



Arzneiverordnung in der Praxis

AVP-SONDERHEFT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

1. AUFLAGE 2005

PHARMAKO- VIGILANZ



ARZNEIMITTELKOMMISSION
DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

MELDUNG UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN – EINE KURZE ANLEITUNG

I. WARUM IST ES NOTWENDIG, UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN (UAW) ZU MELDEN?

Vor ihrer Zulassung werden Arzneimittel in klinischen Studien getestet. Diese schließen allerdings nur eine begrenzte Anzahl von Patienten ein – im Durchschnitt 1.500 für ein neues Arzneimittel. Außerdem finden sie unter stark kontrollierten Bedingungen mit z. B. engen Ein- und Ausschlusskriterien statt, die der täglichen Praxis nicht entsprechen. Seltene, verzögert oder nur bei Subpopulationen auftretende UAW können erst nach der Markteinführung erkannt werden. Die UAW-Meldungen können zu einer intensivierten Beobachtung, einer Änderung der Gebrauchs- oder Fachinformation oder in seltenen Fällen sogar zur Marktrücknahme des Arzneimittels führen.

II. WELCHE FÄLLE SOLLEN GEMELDET WERDEN?

Von besonderem Interesse sind:

- alle *schweren* unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend waren, zur Arbeitsunfähigkeit oder einer erheblichen Beeinträchtigung führten, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung zur Folge hatten, oder zu einer kongenitalen Anomalie führten,
- UAW von neu eingeführten Substanzen (d. h. bis fünf Jahre nach ihrer Zulassung),
- alle bisher *unbekannten* (d.h. nicht in der Fachinformation aufgeführten) UAW,
- alle UAW, die bei Kindern auftreten,
- verzögert auftretende UAW,
- die Beobachtung, dass eine Reaktion zunehmend häufig auftritt. Das gilt auch und insbesondere für Verdachtsfälle!

III. AN WEN KANN GEMELDET WERDEN?

Nach der ärztlichen Berufsordnung (§ 6) sind UAW von der Ärzteschaft an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu melden. Es kann jedoch auch an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), die anderen Arzneimittelkommissionen der Heilberufe oder an den pharmazeutischen Hersteller gemeldet werden. Alle Berichte werden schließlich beim BfArM zusammengeführt und in einer zentralen Datenbank pseudonymisiert gespeichert.

IV. WIE KANN GEMELDET WERDEN?

Ein Meldebogen ist in dieser Broschüre ebenso wie einmal pro Monat im Deutschen Ärzteblatt auf der hinteren inneren Umschlagseite abgedruckt und unter www.akdae.de abrufbar. Es kann aber zunächst auch formlos oder telefonisch gemeldet werden, z. B. bei der AkdÄ (Telefon: 030 400456-500, Telefax: 030 400456-555, E-Mail: phv@akdae.de).

V. WELCHE INFORMATIONEN SIND FÜR EINE MELDUNG NOTWENDIG?

- Daten zur eindeutigen Zuordnung des Patienten: Geburtsdatum, Geschlecht, Initialen
- Verdächtigtes Arzneimittel: Name, Applikationsweg, Dosis, Dauer der Gabe (Beginn und Ende), evtl. Indikation
- Art der Reaktion: Diagnose, Beschreibung, Dauer (Beginn und Ende), Verlauf, ggf. Behandlung
- Daten zum Meldenden: Name, Berufsbezeichnung, Adresse (ausschließlich für Rückfragen!)

Besonders bei der Meldung von schweren UAW ist es nützlich, wenn ein Arztbrief beigelegt wird.

Alle Daten werden nach den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes behandelt.

Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittel- wirkungen durch die Ärzteschaft

1. Auflage

Arzneiverordnung in der Praxis, Band 32
Sonderheft 1, April 2005

VORWORT	4
1. WAS BEDEUTET PHARMAKOVIGILANZ?	5
2. DEFINITIONEN, EINTEILUNGEN, KAUSALITÄTSBEURTEILUNG	7
2.1 Definition »unerwünschte Arzneimittelwirkung«	7
2.2 Klassifizierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen	7
2.3 Schweregrade unerwünschter Arzneimittelwirkungen	9
2.4 Kausalitätsbeurteilung von UAW-Verdachtsfällen	10
2.5 Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen	12
2.6 Häufig ursächliche Arzneimittel und häufig auftretende UAW	12
2.7 Medikationsfehler	14
3. STELLENWERT DES SPONTANMELDESYSTEMS	16
3.1 Vor- und Nachteile des Spontanmeldesystems	16
3.2 Nutzen des Spontanmeldesystems	16
3.3 Weitere Pharmakovigilanz-Systeme	18
4. STRUKTUREN UND ORGANISATION DES SPONTANMELDESYSTEMS	20
4.1 Wie ist das Spontanmeldesystem in Deutschland organisiert?	20
4.2 Was soll im Rahmen des allgemeinen Spontanmeldesystems gemeldet werden?	21
4.3 Durchführung einer UAW-Meldung	22
4.4 Bearbeitung der Meldung in der AkdÄ	23
4.5 Konsequenzen aus Ergebnissen des Spontanmeldesystems in Deutschland: Risiko-Kommunikation	25
4.6 Zukünftige Aufgaben	25
5. WICHTIGE ADRESSEN	27
LITERATUR	28

Die Entwicklung von Arzneimitteln, die hochselektiv in Stoffwechselfvorgänge und Funktionen des Organismus eingreifen, hat in den vergangenen Jahrzehnten die naturwissenschaftlich begründete Medizin entscheidend geprägt. Ihre behördliche Zulassung wird derzeit vor allem unter wirtschaftspolitischen Aspekten international beschleunigt. Die Vermarktung neuer Arzneimittel durch die pharmazeutischen Unternehmen wird aus Wettbewerbsgründen zunehmend global und aggressiv betrieben. So kann es geschehen, dass bestehende Hinweise auf potentielle Risiken gravierender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) vor der Zulassung nicht ausreichend berücksichtigt werden, so dass Krankheit und Tod zahlreicher Menschen resultieren, wenn in kurzer Zeit Millionen von Patienten weltweit einen neuen Wirkstoff anwenden.

Dies hat in den letzten Jahren zu spektakulären Marktrücknahmen geführt, wie z. B. von mehreren Fluorchinolonen (Temafloracin, Trovafloxacin, Grepafloxacin), dem Lipidsenker Cerivastatin (Lipobay®) oder zuletzt von dem Cyclooxygenase-2-Hemmer Rofecoxib (Vioxx®). Diese Vorgänge, aber auch gezielte Bemühungen von Fachkreisen und verantwortlichen Institutionen haben in den letzten Jahren dazu geführt, dass die Arzneimittelsicherheit zu einem auch von der allgemeinen Öffentlichkeit wahrgenommenen Thema geworden ist. Es ist dabei auch deutlich geworden, dass die Instrumente für die Überwachung der Risiken einer Pharmakotherapie noch intensiver entwickelt und gefördert werden müssen.

Für die Entdeckung neuer Risiken von Arzneimitteln nach ihrer Zulassung ist das Spontanmeldesystem für UAW von zentraler Bedeutung. Sein Funktionieren hängt entscheidend von der Mitarbeit der Ärzteschaft ab. Leider sind sowohl Qualität als auch Quantität der Meldungen noch immer unbefriedigend. Verantwortlich dafür sind u. a. mangelnde Kenntnisse über die Strukturen und Ziele des Spontanmeldesystems. Häufig fehlt es den Ärzten an Informationen darüber, welche Fälle gemeldet werden sollen und wie eine Meldung technisch durchgeführt wird. Aus diesen Gründen hat sich die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft entschieden, im vorliegenden Sonderheft wichtige Aspekte moderner Pharmakovigilanz darzustellen und der deutschen Ärzteschaft eine Hilfestellung für die adäquate Meldung von UAW-Verdachtsfällen im Rahmen des Spontanmeldesystems zu geben. Die Broschüre soll das Bewusstsein über Ausmaß und Folgen der Probleme der Arzneimittelsicherheit fördern und insbesondere über die Bedeutung von UAW informieren. Sie soll Ärztinnen und Ärzte davon überzeugen, dass das Melden von UAW eine ethische und berufliche Pflicht ist, und sie soll die Gründe dafür verstehen helfen, warum die Erfassung von Arzneimittelrisiken zentraler Bestandteil des ärztlichen Handelns sein muss. Sie soll ihnen Hilfestellung dabei leisten, sich aktiv an der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit zu beteiligen, zum Beispiel indem die Nomenklatur erläutert und Meldewege erklärt werden. Letztlich soll diese Broschüre dazu beitragen, die Morbidität und Mortalität auf Grund der unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln zu verringern und damit die Arzneimitteltherapie für Patienten wirksamer und vor allem sicherer zu gestalten.

Prof. Dr. med. H. Berthold

Dr. med. Gisela Schott

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

1. Was bedeutet Pharmakovigilanz?

Der Begriff Pharmakovigilanz umfasst die Überwachung der Arzneimittelsicherheit in der Phase der klinischen Entwicklung eines Arzneimittels ebenso wie die fortlaufende Kontrolle von Arzneimitteln, die zugelassen wurden und sich in Anwendung befinden. Die **Weltgesundheitsorganisation (WHO)** definiert Pharmakovigilanz als »Analysieren und Abwehren von Arzneimittelrisiken« (1) oder als »...Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen« (2). Pharmakovigilanz beinhaltet »auch Risikomanagement, Vorbeugung von Therapiefehlern, Vermittlung von Arzneimittelinformationen und Förderung der rationalen Therapie mit Arzneimitteln« (3).

Für die Verbesserung der Anwendungssicherheit zugelassener Arzneimittel in der täglichen Praxis ist die Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Wirkungen durch Ärzte und Apotheker essentiell.

Bei der **Zulassung** eines Arzneimittels wird anhand von Ergebnissen aus klinischen Studien seine Wirksamkeit in Hinblick auf bestimmte Indikationen gegen das Risiko, das mit seiner Anwendung verbunden ist, abgewogen. Anhaltspunkte für das Anwendungsrisiko ergeben sich u. a. aus der Pharmakokinetik, der pharmakodynamischen Analogie zu anderen Arzneimitteln, der Toxikologie und aus beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Bei einer positiven Beurteilung des **Nutzen-Risiko-Verhältnisses** wird eine Zulassung erteilt.

Die klinischen Studien, auf deren Ergebnissen die Zulassung beruht, werden von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt. Sie sind schwerpunktmäßig darauf angelegt, die Wirksamkeit eines Arzneimittels zu prüfen. Eingeschlossen werden in der Regel höchstens 3000–5000 Personen, die meist hochgradig selektiert sind. Frauen und Kinder werden häufig ebenso wie multimorbide oder alte Menschen ausgeschlossen, z. B. aus Haftungsgründen.

Die Studien sind zwangsläufig zeitlich begrenzt, wohingegen in der Praxis Arzneimittel häufig lebenslang verabreicht werden.

Studien reichen aus, um **häufige UAW** zu erkennen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass **seltene UAW** vor der Zulassung nicht auftreten bzw. nicht erkannt werden (2). Das gilt auch für verzögert, nur bei Subpopulationen, bei chronischer Anwendung oder durch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auftretende UAW.

Einige dieser Faktoren waren entscheidend dafür, dass beispielsweise das kardiovaskuläre Risiko der COX-2-Inhibitoren wie Rofecoxib zunächst nicht adäquat eingeschätzt wurde. Deren initiale Beurteilung basierte auf den Daten von Studien mit geringer Teilnehmerzahl, die über eine kurze Zeit durchgeführt wurden, Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgeschlossen hatten und nicht darauf angelegt waren, UAW zu identifizieren (4).

Epidemiologie und ökonomische Bedeutung

Gegenwärtig treten bei ca. 5 % der medikamentös behandelten Patienten UAW auf (5). Bei ungefähr 3–6 % aller Patienten, die stationär aufgenommen werden, ist eine UAW Ursache für die Aufnahme (5–12), die vom aufnehmenden Arzt allerdings häufig nicht erkannt wird (11). Ungefähr 40 % der UAW, die zu einer stationären Aufnahme führen, werden als **vermeidbar** eingestuft (11;13;14). Von stationär aufgenommenen Patienten erleiden ca. 6 % eine UAW (6;7). Auf internistischen Stationen sind sogar bei über 20 % der Patienten UAW beobachtet worden (15). Nach einer deutschen Studie in einer internistischen Abteilung wurden durch UAW 20 % der Behandlungstage verursacht. Ungefähr die Hälfte davon wäre nach Einschätzung der Autoren vermeidbar gewesen (14). In einer vielfach zitierten Metaanalyse wurde geschätzt, dass 1994 in den USA 106.000 Patienten an den Folgen einer UAW starben. Dies entsprach in der Todesursachenstatistik der vierten bis sechsten Stelle der Häufigkeitsstatistik (6;16). Eine aktuelle prospektive Studie zu UAW als Grund

stationärer Krankenhausaufnahmen kommt zu dem Ergebnis, dass in England dadurch kontinuierlich etwa 4 % der Bettenkapazität beansprucht sind und Kosten von 706 Mio. Euro jährlich entstehen (10). In England wie auch in den USA sterben mehr Menschen durch UAW als im Straßenverkehr. Studien in Australien, Norwegen und Dänemark kommen zu ähnlichen Ergebnissen (17–19). Auch in der Bundesrepublik Deutschland ist nach verschiedenen Studien und Hochrechnungen mit einer großen Zahl von Todesfällen, die durch Arzneimittel verursacht werden, zu rechnen (20;21).

Neben dem Leid für die betroffenen Patienten und deren Angehörige sind mit UAW auch erhebliche **finanzielle Belastungen** für die Solidargemeinschaft der Krankenversicherten verbunden. Die jährlichen Kosten aller UAW wurden in den USA für ein Lehrkrankenhaus mit 700 Betten auf 5,6 Mio. Dollar geschätzt, wovon 2,8 Mio. Dollar vermeidbaren UAW zugeschrieben wurden (22). Eine andere Untersuchung ergab, dass 5–9 % der gesamten Krankenhauskosten durch UAW verursacht waren (7). Für Deutschland wurden die direkten Kosten, die auf Hospitalisation durch UAW verschriebener Arzneimittel zurückzuführen sind, auf 350 bzw. 400 Mio. € jährlich geschätzt (8;13).

Spontanmeldesystem als Frühwarnsystem

Die Bedeutung und Konsequenzen von UAW sind weit über die Fachkreise hinaus bekannt, spätestens seit der Thalidomid-Katastrophe (23). Die kontinuierliche Überwachung der in Anwendung befindlichen Arzneimittel ist offensichtlich von zentraler Bedeutung. Dabei ist das **Spontanmeldesystem** das wichtigste Frühwarnsystem, um bislang unbekannt und seltene Reaktionen aufzuspüren (1;24–27). Als Spontanmeldesystem wird die systematische Erfassung und Evaluation von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen bezeichnet, die von einer berichtenden Stelle (z. B. Klinikarzt, niedergelassener Arzt) durch eigene Initiative (»spontan«) an eine zentrale Stelle (in Deutschland z. B. die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder das Bundes-

institut für Arzneimittel und Medizinprodukte) gemeldet werden. Ziele der Spontanmeldung sind die frühzeitige Identifizierung seltener UAW bei neu eingeführten Präparaten, die bei der klinischen Prüfung unentdeckt bleiben, und die ständige Überwachung bekannter Präparate (28).

Die Berichte können **Signale** dafür setzen, dass ein Arzneimittel eine bisher unbekannte unerwünschte Wirkung hat und Ausgangspunkt für weitergehende Untersuchungen sein. Sie können die Kenntnisse über Patientengruppen vertiefen, bei denen ein erhöhtes Risiko für bereits bekannte UAW besteht. So sind besonders ältere Patienten von UAW betroffen, wobei nicht das Alter an sich, sondern mit dem Alter assoziierte Veränderungen wie eine Abnahme der Leber- und Nierenfunktion, eine Abnahme des Körpergewichts, Veränderung der Körperzusammensetzung oder Einnahme mehrerer Arzneimittel bei Multimorbidität ausschlaggebend sind (8;29). Außerdem können die Berichte in einigen Fällen den Vergleich **relativer Häufigkeiten** von UAW innerhalb einer Gruppe von Arzneimitteln ermöglichen, z. B. von gastrointestinalen Reaktionen unter verschiedenen Antirheumatika.

Gründe für ungenügende Meldehäufigkeit

Doch nur wenige Ärzte melden vermutete unerwünschte Arzneimittelreaktionen. Selbst für schwere UAW liegt die **Meldequote** vermutlich nur bei 5–10 % (30–32). In einer Studie in Deutschland wurden folgende Gründe genannt, warum von einer UAW trotz Verdacht nicht berichtet wurde: die UAW sei schon bekannt, zu banal oder die Kausalität unsicher. Außerdem räumte ungefähr ein Fünftel der befragten Ärzte ein, das Spontanmeldesystem bzw. die Meldewege in Deutschland nicht zu kennen. Auch die Kriterien für eine UAW-Meldung waren den meisten unbekannt (33;34). Diese Gründe wurden auch in anderen europäischen Ländern angeführt (35;36). Darüber hinaus mag die zunächst kompliziert erscheinende Terminologie abschreckend wirken. Aus diesen Gründen sind in der vorliegenden Broschüre Informationen

über Strukturen und Prozesse des Spontanmeldesystems (beteiligte Institutionen und Meldewege) zusammengestellt.

