



# **Pharmakovigilanz**

## **Risikobewertung und Risikokommunikation**

**Univ.- Prof. Dr. rer. nat. habil.**

**Harald G. Schweim**

**Lehrstuhl „Drug Regulatory Affairs“ der RFW-Universität Bonn**

**Präsident des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte a. D.**

**Ehem. Direktor des DIMDI in Köln**

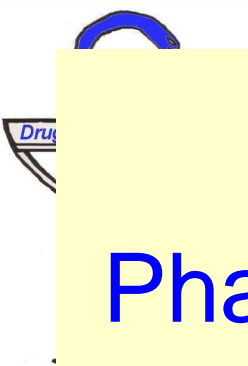
**Unter Verwendung von Folien von Dr. J. Beckmann, Berlin und Dr. A.  
Thiele, Bonn**



# Was ist „Pharmakovigilanz“?

- Ein Fachausdruck, der alles Geschehen rund um die unerwünschten Wirkungen (Neben- und Wechsel-) beinhaltet. Sowohl das Meldeverhalten als auch die Reaktionen von Meldenden (Apothekern, Ärzten, Pharm. Unternehmen) wie auch von Behörden.
- Der Begriff wird auch für die wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Thema NW/WW benutzt.
- Die WHO definiert Pharmakovigilanz heute als „die Wissenschaft und Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen“.<sup>[i]</sup>

•<sup>[i]</sup> WHO Uppsala Monitoring Centre: The importance of pharmacovigilance, safety monitoring of medicinal products. 2002. S. 42.



# Welche Bedeutung hat Pharmakovigilanz für den Apotheker ?

- In der Apotheke fallen Meldungen zu NW/WW und Qualitätsmängeln durch Patienten an. Diese müssen dem System der PhVig zum Patientenschutz aufbereitet und zugeführt (AM-Kommission) werden.
- Im Rahmen der zunehmenden Wertigkeit der Beratung wächst die Verantwortung hierfür,
- insbesondere in der Selbstmedikation.



## Fragen:

- Ist "erstmal zulassen" und dann „genau aufpassen" eine akzeptable Strategie?

- "It is increasingly important with the growing emphasis on making new medicines, tested in small numbers of patients, available at an early stage, and shifts the balance of regulatory control towards post-authorisation risk management,,  
(s. z.B.: HoA Working Group Report:

Establishing a European Risk Management Strategy)



**BAYER Pharmaceutical Products**  
**HEROIN—HYDROCHLORIDE**

is pre-eminently adapted for the manufacture of cough elixirs, cough balsams, cough drops, cough lozenges, and cough medicines of any kind. Price in 1 oz. packages, \$4.85 per ounce; less in larger quantities. The efficient dose being very small (1-48 to 1-24 gr.), it is

**The Cheapest Specific for the Relief of Coughs**

(In bronchitis, phthisis, whooping cough, etc., etc.)

WRITE FOR LITERATURE TO

**FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD COMPANY**

SELLING AGENTS

P. O. Box 2160

40 Stone Street, NEW YORK



# Chronology of Bayer and Heroin

- 1897 Bayer synthesizes diacetylmorphine in its laboratory
- 1898 Bayer launches its trademarked diacetylmorphine: Heroin™
- 1899 Bayer exports a total of a ton of Heroin™ to 23 countries; the drug took off in the US because of a large number of morphine addicts and enthusiasm for patent medicines; the products were advertised to health professionals, with free samples
- 1900 Boston Medical and Surgical Journal writes that it “possesses many advantages over morphine... and no danger of acquiring a habit”
- 1902 Heroin™ sales account for 5% of Bayer’s net profits
- 1913 Bayer ceases producing heroin™.

from *Sunday Times* 13 September 1998



## Deutschland 2002:

- **Aufmerksame Patienten entdeckten, Sandimmun Neoral® / Optoral® (das Mittel verhindert die Abstoßung transplantiertter Organe) in nur schwer erkennbaren Details nicht der gewohnten Aufmachung entsprach und brachten das Arzneimittel in die Apotheke zurück. Die Apotheker leiteten die Ware zur Gutschrift an den Hersteller zurück. Dieser stellte fest, dass es sich um Fälschungen handelte.**
- **Die besonnene Vorgehensweise sicherte, dass Patienten nicht zu Schaden kamen.**



# Arzneimittelfälschungen

## Apotheken prüfen jährlich fast acht Millionen Arzneimittel

13.10.2005, ABDA (gekürzt)

Berlin - Jeden Tag prüft jede deutsche Apotheke mindestens ein Arzneimittel - das summiert sich auf fast acht Millionen Stichproben pro Jahr. Verdachtsfälle melden die Apotheken der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker (AMK). Die entdeckten Fehler betreffen vor allem die Verpackung, die Herstellungsqualität von Arzneimitteln und Funktionsstörungen. Neben diesen Stichproben melden die Apotheker der AMK bisher unbekannte oder schwerwiegende Nebenwirkungen, von denen ihnen Patienten berichten. Knapp jede fünfte Anfrage bei der AMK bezieht sich auf Nebenwirkungen oder den Verdacht eines Missbrauchs.

Wenn die Behörden Sicherheitsmaßnahmen anordnen, z.B. Ruhen oder Widerruf der Zulassung, werden die Apotheken innerhalb von Stunden (!) flächendeckend von der AMK informiert und können die Abgabe des betroffenen Arzneimittels sofort stoppen. Dieses Schnellinformationssystem ist in Deutschland einmalig.

**Apotheker sind mehr als Arzneimittelhändler: Sie sind die letzte Sicherheitsstufe, bevor der Verbraucher das Medikament anwendet.**





# Pharmakovigilanz – Herausforderungen für Arzt und Apotheker

- (Überhaupt einmal) Entdeckung der UAW
- Dokumentation
- Analyse
- Dissemination von Wissen
- Patienten – und Fachinformationen
- Aufmerksamkeit des Personals
- (klinisch) Pharmakologische Wissen



# Arzneimittelisiken

Nebenwirkungen

Wechselwirkungen

Resistenzbildung

Missbrauch, Fehlgebrauch

Gewöhnung, Abhängigkeit

Mängel der Qualität

Mängel der Behältnisse und äußeren Umhüllung

Mängel der Kennzeichnung und Packungsbeilage

**Arzneimittelfälschung**



## Anzeigepflicht (§ 29)

- Einzelfalldokumentation
- Spontanberichte zu national und zentralisiert zugelassenen Arzneimitteln
- Nebenwirkungen aus Studien
- Einzelfallkasuistiken aus der wissenschaftlichen Literatur
- Nebenwirkungen nach Ende des Inverkehrbringens

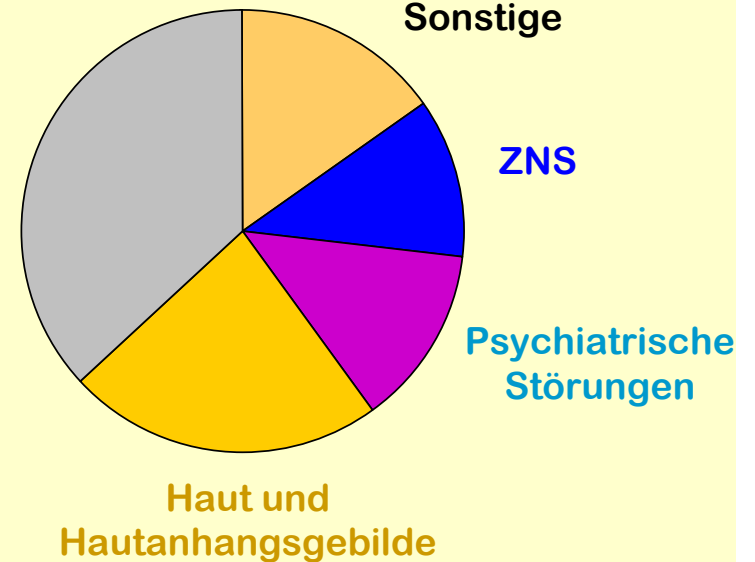


## UAW-Profile

Prozentuale Häufigkeit verschiedener zu einem Arzneimittel beobachteter UAWs, gemessen an der Gesamtheit aller auf eine bestimmte Weise -z.B. im Spontanberichtserfassungssystem - ermittelten UAWs dieses Arzneimittels. Meist dargestellt als Kuchendiagramm. Ermöglicht eine gewisse Typisierung eines Arzneimittels.

**Gefahr: Verwechslung zwischen prozentualer und absoluter Häufigkeit einer UAW**

Herz-Kreislaufsystem





## Was sagt uns das Schild für den Einzelfall?



Nach Dr. J. Beckmann



## Vorsicht bei Wahrscheinlichkeiten: Beispiel Brustkrebscreening

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau Brustkrebs hat beträgt 0,8 %. Wenn eine Frau Brustkrebs hat beträgt die Wahrscheinlichkeit 90 %, dass die Mammographie positiv ausfällt. Wenn eine Frau Brustkrebs KEINEN hat beträgt die Wahrscheinlichkeit 7 %, dass die Mammographie DENNOCH positiv ausfällt.

Angenommen, bei einer Frau ist das Mammogramm positiv, wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit dass sie TATSÄCHLICH Brustkrebs hat?



## Auswertung:

1000 Frauen

0,8% = 8 krank

992 nicht krank

7 % falsch positiv

7 positiv 1 negativ

70 positiv 922 negativ

$$P = 7 / 7 + 70 = 0,09$$

Antwort: Die Wahrscheinlichkeit ist ca. 1 %



## Risikoabwehr durch Desinformation: Häufigkeit von Agranulozytose bei Metamizol (NOVALGIN u.a.)

Schweden 1974: 1 pro 3.000 Anwender

(VO-Überwachung)

Deutschland 1981: 1 pro 20.000 Anwender

(Spontanerfassung)

IAAAS 1986: 1 pro 1.100.000

(Spontanerfassung, Bevölkerungsstudie)

Schweden 1999: 1 pro 1.500 Anwender

(VO-Überwachung)

**Fazit: Angaben identisch: etwa 1 : 1.000 Anwender**





## Definitionen:

### Schaden:

Durch eine bestimmte Wirkung verursachte Beeinträchtigung bei einer betroffenen Person oder Population

### Gefahr:

Reale Möglichkeit, dass ein bestimmter Schaden eintreten wird

### Risiko:

Quantifizierte Gefahr, d.h. die Möglichkeit eines Schadenseintritts zusammen mit der Wahrscheinlichkeit, mit der das bei exponierten Personen der Fall sein wird



## Definition: Bestimmungsgemäßer Gebrauch

- Anwendung in den zugelassenen Indikationen
- in einer Reihe von gerichtlichen Entscheidungen aber auch
  - wissenschaftlich anerkannter Fehlgebrauch außerhalb der zugelassenen Indikationen
  - häufig praktizierter Fehlgebrauch
  - naheliegender Fehlgebrauch (Estil-Urteil)



# Definitionen der „Nebenwirkung“ RL 2001/83/EG

## Artikel 1, Nr. 11

- **Nebenwirkung:** Eine Reaktion *auf das Arzneimittel*, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die *Wiederherstellung*, Korrektur oder Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.



