

Was ist relevant für die Sicherheit eines Arzneimittels?

AE oder ADR – die altbekannte „Nebenwirkung“

Wie entsteht aus der ersten Meldung eines „unerwünschten Ereignisses“ (Adverse Event, AE) eine „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (Adverse Drug Reaction, ADR), die dann irgendwann – nach der Zulassung des Präparates – auch in den Beipackzettel bzw. die Fachinformation Eingang finden muss?

Autor: Dr. Peter M. Kaiser & Monika Brüning

Seit einigen Jahren ist nicht zu übersehen, dass – verbunden mit verschiedenen Begriffsverwirrungen – eine wissenschaftliche Analyse von sicherheitsrelevanten Ereignissen oftmals nicht mehr stattfindet. Nicht nur in Berichten über klinische Studien werden die AEs nicht sorgfältig in tatsächlich reine Ereignisse, bei denen kein Verdacht auf einen Zusammenhang mit dem untersuchten Medikament besteht, und solche, die mindestens einen möglichen Zusammenhang erkennen lassen, differenziert und erst dann deren Inzidenz in den Untersuchungsgruppen verglichen. Sogar in Beipackzetteln von modernen Arzneimitteln, in wissenschaftlichen Broschüren, in Marketing-Foldern, in Publikationen etc. taucht im Zusammenhang mit der Einschätzung von Sicherheit und Verträglichkeit des Präparates meist nur noch der Begriff AE auf. Fragt man bei der betreffenden Firma nach, so wird dann gesagt, natürlich meine man nur diejenigen AEs, bei denen ein Verdacht auf eine „Nebenwirkung“ [1] besteht, ein Begriff, der laut ICH Topic E 2 A besser „unerwünschte Arzneimit-

telwirkung oder -reaktion“ [2] genannt werden soll, weil Nebenwirkungen auch positiv sein können und sie deshalb von negativen Arzneimittelreaktionen abgegrenzt werden müssen. Weil sich dies umständlich ausspricht, bleibt es meist bei „Nebenwirkung“, auch in den deutschen Regularien.

Selbst wenn in den USA von AERS, Adverse Event Reporting System, die Rede ist, so sind hier anscheinend eher die Begriffe „event“ und „experience“ verwechselt worden. In jedem Fall ist die Bedeutung von „Nebenwirkung“ gemeint. [3] Denn auch in den USA gelangen nur „Nebenwirkungen“ in das Reporting System, d.h. nur solche Ereignisse, die wirklich für die Sicherheit und Verträglichkeit des Medikamentes relevant sind. Aber wenn das so ist, warum werden dann nicht die „richtigen“ Begriffe verwendet, die schließlich in der nationalen Gesetzgebung und den internationalen Leitlinien genau definiert und beschrieben worden sind?





Noch schlimmer wird das Ganze, wenn es um „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (Serious Adverse Events, SAE) geht, weil hierbei, aber auch wiederum nur, wenn ein Verdacht auf einen Zusammenhang besteht, ein beschleunigtes Meldeverfahren („expedited Reporting“) an die Behörden und – in bestimmten Fällen – zusätzlich an die Ethikkommissionen gefordert wird.

Um hier Klarheit zu schaffen, müssen wir uns noch einmal fragen, warum der Begriff „AE“ seinerzeit eingeführt wurde, anschließend die Begriffe nochmals kurz definieren und dann die Meldeverfahren so beschreiben, wie sie vom Gesetz und den Richtlinien verlangt werden.

Der Begriff AE und das entsprechende Erheben der Daten wurde eingeführt, weil man in den 80er Jahren bei der Auswertung von klinischen Studien immer öfter feststellte, dass Ereignisse, die damals eben gar nicht erst berichtet wurden, erhebliche „confounding factors“ hinsichtlich der erhobenen Daten darstellen konnten und insofern eine Informationslücke darstellten. Dem Prüfarzt wurde überlassen, was eine „Nebenwirkung“ war oder nicht; alle anderen Ereignisse waren nicht berichtenswert. Daher wollte man nun alle Ereignisse während einer klinischen Studie aufzeichnen, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe besteht bzw. vermutet wird oder nicht. Dies können sein: Arzneimittelreaktionen und -wechselwirkungen, Begleiterkrankungen, Symptome der Grunderkrankung, Unfälle jeder Art, pathologisch veränderte Laborwerte etc., womit schon die allgemeine Definition gegeben ist. [4] Zusätzlich muss der Prüfarzt als einzig dafür Verantwortlicher dann aber noch angeben, in welchem kausalen Zusammenhang dieses AE mit dem Prüfpräparat stehen könnte, selbst bei verblindeten Vergleichsstudien.

