DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 41, S. 79; Ausgabe 10 / 2007

# Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelereignisse: Deutliche Zunahme in den USA

Aktivitäten im Rahmen der Pharmakovigilanz, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen (1), sind von entscheidender Bedeutung für die Verbesserung der Anwendungssicherheit zugelassener Arzneimittel in der täglichen Praxis (2). Klinische Studien, auf deren Ergebnissen die Zulassung von Arzneimitteln und die Angaben zu den Nebenwirkungen in der Fachinformation basieren, sind meistens nicht geeignet, gelegentlich oder selten auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu erkennen. Die systematische Erfassung und Auswertung spontaner Einzelfallberichte über Verdachtsfälle von UAW nach Marktzulassung von Arzneimitteln sind deshalb ein wichtiges Instrument zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in Europa und den USA. Auf Vor- und Nachteile dieser Spontanmeldesysteme wird in einem Sonderheft der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Arzneiverordnung in der Praxis, aber auch im aktuellen Gutachten des Sachverständigenrats zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen ausführlich eingegangen (3, 4). Die Häufigkeit der freiwilligen, spontanen Meldungen von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE; im englischen „adverse drug events") an die US Food and Drug Administration (FDA) bzw. an die pharmazeutischen Unternehmer in den USA im Zeitraum von Januar 1998 bis Dezember 2005 wurde in einer jetzt publizierten Untersuchung analysiert (5). Unter UAE werden heute unerwünschte Ereignisse verstanden, die in Verbindung mit der Anwendung eines Arzneimittels auftreten, aber nicht notwendigerweise in kausaler Beziehung mit der Arzneimitteltherapie stehen bzw. auch durch Medikationsfehler ausgelöst sein können (3, 4). Wesentliche Ziele der Untersuchung waren es, die Zahl der von 1998-2005 jährlich gemeldeten schwerwiegenden UAE zu ermitteln und die hierfür am häufigsten verantwortlichen Arzneimittel zu identifizieren. Berücksichtigt wurden Meldungen für verordnete verschreibungspflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel sowie Biopharmazeutika. Nicht berücksichtigt wurden Meldungen zu Impfstoffen, Vitaminen, Zusätzen zu Nahrungsmitteln und zu verbotenen Wirkstoffen (z.B. Heroin) sowie Meldungen zu UAE aus klinischen Prüfungen und Meldungen aus dem Ausland. Um stimulierte Spontanmeldungen, z.B. durch Marktrücknahme von Arzneimitteln, zu vermeiden, wurden auch Berichte ausgeschlossen, die bei der FDA später als 14 Tage nach Marktrücknahme eines Arzneimittels eingingen. Aufgrund der Markteinführung und verstärkten Verordnung von Biopharmazeutika in den zurückliegenden zehn Jahren wurde besonderes Augenmerk gerichtet auf drei Klassen biotechnologisch hergestellter Wirkstoffe (Hemmstoffe des Entzündungsmediators Tumor-Nekrose-Faktor, Interferone alfa und beta). Insgesamt wurden im achtjährigen Beobachtungszeitraum 467 809 schwerwiegende UAE gemeldet, davon jedoch nur 89 312 (19,1%) direkt an die FDA. 314 145 (67,2%) Berichte über neue, in der Fachinformation nicht genannte, schwerwiegende UAE erreichten den pharmazeutischen Hersteller und wurden

