



VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER E.V.

SO SICHER SIND ARZNEIMITTEL

FAKTEN UND BEISPIELE ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

F&E KONKRET 4

DER **VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER E.V. (VFA)**, DEM 44 WELTWEIT FÜHRENDE FORSCHENDE ARZNEIMITTELHERSTELLER ANGEHÖREN, TRITT DAFÜR EIN, DASS THERAPEUTISCHER FORTSCHRITT DAUERHAFT FÜR ALLE PATIENTEN ZUR VERFÜGUNG STEHT.

ER SUCHT DEN DIALOG MIT DER ÖFFENTLICHKEIT UND ALLEN VERANTWORTLICHEN IN POLITIK UND GESELLSCHAFT. DABEI WILL ER AUCH VERSTÄNDNIS FÜR MODERNE **FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG („F&E“)** VON ARZNEIMITTELN WECKEN.

GERADE INNOVATIONEN BRAUCHEN GESELLSCHAFTLICHE AKZEPTANZ UND UNTERSTÜTZUNG.

DIE **BROSCHÜRENREIHE „F&E KONKRET“** SOLL DAZU BEITRAGEN.



Bisher unheilbare Krankheiten zu heilen, oder nach Wegen wirksamer Linderung zu suchen und vorhandene Therapien zu verbessern: diesen Herausforderungen stellt sich die forschende Arzneimittelindustrie.

Doch nicht das therapeutische Ziel alleine haben Arzneimittelforscher bei ihrer Arbeit im Blick. Pharmazeutische Unternehmen gewährleisten auch die größtmögliche Sicherheit für ihre Präparate. Diese Verantwortung übernehmen sie bereits zu Beginn der Forschung an einem neuen Arzneimittel. Sie besteht fort, solange das Präparat auf dem Markt ist und darüber hinaus, solange es bei Patienten Wirkung entfaltet.

Der Nutzen eines Medikamentes überwiegt das Risiko immer um ein Vielfaches. Ständig überwachen die Hersteller Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Medikamente. Mit einem engen Netz von Meldeverfahren spüren sie unerwünschte Nebenwirkungen und Zwischenfälle bei der Anwendung ihrer Arzneimittel auf, bewerten sie, informieren die Behörden und werden für die Sicherheit der Patienten aktiv.

Arzneimittelsicherheit ist wesentlicher Faktor der Qualität pharmazeutischer Produkte. Dazu zeigt diese Broschüre Fakten und eine Vielzahl erläuternder Beispiele auf.

„MIT ALLER UMSICHT“ UND „NUR WENN NÖTIG“

Wer heute Arzneimittel bestimmungsgemäß einnimmt, tut das im Vertrauen darauf, dass seine Beschwerden gelindert oder seine Krankheit im Lauf der Behandlung geheilt wird. Dieses Vertrauen ist berechtigt; denn Arzneimittel gehören zu den effektivsten Therapien, die Ärzten heute zur Verfügung stehen.

Andererseits greifen Arzneimittel in das äußerst komplexe Stoffwechselgeschehen des menschlichen Organismus ein. Die Veränderung einer einzigen Stellgröße kann vielfache Wirkungen haben, erwünschte und unerwünschte.

Die Anwendung von Arzneimitteln ist deshalb immer Chance und Risiko zugleich. Diese Einsicht ist nicht eben neu: Schon die berühmteste heilkundige Frau des frühen Mittelalters, Hildegard von Bingen (1098 bis 1179), forderte, mit den edlen Kräutern, den kostbaren Pulvern und den Gewürzen mit aller Umsicht („discrete“) umzugehen und sie nur wenn nötig („rationalite necessitate“) zu verwenden.



HILDEGARD VON
BINGEN (1098
BIS 1179)

„... MACHT ES NUR DIE DOSIS, OB ES ZUM GIFT WIRD“

Etwa vierhundert Jahre später macht in diesem Sinne auch ein heilkundiger Mann von sich reden: Philipp Aureolus Theophrast Bombast von Hohenheim (1493-1541), genannt Paracelsus, wirft seinen Ärztekollegen unumwunden vor, ihren Patienten mit Aderlass, Schröpfen und Abführen mehr zu schaden als zu nutzen. Er lehnt die antike Säftelehre ab, nach der Krankheiten dadurch entstehen, dass die Mischung der Körpersäfte Blut, gelbe und schwarze Galle sowie Schleim aus dem Gleichgewicht gerät. Statt dessen will er eine „neue“ Medizin praktizieren, die auf den Grundsätzen Erfahrung, Experiment und Naturbeobachtung aufbaut.

Paracelsus setzte zur Behandlung seiner Patienten chemische Substanzen ein, die er aus Metallen und Mineralien gewann. Und er hatte damit großen Erfolg, nicht zuletzt deshalb, weil er erkannte, dass die zugeführte Dosis darüber entscheidet, ob eine Substanz als Arznei zum Nutzen oder als Gift wirkt: „Von

Anbeginn, das ist von Anfang der Welt, ist das Exempel der Arznei gesetzt worden, nach welchem wir Ärzte uns richten sollen. Da aber jedes Ding auf der Welt Verderben und Heil in sich trägt, macht es nur die Dosis, ob es zum Gift wird.“

Die mit dieser Einsicht verbundenen Schlussfolgerungen waren zu Paracelsus' Zeiten geradezu revolutionär: Giftigkeit ist keine Eigenschaft, sondern eine Wirkung. Und letztlich kann jedes Material, jede Substanz giftig wirken, wenn sie im Übermaß zugeführt wird.

Diese Erfahrung bestätigte auch der britische Botaniker und Mediziner William Withering (1741 bis 1799), der im Jahre 1778 als erster die arzneiliche Wirkung des roten Fingerhutes (*Digitalis purpurea*) beschrieb. Bestimmte Verbindungen der Digitalis-Pflanze, so genannte Glykoside, steigern die Kontraktionskraft der Herzmuskulatur. Sie werden deshalb heute noch – als isolierte Einzelstoffe – zur Behandlung der Herzschwäche eingesetzt. Zu hoch dosiert wirken Digitalisglykoside jedoch giftig: Sie führen zu Herzrhythmusstörungen bis hin zum lebensbedrohlichen Kammerflimmern sowie Störungen des Zentralnervensystems, dem so genannten Gelbsehen. William Withering fasste seine diesbezüglichen Erfahrungen so zusammen: „Gifte in kleinen Dosen sind die besten Medizinen; und nützliche Medizinen in zu hohen Dosen sind giftig.“

DIE THERAPEUTISCHE BREITE REICHT ALS SICHERHEITSKRITERIUM NICHT AUS

Die Differenz zwischen der heilenden und der schädigenden Dosis nennen Arzneimittelexperten auch die „therapeutische Breite“ einer Substanz. Innerhalb dieses Sicherheitsspielraums ist die Konzentration der Arznei im Organismus genügend groß, um die erwünschte Wirkung zu entfalten, andererseits noch so klein, dass unerwünschte toxische Wirkungen nicht auftreten.

Die therapeutische Breite von Digitalisglykosiden ist sehr gering; denn sie wirken bei ansonsten gesunden Patienten bereits schädlich, wenn die therapeutische Dosis um das Anderthalb- bis Dreifache überschritten wird. Bei Acetylsalicylsäure, einem in vielen Schmerzmitteln vorhandenen Wirkstoff, sind Schäden dagegen erst beim fünf- bis zehnfachen der normalen Behandlungsdosis zu erwarten, Lebensgefahr besteht erst bei 30- bis 60facher Überdosierung.

Lange Zeit galt die therapeutische Breite eines Arzneimittels als das ausschlaggebende Kriterium bei der Beurteilung seiner Sicherheit. Substanzen, die auch bei massiver Überdosierung nicht zu Schäden führten, galten als unbedenklich. So auch Thalidomid, ein Schlafmittel, das chemisch gesehen eine verwandte Substanz des natürlich vorkommenden Eiweißbausteines Glutaminsäure ist und auch deswegen für besonders risikoarm gehalten wurde.

Dass es sich dabei um eine katastrophale Fehleinschätzung handelte, wurde 1960/1961 klar: Thalidomid – in Deutschland unter dem Handelsnamen Contergan bekannt – hatten in Deutschland und Australien auch schwangere Frauen eingenommen. 6.000 durch Thalidomid missgebildete Kinder waren 1961 zu beklagen, als Contergan vom Markt genommen wurde.

AUCH DIE ÜBERSCHÄTZUNG VON ARZNEIMITTEL-RISIKEN IST GEFÄHRLICH

Die Contergan-Katastrophe hatte mannigfaltige Auswirkungen: Therapeutische Breite allein war fortan kein Sicherheitsmerkmal mehr. Prüfsubstanzen müssen seither auch auf ihre embryonenschädigende Wirkung untersucht werden. Bei der Entwicklung neuer Medikamente identifizieren Pharmakologen weitere Personengruppen, für die die Medikamenteneinnahme ein Risiko darstellen könnte, z. B. Menschen, bei denen die Leber- oder Nierenfunktion eingeschränkt ist. Die Contergan-Katastrophe markiert den Beginn der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit dem Thema Arzneimittelsicherheit.

