

## **Erfassung, Dokumentation, Weiterleitung und Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW - Nebenwirkungen)**

Dr. med. C. Kori-Lindner, München

Nach der Berufsordnung für die deutschen Ärzte (Fassung der Beschlüsse des 98. Deutschen Ärztetages: Dtsch. Ärztebl. 93, Heft 7, 16. Feb. 1996, C-295 - 301), ist nach § 30 Abs. 7 „Der Arzt verpflichtet, ihm aus seiner Verordnungstätigkeit bekannt werdende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen“.

*„Die Zurückziehung eines Produktes vom Markt ist nicht immer als ein Erfolg der Arzneimittelsicherheit zu sehen; sie kann vielmehr auch eine Verarmung des Arzneimittelschatzes durch falsches Marketing bedeuten“ (Lewandowski, 1987).*

*„Nicht das Produkt ist sicher, sondern der Umgang mit ihm! Es gibt Fälle, in denen ein Präparat deshalb vom Markt genommen werden mußte, weil das Verschreibungsverhalten nicht zu ändern war“ (Fülgraff, 1987).*

### **Begriffsdefinitionen zum Arzneimittelrisiko und zur Risikobewertung.**

Die „**Risiko-Analyse**“ umfaßt die Risikoerkennung, Risikobewertung und Risikobegrenzung. Der Begriff **Analyse** wendet sich an den Verstand, er schafft das Wissen zur *Risikoidentifikation*. Der Begriff **Risiko** wendet sich an die Vernunft, sie setzt die Normen zur *Bewertung und für zu treffende Konsequenzen*.

*Risiko - Identifikation* umfaßt die Beschreibung der Gefahrenquelle und der Schadensursachen, wobei „Gefahr“ die Möglichkeit eines Schadens und „Risiko“ die Quantifizierung der Gefahr als potentielles Ereignis darstellt.

*Risiko - Bewertung* umfaßt Kausalität (Kausalgesetz), Eintrittswahrscheinlichkeit, Inzidenz, Co-Faktoren, Vertretbarkeit des Schadens im Verhältnis zum generellen Nutzen des Arzneimittels und bzgl. seiner Verkehrsfähigkeit und Verwendungsfähigkeit.

*Risiko- Minimierung* und der *Risikoausschluß* umfassen den Schweregrad einer möglichen Nebenwirkung, die Aktionsnotwendigkeit bei bloßem Verdacht (nicht erst bei Begründbarkeit eines Verdachtes) und die Kenntnis der Optionen und Konsequenzen.

Hierbei geht es bei erforderlicher Sorgfalt primär um das Produkt selbst und die Produktinformation, bei der Produktentwicklung um Entwicklungsfehler, bei der

Herstellung um Produktionsfehler und der Produkthanwendung um Informations- und Beobachtungsfehler.

**Allgemeine Verpflichtungen** für alle, die mit Arzneimitteln zu tun haben.

Der **Pharmazeutische Unternehmer** hat nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes, der Pharmazeutischen Betriebsverordnung und amtlichen Bekanntmachungen sein Arzneimittelangebot, insbesondere auch die Arzneimittelinformationen jeweils dem aktuellen Stand des Wissens und der Technik anzugleichen.

Die **Ärzte** haben ihre Arzneimittelverordnungen innerhalb der angegebenen Anwendungsbereiche durchzuführen, andernfalls erfolgen diese in eigener Verantwortung des Arztes und erfordern eine besonders sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung und Aufklärung des Patienten.

Die **Patienten** haben beim Umgang mit Arzneimitteln zu beachten, daß es unter Umständen zu gravierenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen kommen kann, wenn Hinweise, die bei der ärztlichen Beratung gegeben werden und in der Gebrauchsinformation der Arzneimittel enthalten sind, nicht befolgt werden.

