sup> Ihr Nutzen ist begrenzt, da sie vom Ansatz her nicht klinisch sind und die meisten ermittelten Signale auf bereits bekannte UAW hindeuten.<sup>28</sup> Alle Signale müssen zudem sachkundig bewertet werden. Solche EDV-Werkzeuge können somit allenfalls als Hilfestellung bei der Suche nach UAW dienen, jedoch konventionelle Methoden nicht ersetzen.<sup>29,30</sup>

#### 1.4. Bewertungsprobleme

UAW-Daten aus Spontanberichten spiegeln fast immer einen Verdacht wider. Sie sind vorläufig, zum Teil unpräzise, zweifelhaft und können auch falsch sein. Die unzureichende Qualität mancher Meldungen erschwert die Interpretation. Von Spontanberichten können keine definitiven Antworten erwartet werden. Versuche, die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen unerwünschtem Ereignis und angeschuldigtem Arzneimittel zu standardisieren, indem Checklisten oder Algorithmen verwendet werden, haben nicht zu konsistenten Beurteilungen der UAW geführt. Die Unsicherheit bleibt.

In zahlreichen standardisierten Verfahren, die zur Beurteilung der Kausalität dienen, senkt die Tatsache, dass ein Ereignis bislang unbekannt ist, den Kausalitäts-Punktwert. Dies mindert den Nutzen solcher Systeme für die Erkennung von Signalen.<sup>31</sup> Computergestützte Algorithmen und Berechnungen führen zu nur scheinbar präzisen Wahrscheinlichkeitseinstufungen.

Werden Auswertungen von UAW nur auf Ereignisse begrenzt, deren Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung als „sicher“ oder als „wahrscheinlich“ gilt, wird die tatsächliche Häufigkeit von UAW tendenziell unterschätzt. Bezieht man auch Ereignisse ein, deren Zusammenhang mit der Therapie als „möglich“ bewertet wird, kann dies zu einer Überschätzung der Häufigkeit führen.

Bisweilen werden „nicht beurteilbare“ Berichte als wertlos erachtet. Doch auch solche Ereignisse können für die Bildung von Hypothesen Bedeutung erlangen, insbesondere, wenn zusätzlich andere unerwünschte Ereignisse oder UAW und/oder präklinische Daten herangezogen werden, beispielsweise aus Studien zur Tiertoxikologie. Zunächst „nicht beurteilbare“ Ereignisse können durch solche zusätzlichen Daten in neuem Licht erscheinen.

## 1.5. Mangel an Transparenz

Studien zur Beurteilung der Arzneimittelsicherheit, die von Arzneimittelfirmen durchgeführt oder gesponsert werden, werden neuerdings zentral erfasst. Die Fachkreise und die Öffentlichkeit erhalten hierzu jedoch keine oder nur spärliche Informationen.

Selbst wenn detaillierte Zahlen zu den berichteten UAW bekannt sind, ist die Beurteilung der Inzidenz der UAW nicht möglich, wenn die Verordnungsdaten nicht öffentlich zugänglich sind. In den meisten Ländern erachten Arzneimittelfirmen und ihre Marktforschungsagenturen Verkaufszahlen als Betriebsgeheimnis, ebenso manche großen Krankenkassen. In einigen Ländern werden jedoch die Daten verordneter Arzneimittel öffentlich zugänglich gemacht (beispielsweise in Deutschland durch den jährlich erscheinenden Arzneiverordnungs-Report). Allerdings fehlen öffentlich zugängliche Daten zum Gebrauch von Arzneimitteln in Kliniken sowie von Medikamenten, die in der Apotheke im Handverkauf (OTC-Produkte) oder per Internet oder über andere Vertriebswege verkauft werden.

Zahlreiche Medien, einschließlich wissenschaftlicher Zeitschriften, finanzieren sich zum großen Teil über Einnahmen aus der Arzneimittelwerbung. Um diesen Geldfluss nicht zu beeinträchtigen, werden verzerrte Darstellungen von Nutzen und Schaden der Arzneimittel in Kauf genommen. Industrie-gesponserte Journalisten können dazu beitragen, Marketingbemühungen von Firmen zu unterstützen und arzneimittelbedingte Schäden zu verschleiern oder herunterzuspielen, wie etwa in Verbindung mit der so genannten Hormonersatztherapie.<sup>32</sup>

## 1.6. Mangel an effektiven Organisationsstrukturen

In einigen Ländern mangelt es an Organisationsstrukturen. Oft existieren keine offiziellen Verantwortlichkeiten für die Untersuchung von UAW, die in Kliniken oder in der ambulanten Praxis auftreten. Während in Kliniken Hygiene und die Prävention nosokomialer Infektionen allgemein als wichtige Aufgaben gelten, werden UAW oft ignoriert.

## 2. PolitikerInnen und Arzneimittelbehörden

### 2.1. Mangel an Transparenz

Unabhängige Arzneimittelzeitschriften, Health Action International (HAI) und andere Gruppen und Netzwerke forderten wiederholt bei Arzneimittelbehörden Transparenz ein. Auch Patientenorganisationen und in der ISDB organisierte Herausgeber haben die EMEA auf anhaltende Defizite und Mängel in ihrer Struktur und ihrer Arbeit hingewiesen.<sup>19,33</sup> Der Zugang zu Informationen über UAW hat sich jedoch in der Folgezeit bei der EMEA oder anderen Behörden nicht wesentlich gebessert.

Wie die meisten nationalen Arzneimittelbehörden schützt auch die EMEA weiterhin – den Buchstaben des Gesetzes folgend – eher das kommerzielle Eigentum von Arzneimittelherstellern als die Gesundheit von Patienten beziehungsweise das Recht von Patienten und Fachkreisen, Zugang zu vorliegenden Daten wie den erfassten UAW zu erhalten. Die Wortwahl der neuen Verordnung 726/2004/EG (Artikel 26)<sup>10</sup>, dass die Information über „schwerwiegende Nebenwirkungen sowie sonstige Informationen betreffend die Pharmakovigilanz“ ... „sofern sie relevant sind, nach Bewertung öffentlich zugänglich gemacht werden sollen“, kann nicht als deutliches Signal für Transparenz verstanden werden. Geheimniskrämerei und unzugängliche UAW-Berichte erschweren die Auswahl sicherer Arzneimittel, da bei der Beurteilung von Nutzen und Schaden Informationen zur Schadenseite fehlen. Geheimniskrämerei untergräbt zudem das Vertrauen von Patienten und Fachkreisen in Arzneimittel, die pharmazeutische Industrie und Arzneimittelbehörden. Dies kann sogar zu unerwünschten abrupten Therapieabbrüchen und Panik führen, wenn die Anwendung eines Arzneimittels eingeschränkt oder es vom Markt genommen wird. Das Argument, Geheimhaltung sei erforderlich, weil pharmazeutische Unternehmer einander misstrauen und befürchten, dass die wissenschaftliche Arbeit gegenseitig ausgebeutet werde, lässt erkennen, dass die kommerziellen Interessen der Hersteller sich deutlich von denen des öffentlichen Gesundheitswesens unterscheiden.<sup>34</sup>

### III Strukturelle Mängel

In den meisten Ländern bleiben die Daten und Erwägungen unveröffentlicht, auf denen die Nutzen-Schaden-Bewertungen von Zulassungsbehörden beruhen. Gelegentliche Verlautbarungen oder Pressemitteilungen entsprechen nicht dem Informationsbedürfnis von Patienten, Fachkreisen oder Arzneimittelzeitschriften. Üblicherweise fehlen nähere Details zu bekannten oder neuen UAW oder relevante Hintergrundinformationen.

Wenn Behörden und Arzneimittelhersteller aktuelle Pharmakovigilanz-Daten erörtern und auswerten, werden keine Informationen nach außen gegeben. Selbst bei gesicherten UAW kann es Monate oder Jahre dauern, bis Hinweise darauf in die offiziellen Produktinformationen aufgenommen werden. Fachinformationen (SPC, Summary of Product Characteristics) und Packungsinformationen können daher unvollständig und veraltet sein. Auch fallen Widersprüche zwischen den Fachinformationen verschiedener Präparate mit gleichem Wirkstoff auf.<sup>35</sup>

#### 2.2. Interessenkonflikte

Die EU-Gesetzgebung verpflichtet die Mitgliedsstaaten, für den Schutz der Gesundheit der Verbraucher von Arzneimitteln zu sorgen (Näheres zum Begriff ‚Verbraucher‘ siehe Anhang). Die EMEA ist jedoch der Generaldirektion (GD) Wirtschaft der Europäischen Kommission zugeordnet, deren Interesse primär auf ein unternehmerfreundliches Umfeld ausgerichtet ist und nicht unter der GD Gesundheit und Verbraucherschutz, die als der angemessene Organisationsbereich erscheint.

