

Erfassung und Bewertung unerwünschter Ereignisse bei der Arzneimittelbehandlung: Pilotprojekt

Michael Hannig, Reinhard Hanpft

Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel

Spontanmeldungen sind für die Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wichtig, weil durch sie sehr seltene Nebenwirkungen aufgedeckt werden können. In der Bundesrepublik Deutschland werden Spontanberichte über UAW von den beobachtenden Ärzten im Krankenhaus und in der niedergelassenen Praxis an die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe und/oder das Bundesgesundheitsamt (BGA) geschickt. Ein Grossteil der Berichte erreicht die zuständigen Stellen über die betroffenen pharmazeutischen Hersteller.

Die Spontanerfassung von UAW kann nur als eine Komponente einer ausreichenden Risikoüberwachung von Arzneimitteln angesehen werden. Sie ermöglicht keine Angabe der Inzidenz oder des relativen Risikos einer bestimmten UAW, es besteht ausserdem die Gefahr, dass bestimmte UAW verborgen bleiben. Aus diesem Grunde wird in verschiedenen Modellprojekten an einer Ergänzung des bestehenden Systems durch neue Erfassungsmethoden gearbeitet.

Eine «intensivierte» Spontanerfassung bei niedergelassenen Ärzten wurde mit Unterstützung des Bundesgesundheitsamtes an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg entwickelt. Dieses System dient sowohl der Erstellung von Nebenwirkungsprofilen und einer Quantifizierung der als UAW eingeschätzten Symptome als auch einer Erfassung seltener und schwerer UAW. Ein breites Arzneimittelspektrum soll überwacht werden. Bei den beteiligten Ärzten werden keine permanenten, systematischen Befragungen durchgeführt, sondern die Meldungen erfolgen spontan. Aufgrund der erhöhten Aufmerksamkeit der Ärzte wird eine erhöhte Melderate insbesondere der banalen und schon bekannten UAW erzielt [1].

Ein Projekt, das flächendeckend schwere und potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen aufdecken soll, wird in Bremen in den vier städtischen Zentralkrankenhäusern durchgeführt. Hierbei wird von der Überlegung ausgegangen, dass schwere unerwünschte Wirkungen, die ausserhalb der Klinik auftreten, zur Krankenhausaufnahme führen. Leichte Nebenwirkungen werden nicht erfasst. 50 Prozent der dokumentierten Fälle wurden bereits bei der Aufnahme in die Klinik festgestellt, die andere Hälfte während der Therapie im Krankenhaus.

Besonderer Aufmerksamkeit hinsichtlich möglicher Arzneimittelrisiken bedarf die erste Phase nach der Zulassung eines neuen Wirkstoffes, da in diesem Zeitraum ein Arzneimittel erstmals bei einem grossen Patientenkollektiv und unter den Bedingungen der niedergelassenen Praxis eingesetzt wird. Das Bundesgesundheitsamt hat deswegen ein Modellvorhaben initiiert, mit dem die systematische Überwachung neuer Arzneimittel durch niedergelassene Ärzte in den ersten Jahren nach ihrer Zulassung erprobt werden soll. In Zusammenarbeit mit interessierten Ärzten in Schleswig-Holstein und mit der Abteilung Pharmakologie der Universität Kiel wurde vom Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel (IGSF) ein System aufgebaut, bei dem alle mit ausgewählten Arzneimitteln durchgeführten Behandlungen und alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert werden müssen.

Berichtsweg

Am Modellprojekt nehmen zur Zeit niedergelassene Ärzte aus Schleswig-Holsteins teil, die über die Berufsverbände (Verband der Internisten, Verband der praktischen Ärzte und Ärzte für Allgemeinmedizin) gewonnen wurden. Am Forschungsvorhaben haben bisher 32 Ärzte teilgenommen, und zwar 6 praktische Ärzte, 12 Ärzte für Allgemeinmedizin und 14 Internisten.

Der Berichtsweg ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Die am Forschungsvorhaben beteiligten niedergelassenen Ärzte berichten über alle mit ausgewählten Arzneimitteln durchgeführten Behandlungen. Dabei werden nur routinemässig gewonnene Daten erhoben, damit keine zusätzlichen Leistungen induziert werden. Für die Dokumentation der Behandlungsverläufe stehen dem Arzt drei Formblätter zur Verfügung.

