

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus

Experten-Statement

Qualitätssicherung in der Pharmakovigilanz



Experten-Meeting, 28. April 1999, Wien

Dr. Ernst Agneter, O. Univ.-Prof. Dr. Siegfried Kasper,
Dr. Ulrich Moebius, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller,
Dr. Walter Phleps, Chefarzt Prim. Dr. Stephan Rudas,
w. HR. Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Schöny,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert,
O. Univ.-Prof. Dr. Hans Georg Zapotoczky

Vorsitz: Prim. O. Univ.-Prof. Dr. Hartmut Glossmann

Vorwort



Karl E. Buresch
Manstein Verlag, Wien

Aus aktuellem Anlaß – die Meldung einer, wie sich später herausstellte, nicht den Tatsachen entsprechenden, unerwünschten Nebenwirkung (UAW) nach Verabreichung der Substanz „Sertindol“ – fand sich unter dem Vorsitz von Herrn O. Univ.-Prof. Dr. Hartmut Glossmann eine Runde von Experten, Pharmakologen, Psychiatern und Fachleuten aus der Pharmaindustrie zusammen, um sich des Themas der „Qualitätssicherung in der Pharmakovigilanz“ anzunehmen.

Ziel dieses Meetings war es nicht, Details dieses vieldiskutierten Falles zu erörtern, sondern anhand dieses Beispiels das System der Pharmakovigilanz in Österreich unter besonderer Berücksichtigung des Faches der Psychiatrie kritisch zu hinterfragen.

Das nun vorliegende „Experten-Statement“ beleuchtet das Thema Pharmakovigilanz von unterschiedlichen Standpunkten:

- *aus internationaler pharmakologischer Sicht*
- *aus der Sicht der Psychiatrie*
- *aus der Sicht der Pharmaindustrie*

Die hier abgedruckten Aussagen spiegeln die Meinung einzelner Experten wider und verstehen sich nicht als konsensuelles Statement aller Beteiligten. Die vorliegende Publikation enthält auch nicht alle Wortmeldungen und Zwischenbemerkungen des Meetings vom 28. April 1999.

Wir hoffen, Ihnen einige Anregungen in der Diskussion dieses sensiblen, aber umso wichtigeren Themas zu bieten.

In diesem Sinne zeichnet

Impressum:

Verleger: Manstein Verlag GesmbH DVR Nr.: 0753211 **Adresse:** Brunner Feldstraße 45, 2380 Perchtoldsdorf, Tel: 01/866 48-0 **Herausgeber:** Hans-Jürgen Manstein **Verlagsleitung:** Thomas Zembacher DW 210 **Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 61/DG, 1040 Wien, Tel: 01/503 71 66-0, Fax: DW 250, E-Mail: medizin@manstein.at **Für den Inhalt verantwortlich:** Dr. Ernst Agneter, O. Univ. Prof. Dr. Siegfried Kasper, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, Dr. Ulrich Moebius, Dr. Walter Phleps, Chefarzt Prim. Dr. Stephan Rudas, w. HR. Prim. Univ. Doz. Dr. Werner Schöny, Prim. Univ. Prof. Dr. Harald Schubert, O. Univ. Prof. Dr. Hans Georg Zapotoczky, Vorsitz: Prim. O. Univ. Prof. Dr. Hartmut Glossmann **Fotos:** Hans Ringhofer (19) **Titelbild:** PhotoDisc™ **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Grafische Konzeption und Art Direktion:** Karl J. Kuba **Layout und DTB:** Judith Mihályi **Litho:** smartart **Druck:** Druckerei Bauer, 1110 Wien **Auflage:** 5.500. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Manstein Verlag GmbH.

Mit freundlicher Unterstützung
der Firma Lundbeck Arzneimittel.

Karl E. Buresch, Manstein Verlag

Qualitätssicherung in der Pharmakovigilanz

Einführung in das Thema

H. Glossmann

Eine Reihe von Arzneyspezialitäten und Medizinprodukten mußte in den letzten Jahren vom Markt zurückgezogen werden (siehe folgende Tabelle).

Abgestürzte Medikamente

Benoxaprofen	Terfenadin
Dexfenfluramin	Ticrynafen
Encainid	Tolcapone
Fenfluramin	Troglitazon
Mibefradil	Zomepirac
Sertindol	

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden zu spät erkannt, Arzneimittel zu spät vom Markt

genommen. Defizite bestehen sowohl in der Kommunikation, in der Beschaffung der Daten und in einer entsprechenden neutralen Auswertung.

