

KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

1. Deutscher Pharmakovigilanz-Tag

Die Arzneimitteltherapie kann noch sicherer werden

Bericht von Dr. med. Claus Kori-Lindner

Pharmakovigilanz definiert sich gewissermaßen als pharmakologische Wissenschaft, die sich mit der Beobachtung, Entdeckung, Bewertung, Sammlung, dem Verstehen und der Vorbeugung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) oder anderer möglicher arzneimittelbezogener unerwünschte Ereignisse (UEs) befasst (Weltgesundheitsorganisation – WHO 2002: The Importance of Pharmacovigilance). Zur Vorbeugung zählt das gesamte Risikomanagement mit allen Maßnahmen, die zur Verringerung und Abwehr von Arzneimittelrisiken geeignet und gefordert sind, einschließlich der Kommunikation darüber. Genau das wollte der 1. Deutsche Pharmakovigilanz-Tag unter der Leitung von Professor Dr. med. Joerg Hasford, München, und Professor Dr. med. Petra A. Thürmann, Wuppertal, leisten, der unmittelbar vor dem 8. Jahreskongress für Klinische Pharmakologie im Oktober 2006 in Würzburg stattfand. Er bot ein qualifiziertes Forum für die wissenschaftliche Diskussion und den Erfahrungsaustausch, zu dem alle auf diesem Gebiet tätigen Wissenschaftler, Vertreter von Behörden, Kassenärztlichen Vereinigungen, Krankenversicherungen, Krankenhausleitungen und pharmazeutischen Unternehmen eingeladen waren und Beiträge lieferten.

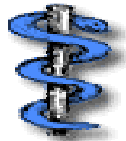
„Pharmakovigilanz beginnt in der Praxis beim behandelnden Arzt, der einen Verdacht auf eine Nebenwirkung hat, diesen Verdacht begründet, die Kausalität bewertend dokumentiert und als Information der zuständigen Stelle mitteilt. Die Pharmakovigilanz dient weniger dazu, Arzneimittel sicherer zu machen sondern viel mehr dazu, dem Patienten mehr Therapiesicherheit zu geben“ (Kori-Lindner 1992).

Die Pharmakovigilanz dient der Verbesserung der Sicherheit von Patienten und öffentlicher Gesundheit. Dazu leistet sie einen wichtigen Beitrag zur Beurteilung und Bewertung von Nutzen, Schaden, Wirksamkeit und Risiken von Arzneimitteln und zeigt den Bedarf für Abwehr- und Schutzmaßnahmen sowie für die klinische Ausbildung und öffentliche Aufklärung im Sinne einer rationalen und sicheren Anwendung von Arzneimitteln.

Pharmakovigilanz – eine ärztliche Aufgabe

Professor Dr. med. Heiner K. Berthold, Berlin, stellte aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) die Pharmakovigilanz und Risikokommunikation als ärztliche Aufgabe dar. Nach § 6 der Musterberufsordnung der deutschen Ärztinnen und Ärzte sind diese „verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen“ (Fachausschuss der Bundesärztekammer).

In der Erice Deklaration von 1997 ist festgehalten, dass „...die Überwachung, Bewertung und Übermittlung von Informationen zur Sicherheit von Arzneimitteln eine Maßnahme der öffentlichen Gesundheit mit profunden Auswirkungen darstellt, die von der Integrität und der kollektiven Verantwortung aller zusammenarbeitenden Parteien – des Verbrauchers, der Heilberufler, der Wissenschaftler, der Universitäten, der Medien, der pharmazeutischen Industrie, der Arzneimittelzulassungsbehörden, der Regierungen und



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

der internationalen Organisationen – abhängen.“ Die Deklaration wurde bei der ‚International Conference on Developing Effective Communications in Pharmacovigilance‘ im September 1997 in der Stadt Erice in Sizilien, Italien, verfasst (im Internet verfügbar unter www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22690). Ihre Inhalte sind immer noch relevant; so wird darin betont, dass Sicherheitsdaten über Arzneimittel der öffentlichen Gesundheit dienen müssen.

