



Pharmakovigilanz

Informationen für Apothekerinnen und Apotheker

(Stand: Juli 2016)

Inhalt:

Einleitung	2
Was ist Pharmakovigilanz	3
Historischer Abriss	7
Definitionen	12
Das Spontanerfassungssystem	15
Andere Pharmakovigilanz-Systeme	18
Von der Beobachtung zur Meldung. Zur Qualität der Meldung	22
Patienten können jetzt auch direkt melden	25
Bedeutung der Apotheker für die Pharmakovigilanz	26
Risikokommunikation	27
Zusammenfassung	27
BfArM, UAW-Meldebogen	29
Weiterführende Informationen	31



Einleitung

Arzneimittel müssen sicher sein. Deswegen muss ihr Nutzen-Risiko-Verhältnis ständig überprüft werden. Die Heilberufe stehen an zentraler Stelle, um Risiken erkennen zu können.

Die Forschung auf dem Gebiet der naturwissenschaftlichen Medizin wird auch in Zukunft die Medizin und Pharmazie weiterhin maßgeblich prägen. Die Vermarktung von Arzneimitteln unterliegt dabei einem starken internationalen Wettbewerb. Ziel der forschenden pharmazeutischen Hersteller ist es, neue und damit patentgeschützte Arzneimittel schnell auf dem Markt zu bringen und möglichst viele Ärztinnen und Ärzte vom Nutzen ihrer Produkte zu überzeugen. In kurzer Zeit können daher Millionen Menschen mit neuen Arzneimitteln therapiert werden. Diese Menschen tragen aber auch die Risiken, die damit verbunden sind, dass zum Zeitpunkt der Zulassung seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen meist noch nicht bekannt sind.

Auch Zulassungsbehörden stehen unter Wettbewerbsdruck: die Geschwindigkeit des Zulassungsverfahrens soll erhöht werden, um die heimischen Hersteller im internationalen Wettbewerb nicht zu benachteiligen.

Moderne Arzneimittel greifen heute hochselektiv in die Funktionen und in den Stoffwechsel des Organismus ein. Neben den erwünschten positiven Wirkungen bestehen dabei immer auch Risiken unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), die im Rahmen von klinischen Studien zunächst nicht erkannt werden. Die spektakulären Marktrücknahmen der letzten Jahre (z. B. Rofecoxib, Fluorchinolone, Cerivastatin) haben der Öffentlichkeit bewusst gemacht, welche Bedeutung sichere Arzneimittel für die Menschen haben und wie wichtig es ist, neue Risiken schnell zu erkennen. Insofern müssen die Instrumente und Methoden zur Überwachung der Risiken weiter ausgebaut werden.

Im Rahmen des Spontanerfassungssystems sind alle Heilberufe – somit auch die Apothekerinnen und Apotheker – zentrale Beobachter und Melder von erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Das Spontanerfassungssystem funktioniert aber nur, wenn alle Heilberufler diese Aufgabe ernst nehmen und ihre Verantwortung wahrnehmen. In den Berufsordnungen für Apothekerinnen und Apotheker sowie in der Apothekenbetriebsordnung (hier § 21) sind dafür die rechtlichen Grundlagen geschaffen worden.

Die derzeitigen Pharmakovigilanzbemühungen der Heilberufe reichen noch nicht aus, um die Möglichkeiten des Systems der Arzneimittelsicherheit voll auszuschöpfen. Quantität und Qualität der Meldungen können noch verbessert werden. Häufig bleibt unklar, welche Meldungen erfolgen sollen und wie die Meldung technisch erfolgt.



Im Folgenden soll über wichtige Aspekte des heutigen Pharmakovigilanzsystems berichtet werden. Damit soll das Bewusstsein geschärft werden, dass neben den Ärztinnen und Ärzten vor allem die Apothekerinnen und Apotheker einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leisten können. Denn sie sind es, die neben den verordneten Arzneimitteln auch die Arzneimittel der Selbstmedikation kennen und insofern einen Überblick haben, den sonst kein anderer Heilberuf haben kann. Die Rücknahme der Zulassungen von Clobutinol und Fusafungin haltigen Arzneimitteln aufgrund kardialer Nebenwirkungen (bei Clobutinol) bzw. schwerer allergischer Reaktionen (bei Fusafungin) hat zudem gezeigt, dass auch über Jahrzehnte gebräuchliche Arzneimittel der Selbstmedikation durch aufmerksame Beobachtung neu bewertet werden müssen, wenn die Risiken den Nutzen übersteigen.

Eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses fand auch vor kurzem für die inhalativen Kortikosteroide zur Anwendung bei COPD statt. Diese erhöhen das Risiko für das Auftreten einer Pneumonie. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) empfiehlt die Produktinformationen anzupassen, wobei die Anwendungsempfehlungen unverändert bleiben.

Mit einer verbesserten Pharmakovigilanz kann Morbidität und Mortalität durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Fehler im Medikationsprozess reduziert werden. Es soll im Folgenden deutlich werden, dass die Erfassung von UAW und die Optimierung des Medikationsprozesses zentraler Bestandteil der Berufsausübung des pharmazeutischen Personals in den Apotheken ist.

Was ist Pharmakovigilanz

Der Begriff Vigilanz leitet sich aus dem Lateinischen ab. *Vigilantia* bedeutet die Wachsamkeit, *Vigil* der Wächter. In Frankreich ist der Begriff *Vigilance* bereits seit einigen Jahrzehnten für die Beobachtung und Bewertung von Arzneimittelrisiken eingeführt. Später wurde er weltweit übernommen.

Die Weltgesundheitsorganisation definiert Pharmakovigilanz folgendermaßen: *„Pharmakovigilanz ist die Wissenschaft und die Praxis, die sich mit der Entdeckung, der Bewertung, dem Verständnis und der Prävention von unerwünschten Effekten oder jeglichen anderen möglichen Arzneimittelproblemen beschäftigt.“* Pharmakovigilanz umfasst also neben der fortlaufenden Kontrolle von Arzneimitteln auch die Kommunikation von Arzneimittelrisiken und das Management von erkannten Risiken.

Mit der Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, die am 1. Juli 2012 in Kraft trat, wird in Artikel 1 die Definition für Nebenwirkungen geändert. Seitdem werden auch solche Nebenwirkungen von der Richtlinie erfasst, die auf Medikationsfehler zurückgehen. Damit wird auch die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) Bestandteil der Pharma-



kovigilanz. Dies entspricht im Übrigen auch dem Definitionsvorschlag der Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)¹.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft geht noch einen Schritt weiter und nennt als Aufgabe der Pharmakovigilanz auch die *Qualität und Sicherheit des Medikationsprozesses (Arzneimitteltherapiesicherheit)*. Dies geschieht ebenfalls in inhaltlicher Abstimmung mit den Definitionen der GVP.

Zu den wesentlichen Zielen der Pharmakovigilanz gehören Sammlung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Man unterscheidet dabei zwei wesentliche „Lebens“-Phasen eines Arzneimittels. Zum einen die Zeit vor der Zulassung des Produktes, in der das Arzneimittel in klinischen Studien getestet wird („Vormarkt“); zum zweiten die Zeit nach der Zulassung des Arzneimittels durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und der damit verbundenen breiten Anwendung in der ärztlichen Versorgung („Nachmarkt“). Über die gesamte Lebenszeit eines Arzneimittels sollen – so das Ziel der Pharmakovigilanz – die Kenntnisse über das Nutzen-Risiko-Profil und über besonders risikobehaftete Patientengruppen fortlaufend verbessert werden. Besonders der Aspekt der permanenten Nutzen-Risiko-Bewertung wird in letzter Zeit wichtiger. Die Hersteller sind verpflichtet, in regelmäßigen Abständen den Bundesoberbehörden, dem BfArM und dem PEI, Pharmakovigilanz-Berichte zu übermitteln.

Zur Pharmakovigilanz gehört aber auch die Reaktion auf die neuen Erkenntnisse. Die Mitgliedsstaaten der EU haben sich auf Verfahren und Abläufe verständigt, mit welchen Maßnahmen auf eventuelle Risiken zu reagieren ist. So kann nach einem Risikobewertungsverfahren durch das PRAC eine Änderung, ein Ruhen oder ein Widerruf der Zulassung empfohlen werden. Ferner können zusätzliche Warnhinweise in die Produktinformationen aufgenommen werden, und es können die Angaben zu UAW aktualisiert werden. Mögliche Informationsquellen für Apotheker und Apothekerinnen sind hier zum Beispiel die Rote Hand-Briefe, die pharmazeutischen Fachzeitschriften oder die online-Meldungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker AMK².

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels werden die Ergebnisse aus klinischen Prüfungen bewertet, ob das Arzneimittel bei der angegebenen Indikation unter Berücksichtigung der beobachteten Nebenwirkungen ausreichend wirksam ist und ob die Risiken angesichts des Nutzens hinnehmbar sind. Außerdem prüft die Zulassungsbehörde die pharmazeutische Qualität des Produktes.

Für die Risiken des Arzneimittels können sich schon im Vorfeld Anhaltspunkte aus der Pharmakodynamik, der Pharmakokinetik und der Toxikologie aus Vorversuchen ergeben. Außerdem ist der Vergleich mit anderen, strukturverwandten Arzneimitteln wichtig, da häufig ähnliche Nebenwirkungen möglich sind.

¹ Möller H, Aly, A-F: Definitionen zur Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit. Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh.wesen 106:709-711.

² Nachrichten der AMK: <http://www.abda.de/themen/arzneimittelsicherheit/amk/amk-nachrichten/>, zuletzt eingesehen 20.07.2016.



Klinische Studien der pharmazeutischen Unternehmen werden in der Regel an 3000 bis 5000 Probanden oder Patienten durchgeführt. Dabei erfolgt die Auswahl hoch selektiv nach Einschluss- und Ausschlusskriterien: Frauen und Kinder, hochaltrige Menschen sowie multimorbide Patienten u. a. werden in der Regel ausgeschlossen. Dies geschieht z. B. aus Haftungsgründen, ist aber auch von Vorteil, um die Beweiskraft der durchgeführten Studien zu erhöhen. Eine klinische Prüfung ist zwangsläufig zeitlich begrenzt, während Patienten zugelassene Arzneimittel im Nachmarkt oftmals sehr lange oder lebenslang einnehmen.

Wahrscheinlichkeit (95 %) der Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen in klinischen Prüfungen in Abhängigkeit von der beobachteten Patientenzahl (nach Walker und Goldberg, 1984; "rule of three").

Häufigkeit/Inzidenz des Auftretens eines Ereignisses	Prozent	Erforderliche beobachtbare Patientenzahl
1 : 100	1 %	300 ^{*)}
1 : 200	0,5 %	600 ^{*)}
1 : 500	0,2 %	1500 ^{*)}
1 : 1000	0,1 %	3000 ^{*)}
1 : 2000	0,05 %	6000 ^{*)}
1 : 5000	0,02 %	15000 ^{**)}
1 : 10000	0,01 %	30000 ^{**)}
1 : 50000	0,002 %	150000 ^{***)}
1 : 100000	0,001 %	300000 ^{***)}
1 : 1000000	0,0001 %	3000000 ^{***)}

^{*)} In klinischen Prüfungen vor der Zulassung erfassbar

^{**)} In Post Authorisation Safety Studies erfassbar

^{***)} In Spontanerfassungssystemen erfassbar

Nachteile der UAW-Erfassung während einer Klinischen Prüfung

Um die wesentlichen Nachteile der Erfassung von UAW im Vormarkt im Auge zu behalten, haben sich englisch sprachige Autoren die folgende Erinnerungshilfe erstellt: Die fünf „Toos“ (nach Scott HD, Thacer-Renshaw A, Rosenbaum SE, et al. Physician reporting of adverse drug reactions. Results of the Rhode Island adverse drug reporting project. JAMA. 1990; 263:1785–1788.).

- „Too small sample size“: Das bedeutet, dass die Anzahl der Probanden oder Patienten zu gering ist, um Aussagen über nicht so häufig aber doch schwerwiegende UAW machen

zu können. In der breiten Anwendung werden unter Umständen recht schnell mehrere Millionen Menschen mit dem Arzneimittel behandelt. Eine schwerwiegende UAW, die nur bei einem von tausend Patienten vorkommt, kann aber nach Berechnungen von Statistikern erst dann erkannt werden, wenn mindestens 3000 Patienten behandelt wurden. Diese Zahl wird aber nicht immer bei Studien erreicht, die für die Zulassung eines Arzneimittels eingereicht werden. Erhalten nun eine Million Menschen dieses Arzneimittel, können schon tausend Menschen davon betroffen sein. Schon dies macht deutlich, wie wichtig die Pharmakovigilanz nach der Zulassung (Nach-Marktüberwachung) ist.