Für Patienten und Ärzte sieht die Zukunft düster aus. Es ist belegbar, daß in den USA und in Europa Arzneimittel immer rascher und immer weniger sorgfältig geprüft werden.



Prim. O. Univ. Prof.

Dr. Hartmut Glossmann

Inst. für Biochemische Pharmakologie
Innsbruck

Es werden Medikamente zugelassen, ohne für eine adäquate Pharmakovigilanz zu sorgen. Der Absturz der sogenannten „Diet Drugs“ in den USA ist ein Paradebeispiel für vermeidbare Arzneimittelschäden und Fehlverhalten der Behörde (Tabelle rechts).

Eine weitere Sorge ist, daß wegen der Gleichberechtigung der einzelnen Mitgliedsstaaten der EU durch die unterschiedliche Qualität der Behörden und Experten nicht nachvollziehbare Entscheidungen gefällt werden.

Unbestritten ist der Einfluß der Großindustrie auf die Entscheidungsträger in den EU-Gremien und -Behörden, auch der Einfluß auf Experten wird immer größer.

Alle Fakten, die notwendig sind, um Nutzen und Risiken zu beurteilen, sollten wie in den USA (freedom of information act) auch in Europa frei zugänglich sein. Dies ist insbesondere in Österreich nicht der Fall. Notwendig wäre ein System mit behörden- und industrieunabhängiger Expertise, um die Sicherheitsdaten für alle – nicht nur die neu zugelassenen Arzneimittel – zu sammeln, unparteiisch zu evaluieren und der Öffentlichkeit zugänglich zu ma-

„Diet Drugs“ – Anatomie eines Absturzes

- Fenfluramin zugelassen
- Phentermin zugelassen

1992 Weintraub et al. über besondere Erfolge mit der Kombination „fen-phen“

1996 Dexfenfluramin zugelassen

August 1996 Enthusiastisches Editorial im „New England Journal of Medicine“

„Benefits outweigh the risks“ („280 Leben gerettet – versus 14 Tote durch pulmonale Hypertonie“)

August 1997 Ärzte entdecken einen gemeinsamen Nenner bei Patientinnen mit Klappenfehlern „fen-phen“, „Case report“, „NEJM“ 337, 581-588 (1997)

Sommer 1997 Die FDA nimmt Fenfluramin und Dexfenfluramin vom Markt

Oktober 1997 „Wall Street Journey Survey“ findet einen geringen Prozentsatz Arzneimittel-Geschädigter

September 1998 Drei Publikationen im „NEJM“ bestätigen die Assoziation zwischen „Diet Drugs“ und Klappenfehlern (mit unterschiedlichen Prozentsätzen und Risikobeurteilungen)

September 1998 Warnendes Editorial im „New England Journal of Medicine“

Dezember 1998 Editorial im „New England Journal of Medicine“ kritisiert die Pharmakovigilanzsysteme in den USA

1998 Sibutramin (Reductil®) wird zugelassen
Arzneimittelexperten warnen ...

chen. Die passive Pharmakovigilanz, das heißt die Spontanberichterstattung, muß durch eine aktive Pharmakovigilanz ergänzt werden.

Die programmierte Unsicherheit – Blinde Flecken in der Pharmakovigilanz von Firmen und Behörden

U. Moebius

Was Neues auf den Markt kommt, bestimmen nach Art und Qualität im wesentlichen pharmazeutische Anbieter. Das Ergebnis der ungehemmten Marktwirtschaft erfreut einerseits. Gibt es doch kaum eine Krankheit,

die Unternehmen der pharmazeutischen Industrie mit ihren Erzeugnissen nicht helfend-heilend oder lindernd abzudecken vorgeben. Andererseits herrscht Ernüchterung, wenn vorgeblich sorgfältig erprobte und ständig überwachte Medikamente plötzlich als nicht verkehrsfähige Gefahrenquelle gelten. Sie hinterlassen nicht vertretbare Schadwirkungen bei ungesichertem Nutzen – bis hin zum Vertrauensverlust –, im Extremfall sogar in epidemischem Ausmaß.



Dr. Ulrich Moebius
Saal
Deutschland

Zulassungsbehörden fallen, um Aktivitäten darzustellen, durch eine gewisse Dienstbeflissenheit auf. Die Erfolgsbilanz der FDA, der Aufsichtsbehörde in den USA, verweist auf 92 Neuerungen der pharmazeutischen Industrie im Zeitraum 1996–97. Die Zahl bereitet Sorge.