# Definition von Nebenwirkungen (§ 4 Abs. 13 AMG )

- Nebenwirkungen sind die beim **bestimmungsgemäßen Gebrauch** eines Arzneimittels auftretenden **schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen**

## Bisher

- Nebenwirkungen sind die beim **bestimmungsgemäßen Gebrauch** eines Arzneimittels auftretenden unerwünschten Begleiterscheinungen



## Definition von “schwerwiegenden Nebenwirkungen” (NW)

12. AMG – Novelle, § 4 Abs. 13 AMG

- **Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, die**
  - tödlich oder lebensbedrohend sind,
  - eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen,
  - zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen
- **Für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, sind schwerwiegend auch**
  - Nebenwirkungen, die ständig auftretende oder lang anhaltende Symptome hervorrufen



# Definitionen: Unerwartete NW

Art.1, Nr. 13, RL 2001/83/EG – Humankodex

- Eine Nebenwirkung, deren
  - Art,
  - Ausmaß oder
  - Ausgang
  - von der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics – SPC) abweicht
- In die 12. AMG – Novelle übernommen
  - mit Bezug auf Packungsbeilage
  - gilt auch für die als Folge von Wechselwirkungen auftretenden Nebenwirkungen



# Bestimmungsgemäßer Gebrauch

1. Anwendung in den zugelassenen Indikationen
2. Der wissenschaftlich anerkannte (Fehl-) Gebrauch außerhalb der zugelassenen Indikationen (Off Label Use)
3. Der häufig praktizierte Fehlgebrauch
4. Der naheliegende Fehlgebrauch



# Definitionen von „Missbrauch“ RL 2001/83/EG

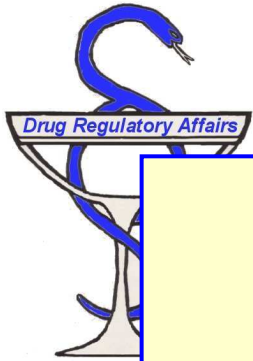
## Artikel 1, Nr. 16

- **Missbrauch eines Arzneimittels:** Die beabsichtigte, ständige oder sporadische übermäßige Verwendung von Arzneimitteln mit körperlichen oder psychologischen Schäden als Folge

## Keine Definition im AMG

- Definition in 4. Bekanntmachung von BfArM/PEI





# Signal

Eine neue Information über ein **arzneimittelbedingtes Risiko**, die Anlass zur weiteren Abklärung gibt

Komponenten sind

- die Schwere der UAW
- die Anzahl der vorliegenden Berichte
- die Zuverlässigkeit der Information



# Quellen der Risikoerkennung (1)

## I UAW-Fälle, absolut

Spontan gemeldete UAW-Fälle

Einzelfälle

zusammengefasste Fälle in „Line Listings“

„Aufgesuchte“ UAW-Fälle

aus intensiver Spontanerfassung

aus systemat. Kompletterfassung (z. B. Hautreaktion)

## II Erkenntnisse der Arzneimittelanwendung

Verkaufszahlen

Verbrauchszahlen

in bestimmten Einrichtungen oder Populationen

in repräsentativen Stichproben



## Quellen der Risikoerkenntnis (2)

### III Studien mit Bezug UAW-Fälle / Exposition

Kontrollierte klinische Studien mit Intervention

Beobachtungsstudien ohne Intervention  
(epidem. Studien)

Kohortenstudien (prospektive, von der Behandlung  
ausgehend)

vergleichend, d.h. zwei- oder mehrarmig

nicht vergleichend, d. h. einarmig = Anwendungsbeobachtung

Fall-Kontroll-Studien (retrospektiv, vom UE ausgehend)

### IV Pharmakologische Untersuchungen zu Mechanismen



# Arbeitsweisen in der Pharmakovigilanz

- **Risiko Detektion**
  - Spontanberichte
  - Periodische Berichte – Periodic Safety Update Report (PSUR)
  - Datenbanken für Nebenwirkungen in der EU (EudraVigilance)
  - PASS
- **Risiko Quantifizierung**
  - Post Authorisation Safety Study (PASS)
  - Pharmakoepidemiologische Datenbanken
  - Register
- **Risiko Bewertung**
- **Risiko Minimierung**
  - AMG
  - Vorsorgliche Maßnahmen: ICH E2E, Risk Management Plan etc
  - Follow-up der Maßnahmen
- **Risiko Kommunikation**



## „Klassische“ Pharmakovigilanz:

"Signal" auf der Basis von Spontanmeldungen und / oder theoretischen Überlegungen

Methoden der klassischen Pharmakoepidemiologie: Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien mit zurückverlegtem Anfangspunkt



# Klassische Pharmakovigilanz: Spontanmeldesysteme

- Grenze:

- *wenn* der erwartete Ausgang der Erkrankung und die mögliche Komplikation zu dicht beieinander liegen
- *dann* ist es schwer zu entscheiden, ob der Patient *trotz* oder *wegen* der Therapie verstorben ist.

- Beispiele:

- Lysetherapie beim Schlaganfall, Wachstumsfaktoren und Chemotherapeutika in der Onkologie



# Spontanmeldesysteme der Pharmakovigilanz

sind nach wie vor das wichtigste „Frühwarnsystem“:

aber:

Auch schwerwiegende Verdachtsfälle  
werden nur in 5-15% aller Fälle gemeldet

Gründe aus Umfrageergebnissen:

UAW bereits bekannt

Zu trivial

Kausalität unsicher

**HIERAN MUSS MAN TÄGLICH ARBEITEN!**

(Hasford 2002, JCE (55), 945-950)



## Worüber können UAW-Spontanmeldungen informieren?

1. Qualität von UAWs
2. Interaktionen
3. Risikofaktoren
4. Mögliche Mechanismen (Hypothesengenerierung)
5. Verordnungs- und Anwendungspraxis
6. Trends in der Verordnung  
und evtl. der Patientenempfindlichkeit
7. Melde- und (eingeschränkt) Auftretensprofile  
von UAWs
8. Signifikantes Herausragen der Meldehäufigkeit  
bestimmter UAWs bestimmter Arzneimittel  
aus dem Datensatz
9. U.U. relative Häufigkeit einer UAW  
von zwei oder mehr Arzneimitteln
10. Mindestanzahl und u.U. (wenn Exposition bekannt)  
Mindesthäufigkeit an UAWs



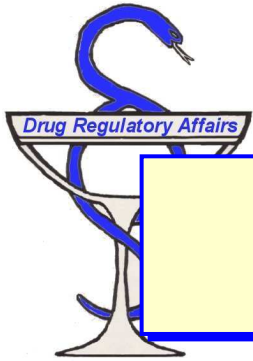


Observe  
Measure  
Explain

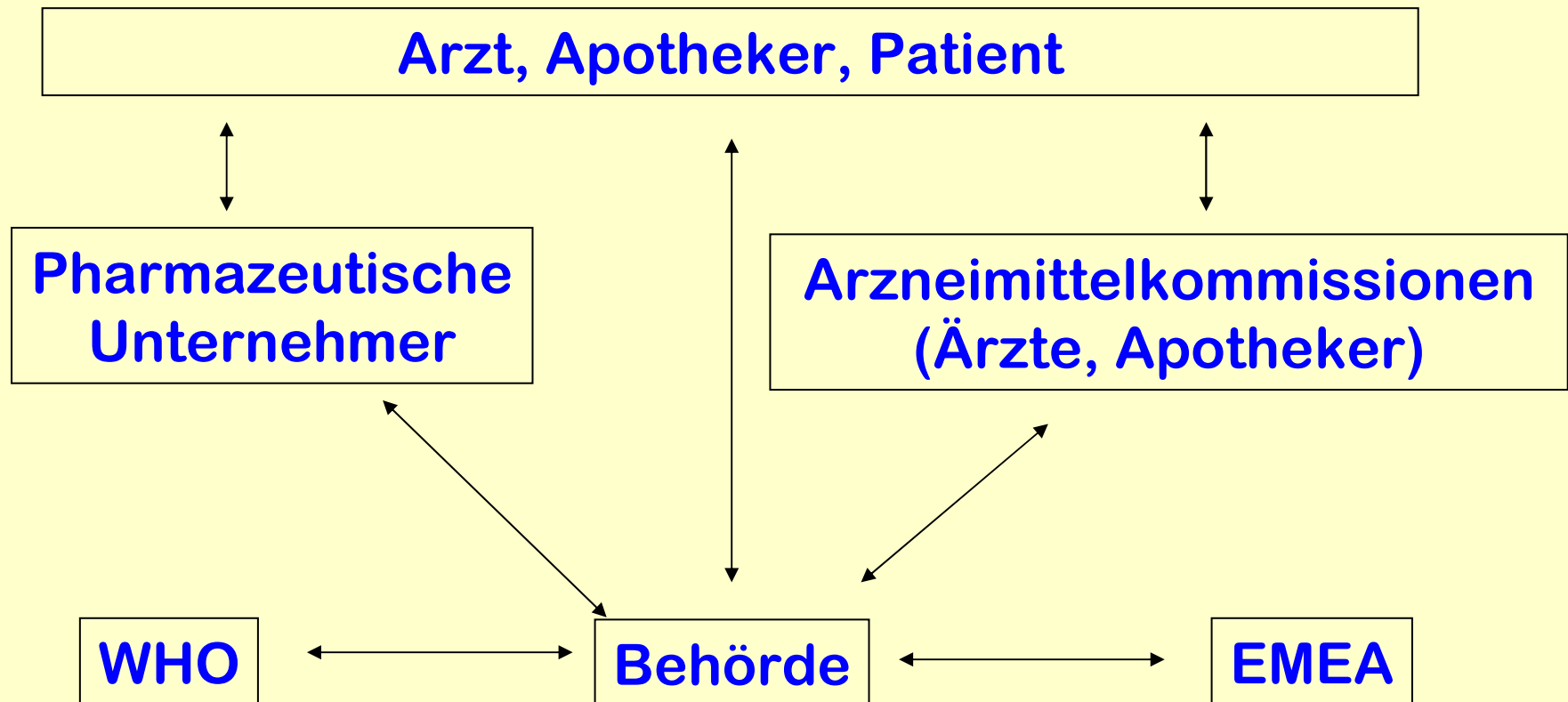


Galileo Galilei

This telescope has the advantage of discovering the ships of the enemy two hours before they can be seen with the natural vision.



# Wege der Information



[nach Beckmann]



# Arzneimittelsicherheit (1)

- Nutzen und Risiken eines Arzneimittels müssen gegeneinander abgewogen werden
- Arzneimittel können Leben retten, Krankheiten heilen, Symptome lindern, Erkrankungen vorbeugen und damit die Lebensqualität erhöhen
- sie können aber auch Nebenwirkungen verursachen,
- Symptome an Magen, Niere und Leber können z. B. entstehen.
- Abwehrreaktionen des Körpers gegen Fremdstoffe sind möglich (Allergien)



## Arzneimittelsicherheit (2)

- Häufigste Nebenwirkungen sind Befindlichkeitsstörungen; sie sind selbst limitierend
- schwere, andauernde oder lebensbedrohende Nebenwirkungen sind im allgemeinen selten
- Akzeptierte NW abhängig von Schwere der behandelten Erkrankung