Mit Interessenkonflikten ist zu rechnen, weil Zulassungsbehörden im wachsenden Ausmaß von den Gebühren der pharmazeutischen Industrie abhängig sind.<sup>5</sup> Andererseits könnten diese Gelder die Zulassungsbehörden von den schrumpfenden öffentlichen Budgets unabhängig machen. In vielen Ländern haben jedoch an der Zulassung beteiligte Experten beträchtliche Verbindungen zur pharmazeutischen Industrie und werden bisweilen direkt von dieser gesponsert.<sup>36</sup> Beispielsweise erhielten im Jahre 2002 von den 38 Mitgliedern des britischen Committee on Safety of Medicines 19 direkt Gelder von pharmazeutischen Unternehmen, während 10 der übrigen 19 deklarierten, indirekt Gelder erhalten zu haben.<sup>37</sup>

In der Phase vor der Zulassung neigen Zulassungsbehörden und deren wissenschaftliche Berater dazu, im Falle des Zweifels an der Verträglichkeit eines Arzneimittels die Zulassung im Sinne des Antragstellers weiter zu betreiben. Auch in der Postmarketingphase fallen firmennahe Positionen auf, wenn spontan berichtete UAW oder andere Sicherheitsdaten zur Diskussion stehen.<sup>34</sup>

Dieselbe Behörde, die für die Zulassung eines Arzneimittels zuständig ist, hat nachfolgend auch dessen Sicherheit zu überwachen und muss das Produkt gegebenenfalls wieder vom Markt nehmen. Dies bedeutet einen programmierten Interessenkonflikt, der die Umsetzung von Entscheidungen behindern kann.<sup>38</sup> So können Maßnahmen zur Risikoabwehr hinausgeschoben werden, weil diese als Indiz für die schlechte Qualität der Zulassungsentscheidung angesehen werden können und die Behörde erklären müsste, warum sie das Arzneimittel überhaupt zugelassen hat. Die Abneigung, Informationen offenzulegen, kann durch Befürchtungen verstärkt werden, dass solche Mitteilungen den Verkauf eines Produktes beeinträchtigen, Profite der Firma und deren Aktienkurse mindern und Rechtsstreitigkeiten zur Folge haben können.

Hat eine Behörde eine Warnung vor einem Produkt veröffentlicht oder die Marktrücknahme angeordnet, werden die Daten, die zum Handeln gezwungen haben, oft nicht oder nur rudimentär zugänglich gemacht, möglicherweise weil Entscheidungen, die nicht oder nur unzureichend erklärt werden, schwerer anzufechten sind. Bei zentral zugelassenen Arzneimitteln müssen Arzneimittelhersteller jetzt die EMEA über die Gründe informieren, die zum Verzicht auf eine Zulassung geführt haben, und die Behörde muss diese Informationen öffentlich machen.

#### 2.3. Organisatorische Probleme

National und international erhobene Pharmakovigilanz-Daten werden nicht systematisch zusammengeführt und sind überwiegend nicht öffentlich. Kenntnisse, die in einem Land gewonnen werden, bleiben in anderen unbekannt. Auf der anderen Seite scheinen größere (internationale) Datenbanken und höhere Geschwindigkeit beim Erzeugen und Analysieren von Signalen nicht

automatisch mit schnellerer Kommunikation unter Überwachungsbehörden oder mit einer verbesserten Überwachung von Arzneimitteln einherzugehen.

Neue Arzneimittel, selten verwendete Medikamente, neue Wirkstoffkombinationen oder neue Indikationen, die das bekannte Nutzen-Schaden-Profil eines Arzneimittels verändern können, erfordern langjährige aktive Pharmakovigilanz, um das Spektrum der UAW überblicken zu können. Obwohl neue Arzneimittel beziehungsweise neue Indikationen besondere Risiken bergen können, werden sie in den meisten Ländern nicht als neu gekennzeichnet (mit Ausnahme beispielsweise des schwarzen Dreiecks [black triangle symbol] in Großbritannien auf Arzneimittelpackungen). Arzneimittel zur Behandlung chronischer Erkrankungen oder zur Prophylaxe werden üblicherweise langjährig verwendet, häufig ohne dass hierfür ausreichende Langzeitstudien vorhanden sind. Die Langzeitsicherheit ist daher fraglich. Entwickeln sich unter Langzeitgebrauch UAW können zahlreiche Patienten betroffen sein, bevor die UAW erkannt und Maßnahmen zur Risikoabwehr getroffen werden können.

Der „Off-label“-Gebrauch von Arzneimitteln (also der Gebrauch ohne entsprechende Zulassung) bei Patienten mit chronischen oder schweren behindernden Erkrankungen oder mit Erkrankungen, die als lebensbedrohlich angesehen werden und die nicht mit zugelassenen Arzneimitteln behandelt werden können, bedeutet ein besonderes Risiko unerwünschter UAW, da zum Zeitpunkt der Anwendung nur sehr geringe Kenntnisse zu Nutzen und Schaden vorliegen.

### **3. Pharmazeutische Industrie**

#### **3.1. Desinformation**

Das Hauptinteresse pharmazeutischer Firmen richtet sich auf Verkauf und Umsatz, während für Patienten Gesundheit und Wohlbefinden im Vordergrund stehen. Um Marktanteile zu gewinnen, neigen Pharmahersteller dazu, in ihren „Informationen“ die Wirksamkeit der Arzneimittel herauszustellen und die Bedeutung von UAW zu verharmlosen, beispielsweise indem sie diese als Ereignisse deklarieren, für die es keinen Kausalitätsbeleg gibt. Was auf Risiken hindeutet, wird wegen der möglichen kommerziellen Folgen tendenziell verschleiert. Als beispielsweise durch die VIGOR-Studie Bedenken wegen der kardiovaskulären Toxizität des COX-2-Hemmers Rofecoxib (Vioxx) entstanden, behauptete Merck Sharp & Dohme – ohne dass es Belege hierfür gibt –, dass der alarmierende Anstieg des Herzinfarkttrisikos auf dem angeblich „kardioprotektiven“ Potenzial des Vergleichsproduktes Naproxen beruhe,<sup>39</sup> und nicht etwa auf der Kardiotoxizität von Rofecoxib.

Da durch Pharmakovigilanz-Aktivitäten Risiken offenbar werden, die sonst nicht ans Licht kommen, mag man es fast schon als „selbstverständlich“ ansehen, wenn Firmen solche Probleme herunterspielen. Pharmareferenten mögen sogar zögern, UAW-Berichte entgegen zu nehmen oder weiterzuleiten, weil diese der Firma schaden könnten oder auch weil ihr eigenes Einkommen an die Absatzzahlen gekoppelt ist. Finanzielle Verpflichtungen können so bedeutend sein, dass Firmen erst die Börse informieren, wenn UAW eine Absatzkrise auslösen könnten, und dann erst die Fachkreise und die Öffentlichkeit, wie etwa Bayer im Fall von Cerivastatin (Baycol/Lipobay)<sup>40</sup> und Merck Sharp & Dohme im Fall von Rofecoxib (Vioxx).<sup>41</sup>

#### **3.2. Mangel an Transparenz**

Bis heute gibt es keinen ungehinderten öffentlichen Zugang zu allen klinisch relevanten Daten. Mehr als 300 Register für klinische Studien sollen derzeit existieren.<sup>42</sup> Sie sind jedoch schwer zu nutzen, unvollständig (beispielsweise fehlen in Firmenregistern Details zu klinischen Studien bei Produkten, deren Zulassung versagt wurde) und nur eingeschränkt zugänglich. Die europäische Datenbasis klinischer Studien EudraCT soll alle klinischen Studien mit Arzneimitteln erfassen, die in den 25 Mitgliedsstaaten seit dem 1. Mai 2004 laufen. Die Datenbank selbst ist jedoch vertraulich. Zugang haben die EU-Zulassungsbehörden und die betroffenen Firmen, jedoch nicht die Öffentlichkeit. Gerade die Fachkreise, Krankenkassen und Patienten benötigen jedoch einen vollständigen Datenüberblick, um Arzneimittel mit optimalem Nutzen und möglichst geringem Schaden zu verwenden. Systematische Übersichtsarbeiten zu Therapiemethoden beruhen auf

verzerrter Datenbasis, wenn Studien geheimgehalten werden. Künftige Forschung kann fehlgeleitet und behindert werden, wenn Erkenntnisse aus unveröffentlichten Studien nicht einfließen können.<sup>42</sup> Auch Mehrfachveröffentlichungen derselben Studiendaten und selektive Darstellungen der Ergebnisse, indem beispielsweise nur die günstigeren per-Protokoll-Ergebnisse veröffentlicht werden anstelle von Intention-to-Treat-Analysen, können systematische Übersichtsarbeiten verfälschen.<sup>43</sup>

Hersteller verbreiten ungerne Informationen, die die Vermarktung ihrer Produkte bedrohen oder indirekt Konkurrenzprodukte begünstigen können. Auch Wissenschaftler, die jahrelang zu einem Arzneimittel Forschung betrieben haben, sind zu befangen, um objektiv zu informieren.<sup>44</sup>

Pharmazeutische Unternehmen müssen Spontanberichte von UAW sammeln und diese an die Überwachungsbehörde weiterleiten. Die Firmen erfüllen damit die gesetzlichen Auflagen und schützen sich selbst gegen rechtliche Schritte. Werden gleiche UAW jedoch unterschiedlich kodiert, können alarmierende Signale unterdrückt werden, beispielsweise wenn Suizidversuche auch als „absichtliche Überdosis“ klassifiziert werden oder Suizidalität als „emotionale Labilität“.

Bisweilen führen Arzneimittelfirmen aggressive Kampagnen gegen Kritiker ihrer Produkte.<sup>45</sup> So haben einige Pharmafirmen Forscher, Herausgeber und Verleger verklagt, um die Veröffentlichung von Informationen zu verhindern, die Zweifel an der Sicherheit (oder an der Wirksamkeit) ihrer Produkte wecken.<sup>46</sup>

Wenn Arzneimittelfirmen Opfern von UAW Schadenersatz leisten, wird dies oft außergerichtlich geregelt. Werden dabei Geheimhaltungsklauseln verabredet, erfahren andere Geschädigte nichts von diesem Vergleich.

