

Pharmacovigilance und Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen 10 Jahre nach Inkrafttreten des Heilmittelgesetzes

Guy Levy^a, Pia Caduff^b,
Rudolf Stoller^c

- a Dr. med., Senior Clinical Reviewer, Einheit Pharmacovigilance, Abt. Arzneimittelsicherheit, Swissmedic
- b Dr. med., Leiterin der Einheit Pharmacovigilance, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic
- c Leiter der Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

Das Ziel der Pharmacovigilance [1] besteht darin, die Kenntnis über bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu erweitern und – seltener – neue UAW zu identifizieren und diese Informationen den medizinischen Fachkreisen und den Patienten zugänglich zu machen. Ein gutes Beispiel für ein bekanntes Risiko ist die Schwierigkeit, bei jungen Frauen unter hormonalen Kontrazeptiva die Diagnose einer Lungenembolie zu vermuten. Ein Beispiel für ein neues Risiko ist die Nephroge Systemische Fibrose (NSF) bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Verabreichung eines Gadolinium-Kontrastmittels. Besonders wichtig ist, dass die an Swissmedic berichteten Meldungen, ob von medizinischen Fachpersonen stammend oder nicht, genaue Angaben zu den unerwarteten Aspekten und zum neuartigen Charakter der UAW enthalten. Die «Good Pharmacovigilance Practice» legt Qualitätskriterien für UAW-Meldungen fest. Der vorliegende Artikel gibt den aktuellen Stand im Jahr 2012 wieder. Ausserdem weist er auf die Meldepflicht und die Voraussetzungen hin, die es Swissmedic ermöglichen, die Arzneimittelsicherheit zu verbessern.

Geschichtlicher Hintergrund

Allgemeines

Zwar geht die Erwähnung unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln bereits auf die Antike zurück, aber erst seit Mitte des 19. Jahrhunderts schenken die Ärzte den schweren Komplikationen nach der Verabreichung bestimmter Arzneimittel die angemessene Aufmerksamkeit: Chloroform konnte bei der Einleitung der Anästhesie Kammerflimmern mit Todesfolge auslösen (aus diesem Grund wurde seit Anfang des 20. Jahrhunderts auf dieses Mittel verzichtet), Arsen führte zu Leberzytolyse (1922), oder während der Schwangerschaft verschriebenes Thalidomid (1957–1961) zu Missbildungen des Fetus (Phokomelie/Mikromelie).

Weil Arzneimittel heute auf einer globalen Ebene angewendet werden, haben die WHO und die nationalen Berufsverbände ihre Bemühungen koordiniert und verschiedene Arbeitsplattformen und Datenbanken geschaffen. Dazu gehören:

- das 1968 geschaffene «WHO Pilot Research Project for International Drug Monitoring»;
- das «Uppsala Monitoring Center (UMC)», das

seit 1978 die Koordination zwischen dem «WHO Programme for International Drug Monitoring» und den über 130 Mitgliedsländern sicherstellt, namentlich mit einer Datenbank (VigiBase), die mehr als 7,5 Millionen Meldungen umfasst;

- die 1989 gegründete «International Society of Pharmacoeconomics»;
- die 1990 geschaffene «International Conference on Harmonisation»;
- die 1992 geschaffene «European (International) Society of Pharmacovigilance».

Unter Einbezug dieser Institutionen konnten zahlreiche Arzneimittelrisiken erfasst und abgeklärt werden, geeignete Vorsichtsmassnahmen getroffen und, in selteneren Fällen, Arzneimittel vom Markt genommen werden, deren Anwendung mit schweren UAW verbunden war.

Die Pharmacovigilance ist ein Fachgebiet, das sich zwar dynamisch entwickelt, das aber bisher in der medizinischen Welt – gemessen an der Anzahl von Publikationen – immer noch ein Schattendasein fristet. In der Schweiz erschienen dazu in den letzten 10 Jahren durchschnittlich nur 6 Publikationen pro Jahr in der Schweizerischen Ärztezeitung und seit 2001 insgesamt 19 Artikel im Schweizerischen Medizin-Forum, im Ausland sind in der Datenbank PubMed unter der Rubrik «Signal detection Pharmacovigilance» insgesamt nur gerade 93 Dokumente erfasst.