- Auf einem Patientenblatt werden bei Beginn der Behandlung einige Patientenmerkmale, die Diagnosen und die Behandlung mit dem ausgewählten Arzneimittel sowie die gesamte Begleitmedikation eingetragen. Dies dient dann als Ausgangsbefund, vor dessen Hintergrund die entsprechenden Veränderungen nach Einnahme eines Medikaments bewertet werden.
- Auf einem Therapiebogen werden die während der Behandlung auftretenden Änderungen dokumen-

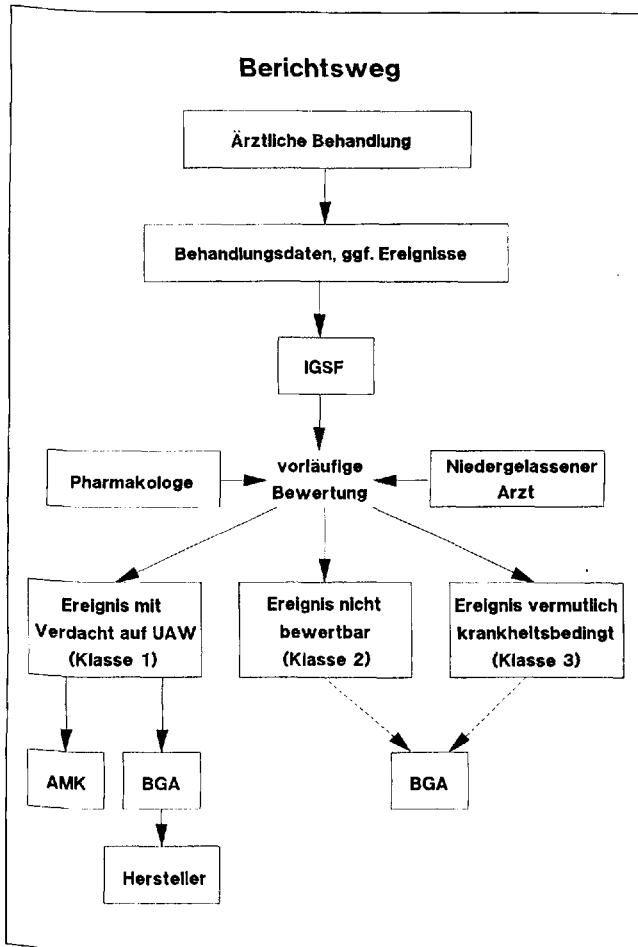


Abb. 1. Berichtsweg

tiert. Dieses Formblatt wird bei einer Langzeittherapie einmal pro Quartal ausgefüllt. Bei einer Kurzzeittherapie wird der Therapiebogen nur einmal zur Anzeige des Behandlungsendes verwendet.

- Die während und nach einer Arzneimittelbehandlung auftretenden Ereignisse werden auf einem Ereignisblatt dokumentiert.

Der Ereignisbegriff ist bewusst weit gefasst. Ereignisse sind alle Vorkommnisse, die im Rahmen der Arzneimitteltherapie auffallen wie Verschlechterungen eines bestehenden Krankheitsbildes, Krankenhauseinweisungen, Unfälle oder neue Diagnosen. Dabei soll der Arzt zwischen dem beobachteten Ereignis und der Arzneimitteltherapie zunächst keinen Zusammenhang herstellen. Ziel dieser umfassenden Ereignisdokumentation ist es, unbekannte, unerwartete und aus den Wirkeigenschaften nicht ableitbare unerwünschte Wirkungen zu entdecken.

Aufgrund des weit ausgelegten Ereignisbegriffes werden viele Ereignisse gemeldet, bei denen ein Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie unwahrscheinlich ist oder deren Bedeutung heute noch nicht abgeschätzt werden kann. Es wird jedoch versucht, diejenigen Ereignisse herauszufiltern, bei denen ein Verdacht auf UAW begründet ist. Diese Bewertung geschieht

nicht mit Hilfe eines Algorithmus, da dadurch «zwar die Einheitlichkeit der Beurteilung erhöht wird, nicht aber zwingend auch deren Richtigkeit» [2]. Da bei den derzeit vorhandenen Therapieverlaufs- und Ereigniszahlen noch keine statistisch gesicherten Zusammenhänge zwischen bestimmten Arzneimittelgaben und Ereignissen hergestellt werden können, wird jedes Ereignis einer Einzelfallbeurteilung unterworfen. Bei der Bewertung wird neben den Begleitumständen und dem Verlauf der Reaktion auch der medizinisch-pharmakologische Kenntnisstand einbezogen.

