





pharmazentrum
frankfurt

Institut für Klinische Pharmakologie

Klinikum der
Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Bewertungen von Arzneimittelnebenwirkungen im klinischen Alltag

(ist ein vom Patienten berichtetes Symptom eine
Nebenwirkung des Medikaments, ein Noceboeffekt oder ein
Symptom der behandelten Krankheit?)

Sebastian Harder

Conflict of Interest:
Grants Merck KGaA, The Medicines Company
Vortragshonorare LEO Pharmaceuticals, Daiichi-Sankyo
Beratungstätigkeit Merck KGaA, Ablynx SA, The Medicines Company

Arzneimittelgesetz AMG

- § 4 (13) AMG (alte Fassung): Nebenwirkungen sind die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen.
 - *Neue Fassung (2. Änderungsgesetz zu Arzneimittelrechtlichen Bestimmungen) zählt auch sog. Arzneimittelfehler bei Verordnung und Einnahme zu den NW*
- In der Packungsbeilage werden nur die NW, die bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch des Arzneimittels eintreten können, aufgeführt (§11 (5) AMG) .
- Unerwartete Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Fachinformation des Arzneimittels abweichen (d.h. sie stehen nicht in der Packungsbeilage).

Frau K.H. 64 Jahre

- Wg. neu diagnostizierter Hypertonie soll erstmals ein ACE-Hemmer (Enalapril) als Monotherapie gegeben werden.
- Sie nimmt bis auf L-Thyroxin keine weiteren Medikamente
- Nach initialer Dosistitration über 6 Wochen Erhaltungsdosis Enalapril 2*10mg/d
- Frau K.H. klagt jetzt dem Hausarzt über trockenem, unproduktivem Husten.

Alles klar....ACE-Hemmer-Husten

- Therapeutische Konsequenz: Wechsel zu ARB (und bitte nicht ACC verschreiben...)
- ACE-Hemmer-Studien: Husten auch in der Placebogruppe (Verum 10% vs. Placebo 4%)
- DD Husten nicht vergessen: Bei persistierendem Husten Abklärung

Frau K.H. 74 Jahre

- Wg. neu diagnostizierter Herzinsuffizienz NYHA II soll zu einer bestehenden Medikation (HCTZ wg. Hypertonie, Thyroxin wg. Struma) ein ACE-Hemmer (Enalapril) gegeben werden. Statt HCTZ wird 20 mg Furosemid gegeben.
- Nach initialer Dosistitration über 6 Wochen Erhaltungsdosis 2*10mg/d Enalapril (zuzügl. Furosemid).
- Frau K.H. klagt jetzt dem Hausarzt über trockenem, unproduktivem **Husten**, außerdem fühle sie sich in letzter Zeit „**nervös**“ und „**schlafe schlecht**“. Nachts habe sie **Wadenkrämpfe, Bewegungen** wie z.B. Aufstehen aus dem Stuhl fallen ihr **schwer**. Außerdem habe sie neuerdings immer so einen **schlechten Geschmack** im Mund. Alle diese Symptome bringt sie in den Zusammenhang mit den neu angeordneten Medikamenten.

DD?

- Echte Nebenwirkungen i.S. des Gesetzes (AMG §4 Abs 13) (z.B. Husten, Wadenkrämpfe durch K-Mangel)
- Symptome der behandlungswürdigen Grunderkrankung (z.B. Schwäche bei CHF)
- Symptome einer (passageren) Begleiterkrankung (z.B. Insomnie bei Depression, Geschmackveränderung bei Stomatitis, Wadenkrämpfe bei RLS)
- Nocebo-Effekte (nur „eingebildet“....Nervosität, Schlaflosigkeit, Geschmacksstörungen, Schwäche)

AMG § 84 Gefährdungshaftung

- (1) Wird infolge der Anwendung eines ...Arzneimittels... ein Mensch getötet oder ...die Gesundheit eines Menschen nicht unerheblich verletzt, so ist der pharmazeutische Unternehmer ...verpflichtet, dem Verletzten den daraus entstandenen Schaden zu ersetzen. **Die Ersatzpflicht besteht nur, wenn**
- 1....
- 2.der Schaden infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Kennzeichnung, Fachinformation oder Gebrauchsinformation eingetreten ist.

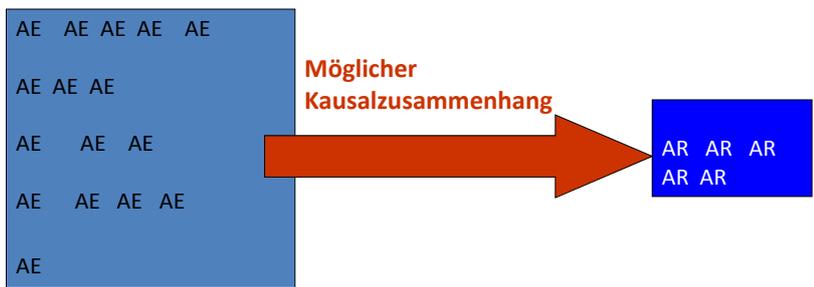
NW im Beipackzettel: Wir kommen wir dahin?