Wir möchten anlässlich dieses Jubiläums in Erinnerung rufen, welche Voraussetzungen für eine gute Pharmacovigilance erforderlich sind und welche Bedeutung diese für die öffentliche Gesundheit hat.

Pharmacovigilance in der Schweiz

Die Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Wirkstoffs werden zuerst im Rahmen von Phase-2- oder Phase-3-Studien an Gruppen untersucht, die aus einigen Tausend nach genauen Kriterien ausgewählten Patienten bestehen. In dieser Phase werden nur die häufigsten UAW (Häufigkeit > 1 bis 2%) identifiziert. Erst mit der Marktzulassung, d.h. wenn die Arzneimittel bei einer viel grösseren Bevölkerungsgruppe zur Anwendung kommen, lassen sich auch seltene UAW in Erfahrung bringen. Auf dieser Grundlage wird das Sicherheitsprofil aktualisiert

Korrespondenz:
Swissmedic, Schweizerisches
Heilmittelinstitut
Dr. med. Guy Levy
Hallerstrasse 7
Postfach
CH-3000 Bern 9
Tel. 031 323 86 22
Fax 031 322 04 18
guy.levy[at]swissmedic.ch

und allenfalls das Risiko-Nutzen-Verhältnis dementsprechend angepasst.

Die wichtigste Methode zum Erkennen von UAW ist die Spontanmeldung: Bereits einige wenige, richtig dokumentierte Fälle können eine risikomindernde Massnahme auslösen und schnelle Entscheidungen zum Schutz der Patienten ermöglichen.

Das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic ging 2002 aus der Zusammenlegung der IKS und der Facheinheit Heilmittel des BAG hervor. Gemäss dem im gleichen Jahr in Kraft getretenen Heilmittelgesetz (Art. 58 und 59 HMG) ist Swissmedic zuständig «für die Überwachung der Sicherheit der Heilmittel», für das Sammeln der Meldungen, für deren Auswertung und «für die erforderlichen Verwaltungsmassnahmen». Diese Massnahmen können darin bestehen, dass die Fachinformation aktualisiert (Art. 67, Abs. 1) oder dass eine Zulassung widerrufen wird (Art. 66 Abs. 2, Bst. b).

Medizinische Fachpersonen und alle, die Heilmittel herstellen, gewerbsmässig verabreichen oder abgeben, sind verpflichtet, das Auftreten einer unerwünschten Wirkung zu melden (Art. 59, Abs. 3). Konsumenten und Patienten können ebenfalls unerwünschte Wirkungen melden (Art. 59, Abs. 4).

Die Meldungen sind an die regionalen Pharmacovigilance-Zentren zu richten (gemäss Abbildung unten).

Heilmittelgesetz: Gesetzliche Meldepflicht von medizinischen Fachpersonen bei Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Definition einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

Als UAW wird im engeren Sinne gemäss WHO-Definition jede schädliche, unbeabsichtigte Wirkung

bezeichnet, die während der Anwendung eines Arzneimittels in üblicher Dosierung auftritt. Fälle von Missbrauch (übermässige Dosis oder ungerechtfertigte Verlängerung der Anwendungsdauer, Verwendung entgegen der medizinischen Indikation), Abhängigkeit und Sucht sind ebenso relevant für die Sicherheit eines Arzneimittels und müssen gemeldet werden. Dasselbe gilt für beobachtete Komplikationen unter nicht zugelassenen oder illegalen Arzneimitteln.

Die Meldung

Die Vorgaben – was muss gemeldet werden, wer ist meldepflichtig, wie melden, an wen ist die Meldung zu richten? – sind auf unserer Website aufgeführt unter: www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00136/00137/index.html?lang=de