Fachleute rechnen mit etwa drei bis maximal fünf Wirkstoffen mit neuartigen, nutzbringenden Eigenschaften pro Jahr. Der Rest besteht aus mehr oder minder überflüssigen Molekülvarianten, die den Marktdurchblick erschweren, die Arzneimittelsicherheit gefährden, die Kosten explodieren lassen und meist nur die Funktion haben, die Bilanzen der Anbieter zu schönen.

Mit den Folgen des Behördenschlamps beschäftigen sich Presseorgane, Rechtsanwälte und Gerichte auf beiden Seiten des Atlantiks. Verbraucherschützer in Europa und in den USA könnten sich die Hand reichen, wenn – wie geschehen – öffentliche Medien administrativ-organisatorisch bedingte Serienunfälle wie nach HIV- und Hepatitis-C-belasteten Blutprodukten beklagen. Das deutsche Paul Ehrlich-Institut, das Schweizer Rote Kreuz und die Division für Bluterzeugnisse der US Food and Drug Administration stempelten über Jahre virusverseuchte Blutplasmaderivate als unbedenklich ab. Ein zusätzliches Kontrollorgan im Sinne einer „counterveiling balance“ analog zur Luftfahrtaufsicht, eine Arzneimittelsicherheitsbehörde neben der vorhandenen Zulassungsbehörde für die Aufklärung von Serienzwisefällen mit Medikamenten steht ganz oben auf der Wunschliste von Pharmakoepidemiologen, nicht zuletzt, um der Pharmaindustrie ungerechtfertigte Kritik an eigentlich bewährten Präparaten zu ersparen.

Das Fazit eines Editorials im „New England Journal“ lautet: Wir brauchen unabhängige Crashspezialisten in einem neuzuschaffenden Drug Safety Board und Sicherheitsprofile auf der Basis harter Vergleichsdaten für einzelne Pharmaka aus identischen Anwendungsbereichen. In den USA ist es längst möglich und gehört zur selbstverständlichen Information der Airlines, ihren Kunden Pünktlichkeitsstatistiken vorzuhalten oder sagen zu können, wie häufig Gepäckstücke fehlgeleitet werden.

Heute existieren Bauartmusterprüfungen, die für Autos oder Flugzeuge buchstabengetreu einzuhalten

sind. In der Luftfahrtindustrie besteht ein Board, der Bauartvorschriften erläßt, und ein davon unabhängiger Board, der die Ursachen von Katastrophen untersucht. Ein analoger Ansatzpunkt für Verbesserungen auf seiten der Zulassungsbehörden wäre eine Trennung in zwei unabhängige Teile. Ein Teil wäre die Genehmigungsbehörde, welche die Zulassung erteilt. Die zweite Behörde sollte überwachen, daß alles in Ordnung geht.

Pharmafirmen mit kompetenten Sicherheitsdepartments haben Risikoklarheit nicht zu fürchten, wenn sie die behaupteten Produkteigenschaften mit nachvollziehbaren Wertungen der Verträglichkeit untermauern können. Die Diskussion, wie gefährlich bestimmte, vielgebrauchte Arzneien für die konsumkräftigste Klientel, nämlich Menschen im Pensionsalter, sind, schafft Verunsicherung bis hin zur Verweigerung, sprich In-Compliance, und unbegründeten Verzicht auf Medikamente, deren Nutzen für Körpergrundfunktionen im Senium gesichert ist.

Polypragmasie und Pharmakovigilanz in der Psychiatrie

H. Schubert

Mit dem Bekanntwerden möglicher cardialer Nebenwirkungen von Sertindol wurden im Psychiatrischen Krankenhaus



Prim. Univ. Prof. Dr. Harald Schubert
Psychiatrisches
Krankenhaus des
Landes Tirol
Hall in Tirol

in Hall in Tirol systematische Untersuchungen der QTc-Zeit durchgeführt. Für jede Station wurden automatische Auswerteinheiten an die EKG-Geräte angeschafft, und bei jedem Patienten wurden, soweit möglich, zum Beginn der Therapie, am Tag 8 und bei der Entlassung eine EKG-Untersuchung durchgeführt.

