

Arzneimittelsicherheit: die Bemühungen des Herstellers¹

P. Krupp²

Sandoz AG, Basel

In der pharmazeutischen Industrie hat die Arzneimittelsicherheit einen hohen Stellenwert: aus kommerziellen wie rechtlichen, aber auch aus ethischen Gründen ist für das langfristige Bestehen eines Pharma-Unternehmens die Einhaltung der Sorgfaltsvorschriften, die der Arzneimittelsicherheit dienen, in allen Belangen und auf allen Stufen von grundlegender Bedeutung. Demgemäss hat jede Stelle innerhalb eines pharmazeutischen Betriebes, handle es sich um eine Abteilung in der Forschung, in der Entwicklung, in der Produktion oder im Vertrieb, einen Beitrag auf diesem Sektor zu leisten. In entsprechend geführten Unternehmen finden sich zudem Abteilungen und Gremien, die primär die Einhaltung der Sorgfaltspflicht und dadurch auch die Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten haben.

Nachfolgend sind stichwortartig einige Aktivitäten erwähnt, die speziell Probleme der Arzneimittelsicherheit betreffen.

– In der *präklinischen* und *klinischen Forschung* wird nach dem letzten Stande des Wissens mit Hilfe von pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen, aufgrund von Analysen der Pharmakokinetik und des Metabolismus und durch sorgfältig geplante klinische Studien, die unter Berücksichtigung ethischer Gesichtspunkte, wie sie in der Deklaration von Helsinki und Tokio festgehalten sind, durchgeführt werden, die Sicherheit, oder, besser ausgedrückt, die Unbedenklichkeit eines neuen Medikamentes abklärt. Die Forschungsanstrengungen bestehen nicht nur darin, neuartige, unbedenkliche Medikamente zu entwickeln, die in bezug auf Wirksamkeit oder Wirkungsmechanismus gegenüber den bestehenden einen Vorteil aufweisen, sondern auch Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die sich im Vergleich zu bereits vorhandenen Produkten durch eine bessere Verträglichkeit, also durch einen grösseren Sicherheitsfaktor, auszeichnen.

– Das «*Drug Monitoring*» oder die «*Pharmacovigilance*», die medizinische Überwachung eingeführter, bereits kommerzialisierter Medikamente dient der frühzeitigen Erfassung allfälliger, insbesondere schwerer Nebenwirkungen, die bei der Einführung des entsprechenden Arzneimittels noch nicht bekannt waren. Wie noch darzulegen sein wird, ist nach der Kommerzialisierung eines neuen Medikamentes das Risiko besonders gross, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Erscheinung treten.

Ein Vertreter eines führenden Unternehmens der pharmazeutischen Industrie legt dar, was diese zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit tut. Besonders eingehend wird das «Drug Monitoring» beschrieben, das der frühen Erkennung noch unbekannter Medikamentennebenwirkungen dient.

– Ein weiterer wichtiger Aspekt der Arzneimittelsicherheit betrifft die *Produkte-Information*, die sachliche, wissenschaftliche Orientierung der Medizinalpersonen, insbesondere von Arzt und Apotheker über Indikation, Posologie, Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen, die bei der Verwendung zu beachten sind, über Nebenwirkungen, die bei der Einnahme allenfalls auftreten können, sowie über unerwünschte Interaktionsmöglichkeiten eines Medikamentes. Dass die pharmazeutische Industrie die Wichtigkeit dieses Gesichtspunktes erkannt hat, ergibt sich aus den Bemühungen um die Herausgabe des «Arzneimittel-Kompodium der Schweiz»; dieses hat wesentlich zur Verbesserung der Produkteinformation beigetragen. Ausserdem haben die Mitglieder der SGCI (Schweizerische Gesellschaft für Chemische Industrie) sich freiwillig einen Kodex für pharmazeutische Fachinformation auferlegt, der die sachlich-wissenschaftliche Orientierung über Medikamente regelt.