**Anwendungsfehler** sind häufiger als unvermeidliche Nebenwirkungen.

Sie resultieren aus einer *selektiven Wahrnehmung*, wegen der unterschiedlichen Bewertung der schädlichen Arzneimittelwirkungen durch Ärzte, Patienten, Gesunde und Medien, die teils halbinformiert und unkontrolliert über angebliche Nebenwirkungen, Risiken oder Gefahren berichten.

*häufiger Übermedikation*, vor allem Mißbrauch von Arzneimitteln gegen Alltagsbeschwerden auch in der Selbstmedikation.

*vielfacher Anwendungsfehlermöglichkeiten*. Zwei Drittel der unerwünschten Nebenwirkungen sind wahrscheinliche Anwendungsfehler durch falsche Verordnungen, unzureichende Information, Unkenntnis über die Anwendung, Gegenanzeigen, Wechselwirkungen und Noncompliance der Patienten, aber auch Fehlgebrauch, Mißbrauch und Abusus.

**Jedes wirksame Arzneimittel kann grundsätzlich auch unerwünschte Wirkungen haben.**

## Fragen zur Risikominimierung und Erfassung von Nebenwirkungen

- \* Stimmt **Diagnose** mit **Verordnung** überein ?
- \* Besteht eine strenge **Indikation** für die Therapiemaßnahme?  
(ist das Medikament *zweckmäßig*?)
- \* Welche **nichtmedikamentöse** Behandlungsalternative bietet sich an  
(ist das Medikament *notwendig*?)
- \* Welche Behandlungs-**Priorität** besteht bei Multimorbidität?  
(Welches Arzneimittel kann **abgesetzt** werden?)
- \* Welches Therapieschema **reduziert Einnahmefehler** ?  
(weniger Medikamente, niedrige Einnahmezeit, niedrige Dosis?)
- \* Erfolgt die **Therapieanleitung** des Patienten / Betreuers  
angemessen und gründlich, patienten- und krankheitsbezogen?
- \* Wann wurde in der **Langzeitbehandlung** der Therapieplan auf aktuelle  
**Gültigkeit** und **Dosisanpassung** überprüft?
- \* **Welche Arzneimittel** nimmt der Patient insgesamt ein?  
(durch mitbehandelnde Kollegen, aufgrund der Klinikempfehlung, wegen -  
Multimorbidität, in der **Selbstmedikation** (auch Ovulationshemmer)).
- \* Wurden die in der **Fachinformation** empfohlenen Maßnahmen/Parameter zur  
**Therapieüberwachung** und **Interaktionsverhütung** berücksichtigt?
- \* Bestehen **Interaktionen** mit Nahrungs- / Genußmitteln (auch Nahrungsalergie)?
- \* Welche Nebenwirkungen sind aufgrund der **Krankheit** selbst zu erwarten?
- \* Ist die „Nebenwirkung“ eine „Nichtwirksamkeit“ des Arzneimittels?

### **Hauptgründe** warum **Ärzte nicht** oder selten über Nebenwirkungen **berichten**:

1. Geringes Verdachtsniveau,  
Falsches Vertrauen, nur sichere Arzneimittel seien zugelassen;  
„Man sieht, was man erwartet!“
2. Ununterscheidbarkeit  
von Nebenwirkungen zu Spontanereignissen im Krankheitsverlauf
3. Unsicherheit und Unkenntnis  
über einen Kausalzusammenhang (zu wenig Daten, zu wenig Informationen)
4. Nicht-Vertraut-Sein  
mit fremdverordneten Arzneimitteln (Klinik, Kollege, Selbstmedikation)
5. Loyalität  
gegenüber dem Kollegen, Arzneimittelhersteller
6. Schuldgefühl  
gegenüber dem Patienten  
wegen selbstverursachten Fehlers
7. Furcht  
vor Eingeständnis eigener Fehler und Schadenersatzforderungen  
(wegen falscher Diagnose/Wirkstoff/Dosierung)
8. Mangelnder Mut  
reine Vermutungen zu berichten, mit denen man sich lächerlich machen könnte
9. Vermeidung von Rückfragen  
seitens der Behörden, Kommissionen, Hersteller,
10. Kommunikationsprobleme  
zwischen Arzt und Patient (oder Betreuer)
11. Unkenntnis des Berichtens  
wie melden ? was melden? wem melden? wohin melden?
12. Phlegma  
Fehlendes Interesse, „keine Zeit“ zum Ausfüllen der Berichtsbögen,  
Nichtauffinden der UAW-Berichtsbögen, zu großer Aufwand Informationen  
zusammenzutragen
13. Ungenügende Rückmeldung  
seitens der Behörde, Arzneimittelkommissionen, Hersteller  
(Arzt sieht seine Leistung nicht gewürdigt)
14. Keine Bezahlung  
für erbrachte Leistung, aufgewendete Zeit.
15. Verzögerung des Berichts,  
Ehrgeiz um „später“ selbst zu publizieren, um weitere Kasuistiken zu sammeln.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist insbesondere der „**Arzneimittel-Gebrauch**“ zu beachten:

- *empfohlenen bestimmungsgemäßen Gebrauch* nach BfArM-Zulassung, Herstellerangaben, Packungsbeilage, Fachinformation,
- von 1. abweichenden *wissenschaftlich, anerkannten Gebrauch*,
- von 1. und 2. abweichenden,
  - im *größeren Umfang* praktizierte *Fehlgebrauch (der Ärzte)*,
- naheliegenden, *vorauszuhenden Fehlgebrauch* und
- nicht vorhersehbaren *Mißbrauch* oder *Abusus (der Patienten)*

Bei dem „**Verdacht** auf eine **Nebenwirkung**“ sollen bewertet werden:

- besteht eine *zeitliche Assoziation* zwischen Ereignis und Arzneimittelgabe (cave: Früh- und/oder Spätschäden!)?,
- ist bei der *Ursachenermittlung* das Arzneimittel auszuschließen?
- Wie ist der Ausgang eines *Auslaßversuches* oder einer *Reexposition*?

Wichtig ist, daß „andere Ursachen“ für das Auftreten der Nebenwirkung ausgeschlossen werden können und die *Häufigkeit* bestimmter unerwünschter Arzneimittelwirkungen und die *Veränderung statistischer Häufigkeiten* festgehalten werden..

Als „**Wahrscheinlichkeitsgrade**“ für eine Nebenwirkung werden bewertet

1. „**Sicher**“ für das Ereignis:

Art und Zeitverlauf typisch und wahrscheinlich und / oder durch Reexposition / Auslaßversuch wiederholbar ( =99,9%, d. h. „mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit“).

2. „**Wahrscheinlich**“ für das Ereignis:

Art und Zeitverlauf sind typisch und wahrscheinlich ( > 50 %).

3. „**Möglich**“ für das Ereignis:

Art und Zeitverlauf sind ungewöhnlich, andere Ursachen sind denkbar ( < 50 %).

4. „**Unerwartet**“ für das Ereignis:

Nebenwirkung bisher vom Arzneimittel / Wirkstoff nicht bekannt, nicht berichtet oder andere Ursachen sind ausschließbar ( < 1%).

## Kriterien für Maßnahmen

Entscheidend ist, ob die Nebenwirkung schwerwiegend oder nicht schwerwiegend ist. Hilfsweise zur Bewertung ist, ob die Nebenwirkung bekannt, erwartet oder unerwartet ist. Weiterhin ob ein Arzneimittelrisiko vorliegt, ob der wissenschaftliche Erkenntnisstand verändert oder unverändert, die Nutzen-Risiko-Beurteilung verändert oder unverändert ist. Bestehen Auswirkungen (welche?), auf das Produkt selbst oder die Produktinformation? Dann erst beginnt die Abwägung der Optionen und zu treffenden Konsequenzen.