Die Unterschätzung eines Arzneimittelrisikos kann katastrophale Folgen haben. Opfer sind allerdings auch zu beklagen, wenn Risiken überschätzt werden, wie die verzögerte Einführung von Betablockern in den USA zeigte: Betablocker sind Medikamente, die beispielsweise eine Verminderung der Herzarbeit bewirken und Herzinfarkten vorbeugen können. Betablocker wurden seit Anfang der siebziger Jahre bei Herzerkrankungen eingesetzt. In den Vereinigten Staaten von Amerika erlaubte die Food and Drug Administration (FDA) als zuständige Kontrollbehörde die Verwendung von Betablockern zur Vorbeugung eines zweiten Herzinfarktes jedoch erst im Jahre 1981. Die FDA musste später zugeben, dass durch den Einsatz der Betablocker allein in den USA jährlich etwa 17.000 Menschenleben hätten erhalten werden können.

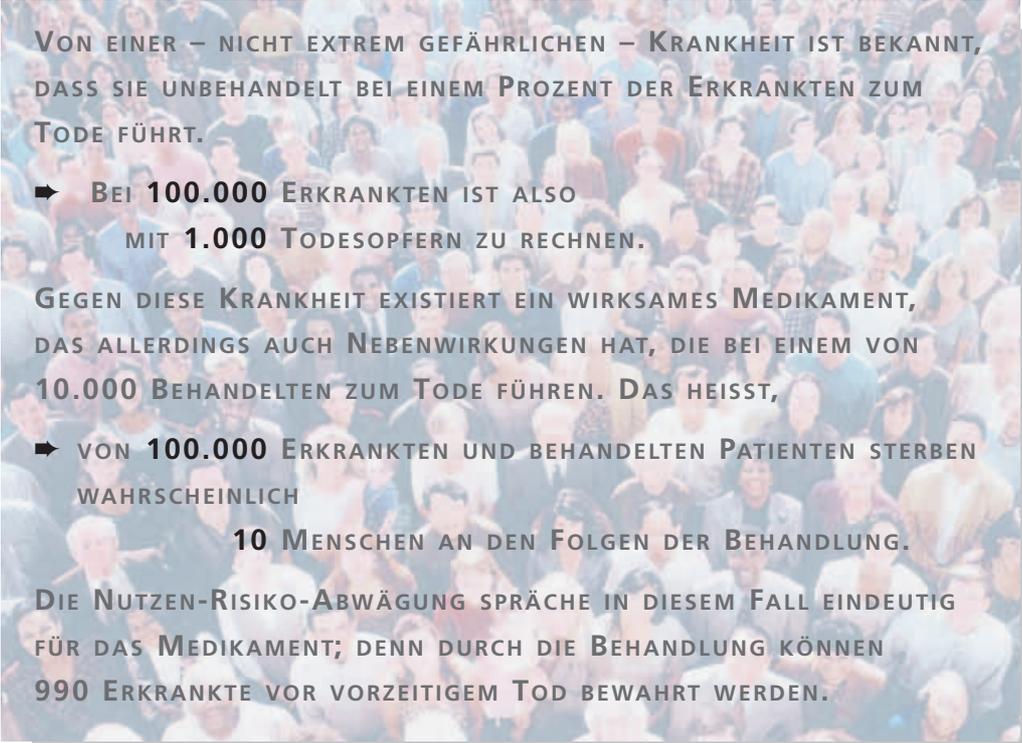
DIE NUTZEN-RISIKO-ABSCHÄTZUNG IST DAS ENTSCHEIDENDE KRITERIUM

Die Einschätzung von Arzneimittelrisiken ist ein schwieriges Unterfangen. Sachkenntnis und genügend Informationen vorausgesetzt, können Experten jedoch zu einer Bewertung von Risiken kommen. Sie schätzen aus den zur Verfügung stehenden Daten ab, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Schaden eintritt und wie hoch das Schadensausmaß ist. Dieses Risiko ist dann gegen den Nutzen abzuwägen, der von diesem Arzneimittel zu erwarten ist.

Die richtige Einschätzung eines Risikos macht also handlungsfähig. Man kann auf gesicherter Grundlage entscheiden, etwas zu tun oder es zu lassen, immer in dem Bewusstsein, dass nur, wenn das Risiko in Kauf genommen wird, auch die Chance eines Nutzens besteht.

ZUR ABWÄ-
GUNG VON
NUTZEN UND
RISIKO EINES
ARZNEIMITTELS
EIN FIKTIVES
BEISPIEL:

QUELLE: PROF.
DR. KLAUS
HEILMANN
„MEDIKAMENT
UND RISIKO“,
STUTT GART
1995



VON EINER – NICHT EXTREM GEFÄHRLICHEN – KRANKHEIT IST BEKANNT, DASS SIE UNBEHANDELT BEI EINEM PROZENT DER ERKRANKTEN ZUM TODE FÜHRT.

➔ BEI 100.000 ERKRANKTEN IST ALSO MIT 1.000 TODESOPFERN ZU RECHNEN.

GEGEN DIESE KRANKHEIT EXISTIERT EIN WIRKSAMES MEDIKAMENT, DAS ALLERDINGS AUCH NEBENWIRKUNGEN HAT, DIE BEI EINEM VON 10.000 BEHANDELTEN ZUM TODE FÜHREN. DAS HEISST,

➔ VON 100.000 ERKRANKTEN UND BEHANDELTEN PATIENTEN STERBEN WAHRSCHEINLICH

10 MENSCHEN AN DEN FOLGEN DER BEHANDLUNG.

DIE NUTZEN-RISIKO-ABWÄGUNG SPRÄCHE IN DIESEM FALL EINDEUTIG FÜR DAS MEDIKAMENT; DENN DURCH DIE BEHANDLUNG KÖNNEN 990 ERKRANKTE VOR VORZEITIGEM TOD BEWAHRT WERDEN.

VERANTWORTUNG FÜR DIE ARZNEIMITTEL- SICHERHEIT TRÄGT IN ERSTER LINIE DER HERSTELLER

Arzneimittel sind Produkte, die in die vielfältigen und fein aufeinander abgestimmten Stoffwechselreaktionen des menschlichen Körpers eingreifen. Sie sind sorgfältig erforscht, verglichen, geprüft und müssen ein strenges Zulassungsverfahren bestehen, bevor sie dem Patienten zur Verfügung stehen.

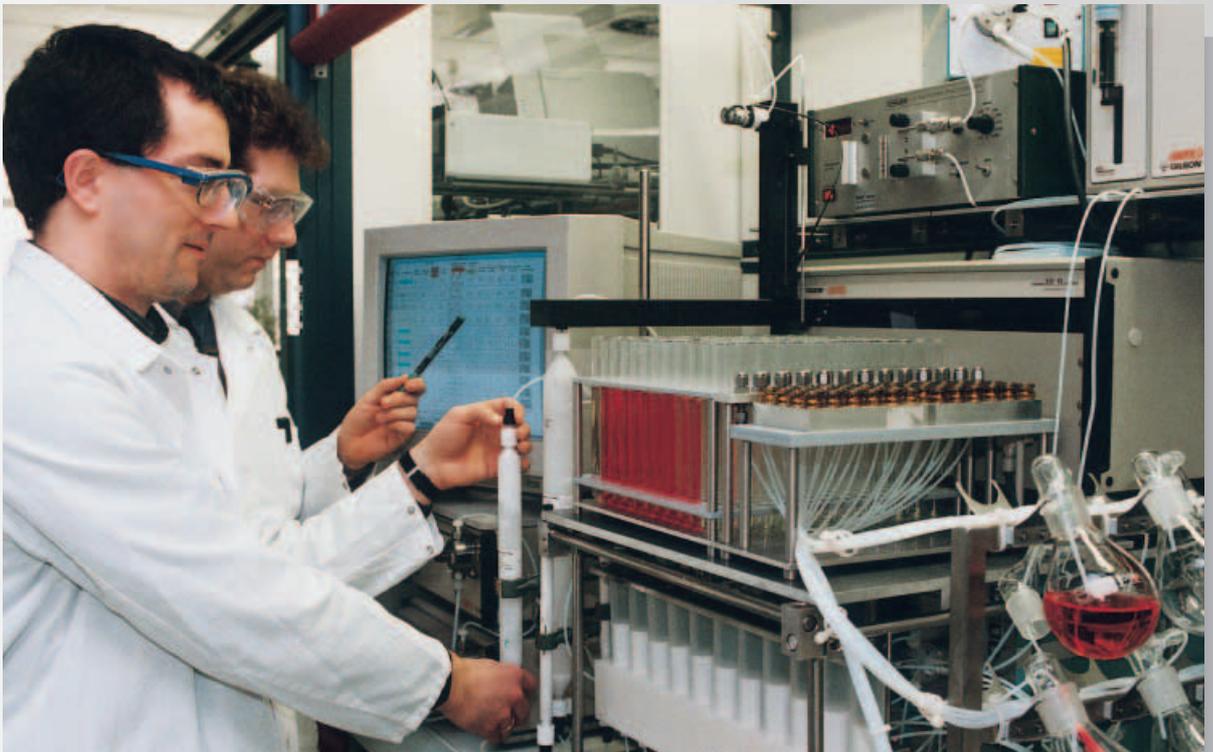
Wer Arzneimittel verordnet, muss das Risiko, das sie in sich bergen, sorgfältig für jeden einzelnen Patienten gegen ihren Nutzen abwägen. Und wer sie einnimmt, muss sich genau an die ärztliche Verordnung halten. Ein ausgeklügeltes System von Verfahrensvorschriften und genau definierter Handlungsanweisungen trägt dazu bei, dass die Sicherheit von Arzneimitteln auch auf dem Markt ständig und sorgfältig überwacht wird.