- „Too simple design“: Die Alltagsbedingungen stellen an die Ärzte andere Anforderungen, als sie in klinischen Prüfungen herrschen. Die Patienten sind meist älter, manche multimorbid, viele erhalten mehrere Arzneimittel. Während Frauen in klinischen Studien seltener eingebunden sind, behandeln Ärzte überwiegend weibliche Patienten. Gerade dieser letzte Aspekt ist in Deutschland erst in den letzten Jahren verstärkt diskutiert worden. Und erst mit den letzten Novellierungen des Arzneimittelgesetzes sind die Sponsoren von klinischen Prüfungen aufgefordert worden, mehr Frauen in die Prüfungen einzubeziehen. Bei besonderen Risiken, wie z. B. Schwangerschaften, sind Frauen selbstverständlich von der Klinischen Prüfung ausgeschlossen.
- „Too narrow dosage range“: Das enge Dosierungsschema im Rahmen der klinischen Prüfung dient dazu, die optimale Dosierung für möglichst viele Patienten zu erkennen. Unter Alltagsbedingungen ist dieses Vorgehen jedoch nicht ausreichend. Denn Patienten reagieren oftmals irrational und erhöhen die Dosis, wenn sie meinen, das sei gut für sie; zum Teil wird die Dosis ohne Rücksprache mit dem Arzt auch erniedrigt. Nicht zu vergessen, es sind auch teilweise die Ärzte, die die Vorgaben der Fachinformationen für Ärzte nicht einhal-

ten, sei es aus Unkenntnis, sei es aber bewusst, um die besondere Lebenslage des einzelnen Patienten besser berücksichtigen zu können.

- „Too median age“: Bereits weiter oben ist darauf hingewiesen worden, dass Alltagsbedingungen anders aussehen, als Bedingungen im Rahmen einer klinischen Prüfung. Das Alter der Patienten und damit ihr körperlicher Zustand spielt für die Arzneimitteltherapie durchaus eine wichtige Rolle, was in Folge der Ausschlusskriterien im Rahmen der klinischen Prüfung nicht immer ausreichend berücksichtigt wird.
- „Too brief duration“: Die Langzeitanwendung ist immer ein Problem von neuen Arzneimitteln. Neuentwicklungen müssen nach den Gesetzen der Marktwirtschaft so früh wie möglich auf den Markt, um ökonomisch den bestmöglichen Gewinn für den verantwortlichen Unternehmer und seine Anteilseigner zu erzielen. Zu diesem Zeitpunkt fehlen aber noch die Wirkungen bei der Langzeitanwendung. Insofern besteht ein Risiko, wenn bspw. eine schwerwiegende oder nicht bekannte UAW zu spät erkannt wird.

In Studien lassen sich UAW gut erkennen, die häufig vorkommen. Seltene UAW werden allerdings in diesem Rahmen kaum erkannt. Für die Beobachtung einer bestimmten UAW, die bei 5000 behandelten Patienten einmal vorkommt, muss man mindestens 15.000 Behandlungen übersehen. Unterhalb dieser Zahl von 15.000 lässt sich diese UAW statistisch betrachtet nicht erkennen. Wird das Arzneimittel aber bspw. an 15 Mio. Menschen angewendet, was im Nachmarkt in Europa häufig der Fall ist, sind es bereits ca. 1000 Menschen, die von der UAW betroffen sein können. Da es sich bei einer seltenen UAW um eine schwerwiegende, evtl. sogar zum Tod führende UAW handeln kann, wird deutlich, wieso eine konsequente Beobachtung besonders aller neuen Arzneimittel notwendig ist.

Die Auswertung der Risiken neuer Arzneimittel aus Studien gibt zudem nur wenig Auskunft über ihre Langzeitwirkungen. Darüber hinaus werden Interaktionen mit anderen Arzneimitteln in Studien nur selten erkannt. Letztlich stellt sich auch die Frage, ob bestimmte Subpopulationen, wie z. B. ältere Menschen mit ihren besonderen Stoffwechselforaussetzungen, während der klinischen Studien ausreichend beobachtet werden konnten. Die genannten Faktoren waren wesentlich dafür verantwortlich, warum Risiken der Rofecoxib-Therapie bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko nicht in Studien erkannt wurden.



Als Verbindung zwischen der Zulassung und der Beobachtung des Arzneimittels im Nachmarkt ist ein Risikomanagement-System für alle nach dem 26.10.2012 zugelassenen Arzneimittel verpflichtend. Zusätzlich kann die zuständige Bundesoberbehörde ein solches System für einzelne Arzneimittel durch eine Auflage anordnen. Unabhängige Experten betrachten dabei die klinischen Studien zur Zulassung des Arzneimittels und ermitteln, welche Risiken noch nicht hinreichend untersucht worden sind. Das pharmazeutische Unternehmen ist verpflichtet, einen Risiko-Management-Plan zu erstellen, in dem genau beschrieben ist, welche Maßnahmen zur Untersuchung etwaiger Risiken erfolgen und in welchem Zeitrahmen dies geschieht. Möglich wären das Durchführen weiterer klinischer Studien sowie die Erarbeitung von Materialien zur Aufklärung der Heilberufe oder Patientinnen und Patienten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können schwerwiegend sein und sind bezogen auf die gesamte Bevölkerung keine Seltenheit. Inzwischen ist aus unterschiedlichen Untersuchungen das Ausmaß von UAW bedingten Schäden bekannt. Bei ca. fünf Prozent aller mit Arzneimitteln behandelten Patienten treten UAW auf. Bei drei bis sechs Prozent aller Patienten, die stationär aufgenommen werden, ist eine UAW die Ursache. Davon wären ca. 40 % bei Berücksichtigung aller bekannten Risiken vermeidbar gewesen. In England, Australien, Norwegen, Dänemark und in den USA kommen mehr Menschen durch UAW ums Leben als durch Verkehrsunfälle. Ähnlich wird die Situation hierzulande sein, allerdings gibt es keine vergleichbaren Studien. Nur über die ökonomischen Folgen von UAW liegen Schätzungen vor. Danach werden die Kosten für stationäre Einweisungen aufgrund von UAW auf ca. 400 Mio. Euro jährlich geschätzt³.

Arzneimittlerisiken in den Medien

Tausende Tote durch Medikamente

Mehr Opfer als im Straßenverkehr – Schätzungen über fatale Effekte von Arzneien

VON DIRK FÖRGER

Bremen – In Deutschland sind im vergangenen Jahr mehr Menschen durch Medikamente gestorben als bei Verkehrsunfällen. Das meint zumindest der Pharmakologe Ingolf Cascorbi von der Arbeitsgemeinschaft für angewandte Humanpharmakologie (AGAH). Stimmen Cascorbis Schätzungen, führte die Einnahme von Arzneien 1998 bei rund 25 000 Personen zum Tode. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes starben dagegen „nur“ 3000 Menschen im Straßenverkehr. Cascorbi forderte daher, die Forschung sowie Aus- und Weiterbildung der Ärzte im Bereich der Pharmakologie zu verbessern. Allein dadurch könnten 10 000 Todesfälle verhindert werden.

Ob die hochgerechneten Zahlen tatsächlich zutreffen, ist schwierig zu beurteilen. Immerhin gibt es eine Untersuchung aus Bremen, die allerdings eine niedrigere Fallzahl

belegt. Laut Professor Peter Schönhöfer vom Institut für Klinische Pharmakologie des Zentralkrankenhauses in der St.-Jürgen-Straße sind 8000 bis 16 000 tödliche Verläufe wahrscheinlich. Dieser Wert wurde mit Hilfe eines seit 1985 an vier Bremer Zentralkrankenhäusern eingerichteten Erfassungssystems für arzneimittelbedingte Erkrankungen ermittelt.

Demnach sind in Kliniken bei ein bis zwei Prozent der Behandlungsfälle schwerwiegende Störwirkungen zu erwarten. Davon erfordern knapp ein Drittel intensivmedizinische Überwachung oder Eingriffe, jeder 14. dieser Fälle verläuft tödlich. Aus den Bremer Daten ergibt sich, daß in Deutschland bei 12 Millionen Krankenhausaufnahmen jährlich insgesamt 120 000 bis 240 000 schwere medikamentenbedingte Erkrankungen auftreten.

Nach einem Bericht in der Fachzeitschrift „Arzneimitteltherapie“

ist der niedergelassene Bereich für die systematische Erfassung von bedrohlichen Nebenwirkungen wegen der Seltenheit dieser Ereignisse wenig geeignet. So besagt eine prospektive Studie mit 100 Ärzten, daß die unerwünschten Effekte nur in einer von 4000 Konsultationen wirklich schwerer Art sind. Meist erwiesen sie sich als banal (69 Prozent der Fälle) oder mäßig ausgeprägt (33 Prozent).

Nach Angaben von Schönhöfer sind Rheumamittel und Antibiotika die Arzneigruppen, die mit Abstand die meisten unerwünschten Nebenwirkungen auslösen. An dritter Stelle folgen mit elf bis zwölf Prozent die Gerinnungshemmer, dahinter die Psychopharmaka und Substanzen gegen hohen Blutdruck. Schönhöfer weist auch insbesondere darauf hin, daß medikamentenbedingte Immunerkrankungen wesentlich häufiger sind, als gemeinhin angenommen wird.

DIE WELT

³ Quellenverweise finden Sie in folgenden Veröffentlichungen des LZG.NRW:

https://www.lzg.nrw.de/media/pdf/service/Publikationen/2014_druckfrisch/dokumentation_fachtagung_sozialpharmazie_2014.pdf;

https://www.lzg.nrw.de/media/pdf/service/Publikationen/2016_druckfrisch/lzg-nrw_dokumentation_fachtagung_sozialpharmazie_15_2016.pdf



Historischer Abriss

Ein kurzer Blick auf wesentliche historische Daten soll zur Einordnung der Pharmakovigilanz heute beitragen. Schon der Hippokratische Eid (ca. 460 v. Chr.) macht mit seiner Aussage zur Pharmakovigilanz „Primum nil nocere“ auf einen wesentlichen Aspekt aufmerksam: für einen Therapeuten kommt es in erster Linie darauf an, dem Patienten nicht zu schaden. Jeglicher Einsatz von Heilmitteln muss demnach darauf hin geprüft werden, ob der Nutzen für den Patienten größer ist als der mögliche Schaden.

Mit der Einführung von Arzneibüchern seit ca. 1500 n. Chr. versuchten zunächst die Städte – später auch einzelne Länder – mit Vorgaben zur Herstellung von Arzneimitteln die Qualität der Produkte zu sichern und damit die Sicherheit für die Patientinnen und Patienten zu erhöhen. Offensichtlich war bekannt, dass falsche Herstellung zu Gefahren führen kann und deshalb eine Standardisierung notwendig war.

Sicherlich werden in der Folgezeit Autoren über unerwünschte Arzneimittelreaktionen berichtet haben, doch ist darüber bislang wenig bekannt. Erst aus dem 18. Jahrhundert sind die nächsten Quellen überliefert. Der englische Botaniker William Withering (1741-1799, Birmingham) beschrieb im Jahre 1785 die Wirkungen und Nebenwirkungen von Fingerhutzubereitungen, die er vor allem bei höheren Dosierungen beobachtete. Dabei waren seine Beobachtungen so genau, dass sie auch noch 250 Jahre später weitgehend Gültigkeit haben. Besondere Bedeutung hat das Dokument deshalb, weil hier erstmals UAW-Beobachtungen bewusst mit Hilfe des Mediums Buch an andere Mediziner weiter vermittelt wurden. Das Werk von Withering ging auch als erstes Werk einer systematischen Beschreibung eines Arzneimittels in die Medizin- und Arzneimittelgeschichte ein.

Im Jahre 1789 hielt der niederländische Medizin-Professor Wouter van Doeveren eine Vorlesung in Leiden zum Thema Arzneimittel bedingte Krankheiten und Leiden. An diesem Beispiel zeigt sich erstmals auch wissenschaftliches Interesse am Thema UAW. Van Doeveren wandte sich in seiner Schrift gegen die vielen noch gebräuchlichen irrationalen Arzneimitteltherapien und war damit schon ein früher Vertreter der Evidence based Medicine.