„Nebenwirkungen“ (UAW, ADR, wie auch immer) sind diejenigen beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden Adverse Events (§ 4 Abs. 13 AMG), bei denen ein Zusammenhang zwischen dem Adverse Event und der Prüfsubstanz nicht ausgeschlossen werden kann (Zusammenhang: möglich, wahrscheinlich oder gesichert). Dies ist dann der Fall, wenn ein zeitlicher Zusammenhang besteht und keine andere Ursache erkennbar ist. [5]

Eine ADR bedeutet eine Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt,

wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden. Es gehören aber auch Wechselwirkungen dazu.

Jeder Leser kennt die Definition von „schwerwiegenden“ AEs (SAE), die häufig ganz formal begründet sind, aber in jedem Fall zunächst zu einem „expedited reporting“ im Rahmen des Studienmanagement führen („unverzögliche Meldung“, d. h. innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden, an den LKP). Trotzdem seien die Definitionen hier wiederholt, zumal der sechste Punkt international expressis verbis nicht vorkommt, dagegen in den deutschen Regularien, hier klar bezogen auf „Nebenwirkungen“: [6]

- tödlich,
- lebensbedrohend,
- führt zu Arbeitsunfähigkeit oder einer Behinderung,
- hat eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung zur Folge,
- führt zu einer teratogenen Schädigung (kongenitale Anomalie, geburtlicher Defekt),
- ein maligner/neoplastischer Prozess tritt auf oder wird diagnostiziert.

Nach dieser Definition müssen nur dann SAEs auch der Behörde „expedited“ gemeldet werden, wenn ein begründeter Verdacht auf einen Zusammenhang besteht; dann gilt die Forderung nach einem 15-Tage-Bericht an die Bundesoberbehörde (BOB), also entweder BfArM oder PEI. Bei verblindeten Medikamenten muss der Code geöffnet werden, der Patient scheidet aus der Auswertung aus, und bei einem Verdacht auf einen mindestens möglichen Zusammenhang muss ebenfalls an die BOB gemeldet werden. Die Frist für die 15 Tage zählt ab dem Zeitpunkt der Entblindung.

Nun kommt ein Begriff von „Nebenwirkung“ hinzu, der ganz besonders Anlass zu logischen Kapriolen gibt: „unerwartete Nebenwirkung“ (unexpected ADR). Was bedeutet „unerwartet“? Es bedeutet, dass die ADR in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht erwähnt wird, und zwar in:

International: Core Safety Data Sheet (CSDS),

EU: Summary of Product Characteristics (SPC),

Deutschland: Investigator Brochure (Phase I - III),
Gebrauchs- und Fachinformation (Phase IV).

Aus dieser klaren Definition ergibt sich zwanglos, dass der Begriff „unerwartetes Ereignis“, also „unexpected AE“, der in den Richtlinien gar nicht

erwähnt wird, vollkommen unsinnig ist: Jedes unerwünschte Ereignis, das in einer klinischen Studie erfasst wird, ist „unerwartet“, weil es nämlich nicht vorhersehbar ist. „Bekannt“ können nur „Nebenwirkungen“ sein! Wenn also ein Ereignis auftritt, das eine Nebenwirkung sein könnte, aber bisher nicht in den oben erwähnten Unterlagen aufgeführt ist, dann handelt es sich um eine „unexpected ADR“. Um das damit potenziell verbundene Risiko für die Fortführung der Studie oder möglicherweise der gesamten Arzneimittelentwicklung neu abschätzen zu können, unterliegen solche Ereignisse ebenfalls dem „expedited reporting“, also der schnellstmöglichen Meldung an den LKP und ggf. weitere Institutionen.

Eine weitere Besonderheit sind SAEs, die so schwerwiegend sind, dass „die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie“ beeinträchtigt sein könnte; nur diese müssen zusätzlich der Ethikkommission (Independent Ethics Committee, IEC) angezeigt werden [§ 40, 1 AMG]. Der LKP und/oder das IEC können und müssen dann entscheiden, ob eine Studie gegebenenfalls abgebrochen werden muss. Leider ist der Text des § 40 AMG hier wieder ungenau, weil die Rede von „schwerwiegenden und unerwarteten unerwünschten Ereignissen“ ist. In verschiedentlichen Anfragen an Behörden wurde aber bestätigt, dass unzweideutig SADR gemeint sind.

Was passiert nun mit den „unerwünschten Ereignissen“ in einer klinischen Studie? Was wird wie berichtet und was muss an Behörden gemeldet werden?

Was passiert nun mit den „unerwünschten Ereignissen“

in einer klinischen Studie?

Was wird wie berichtet und

was muss an Behörden

gemeldet werden?