Patienten, Ärzte, Apotheker und Behörden können durch den richtigen Umgang mit Arzneimitteln zu optimaler Sicherheit beitragen. Doch in erster Linie verantwortlich für diese Sicherheit sind die Arzneimittelhersteller.

Diese Verantwortung übernehmen sie bereits an dem Tag, an dem die Forschung zu einem neuen Medikament beginnt. Sie gehört ebenso zum Selbstverständnis forschender Arzneimittelhersteller wie das Ziel, den therapeutischen Fortschritt stetig zu verbessern, Heilung, Linderung und mehr Lebensqualität für die Patienten zu ermöglichen.

PRÄKLINISCHE FORSCHUNG: AUF DER SUCHE NACH WIRKSAMEN UND TOXIKOLOGISCH UNBE- DENKLICHEN SUBSTANZEN

MIT ROBOTER-
HILFE WIRD RUND
UM DIE UHR
NACH NEUEN
WIRKSTOFFEN
GESUCHT.



Arzneimittel sind das Ergebnis eines jahrelangen zielgerichteten Forschungsprozesses. Zunächst versuchen Forscher, die Ursache einer Krankheit zu finden. Ist eine entsprechende Störung in der Steuerung des menschlichen Organismus identifiziert, schlägt die Stunde der Pharmakologen. Sie suchen nach Substanzen, mit denen sich die gestörte Steuerung unterdrücken lässt. In den ersten Stadien der Arzneimittelentwicklung steht also die Frage nach der Wirkung im Mittelpunkt des Interesses.

Aus Tausenden von Ausgangsstoffen, die in automatisierten Verfahren auf ihre Eignung getestet werden, „sieben“ die Wissenschaftler im günstigen Fall einige bedingt wirkende Substanzen heraus. Im Labor werden nun verschiedene Substanzvarianten hergestellt und zunächst weiteren Reagenzglasversuchen unterzogen. Die erfolgreichsten „Kandidaten“ werden schließlich an Zellkulturen und anschließend auch an Tieren geprüft.



BEVOR EIN PRÄPARAT ZUM ERSTEN MAL EINEM PATIENTEN VERABREICHT WIRD, WIRD SEINE VERTRÄGLICHKEIT AM GESUNDEN MENSCHEN GEPRÜFT.

Jetzt geht es darum festzustellen, ob die Prüfsubstanz in einem lebenden Organismus erwartungsgemäß wirkt und welche Dosis dazu notwendig ist. Neben diesen pharmakologischen Fragestellungen gewinnen auch Sicherheitsaspekte an Bedeutung: Toxikologen, also Fachleute für Vergiftungen, prüfen unter anderem folgende Fragen:

- An welchen Organen treten Wirkungen auf, bei welcher Dosierung und bei welcher Anwendungszeit sind Schäden zu beobachten?
- Wo wird die Substanz im Körper abgebaut und wie lange bleiben die Abbauprodukte im Organismus?
- Kann die Substanz Krebs auslösen oder bei ungeborenen Tieren Missbildungen verursachen?

Mit der Klärung dieser und ähnlicher Fragen ist die präklinische Versuchsphase in der Arzneimittelentwicklung beendet. Vier bis sechs Jahre hat der Forschungsprozess bis zu diesem Zeitpunkt schon in Anspruch genommen.

KLINISCHE PRÜFUNG: ERPROBUNG AM MENSCHEN

Im nächsten Schritt wird eine erste Nutzen-Risiko-Bilanz des neuen Wirkstoffs aufgestellt. Daran beteiligt sind nicht nur die präklinischen Forscher, sondern auch Arzneimittelsicherheitsexperten des pharmazeutischen Unternehmens. Die Fachleute entscheiden gemeinsam, ob die Substanz in einer klinischen Prüfung auch am Menschen getestet werden soll und kann.

Wie eine solche klinische Prüfung genau abzulaufen hat, ist in detaillierten Vorschriften und Richtlinien geregelt. Maßgebend sind hierzulande die europäischen Regeln zur **GUTEN KLINISCHEN PRAXIS (GOOD CLINICAL PRACTICE, GCP)** und das deutsche Arzneimittelgesetz.

Danach muss das pharmazeutische Unternehmen vor Beginn der Prüfung eine umfangreiche Dokumentation vorlegen. Neben der erwähnten Nutzen-Risiko-Bewertung gehört dazu eine detaillierte Information für die Mediziner, die als Prüfarzte an den Untersuchungen beteiligt sind. Ein ärztlicher Leiter ist zu benennen, der über mindestens zweijährige Erfahrungen in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln verfügt. Bestandteil der Dokumentation sind auch die Unterlagen zur Aufklärung der teilnehmenden Freiwilligen sowie deren Einverständniserklärungen. Ebenso ist die ordnungsgemäße Versicherung der Teilnehmer gegen Gesundheitsschäden nachzuweisen.

Alle Unterlagen einschließlich des detaillierten Prüfplans werden der zuständigen Ethik-Kommission vorgelegt. Solche Kommissionen sind in Deutschland bei den 18 Landesärztekammern, den 36 Universitätskliniken und auch an mehreren größeren Krankenhäusern eingerichtet. Sie sind öffentlich-rechtlich organisiert. Ihre Aufgabe besteht darin, durch gründliche Überprüfung des Forschungsvorhabens die beteiligten Freiwilligen bzw. Patienten vor möglicher Gesundheitsgefährdung zu schützen. Darüber hinaus beurteilen die Kommissionsmitglieder Qualifikation und Erfahrung der vorgeschlagenen Prüfarzte.

Ist das Votum der Ethik-Kommission positiv, reicht das pharmazeutische Unternehmen alle Unterlagen bei der zuständigen Zulassungsbehörde ein. In Deutschland teilen sich zwei Bundesoberbehörden diese Aufgabe: das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen. Das PEI ist zuständig für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Testallergene, Testsera und Testantigene, das BfArM für alle anderen Arzneimittel.

VOR DER ÜBERPRÜFUNG DER WIRKSAMKEIT STEHT DER NACHWEIS DER VERTRÄGLICHKEIT

10

Erst nach diesen umfangreichen Vorbereitungen beginnt die **PHASE I** der klinischen Prüfung. Etwa 60 bis 80 gesunde Freiwillige, Probanden genannt, bekommen nun die Prüfsubstanz verabreicht. Da Probanden nicht krank sind, kann bei ihnen auch nicht die Wirksamkeit der Substanz getestet werden. In **PHASE I** der Klinischen Prüfung geht es darum, die Verträglichkeit des Prüfpräparates nachzuweisen, und herauszufinden, wie es sich im Körper verteilt, wie es um- und abgebaut und ausgeschieden wird.

Jedes unerwünschte Ereignis, vom harmlosen Schnupfen bis zur schwerwiegenden Nebenwirkung, wird protokolliert und von Arzneimittelsicherheitsexperten bewertet. Dabei steht zunächst die Frage im Vordergrund, ob das unerwünschte Ereignis tatsächlich durch die Testsubstanz verursacht wurde. Im Fall des „harmlosen Schnupfens“, der vielleicht sogar während einer Regenperiode im Herbst auftritt, kann ein solcher Zusammenhang so gut wie sicher ausgeschlossen werden.

Schwieriger wird es schon, wenn zum Beispiel ein Proband berichtet, er verspüre immer zwei Stunden nach Einnahme der Substanz Ohrensausen. Nun wird der Experte für Arzneimittelsicherheit nach anderen Ursachen für den beobachteten Effekt suchen. Gleichzeitig werden andere Probanden gefragt, ob bei ihnen ähnliche Begleiterscheinungen aufgetreten sind. Ist ein Zusammenhang mit der Testsubstanz nicht sicher auszuschließen, wird das unerwünschte Ereignis in die Sicherheitsdokumentation aufgenommen und in den folgenden Phasen der klinischen Prüfung an größeren Patientenzahlen weiter untersucht.

angewendet werden.