## Arzneimittelsicherheit (3)

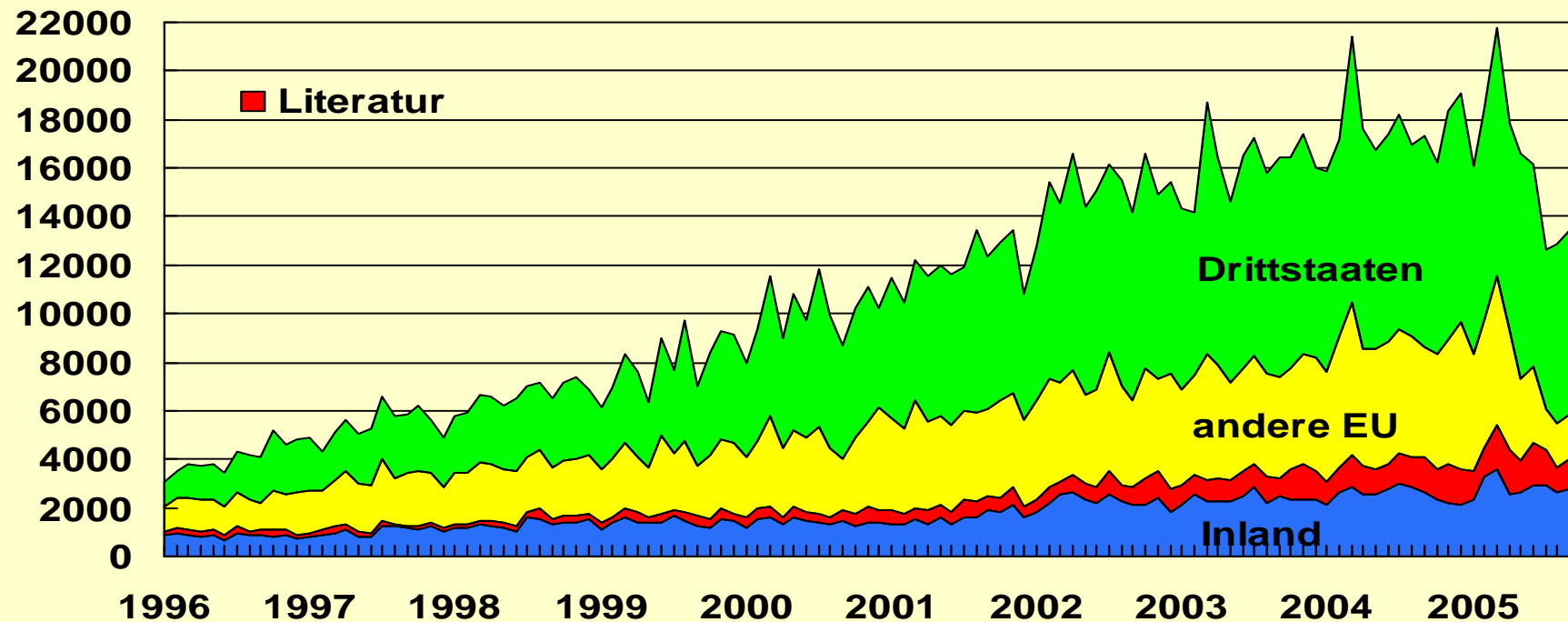
Von den Behörden werden nur Arzneimittel zugelassen, die

- Neu (14. AMG-Novelle)
  - Kein „ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis“ aufweisen (§ 25 Abs. 5 AMG)
- bisher:
  - bei denen gewährleistet ist, daß sie bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine schädlichen Wirkungen haben, die über ein medizinisch vertretbares Maß hinausgehen



# Eingänge zu UAW-Einzelfällen pro Monat (1996 - 2005, Einzelfälle)

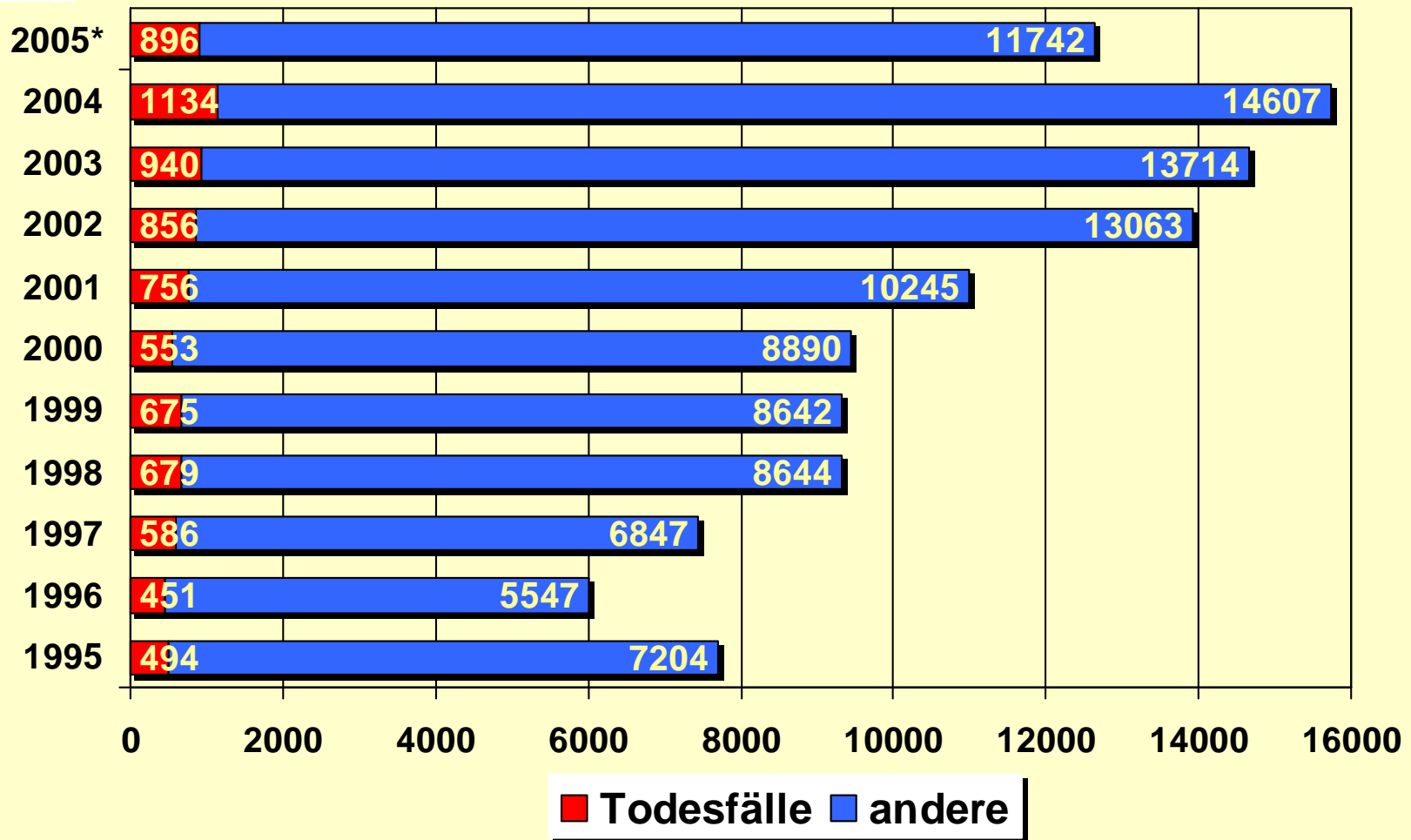
1996: 48500, 1997: 66000, 1998: 80000, 1999: 95000, 2000: 119000, 2001:  
144000, 2002 : 181000, 2003: 194000, 2004: 212000,  
2005 geschätzt, 187000





# Anzahl der UAW-Berichte (Inland, netto)

Zeitraum: Januar 1995 bis September 2005,  
Gesamtzahl: 117165





# Nebenwirkungen haben viele Ursachen

## Nebenwirkungen von Arzneimitteln

- sind vielgestaltig wie Krankheiten
- äußern sich in Funktionsstörungen des Organismus
- sind Reaktionen einzelner Patienten auf Arzneimittel und somit individuell verschieden
- können auch darin bestehen, daß Organe, z. B. zum Abbau oder Ausscheidung wegen Überlastung nicht funktionieren





## Erkennen von UAW

- Besteht ein überzeugender Zusammenhang zwischen Gabe und Auftreten des Symptoms?
- Stimmt das Symptom mit einem bekannten pharmakologischen Effekt oder einer bekannten UAW der Substanz überein?
- Ist eine Erkrankung des Patienten oder eine nicht pharmakologische Therapie als Erklärung möglich?
- Verschwindet das Symptom beim Absetzen (Dechallenge)?
- Tritt das Symptom bei Re-Exposition wieder auf (Rechallenge)? (gilt als einziger Kausalitätsbeweis)



# Erkennen von Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen

- Häufige Nebenwirkungen werden schon während der klinischen Prüfung erkannt und weiter beobachtet.
- Seltene Nebenwirkungen (zum Beispiel 1 : 10.000, 1 : 100.000 oder 1 : 1.000.000) sind erst bei breiter Anwendung nach der Zulassung erkennbar,
- da die Zahl der Patienten in klinischen Prüfungen nicht beliebig vergrößerbar ist



## Bestimmungsgemäße Anwendung Nebenwirkungen

- Etwa ein Drittel der auftretenden NW ist auf falsche Anwendung zurückzuführen
- somit ist es essentiell, die zugelassenen Vorgaben für die Anwendung einzuhalten
- dies gilt insbesondere für die Gegenanzeigen, Wechselwirkungen, Dosierungen



## Arzneimittelfrisiken werden häufig überschätzt (1)

- Medien berichten weitaus mehr über seltene und schwere Schädigungen als über den Nutzen von Medikamenten
- in der Bevölkerung werden somit Risiken der Arzneibehandlung im Vergleich zu denen des Alltags überschätzt



## Arzneimittelisiken werden häufig überschätzt (2)

Untersuchungen belegen Sterberisiken:

- regelmäßiger Raucher: 1 : 200 pro Jahr,
- Risiko für tägliches Autofahren: 1 : 600
- Übergewicht: 1 : 600 pro Jahr
- **Arzneimittelanwendung: 1 : 80.000 pro Jahr**

Die Durchschnittszahl enthält die Folgen der Therapie schwerer chronischer Erkrankungen wie Krebs, AIDS oder Rheuma:  
etwa 1 : 10.000

Nach Heilmann K.; Medikament und Risiko: Wie bitter sind die Pillen wirklich?; Stuttgart Medpharm Scientific; Publ. 1994 (Edition medpharm); ISBN 3-88763-028-9



# Nutzen vs. Risiken von Arzneimitteln

- Die Anwendung von Arzneimitteln
  - erbringt einen durchschnittlichen Zuwachs an Lebenserwartung von 15 Jahren
  - birgt Risiken in sich, die zu einer statistischen Verminderung der Lebenserwartung von 37 Minuten führen.

Heilmann K.; Medikament und Risiko: Wie bitter sind die Pillen wirklich?; Stuttgart Medpharm Scientific; Publ. 1994 (Edition medpharm); ISBN 3-88763-028-9



# Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) im Krankenhaus

- Treten bei 2,6 % aller Arzneimittelanwendungen im Krankenhaus auf
  - Sind zu 36 % als leicht,
  - Zu 53 % als mäßig und
  - zu 10 % als schwer einzustufen
- **beruhen zu 30 % auf idiosynkratischen Reaktionen, d. h. auf schwer vermeidbaren patientenspezifischen Unverträglichkeitsreaktionen**

Bowman L. et al., Incidence of Adverse Drug Reactions in Adult Medical Inpatients; Can J Hosp Pharm; Vol. 47, No. 5, October 1994, S. 209 - 216



# Vermeidbare UAW im Krankenhaus

- Vermeidbare UAW im Krankenhaus sind zurückzuführen:
    - **zu 42 % auf relative Überdosierungen (eingeschränkte Nierenfunktion, Patientengewicht) (1)**
    - zu 4,6 % auf Wechselwirkungen (1)
    - zu 1,5 % auf anamnestisch bekannte Unverträglichkeitsreaktionen (1)
    - zu 27 % auf mangelnde Patientencompliance (2)
- (1) Classen D.C. et al.; Adverse Drug Events in Hospitalized Patients; JAMA, January 22/29; 1997 - Vol. 277, No. 4, S. 301 – 306
- (2) Dartnell J.G.A. et al.; Hospitalisation for Adverse Events Related to Drug Therapy: Incidence, Avoidability and Costs; MJA, Vol. 164, 3 June 1996, S. 659 - 662

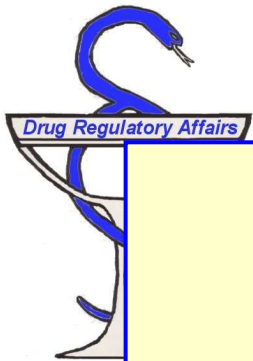




# Vermeidung von UAW

UAW können vermieden werden durch

- verständlichere Produktinformation
- bessere Nutzung vorhandener Information, z.B. Fachinformation, EPAR
- besseren Informationsaustausch zwischen allen Beteiligten



## **Schaden bei Arzneimitteln = unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)**

**UAW-Einzelfälle werden bewertet bezüglich:**

- a) Bekanntheit und Schweregrad**
- b) Vermeidbarkeit**
- c) Kausalität**



# Beurteilung der Bekanntheit einer UAW

## Kriterien:

„Bekannt“ = „erwartet“ ist eine UAW aus einem Verdachtsfall dann, wenn sie hinsichtlich

- ihrer Art
- ihres möglichen Schweregrades
- ihrer Spezifität

im Referenztext beschrieben ist.

