

Die Crux mit den Arzneimittelnebenwirkungen

Anmerkungen und erste Erfahrungen zu den neuen Mitteilungspflichten von Nebenwirkungen im Verlauf klinischer Studien an die Ethikkommission

von Günter Hopf*

Die im August 2004 in Kraft getretene 12. Novelle des *Arzneimittelgesetzes (AMG)* und die Verordnung über die Anwendung der *Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V)* werden die Berichtspflicht über unerwünschte Begleiterscheinungen im Verlauf klinischer Studien erheblich verändern.

Einführung

Grundsätzlich werden als „Nebenwirkung“ bezeichnete *unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)* von keinem geliebt. Patienten leiden darunter und berichten „ihrem Arzt oder Apotheker“. Ärztinnen und Ärzte müssen sie in ihre Behandlungsstrategie einbeziehen und berichten – von ihrer Berufsordnung aufgefordert – an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Pharmazeutische Hersteller müssen sich mit ihnen befassen, sammeln alle Meldungen und informieren die zuständigen Überwachungsbehörden, wobei es zu unterschiedlichen Auffassungen über den Kausalzusammenhang einer UAW mit der Einnahme des jeweiligen Medikamentes kommen kann. Nur wenige „Spezialisten“ in Pharmakovigilanzzentren sehen in ihnen eine Lebensaufgabe, und „spezialisierte“ Pressevertreter betrachten sie als Aufhänger für oft sensationelle Berichte.

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind als Sonderfälle von UAW anzusehen, die während der klinischen

Prüfung von neuen Arzneistoffen auftreten. Diese Ereignisse geben erste Hinweise auf das Risikoprofil eines Arzneistoffes. Der Gesetzgeber hat daher im 5. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes 1994 verfügt, dass Ethikkommissionen über schwerwiegende UE in klinischen Studien zu informieren sind (*siehe Tabelle 1, Seite 16*). Eine grundsätzlich sinnvolle Gesetzesänderung, denn die Bewertung einer UE in einer klinischen Studie ist erheblich komplizierter als die eines UAW eines bekannten Arzneistoffes, da über das Risiko der zu prüfenden Arzneistoffe in der Regel nur minimale Erkenntnisse vorliegen. Die Einschätzung einer unabhängigen Ethikkommission trägt zur Sicherheit eines Arzneistoffes schon vor der Marktzulassung bei.

Diese Berichtspflicht an Ethikkommissionen wird durch die neue GCP-V wie folgt geändert.

A Berichtspflicht von Prüfärztinnen/Prüfärzten an die Ethikkommission

Neben dem Sponsor und den zuständigen Behörden müssen Prüfärztinnen/Prüfärzte nur im Falle des Todes einer betroffenen Person der zuständigen Ethikkommission (bei multizentrischen Prüfungen auch der beteiligten Ethikkommission) alle erforderlichen zusätzlichen Auskünfte übermitteln (§ 12 (6) GCP-V).

Anmerkungen:

In wieweit diese Aufgabe aus praktischen Gründen im Auftrag der Prüfärztinnen/-ärzte vom Sponsor übernommen werden kann, sollte disku-

tiert werden. So wurde nach altem Recht z. B. bei Multicenterstudien mit einer erheblichen Anzahl von Prüfärztinnen/-ärzten in einem Kammerbereich mit der überwiegenden Anzahl von Sponsoren vereinbart, dass sie alle meldepflichtigen unerwünschten Ereignisse direkt an die zuständige Ethikkommission schicken, um Mehrfachmeldungen zu vermeiden.

B Berichtspflicht des Sponsors an die Ethikkommission

Die Mitteilungspflichten des Sponsors sind in § 13 GCP-V geregelt. Danach muss er – neben den zuständigen Überwachungsbehörden und den Prüfärztinnen/-ärzten – die zuständige Ethikkommission unterrichten

1. über jeden ihm bekannt gewordenen *Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung* unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekannt werden (*Abs. 2*).
2. über jeden ihm bekannt gewordenen *Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung, die zu einem Todesfall geführt hat oder lebensbedrohlich ist*, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 7 Tagen nach Bekannt werden (*Abs. 3*).
3. unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekannt werden, über jeden Sachverhalt, der eine erneute Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfapparates erfordert. Beispielhaft werden einige dieser Sachverhalte aufgelistet, wie zum Beispiel Berichte über

* Dr. med. Günter Hopf ist Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie und leitet das Referat Arzneimittelberatung der Ärztekammer Nordrhein.