Nebenwirkungen

Arzneimittel können neben den erwünschten Hauptwirkungen auch unerwünschte Wirkungen, sogenannte Nebenwirkungen haben. Nebenwirkungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von diesem Medikament aufgetreten sind werden im folgenden genannt.

LANGE BEVOR
MÖGLICHE NEBEN-
WIRKUNGEN IN
EINEM BEIPACK-
ZETTEL VERZEICHNET
SIND, WÄGEN
ARZNEIMITTEL-
SICHERHEITSEXPER-
TEN IN FRÜHEN
FORSCHUNG-
STADIEN BEREITS
STETIG DEN NUTZEN
EINES MEDIKAMEN-
TES GEGEN DAS
NEBENWIRKUNGS-
RISIKO AB.

Von bestimmten unerwünschten Ereignissen wird sogar erwartet, dass sie im Lauf der klinischen Prüfung auftreten; dabei handelt es sich um Begleiterscheinungen, die auch im Tierversuch schon beobachtet wurden. So kann ein Wirkstoff gegen Bluthochdruck den Blutdruck zu stark absenken, und dieser meist dosisabhängige Effekt kann auch bei gesunden Menschen auftreten. Etwa 70 Prozent der unerwünschten Ereignisse aus der präklinischen Forschung treten auch beim Menschen ein, das heißt, die Experten sind auf diese Fälle vorbereitet und wissen ihnen zu begegnen.

F&E KONKRET 4

Jede Bewertung eines unerwünschten Ereignisses umfasst also eine Beurteilung des Zusammenhangs mit der Verabreichung der Testsubstanz sowie die Einordnung in die Kategorien „erwartet“ oder „unerwartet“. Alle Einzelbewertungen bilden dann die Grundlage für eine während der klinischen Prüfung ständig fortzuschreibende Nutzen-Risiko-Abwägung: Übersteigt der zu erwartende therapeutische Nutzen die Risiken der Substanz tatsächlich in einem solchen Maße, dass es ärztlich vertretbar ist, die Probanden diesen Risiken auszusetzen? Diese Frage haben der Leiter der klinischen Prüfung und die beratenden Arzneimittelsicherheitsexperten anhand der erhobenen Daten immer wieder zu beantworten und entsprechend zu handeln. Im Zweifelsfall müssen sie die klinische Prüfung auch abbrechen.

Nebenwirkung ist nicht gleich Nebenwirkung. Von Nebenwirkung spricht man erst, wenn ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Arzneimittel beziehungsweise der Testsubstanz tatsächlich zu vermuten ist. Fachleute bezeichnen Nebenwirkungen häufig auch als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Unabhängig von einem Kausalzusammenhang wird zunächst von unerwünschten Ereignissen gesprochen. „Schwerwiegend“ sind definitionsgemäß solche Ereignisse, wenn sie zu Arbeitsunfähigkeit oder Behinderung führen, wenn sie eine stationäre Behandlung notwendig machen und wenn sie akut lebensbedrohlich sind oder gar zum Tode geführt haben.



Kommt es im Verlauf der klinischen Prüfung zu unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, muss eine sehr gründliche Beurteilung der Nutzen-Risiko-Bilanz vollzogen werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während einer klinischen Prüfung auftreten und die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer oder die Durchführung der Prüfung beeinträchtigen könnten, muss die zuständige Ethik-Kommission unterrichtet werden. Gegebenenfalls macht sie ihr ursprünglich zustimmendes Votum rückgängig, was faktisch das Aus für die klinische Prüfung bedeutet.

Auch den zuständigen Bundesoberbehörden (BfArM und PEI) muss zu jedem Fall einer schwerwiegender Nebenwirkung eine umfangreiche Falldokumentation vorgelegt werden, und zwar innerhalb von 15 Kalendertagen nach Bekanntwerden.

PHASE II: ERSTE ANWENDUNG AM PATIENTEN

Nach Abschluss der **PHASE-I-STUDIEN** steht fest, wie verträglich die Testsubstanz ist, wie sie vom Körper abgebaut und ausgeschieden wird und bis zu welcher Dosis ihre Anwendung als unbedenklich gelten kann. Wenn diese Daten erfolgversprechend sind, wird die klinische Prüfung mit den Untersuchungen der **PHASE II** fortgesetzt.

Nicht mehr gesunde Menschen, sondern etwa 100 bis 500 Patienten erhalten nun das Prüfpräparat. Zum ersten Mal wird der „Arzneimittelkandidat“ also auf seine Wirksamkeit beim kranken Menschen getestet. Bei seltenen Erkrankungen ist die enge Kooperation mit Universitätskliniken oder anderen großen Krankenhäusern erforderlich. Nur dort finden sich die Patienten in genügend großer Zahl, die von dem neuen Mittel wahrscheinlich profitieren. Während in **PHASE I** alle Untersuchungen von einem einzigen Forschungszentrum aus koordiniert wurden, wird jetzt an mehreren Standorten geforscht. In **PHASE II** werden demzufolge multizentrische Studien durchgeführt.

Mit der Zahl der Zentren wächst der Dokumentationsaufwand. So genannte Monitore unterstützen deshalb von dieser Phase an den Leiter der klinischen Prüfung. Monitore sind Fachleute, die regelmäßig die einzelnen Prüfzentren besuchen. Sie überwachen die korrekte Erhebung der klinischen Daten und stellen sicher, dass der zuständige Prüfarzt unerwünschte Ereignisse unverzüglich weitermeldet.

In **PHASE-II-STUDIEN** interessieren nicht mehr nur Nebenwirkungen, die eine Substanz unverträglich machen. Viele Patienten müssen zur Behandlung von Begleiterkrankungen zusätzliche Arzneimittel einnehmen. Die Forscher wollen wissen, wie diese Medikamente und die Prüfsubstanz sich gegenseitig beeinflussen, ob es zu Wechselwirkungen kommt oder nicht. Außerdem ist von Interesse, wie die Prüfsubstanz bei Patienten mit Leber- und / oder Nierenfunktionsstörungen abgebaut und ausgeschieden wird, ob eine Anreicherung des Wirkstoffs im Organismus auftritt und wie man Patienten davor gegebenenfalls schützen kann.

PHASE III: DIE ANNÄHERUNG AN REALISTISCHE BEDINGUNGEN

Die Anwendung von Arzneimitteln bei wenigen ausgewählten Patienten unter der engmaschigen Überwachung in einer großen Klinik ist eine Sache; die breite Anwendung bei vielen Patienten eine ganz andere.

In **PHASE III** der klinischen Prüfung wird das Testpräparat deshalb unter kontrollierten Bedingungen, aber in breiterer Anwendung eingesetzt. Das bedeutet zunächst, dass an den Studien je nach Indikation bis zu mehrere Tausend Patienten teilnehmen. Außerdem sind jetzt Forscher und Patienten aus mehreren Ländern beteiligt; denn **PHASE-III-STUDIEN** sind in aller Regel international angelegt. Zum einen deshalb, weil der pharmazeutische Unternehmer eine möglichst weltweite Einführung des neuen Arzneimittels plant. Zum anderen ist so sichergestellt, dass Patienten mit den unterschiedlichsten Merkmalen teilnehmen und damit ein größerer Realitätsbezug hergestellt werden kann: Die Prüfsubstanz wird zum Beispiel an Männern und Frauen unterschiedlichen Alters getestet; verschiedene ethnische Gruppen sind genauso vertreten wie beispielsweise Patienten mit unterschiedlichen Lebens- und Essgewohnheiten.

ANSPRUCHSVOLLER STUDIENAUFBAU ERMÖGLICHT DIE BEURTEILUNG VON URSACHE- WIRKUNGS-BEZIEHUNGEN

Vom Aufbau her werden die Studien in dieser Phase vorzugsweise „randomisiert“, „plazebokontrolliert“ und „doppelblind“ durchgeführt. Die freiwilligen Patienten werden in mindestens zwei Gruppen eingeordnet. Studienteilnehmer



mit erhöhtem Risiko – ältere Patienten, solche mit Vorerkrankungen, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen – werden gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt. Nur durch diese sorgfältige „Randomisierung“ ist sichergestellt, dass patientenbedingte Nebeneffekte während der Studie in beiden Gruppen gleich häufig auftreten und nicht fälschlicherweise der Prüfsubstanz zur Last gelegt werden.