Die Bewertung ob eine Nebenwirkung vorliegt muß nach *sorgfältigen* aber *angemessenen* Recherchen erfolgen. Zuerst müssen die Minimalinformationen bzw. die **Minimalanforderungen** zur Beurteilung sichergestellt sein (ein identifizierbarer *Patient* d. h. min. zwei Angaben aus: Initialen, Geburtsdatum bzw. Alter, Geschlecht, ein verdächtiges *Arzneimittel* -hilfsweise auch wirksamer Bestandteil, die beobachtete *Nebenwirkung* und die identifizierbare *Datenquelle* z. B. Arzt, Heilberufler, Literatur). Keine Nebenwirkung (i. S. des Arzneimittelgesetzes) liegt vor, wenn die Minimalinformationen nicht vollständig sind und auch definitiv nicht beschafft werden können, oder wenn das genannte Präparat nachweislich nicht verabreicht oder nicht eingenommen wurde, oder die Symptome nachweislich bereits vor Verabreichung des Präparates auftraten (mit gleicher Intensität oder stärker) oder Teil der Grund-/ Begleiterkrankung sind. Auch wenn der Berichtende oder Beobachtende später nach sorgfältiger Prüfung mitteilt, daß die gemeldete Beobachtung doch in keinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel steht und / oder wissenschaftlich schlüssig auf eine andere Ursache zurückgeführt werden kann.

Beispiele für „**Schwerwiegende Nebenwirkungen**“ (d.h. gesundheitsschädigende / -gefährdende, lebensbedrohende) sind: *Medizinisch-pharmakologische* Nebenwirkungen wie z. B. letaler Ausgang, lebensbedrohend (aus der Sicht des Arztes bestand für den Patienten zum Zeitpunkt des Vorfalls unmittelbare Gefahr zu sterben oder den Tod zur Folge zu haben), bleibende oder schwerwiegende Schäden (bleibende Arbeitsunfähigkeit, Behinderung), Einweisung in ein Krankenhaus, eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes, eine maligne Erkrankung (Krebs), angeborene Mißbildungen. *Pharmazeutische Beanstandungen* liegen vor bei

Verwechslungen, Untermischungen (Wirk-, Hilfs-, Fremdstoffe, Packmittel), Verunreinigungen (Keime, Stoffe, Fremdkörper), Abweichungen / Veränderungen (Wirkstoffe fehlen, zersetzen sich), Fehler der Umhüllung (Druckfehler, Textabweichungen).

Eine „**andere Nebenwirkung**“, d. h. eine **nicht schwerwiegende** liegt dann vor, wenn die Gesundheit nur vorübergehend beeinträchtigt wird ohne daß eine unmittelbare Bedrohung von Leben / Gesundheit bestand oder wenn nur eine ambulante Behandlung erforderlich war / ist. Sie ist auch nicht schwerwiegend, wenn sie nur vorübergehend, wenig die Gesundheit beeinträchtigt ist, oder der Patient spontan wiederhergestellt ist.

Die Fragen zur Bewertung für zu treffende **Maßnahmen** sind: Ist die Nebenwirkung in der Fachinformation / Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) enthalten? Ist sie von der Dosierung abhängig (Höhe, Dauer)? Substanzspezifisch? Selten beobachtet / selten berichtet? Nur als Einzelfall in Literatur beschrieben? Bisher unbekannt / nicht berichtet? Oder Unerwartet / Substanzunspezifisch? Die Einstufung in Schwerwiegende und andere Nebenwirkungen bleibt hier von unberücksichtigt!

Mit der **3. Bekanntmachung des BfArM** (Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte) „Zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmißbrauch“(nach § 29 Abs. 1 Satz 2-8 AMG vom 25. 5. 1996) wurde die bisherige Differenzierung in bekannte Verdachtsfälle (deklariert in Packungsbeilage und Fachinformation) und unbekannte Verdachtsfälle abgelöst durch die **Differenzierung** in: **Schwerwiegende und andere Verdachtsfälle** (wie schwerwiegende Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Abusus etc.), wenn durch sie die **Gesundheit der Patienten unmittelbar gefährdet** werden kann.