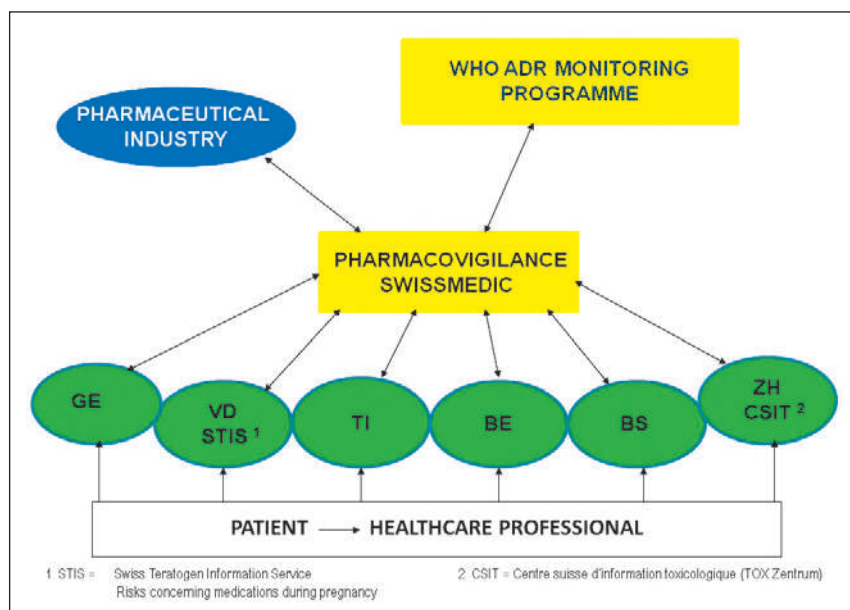
Was passiert nach der Meldung?

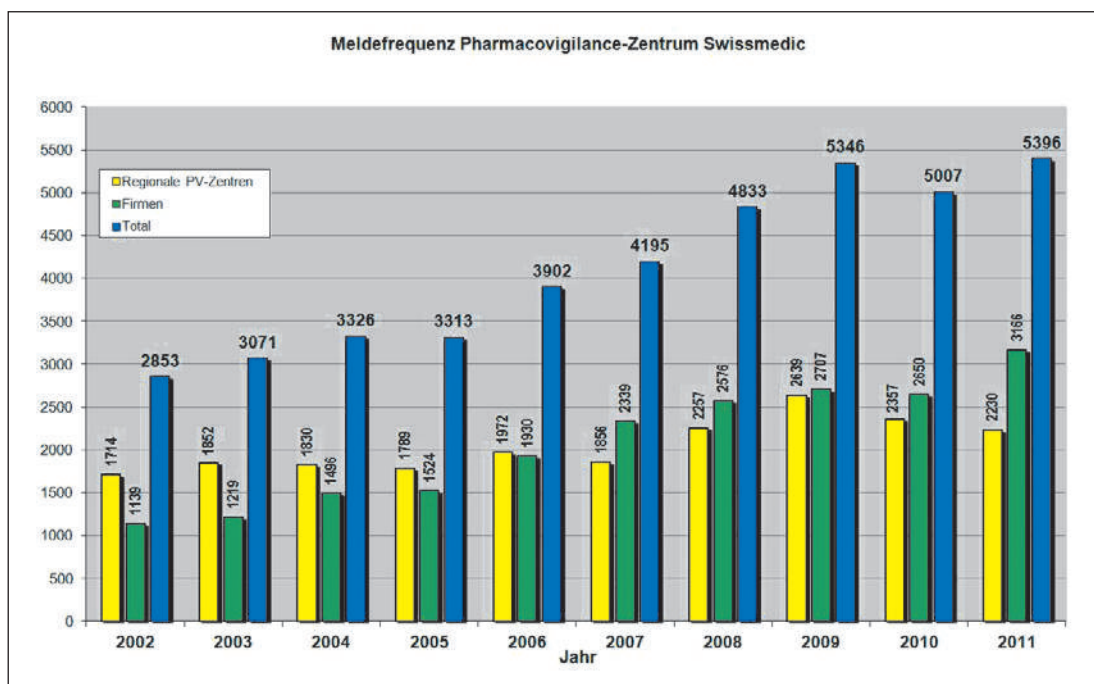
Nach dem Eingang einer Meldung sendet das regionale Pharmacovigilance-Zentrum der meldenden Person eine Empfangsbestätigung mit einer Referenznummer und einem Kommentar. Das regionale Zentrum beurteilt die eingegangenen Daten und gibt sie (nach vollständiger Anonymisierung) in die nationale Pharmacovigilance-Datenbank der Swissmedic in Bern ein. Swissmedic leitet alle schwerwiegenden oder neuen Fälle an die betroffenen Vertriebsfirmen weiter. Diese erhalten auf Anfrage auch Zugang zu allen Daten, die eines ihrer Produkte betreffen. Schliesslich übermittelt das nationale Zentrum die Meldungen an die internationale Datenbank der WHO in Uppsala/Schweden. Diese Datenbank umfasst gegenwärtig fast 8 Millionen Meldungen, die auch dem nationalen Pharmacovigilance-Zentrum für spezifische Nachforschungen zur Verfügung stehen.

