

Leitlinie

zur Interpretation von Daten aus dem Spontanmeldewesen

Einleitung

Die vorliegende Leitlinie bietet Basisinformationen zum Pharmakovigilanzsystem in Österreich und Europa. Pharmakovigilanz umfasst alle Maßnahmen, die dazu geeignet sind, die Sicherheit von Arzneimitteln zu überwachen. Diese Leitlinie gibt Hinweise darüber, wie Spontanmeldungen interpretiert werden sollten, damit in der potenziellen Berichterstattung die Arzneimittelsicherheit entsprechend balanciert dargestellt werden kann.

Unerwünschte Reaktion-Nebenwirkung

Eine „unerwünschte Reaktion“ ist definiert als Reaktion auf ein Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist. Im Allgemeinen spricht man auch von „Nebenwirkung“ eines Arzneimittels.

Grundsätze

- Vereinzelt Berichte über mögliche unerwünschte Reaktionen sind in den seltensten Fällen ausreichend, um mit Sicherheit festzustellen, dass ein bestimmter Effekt bei einem Patienten von einem bestimmten Arzneimittel ausgelöst wurde.
- Der beobachtete Effekt könnte sowohl mit dem verdächtigten Arzneimittel, aber auch mit der Grunderkrankung des Patienten oder einer weiteren Erkrankung sowie mit anderen Arzneimitteln, die zeitgleich eingenommen wurden, zusammen hängen.
- Der einzelne Fallbericht ist als Teil eines Mosaiks zu verstehen, das weitere Informationen zur Vervollständigung benötigt. Dies schließt Daten aus dem weltweiten Spontanmeldewesen, klinischen Studien, epidemiologischen Studien sowie aus toxikologischen Untersuchungen ein.
- Die Anzahl der Einzelfallberichte für ein bestimmtes Arzneimittel oder eine bestimmte unerwünschte Reaktion wird stark von Ausmaß und Bedingungen seiner Verwendung, der wahren Frequenz und der Natur einer bestimmten Reaktion sowie vom Ausmaß des öffentlichen Interesses beeinflusst. Aus diesem Grund kann der Vergleich reiner Fallzahlen (zu unterschiedlichen Arzneimitteln) irreführend sein.

Arzneimittelsicherheit

Kein Arzneimittel ist vollständig frei von Risiken. Die Zulassung aller Arzneimittel basiert auf der Annahme, dass der Nutzen ihrer Anwendung die damit verbundenen Risiken übersteigt. Arzneimittel werden zu Diagnose, Prävention und Therapie von Erkrankungen eingesetzt und ihre diesbezüglichen Eigenschaften bergen das Potenzial zur Auslösung unerwünschter Reaktionen.

Zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels sind meist lediglich die häufig¹ auftretenden unerwünschten Wirkungen bekannt, da die Anzahl der Patienten, die an den klinischen Studien zur Zulassung im Allgemeinen nicht groß genug ist, um auch Ereignisse anzuzeigen, die nur selten auftreten². Darüber hinaus entspricht die Anwendung eines Arzneimittels in einer klinischen Studie nicht immer der medizinischen Praxis, wo zum Beispiel auch Patienten mit mehr als einer Erkrankung oder über längere Zeiträume behandelt werden. Aus diesem Grunde werden zugelassene Arzneimittel auch im Zeitraum nach ihrer Zulassung laufend überwacht. Die Evaluierung des Nutzen-Risiko-Profiles eines Arzneimittels kann sich im Laufe der Zeit ändern, abhängig von neuen Erkenntnissen, die durch die Anwendung des Arzneimittels bei einer größeren Anzahl von Patienten gewonnen wird.

Die Überwachung der Arzneimittelsicherheit wird unter dem Begriff Pharmakovigilanz zusammengefasst. Pharmakovigilanz umfasst demnach alle Aktivitäten, die der Erkennung, der Beurteilung, dem Verständnis oder der Verhinderung von unerwünschten Reaktionen oder anderen Arzneimittel-induzierten Problemen dienen.³ Systematische Pharmakovigilanz lässt Nutzen und Schaden abwägen und Vergleiche zwischen verschiedenen Behandlungen ziehen. So erleichtert sie Anwendern und Patienten die Wahl zwischen Therapieoptionen.

Spontanmeldewesen

Die Meldung möglicher unerwünschter Reaktionen, die bei einem individuellen Patienten auftreten, ist eines der wichtigsten Werkzeuge der Pharmakovigilanz. Berichte dieser Art aus der täglichen Praxis werden in der Regel durch den aufgekommenen Verdacht eines Anwenders oder Patienten, dass eine unerwünschte Reaktion durch ein bestimmtes Arzneimittel hervorgerufen wurde, ausgelöst und werden daher „Spontanmeldungen“ genannt. Spontanmeldungen können Hinweise auf ein bisher unbekanntes Sicherheitssignal sein.

Die Verpflichtung zur Spontanmeldung für Angehörige der Gesundheitsberufe an die nationale Behörde ist in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union nicht nur Teil ihres beruflichen Verhaltenskodex, sondern darüber hinaus gesetzlich verankert (in Österreich im Arzneimittelgesetz und der Pharmakovigilanzverordnung 2006). Patienten werden über die Gebrauchsinformationen dazu angehalten, ihrem behandelnden Arzt mögliche unerwünschte Reaktionen mitzuteilen. In Kürze wird auch für Patienten die gesetzliche Möglichkeit zur direkten behördlichen Meldung geschaffen.