## Referenztext:

bei zugelassenen AM: Fachinformation (im Land der Behörde, die den UAW-Verdachtsfallbericht erhält)



# Klassifikation von UAWs nach Schweregraden

Klassifikation

Medizinische Eigenschaften  
bzw. Auswirkung

Schwer-  
wiegend

tödlich, lebensbedrohend

führt zu Behinderung oder  
anhaltender Berufsunfähigkeit

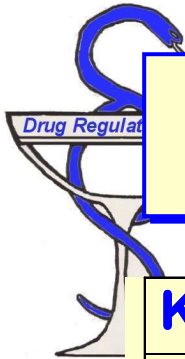
führt zu stationärer Behandlung  
oder Verlängerung einer solchen

führt zur Gefahr einer der  
vorgenannten Folgen

führt zu einer  
angeborenen Mißbildung

*Critical terms*  
der WHO

Nicht  
schwer-  
wiegend



# UAW-Risikofaktoren

Kategorien	Beispiele
pharmakodynamisch	bestehende HRSt
pharmakokinetisch	Langsammetabolisierer
Disposition	Fettleibigkeit
Exposition	Sonnenbrand
erblich	Thrombophilie
erworben	Leberzirrhose
langfristig	Diabetes
aktuell	Immobilisation
additiv	Magenschmerzen nach Aspirin + Indometacin
überadditiv	QT-Verlängerung unter Astemizol + Ketoconazol
nicht vermeidbar	Chinolon bei Patient mit sonst resistenter Infektion und langem QT
vermeidbar	OC bei Patientin mit Faktor V Leiden

Nach Dr. J. Beckmann



# „Pharmakovigilanz kennt keine Grenzen“

Das Interesse der Pharmakovigilanz ist und war schon immer global:

Wenn im Ausland eine schwerwiegende UAW unter einem Arzneimittel auftritt, das auch im eigenen Land vermarktet wird, so ist diese Risikoinformation genau so relevant, wie wenn das daheim passiert wäre.

Neu ist die Globalisierung von :

1. Wirtschafts- und Gesundheitspolitik
2. Arzneimittelindustrie („global players“)
3. Arzneimittelinformation (Presse und Internet!)



# Globalisierte Arzneimittelinformation

## Stand und Tendenz

- Laienebene: nach Printmedien, Rundfunk und TV jetzt das Internet als wichtigstes Medium
- Fachebene: Internationalisierung in englischsprachigen Journals
- Zugang zu internationalen Datenbanken zu Expositionen, Diagnosen, UAW: Eudravigilance, WHO, IMS, GPRD
- Fortschritte bei der Standardisierung inhaltlicher und elektronischer Formate: ICH-E2B, ICH-M2, MedDRA
- Arbeit an der Vernetzung großer UAW-Datenbanken
- Interaktionsdatenbanken im Apothekenalltag (WW-SYS)
- **Abschaffung der Informationsübermittlung auf Papier**



# Globalisierte Arzneimittelinformation

- Ein Shift von UAW-Berichten mit Freitext zu Berichten in vorgegebenen Formaten und einer darauf „zurechtgestutzten“ Information
- Änderung im Wissen des geforderten Personals
- Problem von Mehrfachmeldungen (Arzt, Apotheker, PU) und der Zuordnung von Ergänzungen
- Problem der Vertraulichkeit und der Dokumentationssicherheit
- Firmen wollen „an eine Stelle melden“, von der alle Behörden sich die Information „abholen“ sollen
- Hight-tech (DV) Behörden hängen andere in der Welt ab





# Globalisierte Arzneimittelinformation

- Verbreiterte und validere Informationsbasis incl. Bürgernähe (ggf. auch im Internet) durch Einbeziehung von Patientenmeinungen für Risikobeurteilungen und Maßnahmen
- Verbesserung und Beschleunigung der Möglichkeiten zum Dialog mit ausländischen Kollegen und anderen Fachleuten über Texte und Datensätze



## Wovon hängt die Anzahl der UAW-Spontanmeldungen zu einem Arzneimittel ab? (I)

1. Häufigkeit der Anwendung des Arzneimittels
2. Häufigkeit des Auftretens der UAW bei Anwendern
3. Reporting Rate  
(Anteil der berichteten an den aufgetretenen UAWs)
  - 3.1 Bekanntheit der UAW (auch Neuheit des AM)
  - 3.2 Schweregrad der UAW
  - 3.3 Erkennbarkeit der UAW (Symptome, Diagnostik, Latenz, Verschweigungstendenz beim Patienten)
  - 3.4 Kenntnisse des Meldenden (Arzt, Apotheker)



## Wovon hängt die Anzahl der UAW-Spontanmeldungen zu einem Arzneimittel ab? (II)

### 3.5 Motivation des Meldenden

- besondere Aufforderung
- Feed-back vom Empfänger
- technische Erleichterung
- finanzielle Vergütung
- Presseaktivitäten

---

### 3.6 Demotivation des Meldenden

- Missverständnisse bzgl. dessen, was zu melden ist
- Zwangsausübung durch Meldepflicht
- Furcht vor juristischen Folgen  
(Kunstfehler, Firmenklage)



# Informationsweitergabe durch AM-Behörden

## 1. Stufenplanschreiben (alle St I- und St II-Schreiben) an PUs

- andere Behörden (Bund, Land)
- andere BOBs (PEI, BgVV)
- AKs; von dort Information der entsprechenden Berufsgruppen
- Pharmaverbände ( BPI, BAH, VFA, VAP)

## 2. Arzneimittelschnellinformation (ASIs)

- zur Information der Fachöffentlichkeit über kürzlich bekannt gewordene Risiken
- zur Information der Fachöffentlichkeit
- an das Bundesgesundheitsblatt
  - an die AkdÄ
  - an die AK-Apotheker

## 3. Pressemitteilungen

- zur Information der Öffentlichkeit über angeordnete Maßnahmen.

## 4. Datenbankeinträge in EUROPHARM



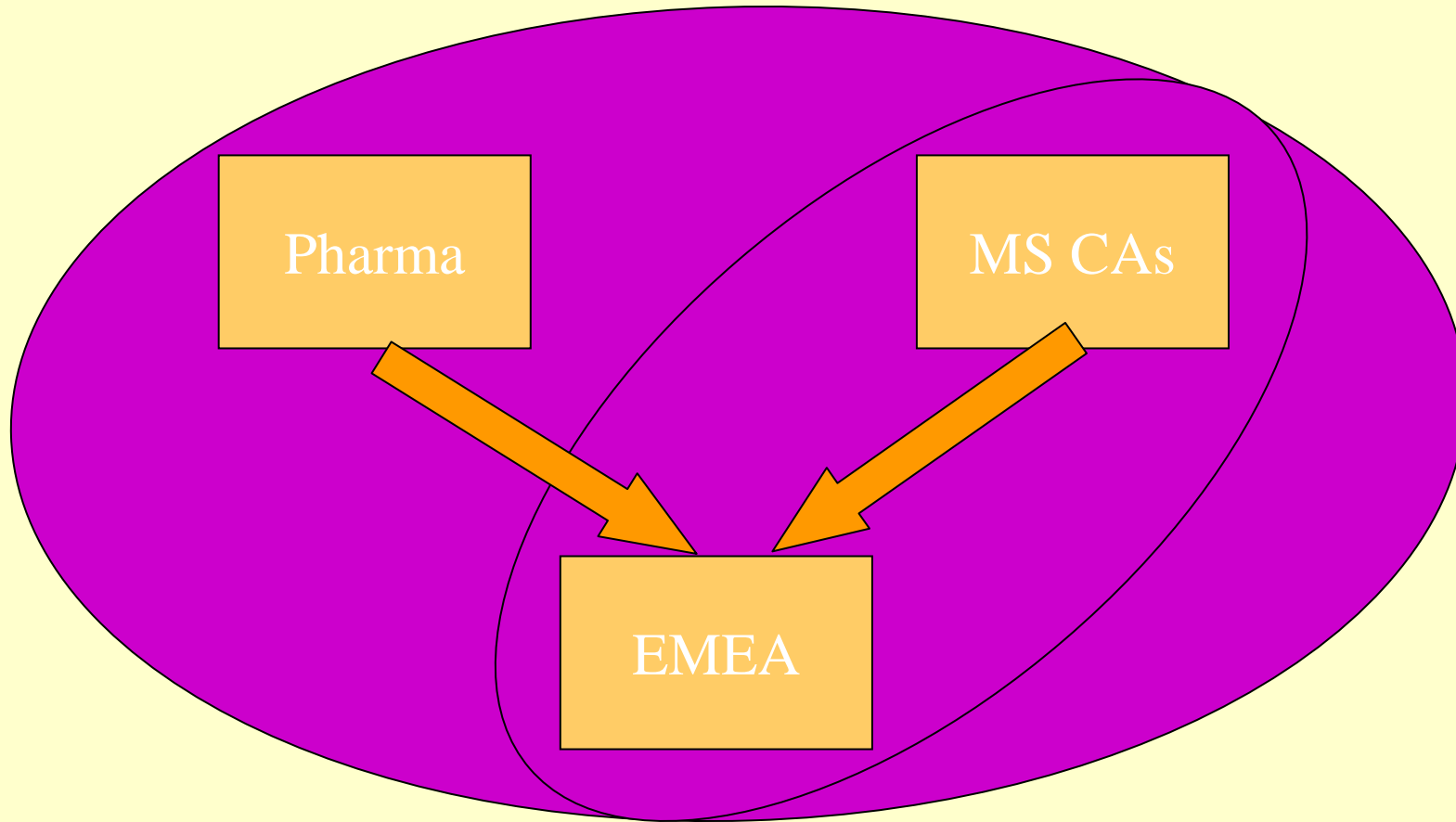
# EuroPharmDatabase

## “die” Schaltzentrale der Zukunft

- An European database of information relating to all medicinal products on the market in the European Union, or undergoing clinical trials;
- In all official languages of the European Union