- Nebenwirkungen im Rahmen der Klinischen Prüfung vor der Zulassung eines Medikamentes müssen dokumentiert werden:
 - Unerwünschte Ereignisse → Nebenwirkung
- Nebenwirkungen im Rahmen der klinischen Anwendung nach der Zulassung (Spontanmeldung oder Anwendungsbeobachtung):
 - Verdachtsfall einer (unerwarteten) Nebenwirkung → Nebenwirkung

Unerwünschte Ereignisse in Studien: Definitionen

- Unerwünschtes Ereignis
Person widerfährt
notwendigerweise
- Koma bei Diabetes
 - Herzinfarkt
 - Interkurrente Erkrankungen, z.B. Pneumonie
 - stationäre Aufnahme wg. Sturz von der Treppe mit Schenkelhalsbruch
- SUE
- Schwerwiegend
- Neue Beschwerden, z. B. Magenschmerzen, Auftreten von Benommenheit und Schwindel, Nagelveränderungen, Herzinfarkt...
 - Verschlechterung von Begleiterkrankungen, z.B. Erhöhung der Anfallshäufigkeit bei Angina pectoris oder Koma bei Diabetes
- tödlich
 - einlebensbedrohlich
 - zu einer stationären Aufnahme in einem Krankenhaus
 - oder
- Interkurrente Erkrankungen, z.B. Magen-Darm Infekt oder **Schnupfen** oder Pneumonie
 - Verschlechterung von Laborwerten
 - Sturz von der Treppe

Was macht ein Ereignis oder Verdachtsfall zu einer Nebenwirkung/Reaktion?



In Zulassungsstudien: Verblindete Beurteilung durch Prüfer (Arzt) und Sponsor (Auftraggeber), Einschätzung des Arztes kann zunächst nicht „überstimmt“ werden
Spontanbericht: ipso facto zunächst Kausalität angenommen

Systematische Kausalitätsbewertung

Retrospektiv/Chart review

- **Chronologie?** z.B. zeitlicher Rahmen nach Exposition und nach Absetzen, ggf. nach Wiederansetzen
- **Datenlage?** Wurde das Ereignis (oder ein ähnliches Ereignis) bereits für den Wirkstoff beschrieben? Typische Laborbefunde?
- **Pharmakologische/biologische Plausibilität?** z.B. Analogie zu vergleichbaren Arzneimitteln (Substanzklassen)
- **Alternativursachen?** z.B. Andere AM, Grunderkrankung, Begleiterkrankung

Prospektiv (in der Praxis)

- **Absetzen?**
- **Wiederansetzen?**
- **Spez. Laboruntersuchungen bei immunologischen NW (LTT, ...), Histopathologie, Wirkstoffbestimmung....**

Kausalitätsbewertung

- **Experten-Entscheidung** (z.B. Blanc S et al. 1976)
- **Algorithmen** (z.B. Begaud B et al. 2000)
- **Probabilistische (Bayes) Methoden** (z.B. Naranjo C et al. 1995, Theophile H et al. 2012)

Signaldetektion (Pharmakovigilanz): Keine Empfehlung zur Methode der Kausalitätsbewertung (EMA-Guideline on good pharmacovigilance practices, 2012 Module IX signal management)

Agbabiaka TB, et al. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2008;31(1):21-37.

Expertenmeinung: Kausalitätsbewertung nach dem WHO-UMC SCHEMA

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1. certain - sicher | <ul style="list-style-type: none"> • zeitlicher Zusammenhang ist plausibel • unerwünschtes Ereignis kann nicht durch die Krankheit oder andere Medikamente erklärt |
| 2. Probable/likely - wahrscheinlich | <ul style="list-style-type: none"> • zeitlicher Zusammenhang besteht • unwahrscheinlich, dass die Krankheit oder |
| 3. Possible – möglich | <ul style="list-style-type: none"> • zeitlicher Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und unerwünschtem Ereignis ist gegeben |
| 4. Unlikely – unwahrscheinlich | <ul style="list-style-type: none"> • Krankheit oder andere Medikamente liefern mögliche Erklärungen zu dem Ereignis |
| 5. Conditional/unclassified – nicht | |
| 6. Unassessable/unclassifiable | <ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt zwischen der Medikamenteneinnahme und Ereignis macht einen Zusammenhang unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich • Krankheit oder andere Medikamente liefern mögliche Erklärungen zu dem Ereignis |

<http://who-umc.org/Graphics/26649.pdf>

15

Fachinformation SmPC

Section 4.8: Undesirable effects

This section should include all adverse reactions from clinical trials, post - authorisation safety studies and spontaneous reporting for which, **after thorough assessment**, a causal relationship between the medicinal product and the adverse event **is at least a reasonable possibility**, based for example, on their comparative incidence in clinical trials, or on findings from epidemiological studies and/or on an evaluation of causality from individual case report

Fokus der Pharmakovigilanz: Symptome mit nachweisbaren pathophysiologischen Korrelat und schwerwiegenden Folgen, z.B.