Die 3. Bekanntmachung wendet sich überwiegend an die Unternehmen, die Definitionen und Begriffe sind aber für die beobachtenden Ärzte wichtig.

## Definitionen, Begriffe, Inhalte der Bekanntmachung

### Nebenwirkung (unerwünschte Arzneimittelwirkung - UAW)

"**Nebenwirkung** bedeutet eine **Reaktion**, die **schädlich und unbeabsichtigt** ist und bei **Normaldosierungen** beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden kann. **Keine Nebenwirkung** ist die absichtliche **Intoxikation**). Ein genereller **Zweifel an der Wirksamkeit** eines Arzneimittels ist anzuzeigen, ebenso ein **Wirkungsverlust**, wenn er aufgrund einer Wechselwirkung auftritt. Bei Sera, Impfstoffen, Blutzubereitungen, Testallergenen, sowie zulassungspflichtigen Testsera und Testantigenen die fehlende oder unzureichende Wirkung anzeigen, sowie der begründete Verdacht besteht, daß hieraus gesundheitliche Schäden resultieren.

"**Tod**" per se ist *keine Nebenwirkung*, sondern nur eine Krankheitsfolge bzw. der Ausgang eines Krankheitsgeschehens, das eine Nebenwirkung sein kann und immer ermittelt werden sollte. "**Unerklärbarer plötzlicher Tod**" nur dann, falls die Todesursache unbekannt ist und trotz sorgfältiger Recherchen unbekannt bleibt. Ausnahmsweise können auch unerwünschte Begleiterscheinungen, die **bei nicht bestimmungsgemäßen empfohlenen Gebrauch** (Fachinformation, Packungsbeilage) beobachtet werden als Nebenwirkungen anzeigepflichtig sein, wenn dieser Gebrauch wissenschaftlichen anerkannten Therapiekriterien genügt oder sonst bei den Anwendern verbreitet ist sowie dem Antragsteller/Zulassungsinhaber bekannt und von ihm nicht durch entsprechende Hinweise (z.B. in der Fachinformation) ausgeschlossen worden ist, dies gilt auch für den *naheliegenden Fehlgebrauch*.

### Schwerwiegende Nebenwirkung

**Schwerwiegende Nebenwirkung** bedeutet eine Nebenwirkung, die **tödlich** oder **lebensbedrohend** ist, zu **Arbeitsunfähigkeit** oder zu einer **Behinderung** führt oder eine **stationäre Behandlung** oder Verlängerung einer stationären Behandlung **zur Folge hat**".

Die **Schwere** einer Nebenwirkung wird weitgehend bestimmt durch die **Folge des Krankheitsgeschehens**, z. B.: Arbeitsunfähigkeit als bleibende Schädigung der Gesundheit, nicht im Sinne einer Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung für Arbeitgeber oder Krankenkasse.

### **Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung**

**Unerwartete Nebenwirkung** bedeutet eine Nebenwirkung, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation, Packungsbeilage) nicht erwähnt wird."

**Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung** bedeutet eine Nebenwirkung, die **sowohl unerwartet als auch schwerwiegend** ist."

### **Unerwünschtes Ereignis (UE)**

Diese Definition ist nur im Rahmen von klinischen Prüfungen (Studien) von Interesse, da diese den Ethikkommissionen gemeldet werden müssen.

**Unerwünschtes Ereignis (UE)** bedeutet jedwede unerwünschte Begleiterscheinung die auftritt, unabhängig ob ein Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe vermutet wird oder nicht.