#### 3.3. Demotivierung, UAW zu melden

Umfangreiche UAW-Fragebögen schrecken potenzielle Melder davor ab, die Bögen auszufüllen. Viele Firmen versenden sehr lange und komplexe UAW-Fragebögen, die sich nur mit großem Zeitaufwand ausfüllen lassen und die dem Melder das Gefühl vermitteln, zu wenig über die berichtete UAW zu wissen. Obwohl solche Fragebögen exakt und wissenschaftlich wirken, behindern sie letztlich die Ziele der Pharmakovigilanz.<sup>47</sup>

#### 3.4. Mangel an wichtigen Studien

Das Interesse pharmazeutischer Firmen, lang dauernde und teure epidemiologische Studien durchzuführen, um die Risiken einzelner Arzneimittel festzustellen oder deren Langzeitsicherheit zu dokumentieren, ist gering. Anscheinend werden weniger als die Hälfte der Postmarketingstudien, die Firmen im Zuge der Zulassung zugesagt haben, beendet. Viele werden noch nicht einmal begonnen.<sup>48</sup> Sofern Firmen Postmarketingstudien durchführen, ziehen sie ein Design vor, das den ökonomischen Nutzen des betreffenden Arzneimittels belegt, die Bekanntheit des Produktes und damit die Marktdurchsetzung verbessert oder Daten bringt, die den Firmen nützlich sind, etwa für gerichtliche Auseinandersetzungen – nicht jedoch zur Absicherung der Sicherheit.<sup>49</sup> Marketingstudien, in denen bestehende Behandlungen ausschließlich deshalb verändert werden, um Patienten in die Studie aufzunehmen, bedeuten für die Patienten, dass sie durch Umstellung auf ein neues Arzneimittel möglicherweise unbekanntem Risiken ausgesetzt werden. Einzelne Ärzte sind oft überfordert, diese Risiken abzuschätzen und zu kontrollieren.<sup>50</sup>



### 4. Ärzteschaft

#### 4.1. Underreporting

Ärzte melden UAW nur unzuverlässig oder gar nicht. Sie berichten schätzungsweise nur 2% bis 5% aller auftretenden unerwünschten Ereignisse. Die Gründe hierfür sind vielfältig:<sup>51-54</sup>

- Sie denken nicht daran, weil das Melden von UAW in ihrer Ausbildung nicht berücksichtigt worden ist.
- Sie denken, dass die beobachteten UAW bereits bekannt sind, insbesondere wenn das verdächtige Arzneimittel bereits länger auf dem Markt ist.
- Sie hören dem Patienten nicht richtig zu.
- Sie erachten die UAW als geringfügig oder irrelevant.
- Sie bezweifeln, dass das verdächtige Arzneimittel kausal für die UAW verantwortlich ist und nehmen fälschlicherweise an, dass die Kausalität für eine Meldung belegt sein muss.
- Sie nehmen an, dass die UAW zuvor nicht beschrieben worden ist und befürchten, dass ihr Verdacht falsch sein könne.
- Sie nehmen an, dass die UAW bereits von einem Kollegen berichtet worden ist.
- Sie haben keine Zeit.
- Sie befürchten eine Menge Extraarbeit wegen zeitraubender Anfragen nach zusätzlichen Informationen.
- Sie befürchten, dass eine Meldung für sie selbst oder für andere disziplinarische Maßnahmen oder Rechtsstreitigkeiten auslösen könnte.
- Sie fürchten, dass sie vom Hersteller des verdächtigten Arzneimittels wegen „Falschbehauptung“ auf Schadenersatz verklagt werden könnten.
- Sie denken, Meldungen seien nutzlos.
- Ihnen ist die Notwendigkeit bzw. berufliche Verpflichtung für UAW-Meldungen nicht bekannt.
- Sie planen, eine Reihe solcher Ereignisse zu sammeln, um diese später selbst zu publizieren.
- Ihnen ist nicht klar, welche Art von UAW berichtet werden sollen.
- Die UAW ähneln einer verbreiteten spontan auftretenden Erkrankung oder ähneln den Symptomen der behandelten Erkrankung.
- Ihnen fehlen relevante Informationen, beispielsweise zu den Arzneimitteln, die von anderen Ärzten verordnet werden oder die ohne Rezept in der Apotheke gekauft worden sind (Patienten berichten ihren Ärzten selten über die Verwendung alternativer Arzneimittel).
- Sie wünschen einen finanziellen Ausgleich für Zeit und Aufwand der Berichterstattung.
- Sie erhalten von Behörden oder von Pharmakovigilanz-Einrichtungen kein motivierendes Feedback.
- Sie haben keine Meldebögen zur Hand.

#### 4.2. Ausbildungsdefizite

Ärzte haben im Rahmen ihres Studiums üblicherweise nicht gelernt, dass und wie UAW zu melden sind. Darüber hinaus bestehen Defizite in der Kenntnis, wie Risiken am besten vermittelt werden. In anderen Bereichen, in denen Risiken der Öffentlichkeit erläutert werden müssen, beispielsweise in der Flugzeug- oder in der Atomindustrie, ist dies üblicherweise die Aufgabe extra hierfür eingestellter und speziell ausgebildeter Mitarbeiter. Im Gesundheitswesen mit den meist größeren und weniger kalkulierbaren und komplexen Risiken steht hingegen jeder Arzt, der Patienten behandelt, in der Pflicht, über Risiken zu informieren. Wenige sind jedoch dafür ausgebildet.<sup>55</sup>

Ärzte neigen dazu, UAW zu melden, die sie als schwerwiegend erachten und weniger solche, die die Alltagsaktivitäten von Patienten beeinträchtigen. UAW, die für Patienten wichtig sind, werden dadurch tendenziell vernachlässigt.

### 5. PharmazeutInnen

Patienten verwenden nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel in der Regel, ohne ihren Arzt über den Gebrauch zu informieren. Für die meisten Käufer von OTC-Arzneimitteln ist daher der Apotheker der einzige Fachexperte, mit dem sie in Kontakt kommen. Der Apotheker kann auch

Probleme erkennen, die durch Verordnungen verschiedener Ärzte entstehen, die die Verordnungen ihrer Kollegen nicht kennen oder ignorieren. Bisweilen berichten Patienten in der Apotheke auch über Nutzen und Risiken von Arzneimitteln, wozu sie beim Arzt nicht gekommen sind. Die meisten Apotheker haben jedoch in ihrer Ausbildung oder in der Berufspraxis nicht gelernt, UAW zu melden. Berichten Patienten Apothekern über UAW, ist diese Information daher oft verloren.

Viele Klinikapotheker sind nicht oder zu wenig in Pharmakovigilanz-Aktivitäten eingebunden. Dabei könnten sie insbesondere auf „pharmazeutische“ Signale achten, beispielsweise wenn Ärzte oder Stationen auffällig häufig neue Arzneimittel oder solche mit ungünstigem Risikoprofil verwenden.

#### 6. Pflegepersonal und Angehörige anderer Gesundheitsberufe

Schwestern, Pfleger, Hebammen und andere im Gesundheitswesen Tätige – außer Ärzte – werden nur selten aufgefordert, UAW zu melden. Dabei ist bekannt, dass Schwestern und Pfleger den Verordner oft auf unerwünschte Folgen aufmerksam machen und UAW häufig detaillierter beschreiben als Ärzte. Dies gilt vor allem auch für Reaktionen, die von Ärzten eher als geringfügig angesehen werden. Die Qualität der Meldungen von Schwestern kann der von Ärzten entsprechen.<sup>56-58</sup>

Die Zurückhaltung nicht ärztlicher Berufe – vor allem von Schwestern –, UAW zu melden, die ärztliche Fehlverordnungen oder Kunstfehler betreffen, trägt zum Underreporting bei.

#### 7. PatientInnen

Das europäische Recht sieht nicht vor, dass Patienten UAW direkt an Behörden oder sonstige Institutionen melden. Artikel 22 der Verordnung 726/2004/EG stellt lediglich fest: „Die Patienten werden aufgefordert, die Angehörigen der Gesundheitsberufe über etwaige Nebenwirkungen zu unterrichten“.<sup>10</sup> Aus verschiedenen Gründen (beispielsweise bei gestörter Arzt-Patienten-Beziehung oder wegen abweichender Meinung in der Interpretation eines unerwünschten Ereignisses) wollen Patienten jedoch möglicherweise nicht, dass ein Arzt oder Apotheker den Meldebogen ausfüllt. Da jedoch die Patienten die UAW am eigenen Leib erfahren, erscheint es logisch, deren Erfahrungen ernst zu nehmen. Von Patienten beschriebene UAW mögen Ärzten oft trivial erscheinen, können jedoch für den Patienten Anlass sein, die Arzneitherapie zu beenden. Nur in wenigen Ländern oder Pharmakovigilanz-Einrichtungen werden UAW-Meldungen von Patienten angenommen und die Berichterstattung gefördert (Pilotprojekte laufen beispielsweise in Dänemark und Großbritannien).<sup>59-61</sup> Ob dies jedoch nicht nur die Zahl der Meldungen erhöht, sondern – wie es scheint – auch zu einem rascheren Erkennen von Signalen möglicher UAW beiträgt,<sup>62</sup> bleibt zu bestätigen. In einigen Bereichen ließ sich belegen, dass Meldungen von Patienten sogar nützlicher sind als die von Fachkreisen, beispielsweise bei der Entdeckung von Entzugseffekten bei Abbruch der Einnahme von Antidepressiva oder beim Risiko erhöhter Suizidalität durch Antidepressiva.<sup>63</sup>

Die (schlechte) Qualität von Patientenmeldungen gilt bisweilen als Problem. Auch mag es schwierig sein, solche Berichte ohne Bearbeitung durch Fachkreise zu kategorisieren. Bestehende Ärzte/Apotheker-Systeme können solche zusätzlichen Aufgaben nicht ohne weiteres übernehmen, da Routinen fehlen, relevante Informationen aus den Berichten der Patienten zu extrahieren, sowie die hierfür erforderliche Zeit und finanzielle Basis.

Eine medikamentöse Therapie sollte generell die Information über Nutzen und Schaden der Arzneimittel einschließen. Dennoch werden in einigen Ländern Patienten generell unzureichend hierüber informiert. Da sich Patienten in der Beurteilung von Arzneimittelrisiken leicht beeinflussen lassen (beispielsweise durch redaktionell aufbereitete Marketingberichte, Werbung oder das Internet), kann unabhängige Information dazu beitragen, die Verwendung sicherer Arzneimittel zu fördern.

