



KoLi

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

Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkung Risiko-Analyse und Kausalitätsbeurteilung

Dr. med. Claus Kori-Lindner, KoLi – Med.-Wiss.-Service, München
(veröffentlicht in DGPharMed News Jg. 11, Nr. 4, Seite 193 - 194)

Risiko versus Gefahr

Ein Risiko ist die bewusste und unter Umständen genau kalkuliert einzugehende Gefahr. Ein Risiko kann durch eine individuelle (Arzt) oder öffentliche Entscheidung (AMG „positives Nutzen-Risiko-Verhältnis“) vermieden oder eingegangen werden.

Gefahr ist die Möglichkeit eines Schadens, während die Quantifizierung der Gefahr bereits als Risiko anzusehen ist.

Ein Risiko ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintreten wird.

Ein Risikoverdacht ist dagegen noch kein Risiko, sondern primär eine Meinung zu einer Gefahr mit noch nicht quantifizierbarem Sicherheits- bzw. Unsicherheitsgrad. Trotzdem besteht bei einem Risikoverdacht bereits Handlungsbedarf – es ist eine Risiko-Analyse durchzuführen und der Risikoverdacht ist auszuräumen.

Risiko-Analyse

Eine Risiko-Analyse umfasst die Risiko-Identifikation, Risiko-Erkennung, Risiko-Bewertung und Risiko-Begrenzung.

Die Risiko-Identifikation umfasst den möglichen Schaden, die Gefahrenquelle und die möglichen Schadensursache(n).

Die Risiko-Erkennung basiert auf der Begründung eines Verdachts und der Identifikation des Risikos, gegebenenfalls mit dem Verdacht auf einen Kausalzusammenhang.

Der begründete Verdacht ist die Vermutung eines Arztes und weist auf ein potenzielles Ereignis hin. Wenn eine Vermutung spontan gemeldet wird, liegt bereits ein mögliches Risiko vor, das einen akuten Handlungsbedarf erfordert. Dieser Handlungsbedarf liegt bereits bei einem bloßen Verdacht vor und nicht erst nach der Begründbarkeit dieses Verdachtes mit seiner Risiko-Identifikation.

Die Risiko-Bewertung besteht aus der gesicherten Kausalität, der Eintrittswahrscheinlichkeit, der Inzidenz und aus Co-Faktoren.

Die Risiko-Begrenzung bezieht die Nutzen-Risiko-Bewertung, Maßnahmen zur Risikominimierung und Maßnahmen zur Risikoverhinderung ein.

Der Risiko-Ausschluss bzw. die Risiko-Minimierung erfordern eine umfassende Risiko-Analyse mit Berücksichtigung von Häufigkeit und Schweregrad einer möglichen Nebenwirkung und die Kenntnis aller Konsequenzen und Optionen.

Die Ergebnisse der Risikoanalyse sind eine Orientierung für das erforderliche Maß der Risikominimierung und bestimmen Art und Umfang der notwendigen Sicherheitsmaßnahmen.

Verdacht einer Nebenwirkung

Ein Verdachtsfall einer Nebenwirkung ist eine schädliche, unbeabsichtigte Reaktion, für die ein kausaler Zusammenhang zwischen der Reaktion und einem oder mehreren angewendeten Arzneimitteln von einem Angehörigen eines Gesundheitsberufes vermutet wird.

Ein Verdachtsfall liegt auch vor bei Anhaltspunkten, Hinweisen oder Argumenten, die eine Beteiligung des/der Arzneimittel für das Auftreten der Nebenwirkung plausibel erscheinen lassen oder zumindest eine Beteiligung der/des angewendeten Arzneimittel/s an der Reaktion angenommen wird.

Schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen, die evident andere – innere oder äußere – Ursachen als die Gabe eines bestimmten Medikamentes haben, erfüllen nicht die Definition einer Nebenwirkung des Arzneimittels. Dazu gehören z.B. Symptome, die eindeutig Ausdruck der Grund- oder Begleiterkrankung des Patienten einschließlich deren Fortschreitens sind. Diese Reaktionen unterliegen nicht der Meldepflicht.

Eine Meldepflicht besteht aber immer, sobald von einem Angehörigen eines Gesundheitsberufs der Verdacht einer Nebenwirkung geäußert wird.