2. Definitionen, Einteilungen, Kausalitätsbeurteilung

2.1 Definition »unerwünschte Arzneimittelwirkung«

Der Begriff »unerwünschte Arzneimittelwirkung« wurde 1969 von der WHO als eine Reaktion auf ein Arzneimittel definiert, »die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie eingesetzt werden« (37), später wurde auch die »Modifikation physiologischer Funktionen« berücksichtigt (38) (Englisch »adverse reaction« oder »adverse effect«). Da der Begriff »schädlich« nicht näher eingegrenzt wird (sind z. B. auch leichte Störungen wie eine geringe Mundtrockenheit gemeint?), bleibt die Definition vage (39). Ein **Zusammenhang** zwischen der Einnahme des Arzneimittels und dem Auftreten der UAW muss zumindest als möglich eingeschätzt worden sein. Nicht eingeschlossen ist nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, z. B. absichtliche Überdosierungen, Verschreibungs- und Applikationsfehler.

Von unerwünschten Arzneimittelwirkungen abzugrenzen sind **unerwünschte Ereignisse** (UE; Englisch »adverse event«). Damit werden alle Befindlichkeitsstörungen, subjektiven und objektiven Krankheitssymptome bezeichnet, die während einer medikamentösen Therapie unabhängig von einer möglichen Kausalität beobachtet werden, also z. B. ein Unfall, der nicht arzneimittelbedingt oder -mitbedingt ist (40). Es handelt sich in der Regel um Situationen im Rahmen einer **klinischen Studie**, in der alle unerwünschten Ereignisse primär ohne einen Kausalzusammenhang dokumentiert werden.

Ein neuerer Vorschlag für eine Definition von UAW lautet folgendermaßen: »eine nennenswert schädliche oder unangenehme Reaktion, die durch den Gebrauch eines Arzneimittels hervorgerufen wird, und die auf eine Gefahr durch zukünftigen Gebrauch weist, welche Prävention, eine spezielle Therapie, eine Änderung des Dosierungsschemas oder ein

Absetzen des Präparates erforderlich macht« (39).

Als **Nebenwirkung** (Englisch »side effect«) wird von der WHO ein nicht beabsichtigter Effekt eines in normaler Dosierung eingesetzten Arzneimittels bezeichnet, der aus pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels resultiert. Dieser weit gefasste, alte Begriff kann sowohl günstige als auch ungünstige Wirkungen eines Arzneimittels einschließen, die neben der Hauptwirkung auftreten. Er sollte nicht synonym mit »unerwünschter Arzneimittelwirkung« verwendet werden (41).

Unerwünscht ist eine Arzneimittelwirkung nur in Hinblick auf eine bestimmte Indikation. Müdigkeit unter Antihistaminika ist beispielsweise bei Schlafmitteln die erwünschte Wirkung, während sie bei Antiallergika als unerwünschte Wirkung auftritt.

Das deutsche **Arzneimittelgesetz** definiert in seinen Begriffsbestimmungen (§ 4) das mit der Anwendung eines Arzneimittels verbundene Risiko als »jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit ...«.

Für die konkrete Frage, welche UAW gemeldet werden sollen, sind die Definitionen von nachrangiger Bedeutung (siehe Kapitel 4.2).

2.2 Klassifizierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Es wird zwischen **dosisabhängigen** und **dosisunabhängigen** UAW unterschieden, die Typ A- und Typ B-Reaktionen genannt werden (42). Als Gedächtnisstütze werden sie auf Englisch als »augmented reaction« (erweiterte, vermehrte Wirkung) bzw. »bizarre reaction« (bizarre, nicht erklärliche Wirkung) bezeichnet.

Typ A-Reaktionen sind das Ergebnis einer ausgeprägten, aber ansonsten normalen pharmakologischen Wirkung eines Arzneimittels. Sie sind im Wesentlichen durch bekannte pharmakologische Eigenschaften des Arzneimittels vorhersehbar und treten dosisabhängig auf. Es findet sich häufig ein Kontinuum von Schweregraden. Als Beispiele seien

das Auftreten von Hypotonie und Bradykardie nach Gabe von Betablockern genannt. Inzidenz und Morbidität sind oft hoch, aber die Mortalität ist meist niedrig.

Demgegenüber sind **Typ B-Reaktionen** aus den bekannten pharmakologischen Eigenschaften des Präparates *nicht* abzuleiten, sie treten unerwartet und dosisunabhängig auf. Häufig handelt es sich um allergische oder idiosynkratische Reaktionen, die schwer verlaufen und häufig zu bleibenden Schäden oder zum Tod des Patienten führen. Morbidität und Inzidenz sind gewöhnlich niedrig. Zu Typ B-Reaktionen gehören z. B. die maligne Hyperthermie nach Gabe von Anästhetika oder allergische Reaktionen auf Penicillin. Diese ist die häufigste Allergie, die bei 1–10 % der Bevölkerung auftritt (5).

Idiosynkratische Reaktionen beruhen auf einem genetisch bedingten Defekt bzw. einer Mutation entweder im Stoffwechsel der Arzneimittel oder an den entsprechenden Rezeptoren (5). Ihre Häufigkeit ist in verschiedenen Bevölkerungsgruppen unterschiedlich.

Manchmal ist es schwer oder unmöglich, eine UAW einer Typ A- oder B-Reaktion zuzuordnen. Beispielsweise kann dosisabhängige Übelkeit und Erbrechen durch Erythromycin (Typ A-Reaktion) auch als Typ B-Reaktion klassifiziert werden, da sie pharmakologisch nicht vorhersehbar ist (43).

Der Einteilung der UAW wurden später **weitere Klassen** mit charakteristischen Merkmalen hinzugefügt. Für Typ C-Reaktionen (»chronic«) ist die kumulative Dosis ursächlich, Typ D-Reaktionen (»delayed«) treten mit zeitlicher Verzögerung auf, Typ E-Reaktionen (»end of use«) entstehen durch das Absetzen eines Arzneimittels und Typ F-Reaktionen (»failure«) bezeichnen einen unerwarteten Misserfolg der Therapie. Die Klassifizierung nach C bis F hat sich in der Praxis noch nicht eingebürgert. In der **Tabelle 1** sind die verschiedenen Klassen unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit wesentlichen Charakteristika, Beispielen und Vorschlägen zum ärztlichen Vorgehen bei ihrem Auftreten aufgeführt (39).

Diese Klassifikation beruht ausschließlich auf Eigenschaften des Arzneimittels

wie seiner Pharmakologie und der Dosisabhängigkeit seiner Wirkung. Eine neue Methode zur Klassifizierung von UAW, die auch Eigenschaften der Reaktion, wie z. B. ihren zeitlichen Verlauf und ihre Schwere, sowie prädisponierende Eigenschaften des betroffenen Individuums berücksichtigt, wurde kürzlich vorgeschlagen (43). Dieses dreidimensionale System basiert auf Angaben zur Dosisabhängigkeit, zum Zeitpunkt des Auftretens der UAW und zur Prädisposition des Betroffenen (»dose-time-susceptibility«, bzw. »DoTS«). Die Methode hat sich noch nicht durchgesetzt, erscheint aber anhand von Beispielen hilfreich.

Beispiele zur DoTS (»dose-time-susceptibility«) Klassifikation

- Osteoporose auf Grund von Kortikosteroiden:
Do – Begleiteffekt; T – spät;
S – Alter, Geschlecht
- Anaphylaxie auf Grund von Penicillin:
Do – Hypersensitivität;
T – erste Dosis; S – unbekannt,
nach vorheriger Sensibilisierung
- Hepatotoxizität auf Grund von Isoniazid:
Do – Begleiteffekt;
T – mittel; S – genetisch
(Arzneimittelstoffwechsel), Alter,
exogene Noxen (Alkohol),
Krankheit (Mangelernährung)

Im deutschen Sprachraum wird zwischen unbekannt und bekannten sowie unerwarteten und erwarteten UAW unterschieden.

Eine Arzneimittelwirkung wird als **unbekannt** bezeichnet, wenn sie in Fach- oder Gebrauchsinformationen nicht aufgeführt ist. Dabei sind auch der Schweregrad und die Spezifikation wesentlich. Als unbekannt gilt eine Arzneimittelwirkung demnach, wenn in der Fachinformation z. B. »akutes Nierenversagen« aufgeführt ist und nun eine interstitielle Nephritis bekannt wird, oder wenn »Hepatitis« erwähnt wird und erstmals eine fulminante Hepatitis auftritt (44).

Tabelle 1: Klassifizierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (modifiziert nach (39))

Reaktionstyp	»Eselsbrücke«	Kennzeichen	Beispiele	Procedere
A: dosisabhängig	(augmented)	<ul style="list-style-type: none"> • häufig • Verstärkung der erwünschten Wirkung bei gewöhnlichen therapeutischen Dosen • vorhersehbar • niedrige Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie bei Antihypertensiva • Hypoglykämie bei Insulin 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisreduktion • Begleitmedikation beachten
B: dosisunabhängig	(bizarre)	<ul style="list-style-type: none"> • selten • kein Bezug zu einer pharmakologischen Wirkung • unvorhersehbar • hohe Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> • immunologische Reaktionen: Überempfindlichkeit gegenüber Penicillin • Idiosynkratische Reaktionen 	<ul style="list-style-type: none"> • absetzen und nie mehr geben
C: dosis- und zeitabhängig	(chronic)	<ul style="list-style-type: none"> • selten • Zusammenhang mit kumulativer Dosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypokaliämie unter Laxantien 	<ul style="list-style-type: none"> • absetzen oder reduzieren, möglicherweise Ausschleichen notwendig
D: zeitabhängig	(delayed)	<ul style="list-style-type: none"> • selten • meist dosisabhängig • tritt einige Zeit nach der Anwendung auf 	<ul style="list-style-type: none"> • Teratogenese • Karzinogenese • Tardive Dyskinesie 	<ul style="list-style-type: none"> • oft wenig Interventionsmöglichkeiten
E: Therapieabbruch	(end of use)	<ul style="list-style-type: none"> • selten • tritt gewöhnlich bald nach dem Absetzen auf 	<ul style="list-style-type: none"> • Opiatentzug 	<ul style="list-style-type: none"> • erneute Gabe und langsames Ausschleichen
F: unerwarteter Misserfolg der Therapie	(failure)	<ul style="list-style-type: none"> • häufig • dosisabhängig • oft durch Interaktionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Versagen von Kontrazeption 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosierung erhöhen • Begleitmedikation beachten

Als **unerwartet** wird eine UAW charakterisiert, wenn es keinerlei Hinweise auf die Reaktion, z. B. durch entsprechende UAW bei Arzneimitteln der gleichen Arzneimittelklasse, gibt.

Im Englischen werden beide Sachverhalte mit dem Begriff »*unexpected adverse drug reaction*« bezeichnet.

Vermeidbare UAW entstehen durch Fehler der behandelnden Ärzte im Umgang mit Arzneimitteln, z. B. durch die Wahl falscher Dosierungen, die Nichtbeachtung von Kontraindikationen (die allerdings gelegentlich mangels therapeutischer Optionen nicht zu umgehen ist) oder bekannten Wechselwirkungen zusätzlich verabreichter Arzneimittel, aber auch auf Grund falscher Anwendung durch den Patienten. Wird »UAW« restriktiv nur als schädliche Wirkung im Rahmen bestimmungsgemäßen Gebrauchs definiert, so fallen die durch Anwendungsfehler entstandenen Schäden nicht unter den Begriff. Das tatsächliche Risikoprofil eines Arzneimittels unter Routineanwendung würde dadurch verfälscht (vgl. Abschnitt 2.7). Die von Edwards vorgeschlagene Definition (s. o.) schließt vermeidbare UAW mit ein (39).

Das Auftreten einer UAW sollte nicht als Zeichen beruflicher Unwissenheit, sondern als Eigenschaft des Arzneimittels verstanden werden (45).

2.3 Schweregrade unerwünschter Arzneimittelwirkungen
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden nach ihrem Schweregrad in schwere und nicht schwere eingeteilt.

Schwer ist eine UAW nach Definition der europäischen Arzneimittelbehörde EMA von 1995 (44), wenn sie

- tödlich oder lebensbedrohend ist,
- zur Arbeitsunfähigkeit oder einer dauerhaften Behinderung führt,
- eine stationäre Behandlung oder ihre Verlängerung zur Folge hat,
- zu einer kongenitalen Anomalie führt oder
- beinahe zu einer der oben angeführten Situationen geführt hätte.

Auch diese Klassifikation ist bei der praktischen Anwendung gelegentlich problematisch. So ist es häufig schwierig, eine Verlängerung des stationären Aufent-

Tabelle 2: Beispiele für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

<p>■ Blut Panmyelopathie Koagulopathien Hämolytische Anämien</p> <p>■ Kardiovaskulär Herzrhythmusstörungen Herzstillstand Herzversagen Kardiomyopathie Kreislaufversagen/Schock Hypertonie Hypotonie Myokardischämie/Myokardinfarkt Plötzlicher Herztod</p> <p>■ Immunologisch Anaphylaxie Arteriitis Arzneimittelfieber Transplantatabstoßung Lupus-Syndrom Panarteriitis nodosa Vaskulitis</p> <p>■ Malignität Jegliche</p> <p>■ Zentrales Nervensystem Anorexia nervosa Katatonie Zerebrovaskuläre Erkrankungen Koma Verwirrtheit Abhängigkeit Depression Epilepsie (inkl. Exazerbation) Extrapyramidale Bewegungsstörungen Halluzinationen Hyperpyrexie Erhöhter intrakranieller Druck Myasthenie Malignes neuroleptisches Syndrom Neuropathie Psychose Entzugssyndrom</p> <p>■ Gastrointestinal Colitis Blutung Leberzirrhose Leberfunktionsstörungen Leberfibrose Ileus Pankreatitis Perforation Peritonitis (inkl. fibrosierend) Pseudoobstruktion</p>	<p>■ Metabolisch Azidose Nebennierendysfunktion Diabetes Hyperkalzämie Hyperkaliämie Hypokaliämie Hyponatriämie Hypophysenstörungen Porphyrie Schilddrüsendysfunktion</p> <p>■ Muskuloskeletal Arthropathie Aseptische Knochennekrose Osteomalazie Pathologische Fraktur</p> <p>■ Renal Niereninsuffizienz Harnverhalt</p> <p>■ Respiratorisch Alveolitis (allergische, fibrosierende) Bronchospasmus (inkl. Exazerbation) Pneumonitis Respiratorische Insuffizienz Thromboembolie</p> <p>■ Reproduktion Spontanabort Hämorrhagie ante partum Kongenitale Fehlbildungen Eklampsie, Präeklampsie Infertilität Uterusblutung, Perforation</p> <p>■ Haut Angioödem Eruptio bullosa Epidermale Nekrolyse Exfoliation (generalisierte)</p> <p>■ Auge/Ohr Katarakt Hornhauttrübung Glaukom Hörverlust Vestibuläre Störungen Sehverlust</p>
---	---

* CSM/MCA Guidance Notes, Oktober 2002

haltes zu eruieren. Dies hat z. B. dazu geführt, dass in dem Pharmakovigilanz-Projekt **AGATE** (s. Kapitel 4.1) zusätzlich interne Kriterien definiert wurden. In Zweifelsfällen entscheidet der Umstand, dass die UAW zum Absetzen der Arzneimittel geführt hat (45;46).

Von der WHO wurden ca. 500 Begriffe als sog. »critical terms« definiert, auf welche die Kriterien für »schwer« in der Regel zutreffen (z. B. Lyell-Syndrom, Agranulozytose). Beispiele für schwere UAW finden sich in **Tabelle 2**.

Im englischen Sprachraum wird zusätzlich zwischen »serious« (ernsten, schwerwiegenden) und »severe« (schweren) Reaktionen unterschieden (41;44). Dabei sind schwere UAW (»severe reactions«), wie z. B. ein ausgeprägter Hautausschlag, nicht zwingend ernst oder schwerwiegend im Sinne der oben angeführten Definition. Diese zusätzliche Unterscheidung gibt es im deutschen Sprachraum nicht.

Die Beurteilung des Schweregrades einer UAW trägt wesentlich dazu bei, das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Anwendung eines Arzneimittels zu bestimmen. Bei Zulassungsbehörden bildet das Nutzen-Risiko-Verhältnis seinerseits die Grundlage für Überlegungen darüber, ob der Zulassungsstatus, so wie er in der Fachinformation dargestellt wird, geändert werden muss (47).

2.4 Kausalitätsbeurteilung von UAW-Verdachtsfällen

Die Entscheidung, ob eine beobachtete UAW mit der Einnahme eines Arzneimittels kausal verknüpft ist oder nicht, ist bei der Beurteilung von UAW-Verdachtsfällen von zentraler Bedeutung. Für die Meldung einer UAW braucht diese Entscheidung vom Meldenden allerdings nicht getroffen zu werden, da **auch und gerade Verdachtsfälle** berichtet werden sollen.

Zur Frage, ob eine beobachtete UAW durch ein Arzneimittel verursacht wurde, gibt es die Antwortmöglichkeiten »ja« oder »nein«. Da der Sachverhalt jedoch selten entsprechend eindeutig ist, versucht man sich bei der Bearbeitung entsprechender Berichte der Antwort über abgestufte **Wahrscheinlichkeitsgrade** zu nähern, für die eine Reihe anerkannter Kriterien herangezogen werden. Es wurden verschiedene Methoden entwickelt, um die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit zu systematisieren, z. B. durch strukturierte Fragen und sich daraus ergebende Punktwerte (48). Alle Methoden beruhen im Wesentlichen auf der Beurteilung folgender Kriterien:

- zeitlicher Zusammenhang zwischen der Verabreichung des Arzneimittels und dem Auftreten der UAW,
- Wahrscheinlichkeit anderer Gründe,
- pharmakologische Plausibilität (einschließlich Art und Häufigkeit bekannter UAW) (49).