- *schwerwiegende Nebenwirkungen mit unerwartetem Ausgang,*
 - *klinisch relevante Häufung schwerwiegender Nebenwirkungen,*
 - *das Auftreten schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen nach Studienbeendigung der betroffenen Person,*
 - *über mögliche die Sicherheit beeinträchtigende Ereignisse im Zusammenhang mit der Studiedurchführung oder der Entwicklung des Prüfpräparates (Abs. 4).*
4. unverzüglich über Maßnahmen nach § 11 (Maßnahmen zum Schutz der betroffenen Personen vor unmittelbarer Gefahr, wenn neue Umstände die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können) (Abs. 5).
5. während der Studiendauer einmal jährlich oder auf Verlangen in einer Liste über alle während der Prüfung aufgetretenen Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen sowie einen Bericht über die Sicherheit der betroffenen Personen (Abs. 6).

Anmerkungen:

1. Die Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein ist derzeit noch nach Landesrecht (§ 7 Heilberufsgesetz NRW) bzw. § 15 Berufsordnung für die Nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte für alle Prüfärztinnen und Prüfärzte im Kammerbereich zuständig (außer bei Universitätskliniken). In Multicenterstudien wird sie als beteiligte lokale Ethikkommission (und nicht als „zuständige“ Ethikkommission für den Leiter der klinischen Prüfung) o. g. Berichte entsprechend den § 13 GCP-V vom Sponsor nicht mehr erhalten. Ob sie damit ihre Aufgabe gegenüber den Prüfärztinnen und Prüfärzten in NRW erfüllen können, bleibt offen. Die Ethikkommission erwartet als lokale Kommission zumindest Berichte von Nebenwirkungen, die im Kammerbereich auftraten oder aus denen sich Konsequenzen für die entsprechende Studie ergeben.
 2. Im Vergleich zum alten Recht (Berichtspflicht für schwerwiegende und unerwartete unerwünschte Ereignisse, *siehe Tabelle S. 17*) wurde die Terminologie im Bestreben einer Verdeutlichung eher verkompliziert. In der Auflistung der zeitlich gestaffelten unterschiedlichen Berichtspflichten sind die verschiedenen Bezeichnungen markiert. Zur neuen Terminologie gehört auch die Mitteilungspflicht über „neue Informationen“ über Gefahren für die Gesundheit betroffener Personen bei gentechnisch hergestellten Arzneimitteln (§ 13 (7) GCP-V). Damit wurden aus einem Begriff neun neue Bezeichnungen.
 3. Diese „Pseudogenauigkeit“ bei komplizierten und variablen Sachverhalten wie der Erfassung und Bewertung von Nebenwirkungen und von unerwünschten Ereignissen (UE) ist eher verwirrend für alle, die sich mit klinischen Studien befassen. Die Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein beschäftigt sich schon seit Jahren intensiv mit dem Problem von unerwünschten Ereignissen in klinischen Studien (1). In ihrer Datenbank „Unerwünschte Ereignisse“ befinden sich zurzeit über 7.700 Berichte, geordnet nach international üblicher Nomenklatur sowohl der Arzneistoffe (nach ATC-Code) als auch der unerwünschten Ereignisse (nach WHO-Code). Als Hersteller- bzw. Produkt-unabhängige Datenbank ermöglicht sie einen schnellen Zugriff auf einzelne Ereignisse sowie den Vergleich von UE zwischen Arzneistoffen einer Arzneistoffgruppe bzw. unterschiedlichen Arzneistoffen bei gleichen Erkrankungen. Allein die große Variabilität der Berichtsformen von reinen Listen bis hin zu ausgearbeiteten Berichten lässt jede weitere Unterteilung der Ereignisse bzw. der „Verdachtsfälle einer Nebenwirkung“ eher bürokratisch erscheinen. Zusätzlich ist noch zu berücksichtigen, dass individuelle
- Einzelfallbeschreibung und unterschiedliche Grunderkrankungen – um nur zwei relevante Co-Variable zu nennen – differierende Bewertungen zulassen.
4. Unpraktikabel scheinen die kurzen Fristen, in denen ein Sponsor einen Verdachtsfall zu berichten hat. In der geforderten Zeitspanne ist es oft nicht möglich, eine abschließende Wertung eines Falles vorzulegen. Ethikkommissionen werden es in der Regel vorziehen, einen möglichst fundierten Bericht über eine mögliche Nebenwirkung zu erhalten.
 5. Im Gegensatz zu der bisher im AMG möglichen Einschätzung aufgetretener Ereignisse (...die die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten..., *siehe Tabelle 1*) wird in der GCP-V pauschal alles unerwartete Schwerwiegende meldepflichtig. So erhält die Ethikkommission Nebenwirkungsberichte, die für die vorliegende Studie nur von geringer Relevanz sind (z.B. Bericht über das Auftreten einer rheumatoiden Arthritis bei einem älteren Mann zu einer Studie, in der nur junge Frauen bis 14 Jahren eingeschlossen sind). Grundsätzlich ist die Ethikkommission der Auffassung, dass alle Verdachtsfälle unerwarteter Nebenwirkungen interessant sein können, sofern sich Rückschlüsse auf die Studienpopulation bzw. das Studiendesign abzeichnen (z.B. Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung nach § 13 (4) GCP-V). Unkommentierte Auflistungen von Nebenwirkungen sind wenig hilfreich, da sie regelmäßig nicht genügend Daten enthalten, um zu einem Verdachtsfall Stellung nehmen zu können. Zu allen für eine Bewertung eines Nebenwirkungsberichtes wichtigen Informationen gehören insbesondere Stellungnahmen des Leiters der klinischen Prüfung/des Sponsors/eines unabhängigen *Data Safety and Monitoring Board* zu dem vorliegenden Fall und zu vergleichbaren Fällen.