Zuerst findet eine Vorbewertung im IGSF statt. Diese Vorbewertung wird anschliessend mit einem Pharmakologen erörtert, bevor sie auf den regelmässigen Treffen mit den Ärzten besprochen wird. Im Rahmen dieser Diskussion wird gefragt:

- Sind Dosierung und Behandlungsdauer ungewöhnlich?
- In welchem zeitlichen Zusammenhang liegen die Einnahme des Arzneimittels und das Ereignis?
- Welche Reaktion zeigte sich beim Absetzen des Arzneimittels?
- Wurde der Patient reexponiert? Wenn ja, mit welchen Auswirkungen?
- Könnte ein Zusammenhang mit dem Krankheitsbild bestehen?
- Handelt es sich um eine bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung?
- Ist das Ereignis eine Folge einer Arzneimittelinteraktion?

Ergibt sich bei dieser Einzelfallbewertung ein UAW-Verdacht, so wird dieser auf dem BGA-Berichtsbogen an das BGA und an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft weitergeleitet. Das Bundesgesundheitsamt informiert dann den Hersteller. Jeder Verdachtsbericht enthält eine kurze Begründung, warum das Ereignis als UAW-Verdacht eingestuft wurde.

Arzneimittelauswahl

Für die Anfangsphase des Forschungsvorhabens wurden Arzneimittel aus drei verschiedenen Wirkstoffgruppen ausgewählt:

- die ACE-Hemmstoffe Captopril und Enalapril,
- die H₂-Antihistaminika Cimetidin, Ranitidin und Famotidin sowie
- die Gyrasehemmerstoffe Norfloxacin, Ofloxacin, Enoxacin und Ciprofloxacin.

Diese Substanzen wurden aus folgenden Gründen in die Arzneimittelliste aufgenommen:

- Die Arzneimittel mussten so ausgewählt werden, dass einerseits eine gewisse Zahl von Therapieverläufen erwartet werden konnte, andererseits die Arbeitsbelastung durch die Dokumentation der Therapieverläufe für den teilnehmenden Arzt vertretbar blieb.
- Innerhalb der einzelnen Gruppen sollte ein Risikovergleich zwischen älteren und neueren Substanzen möglich sein.

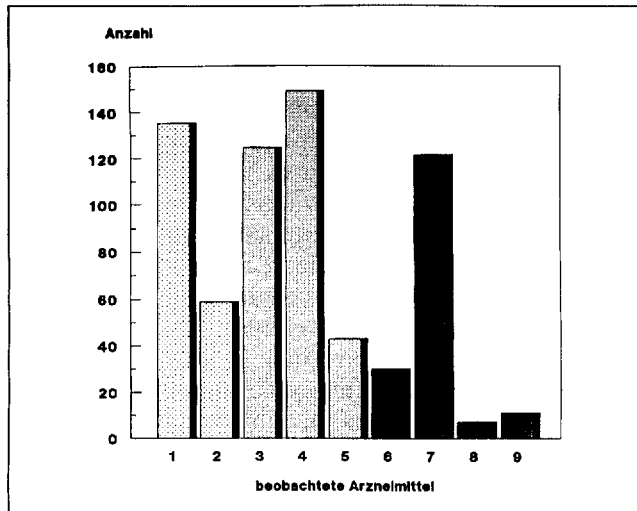


Abb. 2. Aufstellung der vom 1.10.1986 bis 14.11.1988 berichteten Therapieverläufe

- | | | |
|-------------|---------------|-----------------|
| 1 Captopril | 4 Ranitidin | 7 Ofloxacin |
| 2 Enalapril | 5 Famotidin | 8 Ciprofloxacin |
| 3 Cimetidin | 6 Norfloxacin | 9 Enoxacin |

- In der Arzneimittelliste sollten erst relativ kurz zugelassene Wirkstoffe vertreten sein.

Stand der Erhebungen

Seit Herbst 1986 wurden insgesamt 682 Therapieverläufe dokumentiert. Von den 682 Therapieverläufen entfallen, wie in Abbildung 2 dargestellt, 135 auf Captopril, 59 auf Enalapril, 125 auf Cimetidin, 149 auf Ranitidin, 43 auf Famotidin, 30 auf Norfloxacin, 122 auf Ofloxacin, 9 auf Ciprofloxacin und 6 auf Enoxacin. Die bis zum 28.11.1988 berichteten 335 Ereignisse wurden in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltet diejenigen Ereignisse, die als UAW-Verdacht eingestuft werden konnten. Die in Gruppe 2 eingeordneten Ereignisse können vorläufig nicht bewertet werden. Ereignisse der Gruppe 3 sind vermutlich auf das Krankheitsbild zurückzuführen.

