



Pharmakovigilanz –

Ein zunehmend wichtiges Thema für Apotheker

Abstract: At the time of the first approval of drugs their safety profile is usually not fully known. Thus, it appears necessary to systematically and continuously collect data during usage of such drugs in clinical practice. Risks of drug use such as unwanted drug effects can lead to changes of the drug approval. Rare and severe side effects are particularly important to recalculate the benefit/risk-ratio of newly released drugs. However, the number of unreported cases is still significant and even life-threatening side effects are often not reported. In addition, systematic registration of any side effects of drugs beyond clinical trials appears still insufficient. Thus, reporting side effects of drugs by pharmacists is a significant contribution to drug safety in clinical practice (Apothekenmagazin 2005;23(10):270-271).

Abstrakt: Die Kenntnisse über die Sicherheit von Arzneimitteln sind zum Zeitpunkt ihrer erstmaligen Zulassung nicht vollständig. Nach der Zulassung von Arzneimitteln müssen die Erfahrungen bei ihrer Anwendung fortlaufend und systematisch gesammelt und ausgewertet werden. Die Bewertung von Arzneimittelrisiken kann zur Veränderung des Zulassungsstatus von Arzneimitteln führen. Insbesondere seltene schwer wiegende unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind für die Gesamtbewertung der Nutzen/Risiko-Relation eines neuen Arzneimittels von großer Bedeutung. Allerdings ist die Dunkelziffer von UAWs immer noch sehr hoch und häufig werden selbst lebensbedrohliche UAWs nicht als solche gemeldet. Ebenfalls unzureichend ist die systematische Erfassung der Häufigkeit von UAWs außerhalb klinischer Studien. ApothekerInnen können durch Meldung Ihnen bekannt gewordener UAWs zur Arzneimittelsicherheit in der ambulanten Versorgung beitragen (Apothekenmagazin 2005;23(10):270-271).

**Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!**

Wie schon mehrfach in diesem Jahr im Apothekenmagazin berichtet (1,2), kommt der Arzneimittelsicherheit bei der Pharmakotherapie eine große Bedeutung zu, denn die potentiellen Risiken bei der Anwendung von Arzneimitteln sind vielfältig. In verschiedenen Definitionen werden alle Maßnahmen, die der Arzneimittelsicherheit dienen, unter dem Begriff **Pharmakovigilanz** zusammengefasst. So definiert die Weltgesundheitsorganisation **WHO** Pharmakovigilanz u.a. als „Analysieren und Abwehren von Arzneimittelrisiken“ (3). Solche Maßnahmen der Risikoabwehr gelten selbstverständlich nicht nur für klinische Studien mit neuen oder bereits bekannten Arzneistoffen, sondern insbesondere auch für die Versorgung von Patienten mit bereits zugelassenen Arzneimitteln. Es sei ausdrücklich betont, dass alle Arzneimittel davon betroffen sind, also auch **homöopathische Zubereitungen** oder **Phytopharmaka**. Auch Nichtarzneimittel, z.B. **Nahrungsergänzungspräparate**, könnten Patienten Schaden zufügen, wie am Beispiel hoher Dosen von Vitamin E bereits vermutet wird bzw. bei Vitamin A bekannt ist. Die zunehmende Tendenz einer integrierten Gesundheitsversorgung, die auf enge Zusammenarbeit von Krankenhäusern, niedergelassenen Ärzten und niedergelassenen Apothekern setzt (z.B. Hausarzt/Hausapothekenmodell), kommt der Notwendigkeit einer systematischeren Überwachung des Arzneimittelmarktes entgegen.

Gesetzliche Grundlage der Pharmakovigilanz

Auch wenn inzwischen internationale Richtlinien existieren, ist in Deutschland das **Arzneimittelgesetz** die Grundlage der Pharmakovigilanz. Es beschreibt drei wichtige Grundpfeiler für Arzneimittel: **Qualität, Wirksamkeit** und **Unbedenklichkeit**. Als ApothekerInnen sind wir schon immer für die pharmazeutische Qualität verantwortlich gewesen. Davon zeugen z.B. endlos viele Protokolle in jeder Apotheke, die die Qualitätsprüfungen für Arzneistoffe, Arzneipflanzen und Fertigarzneimittel dokumentieren. Im Zuge ihrer Beratungstätigkeit bei Patienten und Ärzten sind ApothekerInnen aber auch mit Fragen der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit befasst. Selbst eine allgemeine Liste der möglichen **Arzneimittelrisiken** ist lang und reicht von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bis zu Arzneimittelfälschungen (**Kasten 1**).

Wie in der Deutschen Apothekerzeitung zu lesen stand, gehören hierzu auch Fehler bei der ärztlichen Verordnung und bei der Distribution durch öffentliche Apotheken (4). Andererseits ist die **öffentliche Apotheke** auch ein nicht zu unterschätzender **Sicherheitsfaktor**, denn Fehler wie falsche Verordnung oder falsche Distribution fallen bei den üblicherweise täglichen routinemäßigen Rezeptkontrollen auf und können normalerweise unbürokratisch und rasch behoben werden (4). Dies gilt auch in zunehmendem Maß für Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln, wobei sich hier die fortschreitende digitale Datenverarbeitung in der Apotheke als äußerst hilfreich erweist.