Im Rahmen des Spontanmeldesystems kommt der Meldung von schwerwiegenden oder bisher unbekanntem unerwünschten Reaktionen besondere Bedeutung zu. Als „schwerwiegend“ gelten dabei Ereignisse, die

- tödlich verlaufen;
- lebensbedrohlich sind;
- eine Hospitalaufenthalt notwendig machen oder verlängern;
- in signifikanter oder dauerhafter Einschränkung oder Behinderung resultieren;
- eine kongenitale Anomalität oder einen Geburtsfehler darstellen;

Ein weiteres besonderes Augenmerk liegt auf Spontanmeldungen zu neu zugelassenen Arzneimitteln wegen der in diesem Fall begrenzten Erfahrungen.

Signalquellen und Beurteilung von Sicherheitssignalen

Informationen über ein mögliches Risiko, das noch nicht als wirkliches Risiko verifiziert werden konnte, gelten als „Signale“. Sicherheitssignale zu bislang unbekanntem unerwünschten Reaktionen oder Änderungen in Schwere, Charakteristika oder Frequenz bekannter Nebenwirkungen können einer Reihe von Quellen entspringen, einschließlich dem Spontanmeldewesen, klinischen Studien, epidemiologischen Studien oder toxikologischen Untersuchungen.

Signale aus dem Spontanmeldewesen können sich entweder anhand inhaltlicher Kriterien (z.B. auffällige Häufungen von Meldungen im Spontanmeldewesen) oder aber mittels statistischer Methoden (z.B. Proportional Reporting Rate) generieren – dies ist jedoch nur in großen Datenpools (wie z.B. der gesamteuropäischen Datenbank EudraVigilance) möglich.

Wird ein solches Signal identifiziert, sind weitere Untersuchungen zur Bestätigung und Beschreibung oder auch zum Ausschluss des Risikos notwendig. Diese Untersuchungen beziehen sich auf die Wahrscheinlichkeit, mit der das verdächtige Arzneimittel den beobachteten Effekt ausgelöst oder beeinflusst hat. Es wird dabei versucht, Risikofaktoren zu identifizieren und die Häufigkeit des Auftretens festzustellen. Dabei wird auch überprüft, ob möglicherweise ein Qualitätsdefekt oder ein Anwendungsfehler vorlag.⁴

Mögliche Regulatorische Maßnahmen

Nach der Evaluierung eines Sicherheitssignales wird von den zuständigen Behörden eine Entscheidung über die Notwendigkeit für eine nachfolgende regulatorische Maßnahme getroffen. Diese Maßnahme kann folgende Forderungen an den Zulassungsinhaber beinhalten:

- Durchführung (weiterer) klinischer Studien, um weitere Informationen zu erhalten;
- Änderung der Fachinformation des Arzneimittels, um die sichere Anwendung zu gewährleisten, z.B. durch Änderung der Dosierungshinweise oder den Ausschluss bestimmter Patientengruppen von der Anwendung;
- Ruhendstellung der Zulassung bis zum Vorliegen weiterführender Informationen;
- Aufhebung der Zulassung des Arzneimittels;

Die Art der Maßnahme wird dabei so gewählt, dass sie dem Ausmaß des identifizierten Risiko angemessen ist, ohne dabei den Nutzen des Arzneimittels einzuschränken. Die Aufhebung einer bestehenden Zulassung ist daher nicht primäres Ziel, sondern Ultima Ratio des regulatorischen Risikomanagements.

Die getroffenen Maßnahmen werden Anwendern, Patienten und der Öffentlichkeit über die hierfür vorgesehenen Kommunikationswege innerhalb vereinbarter Zeitlinien mitgeteilt.

Öffentlicher Zugang zu Einzelfallberichten

EU-weit bekanntgewordene Fallberichte werden an die europäische Nebenwirkungsdatenbank *EudraVigilance* weitergeleitet. Neben diesen europäischen Nebenwirkungsfällen enthält die Datenbank auch außereuropäische Berichte, die gemäß gesetzlicher Verpflichtung vom Zulassungsinhaber gemeldet werden.

Einzelfallmeldungen unterliegen dem Datenschutz, daher sind diese Meldungen weder in den nationalen Datenbanken, noch in *EudraVigilance* uneingeschränkt für die Öffentlichkeit zugänglich. Eine diesbezügliche, in Kürze zu erwartende Zugangregelung wird jedoch Teile dieser Daten zugänglich machen, ohne die Datenschutzbestimmungen zu verletzen.

Weitere Informationen

Einzelheiten über die Prozesse und Verantwortlichkeiten im Rahmen des gesamteuropäischen Systems zur Arzneimittelsicherheit sind im Band 9A der **Rules Governing Medicinal Products in the EU**⁵ festgelegt.

Referenzen

[1] Article 1 of Directive 2001/83/EC as amended by: Directive 2010/84/EU of the European Parliament and the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2011/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Brussels: Official Journal of the European Union; 2010: pp L 348/74- L348/99. Available under http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm.

[2] Guideline on Summary of Product Characteristics. In: European Commission. Volume 2C of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Available under http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm.

[3] Uppsala Monitoring Centre (UMC), the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Glossary of terms used in pharmacovigilance. Available under <http://www.who-umc.org/graphics/8321.pdf>.

[4] CIOMS Working Group VIII. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2010.

[5] European Commission. Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Available under http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index_en.htm.