### **Wann liegt der Verdachtsfall einer Nebenwirkung vor?**

Der **Verdachtsfall einer Nebenwirkung** liegt vor, wenn die

- (1) beim **Patienten**
- (2) beobachtete (**Meldequelle** z. B. Arzt, Heilberufler, Literatur)
- (3) schädliche und unbeabsichtigte **Reaktion**
- (4) mit der Gabe des **Arzneimittels**
- (5) im zeitlichen **Zusammenhang** steht
- (6) und sie *nicht nach angemessener Recherche als evident und nicht auf andere Weise als durch das Arzneimittel verursacht angesehen werden muß.*

Wird ein **Zusammenhang** zwischen der schädlichen und unbeabsichtigten Begleiterscheinung und der Gabe eines Arzneimittels **vermutet** und diese Vermutung und spontan vom Arzt oder Heilberufler zum Ausdruck gebracht, wird in der Regel ohne weiteres von einem Verdachtsfall einer Nebenwirkung ausgegangen (anzeigepflichtig). Bei dem erforderlichen zeitlichen Zusammenhang muß jedoch beachtet werden, daß nicht nur eine akute Reaktion bzw. ein unmittelbarer, sondern auch ein Spätschaden (z.B. Leberschaden) auftreten kann.

**Ausgeschlossen** von der Anzeigepflicht sind alle unbeabsichtigten Reaktionen, die evident (mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit) andere Ursachen als die Gabe des Arzneimittels haben (z.B. Symptome, die eindeutig Ausdruck einer Grund- oder Begleiterkrankung des Patienten sind. Eine Krankheitsverschlimmerung ist deshalb sorgfältig zu prüfen!). Weiterhin, wenn die Symptome nachweislich in gleicher Intensität (oder stärkerer) bereits vor der Arzneimittelgabe auftraten, oder wenn sich herausgestellt hat, daß das Arzneimittel nachweislich nicht angewendet wurde.

## Wechselwirkung mit anderen Mitteln

**Wechselwirkung mit anderen Mitteln** bedeutet die Beeinflussung der pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneimittels durch gleichzeitige oder in einem zeitlichen Zusammenhang stehende Gabe eines anderen Stoffes. (Diese ist anzeigepflichtig! Es sind Früh- und Spätreaktionen zu bedenken)

## Mißbrauch von Arzneimitteln

**Mißbrauch von Arzneimitteln** bedeutet die vorsätzliche Fehlanwendung eines Arzneimittels. Anzeigepflichtig ist der häufige oder im Einzelfall in erheblichen Umfang beobachtete Verdacht eines Mißbrauches, sofern durch ihn die Gesundheit von Menschen unmittelbar oder mittelbar gefährdet werden kann (Art der Schädigung ist mitzuteilen!).

## „15- Tage-Bericht“

Der „15- Tage-Bericht“ der Unternehmer ist die **Einzelfalldokumentation** einer **schwerwiegenden** Nebenwirkung, Wechselwirkung oder eines beobachteten erheblichen Mißbrauches, der der zuständigen Arzneimittelbehörde innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt beim Unternehmer der Fa. an das BfArM. übersandt sein soll. Er wird erforderlich, wenn die Reaktion als schwerwiegend eingestuft wurde. Die 15-Tage-Frist ist in Kalendertagen von dem Tage ab zu berechnen, ab dem die Minimal Kriterien (vom Arzt /Heilberufler berichtet) beim pharmazeutischen Unternehmer vorliegen.

Der **15-Tage-Bericht** für **schwerwiegende** Reaktionen (in deutsch, englisch wird auch akzeptiert) ist ausschließlich für schwerwiegende Verdachtsfälle von Nebenwirkungen erforderlich. Es ist bei diesen für die beobachtenden Ärzte notwendig alle relevanten Aspekte zu erfassen, zu dokumentieren und unverzüglich mitzuteilen.

**Nebenwirkungen nach der Zulassung**, d.h. Arzneimittel die sich im Verkehr (Handel) befinden. Grundsätzlich sind die Meldungen in deutscher Sprache zu verfassen. Verdachtsfälle aus anderen Ländern werden auch in englisch akzeptiert. Für der 15-Tage-Bericht gilt das Formular „Bericht über Nebenwirkungen“ wie es turnusmäßig im Dtsch. Ärzteblatt veröffentlicht wird.

Für die Primärmeldung des Arztes ist es notwendig, die **Minimalinformationen (-kriterien)** einer Einzelfalldokumentation vollständig zu erfassen, zu dokumentieren und mitzuteilen, ansonsten erfolgen Nachfragen die man sich ersparen kann.

