

Seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Dunkle Materie der Pharmakovigilanz

Indizien in der physikalischen Kosmologie legen die Existenz der dunklen Materie nahe. Ohne die dunkle Materie, die so wenig Energie aussendet, dass sie nicht direkt beobachtet werden kann, würde unser Universum vielleicht gar nicht existieren, eine beruhigende Erkenntnis also, dass es sie gibt. Unter zugegeben sehr freier Assoziation kann man durchaus Parallelen zur Pharmakologie erkennen, jedoch weniger beruhigende.

M. WITTMANN, E. HAEN



Seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), vor allem noch unbekannt, sind für den einzelnen Arzt nur schwer als UAW zu erkennen. Dies demonstriert die zufällige Entdeckung des Missbildungsrisikos von Thalidomid: Der australische Frauenarzt McBride stellte bei seinen Patientinnen ungewöhnlich viele missgebildete Neugeborene fest. Es waren in diesem Fall schwerwiegende, auffallend häufige Befunde; somit konnte sie ein einzelner Arzt als UAW mit einem Medikament in Verbindung bringen. McBrides Publikation in „The Lancet“ schlug wie eine Bombe ein. Thalidomid wurde sofort vom Markt genommen. Aber was wäre gewesen, wäre die Häufigkeit und Schwere der UAW geringer gewesen? Wäre sie dann auch aufgefallen? Oder erst viel später? Immerhin hatte zeitgleich die FDA aufgrund von Zweifeln an der Wirksamkeit von Thalidomid weitere Arzneimitteltests verlangt, sodass sich die Markteinführung in den USA hinzog und die USA vom Thalidomid-Skandal verschont blieben. Die Diskussion um den Skandal führte unter anderem dazu, dass sich Deutschland seit 1968 am UAW-Erfassungsprogramm der WHO beteiligt. Man hatte erkannt, dass durch Spontanerfassungssysteme auch sehr seltene UAW bei entsprechend großem Patientenkollektiv ein ausreichend starkes Signal liefern können, um als substanzbezogene UAW erkannt zu werden. Die Spontanerfassung von UAW ist seit 1978 als Aufgabe der Arzneimittelkommissionen der Heilberufskammern in der ärztlichen Berufsordnung. An dieser Stelle lohnt sich ein Blick in das 1898 erschie-

nene Buch „Die Nebenwirkungen der Arzneimittel“ von Louis Lewin (1850–1929), dem Begründer der Industrietoxikologie. Er schrieb über die „... Medikamente, die bisweilen schädliche Wirkungen äussern“ Folgendes: „Der ausreichende Schutz gegen die Möglichkeiten von staatlichem Einschreiten bei solchen Unglücksfällen scheint mir die vollkommenste und weiteste Veröffentlichung derselben zu sein.“ Beachtenswert ist nicht nur, dass Lewin einen schonungslosen und offenen Umgang mit UAW forderte. Er sah zudem die Gefahr der Intervention von Seiten des Staates, unter Umständen also wachsende Kontrolle und damit verbundene schwindende Therapiefreiheit. Ohne auf die gesundheits- und gesellschaftspolitische Aktualität dieser Zeilen einzugehen, ist die Meldequote der deutschen Ärzte im Vergleich zu anderen Ländern gering. Von „schonungsloser“ Veröffentlichung kann nicht gesprochen werden. So bemerkte auch Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2008: „Das Bewusstsein für Pharmakovigilanz ist bei Ärzten bislang nur rudimentär angelegt.“

„Pharmakosomnolenz“ in Deutschland?

Was die Meldequote von UAW betrifft, scheint das tatsächlich so zu sein: In den Jahren 2002 bis 2006 meldete Neuseeland pro Million Einwohner fast 800 Nebenwirkungen an die WHO und war damit internationaler Spitzenreiter. Von einem Süd-Nord-Gefälle kann nicht gesprochen werden, denn auch die Nieder-