Ebenfalls in den Niederlanden erfasste man erstmals systematisch Nebenwirkungen bei der Impfung mit Kuhpocken. Im Jahre 1808 schrieb eine Direktive in Groningen vor, die geimpften Patienten genau zu beobachten, nachdem es im Vorfeld eine breite Auseinandersetzung über Sinn und Gefahren der Impfung gegeben hatte⁴.

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts beobachteten Wiener Mediziner bei der Behandlung von an Syphilis erkrankten Patienten Begleiterscheinungen, die sie auf das einge-

⁴ Grootheest AC van 2003: Improving pharmacovigilance and the role of the pharmacists. Thesis. Universiteit Groningen: 37.



setzte Quecksilberpräparat zurückführten. Bei manchen Behandlern führte die auf die Veröffentlichung entstehende Skepsis so weit, dass sie seitdem auf den Einsatz von Arzneimitteln gänzlich zu verzichten suchten. Denn sie waren aufgrund der Erfahrungen mit Quecksilber der Meinung, Krankheiten ließen sich nicht mit Arzneimitteln positiv beeinflussen.

In Frankreich war es ein Krankenhausapotheker, der 1845 „abnorme“ Reaktionen von Arzneimitteln beschrieb. In Großbritannien ist im Jahre 1877 bereits eine Kommission zur Erfassung von Nebenwirkungen bekannt.

1881 veröffentlichte der Berliner Toxikologe Louis Lewin (1850-1929) ein Buch mit dem Titel: „Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Pharmakologisch-klinisches Handbuch“, in dem er die Nebenwirkungen von 95 Drogen und Arzneistoffen beschrieb. 1915 veröffentlichte der deutsche Otto Seifert (1853-1933) „Die Nebenwirkungen der modernen Arzneimittel“.

Der Göttinger Pharmakologe Wolfgang Heubner und der Internist Adolf Schmidt aus Halle/Saale setzten sich Anfang des 20. Jahrhunderts für ein verstärktes Engagement der deutschen Ärzte ein. Auf ihr Betreiben wurde 1911 eine Arzneimittelkommission eingerichtet, die später als Fachkommission der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin weitergeführt wurde. Im Jahre 1951 entstand daraus die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ). Die Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker wurde 1975 vom damaligen ABDA-Präsidium ins Leben gerufen.

Das pharmaziehistorische Standardwerk – Rudolf Schmitz: Geschichte der Pharmazie – gibt einen guten weiteren Überblick.

In den USA war eine Arzneimittelkatastrophe mit Sulfanilamid der Anlass, mehr in die Erfassung durch Hersteller und Bewertung von UAW durch behördliche Stellen zu investieren. In dem Arzneimittel hatte der Hersteller Diethylenglycol als Lösungsmittel verwendet, woran ca. 100 Amerikaner – davon viele Kinder – gestorben waren. Seit 1938 müssen in den USA die Hersteller vor dem Inverkehrbringen neuer Arzneimittel Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachweisen.



Historisches

460 v.Chr.	Hippokrates: „Primum nil nocere“
ab 1500	Arzneibücher, Qualität in der Herstellung
1785	William Withering: Digitaliswirkungen
1808	syst. Erfassung der Wirkungen der Kuhpocken- Impfung in den Niederlanden
1881	L. Lewin: Nebenwirkungen von Arzneimitteln
1938	In USA, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorgeschrieben
1961	1. Deutsches Arzneimittelgesetz, AMG
1961	Contergankatastrophe 1959/1961
1975	Gründung der Arzneimittelkommission der Apothekerschaft (AMK)
1976:	2. AMG, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorgeschrieben
1980	BRD: 1. Verwaltungsvorschrift UAW Sammlung
1990	ICH-Conference
1995	Die Europäische Arzneimittelagentur EMEA nimmt die Arbeit auf
1997	Periodic Safety Update Reports, PSUR
2004	12. AMG-Novelle
2005	14. AMG-Novelle
2009	15. AMG-Novelle
2012	EU-Pharmapaket
2013	Schwarzes Dreieck zur Kennzeichnung besonders überwachter AM
2014	16. AMG-Novelle
2015	Medical literature monitoring (MLM) service der EMA
2016	PSUR repository als zentrale Datenbank ab Juni verpflichtend

Das in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts erstmals konzipierte Arzneimittelgesetz in Deutschland wurde von Vertretern der Industrie durch Interventionen verhindert. Noch 1950 gab es von Seiten der pharmazeutischen Industrie heftige Widerstände, ihre Erzeugnisse durch eine staatliche Stelle auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit überprüfen zu lassen, und erst 1961 verabschiedete der Gesetzgeber das erste (west-)deutsche Arzneimittelgesetz, nachdem die Industrie erkannt hatte, dass sie auf internationalem Parkett nur dann eine Chance haben würde, wenn sie im Inland auf der Grundlage eines soliden Arzneimittelgesetzes produzieren würde. Außerdem konnte damit die unliebsame Konkurrenz der „Waschküchenbetriebe“ bekämpft werden, die mit einer Vielzahl sogenannter „Geheimmittel“ im Markt vertreten waren. Mit dem Gesetz wurden erstmals Herstellerbetriebe zugelassen und die vorhandenen „Spezialitäten“ registriert. Von Wirksamkeitsnachweis oder gar von UAW-Erfassung war allerdings noch keine Rede.

Anfang der 60er Jahre verursachte das Arzneimittel Contergan® (Thalidomid) Phokomelien (fehlende Extremitäten, an der Schulter angewachsene Hände und manchmal auch am Rumpf angewachsene Füße) bei rund 10.000 Kindern.

Die Thalidomidkatastrophe hat die deutsche pharmazeutische Forschung und vor allem die Arzneimittelgesetzgebung wie kaum ein anderes Arzneimittel beeinflusst. Schon in den Jahren 1957 bis 1961, in denen Contergan verkauft wurde, meldeten



viele Ärztinnen und Ärzte und auch Apothekerinnen und Apotheker dem pharmazeutischen Hersteller Grünenthal die beobachteten Nebenwirkungen, vor allem Nervenschädigungen (Thalidomid Polyneuritis). Die Schädigungen an Föten wurde seit 1960 bekannt, doch es dauerte noch bis Herbst 1961, bevor Contergan vom Markt genommen wurde. Der Einfluss der Contergan-Katastrophe auf das AMG 1961 war demnach noch gering, auf das AMG von 1976 aber umso größer.

In den USA wurde Contergan aufgrund massiver Bedenken, insbesondere von der Gutachterin Frances Oldham Kelsey, nicht zugelassen. Dort startete man bereits im Jahre 1961 mit der systematischen Sammlung von Berichten über alle Formen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Dieses erfolgte hauptsächlich über ein Berichtssystem, das für Krankenhäuser entwickelt worden war. 1968 entschieden sich 10 Länder, an einem Collaborating-Programme der WHO teilzunehmen und die Spontanmeldungen über UAW zu sammeln. Als Zentrale wählte man das WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring in Uppsala, Schweden, das heute noch die Meldungen aller angeschlossenen Länder sammelt und auswertet.

Seit Inkrafttreten des 2. Arzneimittelgesetzes 1978 muss ein Produkt auch in Deutschland den drei folgenden Kriterien entsprechen: Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutische Qualität. Die Unbedenklichkeit ist das Stichwort, die dem Bereich Pharmakovigilanz den Anstoß gab.

Im Jahr 1980 veröffentlichte das damalige Bundesgesundheitsamt die erste Bekanntmachung über die Sammlung von UAW. Außerdem versuchte man auf internationaler Ebene gemeinsame Standards zu finden. Im Jahre 1990 begann man auf der Ebene der International Conference of Harmonization (ICH) nach solchen Standards zu suchen. 1997 wurden die Periodic Safety Update Reports (PSUR) verbindlich, die inzwischen auch für deutsche pharmazeutische Hersteller gelten. In diesem Dokumentations- und Berichtsbogen sind Standards vorgegeben, wie die laufenden Berichte verfasst und verschickt werden müssen. In der 12. und 14. AMG-Novelle finden sich genauere Durchführungshinweise, (§§ 62 bis 63j AMG). Im Jahr 2012 wurde das „EU-Pharmapaket“ gültig, welches das Gebiet der Pharmakovigilanz weiter ausbaute. So müssen die pharmazeutischen Unternehmen Meldungen über UAW direkt an die EMA adressieren, wo sie in der EudraVigilance Datenbank gesammelt werden, sobald diese voll funktionstüchtig ist⁵. Bis dahin erfolgen die Meldungen weiterhin an die zuständigen Bundesoberbehörden. Neu ist seit 2012 auch, dass Patientinnen und Patienten nun selbst UAW bei der zuständigen nationalen Behörde melden können.

Pharmazeutische Unternehmen können freiwillig oder, weil sie dazu verpflichtet wurden, eine Unbedenklichkeitsstudie durchführen, um das Risikoprofil eines Arzneimittels näher zu untersuchen.

⁵

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000165.jsp&mid=WC0b01ac0580a69263 Die Datenbank soll ab November 2017 über alle entsprechenden Funktionen verfügen.



Da die EMA ab 2012 viele neue Aufgaben im Bereich Pharmakovigilanz übernehmen musste, wurde ein eigener Ausschuss, das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC, eingerichtet. Dieser beschäftigt sich mit allen Angelegenheiten der Pharmakovigilanz für in den Mitgliedsstaaten der EU zugelassene Arzneimittel. Ferner ist er für europäische Risikobewertungsverfahren verantwortlich.

Seit 2013 werden bestimmte Arzneimittel mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet. Diese Arzneimittel stehen unter besonderer Überwachung, da sie einen neuen Wirkstoff enthalten, unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen wurden oder unter dem Verdacht stehen, schwere Nebenwirkungen zu verursachen.

Um die erweiterten Aktivitäten auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz zu finanzieren, erhebt die EMA eine Gebühr, die von den Zulassungsinhabern zu zahlen ist. Seit 2014 existieren Gebühren für die Bewertung von PSUR und Unbedenklichkeitsstudien, und seit 2015 ist eine jährliche Gebühr zu zahlen.

Im Jahre 2015 setzte dazu der Medical Literature Monitoring Service (MLM) ein. Die EMA recherchiert in ausgewählten Literaturquellen UAW-Verdachtsfälle in Zusammenhang mit ausgewählten Wirkstoffen. Die Ergebnisse dieser Recherchen werden den pharmazeutischen Unternehmen und den Mitgliedsstaaten als Individual Case Safety Reports (ICRS) zur Verfügung gestellt. Dies entbindet die pharmazeutischen Unternehmen jedoch nicht davon, ein eigenes Monitoring der Literatur bezüglich ihrer Zulassungen zu betreiben.

Ab dem 13.06.2016 ist das Sammeln der PSURs in einer zentralen Datenbank dem so genannten PSUR Repository Pflicht.

Grundlage der gesetzlichen Bestimmungen sind heute die Entscheidungen der Gremien der Europäischen Union. Bestimmungen aus den EU-Richtlinien werden durch die AMG-Novellierungen in nationales Recht überführt, während Verordnungen der EU direkt geltendes Recht in Deutschland sind.

Mit

- der Verordnung 726/2004 (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_de.pdf),
- der Richtlinie 2001/83/EG (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:DE:PDF>)
- Volume 9a Pharmacovigilance (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf)
- der Verordnung 1235/2010 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>)
- der Richtlinie 2010/84/EU (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>)
- der Verordnung 1027/2012 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:316:0038:0040:EN:PDF>)
- der Richtlinie 2012/26/EU (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:299:0001:0004:EN:PDF>)



sind zentrale Dokumente genannt, auf die sich das Pharmakovigilanzsystem in den Mitgliedstaaten stützt. Das deutsche Arzneimittelgesetz setzt die europäischen Vorgaben in nationales Recht um. Die Pharmabetriebsverordnung wiederum hat ihre Rechtsgrundlage im Arzneimittelgesetz. Verwaltungsvorschriften und Bekanntmachungen des BfArM ergänzen das Instrumentarium.

