

Risiken und Nebenwirkungen von Arzneimitteln

Andreas Otte, Tristan Nguyen (Hrsg.)
mit Beiträgen von Maria Siskou, Diana Lieber,
Michael Barsch, Abdo Konur und Oliver Matzke

Risiken und Nebenwirkungen von Arzneimitteln

**Andreas Otte, Tristan Nguyen (Hrsg.)
mit Beiträgen von Maria Siskou, Diana Lieber,
Michael Barsch, Abdo Konur und Oliver Matzke**

Schriften der Wissenschaftlichen Hochschule Lahr

Herausgeber: Prof. Dr. Tristan Nguyen
Prof. Dr. Andreas Otte
Prof. Dr. Martin Reckenfelderbäumer
Prof. Dr. Bernd Remmele
Prof. Dr. Stephan Schöning
Prof. Dr. Günther Seeber

Nr. 16

Lahr, Dezember 2009

ISBN: 978-3-86692-115-3

© Copyright 2009 WHL Wissenschaftliche Hochschule Lahr
Hohbergweg 15-17
77933 Lahr
info@whl-lahr.de
www.whl-lahr.de

Alle Rechte vorbehalten

Risiken und Nebenwirkungen von Arzneimitteln

Andreas Otte, Tristan Nguyen (Hrsg.) / mit Beiträgen
von Maria Siskou, Diana Lieber, Michael Barsch,
Abdo Konur und Oliver Matzke

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung in die Thematik	II
B Literatur	VI
C Vorwort	VII
Maria Siskou: Zur Geschichte der Pharmakovigilanz	S-1
Diana Lieber: Arzneimittelnebenwirkungen: Art, Häufigkeit, Bedeutung, Typisierung, Klassifizierung und Kausalität von Arzneimittelnebenwirkungen	L-1
Michael Barsch: What can we learn from the Contergan disaster? – Was können wir aus der Contergan-Katastrophe lernen?	B-1
Abdo Konur: Was können wir aus der Katastrophe von London (Te Genero) lernen?	K-1
Oliver Matzke: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und der Vioxx-Skandal	M-1

A Einleitung in die Thematik

*„All´ Ding´ sind Gift und nichts ohn´ Gift;
allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.“*

(Paracelsus¹, 1538)

Bei etwa 5% der zur Zeit medikamentös behandelten Patienten treten gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf [1], und die Folgen einer UAW stehen bereits an 5. Stelle der Todesursachenstatistik [2]. Damit folgt die UAW als Todesursache dicht auf die onkologischen und kardiovaskulären Erkrankungen. Andererseits treten bei etwa 95% der zurzeit medikamentös behandelten Patienten keine gravierenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf. Jedoch hat die Erfahrung der letzten Jahrzehnte gezeigt, dass die Behandlung durch Medikamente trotz sorgfältiger und umfangreicher Versuchsreihen immer wieder zu großen Katastrophen geführt hat.



Abb. 1: Darstellung des Theophrast von Hohenheim, genannt Paracelsus, in einem Gemälde von Quentin Massys

¹ Siehe Abb. 1

Das Wort „Katastrophe“ entstammt dem Griechischen und bedeutet sinngemäß *Umkehr* oder *Wendung* und damit eine Umkehrung der gewohnten Verhältnisse. Nach der Definition der UN-DHA (United Nation Department of Humanitarian Affairs) sind Katastrophen Unterbrechungen der Funktionsfähigkeit einer Gesellschaft, die Verlust an Menschenleben, Sachwerten und Umweltgütern verursachen und die die Fähigkeiten der betroffenen Gesellschaft, aus eigener Kraft damit fertig zu werden, übersteigen.