UAW, die bei Patienten und freiwilligen Versuchspersonen während Arzneimittelstudien aufgetreten sind, müssen ebenfalls systematisch erfasst werden. UAW, die Personen betreffen, die aus klinischen Studien ausgeschieden sind, bleiben nicht selten in der Veröffentlichung der Studie unerwähnt.

## **IV VORSCHLÄGE ZUR VERBESSERUNG DER PHARMAKOVIGILANZ**

Angesichts der zunehmenden Bedeutung der Pharmakovigilanz und der zahlreichen ungünstigen Einflussfaktoren auf die Arzneimittelsicherheit stellt die Arbeitsgruppe die folgenden Forderungen auf.

### **1. Grundlegende Strategien**

#### **1.1. Zugang zu allen relevanten Daten**

Die Protokolle und Ergebnisse präklinischer Forschung (Tierstudien und Toxizitätsstudien) und klinischer Studien, die zentral erfasst werden (national oder international), müssen in ein weltweites Register eingebunden werden. Dabei ist ein eindeutiges internationales Numerierungssystem zu verwenden.<sup>64</sup> Die Registrierung sollte zu Beginn einer Studie erfolgen (zum Zeitpunkt der Zustimmung der Ethik-Kommission und/oder der Sicherung der Finanzierung). Erfasst werden sollen sowohl Arzneimittelstudien als auch Untersuchungen mit nicht medikamentösen Strategien.

Spätestens mit Beginn der ersten Vermarktung eines Arzneimittels müssen die vollständigen präklinischen und klinischen Daten öffentlich zugänglich sein, unabhängig davon, ob das Produkt zentral oder national zugelassen wird. Die registrierten Studiendaten sollten den CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Leitlinien entsprechen einschließlich den Empfehlungen zur Erfassung unerwünschter Effekte.<sup>15,65</sup> Für die Registrierung dürfen keine Gebühren erhoben werden. Das Register muss allen potenziellen Anmeldern offenstehen und sollte von einer gemeinnützigen Organisation unterhalten werden. Methoden sind zu etablieren, mit denen die Validität der registrierten Daten gesichert werden kann. Das Register muss elektronisch auswertbar sein.<sup>66</sup>

Alle wissenschaftlichen Zeitschriften sollten die Publikation einer Studie auch davon abhängig machen, dass diese bereits in einem öffentlichen Studienregister erfasst ist. Die im International Committee of Medical Journal organisierten Herausgeber medizinischer Fachzeitschriften haben ein solches Vorgehen angekündigt.<sup>66</sup>

Die derzeitigen Standards, nach denen UAW in klinischen Studien dokumentiert werden, sind zu überarbeiten. Alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) oder UAW sind für jeden Studienarm separat anzugeben. Ereignisse mit bislang unbekanntem UE oder UAW sind detailliert zu beschreiben. Die Häufigkeit von Studienabbrüchen und deren Gründe ist zu deklarieren.

Art und Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, die während der Entwicklung eines Medikaments aufgetreten sind, sollten vollständig veröffentlicht und in der Fachinformation (SPC, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) genannt werden, um Informationsverluste zu vermeiden.

Wenn „Off-Label“-Anwendung eines noch nicht zugelassenen Arzneimittels erforderlich erscheint, sollen dem behandelnden Arzt und auf Anordnung dem Patienten oder auch Arzneimittelzeitschriften alle Informationen aus der Präklinik (z.B. Tierstudien) oder klinischen Studien zugänglich gemacht werden müssen. Bei Off-Label-Gebrauch sind grundsätzlich alle auftretenden unerwünschten Ereignisse bzw. UAW zu melden.

#### **1.2. Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

Die Bereitschaft UAW zu melden, muss aktiv gefördert werden. Dies gilt für alle Gesundheitsberufe (Ärzte, Apotheker, Schwestern, Hebammen, Heilpraktiker u.a.) sowie für Patienten.

## IV Verbesserungsvorschläge

UAW-Meldebögen sind allgemein verfügbar zu machen (in Zeitschriften, Kompendien, Apotheken, im Internet u.a.). Die Meldebögen müssen leicht auszufüllen sein. Die Möglichkeit, telefonisch zu melden (gegebenenfalls über eine gebührenfreie Nummer), sollte geprüft werden.

Einrichtungen, die UAW-Meldungen erhalten, sollen routinemäßig die Melder über die aufgenommenen Daten sowie über die bereits vorliegenden Erkenntnisse zu den berichteten UAW informieren (positive Rückkoppelung).

Die erfassten spontan berichteten UAW müssen ohne Einschränkungen öffentlich zugänglich gemacht werden, abgesehen von persönlichen Daten wie Identität und Anschrift von Patienten und Berichterstatlern.

### 1.3. Transparenz

Neue Erkenntnisse zu UAW müssen rasch an die Fachkreise weitergegeben werden, damit diese zusammen mit den Patienten optimal informiert Arzneimittel auswählen können. Aus der Beschreibung von UAW sollte auch hervorgehen, ob und wie die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt wird.

Regeln für „Good Pharmacovigilance Practice“ sind aufzustellen. Dabei sind ethische und rechtliche Grundlagen für Meldungen zu berücksichtigen sowie Strategien für die Verbesserung der Transparenz und der Verfügbarkeit der Daten für Fachkreise und Patienten.

### 1.4. Überprüfung des Nutzens der Pharmakovigilanz

Die Effektivität der Methoden der Pharmakovigilanz sind von unabhängiger Seite zu überprüfen, beispielsweise ob etablierte Systeme relevante UAW erkannt und Patienten vor unsicheren Arzneimitteln geschützt haben. Auch die Auswirkungen der Pharmakovigilanz auf die öffentliche Gesundheit und die Kosten-Nutzen-Situation sind zu überprüfen.

## 2. PolitikerInnen und Arzneimittelbehörden

### 2.1. Allgemeine Strategien

„Für die Tätigkeit im Zusammenhang mit Pharmakovigilanz“ sollen „angemessene öffentliche Mittel ... bereitgestellt werden“. Der Durchsetzung dieses neuen Artikels (67-4) der Verordnung 726/2004/EG<sup>10</sup> ist Nachdruck zu verschaffen.

Die Einhaltung der bestehenden Gesetze und Vorschriften, die Marketing und Werbung betreffen, sind durchzusetzen, dies gilt insbesondere für die in Deutschland inzwischen verbreitete – aber unzulässige – Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel beim medizinischen Laien (DTCA). Auch wer im Internet bei Laien verschreibungspflichtige Arzneimittel bewirbt, muss rechtlich belangt werden. Werbung, die die Qualität der medizinischen Versorgung behindert, ist zu untersagen

Der begründete Verdacht auf eine UAW oder der Verdacht auf einen signifikanten Anstieg einer bekannten UAW erfordert im Sinne des Schutzes der Patienten rasches Handeln noch bevor Fragen der Kausalität oder der Genauigkeit der Inzidenz des Anstieges bekannt sind. Dies gilt insbesondere dann, wenn der erwartete Nutzen des Arzneimittels durch andere Medikamente oder nicht medikamentöse Behandlungen erzielt werden kann.

International sind standardisierte Methoden zu entwickeln und in Kraft zu setzen, mit denen gehäuft aufgetretene UAW untersucht werden können – analog zu den Untersuchungsmethoden in der Luftfahrt.

## 2.2. Transparenz

Transparenz, die sich auf ein Informationsfreiheitsgesetz stützt, sollte die Norm sein. Fachkreise, Patientenorganisationen u.a. müssen die Umsetzung von Artikel 73 der Verordnung 726/2004/EG<sup>10</sup> anmahnen, der den öffentlichen Zugang zu Dokumenten der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vorsieht. Kommerziell begründete Vertraulichkeitsklauseln müssen auf Details der Herstellung und der Produktformulierung beschränkt bleiben und dürfen nicht auf Daten klinischer Studien oder unerwünschter Wirkungen angewendet werden. Die Beteiligten (verordnende Ärzte, Apotheker, Patienten u.a.) müssen Zugang zu allen Daten über Arzneimittelrisiken haben.

Pharmakovigilanz-Daten sollten routinemäßig in die öffentliche Datenbank der europäischen Behörde integriert werden. Die anonymisierten Daten aller erfassten UAW sollten über die Internetseiten der europäischen Behörde allgemein zugänglich gemacht werden. Dies erleichtert den öffentlichen Zugang zu diesen Erkenntnissen.

Informationen über UAW und ihre Häufigkeit sind auf eine Patienten-nahe und verständliche Weise zu vermitteln. Die Beschreibung von Risiken in relativen Zahlen kann in die Irre führen und das Abwägen von Nutzen und Schaden behindern. Absolute Zahlen und Konzepte wie „Number needed to harm“ (NNH) oder Häufigkeitsangaben wie „drei von jeweils zehn Patienten“ werden besser verstanden.<sup>67</sup> Wo immer möglich und sinnvoll, sind unterstützend visuelle Hilfen zu verwenden, um das Verständnis zu verbessern.<sup>55</sup>

Alle Bereiche der Pharmakovigilanz müssen transparent gemacht werden. So sind beispielsweise auch die Protokolle von Konferenzen zu Arzneimittelrisiken zugänglich zu machen. Unsicherheiten bei der Abwägung von Nutzen und Schaden dürfen weder ignoriert noch heruntergespielt werden. Parallel zu Mitteilungen zu Arzneimittelrisiken, die den Fachkreisen zugehen, müssen EMA und die nationalen Arzneimittelbehörden Mitteilungen veröffentlichen, die auf das Verständnis von medizinischen Laien zugeschnitten sind.