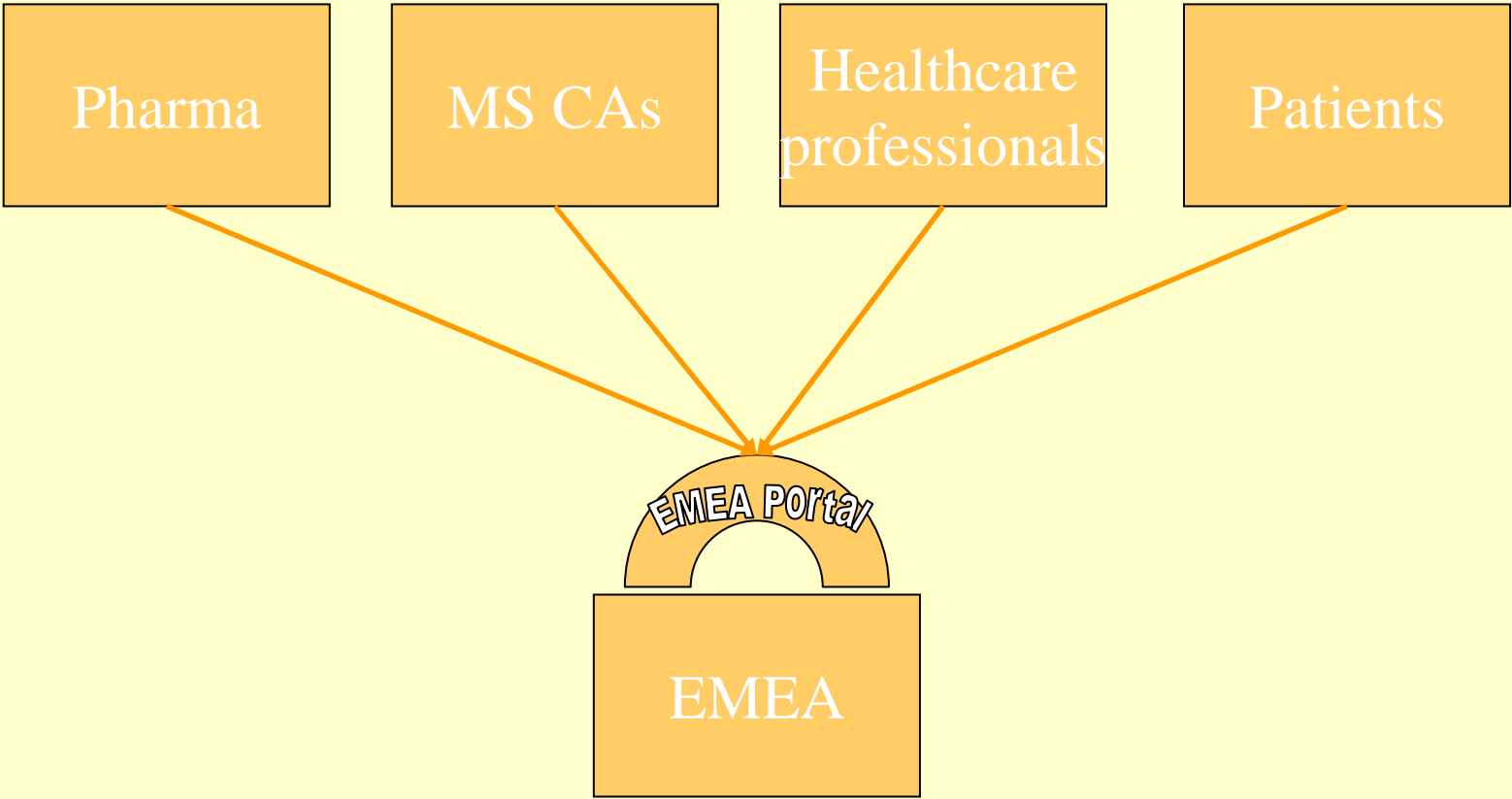


# *EuroPharm* Data in





# ***EuroPharm*** Data out





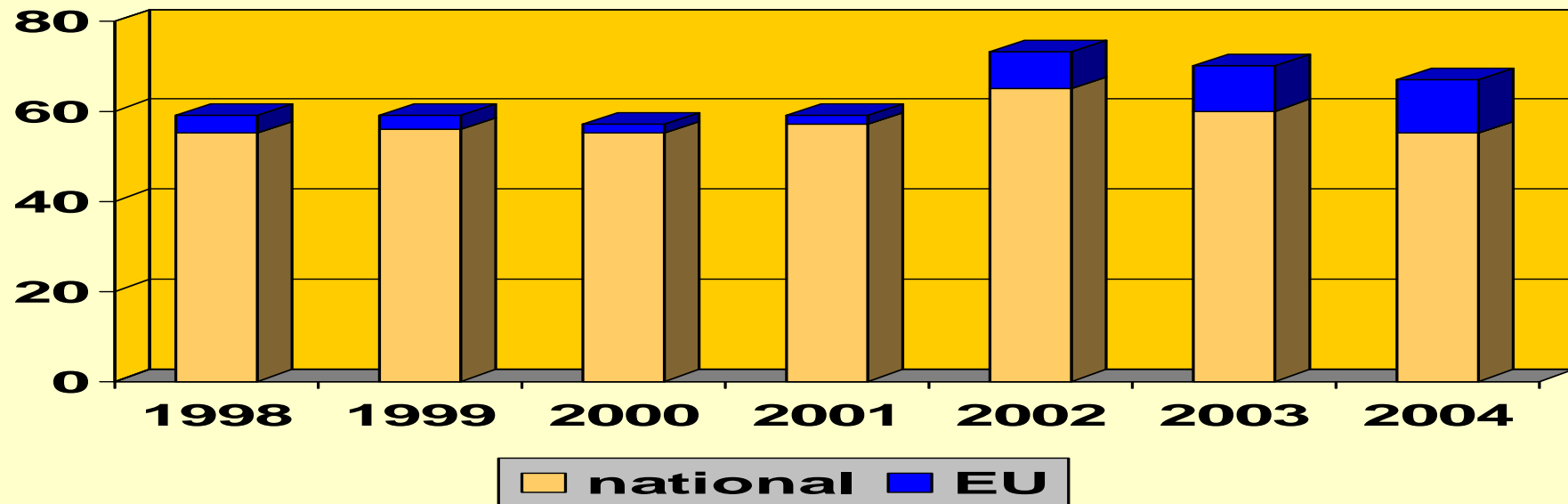
# Nutzer

- Competent Authorities (Behörden)
- Health Authorities (Kassen, Ministerien)
- European Commission (DG ENTR; DG SANCO)
- Patients
- Health professionals (Ärzte, Apotheker)
- Pharmaceutical Companies or in the pharmaceutical sector
- International organisations (WHO; The Council of Europe, CEN)





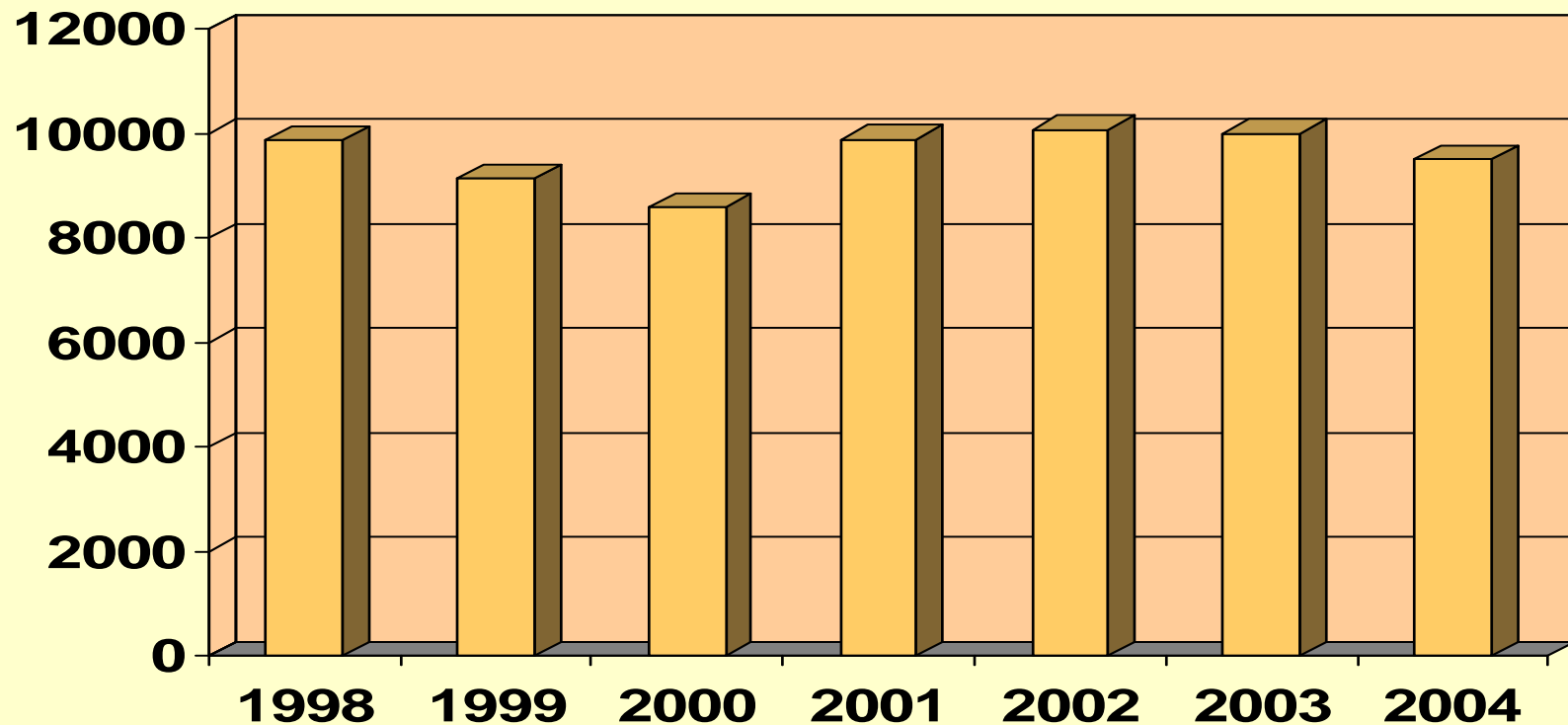
# Anzahl der Verfahren





# Umfang der Verfahren

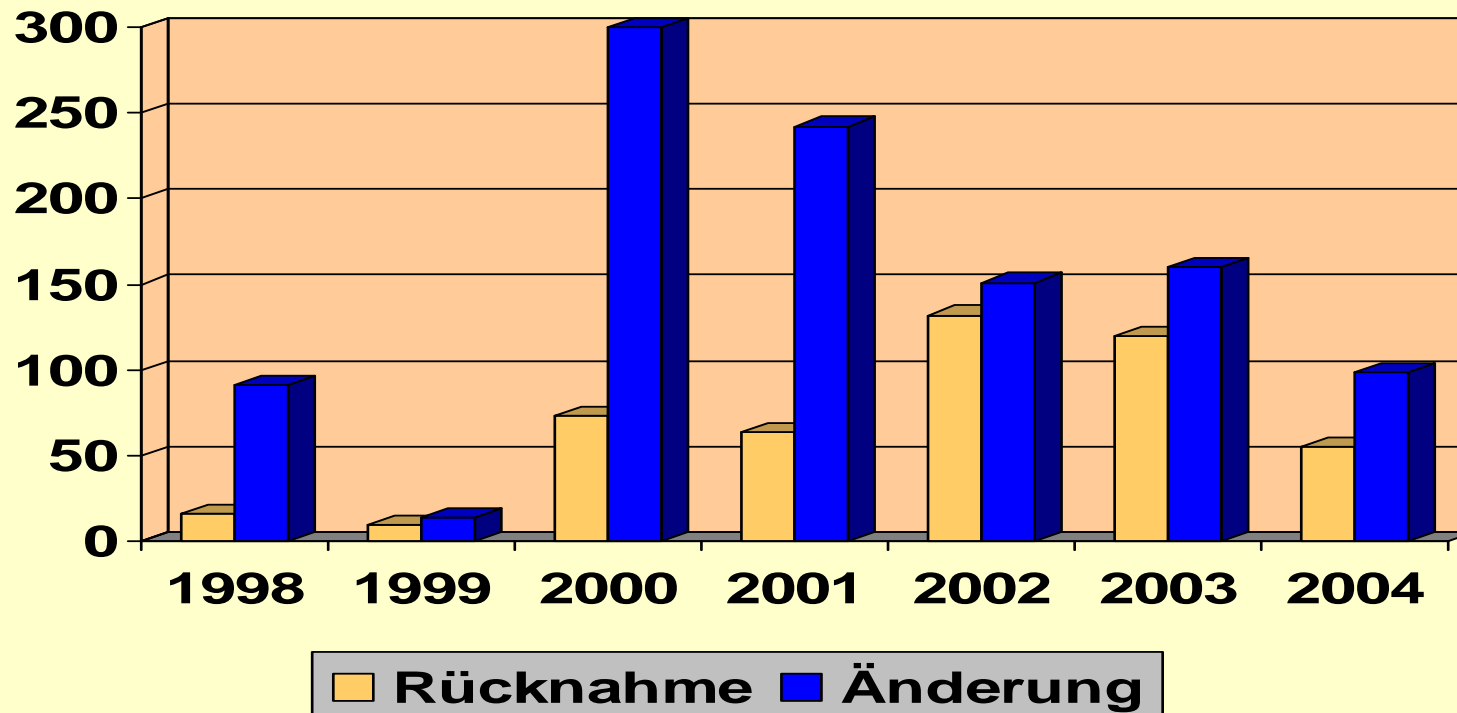
(Anzahl betroffener Arzneimittel)