In den verschiedenen Katastrophenschutzgesetzen der deutschen Bundesländer hat sich bisher eine einheitliche Begriffsdefinition nicht durchsetzen können. Eine Projektarbeitsgruppe der „Ständigen Konferenz für Katastrophenvorsorge und Katastrophenschutz“ hat folgende Definition vorgeschlagen:

„Eine Katastrophe ist ein außergewöhnlich schwerwiegendes und/oder umfangreiches, meist überraschend eintretendes Ereignis, das das Leben und die Gesundheit sehr vieler Menschen und/oder erhebliche Sachwerte und/oder die Lebensgrundlagen einer großen Bevölkerungsgruppe für einen längeren Zeitraum in so erheblichem Maße schädigt oder gefährdet, dass es mit den örtlichen oder regional verfügbaren Kräften und Mitteln alleine nicht zu bewältigen ist.“

Katastrophenereignisse treten zwar relativ selten auf. Jedoch haben sie sehr hohe Schäden zur Folge. In der versicherungswissenschaftlichen Literatur werden diese Eigenschaften durch die Modellierung über Schadenzahl und Schadenhöhe charakterisiert. Demnach haben Katastrophenrisiken eine geringe Schadenzahl (low frequency) und eine hohe Schadenhöhe (high severity), so dass sie auch als low frequency/high severity-Risiken bezeichnet werden. Katastrophenrisiken sind somit solche Ereignisse, die durch folgende Merkmale charakterisiert sind:

- unregelmäßiges Erscheinen,
- unvorhersehbarer Eintritt sowie
- außerordentlich hohe Schadenpotentiale.

In den letzten 50 Jahren hat es drei große Katastrophen unerwünschter Arzneimittelwirkungen gegeben:

- Die Contergan-Tragödie;
- die Katastrophe von London (TeGenero);
- den Vioxx-Skandal.

Allein das Sedativum Contergan® (Wirkstoff Thalidomid) aus den 1960er Jahren hat solch verheerende menschliche und finanzielle Folgen, von denen man sich bis heute noch nicht erholt hat: Am 27. November 1961 nimmt die Firma Grünenthal alle thalidomidhaltigen Präparate weltweit aus dem Handel. Erst am 18. Dezember 1970 endet der Prozess gegen Grünenthal ohne Urteil nach 283 Verhandlungen; das Gericht sieht die Angeklagten als geringfügig schuldig an. Grünenthal einigt sich mit den Vertretern der Opfer nichtsdestoweniger auf die Zahlung von 100 Mio. DM. Nach Einrichtung einer Stiftung für die Opfer der Contergan-Katastrophe zahlt Grünenthal letztlich insgesamt 110 Mio. DM in die Stiftung ein (Umsatz von Grünenthal 1972: ca. 70 Mio. DM), der Bund stockte dies um weitere 320 Mio. DM auf. 1997 sind jedoch die Gelder aufgebraucht, und der Bund übernimmt fortan die Zahlungen. Weltweit gibt es etwa 12.000 Contergan-Opfer, davon 5.000 in Deutschland, von denen heute noch 2.700 leben. Diese erhalten eine durchschnittliche Rente von 545,-- €/Monat.

Die erstmalige Testung des monoklonalen Anti-CD-28-Antikörpers TGN1412 am Menschen am 13. März 2006 zur Behandlung von onkologischen und Autoimmunerkrankungen in London endete in einer Katastrophe mit lebensbedrohlichen Nebenwirkungen für die Probanden, welche durch einen nicht absehbaren Zytokin-Sturm ausgelöst wurden. Risiken der Arzneimitteltestung treten nicht nur bei Hochrisiko-Substanzen, wie dem TGN1412-Antikörper, und bei der kritischen Phase der Erstanwendung einer Testsubstanz am Menschen auf, sondern können auch mitunter erst in späteren Phasen der klinischen Prüfung, insbesondere in der für die Zulassung benötigten Phase 3 Studien, oder gar nach Marktzulassung erkannt werden. Ein besonders verheerendes Beispiel hierfür stellt der Cyclooxygenase-2-Inhibitor Rofecoxib (Vioxx®) zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen und akutem Schmerz dar. Vioxx® musste fünf Jahre nach Zulassung vom Markt genommen werden, da in einer Langzeitstudie (APPROVe) gezeigt werden konnte, dass sich das Risiko für Herzinfarkt, instabile Angina pectoris und Schlaganfälle nach 18 Monaten nahezu verdoppelt [3].