Im Falle spezifischer Bedenken zur Sicherheit von Arzneimitteln stehen Behörden und auch nicht behördliche Institutionen (zum Beispiel auch Versicherungsunternehmen) in der Pflicht, geeignete Studien wie Fallkontrollstudien oder Kohortenstudien zu initiieren oder zu finanzieren, damit gezielt offene Fragen der Arzneimittelsicherheit geklärt werden. Zur Abwägung von Nutzen und Risiken sind gegebenenfalls öffentliche Anhörungen durchzuführen. Gutachtertreffen hinter verschlossenen Türen sind abzulehnen, ebenso Gutachten von „Experten“ mit Interessenkonflikten.

## 2.3. Koordination und Verringerung von Interessenkonflikten

Die Bereiche Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln müssen administrativ getrennt werden. National und in der EU sind öffentlich finanzierte unabhängige Einrichtungen zu etablieren, die für die Arzneimittelsicherheit und die Überwachung von Arzneimitteln nach der Zulassung zuständig sind, aber nicht zum Organisationsbereich der Zulassungsbehörden gehören. In diesen Einrichtungen dürfen keine Mitarbeiter beschäftigt werden, die von pharmazeutischen Firmen finanziert oder gesponsert werden. Ärzte mit Interessenkonflikten dürfen keinen Komitees angehören, die Nutzen und Schaden von Arzneimitteln oder anderen Therapeutika abwägen. Analog zu Artikel 63 der Verordnung 726/2004/EG<sup>10</sup> müssen Berichterstatter und Sachverständige, die an Pharmakovigilanz-Sitzungen oder Arbeitsgruppen teilnehmen, jeweils unter Berücksichtigung der Tagesordnung ihre direkten finanziellen und indirekten sonstigen Verbindungen zur Industrie deklarieren, die ihre Unparteilichkeit beeinflussen könnten.

Die EMA ist von der Generaldirektion (GD) Wirtschaft in die GD Gesundheit und Verbraucherschutz umzusiedeln.

Die Koordination zwischen nationalen und internationalen Behörden und Pharmakovigilanz-Zentren muss verbessert werden. Die Integration internationaler Aktivitäten im Bereich der Pharmakovigilanz ist zu sichern. Europäische und nationale Einrichtungen für die

## IV Verbesserungsvorschläge

Arzneimittelsicherheit müssen Strategien entwickeln oder fördern, wie Pharmakovigilanz-Daten von der Weltgesundheitsbehörde (WHO) und nicht EU-Ländern einbezogen werden können.

Die Bemühungen einzelner Ärzte, der verfassten Ärzteschaft und der Behörden um Pharmakovigilanz sind zu vernetzen, um

- den Fachkreisen zu helfen, Pharmakovigilanz in die Praxis umzusetzen,
- den Fachkreisen Einzelfall-bezogen Rat zu geben,
- die Meldebereitschaft von UAW zu erhöhen, beispielsweise durch Feedback,
- Fortbildungsveranstaltungen zur Pharmakovigilanz zu organisieren und
- für die Pharmakovigilanz relevante Studien zu planen und durchzuführen.

Möglichst bald sind in allen Ländern Pharmakovigilanz-Zentren zu organisieren, zu finanzieren und einzurichten.

### 2.4. Neue Arzneimittel und Indikationen

Neue Arzneimittel/Indikationen müssen für Fachkreise und Patienten eindeutig erkennbar sein. Der Gesetzgeber sollte die EMEA beauftragen, neue Arzneimittel sowie ihre generische Bezeichnung (INN) bis zu fünf Jahre nach der Markteinführung (mit Angabe des [lokalen] Einführungsdatums) in einer speziellen Liste aufzuführen und zusätzlich die Arzneimittel zu bezeichnen, die aus anderen Gründen intensives Monitoring erfordern. Medikamente die auf dieser Liste stehen, sollten auch auf der Packung entsprechend gekennzeichnet sein. Im Beipackzettel solcher Produkte sind die Patienten aufzufordern, UAW zu melden, damit etwaige Risiken der Neuerung frühzeitig erkannt werden können.

Für die Überwachung neuer Arzneimittel oder solcher, die zu einer Arzneimittelgruppe gehören, für die bereits zuvor innerhalb oder außerhalb der EU eine Neubewertung des Nutzen-Schadenverhältnisses erforderlich wurde, sollte ein EU-zentralisiertes Vorgehen obligatorisch sein. Dies soll sicher stellen, dass in die Beurteilung Erfahrung und Kenntnisstand aller EU-Mitgliedsstaaten eingehen.<sup>68</sup>

### 2.5. Langzeitstudien

Angesichts der beschränkten Aussagekraft von Spontanberichten sind gegebenenfalls gut geplante epidemiologische Studien oder andere Methoden der aktiven Überwachung erforderlich, beispielsweise Fallkontrollstudien oder große Kohortenstudien, um die Arzneimittelsicherheit abzuklären und die Größenordnung von Risiken zu erfassen, einschließlich bei Risikogruppen wie älteren Menschen, Kindern, Patienten mit Niereninsuffizienz und gegebenenfalls Schwangeren).

Die Zulassung von Arzneimitteln zur Behandlung chronischer Erkrankungen oder für die Langzeitprophylaxe erfordert große, randomisierte kontrollierte Langzeitstudien mit relevanten primären Endpunkten wie Gesamtsterblichkeit bei der Beurteilung der Sicherheit prophylaktischer Interventionen. Langzeitstudien sind in Zusammenarbeit mit Pharmakovigilanz-Zentren zu planen und auszuführen.

### 2.6. Periodic Safety Update Reports (PSURs)

Die regelmäßigen aktualisierten Sicherheitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs), die Firmen – abhängig von der Vermarktungsdauer des Präparates – alle sechs Monate, jedes Jahr oder alle drei Jahre erstellen und die eine weltweite Nutzen-Schaden-Bewertung eines Wirkstoffes beinhalten müssen,<sup>10</sup> müssen öffentlich zugänglich sein. Sobald ein PSUR bei der EMEA vorliegt, ist er als „öffentlich“ anzusehen, wie in der Regulation 1049/2001 beschrieben. Die PSUR müssen so abgefasst sein, dass die neu aufgenommenen oder geänderten Informationen rasch und eindeutig zu erkennen sind. Überholte Produkte, deren „Nutzen-Risiko-Verhältnis bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ungünstig ist“ (Artikel 116 der Richtlinie 2004/27/EG)<sup>9</sup> müssen vom Markt gezogen werden.

### 3. Pharmazeutische Industrie

#### 3.1. Präklinische und klinische Studien

Die pharmazeutische Industrie muss die Sicherheitsüberwachung von klinischen Studien verbessern. Bereits in der frühen Phase der Studienplanung sind unabhängige Pharmakovigilanz-Experten einzubeziehen. Die Angabe der Interessenkonflikte von Prüfarzten ist obligatorisch und öffentlich zu machen.

Die von pharmazeutischen Unternehmen veranlassten Studien sollten so weit wie vertretbar den üblichen klinischen Situationen entsprechen, also beispielsweise auch Patienten mit sonstigen Begleiterkrankungen erfassen.

Die Überwachung erst kürzlich vermarkteter Arzneimittel darf nicht zu medizinisch unbegründeten Veränderungen der Therapie führen. So darf in Verbindung mit Postmarketingstudien, die Marketing- oder Werbezwecken dienen, eine bestehende Therapie nicht verändert werden, nur um Patienten in die Studie aufzunehmen.

#### 3.2. Information und Transparenz

Arzneimittelfirmen müssen Fachkreise und Patienten ausführlich über UAW-Meldungen informieren, von denen sie national und international Kenntnis erhalten haben.

Daten zur Verordnungs- oder Anwendungshäufigkeit sind der Öffentlichkeit auf Anfrage zugänglich zu machen, damit – bei Verdacht auf UAW – unabhängige Bewertungen möglich sind, wie viele Patienten möglicherweise betroffen sind und in welcher Dosis, für wie lange und unter welchen Umständen das Arzneimittel verwendet worden ist. Pharmazeutische Unternehmen dürfen bei Fragen der Arzneimittelsicherheit den Zugang zu Daten der Marktforschung nicht aus kommerziellen Gründen verwehren.

Werden Rechtsstreitigkeiten (Schadenersatzansprüche von UAW-Opfern u.a.) außergerichtlich beigelegt, dürfen keine Geheimhaltungsklauseln zulässig sein.

#### 3.3. Kontrolle, Pharmakovigilanz-Inspektionen

Die Arbeit der Pharmakovigilanz-Abteilungen von Firmen sowie die regelmäßigen Safety Update Reports (PSURs), die Signale für UAW anzeigen und sich zur Neubeurteilung des Nutzen-Schaden-Profiles von Arzneimitteln eignen können,<sup>69</sup> sind von den Arzneimittelbehörden sorgfältig zu kontrollieren, ob diese den rechtlichen Vorgaben entsprechen. PSUR dürfen beispielsweise keine irreführenden Informationen enthalten, etwa durch inkonsistente Kodierung von UAW.

### 4. Ärzteschaft

#### 4.1. Ausbildung

Bereits in frühen Semestern sollen Studierende der Medizin das Konzept der Beurteilung von Nutzen und Schaden von Therapien, Pharmakovigilanz, Methoden zur Kommunikation von Risiken und der Vermeidung von Fehlverordnungen kennen lernen. Methoden, wie statistische Angaben verständlich vermittelt werden können, müssen ebenfalls in medizinischen Lehrplänen und in der ärztlichen Fort- und Weiterbildung berücksichtigt werden. Durch gezielte Fortbildung lässt sich auch die Häufigkeit von Fehlverordnungen reduzieren.