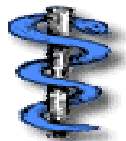
‚Under-Reporting‘ in Deutschland weit verbreitet

Allerdings, so bedauerte Berthold, besteht bei dem deutschen Spontanreportsystem ein hoher Grad an ‚Under-Reporting‘. In der Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz der ‚International Society of Drug Bulletins‘ (ISDB) von Januar 2005 wurden zahlreichen Gründe für das ‚Under-Reporting‘ durch Ärzte benannt, darunter die folgenden:

- Sie denken nicht daran, weil das Melden von UAWs in ihrer Ausbildung nicht berücksichtigt worden ist.
- Sie denken, dass die beobachteten UAWs bereits bekannt sind, insbesondere wenn das 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 Arzneimittels mit einer vermeintlichen UAW 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 Arten von UAWs berichtet werden sollen bzw. müssen.
- 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.
- Sie wünschen einen finanziellen Ausgleich für Zeit und Aufwand für die Berichterstattung.
- Sie erhalten von Behörden oder Pharmakovigilanz-Einrichtungen kein motivierendes Feedback.
- Sie haben keine Meldebögen zur Hand.

Elektronische und mediale Unterstützung

Um diese Missstände zu beheben erscheint die elektronische Unterstützung zur Erleichterung und Verbesserung der Pharmakovigilanz nützlich und notwendig. Sie ließe sich relativ einfach durch die Kopplung von Praxis-Software und elektronischer UAW-Meldung organisieren. Dies umso einfacher, als dass die Ärzte in Deutschland künftig für die Verordnung von Arzneimitteln nur noch Software einsetzen dürfen, die von der



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) zugelassen ist (Gesetz zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung, AVWG). Der heute mit geringen Kosten leicht zu realisierende Drei-Punkte-Vorschlag der AkdÄ hierzu lautet:

- Implementierung eines elektronischen Meldemoduls in die neue Praxissoftware,
- Entwicklung eines Internet-basierten Online-Melde-Tools,
- Entwicklung von computergestützten Systemen zur Unterstützung der Sicherheitsprüfung einer Verordnung, wie sie bei Apothekern bereits verfügbar ist.

Berthold stellte deutlich heraus, dass die Ärzte über die therapeutische Kompetenz verfügen und deshalb auch für die Bewertung von UAWs und UEs prädestiniert sind. Sie sind an den Therapieentscheidungen im Einzelfall maßgeblich beteiligt und zur Risikokommunikation gegenüber dem Patienten verpflichtet. Damit stehen Ärzte im Zentrum der Pharmakovigilanz, benötigen deshalb aber auch jegliche Unterstützung. Eine um sie an der Pharmakovigilanz partnerschaftlich zu beteiligen, ist denn auch die qualifizierte Rückmeldung an meldende Ärzte ist deshalb erforderlich.

An die Herausgeber wissenschaftlicher Zeitschriften appellierte Berthold, Begutachtungen von Manuskripten über klinische Arzneimittelstudien nur noch vorzunehmen, wenn adäquate Angaben über unerwünschte Arzneimittelwirkungen vorhanden sind. Eine wissenschaftlich angemessene Nutzen-Schaden-Bewertung sollten die Autoren eingefügt haben. Ebenso wünscht Berthold die obligatorische Einbeziehung von Pharmakovigilanz-Spezialisten in den Peer-Review-Prozess. Weiterhin soll in den Zeitschriften ein angemessenen Platz für Informationen zu Nebenwirkungen einräumt werden.

Berthold fasste zusammen, dass das Bewusstsein und die Kompetenz für Pharmakovigilanz in der Ärzteschaft zu stärken ist, die Meldewege elektronisch unterstützt zu vereinfachen sind und eine Arzneimitteltherapie-Sicherheitsprüfung zu entwickeln ist. Er ist für eine fachliche Diversifizierung aber organisatorische Bündelung der Kräfte und tritt für die Verbesserung der Publikation von UAWs in wissenschaftlichen Zeitschriften ein.