Risiken der Arzneimitteltestung am Menschen hat es auch schon vor den vorgeannten drei großen Katastrophen der letzten 50 Jahre gegeben, und sie werden wahrscheinlich auch in Zukunft nicht 100%-ig vermeidbar sein, insbesondere solange wir fortfahren, die Biologie in immer neuer Weise zu manipulieren. Die Komplexität der derzeitigen Dokumentation über neue Substanzen birgt das unterschwellige Risiko in sich, dass wichtige Beobachtungen und mangelnde Daten oft versteckt bleiben.

Trotzdem ist die Entwicklung neuer, innovativer und anspruchsvoller Arzneimittel im Interesse der Gesundheit unserer Population von wesentlicher Bedeutung und sollte daher auch nicht durch ggf. auftretende Nebenwirkungen beendet werden. Immerhin treten – wie eingangs erwähnt – bei etwa 95% der zur Zeit medikamentös behandelten Patienten keine gravierenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf.

Prof. Dr. Andreas Otte und Prof. Dr. Tristan Nguyen

Studiengangsleiter des Masterstudiengangs Clinical Research Management

B Literatur

1. Berthold H, Schott G, Müller-Oerlinghausen B (2005) Pharmakovigilanz-Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. AVP-Sonderheft der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Arzneiverordnung in der Praxis, Bd. 32, 1. Auflage 2005.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 279: 1200-1205.
3. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators (2005) Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 352:1092-1102.

C Vorwort

Zum 1. Oktober 2007 startete erstmalig der Masterstudiengang Clinical Research Management an der WHL Wissenschaftlichen Hochschule Lahr. Dieser Studiengang, der in Zusammenarbeit mit der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg entstand und durchgeführt wird, vermittelt fundierte Kenntnisse der klinischen Forschung und der ökonomischen Zusammenhänge sowie Managementtechniken. Der Studiengang ist modular aufgebaut und setzt sich aus einem übergreifenden Grundblock sowie den thematischen Blöcken „Clinical Research“ und „Management“ zusammen. Mittlerweile befindet sich der Studiengang im 3. Jahrgang.

Im Rahmen dieses Masterstudiengangs haben Studierende des 2. Jahrgangs im Jahr 2009 innerhalb des thematischen Blocks „Clinical Research“ Seminararbeiten zu Themen aus dem Modul CRC04 *Angewandte Klinische Forschung II* verfasst. Fünf dieser Arbeiten ließen sich inhaltlich unter dem Generalthema „Risiken und Nebenwirkungen von Arzneimitteln“ zusammenfassen und sollen in folgender Schrift dem interessierten Leser zur Verfügung gestellt werden.

Die Themen lauten im Einzelnen:

Maria Siskou:

Zur Geschichte der Pharmakovigilanz Seite S-1

Diana Lieber:

Arzneimittelnebenwirkungen: Art, Häufigkeit, Bedeutung, Typisierung, Klassifizierung und Kausalität von Arzneimittelnebenwirkungen Seite L-1

Michael Barsch:

What can we learn from the Contergan disaster? – Was können wir aus der Contergan-Katastrophe lernen? Seite B-1

Abdo Konur:

Was können wir aus der Katastrophe von London (TeGenero) lernen? Seite K-1

Oliver Matzke:

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und der Vioxx-Skandal Seite M-1

Die vorliegenden Seminararbeiten belegen einmal mehr das hohe Niveau der Studierenden im Masterstudiengang Clinical Research Management.