- Hämatoxizität
- Hautreaktionen
- Lebertoxizität
- Myopathie
- Nierenfunktionseinschränkung
- Cerebrale Krampfanfälle
- Psychiatrische Symptome (Halluzination, Suizidalität,..)
- Blutung
- QTc-Verlängerung/TdP
- Kardiale Ereignisse

Einige typische „unspezifische“ Symptome

- Benommenheit
- Kopfschmerzen
- „Unwohlsein“
- „Schwäche“
- Erektionsstörungen
- Sehstörungen („blurred vision“)
- GI-Symptome (Übelkeit/Durchfall/Obstipation)
- Muskelschmerzen
- Ohnmachtsgefühl

Einige typische „unspezifische“ Symptome

- Benommenheit
- Kopfschmerzen
- „Unwohlsein“
- „Schwäche“
- Erektionsstörungen
- **Sehstörungen („blurred vision“)**
- **GI-Symptome** (Übelkeit/Durchfall/Obstipation)
- Muskelschmerzen
- Ohnmachtsgefühl

PPI

Einige typische „unspezifische“ Symptome

- **Benommenheit**
- Kopfschmerzen
- „Unwohlsein“
- **„Schwäche“**
- Erektionsstörungen
- Sehstörungen („blurred vision“)
- GI-Symptome (Übelkeit/Durchfall/Obstipation)
- Muskelschmerzen
- **Ohnmachtsgefühl**

Dronaderon

Einige typische „unspezifische“ Symptome

- Benommenheit
- Kopfschmerzen
- „Unwohlsein“
- „Schwäche“
- Erektionsstörungen
- Sehstörungen („blurred vision“)
- GI-Symptome (Übelkeit/Durchfall/Obstipation)
- Muskelschmerzen
- Ohnmachtsgefühl

Vildagliptin

Einige typische „unspezifische“ Symptome

- Benommenheit
- Kopfschmerzen
- „Unwohlsein“
- „Schwäche“
- Erektionsstörungen
- Sehstörungen („blurred vision“)
- GI-Symptome (Übelkeit/Durchfall/Obstipation)
- Muskelschmerzen
- Ohnmachtsgefühl

Dabigatran

Unspezifische Symptome können ernste NW verbergen

- Müdigkeit → Lebertoxizität, KM-Toxizität
- Übelkeit → Lebertoxizität, Pankreatitis
- Schwindel → ZNS-Toxizität
- Taubheitsgefühl → Polyneuropathie

Frau K.H. 74 Jahre

- Wg. neu diagnostizierter Herzinsuffizienz NYHA II soll zu einer bestehenden Medikation (HCTZ wg. Hypertonie, Thyroxin wg. Struma) ein ACE-Hemmer (Enalapril) gegeben werden. Statt HCTZ wird 20mg Furosemid gegeben.
- Nach initialer Dosistitration über 6 Wochen Erhaltungsdosis 2*10mg/d Enalapril (zuzügl. Furosemid).
- Frau K.H. klagt jetzt dem Hausarzt über trockenem, unproduktivem **Husten**, außerdem fühle sie sich in letzter Zeit „**nervös**“ und „**schlafe schlecht**“. Nachts habe sie **Wadenkrämpfe, Bewegungen** wie z.B. Aufstehen aus dem Stuhl fallen ihr **schwer**. Außerdem habe sie neuerdings immer so einen **schlechten Geschmack** im Mund. Alle diese Symptome bringt sie in den Zusammenhang mit den neu angeordneten Medikamenten.