Tabelle 3: Kausalitätsbeurteilung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (39;41)

Begriff	Kriterium
sicher	Ein klinisches Ereignis, einschließlich auffälliger Laborwerte, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels auftritt und nicht durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann. Die Reaktion auf das Absetzen oder Reexposition müssen plausibel sein. Das Ereignis muss pharmakologisch oder phänomenologisch bestimmt sein, falls notwendig durch ein befriedigendes Reexpositionsverfahren.
wahrscheinlich	Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels auftritt, und wahrscheinlich nicht durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann. Die Reaktion auf das Absetzen muss plausibel sein. Informationen über Reexposition sind nicht notwendig.
möglich	Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels auftritt, aber das auch durch Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann. Informationen über die Reaktion beim Absetzen können fehlen oder unklar sein.
unwahrscheinlich	Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, bei dem der Zeitpunkt seines Auftretens einen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels unwahrscheinlich macht und das durch andere Umstände, wie Begleiterkrankung oder Komedikation erklärt werden kann.
unklassifiziert	Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, mit einem zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels, das als UAW berichtet wird, bei dem für die Kausalitätsbeurteilung mehr Informationen notwendig sind, bzw. diese gerade beurteilt werden.
nicht beurteilbar	Ein Bericht über eine mögliche UAW, der nicht beurteilt werden kann, weil Informationen fehlen oder widersprüchlich sind und nicht vervollständigt oder verifiziert werden können.

Wesentlich ist die Beurteilung, ob der **zeitliche Verlauf** zwischen der Einnahme des Arzneimittels und dem Auftreten der UAW plausibel ist. Tritt die UAW beispielsweise auf oder verschlimmert sich, wenn die Dosis erhöht wird? Verschwindet sie mit dem Absetzen des Arzneimittels? Tritt sie bei Reexposition wieder auf?

Eine absichtliche **Reexposition** der betroffenen Person mit dem verdächtigen Arzneimittel ist nicht bzw. erst nach einem Genehmigungsverfahren erlaubt, da sie nach dem Arzneimittelgesetz als klinische Prüfung gilt.

Mögliche **Alternativursachen** machen die Beurteilung des Kausalzusammenhangs oft schwer. Als alternative Ursachen sind die Grunderkrankung des Patienten, die Komedikation, eine ererbte oder erworbene körperliche Disposition und die aktuelle Exposition gegenüber anderen Risikofaktoren zu berücksichtigen.

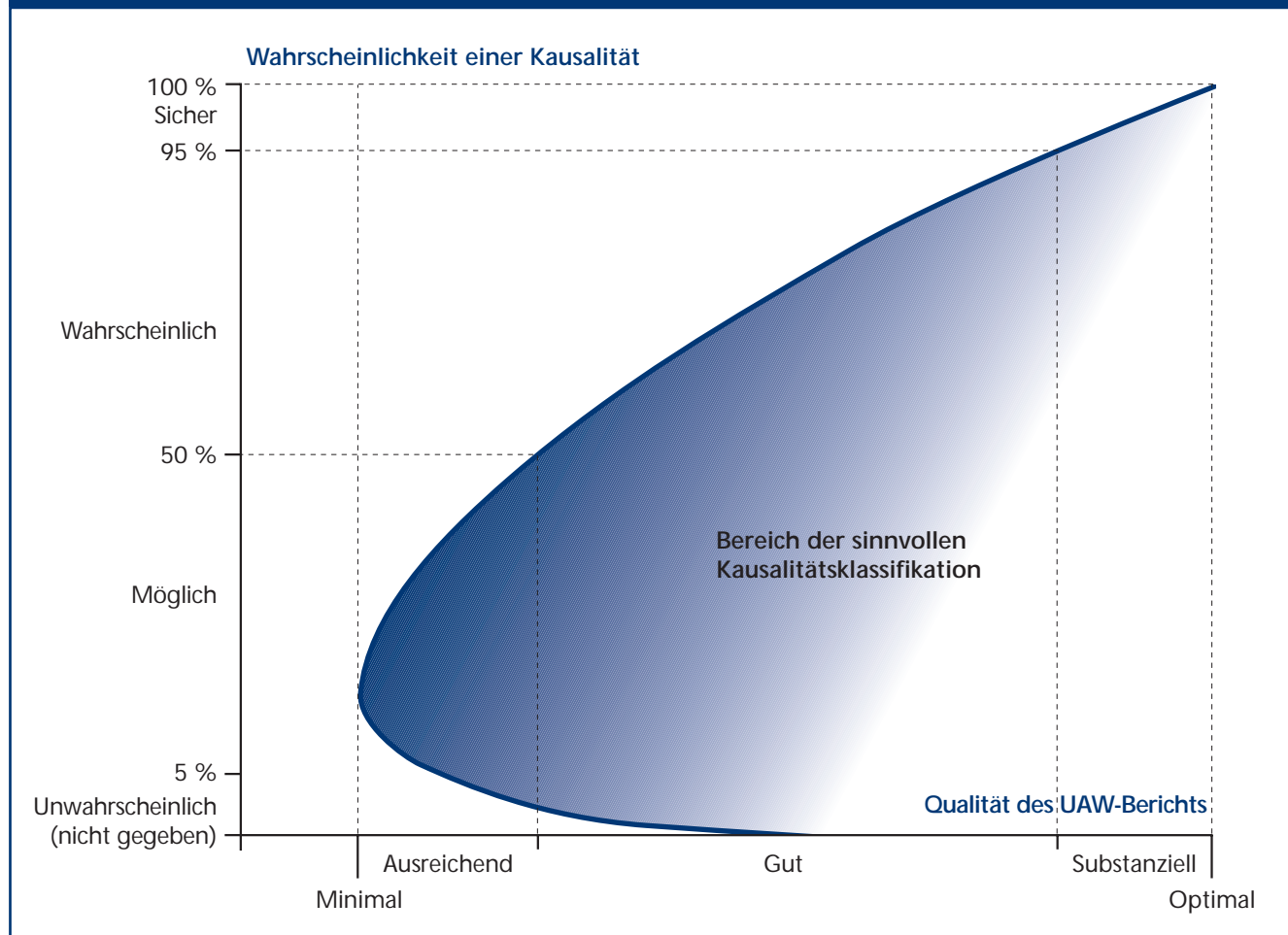
Pharmakodynamische und -kinetische Aspekte können dafür oder dagegen sprechen, dass ein kausaler Zusammenhang besteht. So ist eine erhöhte Blutungsneigung nach Antikoagulantien durch die Pharmakodynamik der Arzneimittel erklärbar.

Hinweise können auch Art und Häufigkeit bekannter UAW geben. Es gibt Krankheiten und Symptome, die typischerweise mit der Einnahme des Arzneimittels selbst oder anderen Vertretern seiner Klasse verknüpft sind, wie zum Beispiel Sehnenentzündungen und -rupturen bei Gabe von Fluorchinolonen. Dabei ist die Inzidenz eines Symptoms oder einer Krankheit, die möglicherweise durch ein Arzneimittel verursacht wurden, zu beachten. So sind Kopfschmerzen häufig und möglicherweise zufällig mit einer Arzneimittelaufnahme assoziiert, während eine aplastische Anämie selten auftritt und der Zusammenhang wahrscheinlicher ist.

Auch verschiedene Untersuchungsergebnisse können der Kausalitätsbeurteilung dienen, so zum Beispiel **Laborwerte**, die sich im Verlauf einer Therapie verändern (39). Wesentlich sind Arzneimittelspiegel, z. B. im Blut oder Urin. Deshalb sollte bei schweren UAW möglichst immer Blut auf Verdacht asserviert und das Plasma eingefroren werden. Auch weitere Laboruntersuchungen wie z. B. Lymphozytenstimulationstests zum Nachweis sensibilisierter Lymphozyten oder genetische Testungen, die Hinweise auf den **Metabolisierstatus** des Patienten geben, können nützlich sein.

Bei differentialdiagnostischen Überlegungen sollte immer berücksichtigt werden, dass eine UAW zu Grunde liegen kann. Dabei kann es schwierig sein, Krankheitssymptome von UAW zu unterscheiden. In der **Arzneimittelanamnese** sollte nach der Anwendung sowohl vom Arzt verordneter als auch

Abbildung 1: Kausalitätsklassifikation in Abhängigkeit von der Qualität des UAW-Berichts (nach J. Beckmann)



vom Patienten in Eigeninitiative besorgter Arzneimittel, wie z. B. pflanzlicher Arzneimittel, und Medizinprodukte gefragt werden. Die Arzneimittelanamnese ist in Patientenakten häufig unvollständig wiedergegeben (50).

Wird mehr als ein Arzneimittel eingenommen, kommt es zu **Wechselwirkungen (Interaktionen)**. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer relativen UAW erhöht sich exponentiell mit der Zahl der angewendeten Wirkstoffe. Nicht nur die Wirkstoffe, auch **Hilfsstoffe** können an der Entstehung unerwünschter Arzneimittelwirkungen beteiligt sein.

Zur Kausalitätsbeurteilung wurde von der WHO ein Klassifikationsschema erstellt, bei dem die Mindestanforderungen für eine Zuordnung zu den verschiedenen Wahrscheinlichkeitsgraden definiert werden (siehe **Tabelle 3**) (39;41). Danach gilt eine Kausalität als »sicher«,

- wenn die Latenzzeit zwischen der Einnahme des Arzneimittels und dem Auftreten des Ereignisses plausibel ist,
- die Symptome beim Absetzen des Arzneimittels nachlassen oder verschwinden (positiver »dechallenge«),
- Alternativursachen ausgeschlossen sind und
- die Reaktion klinisch oder pharmakologisch plausibel ist, z. B. durch Wiederauftreten der Symptome bei erneuter Gabe des Mittels, also nach Reexposition (positiver »rechallenge«).

Dieses letzte Kriterium ist für eine Beurteilung der Kausalität als »wahrscheinlich« nicht notwendig. Die Kausalität wird als »möglich« bewertet,

wenn die Latenzzeit plausibel ist, jedoch auch Alternativursachen in Frage kommen, z. B. Komedikation oder die zu Grunde liegende Erkrankung. Als »unklassifiziert« gilt eine mögliche UAW, wenn zunächst weitere Informationen eingeholt werden müssen und als »nicht beurteilbar«, falls dies trotz unzureichender Datenlage nicht möglich ist.

Eine **standardisierte Kausalitätsbewertung** von einzelnen Meldungen wird routinemäßig z. B. in allen Pharmakovigilanzzentren durchgeführt (s. 3.3). Die standardisierten Verfahren reichen von einfachen Checklisten bis zu komplexen Algorithmen, aber keine Methode ist zureichend validiert worden (in dem Sinne, dass eine konsistente und reproduzierbare Bewertung erreicht würde, die den wahren Zusammenhang hinreichend belegt). Ob die standardisierte Kausalitätsbeurteilung einer nicht standardisierten Expertenmeinung überlegen ist, muss derzeit offen bleiben (51;52). Es besteht jedoch Einigkeit darin, dass die Kausalitätsbewertung umso besser gelingt, je besser die **Qualität der Meldung** ist. Der Zusammenhang zwischen Qualität des UAW-Berichts und möglicher Kausalitätsbewertung wird durch die **Abbildung 1** illustriert.

Die Kausalitätsbewertung ist häufig auch von der Interessenlage des Bewertenden abhängig: eine Zulassungsbehörde, deren Aufgabe es ist, Arzneimittelrisiken möglichst früh zu erkennen, wird z. B. auch bei schlechter Dokumentation des Berichtes eher geneigt sein, einen Kausalzusammenhang zu einem Arzneimittel zu bejahen,

als der Hersteller, der seine Neuentwicklung erst bei gut begründetem Verdacht vom Markt nehmen wird.

2.5 Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die **Inzidenz**, mit der UAW auftreten, ist aus den Daten des Spontanmeldesystems nicht zu berechnen, da es keine sicheren Angaben dazu gibt, wie viele Personen ein Arzneimittel eingenommen haben und wie viele UAW nicht gemeldet wurden (vgl. 3.1). Zähler (Zahl der tatsächlich vorkommenden UAW) und Nenner (Bezugsgröße, Zahl der Exponierten) bleiben somit unbekannt. Gibt es jedoch zum Beispiel Daten aus prospektiven klinischen Studien, sollten, wo immer möglich, Angaben über die Häufigkeit einer UAW gemacht werden. Zur Beurteilung der Häufigkeit wird folgende Klassifizierung gemäß **Tabelle 4** verwendet (41).

2.6 Häufig ursächliche Arzneimittel und häufig auftretende UAW

Art und Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen hängen wesentlich von der klinischen Situation ab und unterscheiden sich z. B. zwischen einer chirurgischen und einer geriatrischen Station oder zwischen einem ländlichen und einem städtischen Einzugsgebiet. Arzneimittel, deren unerwünschte Wirkung die Ursache einer stationären Aufnahme ist, reflektieren typische Risiken **ambulant** Verschreibungsverhaltens (12;53).

Stationäre Aufnahmen auf Grund von UAW sind am häufigsten durch antithrombotische Wirkstoffe wie Acetylsalicylsäure und Vitamin K-Antagonisten bedingt. Aber auch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und kardiovaskuläre Arzneimittel wie z. B. Digitalispräparate, Kalziumantagonisten und Diuretika sind häufig ursächlich (8;10;28;53). Die häufigste UAW, die zu einer stationären Aufnahme führt, ist die gastrointestinale Blutung (8;10), meist bedingt durch NSAR.

Bei **hospitalisierten** Patienten dagegen werden UAW vor allem durch Antibiotika ebenso wie durch Opiate, kardiovaskuläre Arzneimittel und

Tabelle 4: Klassifizierung der Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (41)

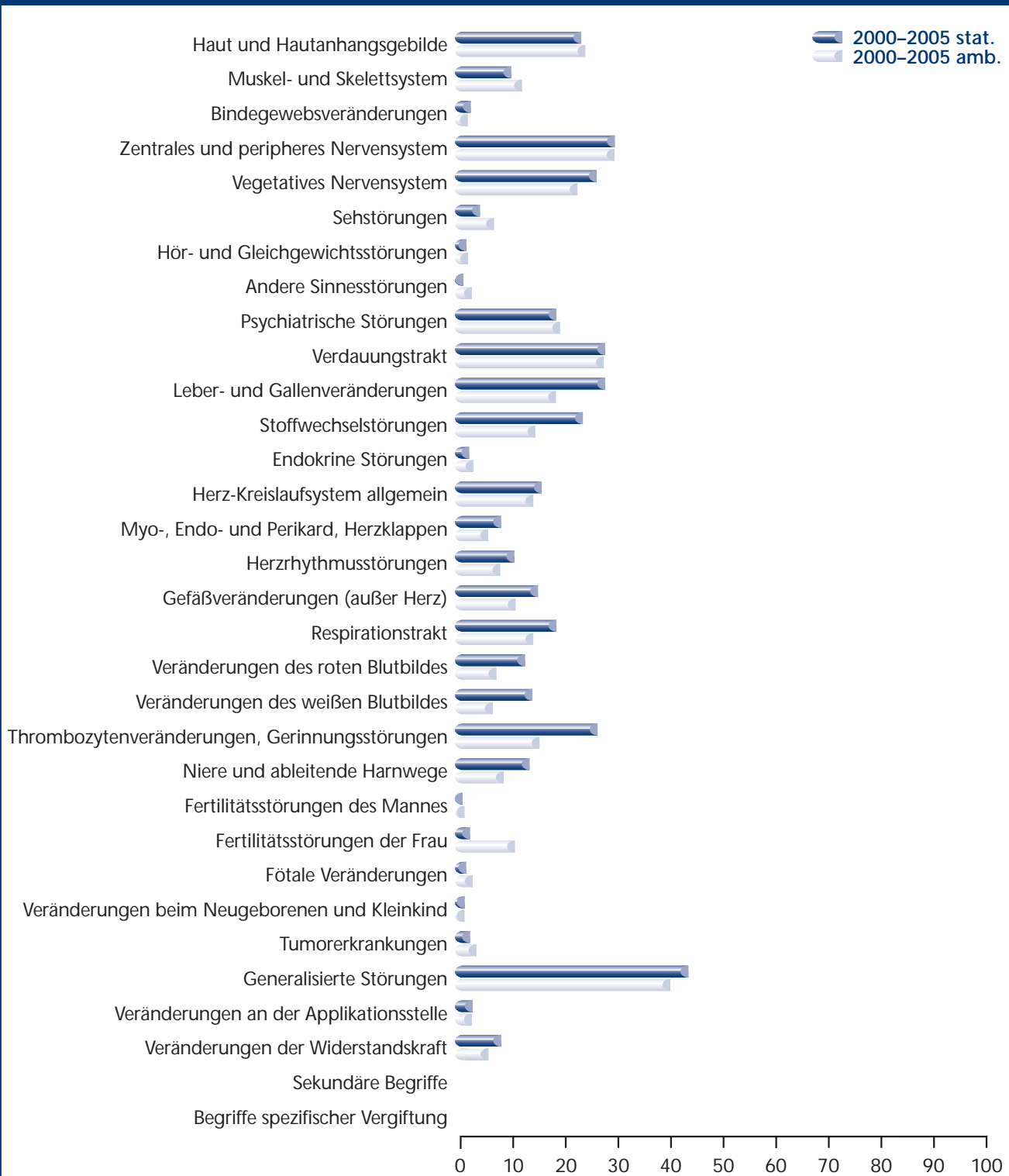
sehr häufig	≥ 1/10	(≥ 10 %)
häufig	≥ 1/100 und < 1/10	(≥ 1 % und < 10 %)
gelegentlich	≥ 1/1.000 und < 1/100	(≥ 0,1 % und < 1 %)
selten	≥ 1/10.000 und < 1/1.000	(≥ 0,01 % und < 0,1 %)
sehr selten	< 1/10.000	(< 0,01 %)

Antikoagulantien verursacht (53). Dabei bestehen zwischen verschiedenen Stationen und Krankenhäusern erhebliche Unterschiede (53).