Die Krux mit den Nebenwirkungen

Anders liegt der Fall allerdings bei den **Nebenwirkungen**. Hier ist die **zuständige Behörde**, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (**BfArM**), auf Spontanmeldungen von Ärzten, Apothekern und Pharmaindustrie sowie auf publizierte Berichte über die Ergebnisse klinischer Studien angewiesen, um eine einmal getroffene Festlegung der **Nutzen-Risiko-Relation** eines Arzneimittels (oder Arzneistoffes) überprüfen und gegebenenfalls ändern zu können. Prominente Beispiele aus den letzten Jahren betrafen u.a. Terbinafin, Mibefradil, Cerivastatin, Nifedipin, Anorektika (Abmagerungsmittel), Coxibe oder die Hormonersatztherapie.

Ein wichtiges Problem ist die **Häufigkeit** einer Nebenwirkung. Wird heute in Deutschland ein neues Arzneimittel zugelassen, so beruht diese Entscheidung des BfArM auf einer Nutzen-Risiko-Analyse, die

Kasten 1: Allgemeine Arzneimittelrisiken

- Nebenwirkungen
- Wechselwirkungen
- falsche Anwendung (Missbrauch)
- falsche Indikation
- Abhängigkeit
- fehlende Wirksamkeit
- Verordnungsfehler
- Distributionsfehler
- Verunreinigungen

BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN (auch Verdachtsfälle)						
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Tel.: 0228/207-30, FAX: 0228/207-5207						
BfArM						
Firmen Code Nr.	Pat. Int.	Geburtsdatum	Geschlecht	Größe	Gewicht	Schwangerschaftswoche
N-name	V-name		m	w		
Beobachtete unerwünschte Wirkungen		aufgetreten am		Dauer		
Arzneimittel / Darreichungsform	Tagesdosis	Applikation	gegeben von / bis	wegen (Indikation)		
1. Chrg.-Nr.						
2. Chrg.-Nr.						
3. Chrg.-Nr.						
4. Chrg.-Nr.						
Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. 1 2 3 4		dieses früher gegeben ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		getragen ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		ggf. Reexposition neg. <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/>
Grunderkrankung:		Begleiterkrankungen:				
Anamn. Besonderheiten: Nikotin <input type="checkbox"/> Alkohol <input type="checkbox"/> Kontrazeptiva <input type="checkbox"/> Schrittmacher <input type="checkbox"/>						
Implantate <input type="checkbox"/> Strahlentherapie <input type="checkbox"/> physikal. Therapie <input type="checkbox"/> Diät <input type="checkbox"/> Allergien* <input type="checkbox"/>						
Stoffwechselfekte <input type="checkbox"/> Arzneimittelabusus <input type="checkbox"/> Sonstige: <input type="checkbox"/>						
weitere Erläuterungen:						
Veränderung von Laborparametern in Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung: (ggf. Befund beifügen)						
Verlauf der Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkung:						lebensbedrohend ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>

Abbildung: Berichtsbogen des BfArM über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Der Bogen kann über <http://www.bfarm.de/de/vigilanz/form/index.php> heruntergeladen oder per Post beim BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, angefordert werden.

sich im Wesentlichen auf die Zulassungsstudie (Phase III der klinischen Prüfung) stützt. Hierbei werden jedoch nur vergleichsweise wenige Patienten (ca. 300 – 800 in der Verumgruppe) beobachtet. Bei Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit von weniger als 1 % auftreten (also maximal 3–8 Fälle), lässt sich daher oft nicht entscheiden, ob diese tatsächlich durch den neuen Arzneistoff verursacht worden sind. Noch seltener vorkommende Nebenwirkungen lassen sich in Zulassungsstudien überhaupt nicht erfassen. Auch aufgrund dieser Zusammenhänge – und nicht nur wegen des meist sehr viel höheren Preises – wird empfohlen, bewährte Arzneistoffe vorzuziehen und Innovationen nur dann einzusetzen, wenn es an bewährten Alternativen fehlt oder diese nicht ausreichend wirksam sind (5).

Das Spontanmeldesystem

Auch wenn andere effiziente Möglichkeiten der systematischen Erfassung von Arzneimittelrisiken wie publizierte Einzelfallberichte (siehe 2), computergestützte Erfassungssysteme (siehe 6), internationale Datenbanken und Pharmakovigilanzzentren bekannt sind, kommt dem Spontanmeldesystem eine große Bedeutung zu (3,5). Zwar ist das Ausmaß der Information dieser Spontanmeldungen ein wichtiges Qualitätskriterium, aber auch weniger ausführliche Meldungen sind wertvoll und nützlich (Abb.). Von **Vorteil** sind vor allem die grundsätzliche Erfassung aller Arzneimittelkonsumenten, die zeitliche Unbeschränktheit der Beobachtungen, der Einschluss besonderer Personengruppen (z.B. Kinder, Schwangere) und die Erfassung seltener bzw. sehr seltener Ereignisse. Daneben wird das System als kostengünstig eingeschätzt (3).