Im Abschlussbericht über eine klinische Studie werden die Anzahl der Patienten mit einem bestimmten AE und dessen relativen Häufigkeiten in jeder Behandlungsgruppe aufgeführt. Die einzelnen Events werden in Gruppen (nach WHO-ART, system-organ-classes) zusammengefasst und die absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Laut ICH-Leitlinie für die Struktur und den Inhalt klinischer Abschlussberichte soll diese Tabelle nach „related“ und „not related“ geordnet werden [7], damit klar erkennbar wird, welche Symptome und Ereignisse als ADR zu betrachten sind. Zusätzlich müssen die SAEs ausführlicher berichtet („Narratives“) und die Kopien der CRFs im Anhang unter 16.3 beigelegt werden.

ADR in einer klinischen Prüfung mit einem noch nicht zugelassenen Präparat werden nicht an

Literatur

- [1] Dritte Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts - Bundesamt für Sera und Impfstoffe - zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmissbrauch nach § 29 Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG (15. Mai 1996, BAnz. Nr. 97 vom 25. Mai 1996, S. 5926)
- [2] Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, Topic E 2 A (CPMP/ICH/377/95), Juni 1995
- [3] Siehe etwa 21 CFR 310.305 vom 6. April 1998 (<http://www.fda.gov/medwatch/report/regs.htm>); auch in der einschlägigen Literatur werden AEs häufig stillschweigend als ADR verstanden (siehe z.B. J.E. Gait, S. Smith & S.L. Brown, Evaluation of Safety Data from Controlled Clinical Trials: The Clinical Principles Explained, Drug Information Journal 34, 273-287 (2000); M. Blake & V. Pinkston, Electronic Reporting of Adverse Event Data to Food and Drug Administration: The Experiences of Glaxo Wellcome and Zeneca as Participants in the Adverse Event Reporting System Pilot Project, Drug Information Journal 33, 1101-1108 (1999); L.O. Benson, J. Steiner, H.R. Ward & L. Haff, New Methodologies in Computer-Based Training for Adverse Event Reporting, Drug Information Journal 33, 899-906 (1999))
- [4] Außer Ref. 1 und 2 siehe auch: ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, Topic E 6 (CPMP/ICH/135/95), Juni 1996
- [5] Außer Ref. 1 bis 3 siehe auch z. B.: R. Schosser, U. Quast. Verdacht auf Nebenwirkungen: Medizinische Überlegungen zur Kausalität, Pharm Ind 60, 185-191 (1998)
- [6] Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, BAnz. Nr. 243, S. 618, vom 30. Dezember 1987 (unter Punkt 3.7)
- [7] Notes for Guidance on the Structure and Content of Clinical Study Reports (CPMP/ICH/137/95), Dezember 1995; siehe auch: Guideline for Industry. Structure and Content of Clinical Study Reports, <http://www.fda.gov/cder>, dort unter „Regulatory Guidance“



eine Behörde gemeldet. Die Information darüber gelangt über den Abschlussbericht und das klinische Sachverständigengutachten ohnehin an die Behörde.

SADR sind bereits einzeln an die BOB berichtet worden; diese hat die Möglichkeit, solche Berichte mit der Einreichung der Unterlagen später im Zulassungsantrag zu vergleichen.

Bei Phase IV-Studien müssen ADRs, in einer Tabelle nach CIOMS (Council of International Organizations in Medical Sciences, c/o WHO, Genf) zusammengefasst, der entsprechenden BOB nach Beendigung der klinischen Prüfung mitgeteilt werden.

Fazit

Abschließend können wir feststellen, dass

- AE dazu da sind, „confounding factors“ im Hinblick auf die statistische Analyse der Daten identifizieren zu können; ihr undifferenzierter Bericht trägt nicht zur Sicherheitsbewertung des Arzneimittels bei.
- ADR, sozusagen als analytisch herauspräparierte „Teilmenge“ der AEs, allein dazu da sind, die



Sicherheit und Verträglichkeit eines Arzneimittels im Sinne einer Risikoanalyse bestimmen zu können, wie sie im klinischen Sachverständigengutachten verlangt wird.

Die Statistik-Abteilungen der Firmen und Biometrie-Institute täten gut daran, die Aufforderung in der ICH-Leitlinie zur Abfassung des Clinical-Trial-Reports ernst zu nehmen und wirklich eine „integrated analysis of safety“ vorzunehmen bzw. zu liefern (Topic E 3, 12.2.3). An derselben Stelle liest man auch: „It is not intended that every adverse event be subjected to rigorous statistical evaluation.“ (Ibid.)

Eine Sonderrolle spielen SADR und unerwartete ADR, die unter Umständen Entscheidungen erfordern, die eine gesamte Arzneimittelentwicklung in Frage stellen können. ■

Kontakt:

— Dr. Peter M. Kaiser & Monika Brüning
— PMK PHARMA CONSULTING
— Niederdorf 3, 31789 Hameln