### Minimalinformation zu einer Einzelfallmeldung

**Minimalkriterien** einer **Einzelfalldokumentation**:

- (1) ein identifizierbarer **Patient**: d. h. **min. zwei Angaben** aus:  
Initialen, Geburtsdatum bzw. Alter, Geschlecht
- (2) ein verdächtiges **Arzneimittel** (hilfsweise auch wirksamer Bestandteil)
- (3) eine beobachtete **Nebenwirkung** (Definitionen s. o.)
- (4) eine identifizierbare **Datenquelle** (z. B. Arzt, Heilberufler, Literatur)

Sind z.B. die Angaben für das Unternehmen nicht näher identifizierbar (Bemerkungen z. B. an einen Pharmaberater wie „bei mehreren Patienten“, oder „bei x% der Patienten“) müssen *sorgfältige Nachprüfungen* vorgenommen werden.

Bei schwerwiegenden als auch unerwarteten Verdachtsfällen von Nebenwirkungen sind diese Informationen mit entsprechenden Anmerkungen anzuzeigen. Ist das Arzneimittel nicht identifizierbar, ist auch hilfsweise die Angabe der wirksamen Bestandteile (auch Hilfsstoffe) ausreichend. Die Chargenbezeichnung sollte, wo möglich mitgeteilt werden.

**Jeder Einzelfallbericht** (d. h. **schwerwiegende** Reaktion!) ist von Unternehmen mit einer *wissenschaftlichen Bewertung* (s. u.) dem BfArM anzuzeigen, welche *zumindest* bewerten sollte, ob und in welcher Form die beobachtete Nebenwirkung in der Fachinformation oder Packungsbeilage des verdächtigten Arzneimittels enthalten ist.

Für die Bewertung der Nebenwirkung sind weitere Angaben erforderlich, die von den Unternehmen in Tabellen (CIOMS-Tabellen) zusammengefaßt werden müssen.

### **CIOMS - Tabellen**

1. Eindeutig Datenquelle (z. B.: Patient, Arzt, Literatur, Behörde),
2. Alter des Patienten,
3. Geschlecht des Patienten,
4. Wirkstoff-Tagesdosis (z. B.: mg/Tag, Anzahl der Tabletten/Tag),
5. Behandlungsdauer (Monate/Tage/Stunden),
6. beobachtete Reaktion (mit einer Klassifizierung in
  - a) wahrscheinlich
  - b) möglich und
  - c) unwahrscheinlich. ,
7. Ausgang der Nebenwirkung
8. Weitere Bemerkungen soweit sie relevant sein könnten

### **Nebenwirkungen aus klinischen Studien**

**Schwerwiegende** Nebenwirkungen, die aus Beobachtungsstudien oder klinischen experimentellen Studien **nach** der Zulassung bekannt werden, gelten ebenfalls als „15-Tage-Bericht“ und sind so zu handhaben. Bei klinischen Prüfungen, die vorerst „blind“

durchgeführt werden, muß bei schwerwiegenden nie die Entblindung im Einzelfall einer Anzeige nicht die Meldung an das Unternehmen vorausgegangen sein. Unerwünschte Ereignisse, die vom Prüfarzt nicht verdächtigt werden, im Zusammenhang mit der Prüfmedikation zu stehen, sollen aber angezeigt werden, wenn der pharmazeutische Unternehmer einen Zusammenhang vermutet.

### **Wissenschaftliche Bewertung einer Nebenwirkung:**

Der pharmazeutische Unternehmer kommt seiner Anzeigepflicht nach § 29 Abs. 1 Satz 8 AMG nur dann vollständig nach, wenn dem BfArM zusätzlich zur Vorlage des Berichtsbogens alle zur Beurteilung des Verdachtsfalles geeigneten, dokumentierenden Unterlagen und eine wissenschaftliche Bewertung zum frühestmöglichen Zeitpunkt („15-Tage-Bericht“) vorgelegt werden. Hierzu gehört dann auch Name und Adresse des meldenden Arztes..