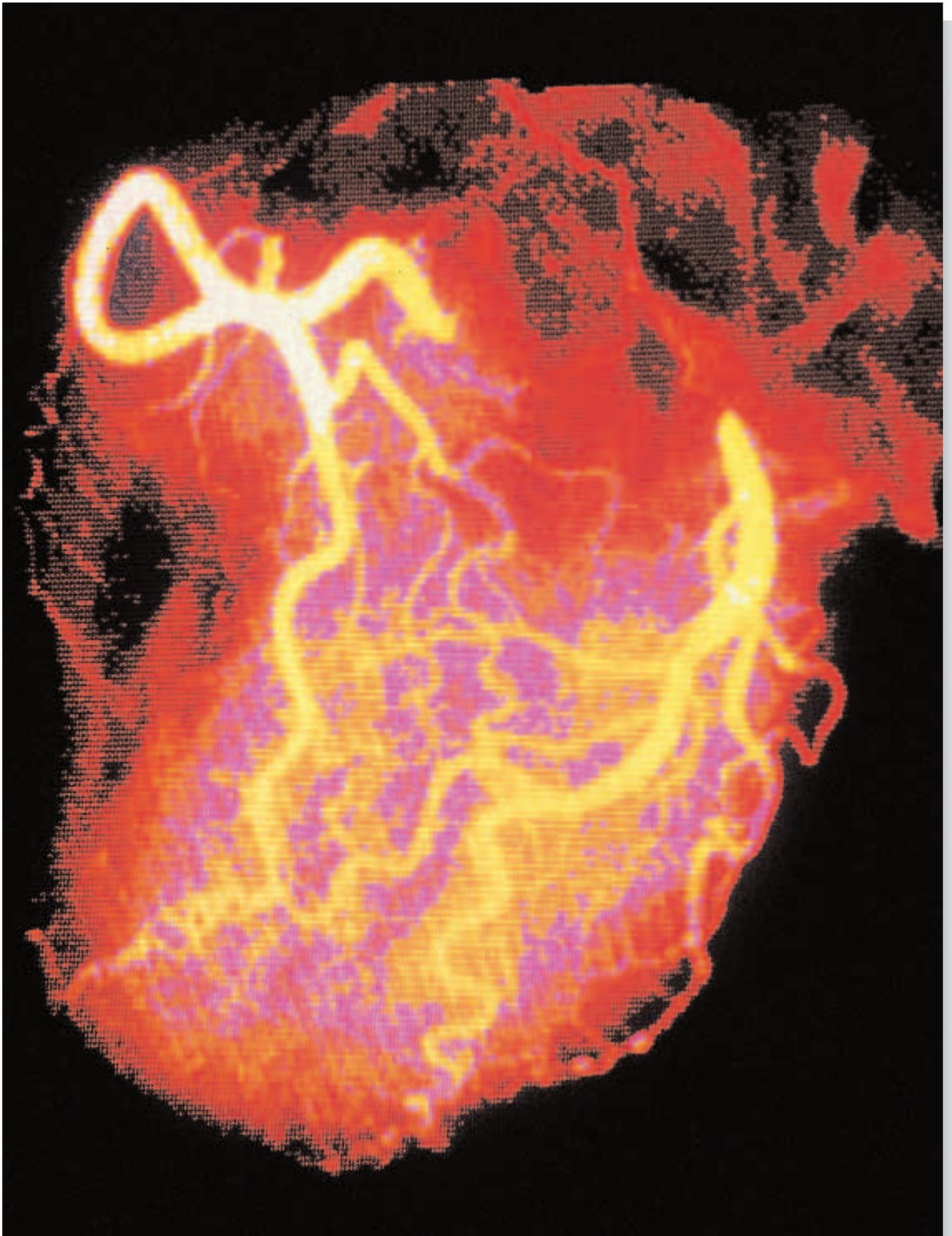
Die Patienten der einen Gruppe erhalten im Verlauf der Studie in der Regel ein Scheinmedikament oder Plazebo, das heißt, eine Tablette, ein Dragee, eine Kapsel oder auch eine Injektionslösung, die in Aussehen und gegebenenfalls auch im Geschmack mit der Prüfmedikation identisch ist, aber keinen Wirkstoff enthält. Zur Unterscheidung von der Plazebogruppe wird die andere Gruppe, die den Wirkstoff erhält, als Verumgruppe bezeichnet. Nicht immer ist die Gabe eines Plazebos ethisch vertretbar. Bei Studien mit Schwerkranken darf man diesen die notwendigen Medikamente natürlich nicht vorenthalten. Dann wird die Wirkung des neuen Präparats mit der von Standard-Arzneimitteln verglichen.

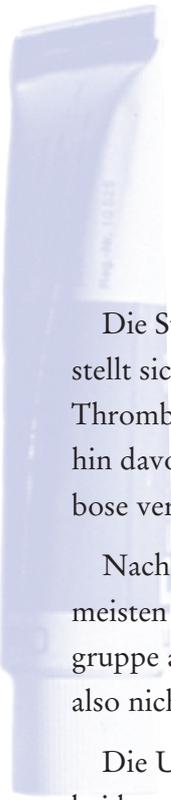
Keiner der Patienten weiß jedoch, ob er zur Plazebo- oder Verumgruppe gehört, damit aus Erwartungshaltungen in der Studie nicht Wirkungen werden. Patienten sind in dieser Hinsicht sozusagen „blind“. Besonders aussagekräftig – weil auch von Therapeutenseite nicht mit Erwartungshaltung belastet – sind Untersuchungen, bei denen auch die betreuenden Ärzte nicht wissen, ob die Prüfmedikation, die sie ihren Patienten verabreichen, den Wirkstoff enthält oder nicht. In diesem Fall spricht man von „doppelblinden“ Studien.

Mit diesen aufwendigen Vergleichsverfahren sollen Wirkungen und Nebenwirkungen der Prüfsubstanz möglichst zweifelsfrei festgestellt werden. Werden in der Verumgruppe Effekte beobachtet, die in der Plazebogruppe nicht oder weniger häufig auftreten, gehen klinische Forscher davon aus, dass die Prüfsubstanz Ursache für diese Effekte ist. Die Frage nach der Kausalität wird also letzten Endes durch Häufigkeitsvergleiche beantwortet

Ob aber Häufigkeitsunterschiede tatsächlich mit Wirkungsunterschieden gleichzusetzen sind, hängt entscheidend vom Aufbau der Studie und von der Bewertung durch die Experten ab. Dazu ein Beispiel:

In einer Studie soll überprüft werden, ob Frauen, die regelmäßig ein bestimmtes Medikament, nennen wir es „Abecedol“, benutzen, ein höheres Thrombose-Risiko haben als Frauen, die dieses Arzneimittel nicht einnehmen.





Die Studie wird plazebokontrolliert und doppelblind durchgeführt. Tatsächlich stellt sich bei der Auswertung heraus, dass in der Verumgruppe mehr Frauen an Thrombose erkrankt sind als in der Plazebogruppe. Einige Experten sind daraufhin davon überzeugt, dass „Abecedol“ als unerwünschte Wirkung eine Thrombose verursacht.

Nach Durchsicht der Unterlagen fällt anderen Experten jedoch auf, dass die meisten Frauen in der Verumgruppe starke Raucherinnen waren, in der Plazebogruppe aber nur wenige Frauen rauchten. Die patientenbezogenen Risiken waren also nicht gleichmäßig verteilt, die Studie nicht korrekt randomisiert.

Die Untersuchung wird daraufhin wiederholt, und es stellt sich heraus, dass bei korrekter Randomisierung die Häufigkeitsunterschiede zwischen den beiden Gruppen sehr viel kleiner sind als zuvor. In solchen Grenzfällen ist die korrekte statistische Analyse für die Bestimmung des objektiven Risikos entscheidend. Selbst wenn sich jetzt aber herausstellen sollte, dass mit der Anwendung von „Abecedol“ ein statistisch signifikant erhöhtes Thrombose-Risiko verbunden ist, heißt das nicht, dass das Arzneimittel nicht mehr angewandt werden sollte. Denn das objektive Risiko muss im Einzelfall gegen den subjektiven Nutzen abgewogen werden. Ist „Abecedol“ eines der wenigen wirksamen Mittel gegen eine schwere Erkrankung, so ist die Nebenwirkung „Thrombose“ durchaus in Kauf zu nehmen; erst recht, wenn ihre Häufigkeit durch eine Verhaltensänderung wie der Aufgabe des Rauchens weiter vermindert werden kann.

Fazit: Zur Messung des quantitativen Risikos mag ein bloßer Häufigkeitsvergleich ausreichen, die Qualität des Risikos erschließt sich jedoch erst durch die Bewertung von Experten.

DIE ZULASSUNG BESCHEINIGT DEM PRÄPARAT WIRKSAMKEIT UND UNBEDENKLICHKEIT

Nutzen-Risiko-Abwägungen dieser Art sind Teil der Unterlagen, mit denen der pharmazeutische Unternehmer, der die klinische Prüfung initiiert hat, nach Abschluss der **PHASE III** die Zulassung des Präparates als Arzneimittel beantragt. Das so genannte Dossier enthält alle notwendigen Angaben zur Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfpräparates.

Die kompletten Zulassungsunterlagen sind entweder bei der Europäischen Agentur zur Bewertung von Arzneimitteln (European Agency for the Evaluation

of Medicinal Products, EMEA) oder bei den beiden nationalen Bundesoberbehörden, dem BfArM beziehungsweise dem PEI, einzureichen. Die EMEA ist zuständig für alle biotechnologisch hergestellten Arzneimittel, also insbesondere für alle Medikamente, die mit Hilfe gentechnisch veränderter Mikroorganismen produziert werden.