In der Abbildung auf der nächsten Seite ist die Entwicklung der Anzahl der Meldungen im Laufe der vergangenen 10 Jahre dargestellt: Es lässt sich eine kontinuierliche Zunahme bis 2009 beobachten, gefolgt von einer stabilen Phase, welche durch die Zunahme der Meldungen aus der Industrie überdeckt wird. Eine höhere Zahl bedeutet allerdings nicht unbedingt auch eine höhere Qualität.

Die Qualität der Meldung ist eine entscheidende Voraussetzung

Die tägliche Arbeit der Pharmacovigilance besteht im Wesentlichen darin, das Wissen über bekannte UAW zu verbessern. Ein gutes Beispiel sind Fälle von Lungenembolien bei jungen Frauen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden. Die Meldungen zu dieser seit Jahrzehnten bekannten UAW haben aufgezeigt, wie schwierig es ist, die Verdachtsdiagnose in dieser Personengruppe zu stellen, die Risikofaktoren richtig zu gewichten, und wie wichtig die Instruktion der Anwenderinnen ist. Die





aktuellen Berichte über Agranulozytosen unter Metamizol-Anwendung wiederum zeigen, dass das Bewusstsein für dieses Risiko zurückgeht.

Der Nachweis neuer Risiken (Nephrogene Systemische Fibrose bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Injektion von Gadolinium, Kiefer-Osteonekrosen und atypische Frakturen unter Bisphosphonaten) ist ebenfalls wichtig, aber nicht die «raison d'être» der Pharmacovigilance.

Damit die Ziele der Pharmacovigilance, die Daten einer Meldung einordnen und aus ihnen den maximalen Nutzen ziehen zu können, erreicht werden, müssen diese Meldungen qualitativen Mindestanforderungen genügen: Sie müssen die «Good Pharmacovigilance Practice» erfüllen und zwingend gewisse wichtige/zentrale Informationen enthalten.

- Die «Good Pharmacovigilance Practice» legt fest, wie die von den medizinischen Fachpersonen und Patienten eingereichten Meldungen über UAW gesammelt, verwaltet, recherchiert und evaluiert werden müssen, damit Schäden bei den Patienten, so weit möglich, vermieden werden können.
- Die wichtigsten Angaben betreffen folgende Aspekte:
 - Spezifischer Grund für die Meldung: Was ist mir als Melder aufgefallen, welche Information will ich primär weitergeben und mit allen Beteiligten austauschen;
 - Der Ursprung der Meldung, wobei diese je nach Urheber – medizinische Fachperson oder Patient – unterschiedliche Qualität aufweisen kann;
 - Alter und Geschlecht des Patienten (wodurch doppelte Einträge vermieden werden können);
 - Beschreibung (wichtigste Symptome) und

Chronologie der UAW (Datum des Auftretens und Entwicklung, Besserung nach Behandlungsabbruch);

- Die angewendeten Arzneimittel (Angaben mit Behandlungsbeginn und -ende, Dosierung, Verabreichungsweg, Indikation);
- Vorhandene Risikofaktoren/Begleiterkrankungen (Allergien, Nieren-, Leber- oder Lungenschäden, Alkoholmissbrauch, usw.);
- Differentialdiagnose: mögliche nicht-medikamentöse Ursachen (z.B. bei Leberschäden Anamnese einer Alkoholabhängigkeit, Gallenwegsobstruktion, virale Serologie).

Möglichkeiten und Grenzen des Systems

Mit Hilfe einer Datenbank, in der die Spontanmeldungen erfasst sind, lassen sich wichtige Sicherheitssignale erkennen. In den vergangenen Jahren haben jedoch auch Follow-up-Studien von behandelten Patienten (Beobachtungsstudien) und Analysen klinischer Studien (Metaanalysen) sowie epidemiologische Studien einen zunehmenden Einfluss, wenn es um die Rolle von Medikamenten als auslösender Faktor von Erkrankungen oder häufiger UAW und deren Inzidenz geht [2, 3].