– Die *Qualitätssicherung* der zugelassenen Medikamente, die sogenannte «Good Manufacturing Practices», beinhaltet nach einer Präambel der WHO (World Health Organisation) eine «umfassende Kontrolle, die in der pharmazeutischen Industrie unerlässlich ist, um sicherzustellen, dass der Verbraucher Arzneimittel hoher Qualität erhält. Bei der Bearbeitung von Arzneistoffen, die möglicherweise lebensrettend oder zur Wiederherstellung bzw. Erhaltung der Gesundheit notwendig sein können, kann man keinen Arbeitsgang dem Zufall überlassen». Wie immer auch diese Aufgaben bei einem Unternehmen verteilt sein mögen, der Aufwand für die Qualitätssicherung bei der Herstellung von Medikamenten ist hoch. Man rechnet auf 100 Beschäftigte in der eigentlichen Produktion mit etwa 25 Mitarbeitern, die für die Musterprüfung eingesetzt sind. Von den gesamten Veredlungskosten machen die Prüfkosten etwa 14 % aus [1]. Hinzu kommen die Aufwendungen für Massnahmen ausserhalb der Musterprüfung, wie die Ausarbeitung von Prüfungsvorschriften, die Ermittlung der Haltbarkeit von Produkten sowie die Evaluation von Verpackungen und die mikrobiologische Überwachung der Herstellungsbetriebe.

¹ Referat anlässlich der Herbsttagung der Schweizerischen Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin, zum Thema «Das Medikament im heutigen Gesundheitswesen», vom 26./27. Oktober 1979.

² Prof. Dr. med., Drug Monitoring Centre, Klinische Forschung, Pharmazeutisches Departement, Sandoz AG, CH-4002 Basel.

Im folgenden werden die Probleme der Produkteinformation und der Qualitätssicherung nicht weiter behandelt, sondern einige medizinische Aspekte der Arzneimittelsicherheit analysiert, die sich besonders der forschenden pharmazeutischen Industrie stellen.

Wie jeder wissenschaftliche oder technische Fortschritt, ist auch die Entwicklung neuer Medikamente mit einem gewissen Risiko behaftet. Während des Entwicklungsprozesses eines neuen Therapeutikums stellt jedoch die Gefahr, dass schwerwiegende, unerwünschte Effekte auftreten können, keine konstante Grösse dar [5]: Das Risiko ist zu Beginn des Werdegangs eines neuen Medikaments klein. Wird nämlich ein neues Medikament nach eingehender pharmakologischer, pharmakokinetischer und toxikologischer Untersuchung erstmals am Menschen geprüft, so erfolgt diese Untersuchung nur an einigen wenigen gesunden Probanden oder Patienten, die intensiv überwacht werden; auch wird ein neues Medikament bei der erstmaligen Prüfung am Menschen nur einmal verabreicht.

Dies erklärt, weshalb nach eigener Erfahrung, aber auch nach Untersuchungen, die sich auf ein grosses Zahlenmaterial stützen, das Risiko des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen zu Beginn der Prüfung eines neuen Wirkstoffes am Menschen gering, ja geradezu zu vernachlässigen ist [10]. Diese Gefahr vergrössert sich mit fortschreitender Entwicklung, weil nun immer mehr Patienten, meist auch über längere Zeit, mit dem neuen Präparat behandelt werden. Das Risiko, dass unerwünschte, schwerwiegende Nebenwirkungen sich manifestieren, nimmt sprunghaft zu, sobald das Medikament, nach Freigabe durch die entsprechenden Registrierungs- oder Zulassungsbehörden, eingeführt wird; denn nun wird das neue Arzneimittel von zahlreichen Ärzten verschrieben und von einer Vielzahl von Patienten eingenommen; doch ist nicht allein dieser zahlenmässige Aspekt für das erhöhte Gefahrenmoment verantwortlich. Nach der Einführung werden die Patienten, die das neue Medikament erhalten, weniger intensiv überwacht. Zudem sind auch die Mechanismen zu berücksichtigen, welche die Manifestationen von Nebenwirkungen letztlich bedingen. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen hängt nämlich nicht allein von den pharmakodynamischen, pharmakokinetischen und toxischen Eigenschaften eines Medikaments ab; die Manifestation wird vielmehr auch durch die Prädisposition des Patienten, die im Einzelfall meist schwer zu erkennen ist, durch Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sowie durch gewisse Krankheitsprozesse, insbesondere Erkrankungen von Leber und Niere, mitbestimmt. Ein eindrückliches Beispiel für diese zum Glück äusserst seltene Situation sind die kaum vorkommenden, jedoch schweren Nebenwirkungen, die durch Practolol (Eraldin) ausgelöst werden können; diese wurden erst nach der Einführung erkannt, obwohl das Präparat in der Voreinführungsphase nach allen Regeln der Kunst an Tier und Mensch geprüft worden war.