6. Die von einem Sponsor geplante routinemäßige Entblindung aller Nebenwirkungsberichte wird in der GCP-Verordnung nicht gefordert. Auch die Ethikkommission empfiehlt nur in seltenen Ausnahmefällen eine Entblindung und nur durch ein unabhängiges, zur Verschwiegenheit verpflichtetes *Data Safety and Monitoring Board*, um die wissenschaftliche Aussage einer Studie nicht zu gefährden.
7. Ein international agierender Sponsor schickt zentral alle Nebenwirkungsberichte aus einem nicht-europäischen Land. Die Ethikkommission kann aus praktischen Gründen diesem Vorgehen grundsätzlich zustimmen. Da sich die neue AMG-Novelle in § 40 (1) nur auf Sponsoren mit Sitz in Europa bezieht, wird die Ethikkommission die Folgekorrespondenz nur mit einem offiziell vom Sponsor ernannten Vertreter mit Sitz in Europa weiterführen können.
8. Die nunmehr eindeutig geregelte Zusendung von Nebenwirkungsberichten durch den Sponsor hat die unnötige vielfache Zusendung durch einzelne Prüfärztinnen/-ärzte abgelöst. Eine mehrfache Zusendung der Berichte durch einzelne Auftragsinstitute oder – bei Vorliegen mehrerer Studien zu einem Arzneistoff – durch den Sponsor widerspricht dem Sinn der Verordnung.

Es ist fraglich, ob die neue Regelung die Sicherheit der Studienteilnehmer verbessert. Auch bei verschuldensunabhängiger Versicherung der Probanden tragen sie das persönliche Gesundheitsrisiko bei der Anwendung neuer Arzneistoffe.

Der neuen Verordnung kann hinsichtlich der Bearbeitung auftretender unerwünschter Ereignisse (UE) oder Nebenwirkungen bzw. UAW eine „regelungswütige Praxisferne“ attestiert werden. Dies könnte auch für andere Paragraphen der 12. AMG-Novelle und der GCP-Verordnung zutreffen.