In der **Abbildung 2** wird anhand von Daten des deutschen Spontanmeldesystems (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand 24.02.2005) ein

Vergleich zwischen den UAW-Meldungen aus dem ambulanten und dem stationären Bereich nach **Organklassen** dargestellt. Es fällt auf, dass aus dem

Abbildung 2: Vergleich der UAW-Meldungen aus dem ambulanten (N=17264) vs. stationären (N=14681) Bereich. Prozentuale Verteilung nach Organ-System-Klassen.



Ein Fallbericht kann mehrere UAWs haben. Die %-Bezugsgröße ist die Anzahl der Fallberichte. Daher kann der Wert über 100 % steigen.
Hinweis: aus den Daten eines Spontanmeldesystems sind keine Aussagen über absolute Häufigkeit des Auftretens von UAW möglich.

Fallberichte in %

stationären Bereich besonders viele Berichte die Kategorie »Thrombozytenveränderungen, Gerinnungsstörungen« betreffen.

In den **Tabellen 5 und 6** werden, nach Altersgruppen klassifiziert, die 20 Arzneimittel, zu denen in den Jahren 2000 bis einschließlich 2004 am häufigsten UAW-Verdachtsfälle im Rahmen des deutschen Spontanmeldesystems gemeldet wurden, aufgeführt (einschließlich Meldungen an pharmazeutische Unternehmen). In der **Tabelle 5** finden sich die Berichte aus dem ambulanten

Bereich (N = 13.712), in der **Tabelle 6** diejenigen aus Krankenhäusern (N = 9779).

2.7 Medikationsfehler

Als Medikationsfehler werden gewöhnlich **vermeidbare Fehler** bei der Anwendung von Arzneimitteln bezeichnet (54;55). Medikationsfehler können auf dem gesamten Weg von der Verordnung bis zur Anwendung entstehen, z. B. durch fehlerhafte Dosierungen, Kommunikationsfehler oder unzutreffende Bezeichnung des Arzneimittels.

Viele Medikationsfehler schaden dem Betroffenen nicht (56), z. B. wenn eine Dosis eines Statins nicht eingenommen wird. Allerdings führen Medikationsfehler auch zu einer großen Anzahl vermeidbarer Schäden und Todesfälle (20;57).

Medikationsfehler sind in der WHO-Definition für unerwünschte Wirkungen nicht eingeschlossen. Sie zählen zu den Arzneimittel bezogenen Problemen, gelegentlich werden sie auch der Definition der unerwünschten Ereignisse zugeordnet. Die Analyse von Medika-

Tabelle 5: Am häufigsten genannte Wirkstoffe – ambulant (2000–2004)

Wirkstoff (Rang)	Alter der Patienten				
	0 – 19	20 – 39	40 – 59	60 – 79	> 80
1	Methylphenidat	Levonorgestrel	Moxifloxacin	Rofecoxib	Rofecoxib
2	Risperidon	Moxifloxacin	Rofecoxib	Atorvastatin	Risperidon
3	Topiramate	Risperidon	Risperidon	Moxifloxacin	Fentanyl
4	Isotretinoin	Interferon	Atorvastatin	Levofloxacin	Celecoxib
5	Lamotrigin	Drospirenon + Ethinylestradiol	Levonorgestrel (5)	Fluvastatin	Levofloxacin
6	Amoxicillin	Topiramate	Interferon (5)	Cerivastatin	Moxifloxacin
7	Montelukast	Bupropion	Terbinafin	Risperidon	Clopidogrel
8	Clarithromycin (8)	Etonorgestrel	Levofloxacin	Clopidogrel	Acetylsalicylsäure
9	Drospirenon + Ethinylestradiol (8)	Mefloquin	Bupropion	Celecoxib	Phenprocoumon
10	Valproinsäure (8)	Telithromycin	Cerivastatin	Simvastatin	Metamizol (10)
11	Levonorgestrel + Ethinylestradiol	Clozapin	Fluvastatin	Fentanyl	Ciprofloxacin (10)
12	Ethinylestradiol + Dienogest (12)	Olanzapin	Telithromycin	Amiodaron (12)	Donepezil (10)
13	Cefuroxim (12)	Gadopentetsäure	Diclofenac	Erythropoietin (12)	Galantamin (10)
14	Trimethoprim + Sulfamethoxazol (12)	Lamotrigin (14)	Fumarsäure (14)	Iopromid (14)	Valdecoxib
15	Ibuprofen (15)	Glatiramer (14)	Simvastatin (14)	Phenprocoumon (14)	Cerivastatin
16	Cyproteronacetat + Ethinylestradiol (15)	Amisulprid	Topiramate (16)	Diclofenac	Buprenorphin (16)
17	Metoclopramid (17)	Levofloxacin (17)	Ciprofloxacin (16)	Terbinafin	Enalapril (16)
18	Erythromycin (17)	Fumarsäure (17)	Celecoxib (18)	Enalapril (18)	Alendronsäure (16)
19	Clavulansäure + Amoxicillintrihydrat (19)	Levonorgestrel + Ethinylestradiol (17)	Clozapin (18)	Methotrexat (18)	Rivastigmin (16)
20	Dimenhydrinat (19)	Carbamazepin	Erythropoietin (18)	Fludarabin	Amiodaron (16)

Hinweis: bei Wirkstoffen mit identischem Rang wird dieser hinter dem Wirkstoff in Klammern angegeben

Tabelle 6: Am häufigsten genannte Wirkstoffe – Krankenhaus (2000–2004)

Wirkstoff (Rang)	Alter der Patienten				
	0 – 19	20 – 39	40 – 59	60 – 79	> 80
1	Oxcarbazepin	Clozapin	Clozapin	Heparin	Heparin
2	Methylphenidat	Olanzapin	Paclitaxel	Paclitaxel	Rofecoxib
3	Clozapin	Carbamazepin	Olanzapin	Gemcitabin	Enoxaparin
4	Valproinsäure	Ziprasidon	Heparin	Clozapin	Risperidon (4)
5	Carbamazepin	Paclitaxel	Carboplatin	Carboplatin	Certoparin (4)
6	Ifosamid (6)	Interferon	Carbamazepin	Phenprocoumon	Clopidogrel (6)
7	Olanzapin (6)	Mefloquin	Gemcitabin	Enoxaparin	Ciprofloxacin (6)
8	Ciclosporin	Oxcarbazepin (8)	Interferon alfa-2b	Certoparin	Levofloxacin (6)
9	Cefotaxim	Heparine (8)	Atorvastatin	Amiodaron (9)	Glimepirid
10	Propofol (10)	Ciclosporin (10)	Fluorouracil (10)	Tirofiban (9)	Celecoxib (10)
11	Baclofen (10)	Amisulprid (10)	Epirubicin (10)	Rofecoxib	Moxifloxacin (10)
12	Topiramid (12)	Ribavirin	Ribavirin (10)	Carbamazepin	Metamizol (10)
13	Somatropin (12)	Diclofenac	Rofecoxib	Levofloxacin (13)	Acetylsalicylsäure (13)
14	Lamotrigin	Risperidon (14)	Diclofenac	Leflunomid (13)	Tirofiban (13)
15	Methotrexat (15)	Valproinsäure (14)	Interferon (15)	Atorvastatin	Allopurinol (13)
16	Dimenhydrinat (15)	Stavudin (14)	Topotecan (15)	Fluorouracil (16)	Phenprocoumon (16)
17	Ceftriaxon (15)	Ciprofloxacin (14)	Oxcarbazepin	Olanzapin (16)	Trimethoprim + Sulfamethoxazol (16)
18	Levetiracetam (18)	Metamizol (18)	Valproinsäure	Clopidogrel	Enalapril (18)
19	Teicoplanin (18)	Levetiracetam (18)	Ciclosporin (19)	Celecoxib (19)	Digitoxin (18)
20	Clindamycin (18)	Certoparin (18)	Tirofiban (19)	Topotecan (19)	Mirtazapin

Hinweis: bei Wirkstoffen mit identischem Rang wird dieser hinter dem Wirkstoff in Klammern angegeben

tionsfehlern ermöglicht es, das Risiko eines Arzneimittels im therapeutischen Kontext abzuschätzen, z. B. das Risiko einer Überdosierung bei geringer therapeutischer Breite oder die Non-Compliance bei schlechter Verträglichkeit (53). Um die Häufigkeit von Medikationsfehlern durch fehlerhafte Verordnung oder mangelnde Therapieüberwachung zu verringern, sind z. B. Konsultationen durch Klinische Pharmakologen oder computergestützte Verordnungssysteme nützlich (58), die allerdings ihrerseits zu typischen Fehlern führen können, z. B. indem auf dem Bildschirm nicht die gesamte Medikationsliste eines Patienten eingesehen werden kann (59).

3. Stellenwert des Spontanmeldesystems

Die systematische Erfassung und Auswertung spontaner Einzelfallberichte über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann ein Signal generieren, also einen Hinweis auf eine mögliche kausale Beziehung zwischen einem Arzneimittel und einer unerwünschten Wirkung, die zuvor unbekannt oder unzureichend beschrieben worden war (s. 1). Gewöhnlich ist mehr als ein Bericht notwendig, um ein Signal zu erzeugen, abhängig von der Schwere der UAW und der Qualität der Information (2). Wenn Signale fehlen, kann daraus nicht gefolgert werden, dass keine Sicherheitsprobleme bestehen. Hypothesen, die sich aus den Signalen ergeben, können gegebenenfalls mit anderen Methoden getestet werden (z. B. prospektive Studien, Fall-Kontroll-Studien etc., s. 3.3).

3.1 Vor- und Nachteile des Spontanmeldesystems

Das Spontanmeldesystem unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist ein wichtiges Instrument, um neue Erkenntnisse insbesondere zu seltenen UAW zu erhalten.

Die Vorteile liegen in der Überwachung des **gesamten Arzneimittelspektrums** und der dauerhaften, im Vergleich zu Studien **zeitlich unbefristeten Beobachtung** einer **großen Basispopulation**, in der alle potentiellen **Risikogruppen** eingeschlossen sind, wie z. B. alte Patienten mit verschiedenen Krankheiten und Komedikationen, Kinder oder Schwangere.

Es handelt sich um ein relativ **kostengünstiges** System, das schnell Signale liefern kann, auch in Hinblick auf spezielle Risikofaktoren oder Arzneimittelwechselwirkungen unter den Bedingungen der täglichen Praxis.

Die Daten, die aus dem Spontanmeldesystem gewonnen werden, müssen allerdings richtig eingeschätzt werden. Zu Grunde liegt meist eine explorative Auswertung von Verdachtsfällen, die mögliche Zusammenhänge zwischen einer gemeldeten UAW und der Anwendung eines Arzneimittels aufzeigt. Nur selten kann über dieses

System die Kausalität zwischen einem Arzneimittel und einer UAW **bewiesen** werden.

Das System ist entscheidend von der Aufmerksamkeit des beobachtenden Arztes sowie der Qualität und Quantität seiner Informationen abhängig, welche die Möglichkeit einer Kausalitätsbeurteilung wesentlich beeinflussen. Das größte Problem des Spontanmeldesystems besteht darin, dass nur wenige Ärzte den Verdacht auf eine UAW melden (Gründe für »*under-reporting*« s. 1).

Die zu Recht erhöhte Aufmerksamkeit der verordnenden Ärzte bei neu eingeführten Arzneimitteln führt dazu, dass UAW von **neuen Präparaten** in der Regel häufiger gemeldet werden als von vergleichbaren länger eingeführten Arzneimitteln. Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Medien oder Fachzeitschriften führen ebenfalls zu einer vermehrten Berichtsfrequenz (»stimulierte Spontanmeldung«). Auch die Art der gemeldeten UAW kann beeinflusst werden.

Da es keine genauen Daten zur Anzahl der Personen gibt, die einen Wirkstoff einnehmen, ist es nicht möglich, Angaben zur absoluten Häufigkeit bestimmter Risiken, zur Inzidenz einer UAW oder zum relativen Risiko zu machen (s. auch 2.5).

Auch eine vergleichende Bewertung zum Risiko anderer Arzneimittel ist nur in seltenen Fällen möglich. Innerhalb der Daten des Spontanmeldesystems können jedoch Berichtshäufigkeiten zu Wirkstoffen der gleichen Gruppe verglichen werden, z. B. Nebenwirkungsprofile der Fluorchinolone. Sie signalisieren qualitative Unterschiede im Spektrum der UAW einer Arzneistoffklasse. In der **Abbildung 3** wird das UAW-Profil nach Organklassen der Fluorchinolone insgesamt mit dem eines ihrer Wirkstoffe, nämlich Levofloxacin verglichen. Es fällt beispielsweise auf, dass bei Levofloxacin deutlich häufiger UAW gemeldet wurden, die das Muskel- und Skelettsystem betreffen, als bei den Fluorchinolonen insgesamt. Weitere Analysen ergaben, dass dies vor allem auf mehr Berichte von Tendopathien unter diesem Wirkstoff zurückzuführen ist.

Ziel des Spontanmeldesystems ist vor allem die Erfassung von seltenen UAW, Auswirkungen einer langfristigen Arzneimittelgabe, von UAW bei Patienten mit besonderen Risiken, und von Interaktionen. Zur Dokumentation häufiger, unspezifischer Symptome oder UAW, die auch Symptome der behandelten Krankheit sein können, ist das System weniger nützlich.

So ermöglicht das Spontanmeldesystem in seinem heutigen Aufbau, eine erhöhte Inzidenz seltener Ereignisse wie Rhabdomyolyse oder fulminantes Leberversagen als UAW zu erkennen. Eine arzneimittelbedingt erhöhte Inzidenz ohnehin häufiger Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall ist dagegen wesentlich schwerer zu identifizieren, wie auch die Schwierigkeiten bei der Erkennung des erhöhten kardiovaskulären Risikos von COX-2-Inhibitoren zeigten (60).

Vorzüge und Grenzen des Spontanmeldesystems sind in der **Tabelle 7** zusammengefasst.

3.2 Nutzen des Spontanmeldesystems

Die Meldung von UAW-Verdachtsfällen kann wesentlich dazu beitragen, von vielen Patienten Schaden abzuwenden, indem bei der Zulassung noch unbekannte UAW nach der Zulassung erkannt werden. So dauerte es vor der Einführung von Spontanmeldesystemen viele Jahrzehnte, bis die schädlichen Wirkungen von Acetylsalicylsäure auf den Gastrointestinaltrakt bekannt wurden und fast ebenso lange bis erkannt wurde, dass die protrahierte Einnahme von Phenacetin zu Papillennekrosen der Niere führen kann. Es vergingen mehrere Jahre, bis Phokomelien bei Neugeborenen mit der Einnahme von Thalidomid in der Schwangerschaft in Verbindung gebracht wurden (61).

Nach der Thalidomid-Katastrophe wurde in vielen Ländern ein Spontanmeldesystem zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit etabliert, um Erkrankungen und Todesfälle in Zusammenhang mit der Verwendung von Arzneimitteln früh zu erkennen.

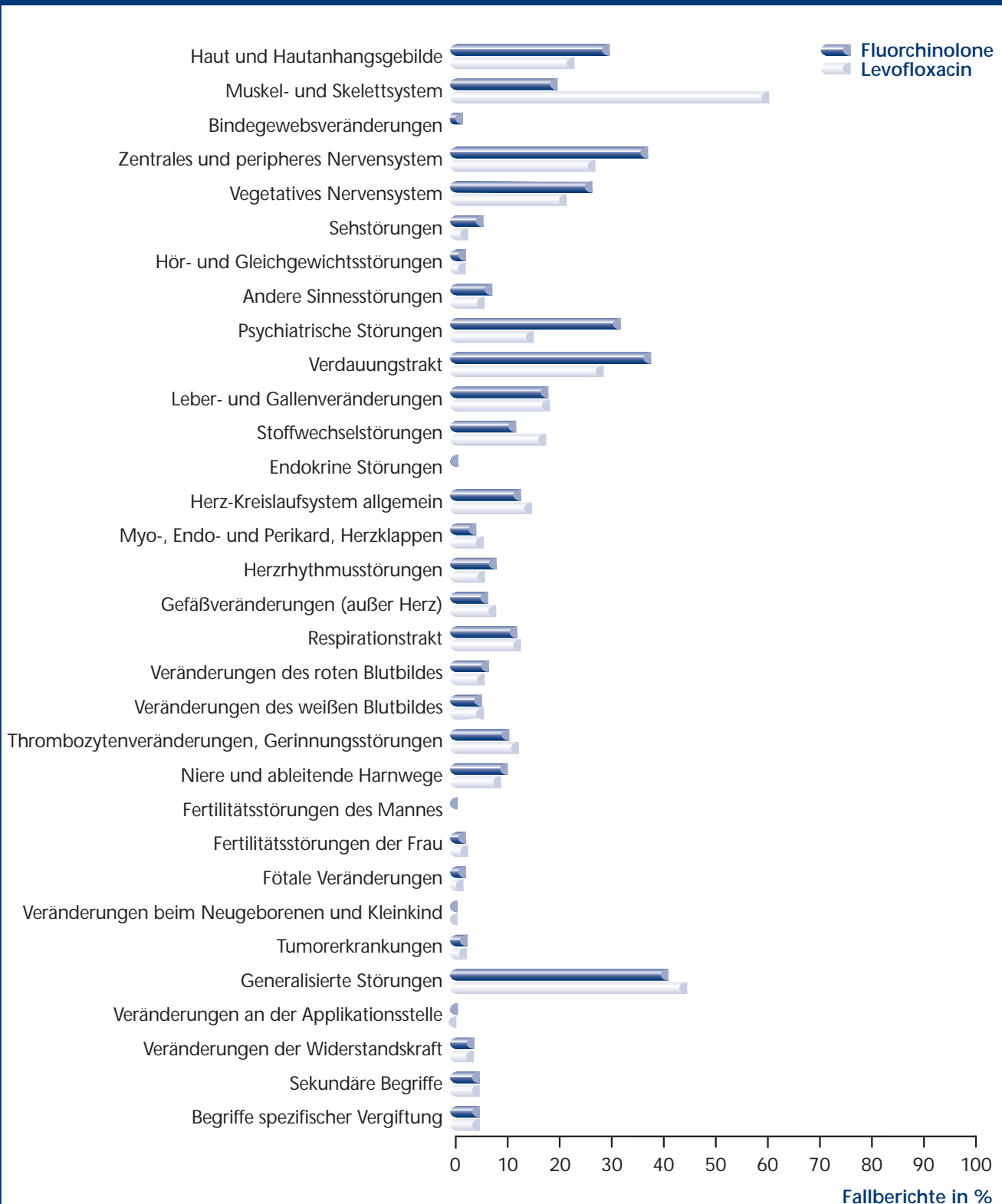
Durch die Meldung von UAW-Verdachtsfällen wurden die Kenntnisse über wirksame Arzneimittel verbessert.

