

# Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Rainer Lasek, Beate Mathias  
und Joerg David Tieden

*At the beginning of the twentieth century syphilis was the great mimic of systemic disorders. Later, tuberculosis took over this role. Both of these diseases have been tamed by chemotherapy and now „drugs“ head the list of disease simulators.*

*Committee on Safety of  
Medicines, 1985 (1)*

**A**uch unsere moderne, „rational begründete“ Arzneimitteltherapie birgt noch genügend Überraschungsmomente. So werden nicht selten – wie wir am Beispiel der blutzuckersenkenden Wirkung antibakterieller Sulfonamide oder der Besserung der extrapyramidalmotorischen Symptome beim M. Parkinson durch das Virustatikum Amantadin gesehen haben – Wirkungen, aber auch Nebenwirkungen erst nach ihrer Zulassung als Arzneimittel entdeckt. Dies liegt größtenteils an den Limitierungen, den „five too's“ (2) der klinischen Studien (Phase I–III) vor der Zulassung:

► **too few** – die Studien erfassen zu wenige Patienten (oft unter 2000), um seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erfassen;

► **too simple** – Ausschlußkriterien eliminieren Patienten mit komplexen Behandlungssituationen (Multimorbidität, Risikopatienten);

► **too narrow** – die Praxisanwendung nach Markteinführung kann über die Prüfindikation hinausgehen;

► **too median-aged** – ganz junge und ältere Patienten sind meist ausgeschlossen und

► **too brief** – selten geht eine Studie über den Zeitraum von drei Jahren hinaus.

Somit kann zum Zeitpunkt der Zulassung die Risikobewertung eines Arzneimittels nicht als abgeschlossen gelten und erfordert vom rezeptierenden Arzt insbesondere bei neuen Wirkstoffen eine erhöhte Aufmerksamkeit. Zwei Schritte sind notwendig, bevor das Wissen um eine neue unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) in die pharmakotherapeutische Nutzen-Risiko-Abwägung eingebracht werden kann.

## 1. Klinische Ebene

Der erste, entscheidende Schritt bei der Entdeckung von UAW spielt sich auf der klinischen Ebene ab und liegt in der Identifikation einer unerwarteten Symptomatik als arzneimittelbedingter Erscheinung. Dies setzt klinische und pharmakologische Kenntnisse voraus. – Wer weiß, daß



Abbildung 1: Pavian mit Jungem, Bronze nach Original aus Gips, Metall, Keramik und zwei Spielzeugautos von Pablo Picasso, 1951. ©: Bild-Kunst, Bonn, 1991

der Kopf von Picassos „Pavian mit Jungem“ (Abbildung 1) aus zusammengesetzten Spielzeugautos (seines Sohnes Claude) besteht, erkennt diese Muster leichter im Kunstwerk wieder.

Derartige bekannte Muster, welche an Arzneimittel als ursächliche Faktoren denken lassen sollten, sind im einfachsten Fall zum Beispiel Symptome einer überhöhten pharmakodynamischen Wirkung bei (relativer) Überdosierung (oder verstärkter Empfindlichkeit, etwa bei Atropin), aber auch Krankheitszustände wie Agranulozytose, Gingivahyperplasie, malignes neuroleptisches Syndrom oder anaphylaktischer Schock, deren pharmakogene Natur bei Behandlung mit bestimmten Wirkstoffen naheliegt und typisch sein kann.

Weniger bekannt ist, daß Arzneimittel auch Verursacher oder Auslöser von ganz „normalen“ Krankheitsbildern, wie zum Beispiel von psoriasiformen Exanthenen (nach Beta-Rezeptorenblockern auftretend) oder von Psychosen (unter Gyrasehemmern), sein können. Insbesondere zunächst nicht einzuordnende Symptome sollten im konkreten Fall auch an Arzneimittel als Ursache denken lassen, wie in jüngster Zeit das Auftreten von schweren, in Einzelfällen letal verlaufenden UAW (Eosinophilie-Myalgie-Syndrom nach L-Tryptophan, proarrhythmische Wirkungen von Flecainid) oder vor 15 Jahren die Peritonealfibrose nach Practolol gezeigt haben.