Diese Situation lässt sich durch noch eingehendere pharmakologische und toxikologische Untersuchungen am Tier wegen der beschränkten Prädiktabilität nicht entscheidend ändern. Das gleiche gilt aber auch für die klinischen Prüfungen. Noch breiter angelegte klinische Studien werden zwar die Informationsgrundlage über ein neues, in Entwicklung sich befindendes Präparat erweitern; da diese Untersuchungen jedoch an einem selektionierten Kranken- und Patientengut durchgeführt werden müssen, um eine hohe Aussagekraft zu besitzen, unterscheiden sie sich von den Bedingungen, wie sie in der praktischen Medizin vorherrschen. Eine Erweiterung der klinischen Prüfung wird deshalb das Risiko bei der Einführung neuer Medikamente nicht entscheidend vermindern können [7]. Deshalb hat in den letzten Jahren das «Drug Monitoring», die medizinische Überwachung eingeführter Präparate, eine immer grössere Bedeutung erlangt. Aus dem gleichen Grunde haben grössere pharmazeutische Unternehmen Einheiten geschaffen, die sich speziell mit der Arzneimittelüberwachung befassen, diesem relativ neuen Gebiete der klinischen Pharmakologie, dessen Methodologie in mancher Hinsicht noch erarbeitet werden muss [8].

Das «Drug Monitoring» dient vor allem dazu, frühzeitig neuartige, insbesondere unerwünschte, schwerwiegende Arzneimittelwirkungen bereits eingeführter Präparate zu erfassen. Eine optimale Lösung für die Durchführung einer solchen Arzneimittelüberwachung ist die Integration von medizinischen Experten und EDV-Spezialisten mit statistisch-epidemiologischem Interesse in einer funktionellen Einheit [3]: Die Erfassung einer arzneimittelbedingten Nebenwirkung ist eine statistisch-epidemiologische Aufgabe, und die Beurteilung eines unerwünschten, durch ein Medikament verursachten Effektes bildet ein medizinisches Problem. Die Verarbeitung von Einzelbeobachtungen nach logisch verknüpften Gesichtspunkten schliesslich stellt heutzutage ein EDV-Problem dar.

Die drei wichtigsten Methoden, auf welche sich in den pharmazeutischen Unternehmen die Arzneimittelüberwachung stützt, sind das «spontane Monitoring», die «Intensiv-Überwachung» an Spitälern sowie spezielle Überwachungsstudien.

Das «spontane Monitoring» ist ein System, das in der Industrie, in zahlreichen nationalen Zentren sowie in internationalen Organisationen wie der WHO Verwendung findet. Es beruht auf der Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die von Ärzten als Einzelbeobachtung publiziert oder an nationale Zentren und/oder den Hersteller gemeldet werden. Eine solche Meldung kann auch durch den Apotheker oder durch den Patienten erfolgen. Aus verschiedenen Gründen sind Medizinalpersonen, insbesondere Ärzte, vielfach wenig bereit, unerwartete oder unerwünschte Effekte von Medikamenten irgendeiner Instanz zu melden [2], doch besitzt das «spontane Monitoring» den entscheidenden Vorteil, dass damit auch äusserst seltene Nebenwirkungen erfasst werden können, da es letztlich von der Gesamtheit der praktizierenden Ärzte und

Apotheker getragen wird und so auf einer breiten Grundlage beruht.

Eine zweite Informationsquelle des «Drug Monitoring» besteht aus der Intensivüberwachung, die an einigen wenigen Kliniken vorgenommen wird. Das bekannteste Beispiel ist das «Boston Collaborative Drug Surveillance Program» [6]. Die in der Interpharma zusammengeschlossenen drei Basler Kollegialfirmen unterstützen ein analoges Projekt, das von den Herren Professoren Hoigné und Stucki an den intern-medizinischen Abteilungen des Zieglerspitals und des Anna-Seiler-Hauses in Bern realisiert wird. Im Gegensatz zum Spontanmeldesystem ermöglicht diese Intensivüberwachung am Spital die Häufigkeit von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen zu ermitteln, gezielt nach unerwünschten Medikament-bedingten Effekten zu suchen und Prädispositionen von Patienten für bestimmte Nebenwirkungen zu analysieren.