Dabei ergibt sich folgende Verteilung in die drei Ereignisgruppen:

- 94 Ereignisse, bei denen ein UAW-Verdacht besteht (Ereignisklasse 1).
- 103 Ereignisse, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden können (Ereignisklasse 2).
- 126 Ereignisse, die vermutlich krankheitsbedingt sind (Ereignisklasse 3).

Vergleich der bisherigen Ergebnisse mit anderen Studien

Bereits im jetzigen Stadium des Modellversuchs ist zu prüfen, ob das Erhebungsverfahren relevante Ergebnisse liefert. Wichtig ist auch die Frage, ob die Ärzte alle Patienten, die die zu beobachtenden Arzneimittel erhalten, dem IGSF melden und ob die Dokumentation vollständig ist. Um dies beurteilen zu können,

sollen die bisher berichteten Ereignisse mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden. Die Ereignisse der Gruppe 1 mit UAW-Verdacht werden deshalb mit den in der Literatur festgestellten Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen verglichen. Der Vergleich wird arzneistoffgruppenbezogen durchgeführt. Ein auf einzelne Substanzen bezogener Vergleich wäre zwar wünschenswert, ist aber aufgrund der geringen Fallzahlen noch nicht möglich. Unterschiede zwischen den verschiedenen Arzneistoffen bezüglich bestimmter UAW können deshalb nicht herausgearbeitet werden, sind aber vorhanden, wie am Beispiel von Captopril und Enalapril zu sehen ist [3].

Bei einem solchen Vergleich ist problematisch, dass die in verschiedenen Studien ermittelten Häufigkeiten von UAW nicht exakt angegeben, sondern lediglich zu einer Bandbreite zusammengefasst werden können, innerhalb der sich vermutlich der wirkliche Wert befindet. Bedacht werden muss weiterhin, dass die jeweils beobachteten Patientenkollektive in Zusammensetzung und Grösse unterschiedlich sein können. Ein exakter Vergleich wird ausserdem durch die unterschiedlichen Einteilungen der unerwünschten Reaktionen erschwert.

Die Abbildungen 3 bis 5 zeigen die in unserem Forschungsprojekt ermittelten Ereignisprofile. Die absolute Zahl der bisher berichteten Ereignisse wird nach Symptomgruppen geordnet als Balken dargestellt. Die dunklen Anteile des Balkens repräsentieren die als UAW-Verdacht eingestuften Ereignisse, die hellen Anteile die vorläufig nicht bewertbaren sowie die vermutlich krankheitsbedingten Ereignisse. In den Tabellen 1 bis 3 sind die prozentualen Häufigkeiten der als UAW-Verdacht eingestuften Ereignisse und die Häufigkeitsangaben aus anderen Studien aufgelistet.

ACE-Hemmstoffe

Die in früheren Studien festgestellten Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen bei der Behandlung mit ACE-Hemmstoffen können aufgrund relativ hoher Dosierungen nur bedingt mit den im Forschungsprojekt ermittelten Häufigkeiten verglichen werden.

Jenkins et al. führten 1985 eine Post-marketing-Studie mit Captopril bei 6737 Patienten durch, wobei sie eine Dosierung von 150 mg pro Tag oder weniger als niedrig definierten [4]. Bei unserem Forschungsvorhaben liegt die beobachtete Dosierung im allgemeinen bei 12,5mg bis 50mg pro Tag. Es muss jedoch beachtet werden, dass der ACE-Hemmstoff nur selten in antihypertensiver Monotherapie eingesetzt wurde.

Die von Jenkins et al. berichteten Störungen des Geschmackssinns mit einer Häufigkeit von 2,2 bis 5,4 Prozent sind im Rahmen unseres Forschungsprojektes bisher nicht berichtet worden. Vergleichbare Grössenordnungen ergeben sich aber hinsichtlich der unerwünschten Hautreaktionen, die von Jenkins et al. bei 4 bis 6,9 Prozent der Patienten beobachtet wurden und in unserem Forschungsprojekt mit einer Häufigkeit von 3,6 Prozent auftraten.

Eine zu starke Blutdruckerniedrigung wird von Jenkins et al. mit 5 Prozent angegeben. Alle unerwünschten, in die Gruppe der kardiovaskulären Regulationsstörungen eingeordneten UAW-Verdachtsberichte, die hauptsächlich orthostatische Beschwerden beinhalten, belaufen sich in unserem Forschungsprojekt auf 3,1 Prozent. In einer neuseeländischen Post-marketing-Studie mit 4124 Patienten wurden gastrointestinale Beschwerden mit einer Häufigkeit von 0,7 Prozent festgestellt [5] im Vergleich zu 1,5 Prozent in unserem Vorhaben.