Vereinfachend kann man nach Rawlings und Thompson (3) zwei Grundtypen unerwünschter Arzneimittelwirkungen unterscheiden (Tabelle 1). Typ-A-Reaktionen sind durch die (überhöhte) pharmakologische Wirkung des Arzneimittels erklärbar, deshalb dosisabhängig und in der Regel vorhersehbar. Der Typ B entsteht auf der Basis immunologischer oder idiosynkratischer Reagibilität und birgt dabei stets unvorhersehbare Gefahren mit schweren Verläufen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) in sich.

Diese Zweiteilung in Typ-A- und Typ-B-Reaktionen wird der Vielfalt unerwünschter Arzneimittelwirkungen jedoch nur teilweise



gerecht. So werden beispielsweise nicht rezeptorvermittelte, unspezifische Arzneistoffwirkungen (etwa durch Thalidomid, Practolol) oder der Einfluß bestimmter Erkrankungen auf die Entstehung einer UAW, wie zum Beispiel die Häufung von Ampicillinexanthemen bei infektiöser Mononukleose, bei dieser Klassifikation kaum Berücksichtigung finden können.

Bei Auftreten allergisch bedingter Symptome und Erkrankungen (Typ-B-Reaktion) sollten zur Vorbeugung einer Wiederholung mit gegebenenfalls noch schwererem Verlauf kausalitätsstützende Tests (zum Beispiel Lymphozyten-Transformations-Test, RAST, Prick- oder Intrakutan-Test) durchgeführt werden, wobei bei den In-vivo-Tests wegen der (wenn auch geringen) Gefahr anaphylaktischer Reaktionen die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen sind.

Nicht nur Wirkstoffe, sondern auch Hilfsstoffe können an der Entstehung unerwünschter Arzneimittelwirkungen beteiligt sein. Treten zum Beispiel nach der Anwendung eines Asthma-Sprays Herzrhythmusstörungen auf, so sind ursächlich neben der sympathomimetischen Akti-

**Tabelle 1: Unerwünschte Reaktionen Typ A und Typ B (modifiziert nach 3)**

	<b>Typ A</b> pharmakologisch erklärbare (verstärkte) Reaktion	<b>Typ B</b> allergische, pseudo- allergische oder idiosynkratische Reaktion
pharmakologisch vorhersehbar	+	—
dosisabhängig	+	— *)
Morbidität	hoch	niedrig
Mortalität	niedrig	hoch
therapeutische Maßnahmen	Dosisanpassung	Präparat absetzen
*) in der Regel		

vität der beta<sub>2</sub>-adrenergen Agonisten auch die Katecholamin-sensibilisierenden Effekte der halogenierten Kohlenwasserstoffe des Treibgases zu diskutieren.

## 2. Erfassungsebene (Spontanerfassung)

Der zweite Schritt besteht in der Erfassung und Bewertung der UAW

(Erfassungsebene). Die am häufigsten geübte Methode ist dabei die sogenannte Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Sie beruht auf der spontanen Berichterstattung von Ärzten (auf einem Meldebogen, gegebenenfalls formlos) über Verdachtsfälle von UAW an ein Erfassungszentrum.

Als erste Institution in Europa hatte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bereits im

**Tabelle 2: Hauptmethoden zur quantitativen Erfassung von Arzneimittelrisiken**

Methode	prospektiv/ retrospektiv	Einfluß- nahme auf die Be- handlung (interve- nierend)	Kontroll- gruppe	Häufigkeit erkenn- barer UAW	Eignung zur Unter- suchung uner- wünschter Langzeit- wirkungen	Aussage- kraft
randomisierte klinische Studie	p	+	+	häufig	—	
nicht randomi- sierte klinische Studie	p	+	+	häufig	—	
Kohortenstudie	p	—	+	häufig bis selten	+	
Fallkontroll- studie	r	—	+	selten	+	
Anwendungs- beobachtung	p	—	—	selten	+	

Jahre 1958, das heißt noch vor der Thalidomid-(Contergan<sup>®</sup>)-Katastrophe, die Ärzte aufgerufen, ihr alle UAW zu berichten. Heute verpflichtet die Berufsordnung alle Ärzte in Deutschland zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Berichtsbogen siehe dritte Umschlagseite).