Definitionen

Der Begriff „Nebenwirkung“ wird heute in der wissenschaftlichen Beschäftigung mit dem Thema kaum noch verwendet. Denn eine Nebenwirkung kann bei einer Indikation zwar negativ sein, muss es aber nicht. Eine Nebenwirkung kann sogar zu einer neuen Indikation führen. So sind bei älteren Antihistaminika zur Behandlung von Allergien die auftretenden Müdigkeitssymptome als unerwünschte Arzneimittelwirkung zu betrachten, während die gleichen Antihistaminika mit der Indikation als Schlafmittel diese „Nebenwirkung“ zur Hauptwirkung gemacht haben. Aus diesem Grund hat sich international der Begriff der „Unerwünschten Arzneimittelwirkung“ (UAW, engl. „adverse reaction“) durchgesetzt. Ob das Arzneimittel bestimmungsgemäß angewendet wurde, spielt dabei keine Rolle. Zu den UAW zählen auch die durch Missbrauch, Überdosierung, off-label-use oder Medikationsfehler verursachten unerwünschten Wirkungen. Abgegrenzt davon wird der Begriff „Unerwünschtes Ereignis“ (engl. adverse event), denn dieser spielt im Rahmen der klinischen Prüfung eine wichtige Rolle, um auch alle anderen Ereignisse, die zunächst nicht in den Zusammenhang mit dem Arzneimittel gebracht werden können, zu beobachten und zu dokumentieren.

Klassifizierung von UAW

Typ A: („augmented reaction“ (erweiterte, vermehrte Wirkung): Folge einer ausgeprägten, aber ansonsten normalen pharmakologischen Wirkung eines Arzneimittels (z.B. Müdigkeit bei Antihistaminika)

Typ B: („bizarre reaction“): Unvorhersehbare Wirkung wie allergische Reaktion oder idiosynkratische Reaktion

Typ C: („chronic“): UAW in Folge von Kumulation eines Wirkstoffes, also erst nach längerer Anwendung

Typ D: („delayed“): Reaktion, die zeitlich verzögert auftritt und daher nicht immer in den Zusammenhang mit einer Arzneimittelgabe gebracht wird.

Typ E: („end of use“): UAW-Reaktion nach Beendigung der Therapie (z.B. Suchterscheinungen)

Typ F: („failure“): Misserfolg bei der Behandlung, weil die erwartete positive Wirkung ausblieb.



Eine UAW wird immer dann als solche in den Packungsbeilagen oder in den Fachinformationen aufgeführt, wenn sie zumindest als möglich eingeschätzt worden ist. Eine solche Einschätzung erfolgt nach einem Kausalitätsbeurteilungsverfahren (s. u.). Für den richtigen Umgang mit beobachteten UAW (s. u.) hat sich international die Unterscheidung in schwerwiegende und nicht schwerwiegende UAW bewährt. Eine UAW ist nach der Definition der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) schwerwiegend, wenn sie

- tödlich oder lebensbedrohend ist,
- zur Arbeitsunfähigkeit oder dauerhaften Behinderung führt,
- zu einem Krankenhausaufenthalt führt oder diesen verlängert,
- zu einer kongenitalen Anomalie führt,
- beinahe zu einer der oben genannten Situation geführt hat.

Alle anderen UAW werden als nicht schwerwiegend definiert. Ob eine UAW zu einer Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes geführt hat, ist nicht immer leicht zu erkennen, sodass teilweise als Ersatzdefinition das Absetzen des Arzneimittels aufgrund der UAW zum Maßstab wurde. Die WHO hat ca. 500 Begriffe definiert, auf die das Kriterium schwerwiegend in der Regel zutrifft. Dazu gehört bspw. hämolytische Anämien, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, Anaphylaxie, Lupus-Syndrom, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Verwirrtheit, Neuropathie, Leberfunktionsstörungen, Diabetes, Hypokaliämie, Schilddrüsendysfunktion, Niereninsuffizienz, Bronchospasmus, Infertilität, Angioödem, Glaukom, Hörverlust, Sehverlust u. a.

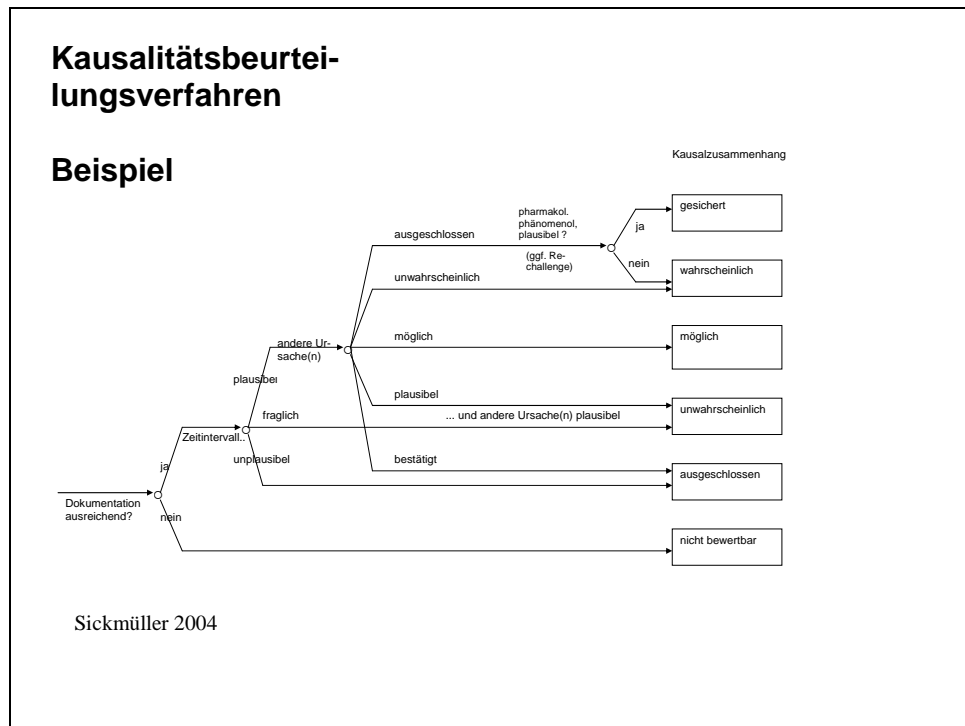
Je nach Klassifizierung schwerwiegend oder nicht schwerwiegend müssen Meldungen der pharmazeutischen Unternehmen an die EMA und die Bundesoberbehörden unterschiedlich schnell und qualitätsgesichert erfolgen. Für die Behörden ist das Unterscheidungsmerkmal wichtig für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und für die Frage, ob der Zulassungsstatus des Arzneimittels geändert werden muss.

Auch die Unterscheidung in unbekannte (bzw. unerwartete) UAW und bekannte UAW ist für die Behörden wichtig. Eine UAW ist unbekannt, wenn sie bislang nicht in der Packungsbeilage und in der Fachinformation aufgeführt ist. Auch ein höherer Schweregrad und eine andere Spezifikation sind damit gemeint. Ist eine „Hepatitis“ als UAW genannt, nicht aber eine „fulminante Hepatitis“, handelt es sich bei letzterer um eine unbekannte UAW. Unerwartet ist eine UAW, wenn bislang gar keine Hinweise auf die UAW bestehen, z. B. durch einen Vergleich mit anderen Arzneimitteln dieser Klasse. Der englische Sprachraum kennt allerdings nur die Unterscheidung in unexpected und expected adverse reactions.

In einem Kausalitätsbeurteilungsverfahren wird ermittelt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein beobachtetes Symptom ursächlich mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang steht. Dieses Verfahren ist für die Entscheidungsfindung notwendig, ob aufgrund der Beobachtung einer oder mehrerer UAW eine behördliche Maßnahme erfolgen muss. Die Meldenden einer UAW, also bspw. Ärztin/Arzt oder Apothekerin/Apotheker, brauchen allerdings eine solche Kausalitätsbeurteilung nicht vorneh-



men. Aufgabe der Heilberufler ist es, Verdachtsfälle zu melden, Aufgaben der pharmazeutischen Hersteller sowie der Behörden ist es, den Grad der Wahrscheinlichkeit zu ermitteln, nach dem das Arzneimittel Ursache für die UAW ist.



Es gibt dabei verschiedene Methoden, wie die Wahrscheinlichkeit ermittelt werden kann. Im Wesentlichen werden dabei folgende Kriterien herangezogen:

- pharmakologische und pharmokinetische Plausibilität; dabei werden die bekannten pharmakologischen Wirkmechanismen oder pharmakokinetischen Besonderheiten daraufhin geprüft, ob sie die UAW begründen können; Kenntnisse über vergleichbare Arzneimittel werden berücksichtigt,
- zeitlicher Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und dem Auftreten der UAW; wichtig ist dabei zu beobachten, was beim Absetzen des Arzneimittels passiert,
- Wahrscheinlichkeit anderer Gründe, z. B. Begleitmedikation, Grunderkrankung, andere Risikofaktoren.

Auch die Art und Häufigkeit von UAW können Hinweise geben. So sind häufig auftretende Symptome wie Kopfschmerzen möglicherweise zufällig mit der Arzneimittelaufnahme verbunden, während eine aplastische Anämie selten auftritt und sich dadurch die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass sie durch das in Frage stehende Arzneimittel verursacht wurde. Darüber hinaus können Laborwerte und genetischer Metabolisiererstatus wichtige Hinweise geben.



Je besser die Qualität des UAW-Berichtes eines Heilberufers ist, desto leichter lässt sich die Kausalität bestimmen. Deswegen kommt es zur Verbesserung des Pharmakovigilanzsystems nicht nur darauf an, die Melderate zu erhöhen, sondern auch die Qualität der Berichte zu verbessern, um das Spontanerfassungssystem zum Erfolg zu verhelfen.

Weitere Begriffsbestimmungen und Verfahrensregeln finden sich in den Dokumenten zur Good Pharmacovigilance Practice GVP der EMA⁶.

Die Bekanntmachungen des BfArM und des PEIs zur Anzeige von unerwünschten Arzneimittelwirkungen haben mit den in Kraft tretenden EU-Regularien von 2012 ihre Gültigkeit verloren. Eine neue Bekanntmachung durch das BfArM und das PEI wird es nicht geben. Die Behörden verweisen zur Klärung von Fragen auf die Dokumente zur GVP.

Das Spontanerfassungssystem

Das Spontanerfassungssystem zur Meldung von UAW ist in Deutschland und in vielen anderen Ländern das wichtigste Frühwarnsystem für die Arzneimittelsicherheit.

Zu den Kennzeichen dieses System gehören:

- Spontane Erfassung: die Meldenden (Heilberufe) - neuerdings auch Verbraucher – berichten aufgrund eigener Initiative (spontan) beobachtete UAW.
- Verdachtsfälle: Die Meldenden sollen Verdachtsfälle weiterleiten. Ärztinnen und Ärzte sowie Apothekerinnen und Apotheker sowie andere Heilberufe brauchen nicht nachweisen, ob das beobachtete Symptom ursächlich mit der Arzneimittelanwendung in Verbindung steht. Für einen Verdacht genügt, dass ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Arzneimittelaufnahme besteht und dass weitere Ursachen für den Heilberufler nicht erkennbar sind. In Einzelfällen können UAW allerdings erst nach einer Latenzzeit auftreten.
- Zentrale Erfassung (Übergangsregelung): Die Meldenden senden ihren Bericht an eine zentrale Stelle, und zwar die Bundesoberbehörde, z. B. BfArM; dies geschieht entweder direkt durch die Meldemöglichkeiten per schriftlichem Berichtsbogen, per Internet oder indirekt über die Arzneimittelkommissionen der Ärzte oder Apotheker. Das BfArM sendet die Meldungen als Kopie an die betroffenen Hersteller der Arzneimittel zur Bewertung und Stellungnahme, leitet ggf. ein Verfahren (Stufenplanverfahren nach § 63 AMG) ein und unterrichtet in bestimmten Fällen inländische und ausländische Behörden (EMA und WHO) bevor sie (oder bei EU-weit vermarkteten Arzneimitteln die Europäische Kommission) eine endgültige Entscheidung fällt. Schwerwiegende UAW wer-

6

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c (letzter Zugriff 20.07.2016)



den sofort an die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) weitergeleitet. Die zentrale Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erhält regelmäßig die Sammlung der neu gemeldeten Verdachtsfälle.