lande meldeten im gleichen Zeitraum knapp über 600 UAW. Die Quote von Deutschland lag dagegen nur bei knapp 150 gemeldeten Fällen, selbst in Kuba lag die Quote deutlich höher. In wenigen Ländern wie Spanien, Island und Kroatien war sie noch geringer als hierzulande, was die hiesige Quote aber weder erklärt noch entschuldigt. An dieser Stelle von „Pharmakosomnolenz“ zu sprechen wäre jedoch zynisch, denn es kann eine Vielzahl von Gründen geben, die die geringe deutsche Meldequote erklären können wie etwa mangelnde Sensibilisierung für die Bedeutung von Pharmakovigilanzsystemen schon während der medizinischen Ausbildung oder ein bürokratisch überbordender Arbeitsalltag. In den Medien allerdings häufen sich populärwissenschaftliche Beiträge zu den möglichen Risiken einer Pharmakotherapie, es findet also eine zunehmende Sensibilisierung statt. Diesbezüglich ist es nicht verwunderlich, dass nur ein Bruchteil der UAW in Deutschland von Ärzten gemeldet wird (circa 10%).

Zulassungen für die Minderheit!

Gerade bei der Arzneimitteltherapie von Schwangeren und bei Kindern herrscht aufgrund lückenhafter Daten zur Arzneimittelsicherheit große Verunsicherung. Zu kranke oder zu alte Patienten, Schwangere und Kinder finden in den Zulassungsstudien meist keine Berücksichtigung. Diese sind daher nicht für die Mehrheit der Bevölkerung konzipiert, sondern für eine im Studienprotokoll definierte Population, die eher einer Minderheit mit einem geringeren Gefahren-

potenzial für schwere UAW entspricht. Natürlich werden auch nach Markteinführung Phase-IV-Studien überwiegend in Form von so genannten Anwendungsbeobachtungen durchgeführt, deren wissenschaftlicher Erkenntniswert und Nutzen für die Arzneimittelsicherheit jedoch fraglich ist. Dennoch werden in Deutschland jährlich rund 930 Millionen EUR für diese Studien ausgegeben. Den Hauptanteil daran tragen die Krankenkassen und damit die Beitragszahler!

Verzögerte Erkenntnisse

Das spätestens im Jahre 2005 bekannt gewordene erhöhte Risiko cerebrovaskulärer Ereignisse von Alzheimerpatienten unter Therapie mit Olanzapin und Risperidon wurde mittlerweile – vier Jahre und viele Studien später – auf prinzipiell alle Antipsychotika ausgedehnt. Würden Zulassungsstudien unter natürlicheren Bedingungen durchgeführt oder bestehende Pharmakovigilanzsysteme effizienter genutzt, wäre ein früheres Erkennen solcher substanzspezifischer UAW denkbar. In den Medien gab es in diesem Zusammenhang den üblichen Aufschrei. In regelmäßigen Abständen werden verschiedene pharmakologische Substanzgruppen, Industrie und Ärzte in den üblichen Angst erregenden TV-Kurzbeiträgen als todbringende Giftpillen, raffgierige Konzerne und willfährig-naive Verordner diffamiert, eine sachlich geführte Debatte fehlt. Denn man sollte nicht vergessen: Die Arzneimittelsicherheit hat sich in den letzten Jahrzehnten zweifelsohne erhöht, Hysterie ist daher unangebracht und erhöht nur die Zweifel und Ängste derer, die auf eine Arzneimitteltherapie angewiesen sind und von dieser unbestritten profitieren. Allerdings unterstreichen die zahlreichen Marktrücknahmen der letzten Jahre, wie beispielsweise die von Rofecoxib, Rimona-bant oder Nefazodon die Bedeutung der Spontanerfassungssysteme.

Welchen Anreiz gibt es für den einzelnen Behandler, vor allem schwere beobachtete UAW zu melden? Die in der Berufsordnung verankerte Pflicht reicht offensichtlich nicht aus und bei einer zunehmenden Arbeitsverdichtung ist es äußerst optimistisch, anzunehmen, dass die Meldequote in den nächsten Jahren hierzulande zunehmen wird. Eine Mög-

lichkeit wäre die Etablierung regionaler oder lokaler Pharmakovigilanzzentren. Zum Teil wird dies von verschiedenen Stellen gefordert, aber übersehen, dass es bereits gut etablierte regional/überregional arbeitende Pharmakovigilanzsysteme gibt. Lebenserhaltend wirkt sich auf diese Systeme jedoch nur das (größtenteils ehrenamtliche) Engagement der Mitarbeiter aus und die oft zwar knappe, aber überlebenswichtige Förderung durch die teilnehmenden Kliniken oder übergeordneten Trägerschaften. Von einer finanziellen Förderung aber, wie sie für eine effektive und effiziente Arbeit dieser Zentren vonnöten wäre, ist man, um wieder kosmologisch zu werden, Lichtjahre entfernt.