Entsprechend konnte in den Fachinformationen beispielsweise auf neue UAW hingewiesen oder die Zulassung

der Arzneimittel z. B. durch Kontraindikationen angepasst werden. Die WHO nennt als Beispiele Cyclo-

phosphamid, Losartan und Levofloxacin (61). In die Fachinformation zu Cyclophosphamid wurden erst viele Jahre

Abbildung 3: Vergleich des UAW-Profiles von Levofloxacin (N=819 Berichte) vs. Fluorchinolone (N=5219 Berichte) Prozentuale Verteilung nach Organ-System-Klassen.



Ein Fallbericht kann mehrere UAWs haben. Die %-Bezugsgröße ist die Anzahl der Fallberichte. Daher kann der Wert über 100 % steigen. Hinweis: aus den Daten eines Spontanmeldesystems sind keine Aussagen über absolute Häufigkeit des Auftretens von UAW möglich.

nach der Markteinführung Krankheiten wie epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom aufgenommen. Bei Losartan wurde nach der Zulassung als UAW z. B. Vaskulitis Purpura Schönlein-Henoch und anaphylaktischer Schock entdeckt. Die Fachinformation zu Levofloxacin wurde nachträglich um Torsade-de-pointe-Tachykardien ergänzt. **Änderungen oder Ergänzungen der Fach- und Gebrauchsinformationen** sind die häufigsten konkreten Ergebnisse des Spontanmeldesystems.

Weitere Beispiele der WHO belegen, wie die Berichte aufmerksamer Ärztinnen und Ärzte dazu geführt haben, dass gefährliche Arzneimittel **vom Markt genommen** oder ihre Anwendung eingeschränkt wurde (61):

- Bromfenac (Duract®) wegen schwerer Hepatotoxizität,
- Encainid (Enkaid®) und Flosequinan (Manoplax®) wegen erhöhter Mortalität,
- Temafloxacin (Omniflox®) wegen hämolytischer Anämie,
- Benoxaprofen (Oraflex®) wegen Leberzellnekrose und
- Mibefradil (Posicor®) wegen multipler Arzneimittelinteraktionen.

3.3 Weitere

Pharmakovigilanz-Systeme Neben dem Spontanmeldesystem gibt es weitere Methoden, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erfassen.

Dazu gehört die Publikation von **Einzelfallberichten**, eine einfache und kostengünstige Methode, die wesentliche erste Hinweise bei der Identifikation von UAW bei neuen Arzneimitteln geben kann (39;62;63). Wichtige Berichte dieser Art können in die Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems (vgl. Kapitel 4) aufgenommen werden. Andererseits werden eingehende Meldungen, die z. B. auf eine bisher unbekannte UAW deuten könnten, regelmäßig als Einzelfallberichte veröffentlicht. Für Inhalt und Form der Publikationen wurden Regeln vorgeschlagen, ähnlich dem CONSORT-Statement zur Qualitätsverbesserung von Auswertungsberichten randomisierter Studien (63;64).

Eine **intensivierte UAW-Erfassung** durch trainierte Spezialisten, die tägliche Visiten unter diesem Gesichtspunkt durchführen, ist über eine begrenzte Zeit bei einer ausgewählten Population erfolgreich (39;65). Sie ist allerdings mit einem hohen Personal-, Zeit- und damit

auch Kostenaufwand verbunden. Kostengünstig sind **computergestützte Erfassungssysteme**, die Untersuchungsergebnisse, wie z. B. Laborwerte, analysieren und bei Abweichungen von definierten Grenzwerten automatisch Warnsignale erzeugen. Auch unbekannte oder seltene UAW werden so zeitnah erfasst (65–67).

Das **Prescription-Event-Monitoring (PEM)** hat sich in England und Neuseeland als wertvolles Instrument zur Hypothesengenerierung in der Pharmakovigilanz erwiesen. Es wurde ausgehend von einem der größten Schwachpunkte des Spontanmeldesystems entwickelt, nämlich dass Ärzte Vorkommnisse oder Erkrankungen nicht melden, die sie nicht in einen **Zusammenhang** mit einem Arzneimittel bringen. Dies führte zu der Entwicklung von Systemen, die lediglich auf »Events« (Ereignissen) beruhen, ohne dass der wahre Grund für das Ereignis festgestellt werden musste (68;69). Das ursprüngliche Ziel war, die ersten 10.000 mit einem bestimmten Arzneimittel behandelten Patienten zu identifizieren und jede UAW, die mit einer Häufigkeit von > 1:1000 auftritt mit möglichst großer Zuverlässigkeit zu erfassen. Das PEM ist eine nicht-interventionelle beobachtende Kohortenuntersuchung in der Postmarketing-Phase, die unter den Bedingungen der täglichen Praxis funktioniert. Die Methode erfordert vollständige Verschreibungsdaten in der untersuchten Region. Verschreibende Ärzte werden von einer zentralen Stelle aus angeschrieben und um Auskunft zu jeglichen Ereignissen gebeten, die bei dem entsprechenden Patienten seit Erstverschreibung des Arzneimittels eingetreten sind.

Nationale Pharmakovigilanzzentren, deren Einrichtung in Deutschland laut § 62 der 12. Novelle zur Änderung des Arzneimittelgesetzes geplant ist, sollen bei Krankenhausaufnahmen, schweren Krankheitsbildern oder in spezifischen Patientengruppen (z. B. Schwangere und Stillende) in Ergänzung des Spontanmeldesystems, gezielt nach UAW suchen und u. a. Methoden anwenden, die eine **Schätzung der relativen Häufigkeit** von UAW erlau-

Tabelle 7: Vor- und Nachteile des Spontanmeldesystems (nach (101))

Vorteile	Nachteile
Überwachung des gesamten Arzneimittelspektrums	Kausalitätsbeurteilung oft schwer
Überwachung einer großen Basispopulation	Abhängigkeit vom beobachtenden Arzt
Überwachung von in Studien vielfach ausgeschlossenen Personengruppen, wie Kindern, alten Menschen, Schwangeren	Beeinflusste Wahrnehmung z. B. bei Neueinführungen von Arzneimitteln und durch die Medien
Erfassung seltener Ereignisse	Ungeeignet für pharmakoepidemiologische Fragestellungen, z. B. zur Inzidenzermittlung von UAW
Dauerhafte Beobachtung	
Keine Beeinflussung der Verordnung	
Geringer finanzieller Aufwand	

ben. Ausgehend von einem Modellprojekt des BfArM soll in den nächsten Jahren schrittweise ein Netz von zehn bis zwölf Zentren aufgebaut werden.

Pharmakoepidemiologische Datenbanken schaffen die Voraussetzung, schnell Untersuchungen und Studien durchzuführen, z. B. zur Verifizierung von Signalen aus dem Spontanmeldesystem, Überwachung neu eingeführter Arzneimittel, Bestimmung der Häufigkeiten auch sehr seltener UAW, Beurteilung karzinogener Risiken und Evaluierung von Maßnahmen zur Risikoabwehr. Pharmakoepidemiologische Datenbanken basieren auf routinemäßig erhobenen Verwaltungs-, Diagnose- und Leistungsdaten von Patienten, die personenbezogen und pseudonymisiert über die Zeit miteinander verknüpft und analysiert werden können. Ein Memorandum zu Nutzen und Notwendigkeit pharmakoepidemiologischer Datenbanken, die in Deutschland bislang weitgehend fehlen, wurde vorgelegt (70).

Durch **kontrollierte epidemiologische Studien**, wie z. B. prospektive Kohortenstudien, können unbekannte UAW erkannt und die Häufigkeit quantifiziert werden. Allerdings sind sie auf Grund der notwendigerweise großen Patientenzahl teuer und aufwendig.

Mittels **Fall-Kontroll-Studien** kann der Verdacht auf einen Zusammenhang belegt werden. Unbekannte UAW werden jedoch nicht ausfindig gemacht (39;71).

In der **Tabelle 8** sind charakteristische Merkmale verschiedener Pharmakovigilanzsysteme dargestellt.

Tabelle 8: Merkmale verschiedener Pharmakovigilanzsysteme

	Spontan- meldesystem	Pharmako- vigilanzzentren	Pharmako- epidemiologische Datenbanken	Kontrollierte Studien zur Arzneimittel- sicherheit	
Signalgenerierung	++	+			
Kausalitätsbewertung	+	++			
Signalverifizierung		+	++		
Inzidenzschätzung		+	++		++
Vergleichende Nutzen- Risiko-Bewertung		+	++		++
Gezielte Untersuchungen zu einzelnen Arzneimitteln				++	++
Langzeitwirkungen inkl. karzinogener Risiken			++ retrospektiv		++ prospektiv
Folgeforschung			++		

4. Strukturen und Organisation des Spontanmeldesystems

Die nationalen Spontanmeldesysteme in verschiedenen Ländern unterscheiden sich voneinander, z. B. in der Organisationsform oder den Personengruppen, deren Berichte angenommen und ausgewertet werden.

So wurden beispielsweise in Frankreich 31 regionale Pharmakovigilanzzentren eingerichtet, die UAW-Meldungen von Ärzten und Pflegepersonal entgegen nehmen. Diese werden in einer nationalen Datenbank gesammelt und ausgewertet (72–74). In Großbritannien werden die Berichte dagegen von zentralen Institutionen gesammelt und evaluiert, nämlich dem »Committee on Safety of Medicines (CSM)« und der »Medicines Control Agency (MCA)« (75;76).

4.1 Wie ist das Spontanmeldesystem in Deutschland organisiert?

Als eine der ersten ärztlichen Institutionen in Europa hat die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)** bereits im Jahre 1958, das heißt noch vor der Thalidomid-Katastrophe, die Ärzteschaft aufgerufen, ihr alle UAW zu berichten. Heute ist sie dazu laut § 6 der **Musterberufsordnung** für die deutschen Ärztinnen und Ärzte verpflichtet. Wörtlich heißt es: »*Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen*«. Dabei sind auch Verdachtsfälle zu melden. Bei Impfschäden kann eine Unterlassung geahndet werden (siehe auch 4.2.1).

UAW können von der Ärzteschaft an die AkdÄ, aber auch an das **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**, das **Paul-Ehrlich-Institut (PEI)**, die anderen Arzneimittelkommissionen der Heilberufe (z. B. Apotheker, Zahnärzte) oder den pharmazeutischen Hersteller gemeldet werden. Die gesetzlichen Regelungen der Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken finden sich im Arzneimittelgesetz §§ 62 bis 63.

Dort ist auch die Zusammenarbeit der Behörden mit den Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe verankert.

Die **AkdÄ** ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der **Bundesärztekammer**, der diese ebenso wie die **Kassenärztliche Bundesvereinigung** in allen Fragen der Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit berät. Außerdem informiert die AkdÄ die Ärzteschaft direkt durch verschiedene Publikationen und Veranstaltungen über rationale Arzneitherapie und Arzneimittelsicherheit. Die AkdÄ hat entscheidende Anstöße zur Etablierung eines flächendeckenden Spontanmeldesystems in der Bundesrepublik Deutschland gegeben. Auch heute gehört die Erfassung, Dokumentation und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu ihren Kernaufgaben (77).

Das **BfArM** ist als Bundesoberbehörde für die Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln verantwortlich, Dienstaufsicht führt das **Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS)**. Das BfArM arbeitet eng mit den Gesundheitsbehörden der Länder zusammen, welche die dort ansässigen pharmazeutischen Firmen überwachen. Außerdem kooperiert es mit verschiedenen Kommissionen und Ausschüssen externer Sachverständiger, wie z. B. der AkdÄ. Zurzeit wird eine Umstrukturierung des BfArM in eine bundesunmittelbare Anstalt des öffentlichen Rechts namens **Deutsche Arzneimittelagentur (DAMA)** im Rahmen eines Gesetzentwurfes vorbereitet.

Das **PEI** ist (ebenfalls als Bundesoberbehörde) für Impfstoffe, Blutprodukte und gentechnologisch hergestellte Produkte verantwortlich.

Die beiden für das Arzneimittelwesen zuständigen Bundesoberbehörden, das BfArM und das PEI, haben gemäß § 62 des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) die Pflicht »*die bei der Anwendung auftretenden Risiken, insbesondere Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Gegenanzeigen und Verfälschungen, zentral zu erfassen, auszuwerten und die ... zu ergreifenden Maßnahmen zu koordinieren*«. In einer allgemeinen Verwaltungsvorschrift, dem

Stufenplan, sind nähere Verfahrensfragen für die Erfassung von UAW, die Zusammenarbeit der beteiligten Stellen und Behörden, die Einschaltung der pharmazeutischen Unternehmer und die Informationswege geregelt. Als Arzneimittelrisiken sind im Stufenplan Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Gegenanzeigen, Resistenzbildungen, Missbrauch, Fehlgebrauch, Gewöhnung, Abhängigkeit und Mängel der Qualität, der Behältnisse, der Kennzeichnung und der Packungsbeilage sowie Arzneimittel-fälschungen definiert (78).

Pharmazeutische Unternehmen sind laut Arzneimittelgesetz dazu verpflichtet, einen **Stufenplanbeauftragten** zu benennen. Seine Aufgabe ist es, Berichte über Arzneimittelrisiken, u. a. von Pharmareferenten, zu sammeln, zu bewerten und die notwendigen Maßnahmen zu koordinieren. Hierbei handelt es sich meist um eine in Fragen der Arzneimittelsicherheit qualifizierte Ärztin bzw. einen Arzt (78).

In Deutschland gehen die meisten Meldungen, nämlich ungefähr 60 %, an die pharmazeutischen Unternehmen, die durch das AMG verpflichtet sind, schwere UAW an die Bundesoberbehörden weiterzuleiten. Jeweils ungefähr 20 % der Berichte werden an die AkdÄ, bzw. an die zuständigen Bundesoberbehörden, d. h. an das BfArM bzw. an das PEI gemeldet.

Auch die AkdÄ ist Stufenplanbeteiligte. Sie arbeitet in Fragen der Arzneimittelsicherheit eng mit den Behörden zusammen. So werden UAW-Meldungen an das BfArM (einschließlich der von pharmazeutischen Unternehmen weitergeleiteten UAW) und die AkdÄ im Rahmen einer Vereinbarung zwischen Bundesärztekammer und BfArM seit Beginn des Jahres 1996 in eine **gemeinsame Datenbank** eingegeben, die von beiden Institutionen genutzt wird. Der **Ärzteausschuss Arzneimittelsicherheit (ÄAAS)**, dessen Mitglieder vom Vorstand der AkdÄ berufen werden, berät das BfArM in regelmäßigen Sitzungen, die mehrmals im Jahr stattfinden.

Spezialsysteme der Pharmakovigilanz

Das Spontanmeldesystem wird in Deutschland durch Spezialsysteme

ergänzt, die innerhalb der EU teilweise Vorbildcharakter haben.

Von der Freien Universität Berlin, der Georg-August-Universität Göttingen und der Ludwig-Maximilians-Universität München aus wurde unter Beteiligung zahlreicher psychiatrischer Kliniken in Deutschland sowie in Österreich und der Schweiz das **System Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP)** entwickelt, um die kontinuierliche Einschätzung von schweren unerwünschten Arzneimittelreaktionen bei stationären Patienten unter den Bedingungen des Klinikalltags zu ermöglichen (79;80). Die Ergebnisse werden laufend dem allgemeinen Spontanmeldesystem gemeldet und zusätzlich publiziert.

In der **Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE)** haben sich derzeit 30 psychiatrische Fachkrankenhäuser zu einem System zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie zusammengeschlossen, in dem die Fort- und Weiterbildung der beteiligten Mitarbeiter in Hinblick auf Nutzen und Risiken der eingesetzten Arzneimittel eine wesentliche Rolle spielt. Bei diesem Projekt werden die intensivierete Spontanerfassung von UAW mit einer halbjährlichen Stichtagserhebung der gesamten Medikation und die Dokumentation von Arzneimittelmissbrauch und Abhängigkeit miteinander kombiniert. Die UAW-Daten werden an die AkdÄ gemeldet (45;46).