- Zentrale Erfassung: Sobald die EudraVigilance Datenbank voll funktionstüchtig ist, greift folgende Regelung: Die Meldenden senden ihre Berichte weiterhin an das BfArM, direkt oder über die Arzneimittelkommissionen, oder an den pharmazeutischen Hersteller. Der Hersteller und das BfArM sind verpflichtet die Berichte an die EudraVigilance Datenbank weiter zu leiten. Dies geschieht in Abhängigkeit der Schwere der UAW innerhalb einer bestimmten Zeitspanne. Die EMA informiert dann alle Mitgliedsstaaten, in denen das betroffene Arzneimittel zugelassen ist. Die WHO wird wöchentlich durch die EMA über vorliegende Meldungen informiert. Ist ein Arzneimittel nur national zugelassen, führt die nationale Behörde, wenn nötig, ein Risikobewertungsverfahren durch. Bei Arzneimitteln, die in mehreren EU-Staaten zugelassen sind, gibt es einen zuständigen Staat, der eine erste Risikobewertung vornimmt und gegebenenfalls ein europäisches Risikobewertungsverfahren einleitet, ein so genanntes Referall. Ein Referall kann aber auch durch einen Mitgliedsstaat, die Europäische Kommission oder den pharmazeutischen Unternehmer eingeleitet werden.
- Systematische Erfassung und Auswertung: Die Heilberufe sind rechtlich verpflichtet und werden immer wieder aufgefordert, auf UAW zu achten und diese zu melden. Die Hersteller von Arzneimitteln müssen aufgrund gesetzlicher Vorgaben den Behörden regelmäßig und in systematischer Form über bekannt gewordene UAW berichten. Dabei müssen sie alle Meldequellen berücksichtigen, seien es Berichte ihrer Außendienstmitarbeiter, seien es Berichte von Laien oder aus der wissenschaftlichen Literatur.

Zu den Vorteilen der Spontanerfassung gehören:

- Das Spontanerfassungssystem ist geeignet, den gesamten Arzneimittelmarkt zu beobachten. Alle eingesetzten Arzneimittel, auch bspw. nicht zugelassene oder importierte Arzneimittel, können auf diese Weise beobachtet werden.
- Die UAW können sehr frühzeitig erkannt werden, da nach Markteinführung ggf. kurzfristig mehrere hunderttausend oder Millionen Patienten das Arzneimittel anwenden (große Basispopulation). Dies macht deutlich, dass gerade neue Arzneimittel besonders intensiv beobachtet werden müssen (bis ca. fünf Jahre nach Markteinführung gilt ein Arzneimittel als neu), da über sie noch nicht viele Erkenntnisse vorliegen können.
- Schon eine geringe Anzahl von Meldungen kann bei guter Qualität der Berichte zu einem wichtigen Signal führen, das den Behörden hilft, das Arzneimittel genauer zu beobachten. Den Herstellern können daraufhin Auflagen erteilt werden, neue Untersuchungen durchzuführen. Oder die Behörden fordern



Heilberufe auf, ein Arzneimittel hinsichtlich einer bestimmten Symptomatik zu beobachten.

- Im Vergleich zu klinischen Studien können die Arzneimittel zeitlich unbefristet beobachtet werden. Insofern können auch Langzeitwirkungen erkannt werden. Dies gelingt aber nur, wenn die Beobachtungsintensität der Heilberufler nach mehrjähriger Marktverfügbarkeit des Arzneimittels nicht nachlässt.
- Mit dem Spontanerfassungssystem werden die Risiken von Arzneimitteln im realen Leben beobachtet. Die Alltagspraxis beim niedergelassenen Arzt oder in der Apotheke ist eine völlig andere als die Situation während einer klinischen Prüfung. Im praktischen Alltag können auch Risikogruppen, wie ältere Menschen, Multimorbide, Schwangere und Kinder beobachtet werden, die bei klinischen Prüfungen ausgeschlossen werden.
- Das Spontanerfassungssystem ist vergleichsweise kostengünstig, da zunächst kostspielige Studien vermieden werden. Diese müssen allerdings nach Signalgenerierung häufig durchgeführt werden, um die beobachteten UAW wissenschaftlich bestätigen oder falsifizieren zu können.

Zu den Nachteilen gehören:

- Das Spontanerfassungssystem ist abhängig von der Aufmerksamkeit der Heilberufe und von ihrem Engagement. Ohne ausreichende Meldefrequenz und ohne qualitativ gute Berichte können Signale nicht rechtzeitig erkannt und weiter untersucht werden.
- Die Melderate ist beeinflussbar. Sobald Berichte über UAW bei einem bestimmten Arzneimittel in der Fach- oder Tagespresse erscheinen, steigt die Meldehäufigkeit an („stimulierte Spontanmeldung“).
- Über das Spontanerfassungssystem lässt sich nur sehr wenig über die absolute Häufigkeit einer UAW in Erfahrung bringen. Auch zur Inzidenz oder zum relativen Risiko lässt sich nicht viel sagen. Denn es fehlen Angaben darüber, wie viele Patienten dieses Arzneimittel in welcher Situation erhalten haben. Diese Zahl ist aber wichtig, um sagen zu können, die UAW trat in x-Prozent der behandelten Fälle auf. Damit ist auch eine vergleichende Bewertung von Arzneimitteln schwierig. Denn aufgrund der Häufigkeit einer Meldung im Spontanerfassungssystem kann die Frage nur unzureichend beantwortet werden, ob das in Frage stehende Medikament risikoärmer oder –reicher ist.
- Das Spontanerfassungssystem liefert in der Regel keine Beweise, ob bestimmte Risiken kausal mit einem Arzneimittel in Beziehung gesetzt werden können. Das System liefert nur Signale, die durch klinische Prüfung oder spezielle epidemiologische Untersuchungen überprüft werden müssen.



Insgesamt ist das Spontanerfassungssystem gut geeignet zur Erfassung seltener UAW, zur Beobachtung von Arzneimittelrisiken in der Langzeitanwendung, zur Beobachtung von Arzneimittelrisiken bei Patientengruppen mit besonderen Belastungen und zur Beobachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln. Wie in vielen anderen Ländern ist die Spontanerfassung in der Bundesrepublik das zentrale System, bei dem die Heilberufe eine ganz entscheidende Rolle spielen.

Andere Pharmakovigilanz-Systeme

Die Nachteile der Spontanerfassung können mit anderen Pharmakovigilanzsystemen ausgeglichen werden. Klinische Studien sind bereits genannt worden. In pharmakoepidemiologischen Studien werden Routinedaten der Krankenkassen genutzt, um die Häufigkeit von neu erkannten UAW zu überprüfen. Mit Pharmakovigilanzzentren – meist in Krankenhäusern angesiedelt – lässt sich beobachten, in welcher Häufigkeit in einer bestimmten Region arzneimittelbedingte Krankenseinweisungen erfolgen. Dazu werden alle neuen Patienten daraufhin überprüft, ob eine UAW der Grund für die Einweisung ins Krankenhaus gewesen sein könnte. Andere Zentren beobachten zudem spezifische Symptome – bspw. Hauterkrankungen – und überprüfen, ob Arzneimittel die Ursachen sein können. In Krankenhäusern kommen darüber hinaus zum Teil computergestützte Systeme zum Einsatz, die neben den eingesetzten Arzneimitteln permanent verschiedene biologische Parameter und Laborbefunde erfassen und auswerten, um rechtzeitig ungewöhnliche Veränderungen erkennen zu können.

Pharmakovigilanzsystem – weitere Dokumentationszentren

Im Folgenden sollen noch weitere Dokumentationszentren kurz vorgestellt werden, die das Pharmakovigilanzsystem in Deutschland ergänzen.

Zunächst soll das Zentrum für schwere Hauterkrankungen in Freiburg genannt werden⁷. Dieses sammelt alle schwerwiegenden Hautreaktionen, die aufgrund von Arzneimitteltherapien bekannt wurden. Bei Auftreten von Verdachtsfällen ist das Zentrum in der Lage, anhand von Fall-Kontrollstudien weitere Untersuchungen durchzuführen. Neben der Erfassung der UAW organisiert das Zentrum die zentrale Sammlung von biologischen Proben (z. B. Lymphozyten, Plasma, Haut), um qualitätsgesicherte Studien zur Pharmakogenetik und zu Wirkungs-

mechanismen der beobachteten Reaktionen durchzuführen. Darüber hinaus baut das Zentrum eine Patientenkohorte auf, um die Auswirkungen, die Prognosefaktoren, Spätkomplikationen und Fragen zur Lebensqualität bearbeiten zu können, die sich aufgrund von UAW ergeben haben. Das Zentrum arbeitet auf internationaler Ebene mit anderen Zentren zusammen (<http://www.regiscar.org/>).

Das embryonaltoxikologische Zentrum in Berlin sammelt Erkenntnisse über die Folgen von Arzneimitteleinnahmen während der Schwangerschaft⁸. Daneben werden auch Erfahrungen nach Exposition gegenüber Drogen, Röntgenstrahlen, Infektionen sowie Chemikalien gesammelt und ausgewertet. Die Einrichtung ist zugleich ein teratologisches Beratungs-

⁷ <https://www.uniklinik-freiburg.de/hautklinik/dokumentationszentrum-schwerer-hautreaktionen.html>

Stand: 02.08.2016

⁸ <http://embryotox.charite.de>



zentrum (<http://www.embryotox.de/einfuehrung.html>). Es beantwortet Fragen von Bürgerinnen und Bürgern und identifiziert aus den Anfragen Schwangere, die Arzneimittel einnehmen. Durch Nachfragen nach der Geburt lassen sich Erkenntnisse über Wirkungen des Arzneimittels erfassen, da klinische Studien mit Arzneimitteln in der Schwangerschaft aus ethischen Gründen nicht möglich sind.

In Berlin arbeitete ebenfalls ein weiteres Zentrum, das FAKOS – Berliner Fall-Kontroll-Surveillance, das sich auf die Dokumentation seltener schwerer Arzneimittelwirkungen mit Schwerpunkt auf der Erfassung von Hämato-, Pankreas- und Lebertoxizität von Arzneimitteln konzentrierte. Dazu arbeitete es mit allen Berliner Krankenhäusern und damit mit ca. 250 medizinischen Abteilungen zusammen, in denen durch gezielte Schulungsprogramme die Beschäftigten auf diese UAW hin geschult wurden. Die Erhebung der Patientendaten erfolgte in einem erkrankungs-basierten Ansatz. Patienten mit diesen Erkrankungen wurden mit einem standardisierten Fragebogen zu vorausgegangenem Arzneimittelgebrauch, Vor- und Begleiterkrankungen, Rauchgewohnheiten, Alkohol und anderen Risikofaktoren interviewt. Für jeden Patienten wurde auch ein Kontrollpatient erhoben, um Arzneimittelrisiken in einem Fall-Kontroll-Ansatz zu quantifizieren. Von jedem Patienten wurde eine Blutprobe erbeten für die Untersuchung pharmakogenetischer/immunologischer Risikofaktoren, sowie die Untersuchung von Polymorphismen in arzneimittel-metabolisierenden Enzymen, Transportern und anderen Strukturen. Serviceangebot für Studienteilnehmer:

- Pharmakologische Beratung
- Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte
- Meldung UAW an das BfArM und Korrespondenz mit pharmazeutischen Unternehmen
- Kostenfreie weiterführende Diagnostik bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP).

FAKOS wurde von Juni 2000 bis Mai 2005 als Modellprojekt im Rahmen

der Pharmakovigilanz gefördert. Ab Juni 2005 erfolgte eine Umstrukturierung der Arbeitsgruppe zum Pharmakovigilanz-Zentrum Berlin PVZ-FAKOS. Bis 2011 wurden dort schwerwiegende UAW untersucht.

Als weitere wichtige Datenquelle für die Pharmakovigilanz sind nicht zu vergessen die Giftinformationszentren, die ihrerseits darauf achten, alle Erfahrungen bei Kontakten mit Anfragenden daraufhin zu überprüfen, ob Arzneimittel in Zusammenhang mit Vergiftungserscheinungen genannt werden. Im Auftrag der Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG) beschrieben die Leiter der Giftinformationszentren im Jahre 2004 ihre gesetzlichen Aufgaben und die darüber hinaus gehenden Leistungen, z. B. bei Arzneimitteln:

- Hilfe leisten durch Beratung bei durch Arzneimittel ausgelösten unerwünschten Wirkungen und durch Überdosierung ausgelöste Erkrankungen und Vergiftungen.
- Hilfe leisten durch Behandlung bei durch Arzneimittel ausgelösten unerwünschten Wirkungen und durch Überdosierung ausgelöste Erkrankungen und Vergiftungen.
- Sammeln von Erkenntnissen über gesundheitliche Auswirkungen von Arzneimitteln bei therapeutischer Anwendung und Überdosierung als Grundlagen für wissenschaftliche Auswertungen.
- Auswerten von Erkenntnissen über gesundheitliche Auswirkungen von Arzneimitteln bei therapeutischer Anwendung und Überdosierung⁹.