Abschließend möchten wir noch unseren besonderen Dank an Frau Christa Rothmann-Pritzkat vom WHL Lehrstuhlsekretariat richten, die uns bei der Formattierung dieser Schrift unterstützt hat.

Prof. Dr. Andreas Otte und Prof. Dr. Tristan Nguyen

Studiengangsleiter des Masterstudiengangs Clinical Research Management

Zur Geschichte der Pharmakovigilanz

von Maria Siskou

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Einleitung.....	2
2 Themen-Analyse.....	4
3 Ursprünge der Arzneimittelnutzung.....	5
3.1 Risikominimierung in der altsteinzeitlichen Phytotherapie	5
3.2 Risikominimierung durch Nutzung der Zoopharmakognosie von Tieren	6
3.3 Risikominimierung durch Arzneimitteltradition.....	7
4 Dokumentation und Verbreitung des Arzneimittelwissens	8
4.1 Frühe Hochkulturen	8
4.2 Antike (ca. 1000 v. Chr. - 500 n. Chr.)	9
4.3 Mittelalter (ca. 500 - 1500 n. Chr.)	10
4.4 Frühe Neuzeit (ca. 1500 - 1800 n. Chr.)	11
4.5 Moderne (ab 1800 n. Chr.).....	12
5 Grundzüge des heutigen Pharmakovigilanzsystems in Deutschland	15
6 Ausblick.....	16
Literatur	17

1 Einleitung

Bereits vor 2000 Jahren formulierte der römische Hofarzt Scribonius Largus den medizinischen Grundsatz „Primum non nocere“ - „In erster Linie: keinen Schaden zufügen“. Diese Forderung bildet ein Kernstück der hippokratischen Tradition und ist als Leitlinie medizinischer Ethik bis heute gültig.

Dem Patienten keinen Schaden zuzufügen, klingt wie eine Selbstverständlichkeit, wurde aber, obwohl zu allen Zeiten angestrebt, in der Praxis nie vollständig erreicht. Gerade in der Arzneimitteltherapie ist das Auftreten unerwünschter und in einigen Fällen schädlicher Wirkungen nach OCHSENFABRT [10] sogar eher die Regel, als die Ausnahme und so schreibt bereits Gustav KUSCHINSKY, ein deutscher Pharmakologe des 20. Jahrhunderts: „Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht oftmals der Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat“.

Angesichts der in den letzten Jahrzehnten enorm anwachsenden Zahl von Arzneimitteln, die in immer höherer Frequenz in Umlauf gebracht und oft zeitgleich global vermarktet werden, ist die hippokratische Forderung selbst bei größter Sorgfalt kaum noch zu erfüllen. Die für die Zulassung von Arzneimitteln notwendigen klinischen Studien sind zeitlich begrenzt und schließen eine relativ zur späteren Anwendung geringe Anzahl von Probanden ein, die noch dazu hochgradig selektiert sind. Zudem bietet die Arzneimittel-Anwendung in der Praxis eine weitaus größere Zahl von Fehlerquellen, als die artifizielle Situation in klinischen Studien. Daher ist es fast schon als statistische Gesetzmäßigkeit anzusehen, dass viele unerwartete Arzneimittelwirkungen erst nach der Zulassung festgestellt werden, wenn Vermarktung und breite Anwendung schon in vollem Gange sind.

Gegenwärtig geht man davon aus, dass bei etwa 5 % der medikamentös behandelten Patienten gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten [1]. Bei etwa 3-6 % aller Patienten, die stationär aufgenommen werden, ist eine UAW unmittelbare Ursache für die Aufnahme. Über 2 % der hierbei aufgenommenen Patienten versterben als direkte Auswirkung der UAW. In einer vielbeachteten Metastudie wurde geschätzt, dass allein 1994 in den USA 106.000 Patienten an den Folgen einer UAW starben und dieser Mortalitätsfaktor an die 4. bis 6. Stelle der Todesursachenstatistik gestellt werden muss [2]. Epidemiologische Studien für Deutschland kommen zu ähnlich erschreckenden Ergebnissen [3; 4]. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass sich die Definition der UAW auf den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Arzneimitteln beschränkt. Darüber hinaus gibt es noch eine Vielzahl von unerwünschten Reaktionen, die auf Fehler bei der Auswahl, Verord-

nung, Distribution und Anwendung durch Ärzte, Apotheker, aber auch durch die Patienten selbst zurückzuführen sind [5; 6].