Tabelle 1: Berichtspflicht von unerwünschten Ereignissen an die Ethikkommission nach den Bestimmungen des alten AMG

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während einer Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss die Ethikkommission unterrichtet werden.

Anmerkung: Das alte AMG sah keine Definition des Begriffes „schwerwiegende oder unerwartete unerwünschte Ereignisse“ vor.

Tabelle 2: Definitionen der 12. AMG-Novelle und der GCP-V

Nebenwirkung
AMG: Nebenwirkungen sind die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen
GCP-V: Nebenwirkung ist jede nachteilige oder unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung

Schwerwiegende Nebenwirkung
AMG: Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen
GCP-V: inhaltlich identisch

Unerwartete Nebenwirkung
AMG: Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ausgang von der Packungsbeilage eines Arzneimittels abweichen.
GCP-V: Nebenwirkung, die nach Art und Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt.

Unerwünschtes Ereignis
AMG: keine Begriffsbestimmung
GCP-V: Jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betreffenden Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Folgende Kausalzusammenhänge sind denkbar:
 - **kausal/nicht kausal mit dem Studienplan**
 (z.B. kausal: hypertone Krise in der Auswaschphase einer Hypertoniestudie; nicht kausal: Verletzung nach unverschuldetem Unfall)
 - **kausal/nicht kausal mit der Grunderkrankung der Patienten**
 (z.B. kausal: medizinisch erklärbare Komplikationen einer malignen Erkrankung; nicht kausal: Arzneistoff-bedingte ZNS-Symptome in Zusammenhang mit der Einnahme von Antidementiva; Verschlechterung eines Asthmas durch Hilfsstoffe eines inhalierbaren Prüfmedikamentes)
 - **kausal/nicht kausal mit der Studienmedikation**
 (z.B. kausal: Sedation in Zusammenhang mit einem neuen Antihistaminikum. Verdacht als Nebenwirkung muss durch Entblindung erhärtet werden.
 Nicht kausal: Magenblutung durch zusätzliche Einnahme eines freiverkäuflichen Arzneimittels, Verifizierung möglich z.B. durch Reexposition der Studienmedikation ohne erneutes Auftreten einer Magenblutung)

Schwerwiegendes unerwartetes Ereignis
AMG: keine Begriffsbestimmung
GCP-V: identisch mit der Begriffsbestimmung „schwerwiegende Nebenwirkung“, s.o.

Tabelle 3: Internationale Begriffsbestimmungen (2,3)

Arzneimittelnebenwirkung (gleichgesetzt mit engl. adverse drug reaction, ADR) *
 wie Definition des AMG

Unerwünschtes Ereignis, UE (engl. adverse event, AE)
 wie Definition der GCP-V

Schwerwiegend (engl. serious) **und unerwartet** (engl. unexpected)
 wie Definitionen des AMG und der GCP-V

Vermutete unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (engl. suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR)
 Identisch mit „Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung“ entsprechend § 13 der GCP-V oder mit „Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung“, MUSNW, nach einem Entwurf des Forums österreichischer Ethikkommissionen

* Anmerkung: Wörtlich übersetzt sind Arzneimittelnebenwirkungen eigentlich „side effect of drugs, SED“, d.h. auch therapeutisch nutzbare zusätzliche Wirkungen, die ggf. zur Hauptindikation werden können. Bekanntestes Beispiel: ASS als Analgetikum und als Thrombozytenaggregationshemmer. Korrekterweise müsste man im Deutschen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder unerwünschten Arzneimittelreaktionen sprechen, wenn im englischen Text der europäischen Richtlinie „adverse drug reactions, ADR“ definiert werden.

Quellen:

- 1 G. Hopf and M. Wermuth, Database of adverse events occurring in clinical studies – useful and necessary? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 1998; 7: S. 70-75
- 2 Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlamentes und des Rates, 4.4.2001
- 3 Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, April 2004, http://www.unigraz.at/ethikwww/Forum/Download/Files/CT_3_Rev_1.ptf