# Angeordnete Maßnahmen

(ohne eigenverantwortliche Maßnahmen,  
Anzahl betroffener Arzneimittel)







# Ziel der Roten Hand

- Symbol der Roten Hand informiert Fachkreise über neu erkannte, erhebliche Arzneimittelrisiken mit unmittelbarem Handlungsbedarf
- Symbol mit der Aufschrift „**Wichtige Mitteilung über ein Arzneimittel**“ soll solche Informationen aus der Flut täglicher Zusendungen herausheben
- Rote Hand Brief ist Teil der Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmers,
  - rechtzeitig notwendige Maßnahmen zu ergreifen,
  - um Gesundheitsschäden zu vermeiden oder soweit möglich zu reduzieren



# Was ist ein Rote Hand Brief?

- In Eigenverantwortung der pharmazeutischen Industrie, aber in Absprache mit den zuständigen Behörden
- Information über
  - neu erkannte, qualitativ oder quantitativ erhebliche Arzneimittelrisiken,
  - bei denen **unmittelbarer Handlungsbedarf** besteht und
  - die eine maßgebliche Gefährdung exponierter Personen bei Unkenntnis dieser Risiken zur Folge haben könnten
- um Therapieentscheidungen dem geänderten Erkenntnisstand anpassen zu können
- Gefahren von Patienten abzuwenden



## **Welche Inhalte hat der Rote Hand Brief?**

- **Adäquate Darstellung des Risikos**
- **Der Rote Hand Brief darf weder als Ganzes noch in Teilen den Charakter von Werbesendungen haben oder werbliche Aussagen enthalten**



## Wann wird ein Rote Hand Brief versandt?

- **Bei für die Therapie relevanten Änderungen der Fachinformation ist es für BOB möglich**
  - durch Auflage zu bestimmen „in welcher Form die Änderungen allen oder bestimmten Fachkreisen zugänglich zu machen sind“
  - BOB kann in o. g. Fällen einen Rote Hand Brief anordnen
  - § 11 a Abs. 2 AMG i.V.m. § 63 AMG
- **Gleiches gilt für die zuständige Länderbehörde hinsichtlich erheblicher Qualitätsmängel (§ 69 AMG)**





# Empfehlungen zum Rote Hand Brief

- **Gestaltung und Versendung eines Rote Hand Briefes wurden von den Verbänden gemeinsam mit den Behörden überarbeitet**
- **Aktuelle Fassung publiziert in Pharm. Ind. 66, Nr. 3, 252-254 (2004)**



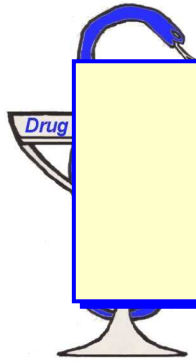
# Kausalitätsfragen zu UAW-Berichten

1. Konnte im vorliegenden Fall das unerwünschte Ereignis (UE) vom Arzneimittel (A) hervorgerufen werden, so dass ein UAW-Verdachtsfall vorliegt?
  - Wie wahrscheinlich ist dieses?
  - Hat ggf. A das UE allein verursacht, oder hat es dazu beigetragen?
2. Ist dieses UE generell als UAW (Nebenwirkung) von A anzusehen?
3. Ist im konkreten Behandlungsfall damit zu rechnen, dass sich die UAW manifestieren wird?
4. Liegt ein beobachteter Häufigkeitsunterschied im Auftreten einer bestimmten UAW unter den Arzneimitteln A und B an deren Unterschieden?



# Mögliche Konsequenzen aus einer Kausalitätsbewertung

1. Entblindung eines Verdachtsfalls einer schwerwiegenden unerwarteten UAW in einer randomisierten klinischen Prüfung
2. Meldung eines UE als UAW-Verdachtsfall - spontan oder aus klinischen Prüfungen]
3. Identifizierung eines „**Signals**“
4. Aufnahme der UAW in die Produktinformation
5. Beurteilung des Gesamtschadens für die öffentliche Gesundheit durch eine UAW
6. Gewichtung eines arzneimittelbedingten Risikos nach Evidenz
7. Suspendierung oder Widerruf der Zulassung wegen begründeten Verdachts nach § 30 (1) i. V. m. § 25 (2) 5 AMG
8. Schadenersatzanspruch oder -abwehr



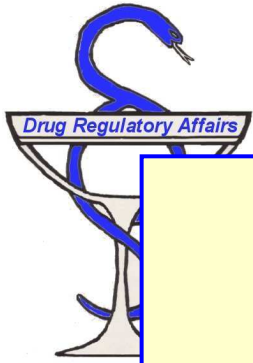
# Kriterien für eine Kausalitätsbewertung (I)

## a) Zeitlicher Zusammenhang

- Abstand Medikationsbeginn - UE
- De-challenge (Absetzen)
- Eventuell re-challenge (Re-Exposition)

## b) Alternativursachen

- Grunderkrankung
- Ko-Medikation
- Körperliche Disposition
  - vererbt
  - erworben
- Exposition gegenüber anderen Risikofaktoren



# Kriterien für eine Kausalitätsbewertung (II)

## c) Pharmakologische Plausibilität

- Pharmakodynamik
- Pharmakokinetik
- Phänomenologie

## d) Beurteilbarkeit (**DIE Herausforderung an Arzt und Apotheker!**)

- Technische Qualität
- Vollständigkeit der Dokumentation
  - Nur Minimalangaben
  - Dazu Daten der Medikation („passabler“ Fall)
  - Dazu Daten der Komedikation („substanzieller“ Fall)
  - Dazu gesamter relevanter Rest („Index case“)



# Gesamtbewertung

Schwere der UAW

Häufigkeit der UAW (absolut, relativ)

Qualität der UAW-Einzelfall-Dokumentation

Validität von Studien zur Risikountersuchungen

Kausalität und Plausibilität der UAW

Faktoren, die Schwere oder Häufigkeit der UAW bestimmen

Möglichkeiten zur Verifizierung bzw. Falsifizierung des Risikos durch gezielte Untersuchungen

Schwere der als Indikation für das Arzneimittel beanspruchten Erkrankung

Wirksamkeit des Arzneimittels in Einzelfällen

Häufigkeit des Ansprechens auf das Arzneimittel (Responderrate)

Validität der Untersuchungen zum Nachweis des therapeutischen Nutzens und der Responderrate

Faktoren, die Wirksamkeit und Responderrate beeinflussen

Möglichkeiten einer gezielten Überprüfung bzw. Bestätigung der therapeutischen Wirksamkeit

Bewertung für jede Indikation separat

Bewertung therapeutischer Alternativen



## Häufig verwendete Begriffe für die Klassifizierung einer angenommenen Wahrscheinlichkeit für die Kausalverknüpfung zwischen beobachtetem UE und Arzneimittelanwendung

- sicher
- wahrscheinlich (i. S. von „nur“ wahrscheinlich)
- möglich (i. S. von „nur“ möglich)
- unwahrscheinlich (= nicht gegeben)
- nicht beurteilbar
- nicht beurteilt
- z. T. noch „zweifelhaft“ o. ä.



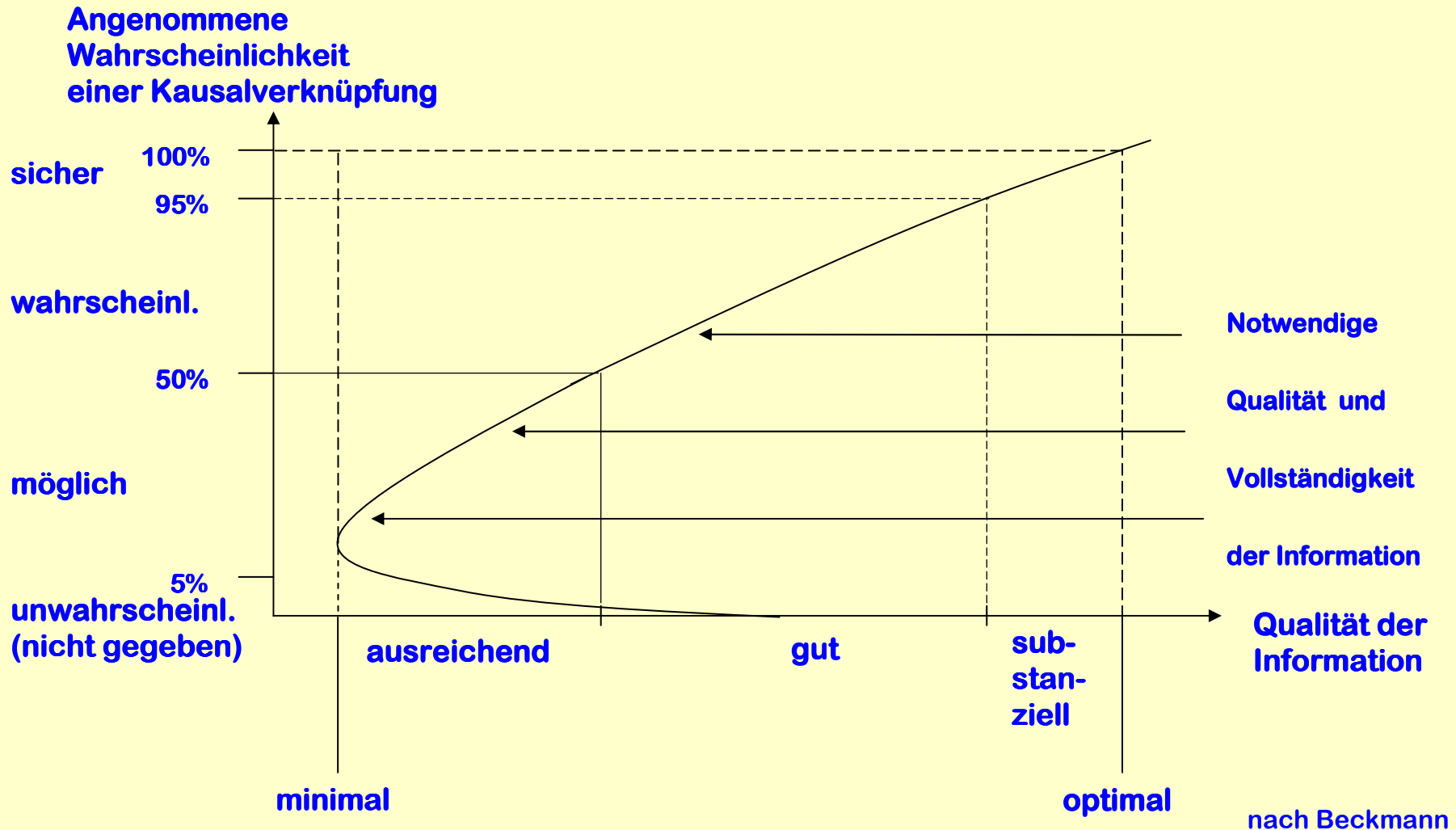
## Causality assessment by Sherlock Holmes (in a remark to Dr. Watson)