Als letzte Informationsquelle des «Drug Monitoring» sind schliesslich spezielle Überwachungsstudien zu erwähnen; diese dienen dazu, unter den Bedingungen, wie sie in der Praxis üblich sind, die Unbedenklichkeit eines Medikamentes weiter zu überprüfen. Diese Untersuchungen, die unter den Begriff der «Post-marketing Surveillance» fallen, gewinnen zunehmend an Bedeutung [9].

Entsteht aufgrund einer Information aus dem «Drug Monitoring» der Verdacht für das Vorliegen einer bis anhin noch nicht bekannten Nebenwirkung, so kann dies verschiedene Konsequenzen haben. In Abhängigkeit von der Art der Beobachtung kann eine Abklärung durch eine tierexperimentelle Untersuchung, eine klinische Prüfung oder eine epidemiologische Studie angezeigt sein, oder es ist indiziert, die Behörden sowie Ärzte und Apotheker auf das bestehende Problem aufmerksam zu machen. Als mittelfristige Lösung kann ein Hinweis im Packungsprospekt nötig sein. Weitere, allfällige Folgen sind die Einschränkung des Anwendungsbereiches, die Beschränkung der Verwendung oder sogar der Rückzug des Medikamentes aus dem Handel.

Eine entscheidende Voraussetzung für eine optimale Arzneimittelüberwachung, insbesondere in bezug auf die Erfassung seltener Medikamenten-Nebenwirkungen ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Arzt, Apotheker und pharmazeutischer Industrie; deshalb wurde das Problem des «Drug Monitoring» an dieser Stelle eingehender besprochen.

Die bis anhin hervorgehobenen Aktivitäten umschreiben keineswegs abschliessend die Bemühungen der Hersteller von Pharmazeutika um die Arzneimittelsicherheit. So haben sich die Mitglieder der SGCI Beschränkungen in der Werbung auferlegt. Durch die Entwicklung besonderer Sicherheitspackungen wird angestrebt, vor allem Kinder vor der versehentlichen Einnahme hochwirksamer Medikamente zu schützen. In diesem Zusammenhang darf auch darauf hingewiesen werden, dass die Pharma Information, eine durch die drei Basler Kollegialfirmen unterstützte Organisation, Aufklärungskampagnen durchführt, um dem

Konsumenten praktische Ratschläge für den richtigen Gebrauch von Medikamenten zu erteilen, die er sich auf ärztliche Verschreibung oder aus eigener Initiative beschafft hat.

Die Bemühungen der pharmazeutischen Industrie um die Arzneimittelsicherheit stellen jedoch keinen statischen, sondern einen dynamischen Prozess dar, der den wechselnden Gegebenheiten des Arzneimittelgebrauches in unserer Gesellschaft Rechnung zu tragen hat. In diesem Sinne ist die Gründung der Schweizerischen Arzneimittelnebenwirkungszentrale (SANZ) durch FMH und SGCI zu verstehen, welche eine bessere Erfassung Medikament-bedingter Nebenwirkungen gewährleisten soll. Zudem ist die forschende pharmazeutische Industrie bestrebt, die noch ungenügende Methodologie auf dem Nebenwirkungssektor zu verbessern [4].

Abschliessend muss jedoch mit Nachdruck betont werden, dass eine absolute Arzneimittelsicherheit trotz allen Anstrengungen nie erreicht werden kann. Es ist deshalb in Zukunft in noch vermehrtem Masse angezeigt, die Öffentlichkeit zu orientieren, dass naturgemäss jede medikamentöse Therapie eine gewisse Gefahr in sich birgt.