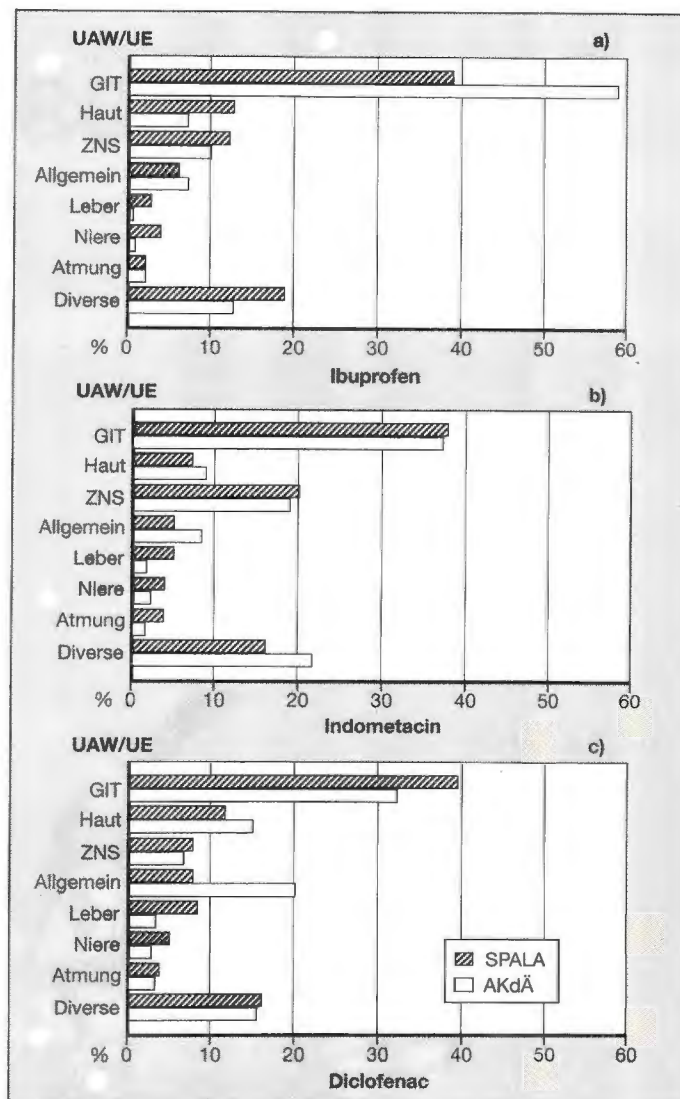
In der Erfassungsstelle der Arzneimittelkommission werden alle eingehenden UAW-Berichte in einem ärztlichen Konsilium – bei speziellen Fragestellungen unter Einbeziehung von Fachexperten – bewertet. Der berichtende Arzt erhält von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft auf Wunsch einen individuellen Beratungsbrief zu den von ihm beobachteten UAW.

Im Bundesgesundheitsamt fließen die UAW-Berichte aus den Spontanerfassungssystemen der Arzneimittelkommissionen und von den Arzneimittelherstellern zusammen und können Anlaß für administrative Maßnahmen zur Abwehr von Arzneimittelrisiken sein. Das „Collaborating Centre for International Drug Monitoring“ der WHO in Uppsala erfaßt die Aktivitäten 27 nationaler Erfassungszentren.

Eine Häufung von UAW-Berichten zu einem bestimmten Präparat kann wertvolle Hinweise auf eine mögliche Risikoerhöhung bekannter UAW oder auf neue Risiken erbringen. Damit stellt die Spontanerfassung von UAW als ein „Signalgenerator“ heute das wichtigste Frühwarnsystem zur Erfassung seltener, insbesondere neuer UAW dar. So ist die überwiegende Zahl neuer UAW zuerst durch Spontanberichte (einschließlich Case reports in der Literatur) und nicht durch epidemiologische Studien aufgefunden worden (4, 5).