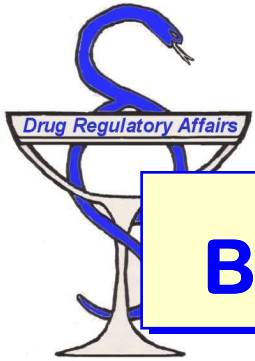
“When you have **eliminated the impossible,**  
**whatever remains,** however improbable,  
**must be the truth.**“





# Maximale Kausalitätsklassifikation in Abhängigkeit von der Qualität eines UE-Berichtes

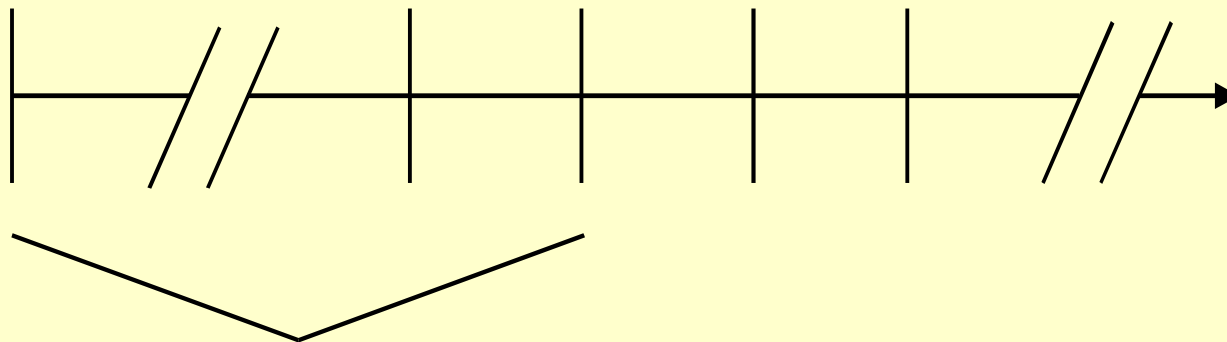




# Beschreibung der Häufigkeit von UAWs

## CIOMS-III- Einteilung

sehr selten   selten   gelegentlich   häufig   sehr häufig  
<0,01%   0,01–0,1%   0,1–1%   1–10%   >10%



## Alte Deutsche Einteilung

in Einzelfällen

sehr selten   gelegentlich   häufig



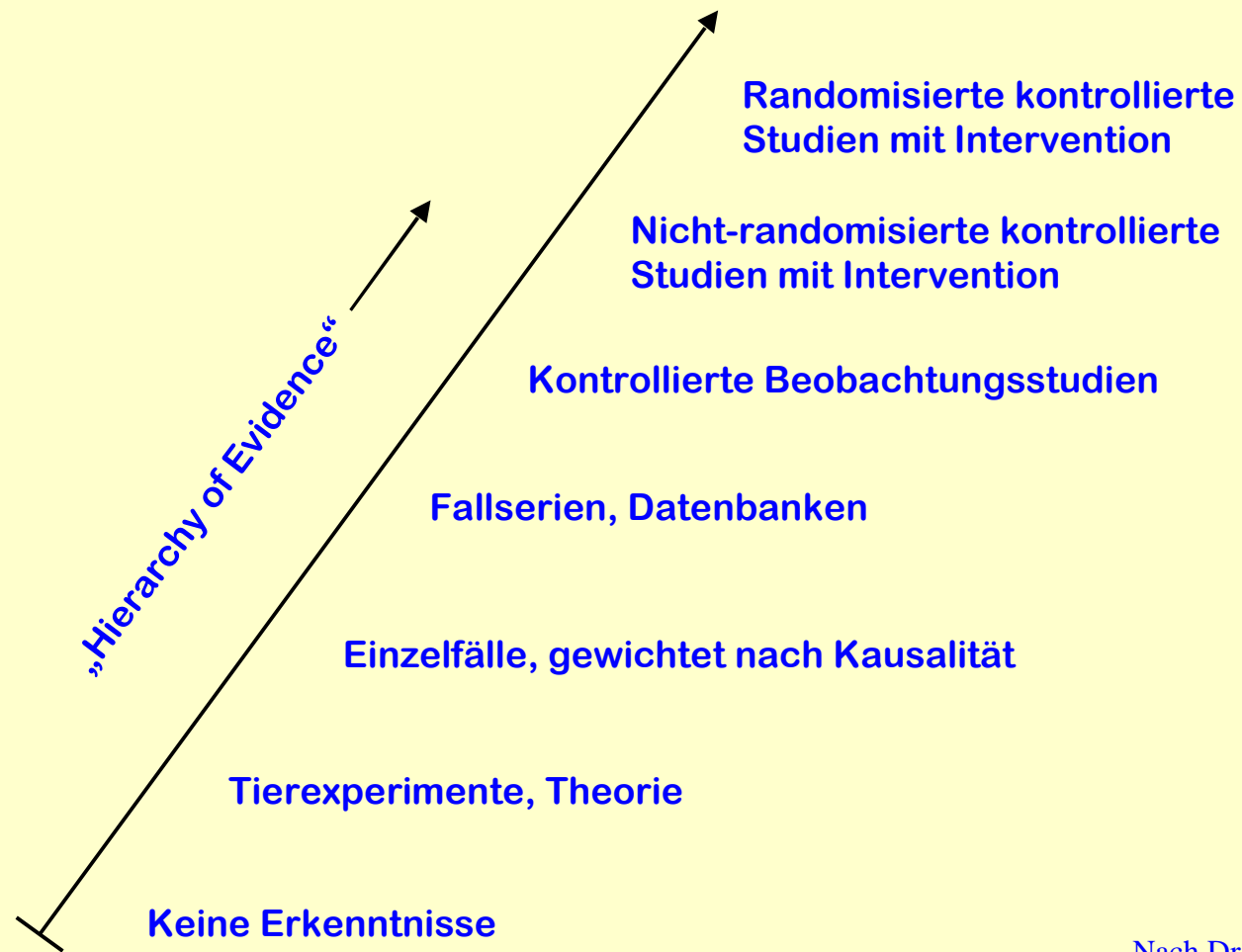
## Rangordnung der Quellen zur Evidenz für den Nutzen eines Arzneimittels in einer Indikation und Verhalten / Aktivitäten der beurteilenden Behörde



Nach Dr. J. Beckmann



## Rangordnung der Quellen zur Evidenz für das Risiko einer Arzneimittelbehandlung auf Grund einer bestimmten UAW-Art





## **Parameter für die Schwere der Patientenbeeinträchtigung oder -gefährdung durch eine Krankheit und die dazu "antagonistische" Wirksamkeit eines Arzneimittels**

### Beeinträchtigung/ Gefährdung durch eine Krankheit

Art und  
aktuelles Ausmaß

Dauer

Folgen

durch Risikofaktoren  
bedingte  
Wahrscheinlichkeit  
des Eintretens

### Antagonistische Wirkung des Arzneimittels

Beseitigung oder  
aktuelle Senkung

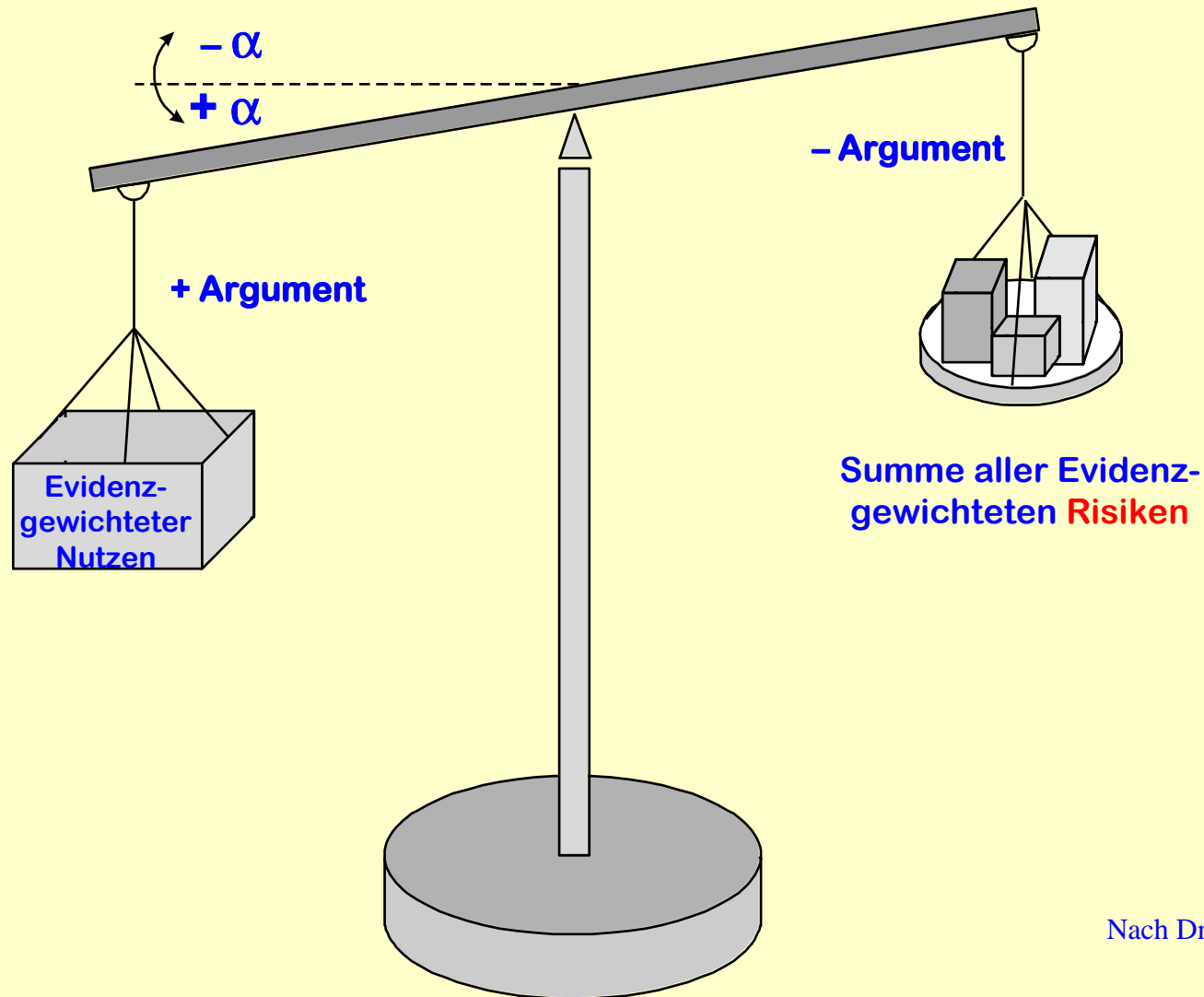
Abkürzung

Verhinderung

Prophylaxe durch  
Beseitigung von  
Risikofaktoren  
oder Diagnostik



## Abwägung der positiven Nutzen- gegenüber den negativen Risiko-Argumenten bei der Bewertung eines Arzneimittels





## **Maßnahmen zur Verbesserung der Argumente für ein günstiges Nutzen / Risiko-Verhältnis bei einem Arzneimittel**

- 1. Verbesserung der Wirksamkeit im Einzelfall:**  
Indikationseinschränkung auf Personen, die gut reagieren,  
Veränderung des Therapieregimes (Dosierung, Art der Anwendung),  
Verbesserung von Galenik und Bioverfügbarkeit
- 2. Verbesserung der Responderrate:**  
Non-Responder als relative Kontraindikation (erst „Therapieversuch!“)
- 3. Verbesserung der Evidenz für den Nutzen:**  
Initiierung weiterer Wirksamkeitsstudien
- 4. Verminderung der Schwere einzelner UAWs:**  
Angabe der UAW und evtl. Notfallmaßnahmen,  
Warnhinweis auf Risikofaktoren und -symptome, Empfehlung von Kontrollen
- 5. Verminderung der UAW-Häufigkeit:**  
Aufnahme von Kontraindikationen, Warnhinweise auf Risikofaktoren
- 6. Verbesserung der Evidenz in Bezug auf die Sicherheit:**  
Anordnung von Untersuchungen, die das Risiko klären,  
ggf. den Risikoverdacht entkräften können