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

beschleunigt („expedited reports") an die FDA weitergeleitet. 64 352 (13,8%) Meldungen resultierten aus periodischen Berichten des Herstellers an die FDA über UAE, die bereits in der Fachinformation genannt waren. Die Zahl der Meldungen über schwerwiegende UAE stieg von 34 966 im Jahr 1998 auf 89 842 im Jahr 2005 (2,6-facher Anstieg). Gleichzeitig kam es zu einem 2,7-fachen Anstieg der Todesfälle, die 1998 im Zusammenhang mit 5 519 UAE und 2005 mit 15 107 UAE aufgetreten waren. Dieser deutliche Anstieg schwerwiegender, z.T. tödlich verlaufender UAE beruhte ganz überwiegend (87,6%) auf Berichten an den Hersteller über neue, schwerwiegende und bisher unbekannte UAE. Die Berichte stammten zu 70,4% von Beschäftigten im Gesundheitswesen und zu 25,9% von Verbrauchern bzw. Patienten. Ein Ungleichgewicht bezüglich Geschlecht und Alter war im gesamten Untersuchungszeitraum zu beobachten. Frauen und ältere Patienten waren von UAE häufiger betroffen als Männer und Kinder bzw. Jugendliche. 298 (20%) der insgesamt 1 489 mit schwerwiegenden UAE assoziierten Arzneimittel waren für 407 394 (87,1%) aller UAE verantwortlich. Unter den 15 Arzneimitteln, bei denen am häufigsten UAE mit tödlichem Ausgang auftraten, befanden sich sieben Analgetika (Oxycodon, Fentanyl, Morphin, Paracetamol bzw. die Kombination von Paracetamol mit Hydromorphon, L-Methadon und Rofecoxib) und vier Wirkstoffe mit Einfluss auf das Immunsystem (Infliximab, Interferon alfa, Etanercept, Paclitaxel). Der 15,8-fache Anstieg der schwerwiegenden UAE, die nach Verordnung von 13 oben genannten Biopharmazeutika auftraten, war besonders eindrucksvoll (1998: 580 und 2005: 9 181 UAE). Die Zunahme der Bevölkerung und der Zahl der Verordnungen war nur für etwa 25% des beobachteten Anstiegs schwerwiegender UAE verantwortlich.

In einem lesenswerten Artikel im N. Engl. J. Med. unter der Rubrik „Perspective" kommentierte kürzlich J. Avorn kritisch einige Entscheidungsprozesse der FDA im Rahmen von Arzneimittelzulassungen (6). Sein Hinweis auf die komplexen Interaktionen zwischen Wissenschaft, regulatorischen Anforderungen des Arzneimittelgesetzes, klinischer Bewertung, Geschäft und Politik bei der Zulassung, Verordnung und Marktüberwachung hinsichtlich der Sicherheit neuer Arzneimittel trifft natürlich auch für Europa zu. Hoffentlich wird bei der Umstrukturierung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in die Deutsche Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur (DAMA) auf eine unabhängige, ausschließlich an wissenschaftlichen Gesichtspunkten orientierte Pharmakovigilanz geachtet und aus der öffentlichen Beratung der europäischen Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz die richtigen Lehren gezogen (7).

**Fazit:** Auswertungen des Spontanmeldesystems in den USA für den Zeitraum von 1998 bis 2005 haben einen fast dreifachen Anstieg der schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelereignisse und der mit der Verordnung von Arzneimitteln assoziierten Todesfälle ergeben. Analgetika und immunmodulierende bzw. immunsuppressive Biopharmazeutika waren hierfür besonders häufig verantwortlich. Eine wirksame Überwachung der Sicherheit bzw. des Auftretens unerwünschter Arzneimittelereignisse bei neu zugelassenen Arzneimitteln ist auch in Deutschland dringend erforderlich.

**Literatur**

1. WHO Uppsala Monitoring Centre: The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. 2002.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

2. ISDB EU: Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz. Wie sich die Sicherheit von Arzneimitteln verbessern lässt. 2005.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Pharmakovigilanz. AVP-Sonderheft, 1. Auflage 2005.
4. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Kooperation und Verantwortung. Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung. Gutachten 2007.
5. Moore, T.J., et al.: Arch. Intern. Med. 2007, **167**, 1752. Link zur Quelle
6. Avorn, J.: N. Engl. J. Med. 2007, **357**, 633. Link zur Quelle
7. AMB 2006, **40**, 86b. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.