Im Jahre 2005 veröffentlichte das Zentrum Mainz einen Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die aufgrund von Anfragen bei dem Zentrum in der Zeit von 1995 bis 2004 erkannt worden sind¹⁰.

Pharmakovigilanzsystem - Pharmakovigilanzzentren

⁹ Details der Tätigkeit siehe unter: 1. Gesetzliche Aufgaben nach §16e (3) ChemG)

https://www.kliniotox.de/fileadmin/DOKUMENTEPUBLIC/ARBEITSGRUPPEN/AG-II/GfKT_AG-II_Aufgaben-GIZ_v1-1_20041214.pdf

¹⁰ <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=50635>



Von besonderer Bedeutung sind so genannte Pharmakovigilanzzentren. Diese Zentren sollen in Krankenhäusern angesiedelt sein und dort prüfen, welche UAW im Krankenhaus beobachtet werden und welche UAW eventuell zur Krankenhauseinweisung geführt haben.

Vorbilder für diese Einrichtungen gibt es in verschiedenen europäischen Ländern. Vor allem in Frankreich arbeitet man schon seit vielen Jahren mit Pharmakovigilanzzentren. Dort existieren ca. 30 Zentren, die zentral koordiniert werden, aber regional vor Ort eine Beratung des Klinikpersonals und der ambulant tätigen Ärzte anbieten.

In Deutschland ist vor allem ein Projekt in Bremen in Zusammenhang mit Pharmakovigilanz bekannt geworden (Institut für Klinische Pharmakologie / Bremer Modell). Dort wird seit 1985 systematisch bei Einweisungen ins Krankenhaus darauf geprüft, ob eine UAW der Grund für die Erkrankung sein könnte. Dieses System wird „intensivierte Erfassung“ von UAW genannt. Erkenntnisse aus dieser Initiative flossen in das Projekt des BfArM ein, in dem seit Ende der neunziger Jahre bis 2011 fünf Einrichtungen (Krankenhäuser) gefördert wurden, um weitere Erfahrungen mit der intensivierten Erfassung zu sammeln. Krankenhäuser in Rostock, Jena, Weimar und Greifswald waren beteiligt. In München wurde die biostatistische Auswertung und mit Prof. Hasford die Koordinierungsfunktion ausgefüllt, während in der Helios-Klinik Wuppertal bei Prof. Thürmann die Fäden hinsichtlich der Qualitätssicherung der Meldungen zusammen liefen.

Die für die Größe Deutschlands im internationalen Vergleich nicht befriedigenden wissenschaftlichen Fähigkeiten und Möglichkeiten im Bereich Pharmakovigilanz sowie die damit verbundenen Nachteile für die in Deutschland lebende Bevölkerung veranlassten die Bundesregierung im Jahre 2004, den Aufbau von Pharmakovigilanzzentren in Deutschland im Arzneimittelgesetz (§ 62 AMG) festzuschreiben. Damit soll gewährleistet werden, dass deutsche Besonderheiten bei Diagnostik und Therapie mehr

als bisher bei der Erfassung und Bewertung von UAW berücksichtigt werden. Denn ein reines Vertrauen auf die Erkenntnisse anderer Länder reicht nicht aus, um den teilweise anderen Gegebenheiten in Deutschland gerecht zu werden.

Eine UAW ist an sich schwerwiegend, wenn sie zu einem Krankenhausaufenthalt führt oder einen solchen verlängert. Insofern legten die Pharmakovigilanzzentren den Schwerpunkt ihrer Arbeit auch darauf. Da gerade im internistischen Bereich die meisten Arzneimittel eingesetzt werden, wurde dieser Bereich zunächst besonders intensiv beobachtet. Innerhalb des Krankenhauses musste die Sensibilität auf UAW gestärkt werden, um dem Anspruch eines Pharmakovigilanzentrums gerecht zu werden. Nicht zuletzt mussten die Zentren ausreichend klinisch pharmakologisches Wissen bereithalten, um UAW erkennen und vor allem bewerten zu können (Kausalitätsbeurteilung).

Darüber hinaus sollten sie als Beratungseinrichtungen die Ärzte im Krankenhaus und soweit möglich die Ärzte im ambulanten Bereich hinsichtlich der Pharmakotherapie beraten. Gerade mit dem Instrument der Beratung und mit dem Aufbau einer vertrauensvollen Zusammenarbeit lässt sich bei den Ärzten – so die Hoffnung – die Sensibilität hinsichtlich UAW steigern, so dass die Meldehäufigkeit auch aus dem ambulanten Bereich zunimmt.

Die Zentren sollten aber noch mehr leisten. Wenn sie dort angesiedelt waren, wo das Krankenhaus einen bestimmten eingegrenzten Bevölkerungskreis versorgt, könnten auch annähernd genaue Inzidenzschätzungen vorgenommen werden. Durch die EDV gestützte Analysen war es möglich, die Anzahl der verordneten Arzneimittel anhand von Rezeptdaten aus dieser Region zu erfassen und hinsichtlich der Menge der Verordnung des fraglichen Arzneimittels auszuwerten.

Mit dem Aufbau der Zentren sollte auch auf dem Gebiet von Forschung in Lehre an den beteiligten Universitäten mehr erreicht werden. Bislang ist Deutschland auf diesem Gebiet im internationalen Vergleich nur Mittelmaß.



Die Einrichtung entsprechender Lehrstühle wäre hier die Lösung.

Ein weiteres Zentrum soll hier noch genannt werden. Die frühere Arbeitsgruppe Pharmakoepidemiologie des Instituts für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie in Erlangen entwickelte ein computer-gestütztes Verordnungssystem für die dortige Klinik¹¹. Damit sollen einerseits die Verordnungsdaten der therapierenden Ärzte im Krankenhaus erfasst werden. Als Besonderheit werden aber gleichzeitig auch Laborparameter der Patienten erfasst, so dass Auffälligkeiten bei den Leberwerten oder den Blutparametern erkannt werden und eingegriffen werden kann. Da das Verfahren automatisiert ist, erhalten die Ärzte beim Verordnen Signale, wenn Normwerte überschritten sind und um welche es sich handelt. Dies hat den großen Vorteil, dass die behandelten Patienten unverzüglich in den Genuss der gewonnenen Erkenntnisse kommen. Denn Ärzte können rechtzeitig gewarnt werden, wenn die Arzneitherapie zu anhand der Laborwerte erkennbaren UAW führt. Grundlegende Erkenntnisse aus diesem System können auch für die Allgemeinheit aufbereitet und den Behörden gemeldet werden.

Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Renke Maas beschäftigt sich derzeit mit der Praxisevaluation des bundeseinheitlichen Medikationsplans¹². Dabei dienen die Städte Fürth und Nürnberg als Modellregion, in denen ein interdisziplinäres Konsortium aus Ärzten, Apothekern, Medizininformatikern und Gesundheitsökonomern tätig ist¹³.

Pharmakoepidemiologische Datenbank

Durch die Einführung einer pharmakoepidemiologischen Datenbank erhofft man sich mehrere Vorteile: Erstmals soll mit diesem Instrument eine Expositionsabschätzung routinemäßig möglich werden, so dass gesagt werden kann, wie viele Patienten ein bestimmtes Arzneimittel in ei-

nem bestimmten Zeitraum eingenommen haben. Durch Verknüpfung der Verordnungsdaten mit Diagnose- und Leistungsdaten der Krankenversicherer lässt sich zudem ermitteln, ob bestimmte Personengruppen vergleichbare Merkmale aufweisen, die bei der Bewertung einer möglichen UAW berücksichtigt werden müssen. Ein Vorteil wird auch darin gesehen, dass mit einer pharmakoepidemiologischen Datenbank beobachtet werden kann, welche gesundheitlichen Veränderungen die behandelten Personen erfahren, wenn sie mit neuen Arzneimitteln behandelt werden. Auch dafür ist die Verknüpfung der genannten Datensätze notwendig.

Sofern aus dem Spontanerfassungssystem eine bislang unbekannt UAW gemeldet wird, kann anhand der pharmakoepidemiologischen Datenbank überprüft werden, ob die Daten der anderen mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten die These einer neuen UAW stützen oder nicht.

Auch Maßnahmen zur Risikoabwehr sollen mit diesem System beobachtet und evaluiert werden. Wird beispielsweise der Anwenderkreis für ein bestimmtes Arzneimittel eingeschränkt, lässt sich anhand der Daten überprüfen, ob die Maßnahme gegriffen hat und welche Ausweichstrategien entwickelt wurden.

Als Nachteil werden die hohen Kosten genannt, die zum Aufbau einer Datenbank aufgewendet werden müssen. Daneben müssen die sich in der großen Stichprobe befindlichen Versicherten sicher sein können, dass alle datenschutzrechtlichen Bestimmungen genauestens eingehalten werden. Das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie betreibt GePaRD, die German Pharmacoepidemiological Research Database¹⁴. Darin enthalten sind die Abrechnungsdaten von mehr als 20 Millionen Versicherten, sowie demographische Angaben und Informationen zu Krankenhausaufenthalten, ambulanten Arztbesuchen und Arzneimittelverschreibungen. In der Datenbank sind ca 20 % der deutschen Bevölkerung abgebildet. Das BIPS kann, nach Ge-

¹¹ <http://www.pharmakologie.uni-erlangen.de/>

¹² <http://www.pharmakologie.uni-erlangen.de/klinische-pharmakologie/ag-maas.shtml>

¹³ <http://www.emedikationsplan.de/ueber-das-projekt/>

¹⁴ <https://www.bips-institut.de/forschung/versichertenstichprobe.html>



nehmung durch die Krankenversicherung und der zuständigen Behörde, Studien mit diesen Daten durchführen. Eine Weitergabe der Daten an Dritte ist nicht gestattet. Finanziert wird die Datenbank über Aufwandsentschädigungen für die Nutzung der Daten. Das BIPS erhält für die Pflege der Datenbank keine staatlichen Mittel. Der Nutzen dieser Datenbank wird momentan dadurch eingeschränkt, dass für jedes Projekt, in das die Daten einfließen sollen, ein eigener Antrag gestellt werden muss, dessen Bearbeitung mehrere Wochen und länger dauern kann¹⁵.

	Spontan- meldesystem	Pharmako- vigilanzzentren	Pharmako- epidemiologische Datenbank	Kontrollierte Studien zur Arznei- mittelsicherheit
Signalgenerierung	++	+		
Kausalitätsbewertung	+	++		
Signalverifizierung		+	++	
Inzidenzschätzung		+	++	++
Vergleichende Nutzen- Risiko-Bewertung		+	++	++
Gezielte Untersuchungen zu einzelnen Arzneimitteln				++
Langzeitwirkungen inkl. karzinogener Risiken			++ retrospektiv	++ prospektiv
Folgeforschung			++	

Von der Beobachtung zur Meldung - Zur Qualität der Meldung

Das Spontanerfassungssystem funktioniert nur mit dem Engagement der Heilberufe. Sie sind diejenigen, welche die Arzneimittel anwenden (Verordnung, Abgabe, Vergabe) und die mit den Patienten sprechen und damit Informationen über Wirksamkeit und UAW erhalten. Sie sind diejenigen, die erkennen können, ob es sich möglicherweise um eine UAW handelt oder nicht. Sie entscheiden, ob sie einen Bericht über die Beobachtung verfassen, und sie bestimmen die Qualität der Berichte sowie die Kommunikation mit den Behörden bzw. den Arzneimittelkommissionen und den Patienten.

Insgesamt ist die derzeitige Situation noch verbesserungsfähig hinsichtlich

- der Aufmerksamkeit der Heilberufe,
- der Meldehäufigkeit,
- der Qualität der Berichte und
- der Kommunikation mit den Behörden sowie den Patienten.

Trotz rechtlicher und heilberuflicher Verpflichtung zur Meldung von UAW ist die Melderate der Heilberufe noch nicht ausreichend. Ärzte meldeten 2014 nur 5,5 % der beobachteten UAW. Apotheker lieferten 2014 3 % der gemeldeten Verdachtsfälle.



Sie haben allerdings in den letzten Jahren die Meldehäufigkeit verdoppelt, wie aus den erfassten Daten des BfArM hervorgeht¹⁶.