Insgesamt wurden 1.780 EKGs im Jahre 1998 mit dieser Fragestellung durchgeführt, bei 300 Patienten konnten die EKGs am Aufnahmetag, am Tag 8 und bei der Entlassung erhoben werden. Der ursprünglich festgesetzte Grenzwert von 500msec der QTc-Zeit wurde lediglich bei einem Patienten überschritten (507msec). Dies ist umso bemerkenswerter, da diese Patienten gleichzeitig bis zu 21 verschiedene Medikamentendosen pro Tag aus 3–6 verschiedenen Substanzklassen erhalten haben. Durchschnittlich wurden 4,5 Medikamente nach Substanzklassen geordnet verabreicht.

Eine verständliche Reaktion der Ärzteschaft war, die Sinnhaftigkeit der QTc-Zeit-Messung in Frage zu stellen. Seit dem Beginn dieser Untersuchungen liegen die Anfangs-EKGs von ca. 4.000 Patienten vor, weiters ca. 1.500 EKGs vom Tag 8 oder Abschluß-EKGs. QTc-Zeit-Verlängerungen wurden nicht beobachtet.

Dem gegenüber stehen Befunde aus der Literatur, die von 2% Todesfällen unter Neuroleptika-Therapie sprechen, die mit QTc-Zeit-Verlängerungen im Zusammenhang stehen sollen.

Im Rahmen solcher Routineerhebungen und dem Versuch einer Pharmakovigilanz konnte nun gezeigt werden, daß es zwar zu keinen EKG-Veränderungen, insbesondere unter Neuroleptika, kommt, aber zu hinterfragen ist, mit welcher Latenzzeit wissenschaftliche Erkenntnisse über die QT- und QTc-Zeit, die publiziert wurden, in der Praxis von Bedeutung sind.

Andererseits hat die Untersuchung deutlich darauf hingewiesen, daß es zu einer Polypragmasie in der Psychiatrie kommen kann. So wurden z.B. bei einigen Patienten drei verschiedene niederpotente Neuroleptika eingesetzt. Es kam zu einer vermehrten Bewußtseinsbildung der verordnenden Ärzte, und das Problem der Pharmakovigilanz wurde zum Gesprächsthema von Arzt und Patient.

Die vorliegenden Daten bestärken jedoch die Ärzteschaft des Psychiatrischen Krankenhauses Hall in Tirol, an einer verstärkten Pharmakovigilanz zu arbeiten, die letztendlich dem Schutz des Verbrauchers, nämlich des Patienten, dient. Auch die oben erwähnte Polypragmasie konnte massiv reduziert und das Problembewußtsein bei allen Ärzten geweckt werden.

Pharmakovigilanz aus der Sicht der Industrie

Pharmakovigilanz in Österreich aus der Sicht eines mittelständischen Unternehmens

W. Phleps

Mit 225 Mitarbeitern und einem Umsatz von knapp über 500 Mio. Schilling ist die Gebro Broschek GmbH ein Beispiel für ein mittelständisches, privates Arzneimittelunternehmen in Österreich. Die Probleme bezüglich Pharmakovigilanz stellen sich wie folgt dar:



Dr. Walter Phleps
Medical Director
Gebro Broschek
Fieberbrunn

• Gesetzliche Regulierungen

Sowohl im EU-Recht als auch im österreichischen Recht existieren teilweise verwirrende gesetzliche Regulierungen. In einem Unternehmen ohne eigene Rechtsabteilung ist es schwer, sich in der Vielzahl der Rechtsvorschriften zurechtzufinden. In Österreich

fehlt nach wie vor die seit langem angekündigte Pharmakovigilanzverordnung.

• Meldeverhalten

Das Meldeverhalten von Krankenhäusern, Ärzten und Apothekern scheint zumindest verbesserungsbedürftig. Es besteht das Problem der Ausbildung, der Schulung und der Information dieser meldepflichtigen Personen. Der wichtigste Punkt scheint in der mangelnden Motivation der Beteiligten zu liegen.

• Hausinterne Meldewege

Der Meldeweg vom Außendienst zur „verantwortlichen

Person“ im Pharmaunternehmen ist oft unklar und unbeliebt. Es gibt zwar SOPs, der Außendienstmitarbeiter hat jedoch oft Sorge, mit Nebenwirkungsmeldungen der Firma zu schaden. Hier ist entsprechende Aufklärung und Schulung aller Mitarbeiter wichtig.

• Akzeptanzprobleme

Erst das Bewußtsein, daß ein PSUR (Periodic Safety Update Report), der alle Nebenwirkungsmeldungen und Sicherheitsdaten eines am Markt befindlichen Präparates enthält, wichtig und nützlich für die Nachzulassung ist, steigert die Akzeptanz bei Geschäftsführung, Marketing und Finanzabteilung.