Das **Freiburger Dokumentationszentrum für schwere Hautreaktionen** wurde zu deren Erfassung als ein populationsbezogenes Register etabliert, das sich außerdem die Dokumentation demographischer Charakteristika und die Evaluierung möglicher Risikofaktoren zum Ziel gesetzt hat (81). Es arbeitet bundesweit eng mit Intensivstationen und Hautkliniken zusammen und hat eine Erfassungsquote für schwere Hautreaktionen von 90–95 %.

Darüber hinaus gibt es weitere Erfassungssysteme in einzelnen Regionen oder Krankenhäusern. Dazu gehörte z. B. das krankenhausbasierte **Bremer Modell**, bei dem ein intensiviertes Spontanberichtssystem durch Visiten und telefonische Beratung ergänzt

wurde (82;83), das ebenfalls krankenhausbasierte Erfassungs- und Warnsystem von Brune in **Erlangen**, das wesentlich von **Labordaten** ausgeht (84), und das von Hasford und Thürmann geführte und **vom BfArM geförderte Projekt**, in dem UAW-bedingte stationäre Aufnahmen erfasst werden (85).

Von Garbe wird u. a. die vom BfArM unterstützte **»Berliner Fall-Kontroll Surveillance zur Erfassung seltener schwerer Arzneimittelwirkungen (FAKOS)«** in 52 Berliner Krankenhäusern zur Erfassung schwerer Hämato-, Pankreas- und Lebertoxizität von Arzneimitteln sowie die **»Bundesweite Studie zu Risikofaktoren seltener, schwerer Bluterkrankungen (RISEB)«** zur Untersuchung der Hämatotoxizität für unterschiedliche Arzneimittelgruppen sowie Charakterisierung weiterer Risikofaktoren, durchgeführt (86–88).

Sehr wichtige Informationen über **Abhängigkeit** erzeugende Eigenschaften von Arzneimitteln wurden bis vor kurzem durch das in Europa ebenfalls einzigartige Frühwarnsystem von Keup zur Verfügung gestellt, das bedauerlicherweise nicht fortgeführt wird.

Seit 1990 arbeitet in **Mainz** ein **Geburtenregister** zur Erfassung angeborener Fehlbildungen. Alle Neugeborenen der drei Mainzer Geburtskliniken werden innerhalb der ersten Lebenswoche von speziell ausgebildeten Ärztinnen und Ärzten untersucht. Außerdem werden anamnestische Daten erhoben, zu denen auch die Arzneimittelaufnahme der Mutter in der Schwangerschaft gehört (89).

Das Berliner Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für **Embryonaltoxikologie** gibt Auskunft zum Risiko von Arzneimitteln, diagnostischen Eingriffen (Röntgen), Drogenkonsum, Schad- und Arbeitsstoffen in Schwangerschaft und Stillzeit. Nach Zustimmung der Patientin werden im Rahmen eines Pharmakovigilanzprojektes in Kooperation mit dem BMGS und dem BfArM der weitere Verlauf der Schwangerschaft und das Befinden des Neugeborenen erfragt. Durch Auswertung solcher Daten kann das Arzneirisiko weiter präzisiert und die Qualität der Beratung kontrolliert werden (90).

Internationale Einrichtungen

International werden UAW bei der **»European Medicines Agency (EMA)«** und dem **»WHO Adverse Drug Reaction Monitoring Centre (UMC)«** in Uppsala registriert und ausgewertet. Die Datenbank der WHO in Uppsala beinhaltetete 2004 mehr als drei Millionen Meldungen nationaler Pharmakovigilanzzentren. 1998 wurde ein Computerprogramm eingeführt, welches die Signalgenerierung teilweise automatisiert, das **»Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN)«** (2;41;91–95).

4.2 Was soll im Rahmen des allgemeinen Spontanmeldesystems gemeldet werden?

Sobald eine Ärztin bzw. ein Arzt den **Verdacht** hat, dass zwischen der Anwendung eines Arzneimittels und einer unerwünschten Reaktion ein ursächlicher Zusammenhang besteht, sollte eine Meldung erfolgen. Gerade zunächst nicht gesicherte Fälle können zur Identifizierung bisher unbekannter UAW führen. Für den Verdacht genügt, dass ein zeitlicher Zusammenhang besteht oder eine andere Ursache nicht erkennbar ist. Es ist zu beachten, dass im Einzelfall zwischen der Gabe des Arzneimittels und der unerwünschten Reaktion eine Latenzzeit bestehen kann.

Die Vermutung, dass ein Arzneimittel neben anderen Faktoren zu einer Reaktion beigetragen hat, sollte ebenso gemeldet werden wie der Verdacht auf **Wechselwirkungen**. Dies gilt auch für UAW, die auf **Medikationsfehlern**, wie z. B. der Nichtbeachtung einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer Kontraindikation beruhen.

Von besonderem Interesse sind:

- alle **schweren UAW**, die tödlich oder lebensbedrohend waren, zur Arbeitsunfähigkeit oder einer erheblichen Beeinträchtigung führten, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung zur Folge hatten, oder zu einer kongenitalen Anomalie führten,
- UAW von **neu eingeführten Substanzen** (d. h. bis fünf Jahre nach ihrer Zulassung),

- alle bisher **unbekannten** (d. h. nicht in der Fachinformation aufgeführten) UAW,
- alle UAW, die bei **Kindern** auftreten,
- **verzögert auftretende** UAW,
- die Beobachtung, dass eine Reaktion **zunehmend häufig** auftritt.

Wenn in besonderen Fällen Arzneimittel **außerhalb ihrer Zulassung** (»Off-Label-Use«) angewendet werden, sind grundsätzlich alle auftretenden unerwünschten Ereignisse bzw. UAW zu melden.

Auch UAW-Verdachtsfälle, die im Zusammenhang mit der Einnahme von **pflanzlichen Arzneimitteln** stehen, sollten gemeldet werden.

Meldung von Impfschäden

Die Meldepflicht eines **Verdachts einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung** nach Satz 1 Nr. 3 wurde mit dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) neu eingeführt. Der Begriff der »gesundheitlichen Schädigung« umfasst dabei grundsätzlich alle gesundheitlichen Schädigungen und ist nicht auf Schädigungen durch den Wirkstoff des Impfstoffes oder durch Krankheitserreger beschränkt. Dass bei Schutzimpfungen, im Unterschied zu sonstigen Arzneimitteln, derartige Gesundheitsschäden überhaupt in die Melde- und Übermittlungspflichten einbezogen sind, trägt der gesteigerten Verantwortung des Staates Rechnung, da Schutzimpfungen von staatlichen Stellen ausdrücklich gefördert und in vielen Fällen öffentlich empfohlen werden.

Die Meldepflicht besteht unabhängig davon, ob die betroffene Schutzimpfung öffentlich empfohlen war oder nicht. Die Verpflichtung, bereits den »Verdacht« zu melden, bezweckt eine frühestmögliche Information der zuständigen Behörde. Die Klärung eines Verdachtsfalles würde demgegenüber regelmäßig längere Zeit in Anspruch nehmen. Die Meldung muss vom Gesundheitsamt gemäß § 11 Abs. 2 IfSG in Verbindung mit § 77 AMG unverzüglich der zuständigen Landesbehörde und dem PEI mitgeteilt werden. Der Sinn der Meldung besteht in erster Linie darin,

- die zur Klärung des Falles notwendigen Untersuchungen und Abwehrmaßnahmen unverzüglich einzuleiten,
- den Betroffenen durch das Gesundheitsamt rasch Hilfestellung bei einem möglichen Entschädigungsverfahren anzubieten,
- die anonymisierten Daten im Rahmen der Beurteilung der Sicherheit der Impfstoffe vom PEI zu nutzen. Belastbare Aussagen über deren Häufigkeit und Ursache sind wichtige Argumente in der Diskussion um die Stärkung des Impfgedankens.

Definition: nicht meldepflichtig

Nicht meldepflichtig sind das übliche Ausmaß nicht überschreitende, kurzzeitig vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen, die als Ausdruck der Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff anzusehen sind z. B.:

- für die Dauer von 1–3 Tagen (gelegentlich länger) anhaltende Rötung, Schwellung oder Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle,
- Fieber unter 39,5°C (bei rektaler Messung), Kopf- und Gliederschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein, Übelkeit, Unruhe, Schwellung der regionären Lymphknoten,
- oder im gleichen Sinne zu deutende Symptome einer »Impfkrankheit« (1–3 Wochen nach der Impfung), z. B. leichte Parotisschwellung oder ein Masern- bzw. Varizellen-ähnliches Exanthem oder kurzzeitige Arthralgien nach der Verabreichung von auf der Basis abgeschwächter Lebendviren hergestellten Impfstoffen gegen Mumps, Masern, Röteln oder Varizellen.

Zu den Meldeangaben s. Abbildung 4.

Die Meldepflicht **ergänzt** die berufsrechtliche Verpflichtung des Arztes zur Meldung einer UAW an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (vgl. § 6 der (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte) und die Anzeigepflicht des pharmazeutischen Unternehmers nach § 29 AMG, die ebenfalls gegen-

über dem Paul-Ehrlich-Institut zu erfolgen hat.

UAW durch pflanzliche Arzneimittel

Pflanzliche Arzneimittel (Phytopharmaka) zeigen wie alle zur Behandlung am Menschen eingesetzten Wirkstoffe auch unerwünschte Wirkungen. Bei Phytopharmaka ist die therapeutische Sicherheit häufig zusätzlich dadurch gefährdet, dass die Inhaltsstoffe, welche die Wirkungen ausmachen, unbekannt sind sowie in Art und Menge variieren können. Außerdem kommt es zu Verfälschungen durch Stoffe anderer Pflanzen sowie Kontaminationen, z. B. durch Bakterien, Pilze oder Pestizide. Gravierend ist der Mangel an Untersuchungen zur chronischen Toxizität sowie an kontrollierten klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. In Anbetracht der mangelhaften Datenlage zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Phytopharmaka und der großen Variabilität in deren Qualität ist die Meldung des Verdachts auf eine UAW besonders wichtig (96). Dazu wurden von der WHO Leitlinien entwickelt (97).

4.3 Durchführung einer UAW-Meldung

Ein **Meldebogen** ist in dieser Broschüre ebenso wie einmal pro Monat im **Deutschen Ärzteblatt** auf der hinteren inneren Umschlagseite abgedruckt und im **Internet** (www.akdae.de/50/50/05UAWBerichtsbogen.pdf) jederzeit abrufbar. Er kann sowohl zur Meldung an die AkdÄ als auch an das BfArM benutzt werden. Der Meldebogen des BfArM ist auf der Internetseite des Instituts abrufbar (s. S. 27). Eine Meldung an die AkdÄ kann aber auch zunächst formlos oder telefonisch erfolgen.

Ärztinnen und Ärzte sollten – der ärztlichen Berufsordnung entsprechend – bevorzugt an die für Arzneimittelsicherheit zuständige eigene ärztliche Institution, nämlich die AkdÄ, melden. Dadurch wird auch jegliche Einflussnahme durch den Hersteller bzw. dessen Pharmareferenten ausgeschlossen und eine direkte Kommunikation zwischen Mitarbeitern der AkdÄ und den meldenden Ärzten ermöglicht. Bei Meldung an

UAW mit schwerem Verlauf, insbesondere Todesfälle, wird grundsätzlich der Vorstand der AkdÄ informiert.

Bei der Evaluation der UAW-Berichte wird zunächst die **Qualität der Meldung** in Hinblick darauf beurteilt, ob die notwendigen Informationen vorhanden sind, insbesondere um eine zuverlässige Kausalitätsbewertung vornehmen zu können. Dann wird eingeschätzt, ob es sich definitionsgemäß um eine schwere UAW handelt. Anschließend wird geprüft, ob die UAW bekannt ist, z. B. über Literaturrecherchen, und ob sie in der Fachinformation angemessen aufgeführt ist. Dabei ist es beispielsweise nicht ausreichend, wenn bei einer UAW in Form eines Lyell-Syndroms in der Fachinformation eine Hautreaktion erwähnt ist. Bei adäquater Beschreibung handelt es sich um eine bekannte UAW (auf Englisch »*listed*« oder »*expected*«).

Schließlich wird die Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung zwischen der Gabe des Arzneimittels und der Reaktion eingeschätzt, wobei Komedika-

tion und Begleiterkrankungen berücksichtigt werden (s. Kapitel 2.3). Auch die Vorhersehbarkeit und Vermeidbarkeit der UAW werden beurteilt. Dafür sind begleitende Symptome und Risikofaktoren wesentlich.

Anschließend wird mit einer speziellen Auswertungssoftware (zurzeit Phoenix (98), künftig ARTEMIS) in der gemeinsamen Datenbank von BfArM und AkdÄ nach ähnlichen Fällen recherchiert.

Häufig wird mit Fachmitgliedern der AkdÄ Kontakt aufgenommen, die als Experten zur Bewertung der Kausalität ausführlich Stellung nehmen.

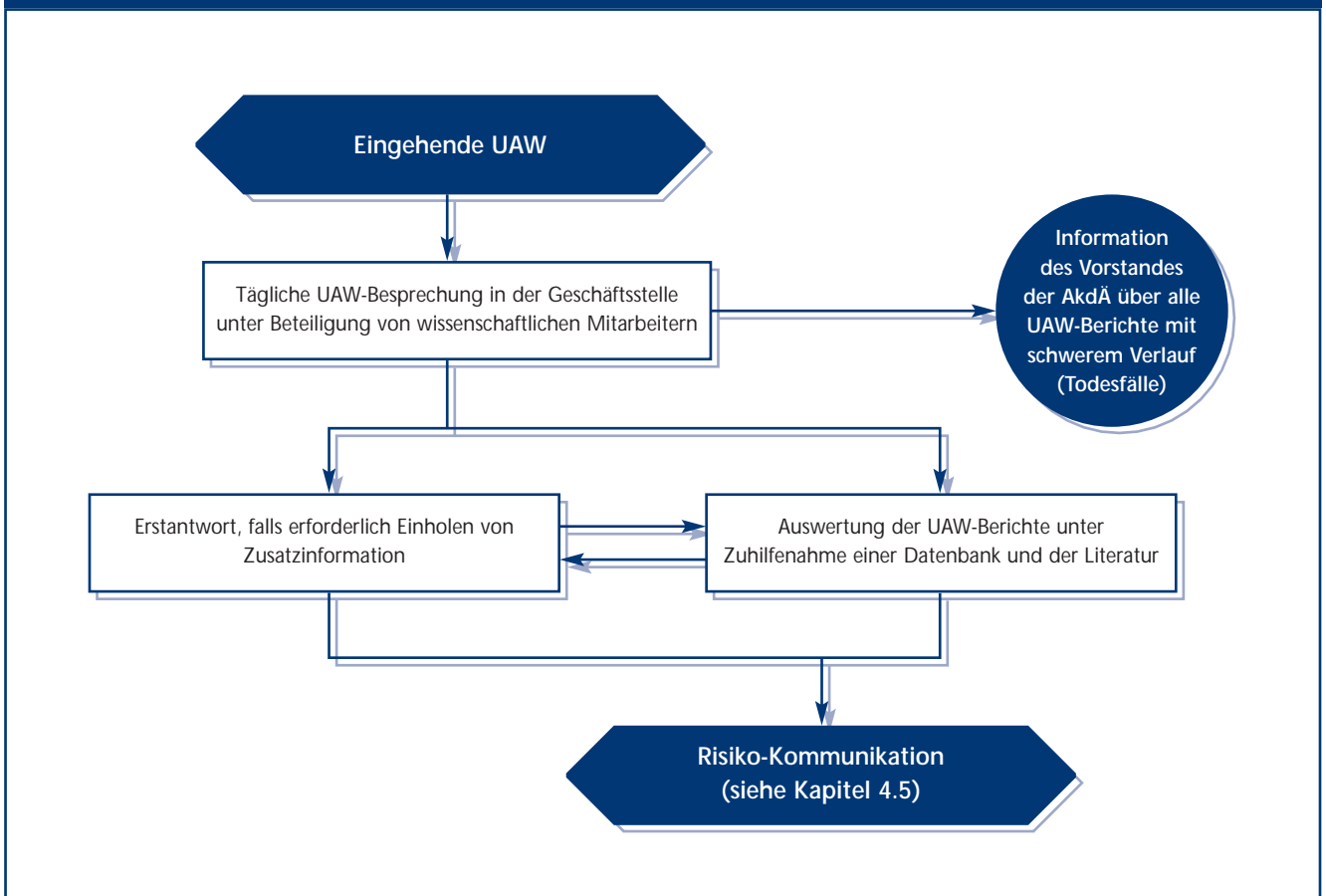
Jeder berichtende Arzt erhält ein **Antwortschreiben**, dem in den meisten Fällen zusätzliche Informationen zu der von ihm gemeldeten UAW beigefügt werden. Dabei handelt es sich um Datenbankrecherchen, Fachinformationen zu den verdächtigten Arzneimitteln, frühere Publikationen der AkdÄ oder andere relevante Literatur zu diesem Thema sowie ggf. den Kommentar des Fachmitglieds der AkdÄ.

Auf dem Antwortschreiben befindet sich eine **Identifikationsnummer**, die dem Bericht zugewiesen wurde und auf die ggf. in nachfolgender Korrespondenz verwiesen werden sollte.