Kausalitätsbeurteilung (nach WHO)

Die WHO-Klassifikationen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) ist in Kategorien eingeteilt (WHO-Uppsala Monitoring Centre – Definitions 2006 – www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22682)

- Die Kausalität ist **gesichert**, wenn die Latenzzeit plausibel ist und ein positiver Dechallenge besteht. Die UAW ist pharmakologisch / phänomenologisch plausibel und Alternativursachen sind ausgeschlossen.
- Die Kausalität ist **wahrscheinlich**, wenn die Latenzzeit plausibel ist und ein positiver Dechallenge besteht und Alternativursachen unwahrscheinlich sind.
- Die Kausalität ist **möglich**, wenn die Latenzzeit plausibel ist und Alternativursachen möglich sind.
- Die Kausalität ist **unwahrscheinlich**, wenn die Latenzzeit zweifelhaft ist und Alternativursachen plausibel sind.
- Die Kausalität ist **ausgeschlossen**, wenn die Latenzzeit nicht plausibel ist und Alternativursache(n) bestätigt sind.
- Die Kausalität einer UAW ist **unbeurteilt**, wenn weitere Daten bzw. klinische Informationen erforderlich sind und die Datenerhebung noch läuft.
- Die Kausalität ist **nicht beurteilbar**, wenn die Datenlage unzureichend oder widersprüchlich und die Datenerhebung abgeschlossen ist.

Kausalitätsausschluss

Nach der 5. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch nach §63b Abs. 1 bis 8 des Arzneimittelgesetzes (AMG) des

„Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte“ (BfArM), Abschnitt 2.8 (Verdachtsfall), liegt der Verdachtsfall einer Nebenwirkung vor, wenn ein Angehöriger eines Gesundheitsberufs vermutet hat, dass die bei einem Patienten beobachtete schädliche und unbeabsichtigte Begleiterscheinung durch die Gabe des Arzneimittels verursacht wurde und sie daher als Nebenwirkung des Arzneimittels einstuft.

Ein Kausalitätsausschluss ist dabei jedoch schwierig. Nach der 5. Bekanntmachung des BfArM – 2.8 „Verdachtsfall“ – besteht kein Arzneimittelrisiko, wenn

1. nach sorgfältigen, angemessenen Recherchen die Minimalinformationen zur Bewertung nicht vorliegen und auch nicht beschafft werden können,
2. das genannte Präparat nachweislich nicht verabreicht / nicht eingenommen wurde (z.B. Parallelimport, Generikum eines anderen Herstellers),
3. die Symptome nachweislich vor Verabreichung des Präparates in gleicher Stärke und Intensität auftraten oder Teil der Grund- / Begleiterkrankung sind,
4. der Berichtende mitteilt, dass die gemeldete Beobachtung in keinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel steht und wissenschaftlich schlüssig auf eine andere Ursache zurückgeführt werden kann.

Davon abzugrenzen sind Berichte, bei denen der Berichtende erst im Verlauf der weiteren Abklärung seine Meinung in Bezug auf den genannten Kriterien anzeigepflichtig.

Die 5. Bekanntmachung ist im Internet unter www.bfarm.de über die Menüpunkte „Pharmakovigilanz“ und „Bekanntmachungen“ verfügbar, sowie auf dieser Website.

Nullification of Individual Cases in Guidelines on Pharmacovigilance

In EudraLex Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (2008 – http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008.pdf) Part I Nr. 4 (Requirements for Expedited Reporting of Individual Case Safety Reports) und insbesondere in Part III Nr. 6 „Nullification of Individual Cases“ ist das Vorgehen detailliert beschrieben.

Besonders hilfreich im Part III Nr. 6 ist Tabelle III. 6. A (Seite 168):

„Examples of different scenarios for which case nullifications should and should not be carried out“. In dieser Tabelle werden zahlreiche Szenarios aufgeführt die erläutern was, wann, wie zu tun oder nicht zu tun ist.

Literatur zum Thema

EudraLex Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (2008 – http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008.pdf)

BfArM / PEI, 5. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch nach §63b Abs. 1 bis 8 AMG (2007 – www.bfarm.de über die Menüpunkte „Pharmakovigilanz“ und „Bekanntmachungen“)

J. Fritze, F. Mehrhoff (Hrsg.): „Die ärztliche Begutachtung: Rechtsfragen, Funktionsprüfungen, Beurteilungen“.

Steinkopff Verlag 2008, 7. Auflage, ISBN-13: 978-3-7985-1563-5.

M. Mayer: „Strafrechtliche Produktverantwortung bei Arzneimittelschäden: Ein Beitrag zur Abgrenzung der Verantwortungsbereiche im Arzneiwesen aus strafrechtlicher Sicht“.
Springer-Verlag 2008, ISBN 978-3-540-75834-1.

N. Jenke: „Haftung für fehlerhafte Arzneimittel und Medizinprodukte: Eine vergleichende Untersuchung des Deutschen und US-amerikanischen Rechts“.
Springer Verlag 2004, ISBN 3-540-20088-6.

E. Deutsch, A. Spickhoff: „Medizinrecht – Arztrecht, Arzneimittelrecht, Medizinprodukterecht und Transfusionsrecht“.
Springer-Verlag 2008, 6. Auflage (ISBN 978-3-540-72467