# Credo:

**Die Sicherheit (zukünftiger) Patienten hängt direkt von der Melde -frequenz, -qualität und Bewertung ab.**

**Der Heilberufler Apotheker muss seine Verantwortung wahrnehmen und im System mitwirken.**

**Dabei steht (mehr als früher) die medizinische Meldung, nicht nur die Pharmazeutische Qualität in Rede.**





# Internet-Adressen

## **BfArM**

<http://www.bfarm.de>

## **EMA**

<http://www.ema.eu.int>

## **DG Enterprise**

<http://pharmacos.eudra.org>

## **Kommission**

<http://europa.eu.int>

## **EuGH**

<http://curia.eu.int/de/index.htm>

## **Amtsblatt**

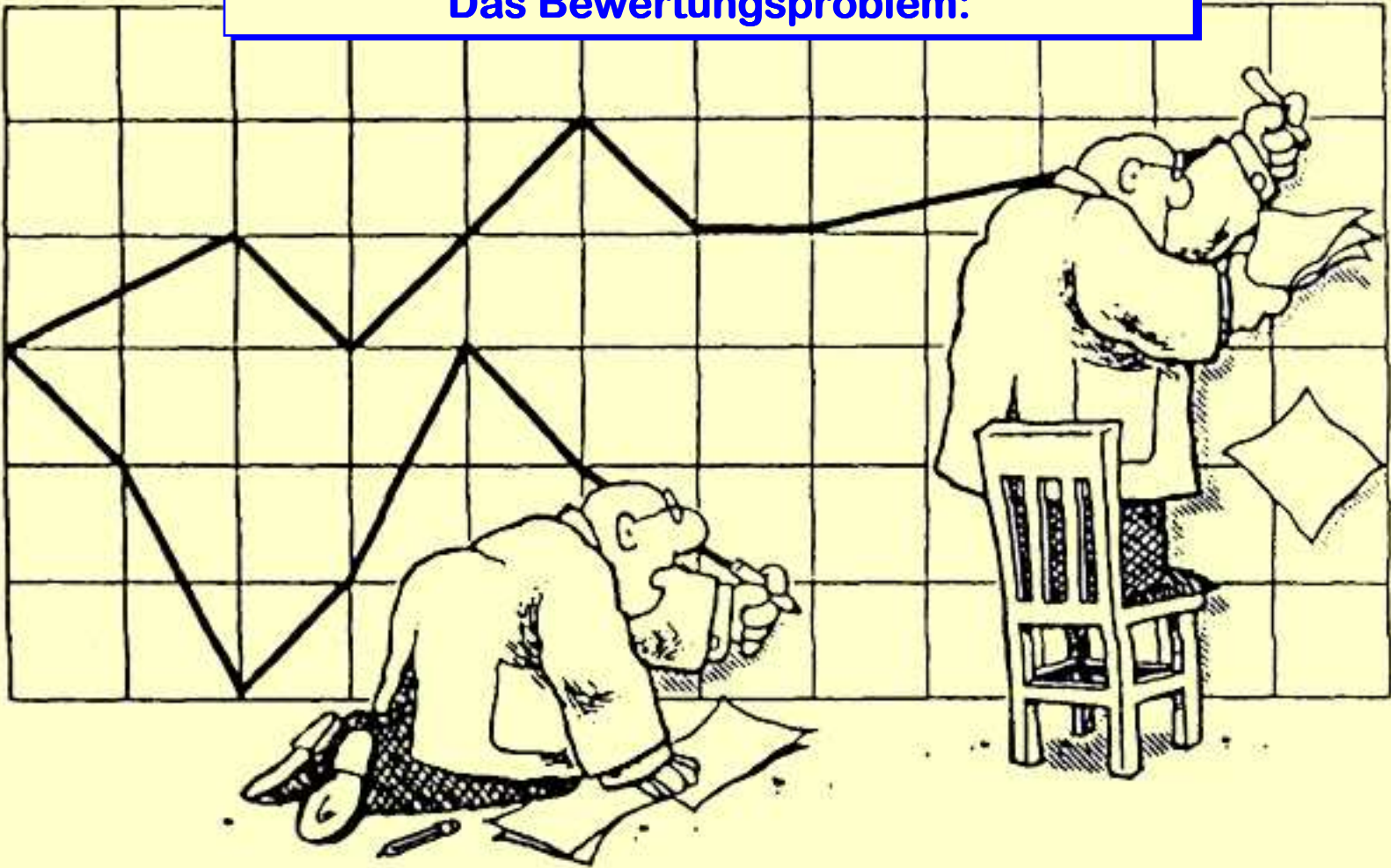
<http://europa.eu.int/eur-lex/de/oj/index.htm>

## **Heads of Agencies**

<http://www.heads.medagencies.com>

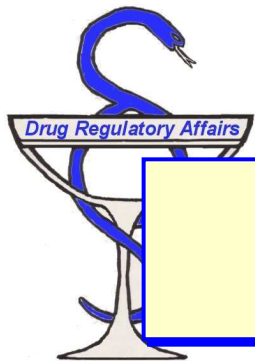


**Das Bewertungsproblem:**



"HEY, I THOUGHT WE WERE WORKING WITH THE SAME DATA..."

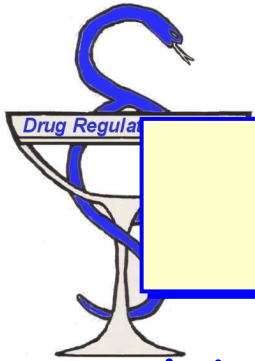
**Danke für die Aufmerksamkeit !**



# The Erice Declaration (I)

## On Communicating Drug Safety Information

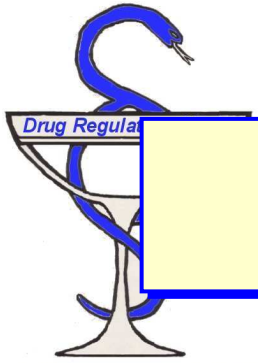
**Preamble: ... The inherent uncertainty of the risks and benefits of drugs needs to be acknowledged and explained. Decisions and actions that are based on this uncertainty should be informed by scientific and clinical considerations and should take into account social realities and circumstances ...**



# The Erice Declaration (II)

International Conference on  
Developing Effective Communications in Pharmacovigilance  
(Erice, Sicily; 24 - 27 September 1997)

1. Drug Safety Information must serve the health of the public. ...  
Facts, hypothesis and conclusions should be distinguished, uncertainty acknowledged, and information provided in ways that meet both general and individual needs.
2. Education in the appropriate use of drugs including interpretation of safety information ...  
Drug information ... to the public ... should be balanced with respect to risks and benefits.



## The Erice Declaration (III)

3. All evidence to assess and understand risks and benefits must be openly available.
4. Independent national systems to ensure ... safety information ...
5. ... Innovation in drug safety monitoring ... and communication ...



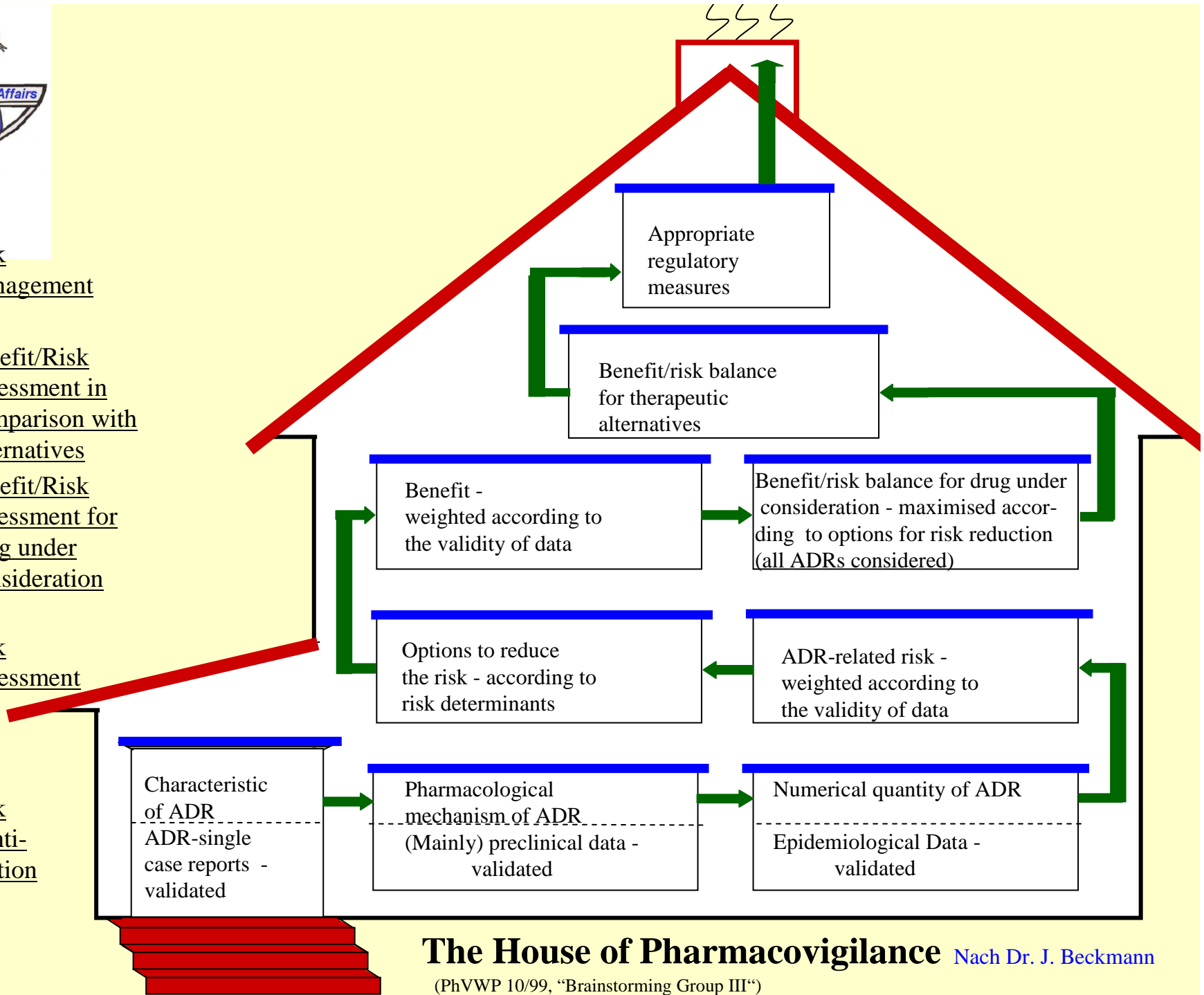
Risk Management

Benefit/Risk Assessment in Comparison with Alternatives

Benefit/Risk Assessment for Drug under Consideration

Risk Assessment

Risk Identification



# The House of Pharmacovigilance Nach Dr. J. Beckmann

(PhVWP 10/99, "Brainstorming Group III")