Unterschiedliche Aspekte werden diskutiert, warum Heilberufler den UAW nicht genügend Aufmerksamkeit schenken:

- Wer Arzneimittel verordnet oder abgibt, will zunächst therapeutische Ziele erreichen. Im Fokus steht die Wirksamkeit, während UAW nicht dazu geeignet sind, den Erfolg einer Therapie zu bestätigen. Sie werden deshalb in der Regel geringer wahrgenommen.
- Bei der Beschäftigung mit neuen Arzneimitteln wird ebenfalls in erster Linie darauf geachtet, welche Vorteile ein neues Arzneimittel hat. Die Werbeaktivitäten der pharmazeutischen Hersteller unterstützen diese Sichtweise.
- In der Kommunikation mit dem Patienten werden seine Beschwerden mit dem Arzneimittel nicht ausreichend ernst genommen, da sie die Vorstellung des Heilberuflers von der Therapie in Frage stellen können und damit ggf. die Autorität des Heilberuflers berührt ist.
- UAW kommen zwar vor, sie sind aber häufig beschrieben und in den Packungsbeilagen bereits aufgeführt. Insofern gehen viele Heilberufler davon aus, dass ihre Aufmerksamkeit nicht mehr gefragt ist.
- Eine bislang unbekannte oder unerwartete UAW kommt selten vor, sodass diese Möglichkeit nicht im Bewusstsein eines Heilberuflers ist, wenn sie plötzlich in Erscheinung tritt. Viel eher sind die Heilberufler geneigt, die Beobachtung mit einer Verschlimmerung der Erkrankung oder einer Neuerkrankung in Verbindung zu setzen, da sie solche Situationen weit häufiger in der täglichen Praxis erleben.

Aber auch wenn UAW erkannt werden, ist es oftmals noch ein großer Schritt, diese Beobachtung zu melden („Underreporting“). Auch hierfür lassen sich Gründe finden:

- Die Meldung einer UAW gehört nicht zu den Routinetätigkeiten von Arzt und Apothekern. Eine Meldung abzugeben, erfordert also eine außergewöhnliche Bereitschaft zur Beschäftigung mit dem Thema. Um den Praxis- oder Alltagsbetrieb nicht aufzuhalten, wird in vielen Fällen die Dosis einfach reduziert oder ein anderes Mittel verordnet oder abgegeben. Deshalb muss die Schwelle zur Meldung niedrig gehalten werden. Meldemöglichkeiten müssen so einfach wie möglich sein.
- Zum Teil wird die beobachtete UAW als banal betrachtet, oder der Beobachter ist sich nicht sicher, ob die Symptomatik tatsächlich mit dem Arzneimittel zu-

¹⁶ Pharmazeutische Zeitung 28.08.2014: Nebenwirkungen: Bislang wenig Meldungen von Patienten:
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=53831>



sammenhängt. Allerdings ist es nicht Aufgabe der Heilberufler, die Kausalität zu beurteilen.

- Die mit besonderem Engagement erfolgte Meldung wird nicht speziell honoriert, sondern als normale heilberufliche Leistung durch die bestehenden Honorare abgedeckt. Zusätzliche Honorare für qualitativ gute Meldungen könnten erprobt werden, wobei es sicherlich nicht leicht ist, Mitnahmeeffekte auszuschließen.
- Oftmals fehlt ein Feedback der aufnehmenden Stelle, welche Bedeutung die Meldung hatte und zu welchen Konsequenzen die Meldung führte. Dies trägt nicht zur Motivation der Meldenden bei. Die Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft und der Apothekerinnen und Apotheker haben bereits ein Feedback-System eingeführt. Es bleibt zu überlegen, ob auch die anderen zentralen Stellen diesem Beispiel folgen sollten.
- Ein Motivationshemmnis sind sicher auch die haftungsrechtlichen Befürchtungen, vor allem der Ärztinnen und Ärzte. Denn nicht immer können sie sich sicher sein, ob sie die richtige Therapie für den einzelnen Patienten gewählt haben. Eine Meldung könnte einen Fehler öffentlich werden lassen. In solchen Fällen befürchten viele Ärztinnen und Ärzte, dass der Patient oder die Patientin haftungsrechtliche Schritte einleiten könnte. Daher erscheint es vielen ratsamer, auf die Meldung zu verzichten.
- Leider wird immer wieder festgestellt, dass viele Heilberufler ihre rechtliche und heilberufliche Verpflichtung zur Meldung von UAW sowie die Meldewege nicht kennen.

Minimalkriterien für eine Meldung

Eine weitere Herausforderung für ein effektives Spontanmeldesystem ist die Qualität der Berichte. Folgende Minimalkriterien für eine Meldung müssen eingehalten werden, um den Arzneimittelkommissionen, den pharmazeutischen Unternehmen oder den Behörden eine Beurteilung der Meldung zu ermöglichen.

- Das Arzneimittel muss genannt werden, entweder in Form des Wirkstoffes/der Wirkstoffe, besser noch in Form des Handelsnamens (einschl. der Zusätze wie „comp“ oder „forte“). Bei importierten Arzneimitteln ist zudem das Herkunftsland wichtig, um erkennen zu können, welche Inhaltsstoffe (ggf. Hilfsstoffe) in dem Präparat enthalten sind.
- Die beobachtete Symptomatik muss beschrieben werden. Wie äußerte sich die mutmaßliche UAW?
- Die Initialen des Patienten sind wichtig. Damit wird der beurteilenden Stelle ermöglicht, Doppelmeldungen zu erkennen.



- Die Meldequelle muss verifizierbar sein. Dies ist wichtig, um die Meldequelle auf ihre Seriosität hin zu überprüfen bzw. Kontakt aufnehmen zu können, um weitere Fragen zu klären.

Werden diese Minimalkriterien bei einer Meldung eingehalten, können die beurteilenden Stellen mit dieser Meldung bereits weiterarbeiten. Hilfreich sind allerdings weitere Hinweise, u. a. zur Dosierung, zur Applikationsart, zum Zeitpunkt des Auftretens, und zur Dauer der UAW. Außerdem interessieren die Behörden die Komedikation und Begleiterkrankungen sowie das Geschlecht des Betroffenen. Diese und weitere Informationen werden auf dem Berichtsbogen, der vom BfArM angeboten wird, abgefragt. Er ist unter www.bfarm.de abrufbar.

Berichtsbögen

- *Berichtsbogen des BfArM zur Meldung von UAW:*
<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-meldebogen.html>.

- *Berichtsbogen der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker zur Meldung von UAW:*

Die Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker (AMK) hat inzwischen den bisherigen Meldebogen zur Erfassung von Risiken in zwei Teile aufgeteilt. Mit dem Berichtsbogen UAW werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfasst:

http://www.abda.de/fileadmin/assets/Arzneimittelkommission/PDF/uaw_bogen.pdf.

Dieser Bogen entspricht den Anforderungen des BfArM.

- *Berichtsbogen der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker zur Meldung von Qualitätsmängeln bei Arzneimitteln:*

Mit dem im folgenden Link dargestellten Bogen werden die Qualitätsmängel bei Arzneimitteln erfasst und gemeldet:

http://www.abda.de/fileadmin/assets/Arzneimittelkommission/PDF/Berichtsbogen_Qualitaetsmaengel.pdf.

Patienten können direkt melden

Patienten konnten sich bis vor einigen Jahren nicht direkt an das BfArM wenden, wenn sie eine UAW melden wollten. Dies hat sich seit April 2009 geändert. Vornehmlich entwickelt, um das Monitoring in Pandemie-Situationen zu verbessern, steht für Patienten oder Verbraucher eine elektronische Meldemöglichkeit per Internet zur



Verfügung¹⁷. Dieser elektronische Meldebogen ist für jeden zugänglich. Somit gibt es nun auch in Deutschland erste Ansätze von Consumer Reporting, wenn auch die Meldungen nicht, wie in einigen anderen EU Mitgliedsstaaten, anonym abgesetzt werden können. Der Grund hierfür liegt in der Qualitätssicherung des Meldesystems, da der Wahrheitsgehalt und somit der Verdacht einer anonymen Meldung kaum überprüft werden kann. Zuerst hatte man deshalb auch auf eine breite Bewerbung dieses Instrumentes in der Öffentlichkeit verzichtet. 2012 erschienen dann mehrere Artikel in der Presse (z. B. Stern, Spiegel, die Welt), die die Patienten über die Möglichkeiten zur selbstständigen Meldung informierten. Im ersten Jahr gingen rund 100 Patienten-Meldungen ein. 2014 erhöhte sich die Zahl auf 389 Meldungen durch Patienten, was aber mit etwa 0,6 % nur einen kleinen Teil der Meldungen insgesamt ausmacht.

Die Packungsbeilage muss nach § 11 Absatz 1 Nr.5 AMG einen Standardtext enthalten, der die Patienten auffordert, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden. Eine Bekanntmachung diesbezüglich wurde 2013 im Bundesanzeiger veröffentlicht. In vielen Fällen endete die Übergangsfrist für diese Vorgabe 2015, demnach ist der Standardtext jetzt obligatorisch.

Bedeutung der Apothekerinnen und Apotheker für die Pharmakovigilanz

Apothekerinnen und Apotheker sind aufgrund ihres heilberuflichen Auftrags sowie der Apothekenbetriebsordnung (§ 21) verpflichtet, ihren Beitrag zur Arzneimittelsicherheit beizutragen. Ihren Schwerpunkt zur Erfüllung dieser Aufgabe sehen die meisten Apothekerinnen und Apotheker in der Beobachtung der pharmazeutischen Qualität der Produkte. Sofern hier Mängel entdeckt werden, ist die zuständige Behörde des jeweiligen Bundeslandes, in dem die Apotheke liegt, zu benachrichtigen. Allerdings sind Apothekerinnen und Apotheker auch zur Meldung von UAW und von Wechselwirkungen verpflichtet. Welche Maßnahmen der Apothekenleiter zu ergreifen hat, wird ebenfalls in § 21 der ApBetrO beschrieben.

Für ein erfolgreiches Spontanerfassungssystem bieten öffentliche Apotheken besonders gute Voraussetzungen:

- Das niedrighschwellige Angebot der Apotheken erleichtert es den Patientinnen und Patienten, beobachtete Wirkungen in der Apotheke zu melden. Millionen Kundenkontakte täglich sind eine Basis, die genutzt werden kann. Außerdem ist das Vertrauen der Bevölkerung gegenüber den Apothekerinnen und Apothekern eine gute Grundlage für die Offenheit der Patienten.
- Die Apothekerinnen und Apotheker vor Ort sind oft die einzigen, die wissen, was der einzelne Patient neben seinen verordneten Arzneimitteln zusätzlich im Rahmen der Selbstmedikation zu sich nimmt. Diese exklusive Stellung sollte für die Pharmakovigilanz genutzt werden.

¹⁷ <https://verbraucher-uaw.pei.de/fmi/iwp/cgi?-db=Verbraucher-UAW&-loadframes> (letzter Zugriff 20.07.2016).



Eine gute Möglichkeit, interessante UAW aufzuspüren, ist dann gegeben, wenn ein Patient oder eine Patientin, die oder der in der Apotheke bekannt ist, ein neues Arzneimittel statt eines bislang eingenommenen Arzneimittels verordnet bekommt. Besteht ein gutes Verhältnis zum Patienten, ist dieser gern bereit, über die Gründe des Arzneiwechsels aus seiner Sicht zu berichten. Vielleicht verbirgt sich hinter dem Wechsel eine UAW, die aufgrund ihrer Schwere oder ihrer Unbekanntheit interessant für die Pharmakovigilanz ist. In Absprache mit dem Patienten und ggf. mit dem Arzt sollten solche Beobachtungen der Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Eine Herausforderung ist auch darin gegeben, dass manche pharmazeutische Firmen nicht mehr den Weg der Zulassung eines Arzneimittels gehen, sondern aus Einspargründen ihre Produkte als Nahrungsergänzungsmittel vertreiben. In den Selbst-

Zu treffende Maßnahmen bei Arzneimittelrisiken in der Apotheke (§ 21 ApBetrO)

- Weitergabe der Informationen über die in der Apotheke festgestellten Arzneimittelrisiken an den Apothekenleiter, bei krankenhausversorgenden Apotheken auch an die dortige Arzneimittelkommission.
- Überprüfung der Informationen und Veranlassung von Maßnahmen zur Gefahrenabwehr.
- Benachrichtigung der zuständigen Behörde.
- Rückruf der in der Apotheke hergestellten Arzneimittel.
- Dokumentation der Risiken sowie Art und Umfang der ergriffenen Maßnahmen.
- Rückgabe und Absonderung nicht verkehrsfähiger Arzneimittel und/oder Ausgangsstoffe.

medikationsmarkt haben fast ausschließlich die Apothekerinnen und Apotheker einen Einblick. Seit die Krankenkassen die nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel nicht mehr bezahlen dürfen, kaufen viele Menschen ihre Arzneimittel direkt in der Apotheke.