• Spontanmeldungen

In Österreich werden viel zuwenig unerwünschte Ereignisse spontan gemeldet. Dies gilt sowohl für Meldungen an die Pharmafirmen als auch an die Behörde. Die einzige Möglichkeit, exaktere Daten zu bekommen, sind PMS-Studien.

• Lizenzpartner

Die Gebro Broschek GmbH hat 14 Lizenzpartner. Die Kontakte zu Lizenzgebern und Lizenznehmern stellen sich qualitativ und quantitativ sehr unterschiedlich dar. Jedes Land und jede Firma hat ein Pharmakovigilanzsystem mit eigenen Vorschriften und Formularen. Verkomplizierend wirkt, daß der Austausch von Daten via E-Mail aus Datenschutzgründen nicht möglich ist.

• Informationsfluß

Oft werden zuwenig konkret verwertbare Daten vom Ministerium an die Firmen gemeldet. Die Meldungen enthalten lediglich Alter des Patienten, Nebenwirkung und verabreichtes Arzneimittel. Weitere Daten, zum Beispiel über zusätzlich verabreichte Medikamente, den berichtenden Arzt oder das Outcome des Patienten sind nicht erhältlich, was die genaue Untersuchung der berichteten Nebenwirkungen erschwert.

• Kritische Zeitschriften

Es bestehen Probleme in der Zusammenarbeit mit „kritischen Zeitschriften“ wie z.B. „Arznei-Telegramm“, „Pharmainformation“ oder „Pharma-Kritik“. Die Zusammenarbeit im Sinne einer aktiven Pharmakovigilanz ist bei gutem Willen von beiden Seiten sicherlich ausbaufähig.

• Kontakte zum Ministerium

Bisher gibt es zuwenig informative Kontakte mit dem Ministerium. Die Kommunikation ist auf Paragraphen und kaum auf persönliche Gespräche aufgebaut.

• Kontakte zu Universitäten

Bisher bestehen zu wenige Kontakte zu Abteilungen der klinischen Pharmakologie an den Universitäten, die bei der Bewertung von Pharmakovigilanzdaten wertvolle Hilfe leisten könnten.

Pharmakovigilanz kann erst dann erfolgreich funktionieren, wenn für alle Beteiligten eine „Win-win“-Situa-

tion entsteht. Alle Beteiligten sind aufgerufen, zur Verwirklichung dieser Situation folgende Schritte zu setzen:

- Gemeinsame Ziele zu formulieren
- Untereinander Vertrauen zu schaffen
- Klare Standards, klare Regelungen, klare Formulare
- Periodische Überprüfung der Ziele

Pharmakovigilanz in Österreich aus der Sicht eines international tätigen Unternehmens

E. Agneter

Als ehemaliger Mitarbeiter der Zulassungsbehörde und nunmehriger Medical Director von Grünenthal kann Herr



Dr. Ernst Agneter
Medical Director
Grünenthal
Wien

Dr. Agneter die Probleme der Pharmakovigilanz sowohl aus der Sicht der Behörde als auch aus der Sicht eines international tätigen Pharmaunternehmens beurteilen.

Die wesentlichen Probleme aus der Sicht eines international tätigen Unternehmens stellen sich wie folgt dar:

• Behördenseite

Für die mit der Pharmakovigilanz befaßten Sachbearbeiter wäre eine Aus-

bildung, welche die relevanten Aspekte aus den Fachgebieten der klinischen Pharmakologie, Epidemiologie und Statistik umfaßt, wünschenswert.

Weiters bestehen weder die personellen noch die organisatorischen Strukturen zur Bearbeitung und Konsequenzbildung als Folge der aus der ganzen Welt einlangenden UAW-Meldungen.

• Fehlende Transparenz (vor allem bei nationalen Zulassungen)

Die fehlende Standardisierung der Nebenwirkungsbegriffe kann dazu führen, daß dieselbe Nebenwirkung in einem Land gemeldet werden muß, in einem anderen nicht. Ausschlaggebend dafür ist, ob die Nebenwirkung in der Fachinformation enthalten ist (bekannte oder unbekannte Nebenwirkung).

Neben den international unterschiedlichen Meldesystemen (fast jedes Land hat sein eigenes Formular, keines ist maschinell lesbar) stellen auch die fehlenden Rückmeldungen der Behörde ein Problem dar. Es ist für eine Pharmafirma, die eine Nebenwirkung an das Ministerium meldet, nicht klar, was mit dieser Meldung geschieht.