Im Bereich des Respirationstraktes finden sich grosse Unterschiede zwischen den Literaturwerten und den durch unser Forschungsvorhaben ermittelten Werten.

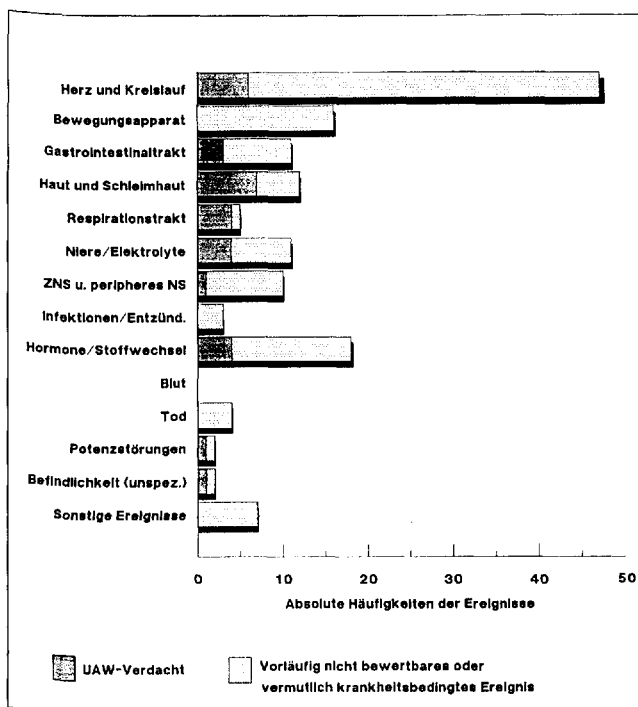


Abb. 3. Ereignisprofil ACE-Hemmstoffe
Gesamtzahl der Behandlungen: 193

Tab. 1. Prozentuale Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen im Vergleich: ACE-Hemmstoffe

	IGSF	Literatur
Herz und Kreislauf	3,1	5
Bewegungsapparat	-	-
Gastrointestinaltrakt	1,5	0,7
Haut und Schleimhaut	3,6	4-6,9
Respirationstrakt	2,1	0,2-7,7 (9,7)
Niere/Elektrolyte	2,1	-
ZNS und peripheres NS	0,5	-
Infektionen/Entzündungen	-	-
Hormone/Stoffwechsel	2,1	-
Blut	-	-
Tod	-	-
Potenzstörungen	0,5	-
Befindlichkeit (unspez.)	0,5	-
Sonstige Ereignisse	-	-

Während Edwards et al. nur in 7 von 4124 Fällen Atemwegsbeschwerden feststellten [5], berichtet Vidt über eine Untersuchung zu Enalapril mit 546 Hypertonikern, bei denen bei 7,7 Prozent der ACE-Hemmstoffbehandlungen Atemwegsbeschwerden auftraten [6]. Wurde Captopril mit Hydrochlorothiazid kombiniert, so erhöhte sich die Rate auf 9,7 Prozent. In unserem Forschungsvorhaben wurden Störungen des Respirationstraktes mit einer Häufigkeit von 2,1 Prozent berichtet, wobei es sich um verschiedene Fälle mit verstärktem Husten oder Verschlimmerungen bei bereits bestehendem Asthma bronchiale handelt (Abbildung 3, Tabelle 1).

H₂-Antagonisten

Hier werden die von Weber publizierten Werte zu Cimetidin [7] zu einem Vergleich mit den in unserem Projekt ermittelten Häufigkeiten herangezogen. Zentralnervöse Veränderungen werden mit einer Häufigkeit von ein Prozent, gastrointestinale Störungen (Obstipation, Diarrhöe) mit 2,7 Prozent und Exantheme mit 0,55 Prozent angegeben. In unserem Forschungsvorhaben wurden im Vergleich dazu ZNS-Störungen bisher bei 1,3 Prozent, gastrointestinale Beschwerden bei 1,9 Prozent und Hautreaktionen bei 1 Prozent der Behandlungen festgestellt (Abbildung 4, Tabelle 2).