Außerdem sind in den letzten Jahren viele Arzneimittel aus der Verschreibungspflicht entlassen worden. Andere wiederum sind nur bis zu einer bestimmten Dosierung dem Selbstmedikationsmarkt zur Verfügung gestellt

worden (Freidosenregelung). Hier handelt es sich also weiterhin um verschreibungspflichtige Stoffe, die nur bei Beachtung der Freidosenregelung im Bereich der Selbstmedikation ausreichend sicher sind. Wissen das die Verbraucher? Wie nutzen sie diese Arzneimittel? Warum bezieht welche Bevölkerungsgruppe welche Arzneimittel? Mit welchem Erfolg werden sie angewendet? Welche Risiken lassen sich feststellen? Auf Fragen dieser Art hat die Apothekerschaft, die als einziger Heilberuf im Segment Selbstmedikation mit Verbrauchern Kontakt hat, bislang kaum Antworten. Es wäre zu überlegen, ob Arzneimittel, die gerade aus der Verschreibungspflicht entlassen wurden, nicht besonders gekennzeichnet werden sollten, um den Apothekern und den Patienten zu signalisieren, dass bei diesen Mitteln noch Informationsbedarf über die Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie über die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unter den Bedingungen der Selbstmedikation besteht. Dies wäre besonders wichtig bei Arzneimitteln, die in höherer Dosierung unter Verschreibungspflicht bleiben (Bsp. Diclofenac). Auf dem Deutschen Apothekertag 2008 ist die ABDA als Spitzenverband der Apothekerinnen und Apotheker aufgefordert worden, sich mehr als bisher um die Transparenz im Arzneimittelmarkt zu bemühen. Ein Ausschuss ist seinerzeit eingerichtet worden.



In der Apotheke hat die Apothekerin oder der Apotheker auch eher als manche Ärztin oder mancher Arzt eine Übersicht über alle verordneten Arzneimittel, wenn der Patient bei verschiedenen Ärztinnen oder Ärzten in Behandlung ist. Diesen Überblick gilt es zur Information und Beratung sowie zur Verbesserung der Pharmakovigilanz zu nutzen.

Wie Pharmakovigilanz in der Apotheke umgesetzt werden kann, wird in einer Leitlinie der Bundesapothekerkammer näher beschrieben¹⁸.

In Krankenhausapotheken gelingt es immer wieder engagierten Apothekern, interessante Projekte zur Vermeidung von Verordnungsfehlern, zur besseren Dosisanpassung oder zur Vermeidung von Schnittstellenproblemen zum ambulanten Bereich zu initiieren und durchzuführen. Die in diesen Projekten erarbeiteten Prozedere sind in einigen Krankenhäusern in den Regelbetrieb übernommen worden.

Risikokommunikation

Nach der Meldung von UAW im Rahmen des Spontanerfassungssystems und nach dem Beurteilungsverfahren dieser UAW werden je nach Gefährdungspotenzial Maßnahmen beschlossen, wie die Änderung von Packungsbeilage/Fachinformation, Anbringung von Warnhinweisen auf den Verpackungen, Auflagen für die pharmazeutischen Hersteller, Einschränkung, Ruhen oder Widerruf der Zulassung oder in besonders dringenden Fällen Information der Öffentlichkeit über die Medien.

Die pharmazeutischen Hersteller bieten über „Rote Hand-Brief“ ihrerseits ein Medium an, die Fachkreise schnell über neue Hinweise zu Arzneimitteln zu informieren.

Seit 2013 findet sich in der Packungsbeilage mancher Arzneimittel ein auf der Spitze stehendes, schwarzes Dreieck und der Hinweis: „Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.“ Dies soll die Heilberufe und die Patienten in besonderem Maße für das eventuelle Auftreten von UAW durch dieses Arzneimittel sensibilisieren. Das geschieht unter anderem, wenn sich ein Arzneimittel noch nicht lange auf dem Markt befindet und so Daten zur Langzeitanwendung und anderen Aspekten noch unzureichend sind. Durch diese besondere Kennzeichnung soll auch die Bereitschaft zur Meldung von UAW erhöht werden.

¹⁸ Bundesapothekerkammer: Risiken bei Arzneimitteln und Medizinprodukten – Maßnahmen in der Apotheke:

http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Arzneimittelrisiken/LL_Massnahmen_AM_Risiken.pdf (zuletzt eingesehen 20.07.2016).



Zusammenfassung

Die Fähigkeit zur Risikoabschätzung bei Arzneimitteln ist ganz entscheidend von der Aufmerksamkeit der Heilberufler und ihrer Meldebereitschaft abhängig. Sie sind damit ein wesentlicher Stützpfeiler des Spontanerfassungssystems für die Arzneimittelsicherheit.

Besondere Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit haben

- Meldungen von bislang unbekanntem bzw. unerwarteten Arzneimittelwirkungen
- Meldungen von schwerwiegenden UAW
- Meldungen über UAW bei neu eingeführten Arzneimitteln, da bei neuen Stoffen oder neuen Wirkprinzipien seltene aber unter Umständen schwerwiegende UAW noch nicht bekannt sind
- Meldungen über UAW, die bei Kindern beobachtet werden, da diese Patientengruppe bei klinischen Prüfungen bislang selten im Fokus stand; aber auch andere genannte Risikogruppen verdienen besondere Aufmerksamkeit
- Meldungen über UAW, die verzögert auftreten
- Meldungen von UAW mit zunehmender Häufigkeit.

Die Apothekerinnen und Apotheker können bei einem umfassenden, die Selbstmedikation einschließenden Überblick einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit leisten.



BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN (auch Verdachtsfälle)						
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Tel.: 0228/207-30, FAX: 0228/207-5207						
	Pat. Init. N-name <input type="checkbox"/> V-name <input type="checkbox"/>	Geburtsdatum _ _ _ _	Geschlecht m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>	Größe _ _	Gewicht _ _	Schwangerschafts- woche:
Beobachtete unerwünschte Wirkungen aufgetreten am _____ Dauer _____						
Arzneimittel / Darreichungsform	Tagesdosis	Appli- kation	gegeben von / bis	wegen (Indikation)		
1.Chrg.-Nr:						
2.Chrg.-Nr:						
3.Chrg.-Nr:						
4.Chrg.-Nr:						
Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4		dieses früher gegeben ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		vertragen ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		ggf. Reexposition neg. <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/>
Grunderkrankung:			Begleiterkrankungen:			
Anamn. Besonderheiten: Nikotin <input type="checkbox"/> Alkohol <input type="checkbox"/> Kontrazeptiva <input type="checkbox"/> Schrittmacher <input type="checkbox"/> Implantate <input type="checkbox"/> Strahlentherapie <input type="checkbox"/> physikal. Therapie <input type="checkbox"/> Diät <input type="checkbox"/> Allergien* <input type="checkbox"/> Stoffwechseldefekte <input type="checkbox"/> Arzneimittelabusus* <input type="checkbox"/> Sonstige: <input type="checkbox"/> weitere Erläuterungen _____						
Veränderung von Laborparametern in Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung: (ggf. Befund beifügen)						
Verlauf der Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkung:						lebensbedrohend ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung: wiederhergestellt <input type="checkbox"/> bleibender Schaden <input type="checkbox"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> Exitus <input type="checkbox"/> Sektion ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (ggf. Befund beifügen)						
a) UeH. Arzt b) Hersteller c) Arznei. Komm.	Beurteilung des Kausalzusammenhanges:			gesichert <input type="checkbox"/>	wahrscheinlich <input type="checkbox"/>	möglich <input type="checkbox"/>
				unwahrscheinlich <input type="checkbox"/>	unbeurteilt <input type="checkbox"/>	nicht zu beurteilen <input type="checkbox"/>
	Weitere Bemerkungen:					
	(ggf. Anlage verwenden)					
Wer wurde informiert: BfArM <input type="checkbox"/> Hersteller <input type="checkbox"/> Arznm.-Komm.-Ärzte <input type="checkbox"/> Sonstige: _____						
Name des Arztes:			Hersteller:		Datum:	
Fachrichtung:						
PLZ:						
Klinik: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (ggf. Stempel)					Unterschrift:	



Hinweise zum Ausfüllen des Berichtsbogens über unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach § 62 des Arzneimittelgesetzes

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bittet Sie, Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf dem vorliegenden Berichtsbogen BfArM 643 zu erstatten, damit eine rasche Auswertung und EDV-mäßige Bearbeitung gewährleistet ist.

Je vollständiger der Berichtsbogen ausgefüllt wird, umso sicherer wird die Auswertung und Abschätzung eines Arzneimittelrisikos sein können. Unvollständige Daten sollten jedoch kein Hinderungsgrund für eine Meldung sein. Um auch bisher unbekannte Arzneimittelrisiken erfassen zu können, ist es notwendig, auch in Verdachtsfällen und beim Auftreten unerwünschter Wirkungen, die bisher nicht mit den verabreichten Arzneimitteln in Verbindung gebracht wurden, einen Berichtsbogen auszufüllen.

Dem Berichtsbogen können alle Ihnen zu dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung, insbesondere über die Symptomatik und den Verlauf zur Verfügung stehende Unterlagen (z.B. Untersuchungsbefunde, Labordaten, Sektionsprotokolle) in Kopie beigelegt werden.

Füllen Sie die Angaben zur Person des Patienten bitte so vollständig wie möglich aus, da hierdurch doppelt gemeldete unerwünschte Wirkungen erkannt werden können. Geben Sie die Initialen des Patienten bitte in der Reihenfolge Name - Vorname an.

Die Daten zu den verabreichten Arzneimitteln sollten so genau wie möglich, d.h. unter Berücksichtigung der vollständigen Bezeichnung (z.B. retard, forte), der Darreichungsform, der Stärke, der Dosierung und der Art der Anwendung (z.B. p.o., i.v., i.m.) angegeben werden. Das Arzneimittel, das vermutlich die unerwünschte Wirkung ausgelöst hat, sollte entsprechend gekennzeichnet werden. Alle auf dem Berichtsbogen angegebenen patienten- und arztbezogenen Daten werden den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes entsprechend vertraulich behandelt. Weitere Vordrucke des Berichtsbogens sind beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn erhältlich.



Weiterführende Websites

http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/_node.html

<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-meldebogen.html>

(Berichtsbogen des BfArM)

<http://www.abda.de/themen/arzneimittelsicherheit/amk/amk-berichtsboegen/>

(Berichtsbogen der AMK)

http://www.verwaltungsvorschriften-im-internet.de/bsvwvbund_09022005_111436241.htm

(Verwaltungsvorschrift Stufenplan)

http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/arzneimittelsicherheit-node.html;jsessionid=E5B69003E8B59D2B7052A60E9F18996C.1_cid329

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=97218&mn1=7347&mn2=7252>

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008.pdf

<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Pharmakovigilanz.pdf>

<http://www.abda.de/themen/arzneimittelsicherheit/amk/>

<http://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/>

<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/index.html>

<https://www.pharmacoepi.org/>

<http://www.dra.uni-bonn.de/vigilanz>

<http://dissertations.ub.rug.nl/faculties/science/2003/a.c.van.grootheest/>

http://www.vfa.de/download/de/presse/positionen/am_sicherheit.html/pos_ams.pdf

Außerdem:

Pharm. Ztg. Heft 10/2010, Titel : Petra Zagermann-Muncke, Sonja Frölich und Martin Schulz: Unerwünschte Wirkungen an die AMK melden. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=32933&type=0>

Dt. Apoth. Ztg. Heft 3/2015: Helga Blasius: Arzneimittelrisiken erfassen: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-3-2015/arzneimittelrisiken-erfassen>

Dt. Apoth. Ztg. Heft 16/2010, : Hustenstiller mit Missbrauchspotenzial: Apotheker melden verstärkt Dextromethorphan-Missbrauch

Dt. Apoth. Ztg. Heft 08/2011, 70-72: Anna Paschke: Apotheker könnten mehr UAW melden

Pharm. Ztg. Heft 40/2013, 28-30: Matthias Ganso und Ralf Goebel: Kennzeichnung auch in ABDA-Datenbank

Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen

Dr. Udo Puteanus

Internationale Zusammenarbeit, Sozialpharmazie

Von-Stauffenberg-Str. 36, 48151 Münster

Telefon 0251 7793-4218 Telefax 0251 7793-2218 udo.puteanus@lzg.nrw.de