

Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

Aly, A.-F.

Mit der Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, die am 1. Juli 2012 in Kraft getreten ist, wurde für die Mitgliedstaaten der Europäischen Union die Definition für „Nebenwirkung“ („adverse drug reaction“) geändert, sodass Medikationsfehler, die eine Auswirkung auf den Betroffenen hatten, aber auch Missbrauch von Arzneimitteln unter den Begriff der „Nebenwirkung“ fallen und somit auch im Pharmakovigilanzsystem des jeweiligen Landes erfasst werden sollen (1).

Damit wird die AMTS Bestandteil der Pharmakovigilanz, wie dies auch aus dem entsprechenden Definitionsvorschlag der „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)“ (2) hervorgeht. Aufgrund der geänderten Definition für eine Nebenwirkung besteht für pharmazeutische Unternehmer und Behörden die rechtliche Verpflichtung (3) zur Meldung auch solcher Nebenwirkungen, die auf Medikationsfehler zurückzuführen sind. Für die Praktikabilität dieser Meldeverpflichtung ist es erforderlich, diese inhaltlich zu definieren, nicht zuletzt hinsichtlich der Frage, was unter einem Medikationsfehler zu verstehen ist.

Insbesondere nach dem ersten Aktionsplan AMTS vom November 2007 (4) hat sich auch in Deutschland der Bereich der AMTS-Forschung positiv entwickelt. Im Rahmen von bislang vier Kongressen für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie in den Jahren 2005, 2007, 2010 und 2013 wurde eine konstruktive wissenschaftliche Diskussion initiiert (5). Dabei zeigte sich, dass es für reproduzierbare und vergleichbare Forschungsergebnisse sowie für die wissenschaftliche Diskussion unverzichtbar ist, Sachverhalte der Pharmakovigilanz einschließlich der AMTS unmissverständlich zu definieren.

Daher hat die Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland (Aktionsplan AMTS) angeregt, für Deutschland einheitliche Definitionen für den Bereich der AMTS zu erarbeiten.

Die nachfolgend vorgeschlagenen Definitionen stützen sich wesentlich auf Anlage 1 des Memorandums AMTS-Forschung vom August 2011 (6) und sind ein Konsens der an der Erarbeitung des Memorandums beteiligten Experten. Darüber hinaus wurden aktuelle europäische Entwicklungen berücksichtigt, insbesondere die Diskussionen zur GVP sowie der Workshop der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vom März 2013 in London (7). Auch nationale und internationale Literatur fand Beachtung (8) ebenso wie Kommentierungen der Fachkreise gegenüber der Koordinierungsgruppe.

Der Fokus der Definitionen liegt auf deren Verwendung für die wissenschaftliche Arbeit im Bereich Versorgungsforschung und Pharmakovigilanz. Die Definitionen sind daher keine Begriffe, die im juristischen Kontext belastbar sind.

Die Definitionen stellen den in einem strukturierten Prozess von der Koordinierungsgruppe erarbeiteten Konsens dar. Sie bilden ein Definitionsgefüge, da sie teilweise aufeinander Bezug nehmen.

1. Arzneimittelverkehrssicherheit

Arzneimittelverkehrssicherheit ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der in den Verkehr gebrachten Arzneimittel. Grundlage dafür sind Vorschriften insbesondere für die Prüfung, Zulassung und Herstellung von Arzneimitteln, die Pharmakovigilanz, den Vertrieb von Arzneimitteln sowie die Überwachung des Arzneimittelverkehrs.

(Die vorstehende Definition stützt sich auf § 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und charakterisiert die wesentlichen Ziele und Instrumente für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln.)

2. Pharmakovigilanz

Pharmakovigilanz ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen sowie anderen arzneimittelbezogenen Problemen, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten. Pharmakovigilanz leistet damit einen wichtigen Beitrag sowohl zur Gewährleistung der Produktsicherheit (Arzneimittelsicherheit) als auch zur Qualität und Sicherheit des Medikationsprozesses (Arzneimitteltherapiesicherheit).

(Die vorstehende Definition ist die Konsequenz aus der geänderten Richtlinie 2001/83/EG und entspricht inhaltlich dem entsprechenden Definitionsvorschlag der GVP.)