Im Gegensatz dazu ist das tatsächliche Niveau der Spontanberichterstattung immer noch recht niedrig (5). Warum also nicht, wie bereits in der „Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz“ vorgeschlagen, **Anreize für ApothekerInnen** schaffen? So könnte z.B. die Anerkennung einer Spontanmeldung im Rahmen der zertifizierten Fortbildung mit Vergabe von Fortbildungspunkten honoriert werden. Möglich wäre dies z.B. durch Erweiterung der Kategorie 5 (Autoren-

schaft), bei welcher bislang für eine Druckseite in einem Fachverlag oder einer pharmazeutischen oder medizinischen Fachzeitschrift **3 Fortbildungspunkte** vergeben werden. Die Vorteile liegen auf der Hand: Die Arzneimittelsicherheit wird verbessert und die KollegInnen können gleichzeitig einen Teil ihrer Fortbildung vom Feierabend in die Arbeitszeit verlegen.

In diesem Zusammenhang bleibt allerdings unverständlich, dass der Berichtsbogen des BfArM bislang ausschließlich für Ärzte formuliert ist (siehe Abb.). Damit erschwert die Behörde meines Erachtens die Förderung von Bereichen des Spontanmeldesystems, die nationale und internationale Experten für wichtig halten (5).

Was können ApothekerInnen in öffentlichen Apotheken tun?

Zunächst sollte der Beurteilung von Arzneimitteln im Sinne einer Nutzen/Risiko-Relation bei der Ausbildung von ApothekerInnen ein besonderer Stellenwert eingeräumt werden und z.B. im Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Düsseldorf legt das Kollegium der Professoren – auch bei der Ausbildung von ÄrztInnen – großen Wert darauf. Als ApothekerInnen müssen wir uns der wachsenden Verantwortung im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit stellen (7). Dabei spielt es eigentlich keine Rolle, ob wir in der Offizin, der Industrie, der Wissenschaft oder der Verwaltung arbeiten. Eine **aktive Beteiligung** am Spontanmeldesystem des BfArM entspricht dieser Verantwortung und wird nach anfänglichen Schwierigkeiten sicher rasch **Routine**. So obliegt die Beobachtung der Risiken von aus der Verschreibungspflicht entlassenen Arzneimitteln hauptsächlich den OffizinapothekerInnen. Wenn wir dies nicht tun, wer dann?

Außerdem wäre es wichtig, die Patienten genauer über Arzneimittelrisiken zu informieren („**Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie...**“) und sie auch zu ermuntern, über Risiken und Nebenwirkungen zu sprechen und diese zu melden. Es wird dementsprechend betont, dass diese Verantwortung nicht nur für Selbstmedikationsarzneimittel, sondern auch für Medizinprodukte, Nahrungsergänzungsmittel und andere Produkte gilt, die ohne ärztliche Konsultation verwendet werden (5). Auch in diesem Zusammenhang wäre es wünschenswert, dass Ärzte und Apotheker mehr und enger als bislang zusammenarbeiten.

Herzlichst
Ihr



Literatur

1. Postel SC, Bode-Böger SM. Erfassung von Aspekten der Arzneimittelsicherheit in der Apotheke – Fakt oder Fiktion? Apothekenmagazin 2005;23(4):72-78, erhältlich unter <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/apothenmagazin/Fortbildungsartikel.html>
2. Kojda G. Arzneimittelinteraktionen bei der Therapie mit Levothyroxin – Neu entdeckte Wechselwirkung mit Ciprofloxazin. Apothekenmagazin 2005;23(7/8):164-165, erhältlich unter <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/apothenmagazin/Editorials.html>
3. Berthold H, Schott G, Müller-Oerlinghausen B (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft). Pharmakovigilanz – Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. *Arzneiverordnungen in der Praxis*. 1. Auflage 2005, erhältlich unter: http://www.akdae.de/35/69_Pharmakovigilanz_2005_1Auflage.pdf
4. Müller-Bohn T. Verwechsellte Arzneimittelnamen – ein Sicherheitsrisiko. *DAZ* 2005;36:4793-4797 (51-55)
5. International Society of Drug Bulletins. Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz. 2005; erhältlich unter: http://www.bukopharma.de/Aktuelles/Berliner_Deklaration_zur_Pharmakovigilanz_Januar_2005.pdf
6. Kojda G. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Gefahrenpotential und Vermeidbarkeit in der ambulanten Versorgung. Apothekenmagazin 2003;21(7/8):4-5, erhältlich unter <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/apothenmagazin/Editorials.html>
7. Blenkinsopp A, Bond C. Over-the-counter medication. *British Medical Association* 2005; ISBN: 0-9548965-2-1, erhältlich unter [http://www.bma.org.uk/ap.nsf/content/OTCmedication/\\$file/OTC.pdf](http://www.bma.org.uk/ap.nsf/content/OTCmedication/$file/OTC.pdf)