Die UAW-Berichte werden **pseudonymisiert** in eine Datenbank aufgenommen, die gemeinsam mit dem BfArM geführt wird. Sind Sera oder Impfstoffe betroffen, werden die Berichte an das PEI weitergeleitet. Ab 2005 wird eine bei der EMEA geführte europäische Datenbank verwendet (**EudraVigilance**), in die Meldungen aus allen europäischen Ländern eingehen. Gleichzeitig werden die Daten an das Zentrum der WHO in Uppsala gemeldet und dort in einer eigenen weltweiten Datenbank geführt (**Vigibase**). Die jeweiligen UAW werden nach einheitlichen Systemen **kodiert** (MedDRA bei der EU, WHO-ART bei der WHO), damit sie nach Diagnosen suchbar sind (99).

Die AkdÄ teilt die individuellen UAW-Meldungen aus der Ärzteschaft grundsätzlich nur den zuständigen

Abbildung 5: Bearbeitung der UAW-Berichte bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft



Bundesoberbehörden mit. Die detaillierten Daten aus der gemeinsamen Datenbank von AkdÄ und BfArM sind der allgemeinen Öffentlichkeit bislang nicht zugänglich, weil deren Interpretation spezielle Kenntnisse und Erfahrungen voraussetzt. Auszüge aus der Datenbank werden bei begründeten Anfragen Ärzten und Wissenschaftlern zur Verfügung gestellt.

4.5 Konsequenzen aus Ergebnissen des Spontanmeldesystems in Deutschland: Risiko-Kommunikation

Ergebnisse aus dem Spontanmeldesystem werden der Ärzteschaft vom BfArM bzw. der EMEA z. B. durch Warnhinweise oder Beschreibungen von UAW und Kontraindikationen in den entsprechenden Fachinformationen mitgeteilt. Die pharmazeutischen Unternehmen erstellen zusammen mit dem BfArM sogenannte »Rote-Hand-Briefe«, die Mitteilungen von neu erkannten schwerwiegenden UAW, Rückrufe fehlerhafter Chargen oder andere Informationen enthalten, die Ärzte und Apotheker unmittelbar erreichen sollen, um eine Gefährdung des Patienten nach Möglichkeit zu verhindern (78).

In besonders wichtigen Fällen informiert das BfArM über mögliche Arzneimittelrisiken durch die Arzneimittelschnellinformationen (ASI), die auf der Homepage von BfArM und AkdÄ abrufbar sind und ggf. auch über die AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt werden.

Die AkdÄ informiert die Ärzteschaft durch folgende Publikationen:

Die **Mitteilungen der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt** besitzen als wichtigste Risikoinformation den höchsten Stellenwert und gehören zum obligatorischen Lesestoff eines jeden Arztes. Eine weitere Form der Mitteilung im Deutschen Ärzteblatt sind die Rubriken **»Aus der UAW-Datenbank«** und **»UAW-News International«**.

Hinweise auf UAW und Ergebnisse des UAW-Ausschusses (s. u.) finden sich auch in Beiträgen des AkdÄ-eigenen unabhängigen Arzneimittelbulletins **»Arzneiverordnung in der Praxis« (AVP)**. In dem Informationsheft werden

neben kritischen Übersichten über den therapeutischen Stellenwert von Arzneimitteln insbesondere Belange der Arzneimittelsicherheit im Sinne unerwünschter Arzneimittelwirkungen dargestellt.

Das **»Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen«**, von Mitgliedern der AkdÄ herausgegeben, ist ein Nachschlagewerk zur Art und Häufigkeit von UAW für Ärzte, Pharmakologen und Apotheker, das u. a. auf Daten der gemeinsamen UAW-Datenbank des BfArM und der AkdÄ beruht (100).

Ausgewählte, besonders wichtige Informationen zur Arzneimittelsicherheit werden in einem **Newsletter** per E-Mail verschickt oder auf der **Homepage** der AkdÄ eingestellt.

In die Publikationen werden Ergebnisse von Beratungen im mehrmals jährlich stattfindenden **Ausschuss »Unerwünschte Arzneimittelwirkungen«** der AkdÄ (UAW-Ausschuss) aufgenommen. Der Ausschuss setzt sich aus Mitgliedern unterschiedlicher medizinischer Disziplinen zusammen, zusätzlich werden externe Sachverständige hinzugezogen. Als Gäste nehmen Vertreter des BfArM und des PEI teil.

Auch im ebenfalls mehrfach jährlich tagenden **»Ärzteausschuss Arzneimittelsicherheit«** im BfArM wird von einem Expertengremium unter Teilnahme von Vertretern der Bundesoberbehörde sowie von Fachmitgliedern der AkdÄ und weiteren Sachverständigen über wichtige Erkenntnisse aus dem Spontanmeldesystem beraten, und es werden angemessene Maßnahmen diskutiert.

Weisen die Erkenntnisse aus dem Spontanmeldesystem und anderen Quellen auf ein bedeutendes Arzneimittelrisiko hin, leitet die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) die erforderlichen regulatorischen Maßnahmen auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes ein. Sie sind durch die Art des jeweiligen Risikos bestimmt und reichen von der intensivierten Beobachtung, der Einschränkung der Anwendungsgebiete, Änderung der Fachinformation, Unterstellung des Arzneimittels unter die Verschreibungspflicht bis in seltenen Fällen sogar zum Widerruf der Zulassung. Es hängt dabei vom Zulassungsstatus eines Präparates

ab, ob das BfArM selbständig im nationalen Raum tätig werden kann, oder aber entsprechende Empfehlungen zur Risikoabwehr an die EMEA kommuniziert.

Beispiel: heparininduzierte Thrombozytopenie und Thrombose (HIT II)

Der Nutzen und die Effektivität des Spontanmeldesystems in Deutschland sei am Beispiel der heparininduzierten Thrombozytopenie und Thrombose (HIT II) dargestellt. Erste Publikationen der AkdÄ in Fachzeitschriften und im Deutschen Ärzteblatt führten zunehmend zu Meldungen von Verdachtsfällen, zunächst von Krankenhausärzten, später auch von niedergelassenen Fachärzten (Heparin ist im Bestand der UAW-Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems das am häufigsten angeschuldigte Arzneimittel überhaupt im Zusammenhang mit schweren UAW). Zusammen mit den Aufrufen zur Mitteilung von HIT-II-Verdachtsfällen wurden auch wichtige Hinweise zur Frühdiagnose und Behandlungsempfehlungen publiziert. Im Verlauf von weiteren zwei Jahren nahm einerseits die Häufigkeitsrate von HIT-II-Fällen weiter zu, andererseits ging aber die Letalität dieser UAW von 30 % auf 3–7 % zurück. Dies zeigt, dass durch adäquate Maßnahmen, die auf Erkenntnissen aus dem Spontanmeldesystem beruhen, die Therapiesicherheit mit dem essentiellen Arzneimittel Heparin verbessert werden konnte (101).

4.6 Zukünftige Aufgaben

Die zunehmende Bedeutung der Arzneimittelsicherheit gebietet eine Reihe von Maßnahmen, wie sie u. a. in der **Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz** gefordert werden (3;102;103).

Eine verbesserte Arzneimittelsicherheit dürfte auch über eine Optimierung und Entwicklung des Spontanmeldesystems zu erreichen sein, wie z. B. durch eine höhere Quantität und bessere Qualität der Berichte. Dafür muss die Bereitschaft UAW zu melden, aktiv gefördert werden. Dies gilt für **alle Gesundheits-**

berufe (Ärzte, Apotheker, Schwestern/Pfleger, Hebammen, Heilpraktiker u. a.) sowie für **Patienten**. Auch Pflegepersonal kann UAW erkennen und melden (104;105). Die Pflegedokumentation sollte auch von Ärzten zur Information über UAW genutzt werden. In Krankenhäusern oder auf Stationen kann ein ärztlicher Mitarbeiter als UAW-Verantwortlicher benannt werden, wobei diese Funktion turnusmäßig wechseln sollte.

Die Einführung eines **Anreizsystems**, z. B. in Form von Fortbildungspunkten für qualifizierte Berichte, könnte ebenfalls nützlich sein. Es ist zu erwägen, für bestimmte UAW eine gesetzlich Meldepflicht in Analogie zum Transfusions- und Infektionsschutzgesetz einzuführen.

Die Bedeutung der Pharmakovigilanz und die Meldewege für UAW sollten schon während der Ausbildung bzw. des Studiums vermittelt werden. Es sollten verstärkt Fortbildungsveranstaltungen zu diesem Thema angeboten werden.

Meldungen durch **Patienten** können dazu beitragen, UAW früher zu erkennen (106) bzw. genauer zu charakterisieren (107). In dem derzeit ausschließlich von Fachkreisen betriebenen Spontanmeldesystem werden wichtige Details der Beschreibung einer UAW möglicherweise gefiltert oder verschwinden während der Prozesse der Beschreibung in medizinischer Terminologie bzw. bei der Kodierung zur Eingabe in Datenbanken. Um UAW-Berichte durch Patienten zu erleichtern, müssen einfache und anwenderfreundliche Erhebungsbögen zur Verfügung gestellt werden. Unklar ist jedoch, in welcher Weise Patientenberichte ausgewertet werden sollen und ob sie zu einer erhöhten Ergebnisqualität des Spontanmeldesystems beitragen.

Neue Arzneimittel bzw. Indikationen sollten für Fachkreise und Patienten erkennbar gemacht werden. Dies geschieht beispielsweise in England mit einem bestimmten Symbol (schwarzes Dreieck) auf der Verpackung. Im Beipackzettel der betroffenen Produkte könnten die Patienten aufgefordert werden, UAW zu melden, damit etwaige Risiken des neuen Präparates frühzeitig erkannt werden können.

Bei Meldungen sollten besonders vulnerable Personengruppen, wie z. B. Kinder und Schwangere, auch in Anbetracht der bei ihnen dürftigen Datenlage durch Studien, vorrangige Beachtung finden. Dies gilt auch für Auswertungen.

Insgesamt kann die Auswertung der Berichte beispielsweise über eine **Vernetzung von UAW-Daten** verbessert werden, wie in der EU geplant. Es gibt Forderungen, die anonymisierten Daten aller erfassten UAW über die Internetseiten der EMEA allgemein zugänglich zu machen. Gleichwohl ist nicht klar, ob ein Zugang durch die allgemeine Öffentlichkeit Ziel führend für eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit sein wird.

Informationen über UAW und ihre Häufigkeit sind **auf verständliche Weise** zu vermitteln. So sollten entsprechende Erkenntnisse aus klinischen Studien z. B. in absoluten Zahlen oder als »Number needed to harm« gemacht werden.

Ärzte und Ärztinnen sollten in Zukunft **computergestützte Verordnungssysteme** verwenden, um die Häufigkeit von UAW und Fehlverordnungen zu senken sowie elektronische Hilfen, um UAW besser zu erkennen (108). Zu computergestützten Verordnungssystemen existieren auch in Deutschland verschiedene Projekte (109). So betreut die Arbeitsgruppe von Haefeli in Heidelberg ein Softwareprogramm, das Hilfestellung bei der **Dosierung** von Arzneimitteln bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bietet (www.dosing.de). Im Klinikum Saarbrücken wird die Software RpDoc® zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen entwickelt (www.rpdoc.de). RpDoc® soll die verordnete Medikation unter Berücksichtigung z. B. von Alter und Nierenfunktion u. a. auf kontraindizierte Kombinationen und klinisch relevante Interaktionen von Arzneimitteln sowie auf Abweichungen von üblichen Dosierungen überprüfen.

Das Spontanmeldesystem ist gegebenenfalls zu ergänzen, z. B. durch epidemiologische Studien. Bestehen Bedenken zur Sicherheit von Arzneimitteln, müssen eventuell geeignete Studien wie Fallkontroll- oder Kohorten-

studien initiiert werden, um offene Fragen der Arzneimittelsicherheit gezielt zu klären.

Anhörungen zu Fragen der Arzneimittelsicherheit sind öffentlich abzuhalten, wie es im Stufenplan eigentlich vorgesehen ist, jedoch in den letzten Jahren kaum noch praktiziert wurde. Protokolle von Konferenzen zur Arzneimittelsicherheit sind in Zukunft zumindest für die Fachkreise zugänglich zu machen. Auch andere Daten zur Pharmakovigilanz, wie z. B. die »Periodic Safety Update Reports« der Firmen sollten öffentlich zugänglich sein.

Bei der Durchführung von präklinischen und klinischen Studien ist der Dokumentation von UE und UAW besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Sie sind für jeden Studienarm separat anzugeben. Bisher unbekanntes UAW oder UE sind detailliert zu beschreiben.

Von unabhängiger Seite ist die Effektivität der Methoden der Pharmakovigilanz, darunter auch des Spontanmeldesystems, beispielsweise daraufhin zu überprüfen, ob relevante UAW tatsächlich erkannt wurden. Auch ihre Bedeutung für die öffentliche Gesundheit und ihre ökonomischen Auswirkungen sind in Zukunft zu untersuchen.

Für diese und andere Tätigkeiten im Zusammenhang mit Pharmakovigilanz müssen angemessene öffentliche Mittel bereitgestellt werden, nicht zuletzt, um die Arzneimittelsicherheit unabhängig von Partikularinteressen, insbesondere der pharmazeutischen Hersteller, zu optimieren.

**Arbeitsgemeinschaft
Arzneimitteltherapie bei psychia-
trischen Erkrankungen (AGATE)**
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E. Haen
Bezirksklinikum Regensburg
Universitätsstr. 84
93053 Regensburg
Tel. (0941) 9 41-2061
Fax (0941) 9 41-2065
E-Mail: monika.rupp@medbo.de
Internet: <http://www.amuep-agate.de>

**Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft**
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
Tel. (030) 40 04 56-500
Fax (030) 40 04 56-555
E-mail: phv@akdae.de
Internet: www.akdae.de

**Arzneimittelsicherheit in der
Psychiatrie (AMSP)**
Dr. med. R. Grohmann
Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Nussbaumstraße 7
80336 München
Tel. (089) 51 60-5511/5512
Fax (089) 51 60-4749
Internet: <http://psywifo.klinikum.uni-muenchen.de/>

**Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte (BfArM)**
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Tel. (01888) 3 07-0
(0228) 2 07-30
Fax (01888) 3 07-5207
(0228) 2 07-5207
Internet: <http://www.bfarm.de>

**Bundesministerium für Gesundheit
und Soziale Sicherung (BMGS)**
Postfach 500
53108 Bonn
Fax (0180) 515 15 11 (0,12 € / Min.)
Internet: <http://www.bmgs.bund.de>

**Dokumentationszentrum
schwerer Hautreaktionen**
Dr. med. M. Mockenhaupt
Universitäts-Hautklinik
Hauptstr. 7
79104 Freiburg
Tel. (0761) 2 70-6723
Fax (0761) 2 70-6834
E-mail: dzh@haut.ukl.uni-freiburg.de
Internet: <http://www.ukl.uni-freiburg.de>

**FAKOS – Berliner Fall-Kontroll-
Surveillance zur Erfassung
seltener schwerer Arzneimittel-
wirkungen**
**RISEB – Bundesweite Studie zu
Risikofaktoren seltener, schwerer
Bluterkrankungen**
Prof. Dr. med. E. Garbe
Institut für Klinische Pharmakologie
Campus Mitte
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Schumanstraße 20-21
10117 Berlin
Tel. (030) 45 05 25-269
Fax (030) 45 05 25-929
Internet: <http://www.charite.de/klinpharm/>
E-Mail: edeltraut.garbe@charite.de

Geburtenregister Mainzer Modell
PD Dr. A. Queißer-Luft
Universitätskinderklinik Mainz
Langenbeckstrasse 1
55131 Mainz
Tel. (06131) 17-2773
Fax (06131) 17-2773
E-mail: queisser@kinder.klinik.uni-mainz.de
Internet: <http://molgen.medizin.uni-mainz.de>

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Tel. (06103) 77-0
Fax (06103) 77-1234
E-Mail: pei@pei.de
Internet: <http://www.pei.de>

**Pharmakovigilanz- und
Beratungszentrum für
Embryonaltoxikologie**
Dr. med. C. Schaefer
Haus 10B
Spandauer Damm 130
14050 Berlin
Tel. (030) 303 08-111
Fax (030) 303 08-122
E-Mail: mail@embryotox.de

European Medicines Agency (EMA)
7 Westferry Circus
Canary Wharf
London E14 4HB
United Kingdom
Tel. (44-20) 74 18 84 00
E-mail: mail@emea.eu.int
Internet: <http://www.emea.eu.int>

Food and Drug Administration (FDA)
5600 Fishers Lane
Rockville, Maryland 20857
United States of America
Tel. (1-1) 88 84 63-6332
Internet: <http://www.fda.gov>

**Medicines and Healthcare products
Regulatory Agency**
Market Towers
1 Nine Elms Lane
London SW8 5NQ
United Kingdom
Tel. (44-20) 70 84-2000
E-mail: info@mhra.gsi.gov.uk
Internet: <http://www.mca.gov.uk/>

**National Coordinating Council for
Medication Error Reporting and
Prevention**
Linda S. Hanold, M.H.S.A.
Chairperson
Director, Department of Performance
Measurement & Health Informatics
Division of Research
One Renaissance Blvd.
Oakbrook Terrace, IL 60181
United States of America
Tel. (1-630) 792 59 16
E-mail: ghanold@jcaho.org
Internet: <http://www.nccmerp.org/>

Uppsala Monitoring Centre
Stora Torget 3
753 20 Uppsala
Sweden
Tel. (46-18) 65 60 60
Fax (46-18) 65 60 80
E-mail: info@who-umc.org
Internet: <http://www.who-umc.org>

WHO Headquarters
Avenue Appia 20
1211 Geneva 27
Switzerland
Tel. (41-22) 791 21 11
Fax (41-22) 791 31 11
E-mail: info@who.int
Internet: <http://www.who.int>