Die Behörden haben den gesetzlichen Auftrag, im Rahmen des Zulassungsverfahrens die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des „Arzneimittelkandidaten“ anhand der eingereichten Unterlagen zu prüfen. Die Experten beurteilen nicht nur die Ergebnisse der pharmazeutischen präklinischen und klinischen Prüfung, sondern auch die Verfahren, mit denen sie gewonnen wurden.

Ob ein Arzneimittel therapeutisch wirksam ist oder nicht, lässt sich mit den vorhandenen Daten meist einwandfrei belegen. Die absolute Risikofreiheit des Präparates ist dagegen nicht nachzuweisen. Das hat statistische Gründe: Im Rahmen der klinischen Prüfung wird ein Präparat an mehreren Hundert bis einigen Tausend Menschen erprobt. Will man einigermaßen sicher nachweisen, dass ein bestimmtes unerwünschtes Ereignis durch die Testsubstanz verursacht wurde, muss dieses Ereignis bei mindestens fünf bis zehn Studienteilnehmern aufgetreten sein. Mit anderen Worten: Die Nachweisgrenze für Nebenwirkungen liegt in klinischen Prüfungen bei einer Häufigkeit von etwa 1 : 1.000.

Das heißt, in den Zulassungsunterlagen können lediglich häufig auftretende Nebenwirkungen schwerwiegender und nicht schwerwiegender Natur dokumentiert sein. Seltene Nebenwirkungen müssen dagegen zwangsläufig fehlen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden neuerdings folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Patienten
häufig:	mehr als 1 von 100 Patienten
gelegentlich:	mehr als 1 von 1.000 Patienten
selten:	mehr als 1 von 10.000 Patienten
sehr selten:	1 oder weniger als 1 von 10.000 Patienten einschließlich Einzelfälle

Zum Zeitpunkt der Zulassung sind seit Beginn der präklinischen Versuche bereits durchschnittlich 10 Jahre vergangen. Etwa 500 Millionen US-Dollar hat der pharmazeutische Unternehmer investiert, und die Wirksamkeit des Präparates ist gut dokumentiert. Es ist also zu erwarten, dass das neue Präparat vielen Patienten nutzen wird. Aus diesem Grund ist es nicht zu verantworten, die Zulassungsentscheidung weiter hinauszuschieben.

Im deutschen Arzneimittelgesetz wird deshalb ebenso wie in der EU und den USA nicht die absolute Risikofreiheit des Arzneimittels als Voraussetzung für ihre Zulassung verlangt. Ausschlaggebend ist ihre Wirksamkeit in Verbindung mit einem nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis vertretbar erscheinenden Anwendungsrisiko. Ein zugelassenes Arzneimittel ist also nicht zwangsläufig für jeden einzelnen Patienten unschädlich oder hundertprozentig sicher, sondern gilt nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis dann als unbedenklich, wenn die Nutzen-Risiko-Bewertung für die Gesamtheit der Patienten positiv ausfällt.

NACH DER ZULASSUNG: VERVOLLSTÄNDIGUNG DES SICHERHEITSPROFILS

Nach der Zulassung eines Arzneimittels wächst die Zahl der Anwender sprunghaft an. Im gleichen Maß erhöht sich natürlich auch die Möglichkeit, das Sicherheitsprofil des Arzneimittels zu vervollständigen. Die ersten Jahre nach der Markteinführung sind für die Arzneimittelsicherheit deshalb besonders wichtig. Tausende, Hunderttausende oder sogar Millionen Menschen wenden das neue Medikament an. Wenn seltene Nebenwirkungen existieren, werden sie jetzt auftreten. Und nach wie vor ist es der pharmazeutische Unternehmer, der die Verantwortung für die Sicherheit seiner Produkte trägt. Damit auch die seltenen Nebenwirkungen erfasst werden, ergreifen Arzneimittelsicherheitsexperten in den Unternehmen die Initiative zur Datengewinnung. Alle Maßnahmen dieser Art werden unter dem Begriff Pharmakovigilanz zusammengefasst.

Häufig werden so genannte Anwendungsbeobachtungen durchgeführt. Wie der Begriff es schon andeutet, sind solche Beobachtungen keine Studien im klassischen Sinne. Die gesammelten Daten stammen alle von Patienten, die gemäß der Entscheidung des behandelnden Arztes das Medikament ohnehin erhalten hätten. Anders als in der klinischen Prüfung wird nicht randomisiert, es gibt keine Plazebo-, sondern ausschließlich eine Behandlungsgruppe. Der pharmazeutische Hersteller wendet sich an mehrere Ärzte und bittet sie, ihre Erfahrungen und Beobachtungen nach einem vorgegebenen Schema zu protokollieren. Neben den verschiedenen Patientencharakteristika werden Behandlungsergebnis und etwaige unerwünschte Ereignisse abgefragt. Anschließend stellen die Ärzte ihre Daten anonymisiert zur Verfügung.

In der Abteilung Arzneimittelsicherheit des Arzneimittelherstellers werden die sicherheitsrelevanten Daten gesammelt und bewertet. Da diese Daten nicht von einer homogenen Patientengruppe stammen, wie das bei den klinischen Prüfungen der Fall ist, können auch seltene Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln entdeckt werden.

DIE SPONTANERFASSUNG IST DIE WICHTIGSTE DATENQUELLE

Das mit Abstand wichtigste Instrument zur Gewinnung von Daten ist die so genannte Spontanerfassung. Ärzte und andere Angehörige von Gesundheitsberufen und auch Patienten sind nach der Zulassung ständig gefordert, Verdachtsfälle von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen zu melden. Wer eine solche Spontanmeldung abgeben will, muss

- den betroffenen Patienten nennen,
- das Symptom der unerwünschten Wirkung beschreiben,
- das verdächtige Arzneimittel nennen und
- seinen eigenen Namen angeben.

Nach der Markteinführung wird das Arzneimittel im Vergleich zur klinischen Prüfung mehr oder weniger „unkontrolliert“ abgegeben, das heißt, es besteht grundsätzlich auch die Gefahr des Arzneimittelmisbrauchs. Wenn eine vorsätzliche Fehlanwendung häufiger vorkommt oder in Einzelfällen erheblicher Missbrauch beobachtet wird, muss auch das gemeldet werden. Meldepflichtig sind nach der Markteinführung also Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie gegebenenfalls Fälle von Arzneimittelmisbrauch.

In aller Regel erfahren Ärzte, Zahnärzte, Apotheker, Heilpraktiker und andere Angehörige von Gesundheitsberufen als erste von unerwünschten Ereignissen, die möglicherweise mit einer Arzneimitteleinnahme in Zusammenhang stehen. In Deutschland können sie ihren Verdacht in Form einer Spontanmeldung an drei Ansprechpartner weitergeben:

- an die Arzneimittelkommission ihrer Landesvertretung,
- an den pharmazeutischen Unternehmer, der das Arzneimittel vertreibt und
- direkt an die Bundesoberbehörden, das BfArM oder das PEI, die gesetzlich verpflichtet sind, alle Arzneimittelrisiken in Deutschland zentral zu erfassen.

Die Arzneimittelkommissionen geben aufgrund vertraglicher Vereinbarungen alle bei ihnen eingehenden Meldungen auch an die Behörden weiter.

Per Gesetz verpflichtet zur Weitergabe von Spontanmeldungen ist nur der pharmazeutische Unternehmer. Nach Paragraph 29 des Arzneimittelgesetzes ist es mit einem bloßen Weiterreichen von Meldungen jedoch nicht getan. Die Verdachtsfälle müssen durch Arzneimittelsicherheitsexperten des Unternehmens

auch wissenschaftlich bewertet werden: So ist zu beurteilen, ob das Arzneimittel für das beobachtete unerwünschte Ereignis ursächlich verantwortlich ist oder nicht. Die Experten müssen ebenfalls angeben, ob der gemeldete Zwischenfall anhand der vorliegenden Erkenntnisse zu erwarten war oder ob es sich um ein unerwartetes Ereignis handelt. Auch eine aus dieser Bewertung resultierende Veränderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist dem BfArM oder dem PEI mitzuteilen und, ob eigenverantwortliche Maßnahmen des pharmazeutischen Unternehmers zur Vermeidung von Risiken erforderlich sind.

Im Falle schwerwiegender Nebenwirkungen müssen Meldung und Bewertung innerhalb von 15 Tagen beim BfArM und dem PEI vorliegen, damit dort ebenfalls im Sinne der Patientensicherheit Maßnahmen zur Vermeidung von Risiken ergriffen werden können. Diese Frist gilt nicht nur für Verdachtsfälle, die in Deutschland auftreten, sondern auch für Verdachtsmeldungen aus den EU-Mitgliedstaaten und Drittländern.