#### **Allgemein den Kommissionen oder dem BfArM vorzulegende Unterlagen**

Die Einzelfalldokumentation, ggf. mit Belegen z. B. ärztliche Befunde, ärztliche Dokumentation des Krankheits-/Therapieverlaufes, epikritischer Bericht.

Nur *nach Aufforderung* des BfArM sind vorzulegen: firmeneigene Prüfbögen aus Studien, Schriftwechsel über Bemühungen die ärztlichen Unterlagen zu erhalten, Originalien der Initialmeldung.

#### **Bewertung des Einzelfallberichtes**

Sie umfaßt die Beurteilung des **Kausalzusammenhanges** insbesondere, ob erwartet oder unerwartet. Änderung des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes vorliegt, ob Maßnahmen erforderlich sind (bzgl. Zulassungsstatus). Die Minimaldifferenzierung des Arztes in „**A**“(wahrscheinlich), „**B**“(möglich), „**O**“ (unwahrscheinlich) und gegebenenfalls von Seiten des Unternehmers in „unbewertbar“ ist immer erforderlich.

#### **Bewertung von relativen Häufigkeiten**

Es sind Aussagen zu bestimmten Nebenwirkungen aus Spontanberichten auf der Basis einer orientierenden Betrachtung (gleichartige Nebenwirkungen in definiertem Zeitraum (z. B. 6 Monate) notwendig, insbesondere absolute Zahl und relative Häufigkeiten der UAW auch in Relation zu den verkauften Packungen, Diskussion der Ursachen möglicher Veränderungen.

## **Bewertung von Studien und ihren Ergebnissen**

Als Studie in diesem Sinne gelten **alle** systematischen Erhebungen, einschließlich sog. Anwendungsbeobachtungen. Die Bewertung umfaßt die generelle Aussagefähigkeit der Studie / Anwendungsbeobachtungen (biometrische und medizinische Sicht, Auswirkungen auf bisherige Bewertung und Nutzen-Risikoabwägung, insbesondere besteht eine Anzeigepflicht nach oder bestehen Zweifel an der Unbedenklichkeit des Arzneimittels.

## **Vertrauliche Behandlung von Berichten**

Bestimmungen des Datenschutzes werden bei allen Meldungen beachtet insbesondere im Hinblick auf die der Bundesoberbehörde (BfArM) direkt zugehen (Berichtender, insbesondere Anonymität der Patienten).

## **Die Periodischen Berichte der Unternehmer**

Sie dienen dem Zweck der Arzneimittelbehörden weltweit den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Sicherheit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels (Wirkstoffes) darzustellen. Die Fälligkeit der Berichte richtet sich nach dem Zeitpunkt der Zulassung und erfolgt in folgenden Intervallen: 1/4jährlich (6 monatlich) in den ersten 2 Jahren nach der Zulassung, jährlich in den folgenden 3 Jahren, danach in 5-Jahresberichten mit Antrag auf Zulassungsverlängerung.

## **Einzelfallkasuistiken aus der wissenschaftlichen Literatur**

Die Einzelfallkasuistik, die in der *relevanten* wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht worden ist, soll substanzbezogen angezeigt werden, wenn es sich um den Verdachtsfall einer **schwerwiegenden und unerwarteten** Nebenwirkung handelt. Der Bericht soll durch eine Kopie der Veröffentlichung ergänzt werden (falls Veröffentlichung nicht in deutsch oder englisch: Übersetzung beifügen!).

**Nebenwirkungen nach Ende des Inverkehrbringens** (d. h. nicht mehr im Handel befindliche Arzneimittel). Die Einzelfallanzeigepflicht besteht unabhängig davon, ob zum Zeitpunkt des Auftretens oder des Erkennens des Verdachtsfalles das Arzneimittel im Verkehr ist oder nicht.

Tel./ Fax: 089-53 80 194