Ein weiteres Problem stellt die Anonymisierung der Daten dar. Es wird damit für die Pharmafirma unmöglich, mit dem Melder Rücksprache zu halten und weitere Untersuchungen zu veranlassen, die in manchen Fällen zur Klärung beitragen könnten!

• Fehlende Definition

Es ist nicht festgelegt, ob eine Nebenwirkung auf die Arzneispezialität, den Wirkstoff oder die Wirkstoffgruppe zu beziehen ist. Die Pharmafirmen sind verpflichtet, die Literatur auf Nebenwirkungen durchzusehen. Dort wird in der Regel der Wirkstoff beschrieben. Damit müßten alle Firmen, die diesen Wirkstoff vertreiben, die gleiche Literaturstelle an das Ministerium schicken, dies ist in der Regel nicht der Fall. Weiters ist ungeklärt, welche Vorgangsweise bei gegebenen oder übernommenen Lizenzen anzuwenden ist, wie sollen sich Generika-Hersteller verhalten?

• Arbeitsbelastung

Die Arbeitsbelastung eines Zulassungs- und Vigilanzentrums am Beispiel der EU zeigt, daß die Arbeitsbelastung durch neue Produkte relativ gering ist und der Hauptteil der Arbeit in der Pharmakovigilanz liegt. Die personellen und budgetären Ressourcen legen jedoch den Schwerpunkt auf die Zulassung neuer Medikamente. Aus diesem Mißverhältnis von Arbeitsbelastung und Ressourcen ergibt sich, daß diese Systeme nicht optimal arbeiten können.

• Mehrfachmeldungen

Wenn UAWs bei Patienten auftreten, die mehrere Arzneimittel erhalten, so müßten diese für jede Arzneispezialität gemeldet werden. Eine Nebenwirkung, die bei einem Patienten auftritt, der 20 Arzneimittel erhält, müßte dem Ministerium 20mal gemeldet werden. Eine Meldung nur für ein Arzneimittel könnte einen falschen Kausalzusammenhang signalisieren.

• Qualität der Melder (bei nicht ärztlicher Meldung)

Es hat eine Zeit gegeben, da wurde das Ministerium von Nebenwirkungsmeldungen aus den USA überschwemmt, die aus Gerichtsakten stammten. Die Erklärung für diese Häufung liegt darin, daß die Einnahme bestimmter Präparate zu einer Minderung des Strafausmaßes führt und daher als Schutzbehauptung gebraucht wurde.

• Häufigkeit der Verwendung

Ist es bei Arzneimitteln mit weltweit sehr großen Verordnungszahlen sinnvoll, weiter zu untersuchen und zu dokumentieren? Ab welchen Verordnungszahlen kann der Auflösungsgrad nicht mehr weiter verbessert werden? Haben in diesem System die meistverwendeten Arzneimittel die meisten Nebenwirkungen und die am wenigsten verwendeten die wenigsten Nebenwirkungen?

Pharmakovigilanz aus der Sicht Klinischer Psychiater

H. G. Zapotoczky

In zeitlichem Zusammenhang mit einer Verabreichung von Sertindol sind in Österreich drei Todesfälle dokumentiert. Bei zwei dieser Patienten besteht nach einhelliger Meinung der Ärzte kein kausaler Zusammenhang zwischen dem Tod und der Sertindol-Medikation, beim dritten Todesfall war der Totenbeschauer überzeugt, daß ein Zusammenhang besteht.

Als problematisch bei der Untersuchung dieses Todesfalles hat sich gezeigt, daß es für Fachvertreter nicht möglich ist,



O. Univ. Prof. Dr. Hans Georg Zapotoczky
Universitätsklinik für Psychiatrie
Graz

in absehbarer Zeit den gerichtlichen Obduktionsbefund zu erhalten. Letztendlich hat sich herausgestellt, daß auch bei diesem Patienten kein Sertindol im Blut oder Harn vorhanden war.

Später erfolgte zu einer anderen Patientin aus der Universitätsklinik Innsbruck eine völlig falsche Nebenwirkungsmeldung, die das Ministerium zu einer falschen Reaktion veranlaßte. Dieser Fall zeigt sehr deutlich die Problematik im Informationsfluß und in der Zusammenarbeit zwischen Ministerium und behandelnden Ärzten. Ärzte, die an der Aufklärung solcher Vorkommnisse interessiert sind, kennen den Wissensstand im Ministerium nicht, wissen nicht, was wird gesagt, was wird nicht gesagt, warum wird etwas nicht gesagt etc. Ein Schreiben an die Frau Gesundheitsministerin, das diesen Sachverhalt darstellt, wurde bisher nicht beantwortet. Auch dies läßt darauf schließen, daß die Problematik bei der Behörde nicht wahrgenommen wird.