Gyrasehemmstoffe

Bei den Gyrasehemmstoffen können starke Unterschiede zwischen den im Rahmen unseres Forschungsvorhabens und in anderen Untersuchungen berichte-

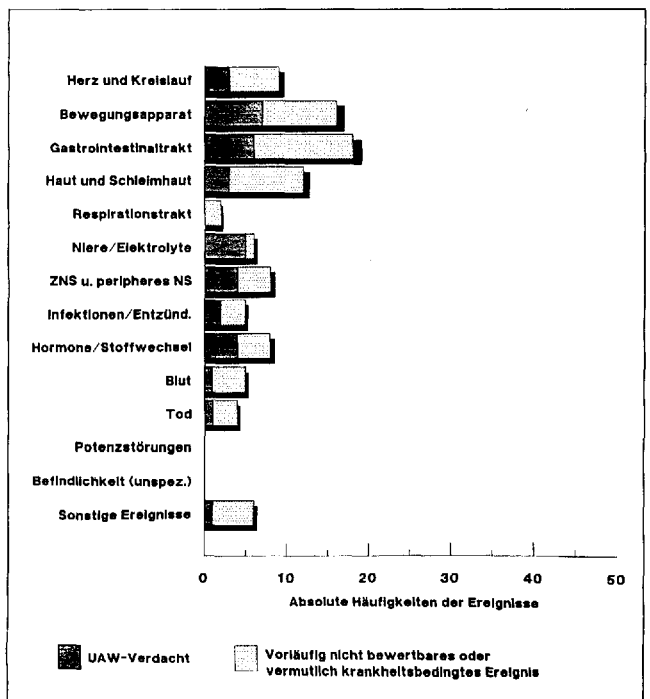


Abb. 4. Ereignisprofil H₂-Antihistaminika
Gesamtzahl der Behandlungen: 316

Tab. 2. Prozentuale Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen im Vergleich: H₂-Antihistaminika

	IGSF	Literatur
Herz und Kreislauf	1	-
Bewegungsapparat	2,2	-
Gastrointestinaltrakt	1,9	2,7
Haut und Schleimhaut	1	0,55
Respirationstrakt	-	-
Niere/Elektrolyte	1,6	-
ZNS und peripheres NS	1,3	1
Infektionen/Entzündungen	0,6	-
Hormone/Stoffwechsel	1,3	-
Blut	0,3	-
Tod	0,3	-
Sonstige Ereignisse	0,3	-

Tab. 3. Prozentuale Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen im Vergleich: Gyrase-Hemmstoffe

	IGSF	Literatur
Herz und Kreislauf	0,6	-
Bewegungsapparat	1,2	-
Gastrointestinaltrakt	1,2	2,1-8,1
Haut und Schleimhaut	3,6	0,4-1,9
Respirationstrakt	-	-
Niere/Elektrolyte	-	-
ZNS und peripheres NS	3,6	0,7-4,4
Infektionen/Entzündungen	-	-
Hormone/Stoffwechsel	-	-
Blut	-	-
Tod	-	-
Sonstige Ereignisse	-	-

ten Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen verzeichnet werden. Dies soll wiederum an den drei Symptomenkomplexen Haut- und Schleimhautreaktionen, ZNS-Störungen und gastrointestinale Störungen herausgearbeitet werden. Bei 2003 Patienten, die mit Ofloxacin behandelt wurden, ermittelten Koverech et al. Beschwerden im gastrointestinalen Bereich in einer Höhe von 4,8 Prozent [8]. Ball wertete klinische Studien zu Ciprofloxacin bei 6500 Patienten aus [9]. Dabei fand er gastrointestinale Beschwerden mit einer Häufigkeit von 2,1 bis 8,1 Prozent der Behandlungen. In unserem Forschungsprojekt wurden Magen- und Darmstörungen bisher mit einer Häufigkeit von 1,2 Prozent ermittelt.

Während Koverech et al. neurologische Symptome mit einer Häufigkeit von 0,7 Prozent angeben, fand Ball Werte zwischen 1,1 und 7,7 Prozent. In unserem For-

schungsprojekt wurde ein Wert von 3,6 Prozent ermittelt. Hautreaktionen werden bei den Gyrasehemmern in unserem Forschungsvorhaben in einer Höhe von 3,6 Prozent gemeldet, während im Vergleich dazu die in der Literatur bekannten Werte zwischen 0,4 und 1,9 Prozent liegen (Abbildung 5, Tabelle 3).

Der Literaturvergleich zeigt Übereinstimmungen hinsichtlich der UAW-Häufigkeiten bei den ACE-Hemmstoffen und bei den H₂-Antagonisten. Die ermittelten Häufigkeiten sind allerdings in der jetzigen Phase des Forschungsvorhabens noch relativ unsicher, da aufgrund der geringen Anzahl der Therapieverläufe die Meldung einzelner Ereignisse die prozentualen Häufigkeiten von UAW stark verändern kann.