3. Arzneimittelsicherheit

Arzneimittelsicherheit ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur laufenden und systematischen Überwachung der Sicherheit eines Arzneimittels mit dem Ziel, dessen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auftretende unerwünschte Wirkungen zu entdecken, zu bewerten und zu verstehen, um entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung ergreifen zu können. Die Erkenntnisse zur Arzneimittelsicherheit leisten einen wesentlichen Beitrag zur ständigen Aktualisierung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteln.

(Die vorstehende Definition beschreibt den Beitrag der Pharmakovigilanz zur Gewährleistung der Sicherheit des Produktes Arzneimittel.)

4. Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

AMTS ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern.

(Die vorstehende Definition beschreibt den Beitrag der Pharmakovigilanz zur Gewährleistung der Qualität und Sicherheit des Medikationsprozesses).

5. Medikationsprozess

Der Medikationsprozess beinhaltet alle Stufen der Arzneimitteltherapie und umfasst im Wesentlichen folgende Schritte:

Arzneimittelanamnese – Verordnung/Verschreiben – Patienteninformation – Selbstmedikation – Verteilung/Abgabe – Anwendung (Applikation/Einnahme) – Dokumentation – Therapie-Überwachung / AMTS-Prüfung – Kommunikation/Abstimmung – Ergebnisbewertung.

(Die vorstehende Definition beschreibt die Bestandteile des Medikationsprozesses, der insoweit Gegenstand der AMTS ist.)

6. Bestimmungsgemäßer Gebrauch

Der bestimmungsgemäße Gebrauch eines Arzneimittels beinhaltet dessen Anwendung entsprechend der Produktinformation (On-Label-Use). Ferner kann auch die Anwendung eines Arzneimittels, die nicht oder nicht voll der Produktinformation entspricht (Off-Label-Use), dann dem bestimmungsgemäßen Gebrauch zugerechnet werden, wenn diese dem Stand der medizinischen Wissenschaft entspricht und insoweit für den Patienten von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgegangen werden kann.

(Die vorstehende Definition charakterisiert das Ziel der AMTS und ist ein wesentliches Kriterium für die Qualität der Arzneimitteltherapie. Sie geht vom On- bzw. Off-Label-Use aus und bezieht sich insoweit auf den Gebrauch von Fertigarzneimitteln (9–11).

Wesentliches Kriterium für den bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels im Off-Label-Use ist der Stand der medizinischen Wissenschaft. Dies gilt aus Sicht der Autoren grundsätzlich auch für Arzneimittel, die nicht der Zulassungspflicht unterliegen. Nach der Rechtsliteratur können im Zusammenhang mit Fragen der Haftung durch den pharmazeutischen Unternehmer oder der Kostenerstattung durch die Gesetzliche Krankenversicherung weitere Voraussetzungen für den bestimmungsgemäßen Gebrauch im Off-Label-Use maßgeblich sein – z. B. schwerwiegende Erkrankung, keine Alternativtherapie, Aussicht auf positives Ergebnis, weite Verbreitung, kein Widerspruch des pharmazeutischen Unternehmers, ausführliche Dokumentation.)

7. Medikationsmanagement

Medikationsmanagement ist das koordinierte Zusammenwirken der am Medikationsprozess Beteiligten zur Gewährleistung der AMTS.

(Die vorstehende Definition betont die arbeitsteilige Verantwortung der am Medikationsprozess Beteiligten für die AMTS. Damit wird auch dem Anliegen der Sondergutachten 2009 und 2012 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen Rechnung getragen, wonach bei der Arzneimitteltherapie eine Stärkung der interdisziplinären Zusammenarbeit insbesondere zwischen Ärzteschaft und Apothekerschaft mit dem Ziel der „Förderung von Therapiesicherheit und bestimmungsgemäßem Gebrauch“ gefordert wird.)

8. Arzneimittelbezogene Probleme

Arzneimittelbezogene Probleme (ABP) sind Ereignisse oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie, die tatsächlich oder potenziell das Erreichen angestrebter Therapieziele verhindern (12). Arzneimittelbezogene Probleme beinhalten u. a. die unter 9. bis 12. genannten Kategorien.

(Die vorstehende Definition entspricht inhaltlich der internationalen Literatur und dem dort verwendeten Begriff „Drug-related problems“ (DRP) (13–15)).