Fachkreise sollten grundlegende Kenntnisse zu den rechtlichen Rahmenbedingungen von UAW-Meldungen erhalten. Diese können auch dazu beitragen, die Furcht vor möglichen rechtlichen Konsequenzen zu verringern, wenn UAW beschrieben oder gemeldet werden.

### 4.2. Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Ärzte/Ärztinnen (und auch die anderen Gesundheitsberufe) stehen in der Verantwortung, die Qualität der Arzneitherapie zu verbessern und zu sichern. Hierzu gehört auch die professionelle Verpflichtung, in der täglichen Arbeit UAW zu berichten. Ärzte müssen wissen, was, wie und wem zu melden ist und dass der Beleg der Kausalität keine Bedingung für die Meldung einer UAW ist. Anleitungen zur Berichterstattung von UAW sollten in Kliniken auch in Zusammenarbeit mit Klinikapothekern gegeben werden. Mitglieder von Ethik-Kommissionen sollten besonders gut in Pharmakovigilanz ausgebildet sein.

Für Berichte einzelner UAW in Fachzeitschriften („Fall“-Berichte, auch anekdotische Berichte genannt) sind Richtlinien erforderlich, in denen die erforderlichen Mindestangaben für solche Mitteilungen formuliert sind.<sup>70</sup> Voraussetzung für die Veröffentlichung von Einzelberichten muss sein, dass die beschriebene UAW bereits an eine Pharmakovigilanz-Einrichtung gemeldet worden ist. Herausgeber wissenschaftlicher Zeitschriften sollten kasuistische Mitteilungen somit nur dann zur Veröffentlichung akzeptieren, wenn die Autoren dies bestätigt haben.

### 4.3. Einsatz von Technologien

Ärzte sollten Computer-gestützte Verordnungssysteme verwenden, um die Häufigkeit von UAW und Fehlverordnungen zu senken. Hierzu eignen sich Programme, die auf Arzneimitteldatenbanken mit aktuellen Informationen zu Nutzen und Schaden von Arzneimitteln zugreifen und Kontrollfunktionen besitzen, mit denen Kontraindikationen, Dosierungen, Interaktionen u.a. abgeglichen werden können. Berufsständische Organisationen, staatliche Stellen und die Industrie sind aufgefordert, die Entwicklung praxistauglicher intelligenter Verordnungssysteme zu fördern und voranzutreiben.

Das Ausstellen von Rezepten per Computer sowie der Gebrauch von Bar-Codes in Verbindung mit der Abgabe von Arzneimitteln sollte in Betracht gezogen werden. Auch hiermit lassen sich die Fehlerquoten bei der Medikation verringern.<sup>71,72</sup>

## 5. PharmazeutInnen

### 5.1. Ausbildung

In der Ausbildung von Pharmazeuten ist besonderer Wert auf die Beurteilung von Nutzen und Schaden von Arzneimitteln, Pharmakovigilanz und die Meldung von UAW zu legen. Apotheker müssen der wachsenden Verantwortung gerecht werden, Patienten über Nutzen und Schaden von Arzneimitteln zu informieren, die Patienten anzuregen, über UAW zu sprechen und UAW zu melden. Dies gilt insbesondere für OTC-Arzneimittel, Medizinprodukte, Nahrungsergänzungsmittel und andere Produkte, die ohne ärztliche Konsultation verwendet werden.

### 5.2. Rolle der Arzneimittel-Kommissionen im Krankenhaus

KlinikapothekerInnen sind in die UAW-Erfassung zu integrieren. Sie sollten insbesondere auf „pharmazeutische Signale“ (s. III, 5.) achten und diesen bei Verdacht nachgehen. Relevante UAW gehören auf die Tagesordnung der Arzneimittelkommissionen der Kliniken. Nach Möglichkeit sind diese in Zusammenarbeit mit einer Pharmakovigilanz-Einrichtung zu beurteilen.



## **6. Pflegepersonal und Angehörige anderer Gesundheitsberufe**

### **6.1. Ausbildung und Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

Das Konzept der Nutzen-Risiken-Abwägung in der Therapie sowie Pharmakovigilanz sollten auch Bestandteil des Ausbildungsplans von Schwestern, Pflegern, Hebammen, Heilpraktikern und Angehörigen anderer Gesundheitsberufe sein. Auch diese sind zu motivieren, aktiv über UAW zu berichten.

## **7. PatientInnen**

### **7.1. Information**

Von Anfang ihrer Behandlung an müssen Patienten unabhängig und sorgfältig über deren Nutzen und Schaden informiert werden. Zu überprüfen ist dabei, welche Faktoren die Akzeptanz der Informationen zu Gesundheitsrisiken beeinträchtigen und ob Patienten die erhaltenen Informationen tatsächlich verstehen und nachvollziehen können.<sup>73</sup> Patienten müssen wissen, wie UAW zu erkennen sind und dass sie ihren Arzt oder Angehörige anderer Gesundheitsberufe über vermutete UAW oder andere Probleme mit Arzneimitteln informieren sollen.

### **7.2. Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

Die zuständigen Behörden müssen dafür sorgen, dass die Spontanberichterstattung von UAW durch Patienten an Pharmakovigilanz-Einrichtungen, spezielle Zentren für Patienten oder direkt an Arzneimittelbehörden gefördert wird. Dies gilt auch für freiwillige Versuchspersonen (Probanden), die an Arzneimittelstudien teilnehmen. Die Möglichkeit von Telefon-Hotlines oder von Online-Meldungen über das Internet ist zu prüfen. Um UAW-Berichte durch Patienten zu erleichtern, müssen spezielle, einfache und anwenderfreundliche Erhebungsbögen zur Verfügung gestellt werden, beispielsweise auch über Apotheken oder das Internet. Einrichtungen, die Meldungen für Patienten erfassen, sollten in regelmäßigen Abständen die im Internet auffindbaren Erfahrungsberichte zu Arzneimitteln auswerten. Patientenorganisationen, die UAW melden, sollten geeignete Methoden entwickeln, um die Berichte zu validieren.

## V LITERATUR

- 1 ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Paris 15-16 November 2001  
http://www.isdbweb.org -> publications -> ISDB publications
- 2 Waller, P.C., Evans, S.J.W.: A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepid. Drug Safety* 2003; **12**: 17-29
- 3 NN: Reducing medication errors requires a multifactorial approach: *Drugs Ther. Perspect.* 2004; **20** (8): 22-5
- 4 Gandhi, T.K., Weingart, S.N., Borus, J. et al.: Adverse drug events in ambulatory care. *N. Engl. J. Med.* 2003; **348**: 1556-64
- 5 Gurwitz, J.H., Field, T.S., Harrold, L.R. et al.: Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; **289**: 1107-16
- 6 Bates, D.W., Cullen, D.J., Laird, N. et al.: Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995; **274**: 29-34
- 7 The Erice Declaration on Communicating Information Drug Saf., Sept. 27, 1997
- 8 Ludwig, W.-D., Möller, H.: Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (AMG): Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit und Arzneimittelentwicklung: Forum der deutschen Krebsgesellschaft, Sonderheft II, 2004: 25-8
- 9 Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union* 30 April 2004: L136/34-L 136/57
- 10 Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down the Community procedures for the authorisation and supervision of medical products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency: *Official Journal of the European Union* 30 April 2004: L 136/1 - L 136/33
- 11 Medicines in Europe: the most important changes in the new legislation. *Prescrire International* 2004; **13**: 158-1-8
- 12 Moynihan, R., Heath, I., Henry, D.: Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002; **324**: 886-90
- 13 Classen, D.C., Pestotnik, S.L., Evans, R.S. et al.: Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; **277**: 301-6
- 14 EMEA: Note for guidance on planning pharmacovigilance activities (CPMP/ICH/5716/03), London, 1. Dec. 2004
- 15 Joannidis, J. P.A., Evans, S.J.W., Gøtzsche, P.C. et al.: Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann. Intern. Med.* 2004; **141**: 781-8
- 16 Medawar, C., Hardon, A., Herxheimer, A.: Depressing research. *Lancet* 2003; **363**: 2087
- 17 Chan, A.-W., Hróbjartsson, A., Haahr, M.T. et al.: Empirical Evidence of Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials. *JAMA* 2004; **291**: 2457-65
- 18 Garland, E.J.: Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. *CMAJ* 2004; **170**: 489-91
- 19 EMEA/CPMP Working Group with Patients Organisations. Outcome of Discussions and Proposals for Action. London, 20 April 2004, Doc. Ref: EMEA/CPMP/58 19/04/Final
- 20 Lazarou, J., Pomeranz, B.H., Corey, P.N.: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; **279**: 1200-5
- 21 Wille, H., Schönhöfer, P.S.: Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle. *Internist* 2002; **43**: 469-81
- 22 Schneeweiß, S., Hasford, J., Göttinger, M. et al.: Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 2002; **58**: 285
- 23 Bouajordet, I., Ebbesen, J., Eriksen, J. et al.: Fatal adverse drug events. *J. Intern. Med.* 2001; **250**: 327
- 24 Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S. et al.: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; **329**: 15-9
- 25 Wayne, A.R.: Population-based studies of adverse effects. *N. Engl. J. Med.* 2003; **349**: 1592-4
- 26 Talbot, J.C.C., Nilsson, B.S.: Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998; **45**: 427-31
- 27 Bates, D.W., Evans, R.S., Murff, H. et al.: Detecting adverse events using information technology. *J. Am. Med. Inform. Ass.* 2003; **10**: 115-28
- 28 Hauben, M.: A brief primer on automated signal detection: *Ann. Pharmacother.* 2003; **37**: 1117-23
- 29 Edwards, R., Olsson, S.: The WHO international drug monitoring programme. In: Aronson, ed., *Side Effects of Drugs*, Elsevier Science, 2003, 548-57
- 30 Hauben, M.: Early Postmarketing Drug Safety Surveillance: Data Mining Points to Consider. *Ann. Intern. Med.* 2004; **38**: 1625-30
- 31 Meyboom, R.H.B., Hekster, Y.A., Egberts, A.C. et al.: Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997; **17**: 374-89
- 32 e.g. "Risiken der Hormonersatztherapie? Experten signalisieren Entwarnung" (*Ärzte Ztg.*, November 23, 2000 (article sponsored by Solvay Arzneimittel))
- 33 ISDB assessment of 9 European Public Assessment Reports published by the European Medicines Evaluation Agency (EMA), ISDB, 1998 (12 pages)
- 34 Abraham, J.: The science and politics of medicines control. *Drug Safety* 2003; **26**: 135-43
- 35 NN: Failings in treatment advice, SPCs and black triangles. *drug ther. bull.* 2001; **39**: 25-7
- 36 Editorial: Improving ADR reporting. *Lancet* 2002; **360**: 1435