DIE VERFAHRENS- UND BEWERTUNGSVORSCHRIFTEN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT SIND Z. B. IM ARZNEIMITTELGESETZ, IN BEKANNTMACHUNGEN DES BfArM, ABER AUCH IM ÄRZTLICHEN STANDESRECHT GENAU FESTGELEGT. DOCH DÜRFEN DIESE REGULARIEN NICHT DARÜBER HINWEGTÄUSCHEN, DASS IMMER DIE ARZNEIMITTELHERSTELLER IN DER PFLICHT STEHEN, DIE UNBEDENKLICHKEIT IHRER MEDIKAMENTE ZU GEWÄHRLEISTEN.

PHARMAKOEPIDEMIOLOGISCHE DATENBANKEN ERLEICHTERN DIE BEWERTUNG EINES UNER- WÜNSCHTEN EREIGNISSES

Die Bewertung des Zwischenfalls muss also schnell und präzise ablaufen. Das ist vergleichsweise einfach möglich, wenn die Arzneimittelsicherheitsexperten des Unternehmens das unerwünschte Ereignis bereits kennen. Handelt es sich aber um ein seltenes und schwerwiegendes Ereignis, das in der Datensammlung zum verdächtigten Arzneimittel noch nicht vertreten ist, wird die Sache schwieriger. Ob ein Kausalzusammenhang vorliegt oder nicht, lässt sich ja wie in der klinischen Prüfung letztlich nur durch Häufigkeitsvergleiche herausfinden. Allerdings fehlt in dieser Situation die Zeit für herkömmliche Sicherheitsstudien oder Anwendungsbeobachtungen.

Die Arzneimittelsicherheitsexperten werden nun in so genannten pharmakoepidemiologischen Datenbanken recherchieren. Darin sind nicht nur unerwünschte Ereignisse, sondern komplette Krankheitsgeschichten von Patienten einschließlich der verordneten Medikamente dokumentiert. Ausgewählte Ärzte stellen solche standardisierten Daten den Datenbankbetreibern zur Verfügung. Mit Hilfe leistungsfähiger Computer suchen die Sicherheitsexperten nun in Zehntausenden von Krankheitsgeschichten nach Fällen, in denen das verdächtige Arzneimittel angewendet wurde. Finden sie dabei genügend unerwünschte Ereignisse, die der aktuell zu bewertenden Meldung ähneln, werden die Krankheitsgeschichten nun einzeln miteinander verglichen. Am Ende einer solchen Fall-Kontroll-Studie steht ein statistisch tragfähiger Häufigkeitsvergleich, der Auskunft darüber gibt, ob nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens das verdächtige Arzneimittel für die gemeldete unerwünschte Wirkung verantwortlich ist oder nicht. Es kommt natürlich auch vor, dass aufgrund fehlenden Datenmaterials eine eindeutige Aussage nicht möglich ist.

Pharmakoepidemiologische Datenbanken werden in der Praxis nicht nur dann genutzt, wenn es gilt, eine eingegangene Verdachtsmeldung zu erhärten oder zu entkräften. Sie sind eines der Instrumente, mit denen Arzneimittelsicherheitsexperten nahezu täglich umgehen. Denn diese Fachleute warten nicht nur darauf, dass ihnen Arzneimittelrisiken mitgeteilt werden; sie sind – über die gesetzliche Verpflichtung hinausgehend – sozusagen ständig auf der Suche nach unerwünschten Ereignissen beziehungsweise Nebenwirkungen.

Gleichgültig, ob entsprechende Erkenntnisse bei Anwendungsbeobachtungen, speziellen Sicherheitsstudien, im Rahmen der Spontanerfassung, bei der Durchsicht internationaler wissenschaftlicher Journale oder beim Durchforsten pharmakoepidemiologischer Datenbanken gewonnen werden: Jeder Hinweis wird aufgezeichnet, verfolgt und dazu genutzt, das Sicherheitsprofil des Arzneimittels zu komplettieren. Auf der Grundlage dieser Aufzeichnungen erstellen Arzneimittelsicherheitsexperten regelmäßig Berichte für die Zulassungsbehörden. Solche Berichte müssen in den ersten zwei Jahren nach Zulassung halbjährlich, in den folgenden drei Jahren jährlich und danach alle fünf Jahre an die Behörden geliefert werden.



AUF ALLEN
EBENEN VON
FORSCHUNG UND
FERTIGUNG
UNVERZICHTBAR
FÜR DIE SICHER-
HEIT: HÖCHSTE
AUFMERKSAMKEIT
BEIM UMGANG
MIT DEM PRODUKT
ARZNEIMITTEL.

DER STUFENPLAN ZUR ABWEHR VON ARZNEIMITTELRISIKEN

Bei den Zulassungsbehörden entstehen aufgrund dieser Meldungen und Berichte große Datenmengen. Im Jahr 2000 erfasste das BfArM mehr als 150.000 Datensätze, die etwa 80.000 Nebenwirkungsmeldungen entsprechen. Mitarbeiter der Behörde bewerten die eingegangenen Meldungen im Hinblick auf ein mögliches Arzneimittelrisiko. Ihre Erkenntnisse leiten sie routinemäßig an die zuständigen Gremien der Europäischen Union, an die Weltgesundheitsorganisation und gegebenenfalls auch an Arzneimittelbehörden anderer Länder weiter.

24 Auf nationaler Ebene informieren BfArM und PEI mindestens zweimal jährlich in Routinesitzungen über die Auswertung der Meldungen. An diesen Sitzungen nehmen Vertreter aller Institutionen und Verbände teil, die mit dem Thema Arzneimittelsicherheit befasst sind. Im Einzelnen sind das die obersten Landesgesundheitsbehörden, die Arzneimittelkommissionen der Gesundheitsberufe, die Verbände der pharmazeutischen Industrie und das Bundesgesundheitsministerium.

Soweit die Routine. Wenn eingegangene Meldungen oder andere Informationen der Behörde auf die Möglichkeiten von Arzneimittelrisiken hinweisen, handeln die Experten nach einem festgelegten **STUFENPLAN**. In der **STUFE I** wird der betroffene pharmazeutische Unternehmer zunächst aufgefordert, zu dem vermuteten Arzneimittelrisiko weitere Informationen zur Verfügung zu stellen. In diesen „Informationsaustausch“ werden alle Institutionen und Verbände einbezogen, die regelmäßig an den Routinesitzungen der Behörde teilnehmen. Zusätzlich benachrichtigt werden auch alle Informations- und Behandlungszentren für Vergiftungsfälle, das Deutsche Krebsforschungszentrum sowie die zuständigen Dienststellen der Europäischen Union und der Weltgesundheitsorganisation.

Erhärtet sich während des Informationsaustausches oder aufgrund anderer Daten der Verdacht auf ein gesundheitliches Risiko, kann die **STUFE II** ausgerufen werden. Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer werden aufgefordert, zu detaillierten Fragen Stellung zu nehmen oder müssen bei akuten Risiken per Bescheid angeordnete Maßnahmen umsetzen. Diese können bis zu einem Rückruf des Arzneimittels reichen.

VERDACHT...

Ein so genanntes Stufenplanverfahren muss nicht zwangsläufig mit der Stufe I beginnen. Die Behörde kann auch gleich die Stufe II anordnen, wenn sie die bekannt gewordenen Arzneimittelrisiken für entsprechend schwerwiegend hält.

Ein solcher Fall trat beispielsweise im Herbst 1994 ein: Damals verdichteten sich Hinweise, nach denen Paracetamol das Erbgut verändert, wenn es lange und hochdosiert angewendet wird. Paracetamol ist ein millionenfach und weltweit genutzter Arzneistoff, der schmerzstillend und fiebersenkend wirkt. Die Substanz war bereits seit vielen Jahren zugelassen, und im Oktober 1994 lagen deshalb schon mehr als 100 Studien vor, in denen die Frage der erbgutverändernden Wirkung untersucht worden war.

Die Ergebnisse widersprachen sich jedoch teilweise. So war in Studien mit Bakterien und Säugetierzellen kein erhöhtes Gefahrenpotential nachgewiesen worden. Zwei Untersuchungen an freiwilligen Probanden deuteten bei sehr hoher Dosis dagegen auf eine Schädigung hin. Chromosomenschädigende Wirkungen in Knochenmarkzellen waren schließlich in einer tierexperimentellen Studie mit extrem hohen Paracetamol-Dosen erreicht worden.