Mit diesem sowohl ethisch als auch wirtschaftlich höchst bedeutsamen Problemfeld beschäftigt sich die Pharmakovigilanz, deren Hauptziel die weitestmögliche Verbesserung der Arzneimittelsicherheit ist. Gemäß der Definition der WHO umschließt der Begriff „Pharmakovigilanz“ alle Aktivitäten, die sich auf Erfassung, Bewertung, Verstehen und Vorbeugung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und sämtlichen anderen arzneimittelbezogenen Problemen beziehen. Die Pharmakovigilanz umfasst sowohl produktspezifische, unmittelbar mit dem Arzneimittel verknüpfte Risiken, als auch zahlreiche andere Probleme innerhalb der Versorgungskette von der Verschreibung über die Anwendung bis hin zu möglichen Spätfolgen der Arzneimitteleinnahme.

2 Themen-Analyse

Bei dem Ausdruck „Pharmakovigilanz“ handelt es sich um eine neuzeitliche Wortkombination aus dem griechischen Wort *pharmakon* (Gift, Droge, Arznei) und dem lateinischen Wort *vigilantia* (Wachheit, Schlauheit). Der Begriff ist erst seit wenigen Jahrzehnten gebräuchlich und wurde historisch nicht verwendet. Gleiches gilt für die Definition der Pharmakovigilanz, die ganz und gar auf die heutigen Verhältnisse, insbesondere auf die Vielzahl von Fertigarzneimitteln, zugeschnitten ist. Die Pharmakovigilanz in moderner Ausprägung wird somit zwangsläufig erst seit wenigen Jahrzehnten praktiziert. Zur historischen Betrachtung muss der Pharmakovigilanz-Begriff auf die eigentliche Wortbedeutung „Wachsamkeit gegenüber Arzneien“ reduziert werden. In diesem Wortsinne wiederum ist die Pharmakovigilanz so alt, wie die Arzneimittelverwendung selbst, denn ohne bedachte Auswahl und vorsichtigen Einsatz, ohne Beobachtung von möglichen negativen Wirkungen und Berücksichtigung von Risiken, hätte sich kein nachhaltiger Nutzen eingestellt und eine Weiterentwicklung wäre undenkbar gewesen. Die Geschichte der Pharmakovigilanz ist somit von Anbeginn untrennbar mit der Geschichte der Arzneimittelnutzung verbunden.

3 Ursprünge der Arzneimittelnutzung

3.1 Risikominimierung in der altsteinzeitlichen Phytotherapie

Es ist bis heute unklar, was den Menschen ursprünglich dazu veranlasste, Naturstoffe als Arzneimittel einzusetzen, nach welchen Kriterien diese ausgewählt wurden und auf welche Weise Kenntnisse über günstige und ungünstige pharmakologische Wirkungen von Naturstoffen erworben werden konnten. Dass dies allein durch Versuch und Irrtum vonstatten ging, gilt heute als unwahrscheinlich. Dagegen spricht zum einen die unüberschaubare Fülle der existierenden, teils toxischen Naturstoffe, wie Tier- und Pflanzenteile, Pilze und Mineralien, deren unselektive Anwendung hochgradig riskant wäre. Zum anderen die damals recht geringe Populationsgröße und die traditionell niedrige Reproduktionsrate des Menschen, aufgrund derer schon wenige Fehlversuche ausgereicht hätten, um eine lokale Bestandsbedrohung herbeizuführen.