Leider gehen den Spontanerfassungssystemen nur maximal etwa fünf Prozent der wirklich auftretenden schweren UAW zu („underreporting“). Durch bessere Information der Ärzte kann aber, wie im Rahmen des „Rhode Island Adverse Drug Reaction Reporting Project“ gezeigt, die Berichtsfrequenz insbesondere auch über schwere UAW um das Mehrfache gesteigert werden (6).

Abbildung 2a–c: Nebenwirkungsprofile von Ibuprofen, Indometacin und Diclofenac nach Daten des Spontanerfassungssystems der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) und des SPALA-Projektes (8)



Neben „arztbedingten“ Gründen können auch UAW-bedingte Probleme der Erkennbarkeit zu einem eingeschränkten Meldeverhalten an Spontanerfassungssysteme führen. UAW werden um so leichter erkannt, je häufiger und schwerer sie sind, wenn sie unmittelbar nach der Medikation auftreten, wenn sie nicht mit Symptomen der Grunderkrankung verwechselt werden können und pathogenetisch plausibel sind. Schwerer erkennbar sind UAW, wenn sie nur leicht und selten sind, wenn sie mit einer Latenz (bis zu Jahren!) nach der Medikation auftreten, wenn sie einem Symptom oder einer Komplikation der zu behandelnden Krankheit ähneln und pathogenetisch wenig plausibel erscheinen (7).

Der Kostenaufwand für Spontanerfassungssysteme ist vergleichsweise gering. Ihr größter Nachteil besteht in der mangelnden Information über die absolute Zahl der UAW und die Gesamtzahl der Patienten, welche mit dem betreffenden Arzneimittel behandelt wurden. Damit ist die Berechnung einer Inzidenz nicht durchführbar. Die Angabe relativer Häufigkeiten hingegen – zum Beispiel beim Vergleich der Anzahl der Berichte über eine bestimmte UAW zur Gesamtzahl aller UAW-Berichte für den Wirkstoff – erscheint möglich und wird zur Erstellung sogenannter Nebenwirkungsprofile genutzt.

Nebenwirkungsprofile charakterisieren die unterschiedlich hohe Berichtshäufigkeit für verschiedene Or-



gansysteme in bezug zur Gesamtzahl an berichteten UAW des betreffenden Arzneistoffs. Damit wird auch ein Vergleich des Nebenwirkungsprofils verwandter Wirkstoffe ermöglicht.

Am Beispiel der nichtsteroidalen Antirheumatika (Abbildung 2) wird deutlich, daß die Nebenwirkungsprofile, welche aus den UAW-Berichten des Datenbestandes der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erstellt wurden, sich in den Proportionen weitgehend mit den Profilen decken, welche anhand der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UE) des SPALA-Projektes (8), einer multizentrischen klinischen Untersuchung zur Quantifizierung von UAW bei Langzeitanwendung von Antirheumatika, gefunden wurden. Dies unterstreicht die Eignung von Spontanerfassungssystemen für die Erstellung von Nebenwirkungsprofilen als einer Grundlage zur Erkennung von Arzneimittelrisiken.

Ein anderes methodisches Instrumentarium (Übersicht bei 9.) wird erforderlich, wenn das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen – etwa im Rahmen der Abklärung eines durch die Spontanerfassung aufgedeckten möglichen Arzneimittelrisikos – quantifiziert werden soll. Entsprechend der zu erwartenden Auftretenshäufigkeit der UAW können dabei randomisierte/nichtrandomisierte klinische Studien, Kohorten-Studien, Fall-Kontroll-Studien oder Anwendungsbeobachtungen (oder Spezialformen dieser Methoden wie zum Beispiel das Prescription event monitoring oder das Intensive drug monitoring) genutzt werden.

Die genannten epidemiologischen Methoden unterscheiden sich in mehreren Parametern (Tabelle 2) voneinander, welche bei der Auswahl zu berücksichtigen sind. So verfügt beispielsweise eine randomisierte (kontrollierte) klinische Studie zwar über die bestmögliche Aussagekraft, die relativ kleine Patientenzahl läßt aber nur häufige, die kurze Prüfdauer nur ohne größere Latenz auftretende UAW erkennen. Eine einem guten biometrischen Standard genügende Fall-Kontroll-Studie wie-

derum kann auch Auskunft zum Risiko seltener und erst nach längerer Zeit auftretender UAW geben. Die Bedeutung dieser epidemiologischen Studien kann dabei vorrangig in der Risikoabschätzung von bekannten UAW gesehen werden, während die Erkennung von UAW mit Neuheitscharakter eine Domäne der Spontanerfassung ist.