Ausblick

Seit Beginn des Forschungsvorhabens im Herbst 1986 haben sich einige Probleme herauskristallisiert. So wird der Ereignisbegriff recht unterschiedlich umgesetzt. Die Zahlen der berichteten Ereignisse differieren von Arzt zu Arzt zum Teil erheblich. Deswegen wird von der Projektleitung immer wieder auf die Bedeutung des Begriffes «Ereignis» hingewiesen. Dies geschieht unter anderem auf regelmässigen Zusammenkünften der beteiligten niedergelassenen Ärzte mit Mitarbeitern des Instituts für Gesundheits-System-Forschung, an denen auch ein Pharmakologe der Universität Kiel teilnimmt. Hier besteht die Möglichkeit zur Diskussion über die beobachteten Ereignisse und zum Austausch von Arzneimittelinformationen.

Da die für das Forschungsvorhaben benötigten hohen Fallzahlen nur durch eine Mitarbeit möglichst vieler Arztpraxen erreicht werden können, das gegenwärtig benutzte Formblattverfahren aber eine hohe Motivation voraussetzt, strebt das Institut für Gesundheits-System-Forschung langfristig an, Ärzte zur Mitarbeit zu gewinnen, die EDV in ihrer Arztpraxis einsetzen. Durch eine Datenerfassung mittels EDV verringert sich der Arbeitsaufwand der am Forschungsvorhaben beteiligten Ärzte erheblich. Dies ist besonders bei Langzeitbehandlungen wichtig, an denen das BGA ausdrücklich interessiert ist. Führt ein Arzt viele Langzeitbehandlungen durch, so vergrößert sich das vom

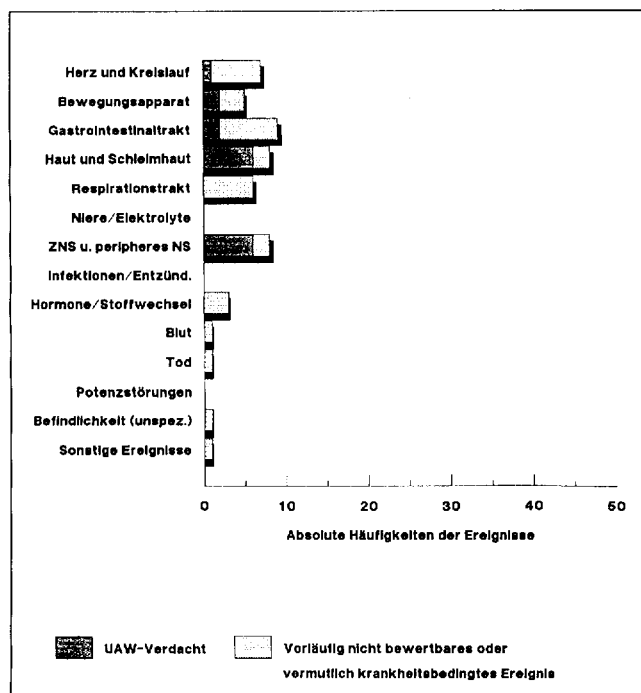


Abb. 5. Ereignisprofil Gyrasehemmstoffe
Gesamtzahl der Behandlungen: 167

Arzt beobachtete Patientenkollektiv, was im bisherigen Verfahren eine nicht vertretbare Zunahme der Arbeitsbelastung bedeutet. Dies hängt damit zusammen, dass der Arzt bei einer Langzeittherapie pro Quartal jeweils einen neuen Therapiebogen ausfüllen muss. Zudem treten in jedem Quartal neue Fälle auf, die in die Dokumentation aufgenommen werden müssen.

Ausserdem wird die Datenverarbeitung vereinfacht, da eine Überspielung der anonymisierten Daten mit Hilfe einer Diskette direkt auf die Datenbank des Instituts für Gesundheits-System-Forschung möglich ist. Das zeitaufwendige Ausfüllen der Formblätter und der Eingabe der Daten entfällt.

Während die bisherigen Ergebnisse des Forschungsvorhabens andeuten, dass das entwickelte Überwachungssystem qualitativ ausreichend funktioniert, dürften durch die neue Datenerfassungsmethodik die bisher vorhandenen quantitativen Grenzen überwunden werden. Da eine wesentliche Problematik der Risikobeurteilung zugelassener Arzneimittel auf dem Gebiet der Erkennung seltener unerwünschter Arzneimittelwirkungen liegt, muss die Effektivität des neuen Verfahrens zur systematischen Risikoüberwachung ausgewählter Arzneimittel durch niedergelassene Ärzte auch in diesem Bereich nachgewiesen sein, bevor eine abschliessende Beurteilung möglich ist.