9. Medikationsfehler

Ein Medikationsfehler ist ein Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte.

Medikationsfehler können jeden Schritt des Medikationsprozesses betreffen und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten, insbesondere von Ärzten, Apothekern oder anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufes sowie von Patienten, deren Angehörigen oder Dritten verursacht werden.

(Das zum Erkennen eines Medikationsfehlers geeignete Kriterium ist gemäß der vorstehenden Definition die grundsätzlich vermeidbare Schädigung bzw. potenzielle Schädigung des Patienten. Das Kriterium der vermeidbaren Schädigung ist weit gefasst. Auch quantitativ und qualitativ geringe Risiken, z. B. die nicht indizierte Verordnung eines Arzneimittels mit guter Verträglichkeit, erfüllen die Kriterien der Definition eines Medikationsfehlers.

Die Abweichung vom in der Fachinformation vorgegebenen Dosierschema mit einer häufigeren Gabe bzw. Applikation stellt – sofern dies nicht aus therapeutischer Abwägung im Sinne einer patientenindividuell optimalen Arzneimitteltherapie erfolgt – auch ohne Überschreiten der zulässigen Tagesmaximaldosis einen Medikationsfehler dar, da dies zu vermeidbarem Schaden wegen der zu befürchtenden Verminderung der Einnahmetreue des Patienten führen kann.

Medikationsfehler umfassen Fehler bei der Anwendung von Arzneimitteln zu therapeutischen, diagnostischen oder prophylaktischen Zwecken. Nicht zu den Medikationsfehlern gerechnet wird damit der Arzneimittelmissbrauch, auch nicht der in suizidaler Absicht. Die Unterlassung einer notwendigen und bereits verordneten Arzneimitteltherapie (z. B. durch Nichteinnahme erforderlicher und verordneter Arzneimittel durch den Patienten) ist ebenso wie die Nichtverordnung einer notwendigen Begleittherapie (z. B. die Nichtverordnung von Kalziumfolinat bei Hochdosis-Methotrexat-Therapie) als Medikationsfehler zu werten. Auch das Unterlassen einer notwendigen Aufklärung eines Patienten sowie ein nicht durchgeführtes Monitoring einer Therapie können einen Medikationsfehler darstellen.

Die Nichtverordnung einer in Anbetracht der Erkrankungen des Patienten indizierten und bei patientenindividueller Risiko-Nutzen-Abwägung angezeigten Arzneimitteltherapie wird nicht als Medikationsfehler, sondern als grundsätzliche therapeutische Fehlentscheidung gewertet.)

10. Unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE)

Ein UAE ist ein schädliches Ereignis, das in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Arzneimittelanwendung auftritt.

(Die vorstehende Definition entspricht inhaltlich der internationalen Literatur und den von der EMA verwendeten Begriffen Adverse event (AE); Adverse experience, Adverse Drug Event sowie dem von den Bundesoberbehörden verwendeten Begriff unerwünschtes Ereignis.)

11. Nebenwirkung

Nebenwirkungen sind bei Arzneimitteln, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel. Dabei ist zwischen Nebenwirkungen

- bei bestimmungsgemäßen Gebrauch,
- in Folge eines Medikationsfehlers und
- in Folge von Missbrauch oder beruflicher Exposition

zu unterscheiden.

(Die vorstehende Definition entspricht inhaltlich der Richtlinie 2001/83/EG und dem deutschen AMG sowie den von der EMA verwendeten Begriffen „adverse reaction“, „adverse drug reaction“ (ADR), „suspected adverse (drug) reaction“, „adverse effect“ und „undesirable effect“.)

12. Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

Synonym für Nebenwirkung.

13. Arzneimitteltherapiesicherheitsforschung (AMTS-Forschung)

AMTS-Forschung beschäftigt sich mit der Analyse, Optimierung und Evaluation des Medikationsprozesses. Dazu verwendet sie in einem multidisziplinären Ansatz geeignete Methoden insbesondere der Epidemiologie, der Klinischen Pharmazie, der Klinischen Pharmakologie und der Versorgungsforschung. Besondere Schwerpunkte der AMTS-Forschung sind Organisationsforschung (koordiniertes Zusammenwirken aller am Medikationsprozess Beteiligten) und Implementierungsforschung (Umsetzung von Forschungsergebnissen und validen wissenschaftlichen Erkenntnissen in die therapeutische Praxis).