Der auf die Arzneimittelsicherheit bedachte Arzt kann selbst nicht auf die Daten der großen Pharmakovigilanzsysteme zugreifen, außer er bezahlt dafür. So kann er online über das „Uppsala Monitoring Center“ Informationen aus der UAW-Datenbank der WHO erhalten, wenn er bereit ist, etwa für eine „Case report“-Analyse einer Substanz die geforderten 15.000 schwedischen Kronen, (ca. 1.400 EUR) zu bezahlen. Dass einerseits gefordert wird, UAW zu melden, andererseits aber mangels Transparenz kein Zugang zu den erhobenen Daten besteht, mag die Motivation zu melden, zusätzlich verringern. Auch die EMEA bemerkt lediglich, dass in den nächsten Jahren ein Zugriff auf die UAW-Datenbank für Ärzte oder Patienten geplant ist.

Beispiel Psychiatrie: AMSP und AGATE

In der Psychiatrie findet man gleich zwei Beispiele für gut etablierte und funktionierende Pharmakovigilanzsysteme: das AMSP (Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie e.V.), in dem sich Kliniken aus der Schweiz, Österreich und Deutschland zusammenschlossen, und die AGATE (Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychischen Erkrankungen), einem Pharmakokompetenzsystem ausschließlich deutscher Kliniken, deren Pharmakovigilanzzweig AMÜP-Bayern als Regionalgruppe Süd von AMSP arbeitet. Beide agieren mit flachen Hierarchien und die Mitglieder treffen sich zu zentralen Fallkonferenzen, in denen die einzelnen UAW-Fälle gemeinsam beurteilt werden. Die AGATE erfüllt zusätzlich Aufgaben in der Fach-

arztweiterbildung und unterhält einen Arzneimittelinformationsdienst. Und es werden Nutzen-Risiko-Bewertungen durchgeführt sowie Stichtagserhebungen bezüglich der Verordnungshäufigkeit von Psychopharmaka. Im Februar 2009 wurde die „Kinder-AGATE“ gegründet, um UAW in der Arzneimitteltherapie von Kindern und Jugendlichen zu erfassen.

Ein Blick nach vorn

Die Spontanerfassung in Deutschland in ihrer jetzigen Form ist ineffektiv: Die Meldequote von UAW liegt laut verschiedener Schätzungen bei 2–5%, in Pharmakovigilanzzentren wird sie entsprechend höher mit circa 20% angegeben. Eine Möglichkeit der Verbesserung wäre das in Großbritannien übliche Prescription-Event-Monitoring. Dort werden nach Zulassung die ersten 10.000 Patienten erfasst, denen eine neue Substanz verordnet wird, und jede UAW dokumentiert. Eine weitere Möglichkeit wäre der Ausbau und die Förderung bestehender Pharmakovigilanzsysteme: Würde nur 1% der jährlich für Anwendungsbeobachtungen ausgegebenen Summe (also circa 9,3 Millionen EUR) für die Förderung bestehender Systeme verwendet, könnte eine deutliche Verbesserung der Spontanerfassung von UAW erreicht werden. Zusätzlich könnte man versuchen, naturalistischere Bedingungen für die Zulassung von Medikamenten zu schaffen. Natürlich ist es nicht vertretbar, Schwangere in Zulassungsstudien einzubeziehen. Aber ein verbessertes Monitoring der Verordnung (ob bewusst oder akzidenziell) neuerer Arzneimittel bei Schwangeren könnte auch in diesem Bereich die Arzneimittelsicherheit verbessern. So bleibt aber weiterhin vieles im Verborgenen und gerade der hohe Anteil von Off-Label-Verordnungen birgt die Gefahr noch unbekannter, potenziell gefährlicher UAW – die dunkle Materie der Pharmakovigilanz. □

AUTOREN

Dr. med. Markus Wittmann

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

AGATE – Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum
E-Mail: markus.wittmann@medbo.de