- 37 Medicines Act 1968 Advisory Bodies: Annual Reports 2002. MHRA. London, 2003
- 38 Graham, D., in Lenzer, J.: FDA is incapable of protecting US "against another VIOXX". *BMJ* 2004; **329**: 1253
- 39 Dieppe, P.A., Ebrahim, S., Jüni, P.: Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ* 2004; **329**: 867-8
- 40 MCA's concern over Baycol: *Scrip* 2001; No 2679: 7
- 41 NN: Hersteller verärgert Heilberufler. *Pharmaz. Ztg.* 2004; **149**: 3555
- 42 Herxheimer, A.: Open access to industry's clinically relevant data: *BMJ* 2004; **329**: 64-5
- 43 Melander, H. Ahlqvist-Rastad, J., Meijer, G., Beermann, B.: Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; **326**: 1171 (5 pages)
- 44 Peachey, J.: From pharmacovigilance to pharmacoperformance. *Drug Saf.* 2002; **25**: 399-405
- 45 NN: Gracias a nuestros lectores. *butletí groc* 2004; No 1: 1-4
- 46 Herxheimer, A.: Side effects: freedom of information and the communication of doubt. *Int. J. Risk & Safety Med.* 1996; **9**: 201-10
- 47 Biriell, C., Edwards, J.R.: *Drug Safety* 1997; **6**: 21-6
- 48 Fontanarosa, P.B., Rennie, D., DeAngelis, C.D.: Postmarketing Surveillance – Lack of Vigilance, Lack of Trust. *JAMA* 2004; **292**: 2647-50
- 49 Griffin, J., Fletcher, P.: How can interest be stimulated in adverse drug reaction? *Scrip Magazine* Nov. 1998: 6-7
- 50 Inman, W., Pearce, G.: Prescriber profile and post-marketing surveillance. *Lancet* 1993; **342**: 658-61
- 51 The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: *Dialogue in Pharmacovigilance, 2002*
- 52 The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: *The Importance of Pharmacovigilance, 2002*
- 53 The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: *Safety monitoring of medicinal products, 2000*
- 54 Göttler, M., Munter, K.H., Hasford, J., Mueller-Oerlinghausen, B.: Zu viele Ärzte sind "meldemüde". *Dt. Ärztebl.* 1999; **96**: C-1221-3
- 55 Paling, J.: Strategies to help patients understand risks. *BMJ* 2003; **327**: 745-8
- 56 Morrison-Griffiths, S., Walley, T.J., Park, B.K. et al.: Reporting of adverse drug reactions by nurses. *Lancet* 2003; **361**: 1347-8
- 57 Committee on Safety of Medicines: Suspected adverse drug reaction (ADR) reporting and the yellow card scheme, guidance notes for nurses, October 2002; <http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/yellowcard/ycguidancenotes.pdf>
- 58 Morrison-Griffiths, S., Pirmohamed, M.: Specialist nurse reporting of adverse drug reactions. *Profess. Nurse* 2000; **15**: 300-4
- 59 Fernandopulle, R.B.M., Weerasuriya, K.: What can consumer adverse drug reaction reporting add to existing health professional-based systems? *Drug Saf.* 2003; **26**: 219-25
- 60 van Grootheest, K., de Graaf, L., de Jong-van den Berg, L.T.W.: Consumer adverse drug reaction reporting. *Drug Saf.* 2003; **26**: 211-7
- 61 NN: *Scrip* 2004; No 3005: 6
- 62 Egberts, T.C.G., Smulders, M., de Koning, F.H.P. et al.: Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *BMJ* 1996; **313**: 530-1
- 63 Medawar, C., Herxheimer, A., Bell, A., Joffre, S.: Paroxetine panorama and user reporting of ADRs: Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int. J. Risk & Safety Med.* 2002; **15** (3-4): 161-9
- 64 Cochrane Collaboration statement on registering clinical trials prospectively, 26. July 2004; <http://www.cochrane.org/news/articles/2004.07.26.htm>
- 65 <http://www.consort-statement.org>
- 66 De Angelis, C., Drazen, J.M., Frizelle, F.A. et al.: Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet* 2004; **364**: 911-2
- 67 Gigerenzer, G., Edwards, A.: Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003; **327**: 741-4
- 68 Medicines in Europe Forum: Reorienting European policy on medicines for human use. September 2003: 1-8, available on <http://www.prescrire.org>
- 69 Klepper, M.J.: The Periodic Safety Update Report as a Pharmacovigilance Tool. *Drug Safety* 2004; **27**: 569-78
- 70 Aronson, J.K.: Anecdotes as evidence. *BMJ* 2003; **326**: 1346
- 71 Bates, D.W., Leape, L.L., Cullen, D.J. et al.: Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998; **280**: 1311-6
- 72 Young, D.: Veterans Affairs bar-code-scanning system reduces medication errors: *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2002; **59**: 591-2
- 73 Alaszewski, A., Horlick-Jones, T.: How can doctors communicate information about risk more effectively? *BMJ* 2003; **327**: 728-31
- 74 <http://www.who-umc.org/defs.html>
- 75 NN: Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. *WHO Drug Information* 2004; **18**: 203-6

### VI ANHANG

#### 1. Definitionen

##### 1.1. UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) als „Reaktion auf ein Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und die unter normalen Dosierungen auftreten, die zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Erkrankungen oder zur Beeinflussung physiologischer Funktionen üblich sind“.<sup>74</sup> Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Arzneimittelanwendung und dem Ereignis erscheint zumindest möglich. In dieser ISDB-Deklaration wird die Abkürzung UAW für unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln, Impfstoffen, Medizinprodukten, pflanzlichen Mitteln, traditionellen Arzneimitteln, Nutraceuticals, Nahrungsergänzungsmittel u.a. verwendet. Es ist auch zu berücksichtigen, dass eine UAW Folge beabsichtigter oder zufälliger Überdosierung, von Arzneimittelmisbrauch oder von Fehlverordnungen, Falschanwendung oder von mangelnder Compliance sein kann.

##### 1.2. UE = unerwünschtes Ereignis

Die WHO definiert unerwünschte Ereignisse (UE) als jedes ungünstige medizinische Ereignis, das in Verbindung mit der Anwendung eines Arzneimittels auftritt, aber nicht notwendigerweise in kausaler Beziehung mit dieser Behandlung steht.<sup>74</sup> Für die Pharmakovigilanz sind sowohl UE als auch UAW von Bedeutung.

##### 1.3. Pharmakovigilanz

Die WHO definiert Pharmakovigilanz als „... Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen...“ oder als „Analysieren und Abwehren von Arzneimittelrisiken“.<sup>52,75</sup> Pharmakovigilanz ist ein umfassender Begriff, der die gesamte Phase der klinischen Entwicklung erfasst und die Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Vermarktung. Auch Risikomanagement, Vorbeugung von Therapiefehlern, Vermittlung von Arzneimittelinformationen, Förderung der rationalen Therapie mit Arzneimitteln sind eingeschlossen.

##### 1.4. Signal

„Hinweis auf eine mögliche kausale Beziehung zwischen einem unerwünschten Ereignis und einem Arzneimittel, das zuvor unbekannt oder unzureichend beschrieben war. In der Regel ist mehr als eine einzelne Meldung erforderlich, um ein Signal auszulösen, abhängig von der Schwere des Ereignisses und der Qualität der Information.“<sup>74</sup> Wenn Signale fehlen, kann nicht daraus gefolgert werden, dass keine Sicherheitsprobleme bestehen.

#### 2. Zum Begriff ‚Verbraucher‘

In medizinischen Veröffentlichungen wird zunehmend das Wort *Verbraucher* anstelle von ‚Patient‘ verwendet. Tatsächlich sind jedoch Verbraucher „Käufer von Waren und Dienstleistungen zur eigenen Bedürfnisbefriedigung“ (Brockhaus Enzyklopädie 1994). Das Wort *Verbraucher* ist daher mehr als ein Euphemismus und ein abgeschwächtes Wort für ‚Patient‘. Denn der Gebrauch des Begriffes leugnet die Rolle von Ärzten und Apothekern und die Beziehung von Patienten zu diesen. Das Wort *Verbraucher* unterstellt, dass der Patient unabhängig und zuverlässig informiert ist, um die für ihn richtige Wahl aus dem Angebot der Medikamente zu treffen und jegliche gesundheitlichen Probleme zu behandeln. Dies ist fast nie der Fall.

Der Begriff *Verbraucher* hat einen eindeutig kommerziellen Anklang. Er setzt stillschweigend und manchmal unangemessen die Betonung auf die medikamentöse Therapie und neigt dazu, nicht medikamentöse Optionen zu ignorieren (operative Methoden, beobachtendes Abwarten, Psychotherapie u.a.). Wer finanzielle Interessen verfolgt, bevorzugt den Begriff *Verbraucher*, weil er

zum Konzept der Direktwerbung verschreibungspflichtiger Arzneimittel bei medizinischen Laien (Direct to consumer advertising, DTCA) passt sowie kompatibel ist mit dem Verkauf von Arzneimitteln über das Internet und Strategien von Firmen, die Fachkreise bei Auswahlentscheidungen zu umgehen, weil diese als Hemmnis angesehen werden, den Arzneimittelmarkt auszuweiten.