Siehe hierzu auch Bekanntmachungen im gleichen Heft: Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bittet um Mitarbeit.

#### Literatur

1. Committee on Safety of Medicines: CSM update. Brit. Med. J. 291 (1985) 46
2. Rogers, A. S.: Adverse drug events: identification and attribution. Drug Intell. Clin. Pharm. 21 (1987) 915–920
3. Rawlins, M. D.; Thompson, J. W.: Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies, D. M. (ed.): Textbook of adverse drug reactions, 3. ed. Oxford University Press, Oxford, 1986, S. 12, 31
4. Kimbel, K. H. und B. Müller-Oerlinghausen: Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, in: Grundlagen der Arzneimitteltherapie, hrsg. von W. Dölle, B. Müller-Oerlinghausen und U. Schwabe, Bibliographisches Institut Mannheim/Wien/Zürich 1986
5. Rossi, A. C. et al.: Discovery of Adverse Drug Reactions – A Comparison of Selected Phase 4 Studies With Spontaneous Reporting Methods. JAMA 249 (1983) 2226–2228
6. Scott, H. D. et al.: Physician Reporting of Adverse Drug Reactions, JAMA 263 (1990) 1785–1788
7. Mathias, B.; C. Piper und R. Lasek: Ziele und Grenzen der Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Internist 31 (1990) 448–455
8. Kurowski, M.: SPALA – Sicherheitsprofil von Antirheumatika bei Langzeitanwendung. Dt. Ärztebl. 87, 37 (1990)
9. Victor, N. et al.: Arzneimittelforschung nach der Zulassung – Bestandsaufnahmen und Perspektiven –, Springer Verlag, in Vorbereitung.

#### Anschrift für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med. habil.  
Rainer Lasek  
Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Aachener Straße 233–237  
W-5000 Köln 41

## FÜR SIE REFERIERT

### Frühe Prognose der Schwere einer akuten Pankreatitis

Die Aktivierung von Trypsinogen kann durch Bestimmung freigesetzter Aktivierungspeptide (TAP-Assay) quantitativ gemessen werden. Unmittelbar nach stationärer Aufnahme wurde bei 55 Patienten mit akuter Pankreatitis ein TAP-Assay im Harn vorgenommen. Bei 87 Prozent korrelierte die TAP-Konzentration mit der Schwere des Krankheitsbildes, dagegen erlaubten Messungen des C-reaktiven Proteins und ein multifaktorielles Punktesystem (Imrie-Score) nach 48 Stunden eine korrekte Vorhersage des Krankheitsverlaufs in 55 Prozent beziehungsweise 84 Prozent. Sensitivität und Spezifität des TAP-Assay betrugen 80 Prozent beziehungsweise 90 Prozent verglichen mit CRP von 53 Prozent beziehungsweise 55 Prozent und Imrie-Score von 60 Prozent beziehungsweise 93 Prozent.

Mit der TAP-Bestimmung im Harn können bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis solche rasch identifiziert werden, bei denen es zu einer Trypsinogen-Aktivierung gekommen ist und bei denen ein klinisch schwerer Verlauf zu befürchten ist. Diese Patienten können dann rasch einer intensiven Behandlung, so einer hochdosierten niedermolekularen Antiproteinase-Chemotherapie, zugeführt werden. Bei den anderen Patienten ist eine solche Therapie nicht erforderlich. nkl

Gudgeon, M.; Hurley, P.; Patiel, G.; Shenkin, A.; Imrie, C.; Heath, D.; Jehanli, A.; Wilson, C.; Austen, B.; Hermon-Taylor, J.: Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis, Lancet, 1990, 335: 4–8.

J. Hermon-Taylor, Department of Surgery, St. Georges Hospital Medical School, London SW 17 ORE, UK.