Es ist daher zu fordern, daß europaweite einheitliche Regelungen geschaffen werden, die solche Vorkommnisse in Zukunft verhindern.

S. Kasper

Die Untersuchung neuer Psychopharmaka ist einer der Forschungsschwerpunkte an der Universitätsklinik für Psychiatrie in Wien. Im Rahmen dieser Aktivitäten hat man sich auch des Präparates Sertindol angenommen. Die umfangreichen EKG-Untersuchungen haben keinen Hinweis auf pathologische Veränderungen der QT-Zeit unter Sertindol-Therapie gegeben.



O. Univ. Prof. Dr. Siegfried Kasper
Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie
Universitätsklinik für Psychiatrie
Wien

Überraschenderweise erfolgte im Herbst dieses Jahres die behördliche Suspendierung des Präparates wegen des Risikos der QT-Zeit-Verlängerung. Die Begründung für diese Entscheidung waren internationale Berichte über plötzliche Todesfälle und fragliche Herzrhythmusstörungen und ein an der Universitätsklinik in Innsbruck berichteter Fall von Torsade des Pointes unter Sertindol. Expertengutachten, die vom Ministerium vor dieser Entscheidung eingeholt wurden, bezeichnen diese unerwünschte Arzneimittelwirkung als den einzigen Fall einer „sicher medikamenteninduzierten lebensbedrohlichen Arrhythmie“ unter Serdolect.

Neuerliche Analysen der Blutproben, veranlaßt durch Herrn Professor Glossmann, ergeben zweifelsfrei, daß die Patientin der Universitätsklinik Innsbruck, aus suizidaler Absicht neben hohen Dosen Sertindol auch hohe Dosen Thioridazin (Werte um bis zu Faktor 6 gegenüber zu er-

wartendem Spiegel erhöht) zu sich genommen hat. Thioridazin ist ein bekannt kardiotoxisches Psychopharmakon. Die gleichzeitige Einnahme beider Präparate ist kontraindiziert. Thioridazin ist in der Literatur eindeutig mit Torsade des Pointes in Verbindung gebracht worden.

Dieser „Fall von Torsade des Pointes“, der letztlich keiner war, hat also dazu geführt, daß Sertindol in Österreich vom Markt zurückgezogen werden mußte.

W. Schöny

Die Arzneimittelsicherheit muß eines unserer Topziele in der medikamentösen Behandlung darstellen. Ethische Kriterien



Prim. Univ. Doz. w.HR. Dr. Werner Schöny
Landes Nerven Klinik Wagner-Jauregg,
Linz

sind unumgänglich in der Beurteilung klinischer Studien, was ja derzeit auch durch die Tätigkeit der Ethikkommissionen gewährleistet werden müßte.

Probleme der Pharmakovigilanz betreffen einerseits die Pharma-Unternehmen, andererseits die Behörden und natürlich die praktisch tätigen Ärzte. Es ist unumgänglich, daß ein umfassendes Meldesystem unerwünschter Nebenwirkungen erforderlich ist.

Diesbezüglich haben klare Regelungen, Standards und Zielformulierungen stattzufinden. Allen Beteiligten müssen ausführliche Unterlagen zur Verfügung stehen.

Die zuständige Behörde hat dafür zu sorgen, müßte aber auch ein „Overreporting“ erkennen. So wichtig es ist, Gefährlichkeitspotentiale von Drogen zu erkennen, so bedeutend muß es auch sein, nicht leichtfertig vielversprechende Substanzen für den Konsumenten wieder zu entziehen. Gerade im psychiatrischen Bereich ist bisher keine wirklich zufriedenstellende Situation hinsichtlich medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten erreicht worden, trotz wesentlicher Verbesserungsschritte in den letzten Jahren (z.B.: Antidepressiva, Antipsychotika). Die Sicherheitsregeln müßten für bereits lang eingeführte wie für neuere Medikamente im gleichen Ausmaße gelten, da letztlich nur die Sicherheit des Patienten zu berücksichtigen ist.

Schwierig ist dabei allerdings eine Schaden-Nutzen-Abwägung bzw. die definierte Zuweisung von Kausalitätszusammenhängen.