Systematische Kausalitätsbewertung

Retrospektiv/Chart review

- **Chronologie?** z.B. zeitlicher Rahmen nach Exposition und nach Absetzen, ggf. nach Wiederansetzen
- **Datenlage?** Wurde das Ereignis (oder ein ähnliches Ereignis) bereits für den Wirkstoff beschrieben? Typische Laborbefunde?
- **Pharmakologische/biologische Plausibilität?** z.B. Analogie zu vergleichbaren Arzneimitteln (Substanzklassen)
- **Alternativursachen?** z.B. Andere AM, Grunderkrankung, Begleiterkrankung

Prospektiv (in der Praxis)

- **Absetzen?**
- **Wiederansetzen?**
- **Spez. Laboruntersuchungen bei immunologischen NW (LTT, ...), Histopathologie, Wirkstoffbestimmung....**

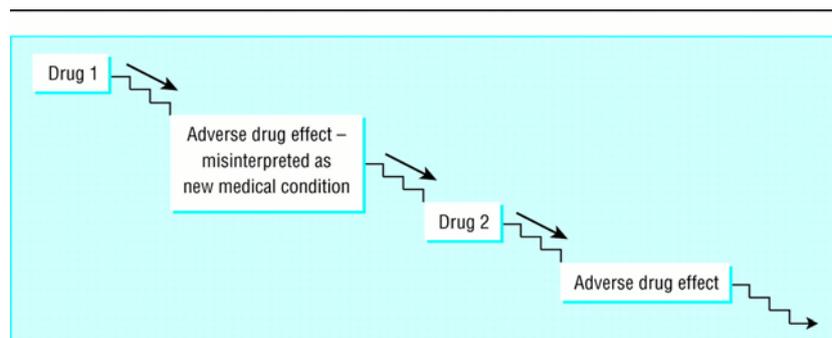
In der Praxis

- Erfahrung und Plausibilität
- „Passt“ das Symptom zum Patienten?
- Patientenwunsch
- Pragmatisch (unspezifisches Symptom versus ernstes/besorgniserregendes Symptom, Vorhandensein von Alternativmedikation)
- Diagnostische Abklärung wenn indiziert
- Nutzen von Expertensystemen (Praxissoftware, CDSS)

The cognitive processes involved in these processes (i.e. differential diagnosis of AE) are not clearly understood. Naranjo C e al. CPT 1992

Störgrößen

- Symptomverschlechterung der Grunderkrankung durch Unterdosierung z.B. bei mangelnder Adhärenz wg. (unberichteten) anderen NW
- Überdosierungssymptome bei Adhärenzproblematik
- Nebenwirkung eines (unbekannten) OTC?
- Kupieren von NW durch neue Medikation



- Inkontinenz → Oxybutinin → Schwindel → Ginko
- Schmerzen → NSAR → Kopfschmerzen wg. RR↑ → ACE/HCTZ → Rhythmusstörung bei K+↓ → Kaliumsparer → Hautreaktion → Salbe

Frau K.H. 74 Jahre Forts.

- Kontrolle Krea i.S. 0.7 mg/dl, K+ i.S.: 3.3 mVal
- Absetzen Enalapril und Neuansetzen Valsartan , Gabe von Spironolacton zzgl Furosemid (und Thyroxin)
- Kontrolltermin nach 3 Wochen: Frau K.H. ~~klagt jetzt dem Hausarzt über trockenem, unproduktivem Husten, außerdem~~ fühle sie sich in letzter Zeit „nervös“ und „schlafe schlecht“. ~~Nachts habe sie Wadenkrämpfe, Bewegungen wie z.B. Aufstehen aus dem Stuhl fallen ihr schwer. Außerdem habe sie neuerdings immer so einen schlechten Geschmack im Mund.~~
- Im weiteren schildert sie Ihnen (jetzt erstmals) ihre Probleme mit ihrer Tochter, die seit einem halben Jahr schwer erkrankt sei und möglicherweise eine MS habe....
- DD Schilddrüse, Thyroxin?



77 Jahre, DM Typ II (+PNP), Hypertonie, KHK

Medikament	fr	mi	ab	na	Anwendungshinweis
Actraphane 30 Innolet Fer					18 - 0 - 12 Einheiten
Amlodipin STADA 5mg	1				
Ass ratiopharm 300mg Tab		1/2			
ClindaHEXAL 600mg Filmtabl	1	1	1		noch 10 Tage
EnaHEXAL 20mg		1/2			
Ferro Sanol Duo Mite 50mg	1				bis Packungsende
Furorese 60mg Long	1				
Gabapentin Aaa 300mg Hartk	1	1	1		
L Thyroxin 50 Henning		1,5			
Matrifen 75µg / Stunde					S. gem. schriftl. Anweis.
Metohexal-Succ 95mg	1		1		
Moxonidin Ratioph 0.3mg	1				
Omeprazol ratio Nt 20mg Hk		1			

Fazit

- Bei ernsten NW und vitaler Indikation verdächtiger AM systematisches Assessment nötig
- Bei unspezifischen Symptomen ist das häufig nicht realistisch → Polypragmasie
- Auch unspezifische Symptome müssen ernst genommen werden
- Bei Polypharmazie verliert man leicht den Überblick → Priorisieren
- Cave Überdiagnostik oder Neuverschreibung!