Es ist erstrebenswert, Patienten und Öffentlichkeit zu informieren und zu selbstständigen Partnern im Gesundheitswesen zu machen. Der Begriff *Verbraucher* sollte jedoch gemieden werden, wenn es um Patienten und Arzneimittel geht. Statt dessen sollte ‚Patienten‘ oder ‚Öffentlichkeit‘ verwendet werden. Gelegentlich treffen auch Begriffe wie ‚Personen‘, ‚Frauen‘ oder ‚Männer‘ eher zu als ‚Patienten‘, beispielsweise wenn es um die vorbeugende Einnahme von Arzneimitteln geht, etwa zur Schwangerschaftsverhütung oder zur Malariaphylaxe.

## VII STICHWORTVERZEICHNIS

<b>A</b>		<b>G</b>	
alternative Therapien	10, 11	GD → Generaldirektion	
anekdotische Nebenwirkungsberichte	24	Gebühren der pharmazeutischen Industrie	14
Anfangsverschlechterung	11	gefälschte Arzneimittel	10
Antidepressiva	18	Geheimhaltungsklauseln	16, 23
Apotheker	17, 24	Generaldirektion Gesundheit und Verbraucherschutz (EMA)	14, 21
Arzneimittelbehörden	11, 20	Generaldirektion Wirtschaft (EMA)	14, 21
-Budget	5	Globalisierung	9
Arzneimittelentwicklung	7	Good Pharmacovigilance Practice	20
Arzneimittelfälschungen	10	<b>H</b>	
Arzneimittel-Kommissionen im Krankenhaus	24	Häufigkeit von UAW	12, 21
Arzneimittel, neue	15, 22	Hebammen	18, 25
Arzneimittel, verunreinigte	10	Heilpraktiker	25
Arzneimittelwerbung	13, 18	Hormonersatztherapie	13
Arzneiverordnungs-Report	13	<b>I</b>	
Ärzeschaft	17, 23	Intention-to-Treat-Analyse	16
Arzt-Patienten-Beziehung	18	Interessenkonflikte	14, 21, 23
Ausbildung	17, 23	International Committee of Medical Journals	19
Autonomie der Patienten	10	International Society of Drug Bulletins (ISDB)	6
<b>B</b>		Internet	10, 18
Bar-Code	24	ISDB	6
Berater, wissenschaftliche	14	<b>K</b>	
Budget von Arzneimittelbehörden	5	kasuistische Mitteilungen	24
<b>C</b>		Kausalitätsbeurteilung	12
Cerivastatin	15	KlinikapothekerInnen	24
Chinesische Medizin, traditionelle	10	Klinikeinweisungen	5, 12
computergestützte Pharmakovigilanz	12	klinische Studien	8, 11, 15, 19
computergestützte Verordnungssysteme	24	Kodierung von UAW	16
Consolidated Standards of Reporting Trials	19	Kohortenstudien	12, 22
CONSORT	19	komplementäre Medizin	10, 11
COX-2-Hemmer	15	Kosten von UAW	10
<b>D</b>		Krankenhausaufenthalte	5, 12
data mining	12	Kunstfehler	18
Datenbanken	14, 15, 21	<b>L</b>	
Desinformation	15	Langzeitstudien	15, 22
Direct to Consumer Advertising	9, 20	Lebensqualität	5
Direct to Consumer Information	9	Lifestyle-Arzneimittel	10
Disease mongering	9	Lipobay	15
DTCA	9, 20	<b>M</b>	
<b>E</b>		Marketing	13, 16, 18, 23
EDV-Hilfen	12	Marketingstudien	16
EMA	5, 7, 13, 14, 21	Marktrücknahme	14
epidemiologische Studien	16, 22	Markt, supranationaler	9
Erfinden von Krankheiten	9	Medizinstudenten	23
Ethik-Kommissionen	24	Meldebereitschaft von UAW	22
EudraCT	15	Meldebögen	20
Europäische Arzneimittel-Agentur → EMA		Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen	19, 22, 23, 25
European Medicines Agency → EMA		Metaanalysen	11
<b>F</b>		Me-too-Präparate	9
Fachinformation (SPC)	6, 14, 19	Mortalität	5, 10
Fallberichte	24		
Fallkontrollstudien	22		
Fehlverordnungen	18, 24		
Flugsicherheit	8		
Forschung zu Fragen der Arzneimittelsicherheit	5		
Fortbildung	22, 23		
freiwillige Versuchspersonen	18, 25		

<b>N</b>		Studien, epidemiologische	16,22
Naproxen	15	Studien, Kohorten	12, 22
nationale Arzneimittelbehörden	5, 13, 21	Studien, Langzeit	15, 22
neue Arzneimittel	15, 22	Studien, Marketing	16
NNH	21	Studien, Postmarketing	12, 16, 23
Number needed to harm	21	Studienabbrüche	19
Nutzen-Schaden-Bewertung	14, 22	Studienregister	15, 19
<b>Ö</b>		Summary of Product Characteristics (SPC)	14
öffentliche Anhörungen	21	supranationale Märkte	9
Off-label-Gebrauch	15, 19	systematische Übersichtsarbeiten	15, 16
Online-Meldungen	25	<b>T</b>	
OTC-Arzneimittel	9, 13, 17	Telefon-Hotlines	25
Over-The-Counter-Arzneimittel → OTC-Arzneimittel		Tierversuche	11, 19
<b>P</b>		Tod durch UAW	12
Patienteninformationen	6	Toxizitätsstudien	19
Patientenmeldungen	18	traditionelle chinesische Medizin	10
Patientenorganisationen	8, 13, 25	Transparenz	6, 13, 15, 20, 23
Periodic Safety Update Report (PSUR)	22, 23	<b>U</b>	
per-Protokoll-Analysen	16	UAW-Berichte durch Patienten	25
Pflegepersonal	18, 25	UAW, Definition	28
Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppen	21	UAW, Erfassung	12, 17, 22
Pharmakovigilanz, computergestützte	12	UAW-Fragebögen	16
Pharmakovigilanz-Daten	14, 21	UAW, Häufigkeit	12, 21
Pharmakovigilanz, Definition	7, 28	UAW, Kodierung	16
Pharmakovigilanz-Einrichtungen	5, 18	UAW-Kosten	10
Pharmakovigilanz-Inspektionen	23	UAW-Meldebögen	20
Pharmakovigilanz, Strategien	12	UAW-Meldungen von Patienten	18
Pharmakovigilanz-Zentren	12, 21, 22	UAW-Meldungen	11, 12, 19, 22, 23, 25
PharmazeutInnen	17, 24	UAW, Spontanberichte	11, 12, 22
pharmazeutische Signale	18, 24	unerwünschte Arzneimittelwirkung, Definition (siehe auch UAW)	28
PolitikerInnen	13, 20	Übersichtsarbeiten	15, 16
Postmarketingstudien	12, 16, 23	UE, Definition	28
präklinischen Daten	19	Underreporting	11, 17
Pressemitteilungen	14	unerwünschtes Ereignis, Definition	28
Probanden	18, 25	<b>V</b>	
Produktinformationen	14	Verbraucher	28
Pseudoinnovationen (Me-too-Präparate)	9	Verordnungsdaten	13, 23
PSUR	22, 23	Verordnungs-Software	24
<b>Q</b>		Versuchspersonen, freiwillige	18, 25
Qualität von Zulassungsentscheidungen	14	verunreinigte Arzneimittel	10
<b>R</b>		Vioxx	15
Register von Studien	15, 19	Vorvermarktungsphase	7
Rezeptfreie Arzneimittel → OTC-Arzneimittel		<b>W</b>	
Rofecoxib	15	Weiterbildung	23
<b>S</b>		Weltgesundheitsbehörde	22
Schadenersatz	16, 23	Werbung	13, 18
Scheininnovationen	9	WHO	22
Schwestern	18, 25	Wirkstoffkombinationen, neue	15
Selbstmedikation (siehe auch OTC)	9	wissenschaftliche Berater	14
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmern	11	<b>Z</b>	
Sicherheitsberichte (PSUR)	22	Zulassungsbehörden (s. auch EMEA)	5, 11, 15, 20
Signal	12, 18, 24, 28	- Budget	
Signal, Definition	28	Zulassungsentscheidungen, Qualität	14
Signalgenerierung	12	Zulassungszeiten	8
SPC	6, 14, 19	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC)	6, 14, 19
Spontanberichte	11, 12, 22		
SSRI	11		
Standardarzneimittel	9		



## Kontakt

---

*Joe COLLIER (President)*  
Drug and Therapeutics Bulletin  
(Herausgeber des DTB bis Juni 2004)  
2 Marylebone Road  
London NW1 4DF  
Großbritannien

Tel: 44 20 7770 7571  
Fax: 44 20 7770 7665

E-mail: [jcollier@sghms.ac.uk](mailto:jcollier@sghms.ac.uk)

*Maria FONT (Secretary)*  
Dialogo sui Farmaci  
Servizio Farmaceutico ULSS 20  
Via Poloni, 1  
37122 Verona  
Italien

Tel: 045 8075615  
Fax: 045 8075607

E-mail: [maria.font@ulss20.verona.it](mailto:maria.font@ulss20.verona.it)

*Wolfgang BECKER-BRÜSER*  
(Workshop Koordination)  
arznei-telegramm  
Bergstr. 38 A, Wasserturm  
12169 Berlin  
Deutschland

Tel: 49 30 79490224  
Fax: 49 30 79490220

E-mail: [redaktion@arznei-telegramm.de](mailto:redaktion@arznei-telegramm.de)