- 1 De Abajo FJ: Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. WHO Drug Information 2004; 18: 203-206.
- 2 WHO Uppsala Monitoring Centre: The importance of pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products. 2002.
- 3 ISDB EU: Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz. Wie sich die Sicherheit von Arzneimitteln verbessern lässt. International Society of Drug Bulletins 2005.
- 4 Psaty BM, Furberg CD: COX-2 Inhibitors -- Lessons in drug safety. N Engl J Med 2005; 352: 1133-1135.
- 5 Thürmann PA, Schmitt K: Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Med Klin 1998; 93: 687-692.
- 6 Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-1205.
- 7 Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabille M: Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 301-308.
- 8 Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M et al.: Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 285-291.
- 9 Einerson TR: Drug-related hospital admissions. Ann Pharmacother 1993; 27: 832-840.
- 10 Pirmohamed M, James S, Meakin S et al.: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004; 329: 15-19.
- 11 Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A et al.: Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: dimensions and consequences of a dilemma. Drug Saf 2003; 26: 353-362.
- 12 Mühlberger N, Schneeweiss S, Hasford J: Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1997; 6: S71-S77.
- 13 Göttler M, Schneeweiss S, Hasford J: Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1997; 6: S79-S90.
- 14 Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M et al.: Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. J Int Med 2004; 255: 653-663.
- 15 Lagnaoui R, Moore N, Fach J et al.: Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. Eur J Clin Pharmacol 2000; 55: 181-186.
- 16 Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ et al.: Adverse drug reactions in hospitalized patients: A critique of a meta-analysis. MedGenMed 2000; 2: E3.
- 17 Schioler T, Lipczak H, Pedersen BL et al.: [Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records]. Ugeskr Laeger 2001; 163: 5370-5378.
- 18 Zinn C: 14,000 preventable deaths in Australian hospitals. BMJ 1995; 310: 1487.
- 19 Ebbesen J, Buajordet I, Eriksen J et al.: Drug-related deaths in a department of internal medicine. Arch Intern Med 2001; 161: 2317-2323.
- 20 Schnurrer JU, Frölich JC: Zur Häufigkeit und Vermeidbarkeit von tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Internist 2003; 44: 889-895.
- 21 Schönhöfer PS, Wille H, Lelgemann M et al.: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Pathophysiologie, Häufigkeit, Erfassung und Bedeutung für die Risikoabwehr. DGPT-Forum 2001; 28: 15-19.
- 22 Bates DW, Spell N, Cullen DJ et al.: The costs of adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 1997; 277: 307-311.
- 23 Daemrlich AA: Pharmacopolitics. Drug regulation in the United States and Germany. Chapel Hill. University of North Carolina Press.; 2004; 1.
- 24 Faich GA: National adverse drug reaction reporting 1984-1989. Arch Intern Med 1991; 151: 1645-1647.
- 25 Faich GA: US adverse drug reaction surveillance 1989 - 1994. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1996; 5: 393-398.
- 26 Beach JE, Faich GA, Bormel FG, Sasinowski FJ: Black box warnings in prescription drug labeling: results of a survey of 206 drugs. Food Drug Law J 1998; 53: 403-411.
- 27 Rossi AC, Knapp DE, Anello C et al.: Discovery of adverse drug reactions. A comparison of selected phase IV studies with spontaneous reporting methods. JAMA 1983; 249: 2226-2228.
- 28 Schoenemann J, Munter K-H, Enayati-Kashani: [Unwanted drug effects in clinical practice]. Dtsch Med Wochenschr 1998; 123: 448-452.
- 29 Hoigne R, Lawson DH, Weber E: Risk factors for adverse drug reactions - epidemiological approaches. Eur J Clin Pharmacol 1990; 39: 321-325.
- 30 Skjeldestad FE, Amundsen T, Hoibraaten E: Reporting of adverse drug reactions to the Norwegian drug control agency. Tidsskr Nor Laegeforen 2000; 120: 336-338.
- 31 Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, Mann RD: Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed («black triangle») drugs in general practice: observational study. BMJ 1998; 317: 119-120.
- 32 Begaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N: Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. JAMA 2002; 288: 1588.
- 33 Hasford J, Göttler M, Munter K-H, Müller-Oerlinghausen B: Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. J Clin Epidemiol 2002; 55: 945-950.
- 34 Göttler M, Munter K-H, Hasford J, Müller-Oerlinghausen B: Zu viele Ärzte sind »melde-müde«. Dtsch Ärztebl 1999; 96: A 1704-A 1706.
- 35 Williams D, Feely J: Underreporting of adverse drug reactions: attitudes of Irish doctors. Ir J Med Sci 1999; 168: 257-261.
- 36 Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC et al.: Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 623-627.
- 37 WHO: International Drug Monitoring. The role of the hospital. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser 1969; 425: 1-24.
- 38 WHO: WHO technical report 498. 1972.
- 39 Edwards IR, Aronson JK: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1255-1259.
- 40 Nebeker JR, Barach P, Samore MH: Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. Ann Intern Med 2004; 140: 795-801.
- 41 WHO: Uppsala Monitoring Centre - Definitions <http://www.who-umc.org/defs.html> zuletzt geprüft: 03 / 2005.
- 42 Rawlins MD, Thompson JW: Pathogenesis of adverse drug reactions.: Textbook of adverse drug reactions, Oxford, 1977; 10-31.
- 43 Aronson JK, Ferner RE: Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. BMJ 2003; 327: 1222-1225.
- 44 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: ICH Topic E 2 A: clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. CPMP/ICH/377/95 1995.
- 45 Haen E, Aigner J-M, Jost D et al.: Die Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie Bayerns (AMÜP-Bayern). Arzneimitteltherapie 1999; 17: 93-96.
- 46 Haen E: AGATE: Qualitätssicherung in der Psychopharmakotherapie. Neurotransmitter 2004; 15: 34-43.
- 47 Beckmann J: Aufgaben und Tätigkeiten des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Bereich der Pharmakovigilanz auf nationaler und internationaler Ebene. In: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter K-H, Tiaden JD, editors: Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. 1, 1999; 555-571.
- 48 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al.: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-245.
- 49 WHO Uppsala Monitoring Centre: Safety monitoring of medicinal products. Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. 2000.
- 50 Lau HS, Florax C, Prosius AJ, De Boer A: The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 597-603.
- 51 Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC et al.: Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. Drug Saf 1997; 17: 374-389.
- 52 Schmidt LG, Dirschedl P, Grohmann R et al.: Consistency of assessment of adverse drug reactions in psychiatric hospitals: a comparison of an algorithmic and an empirical approach. Eur J Clin Pharmacol 1986; 30: 199-204.
- 53 Thürmann PA: Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. Drug Saf 2001; 24: 961-968.
- 54 Preventing medication errors: Prescribe Int 2004; 13: 153-155.
- 55 National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention: About medication errors. <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html> zuletzt geprüft: 03 / 2005.
- 56 Bates DW: Medication errors. How common are they and what can be done to prevent them? Drug Saf 1996; 15: 303-310.

- 57 Executive Summary: In: Kohn L, Corrigan JM, Donaldson MS, editors: To err is human: building a safer health system, Washington, D.C.: National Academy Press, 2003; 1-16.
- 58 Leape LL, Berwick DM, Bates DW: What practices will most improve safety? Evidence-based medicine meets patient safety. *JAMA* 2002; 288: 501-507.
- 59 Koppel R, Metlay JP, Cohen A et al.: Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA* 2005; 293: 1197-1203.
- 60 Drazen JM: Cox-2 Inhibitors - A lesson in unexpected problems. *N Engl J Med* 2005; 352: 1131-1132.
- 61 WHO: Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. 2002.
- 62 Venning GR: Identification of adverse reactions to new drugs. IV-Verification of suspected adverse reactions. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 544-547.
- 63 Aronson JK: Anecdotes as evidence. *BMJ* 2003; 326: 1346.
- 64 Moher D, Schulz KF, Altman DG, für die CONSORT Gruppe: Das Consort Statement: Überarbeitete Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung von Reports randomisierter Studien im Parallel-Design. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: T16-T20.
- 65 Thürmann PA, Windecker R, Steffen J et al.: Detection of adverse drug reactions in a neurological department. *Drug Saf* 2002; 25: 713-724.
- 66 Bagheri H, Michel F, Lapeyre-Mestre M et al.: Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 479-484.
- 67 Tegeder I, Levy M, Muth-Selbach U et al.: Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 557-564.
- 68 Finney DJ: The design and logic of a monitor of drug use. *J Chronic Dis* 1965; 18: 77-98.
- 69 Inman WH: Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. I: search for new methods. *BMJ* 1981; 282: 1131-1132.
- 70 Hasford J, Schubert I, Garbe E et al.: Memorandum zu Nutzen und Notwendigkeit Pharmakoepidemiologischer Datenbanken in Deutschland. 2004.
- 71 Ray WA: Population-based studies of adverse drug effects. *N Engl J Med* 2003; 349: 1592-1594.
- 72 Welsch M, Alt M, Richard M, Imbs JF: The French pharmacovigilance system: structure and missions. *Press Med* 2000; 29: 102-106.
- 73 Begaud B, Chaslerie A, Haramburu F: [Organization and results of drug vigilance in France]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1994; 42: 416-423.
- 74 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé <http://afssaps.sante.fr> zuletzt geprüft: 03 / 2005.
- 75 Medicines Control Agency: Suspected adverse drug reaction (ADR) reporting and the yellow card scheme: Guidance notes. 2002.
- 76 Medicines Control Agency: The yellow card scheme <http://medicines.mhra.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm> zuletzt geprüft: 03 / 2005.
- 77 Müller-Oerlinghausen B, Munter K-H: Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Dtsch Arztebl* 1997; 94: A 2558-A 2563.
- 78 Pabel HJ: Stufenplan zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken nach dem Arzneimittelgesetz. In: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter K-H, Tiaden JD, editors: *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*. 1, München Jena: Urban & Fischer, 1999; 552.
- 79 Grohmann R, Engel RR, Hippus H, Rüter E: Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie - das AMSP-System. *Arzneimitteltherapie* 1999; 17: 87-92.
- 80 Grohmann R, Engel RR, Rüter E, Hippus H: The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: S4-S11.
- 81 Mockenhaupt M: Zentrale Erfassung blasenbildender, oft Arzneimittel-induzierter schwerer Hautreaktionen. *Arzneimitteltherapie* 2004; 17: 97-99.
- 82 Das Bremer Modell...ein »klinisches Netzwerk« zur Erfassung schwerer, potentiell lebensbedrohlicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen: *arznei-telegramm* 1992; 105-107.
- 83 Bremer Modell <http://www.klinpharm-bremen.de> zuletzt geprüft 03 / 2004.
- 84 Brune K: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Vermeidung, Erfassung und frühe Intervention durch ein computergestütztes Frühwarnsystem. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 984-987.
- 85 Schneeweiss S, Göttler M, Hasford J, et al.: First results from an intensified monitoring system to estimate drug related hospital admissions. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 196-200.
- 86 Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Garbe E: Proportion of drug-related serious rare blood dyscrasias: estimates from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Am J Hematol* 2004; 77: 316-318.
- 87 Institut für Klinische Pharmakologie der Charité Berlin: FAKOS - Berliner Fall-Kontroll-Surveillance zur Erfassung seltener schwerer Arzneimittelwirkungen http://www.charite.de/klinpharm/projekt_fakos.html zuletzt geprüft 03 / 2005.
- 88 Institut für Klinische Pharmakologie der Charité Berlin: RISEB - Bundesweite Studie zu Risikofaktoren seltener, schwerer Bluterkrankungen <http://www.charite.de/klinpharm/rioseb.html> zuletzt geprüft 03 / 2005.
- 89 Queißer-Luft A, Stolz G, Wiesel A et al.: Malformations in newborn: results based on 30940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990 - 1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 163-167.
- 90 Schaefer C, Spielmann H, Vetter K: Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit.: Urban & Fischer; 2001; 6. Auflage.
- 91 Bate A, Lindquist M, Edwards IR et al.: A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 315-321.
- 92 Lindquist M, Stahl M, Bate A et al.: A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Saf* 2000; 23: 533-542.
- 93 Bate A, Lindquist M, Orre R et al.: Data-mining analyses of pharmacovigilance signals in relation to relevant comparison drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 483-490.
- 94 Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Orre R: A data mining approach for signal detection and analysis. *Drug Saf* 2002; 25: 393-397.
- 95 Coulter DM, Bate A, Meyboom RHB et al.: Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 2001; 322: 1207-1209.
- 96 Lasek R, de Smet PAGM: UAWs von Phytopharmaka. In: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter K-H, editors: *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*. 1. Auflage, 1999; 650-670.
- 97 WHO: WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. 2004.
- 98 Munter K-H, Thrun F, Tiaden JD, Müller-Oerlinghausen B: UAW-Datenbank "System Phoenix" der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Deutsche Zeitschrift für Klinische Forschung* 1999; 3: 5-10.
- 99 CIOMS Working Group: Development and rational use of standardised MedDRA Queries (SMQs). Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). 2004.
- 100 Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter K-H, Tiaden JD, editors: *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*. München Jena: Urban & Fischer; 1999.
- 101 Müller-Oerlinghausen B, Tiaden JD: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Internist* 2002; 43: 482-492.
- 102 Edwards IR: The accelerating need for pharmacovigilance. *JR Coll Physicians Lond* 2000; 34: 48-51.
- 103 WHO: Safety and efficacy issues. *WHO Drug Information* 2004; 18: 203-206.
- 104 Morrison-Griffiths S, Walley TJ, Park BK et al.: Reporting of adverse drug reactions by nurses. *Lancet* 2003; 361: 1347-1348.
- 105 Hurdle JF, Weir CR, Roth B et al.: Critical gaps in the world's largest electronic medical record: Ad hoc nursing narratives and invisible adverse drug events. *AMIA Annu Symp Proc* 2003; 309-312.
- 106 Egberts TCG, Smulders M, de Koning FHP et al.: Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *BMJ* 1996; 313: 530-531.
- 107 Medawar C, Herxheimer A, Bell A, Jofre S: Paroxetine, Panorama, and user reporting of ADRs: consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int J Risk Safety Med* 2002; 15: 161-169.
- 108 Bates DW, Gawande AA: Improving safety with information technology. *N Engl J Med* 2003; 348: 2526-2534.
- 109 Grandt D, Friebe H, Müller-Oerlinghausen B: *Arzneitherapie(un)sicherheit. Notwendige Schritte zur Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie*. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A 509-A 515.

Herausgeber

Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft vertreten durch den Vorstand

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.)

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. H. K. Berthold

Anschrift der Redaktion

Geschäftsstelle der Arzneimittel-
kommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 120 864
10598 Berlin
Telefon: 0 30 / 40 04 56-500
Telefax: 0 30 / 40 04 56-555
E-Mail: info@akdae.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb

nexus – Beratungsnetz im
Gesundheitswesen GmbH
Hauptstraße 83
51519 Odenthal
Telefon: 0 21 74 / 74 68 58
Telefax: 0 21 74 / 74 68 59

Layout & Satz

www.jentzschdesign.com
Burggraben 1
53359 Rheinbach
Telefon: 0 22 26 / 91 32 30
Telefax: 0 22 26 / 91 32 32

© Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft, Berlin 2005
Die Therapieempfehlungen einschließlich
Handlungsleitlinie sind urheberrechtlich
geschützt. Jede Verwertung in anderen
als in den gesetzlich zugelassenen Fällen
bedarf der vorherigen Genehmigung
der AkdÄ.

Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (auch Verdachtsfälle)

an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemäß der Berufsordnung für Ärzte

Postfach 12 08 64 • 10598 Berlin • Telefax: (030) 400456 -555 • Telefon: (030) 400456 -500

Pat.Init. ____	Geburtsdatum ____.____.____	Geschlecht m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>	Größe (cm) _____	Gewicht (kg) _____	ethn. Zugeh.	Schwangersch.- Monat: ____
Beobachtete unerwünschte Wirkungen aufgetreten am: ____ . ____ . ____ Dauer: ____ Stunden ____ Tage						
lebensbedrohlich? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>						
Arzneimittel/Darreichungsform ggf. Chargenbezeichnung	Tagesdosis	Applikation	gegeben von/bis	wegen		
①						
②						
③						
Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. ① ② ③	dieses früher verabreicht ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		vertragen ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		ggf. Reexposition nein <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/>	
Grunderkrankung (ggf. ICD-Codierung):			Begleiterkrankungen: (ggf. ICD-Codierung)			
Anamn. Besonderheiten, z. B.: Alkohol <input type="checkbox"/> Allergien* <input type="checkbox"/> Arzneimittelabusus* <input type="checkbox"/> Diät <input type="checkbox"/> Implantate <input type="checkbox"/> Kontrazeptiva <input type="checkbox"/> Rauchen <input type="checkbox"/> Sonstige:						
* weitere Erläuterungen:						
Veränderung von Laborparametern in Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung:						
Verlauf und Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkung:						
Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung: wiederhergestellt <input type="checkbox"/> wiederhergestellt mit Defekt <input type="checkbox"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> Exitus <input type="checkbox"/> Sektion: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>						
Weitere Bemerkungen (z. B. Todesursache):						
▶ Das Beilegen des Arztbriefes und/oder des Krankenhausentlassungsbriefes ist in Fällen schwerer UAW hilfreich. ◀						
Wer wurde zusätzlich informiert: BfArM <input type="checkbox"/> Hersteller <input type="checkbox"/> PEI <input type="checkbox"/> Sonstige:						
Name des Arztes:		Klinik: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (ggf. Stempel)			Datum:	
Fachrichtung:						
Anschrift:						
Telefon-Nr.:				_____ Unterschrift		