Für die Experten des BfArM war eine abschließende Bewertung des Arzneimittelrisikos auf der Grundlage der vorhandenen Daten nicht möglich. Die Behörde leitete deshalb ein Verfahren nach Stufe II des Stufenplanes ein und ordnete am 28. Oktober 1994 die Durchführung einer weiteren Studie mit Ratten an. Es sollte überprüft werden, ob und in welchem Maße die erbgutschädigende Wirkung von der zugeführten Paracetamol-Dosis abhängig ist. Zu klären war auch die Frage, ob Paracetamol direkt die Erbsubstanz schädigt oder ob die Erbgutveränderung indirekt auf einen Paracetamol-verursachten Leber- oder sonstigen Organschaden zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse: Bis zum Vierfachen der beim Menschen eingesetzten therapeutischen Dosis traten keine schädlichen Effekte auf. Erste Veränderungen der Leberfunktion wurden bei der siebenfachen Maximaldosis registriert, erste Anzeichen für eine Erbgutveränderung in Knochenmarkzellen bei der zehn- bis zwanzigfachen Maximaldosis. Die Erbgutveränderung erwies sich jedoch als indirekte Folge der Leberschädigung. Gleichzeitig wurde klar, dass diese Wirkungen erst ab einem gewissen Dosis-Schwellenwert auftraten. Unterhalb dieses Schwellenwertes ist keine erbgutverändernde Wirkung nachweisbar.



EIN DRITTEL UNERWÜNSCHTER WIRKUNGEN DURCH FALSCHER ANWENDUNG

Nebenwirkungen sind definitionsgemäß unerwünschte Begleiterscheinungen, die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftreten und damit in einem ursächlichen Zusammenhang stehen. Mit anderen Worten: Wenn jemand in selbstmörderischer Absicht eine Überdosis Schlaftabletten einnimmt, wird man seinen Tod nicht als Folge einer Nebenwirkung dieser Schlaftabletten bezeichnen können. Entscheidend ist in diesem Zusammenhang der nicht bestimmungsgemäße Gebrauch.

Arzneimittel können mehr Schaden als Nutzen anrichten, wenn Ärzte sie falsch verordnen oder Patienten sie nicht ordnungsgemäß einnehmen. Fachleute schätzen, dass bis zu 50 Prozent aller arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse auf diese Weise zustande kommen.

Nur wenn Arzneimittel bestimmungsgemäß angewendet werden, entfalten sie ihren größtmöglichen Nutzen bei kleinstmöglichem Risiko.

... UND ERGEBNIS

Das Fazit des Stufenplanverfahrens: Solange Paracetamol in den üblichen Dosierungen angewandt wird, kann eine erbgutverändernde Wirkung ausgeschlossen werden.

Wenn das BfArM oder das PEI aufgrund solcher Studien oder anderer Informationen befürchten muss, dass eine unmittelbare Gefährdung der öffentlichen Gesundheit droht, können auch Sofortmaßnahmen angeordnet werden. Auch in diesem Fall ist es nicht erforderlich, dass zunächst Verfahren nach Stufe I und II ablaufen; die Behörden können bei Gefahr im Verzug sofort handeln. Die möglichen Sofortmaßnahmen reichen von der Intensivierung der Überwachung über den Rückruf einer bestimmten Medikamenten-Charge bis hin zum Verbot, das Arzneimittel weiterhin zu vertreiben.

DER STUFENPLANBEAUFTRAGTE IST PERSÖNLICH VERANTWORTLICH

Die Sicherungsmechanismen des Stufenplans können natürlich nur dann greifen, wenn Arzneimittelrisiken zuverlässig gemeldet werden. Pharmazeutische Unternehmen sind gesetzlich zur Meldung verpflichtet. Jedes Unternehmen, das Arzneimittel unter seinem Namen in Verkehr bringt, muss der zuständigen Aufsichtsbehörde (dem jeweiligen Regierungspräsidenten oder Senat) einen so genannten Stufenplanbeauftragten benennen.

Dieser Mitarbeiter ist persönlich dafür verantwortlich, dass alle Arzneimittelrisiken vollständig, richtig und rechtzeitig weitergegeben werden. Er muss diese Meldungen sammeln und bewerten. Für diese Position kommt nur ein Arzt oder Naturwissenschaftler mit mindestens zweijähriger Berufserfahrung in Frage. Der Stufenplanbeauftragte muss alle notwendigen Maßnahmen koordinieren. In ersten Linie sorgt er deshalb aus der eigenen Verantwortung dafür, dass alle internen und externen Kommunikations- und Organisationsstrukturen so optimiert werden, dass im Unternehmen eingehende Meldungen im Interesse der Sicherheit der Patienten fristgerecht bearbeitet und weitergegeben werden können.

SICHERHEIT IST ENDLICH

Der Stufenplanbeauftragte steht auch schon während der klinischen Prüfung eines Arzneimittels in der Verantwortung. Sobald die Substanz erstmals am Menschen erprobt wird, hat er dafür zu sorgen, dass Arzneimittelrisiken gemeldet werden.

Selbst wenn sich der pharmazeutische Unternehmer entschließt, ein Arzneimittel vom Markt zu nehmen – das geschieht in der Regel aus wirtschaftlichen Gründen, bisweilen aber auch dann, wenn bessere Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen –, müssen der Stufenplanbeauftragte und die Experten der Abteilung Arzneimittelsicherheit darauf vorbereitet sein, dass unter Umständen noch Zwischenfälle gemeldet werden, bei denen es sich um Spätfolgen handelt. Die Verpflichtung zur Wachsamkeit gegenüber Arzneimittelrisiken, von Fachleuten häufig auch Pharmakovigilanz genannt, umfasst also nicht nur den „Lebenszyklus“ eines Arzneimittels, sondern geht darüber hinaus.

Trotzdem ist das erreichbare Maß an Sicherheit endlich, denn die Möglichkeiten menschlichen Erkenntnisgewinns sind naturgemäß begrenzt. Was bleibt, ist das vielzitierte Restrisiko. Damit ist derjenige Risikoanteil gemeint, der sich auch bei Ausnutzung aller zur Verfügung stehenden Ressourcen nicht mehr vermeiden lässt. Das im Verhältnis kleine Restrisiko muss letztlich akzeptiert werden, wenn man sich die große Chance nicht entgehen lassen will, die die Arzneimittelanwendung birgt.

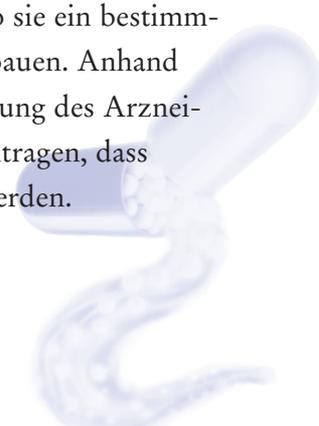
AUSBLICK:

MASSGESCHNEIDERTE ARZNEIMITTEL THERAPIE

Um die Arzneimittelsicherheit noch weiter zu verbessern, machen sich die Forscher auch die Erkenntnisse der Entschlüsselung des menschlichen Erbgutes zu Nutze. Ob ein Arzneimittel bei einem bestimmten Patienten nicht wirksam ist oder schwere Nebenwirkungen hervorruft, kann auch an den Genen liegen.

Im neuen Forschungsgebiet der Pharmakogenetik wird versucht, systematisch kleine Unterschiede im Erbgut herauszufinden und zu prüfen, ob ein Zusammenhang mit der Reaktion auf die Anwendung eines Arzneimittels besteht. Ziel ist es, durch einen einfachen Test das richtige Arzneimittel für den richtigen Patienten zu finden.

Damit soll einerseits festgestellt werden, ob ein bestimmtes Arzneimittel bei einem Patienten überhaupt wirkt. Gleichzeitig kann der Patient andererseits damit von Anfang an die für ihn maßgeschneiderte Arznei erhalten. Ein erstes Arzneimittel, bei dem dieses Prinzip zur Anwendung kommt, ist seit dem Jahr 2000 erhältlich. Dieses Medikament wird erst nach einem Test eingesetzt, mit dessen Hilfe zielgenau die 30 Prozent der Patientinnen ermittelt werden, bei denen dieses Arzneimittel wirksam ist. Vorstellbar ist auch, dass künftig Patienten mit Hilfe der Pharmakogenetik getestet werden können, ob sie ein bestimmtes Arzneimittel besonders schnell oder besonders langsam abbauen. Anhand des Testergebnisses kann dann eine entsprechende Dosisanpassung des Arzneimittels vorgenommen werden. Dies könnte zusätzlich dazu beitragen, dass schwere Nebenwirkungen zukünftig noch besser verhindert werden.



HERAUSGEBER

Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin

GESTALTUNG

Winkel Design GmbH, Köln

BILDNACHWEIS

Bayer AG 7
Hoechst Archiv 8, 23
IFA-Bilderteam 12, 13, 16
Fotograf: D. Gifford Titel, 1
Fotograf: SPL 15
Tony Stone Bilderwelten 5

LITHOGRAFIE

Litho Lennartz GmbH, Köln

DRUCK

Neusser-Werbedruck GmbH, Remscheid

Oktober 2001



VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER E.V.

Hausvogteiplatz 13 · 10117 Berlin
Telefon 0 30/2 06 04-0 · Fax 0 30/2 06 04-222
www.vfa.de