Zusammenfassung

Seit 1986 wird vom Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel ein System zur intensivierten Risikobeobachtung neuer Arzneimittel durch niedergelassene Ärzte aufgebaut. Aufgabe des Vorhabens ist die Entwicklung einer praktikablen Methodik, mit der die Anwendungen erst seit kurzem auf dem Markt befindlicher Arzneimittel systematisch dokumentiert und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) erfasst werden. Hauptziele des Verfahrens sind die Quantifizierung von UAW und die Entdeckung bisher unbekannter UAW. Die im Projekt kooperierenden Ärzte berichten auf Formblättern über die beobachteten Behandlungsverläufe und auffällige Ereignisse, die anschliessend auf den Verdacht einer UAW geprüft werden. Das Dokumentations- und Bewertungsverfahren sowie der Stand der Erhebungen werden dargestellt. Zur Abschätzung der Validität des vorliegenden Datenmaterials werden die erfassten Ereignisse mit Verdacht auf UAW mit den Ergebnissen anderer Post-marketing-Studien verglichen.

Résumé

Collecte et analyse des effets indésirables des médicaments: un projet pilote

Depuis 1986, l'«Institut für Gesundheits-System-Forschung» de Kiel a mis sur pied un système de surveillance des effets indésirables des médicaments par les médecins praticiens. L'objet de l'étude était le développement d'une méthodologie applicable, permettant d'identifier rapidement les effets secondaires des médicaments mis sur le marché. Il s'agit en particulier de quantifier la survenue d'effets secondaires connus ou d'identifier les effets secondaires inconnus.

Les médecins participant au projet relèvent sur une formule des observations concernant le traitement et les éventuelles observations concernant les événements qui peuvent mettre sur la piste d'un effet secondaire médicamenteux. La procédure de vérification et d'analyse de ces effets, ainsi que l'état du relevé sont présentés. La validité des données rassemblées est examinée en comparant les observations faites dans le cadre de ce projet avec les résultats d'autres études de surveillance du marché des médicaments.

Summary

Surveillance of Indesirable Effects of Medical Drugs: a Pilot Project

Since 1986 the Institute for Health Systems Research Kiel has been constructing a system of intensive post marketing surveillance of new drugs by general practitioners. The purpose of the project is to develop a methodology for documenting the applications of new drugs and recording adverse drug reactions (ADR). The primary goal is to quantify adverse drug reactions and to discover previously unknown ADR. Participating physicians record their treatment of the patient and atypical events, which are then analysed for suspected ADR. This paper describes the documentation and evaluation methods and the current stage of research. The validity of the data collected on suspected ADR is evaluated by comparing the results obtained to those of other post marketing studies.

Literaturverzeichnis

- [1] Czechanowski B, Karapanagiotou-Schenkel I, Henke-Eberhardt M, Schäfer DO, Weber E. Intensivierte Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Dtsch Aerztebl 1986; 83: 1439-1444.
- [2] Hasford J. Methoden zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In: Dölle W, Müller-Oerlinghausen B, Schwabe U, eds. Grundlagen der Arzneimitteltherapie. Mannheim Wien Zürich: Bibliographisches Institut, 1986; 281-291.
- [3] Williams GH. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. N Engl J Med 1988; 319: 1517-1525.
- [4] Jenkins AC, Dreslinski GR, Tadros SS et al. Captopril in hypertension: seven years later. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7: 96.
- [5] Edwards IR, Coulter DM, Beasley DMG, Macintosh D. Captopril: 4 years of post marketing surveillance of all patients in New Zealand. Br J Clin Pharmacol 1987; 23: 529-536.
- [6] Vidt DG. A controlled multiclinic study to compare the antihypertensive effects of MK-421, hydrochlorothiazide and MK-421 combined with hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension. J Hypertens 1984; 2 (suppl 2): 81.
- [7] Weber E, ed. Taschenbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. 2. Aufl. Stuttgart: G. Fischer, 1988.
- [8] Koverech A, Picari M, Granata F, Fostini R, Toniolo D, Recchia G. Safety profile of ofloxacin: The Italian Data Base. Infection 1986; 44 (suppl 4): 335-337.
- [9] Ball P. Ciprofloxacin: an overview of adverse experiences. J Antimicrob Chemother 1986; 18 (suppl D): 187-193.

Überarbeiteter Vortrag auf der 24. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention am 16.9.1988 Hannover.

Korrespondenzadresse:

Apotheker Michael Hannig
Institut für Gesundheits-System-Forschung
Weimarer Strasse 8
D-2300 Kiel-Wik