Zusammenfassung

Die Bemühungen eines Pharma-Unternehmens um die Arzneimittelsicherheit umfasst ein weites Aktivitätsspektrum, das keine abschliessende Beschreibung zulässt. In vier Bereichen werden jedoch spezielle Anstrengungen unternommen: Die «Forschung» ist bestrebt, neuartige Medikamente zu entwickeln, die auch in bezug auf die Unbedenklichkeit gegenüber den bereits vorhandenen einen Vorteil aufweisen, während das «Drug Monitoring» der frühzeitigen Erfassung bis anhin noch unbekannter, insbesondere unerwünschter Effekte dient, die auf schon eingeführte Arzneimittel zurückzuführen sind; die «Produkte-Information» orientiert über Nutzen und Risiko eines Medikamentes, und die Qualitätssicherung gewährleistet, dass der Verbraucher Medikamente hoher Qualität erhält. Trotz all diesen Massnahmen kann eine absolute Arzneimittelsicherheit nicht erzielt werden, da naturgemäss jede Medikamenteneinnahme ein gewisses Risiko in sich birgt.

Summary

Drug Safety: Activities of the Manufacturer

Many activities of the pharmaceutical manufactures concern drug safety so that any comprehensive description appears rather difficult. Special attention has however been given to the following four areas: The Research Department is engaged in developing novel and still safer medicines, while the Drug Monitoring unit specializes in early recognition of yet unknown and possibly harmful effects of already marketed drugs; the Product Information orientates on the risk and benefit, and finally the Quality Control ensures that the consumer is provided with high-quality products. However, despite all these measures an absolute drug safety cannot be achieved since a given risk is inherent in every drug therapy.

Résumé

Sécurité médicamenteuse: la démarche d'une entreprise pharmaceutique

Les efforts que déploie l'industrie pharmaceutique en vue de la sécurité médicamenteuse englobent une activité très étendue, dont une description exhaustive ne serait guère aisée. Quatre domaines font, à cet égard, l'objet d'une attention particulière: La «Recherche» s'applique à développer des substances originales, se distinguant, entre autres, de produits existants par une innocuité accrue, alors que la «Pharmacovigilance» s'attache à la reconnaissance précoce de tout effet inconnu jusqu'alors, notamment de caractère indésirable, pouvant être attribué à un médicament après son lancement; l'«Information sur les produits» présente les avan-

tages d'un produit et prévient des dangers liés à son emploi, et le «Contrôle de qualité» répondeur de la qualité du médicament à laquelle le patient est en droit de s'attendre. Malgré toutes ces mesures, une sécurité médicamenteuse absolue ne peut être atteinte, car un certain risque est inhérent, de par sa nature même, à toute thérapie médicamenteuse.

Literatur

- [1] *Bretscher E.*, Die Qualitätssicherung bei Arzneimitteln. *Chem. Rundsch.* 30, 3–7 (1977).
- [2] *Doll R.*, Recognition of unwanted drug effects. *Brit. med. J.* 1969/II, 69.
- [3] *Farina J. C., Krupp P., Tobler H. J.*, Computer tools in spontaneous reporting of adverse drug reactions: a multinational company approach. In: *Ducrot H., Goldberg M., Hoigné R., and Middleton P.* (Hrsg): Computer aid to drug therapy and to drug monitoring. North-Holland Publishing Company, Amsterdam 1978, pp. 117–123.
- [4] *Gross F. H., Inman W. H. W.*, Drug Monitoring. Academic Press, London 1972.
- [5] *Jack D.*, Limiting factors in drug research. *Pharmaceut. J.* 217, 229 (1976).
- [6] *Jick H., Miettinen O. S., Shapiro S., Lewis G. P., Siskind V., Slone D.*, Comprehensive drug surveillance. *J. Amer. med. Ass.* 213, 1455 (1970).
- [7] *Krupp P.*, Post-marketing surveillance of new drugs, standpoint of the industry. In: *De Schaepe-dryver A. F., Gross F. H., Lasagna L. and Laurence D. R.* (Hrsg): The scientific basis of official regulation of drug research and development. Heymans Foundation, Ghent, 1978.
- [8] *Wardell W. M., Tsianco M. C., Anavekar S. N., Davis H. T.*, Postmarketing surveillance of new drugs: I. Review of objectives and methodology. *J. Clin. Pharmacol.* 19, 85 (1979).
- [9] *Wilson A. B.*, Post-marketing surveillance of adverse reactions to new medicines. *Brit. med. J.* 1977/II, 1001.
- [10] *Zarafonitis C. J. D., Riley P. A., Willis P. W., Power L. H., Werbelow J., Farhat L., Beckwith W., Marks B. H.*, Clinically significant adverse effects in a phase 1 resting program. *Clin. Pharmacol. Therapeutics* 24, 127 (1978).