Fazit

Die Definitionen im Bereich AMTS schaffen die Grundlage für den Vergleich von Forschungsergebnissen im Bereich der AMTS. Für die vom BMG geförderten Projekte zur Medikationsfehlererfassung bieten sie eine wesentliche Basis für die Analyse und Einteilung der nun erfassten Nebenwirkungen. Der sich aktuell in der Kommentierung befindliche „Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors“ wählt prinzipiell den gleichen Ansatz zur Definition des Medikationsfehlers, sodass auch zukünftig die Definitionen, soweit dies sprachlich möglich ist, übereinstimmen (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/04/WC500185536.pdf).

Die Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans AMTS würde es begrüßen, wenn die vorgestellten Definitionen breite Anwendung finden würden. Diskussionsbeiträge für notwendige Fortentwicklungen sind jedoch ausdrücklich erwünscht. Es ist aus Sicht der Koordinierungsgruppe auch erforderlich, die noch nicht abgeschlossene internationale Diskussion (insbesondere zur Definition von Medikationsfehlern) weiter aufmerksam zu verfolgen.

Literatur

- 1 Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2009 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:de:PDF>. Zuletzt geprüft: 27. Mai 2015.
- 2 EMA: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I – Definitions: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf. Zuletzt geprüft: 27. Mai 2015.
- 3 Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG). § 63c Dokumentations- und Meldepflichten des Inhabers der Zulassung für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen. http://www.gesetze-im-internet.de/amtg_1976/___63c.html. Zuletzt geprüft: 27. Mai 2015.
- 4 Bundesministerium für Gesundheit: Aktionsplan 2008–2009 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland. 29.11.2007: <http://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-AMTS-2008-2009.pdf>. Zuletzt geprüft: 27. Mai 2015.
- 5 4. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie: <http://www.akdae.de/AMTS/Kongress/index.html>. Zuletzt geprüft: 27. Mai 2015.
- 6 Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie in Deutschland: Memorandum zur Entwicklung der Forschung auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Memorandum AMTS-Forschung. August 2011: <http://www.akdae.de/AMTS/Massnahmen/docs/Forschungsmemorandum.pdf>. Zuletzt geprüft: 27. Mai 2015.
- 7 EMA: European Union regulatory workshop on medication errors. 28.02.2013-01.03.2013: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2012/10/event_detail_000666.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3. 27. Mai 2015.
- 8 World Health Organization: World alliance for patient safety. Research for patient safety. Better knowledge for safer care. WHO/IER/PSP/2008.02. http://www.who.int/patientsafety/information_centre/documents/ps_research_brochure_en.pdf. Zuletzt geprüft: 27. Mai 2015.
- 9 Arbeitsgemeinschaft Rechtsanwälte im Medizinrecht e. V.: 25 Jahre Arbeitsgemeinschaft - 25 Jahre Arzthaftung: Von der Krähentheorie bis zum groben Behandlungsfehler. Heidelberg: Springer Verlag, 2011.
- 10 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.: Off-Label-Use: "Zulassungsüberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen". 13.12.2013: <http://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-off-label-use.html>. Zuletzt geprüft: 28. Mai 2015.
- 11 Wartensleben H: Verantwortung für die Arzneimittelsicherheit. Klinik & Forschung 2002; 38-39.
- 12 van Mil F, Schaefer M, Verheyen F, Schulz M: Arzneimittelbezogene Probleme in der öffentlichen Apotheke. Pharm Ztg 2001; 146: 1308-1314.
- 13 Eickhoff C, Hammerlein A, Griese N, Schulz M: Nature and frequency of drug-related problems in self-medication (over-the-counter drugs) in daily community pharmacy practice in Germany. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012; 21: 254-260.
- 14 Hammerlein A, Griese N, Schulz M: Survey of drug-related problems identified by community pharmacies. Ann Pharmacother 2007; 41: 1825-1832.
- 15 Nicolas A, Eickhoff C, Griese N, Schulz M: Drug-related problems in prescribed medicines in Germany at the time of dispensing. Int J Clin Pharm 2013; 35: 476-482.

Dr. med. Amin-Farid Aly, Berlin
 AkdÄ, Referent Arzneimitteltherapiesicherheit,
 farid.aly@akdae.de