„Risk Management Plan“ als Pharmakovigilanz-Instrument

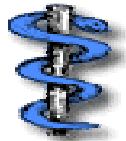
Nach den Vorstellungen von Dr. Ulrich Hagemann, Leiter der Abteilung Pharmakovigilanz des ‚Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte‘ (BfArM), Bonn, muss Pharmakovigilanz geplant werden und genau dazu ist der ‚Risk Management Plan‘ (RMP) als neues Instrument. Hagemann erinnerte daran, dass die Bedingungen in klinischen Prüfungen artifizuell sind; insofern sind die Kenntnisse aus klinischen Studien über das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels sowie über dessen Wirksamkeit und Nutzen unvollständig. Deshalb ist der Beginn der Vermarktung eines neuen Arzneimittels stets eine besonders kritische Phase und eine Herausforderung an die Pharmakovigilanz.

Neue Herausforderungen an die Pharmakovigilanz erwachsen auch durch die Biotechnologie und ihren Produkten, aus veränderten Bedingungen der Gesundheitsversorgung, aus Beschränkung der Ressourcen, aus dem Wandel der Rechte und Interessen von Patienten und der Öffentlichkeit im internationalen und globalen Kontext.

Dabei gilt bei begründeter Annahme von Gefahren, die schutzwürdige Rechte tangieren, stets das Vorsichts- bzw. Vorsorgesorgeprinzip – ‚precautionary principle‘. Das macht eine wissenschaftliche Bewertung erforderlich, zu der auch der Grad der Unsicherheit beschrieben werden muss. Genau dies hat der RMP im Bereich der Anwendung von Arzneimitteln zu leisten, der weit über Routine-Aktivitäten in der Pharmakovigilanz hinausgeht.

Ärztlicher Behandlungsfehler häufigster Fehlertyp

Professor Dr. med. Petra A. Thürmann, Wuppertal, machte zu Beginn ihrer Ausführungen zum Thema Patientensicherheit und Pharmakovigilanz nochmals darauf aufmerksam,



KOLI

**Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

dass nach Angaben des ‚Institute of Medicine of the National Academy of Science‘ in den USA jährlich zwischen 44.000 und 98.000 Menschen an Behandlungsfehlern von Ärzten sterben. Vergleichbare Zahlen wurden auch für Australien, England und Dänemark erhoben. Ein besonders weit verbreiteter Fehlertyp beruht auf der Fehlanwendung von Arzneimitteln. In der ‚Harvard Medical Practice Study‘ wurde festgestellt, dass 45 Prozent der medikamentös bedingten Nebenwirkungen vermeidbar gewesen wären. Ein so genannter ‚Medication error‘ ist dabei „jedweder Fehler im Kontext der Arzneimittelverordnung, Dispensierung oder Anwendung, der eine Konsequenz für den Patienten hat oder auch nicht“ während ein ‚Adverse Drug Event‘ (ADE) als „Schaden, der im Zusammenhang mit einem Medikament steht“ definiert ist.

Thürmann wies auf die Fehlerquellen in Altenheimen hin und zitierte dazu eigene Untersuchungen, nach denen es bei 59 Prozent der Verordnungen zu Fehlern kommt; 48 Prozent dieser Fehler sind falsche Dosierung, 38 Prozent falsche Substanz und 12 Prozent Interaktionen. Bei der Überwachung der Therapie wurde zu 73 Prozent ein inadäquates Monitoring festgestellt wobei in 66 Prozent der Fälle keine adäquate Reaktion auf (Labor)Veränderungen folgte. Fazit ihrer Untersuchungen war, dass eine der Hauptquellen für ADEs die ärztliche Verordnung selbst ist.

Elektronische Verordnungshilfen können dazu beitragen, Fehler zu vermeiden und Kosten zu senken. Allerdings gibt es dazu noch keine optimale Software und kein optimal integriertes Krankenhausinformationssystem (KIS). Ein Ansatz zur Verbesserung der Situation wäre der Einsatz klinischer Pharmazeuten.