So konnte ein Zusammenhang hergestellt werden zwischen:

- Hormonsubstitutionstherapie und Brustkrebs;
- NSAR und Herz-Kreislauf-Erkrankungen;
- Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und erhöhtem Suizidrisiko bei Kindern und Jugendlichen;
- Neuroleptika bei älteren Menschen oder bei Demenzkranken und Schlaganfall;
- Anticholinergika zur Inhalation und Infarkt;
- Ezetimib und Krebs;

- Antidiabetika (Glitazon) und Infarkten oder Frakturen;
- Bisphosphonaten und Vorhofflimmern oder «Low energy fractures»;
- Omeprazol oder anderen Protonenpumpenhemmern und Frakturen.

Jedes Jahr treten weltweit Tausende von potentiell fatalen Fällen mit gastrointestinalen Blutungen auf, die nachweislich durch NSAR, Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer verursacht werden.

Gerade weil diese Ereignisse so häufig sind, führen sie paradoxerweise in vielen Fällen nicht zu einer Spontanmeldung. Seltene und neue Ereignisse erhalten von medizinischen Fachpersonen am meisten Aufmerksamkeit und werden deshalb eher gemeldet. Sie wecken auch eher das Interesse der Medien. So kam es in den vergangenen Jahren am häufigsten zu einem Marktrückzug nach der Beobachtung von UAW, die seltene Erkrankungen betrafen.

Die wichtigste Methode zum Erkennen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist die Spontanmeldung.

Eine Grenze der Systemerfassung besteht deshalb darin, dass zu selten gemeldet wird, da das Verfassen einer Meldung von der Motivation der Person abhängt, welche die UAW festgestellt hat (Arzt, andere medizinische Fachperson, Patient). Das System erlaubt somit auch keine zuverlässige Aussage über die Häufigkeit einer UAW – weder die Anzahl der UAW noch die Zahl der behandelten Patienten werden systematisch erfasst.

Damit das Wissen über UAW vertieft und die Prävention verbessert werden kann, muss einerseits die bestehende Organisation gestärkt, aber andererseits auch eine proaktivere Pharmacovigilance angestrebt werden.

Vorteile für Patienten und medizinische Fachpersonen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind die Ursache von 3 bis 7% der Hospitalisierungen [4] und die vierthäufigste Todesursache in den Industrieländern (WHO-Fact Sheets).

Die Pharmacovigilance kann und muss deshalb aus folgenden Gründen eine Schlüsselrolle für die öffentliche Gesundheit spielen:

- Medizinische Fachpersonen können damit abschätzen, ob die Anwendung eines Arzneimittels aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften und der Risiken für UAW sinnvoll ist.
- Patienten können damit die Ursache mehr oder weniger unangenehmer Symptome (Geschmacksstörungen, Haarausfall, Schläfrigkeit usw.) ebenso erkennen wie die Gefahr einer ernsthaften Erkrankung (Herz-Kreislauf-Ereignisse, Diabetes, Krebs usw.).

Schlussfolgerungen

In 10 Jahren wurde viel erreicht, aber es gibt noch viel zu verbessern:

- Weiterführung und Stärkung der Fortbildung und des Know-hows der medizinischen Fachpersonen und der Pharmacovigilance-Verantwortlichen in den pharmazeutischen Unternehmen. Dies ist ein zentrales Anliegen, da es die Qualität der Meldungen und die Wirksamkeit des Systems verbessert.
- Förderung der Zusammenarbeit mit den universitären Zentren.

Seit mehreren Jahren informiert Swissmedic, u. a. auf ihrer Webseite sowie, gemeinsam mit den regionalen PV-Zentren, in Fachzeitschriften über die Pharmacovigilance. Die Information über Arzneimittelrisiken und Entscheidungsprozesse zu verstärken und transparent zu gestalten, ist eine ethische Verpflichtung gegenüber den Patienten und unabdingbar für das Vertrauen der Bevölkerung.

Literatur

- 1 Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines – in WHO Policy Perspectives on Medicines – WHO/EDM/2004.9.
- 2 Laporte JR. Connaissance des effets indésirables des médicaments: pour une pharmacovigilance plus ambitieuse. Rev Prescrire. 2010;30:391–3.
- 3 Edwards IR. An agenda for UK clinical pharmacology. Pharmacovigilance. Br. J. Clin. Pharmacol. 2012; 73: 979–82.
- 4 Egger SS, Raymond G, Schlienger G, Krähenbühl S. Vorgehen bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Schweiz Med Forum. 2005;5:292–6.