Klare internationale Regelungen, die eine größtmögliche Sicherheit gewährleisten, sind erforderlich. Es sollten Entscheidungen von sehr großer Tragweite nicht aufgrund von einsamen Berichten und Schreibtischentscheidungen getroffen werden, sondern in einem flexibel zusammengesetzten Expertengremium verantwortungsvoll behandelt werden. Dabei müssen die Pharmakovigilanzdaten und die daraus folgenden Konsequenzen immer unter dem übergeordneten Aspekt des Patientennutzens beurteilt werden. Nie dürfen die basalen ethischen Grundlagen medizinischen Handelns verlassen werden.

Neuerliche Analysen der Blutproben, veranlaßt durch Herrn Professor Glossmann, ergeben zweifelsfrei, daß die Patientin der Universitätsklinik Innsbruck, aus suizidaler Absicht neben hohen Dosen Sertindol auch hohe Dosen Thioridazin (Werte um bis zu Faktor 6 gegenüber zu er-

Diskussionsbeitrag



S. Rudas

**Chefarzt Prim.
Dr. Stephan Rudas**
Kuratorium für
Psychoziale
Dienste, Wien

So wie es in der Auto- und Flugzeugindustrie Standards und Checklisten für die Handhabung von Zwischenfallmeldungen gibt, sollten auch für den Bereich der Pharmakovigilanz Standards entwickelt werden. Es müssen Standardprozedere, wie mit vermeintlichen und tatsächlichen Zwischenfällen umzugehen ist, entwickelt werden. Mit vorschnellen Kausalzuweisungen ist niemandem gedient.

Schlußwort

H. J. Möller

Die Notwendigkeit der Pharmakovigilanz steht außer Zweifel. Ebenso außer Zweifel steht jedoch, daß Verbesserungen an dem bestehenden System notwendig sind. Anzustreben



**Prof. Dr. med.
Hans-Jürgen Möller**
Psychiatrische und
Poliklinik der LMU,
München

wäre ein partnerschaftliches System im Sinne aller Betroffenen. Nur dann erreichen wir die Vertrauensbasis, die notwendig ist, um Risiken offen und fair zu diskutieren und die richtigen Maßnahmen einzuleiten.

Ein Beispiel für das Mißbrauchspotential des derzeitigen Systems im Sinne eines „Overreportings“ wurde von den Fachvertretern oben dargestellt. Ein leichtfertig berichteter Fall, der von der Behörde in der Folge gar nicht ausreichend kritisch beurteilt wurde, hat zu unangemessenen Konsequenzen geführt. Vom berichtenden Arzt müßte gefordert werden, mehr Informationen zusammenzutragen, von der Behörde müßte aber auch gefordert werden, daß entsprechend nachgefragt wird und alle Anstrengungen unternommen werden, die wesentlichen Umstände korrekt zu ermitteln.

Die Zuweisung von Kausalzusammenhängen ist meist außerordentlich schwierig, speziell in Fällen von Polypragmasie. Eine gemeinsame Besprechung der Beobachtungen durch alle Kliniken, die etwas melden, wie sie in Deutschland im Rahmen des AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) durchgeführt wird, ist außerordentlich hilfreich. An diesen Besprechungen nehmen Repräsentanten der pharmazeutischen Industrie teil. Dies gibt unter anderem auch der pharmazeutischen Industrie die Möglichkeit, das eigene Produkt auf der Basis der Fehler und Probleme der anderen zu profilieren.

Diese partnerschaftlichen Gespräche, die vorschnelle Attribuierungen vermeiden möchten und nach langer Abwägung aller Fakten den Konsens suchen, haben sich außerordentlich bewährt und werden zur Nachahmung empfohlen.

Weiters haben an der Diskussion teilgenommen



Mag. Franz Blatnek
Marketing
Manager
Lundbeck
Wien



Dr. Ulrich H. Bode
Geschäftsführer
Glaxo Wellcome,
Präsident der
Pharmig, Wien



Dr. Axel Breitstadt
Medical Director
Hoechst Marion
Roussel
Wien



**Prim. Univ. Prof. Dr.
Rainer Danzinger**
Landesnervenkrankenhaus
Graz
Graz



**Mag.
Christiane Fauer**
Senior Manager
Medical Services
MSD, Wien



**Prim. Univ.
Doz. DDR.
Michael Lehofer**
Landesnervenkrankenhaus
Graz



**Prof. Dr.
Gerfried Nell**
Medical Director
Novartis Pharma
Wien



**Mag.
Veronika Rainer**
Senior Product
Manager, Lundbeck
Wien