Eine bedeutende Möglichkeit zur Verringerung des Risikos unerwünschter pharmakologischer Wirkungen war der weitgehende Verzicht auf Experimente und die Beschränkung auf bereits bekannte Naturstoffe. So gilt es heute als gesichert, dass in der Phytotherapie der Altsteinzeit fast ausschließlich solche Pflanzen eingesetzt wurden, die auch schon anderweitig als Nutzpflanzen (Nahrungs- und Nutzpflanzen) in Gebrauch waren [11]. Beim Verzehr bestimmter Wurzeln, Wildgemüse, Samen und Früchte wurde sicher schon früh bemerkt, dass ein Teil dieser Nahrungsmittel zugleich harntreibend, schleimlösend, abführend oder appetitanregend wirkt. Wenn der frühe Mensch des Pleistozäns Nutzpflanzen sammelte, wurden allem Anschein nach nicht nur Holz oder essbare Teile dieser Pflanzen mitgenommen, sondern auch andere Pflanzenteile, die dann bevorzugt als Arzneidrogen angewandt wurden. Auf diese Weise konnten auch pharmakologische Wirkungen ungenießbarer Pflanzenorgane, wie bspw. von Baumrinden oder Blüten verhältnismäßig risikoarm entdeckt werden [12].

Die ältesten, allerdings noch unsicheren Hinweise zu einer Nutzung von Nutzpflanzen stammen bereits von *Homo erectus*, aus der Zeit vor etwa 350.000-370.000 Jahren [13]. Eindeutige Indizien ergeben sich erstmals für Neandertaler, anhand von Grabstätten an der Fundstelle *Shanidar IV*, im heutigen Irak, die auf 58.000 Jahre v. Chr. datiert werden. Die an den Fundstellen nachgewiesenen Nahrungs- und Nutzpflanzen waren zu 100 % zugleich Arzneipflanzen [14]. Jüngere Funde belegen, dass diese Präferenz lange Zeit beibehalten wurde und sich erst gegen Ende der Altsteinzeit eine Differenzierung der Pflanzennutzung entwickelte.

An der ergiebigen chilenischen Fundstätte *Monte Verde II*, die auf 10.500 Jahre v. Chr. datiert wird, wurden, gemessen an der heute dort verbreiteten Araukaner-Medizin der Ureinwohner, insgesamt 42 Heilpflanzenarten nachgewiesen. Von diesen waren 31 (74 %) zugleich Nahrungs- oder Nutzholzpflanzen, die multifunktional verwendet wurden [15]. Auch in der heutigen indianischen, aber auch in der mitteleuropäischen Volksmedizin liegt der Anteil mit 50-65 % auffallend hoch, was zweifelsfrei ein Relikt aus der Altsteinzeit ist.

3.2 Risikominimierung durch Nutzung der Zoopharmakognosie von Tieren

Bei zahlreichen Naturvölkern, wie den Navajo-Indianern im Südwesten der USA, den Nachfahren der Inka im heutigen Peru oder dem WaTongwe-Volk im zentralafrikanischen Tansania berichten alte Sagen von Arzneimitteln, die ihnen von weisen Tieren geschenkt wurden. Lange Zeit wurde angenommen, dass es sich hierbei lediglich um mythologische Gleichnisse handelt, inzwischen ist jedoch unbestritten, dass diese Sagen einen realen Hintergrund haben.

Seit etwa 20 Jahren häufen sich die Hinweise, dass eine Nutzung von natürlichen Heilmitteln im Tierreich, die sog. Zoopharmakognosie, insbesondere bei Säugern und Vögeln weit verbreitet ist und der Mensch vermutlich einen bedeutenden Anteil seiner pharmazeutischen Kenntnisse bei Tieren abgeschaut hat [7]. So beziehen beispielsweise die Navajo-Indianer Nordamerikas ihr Wissen über die Heilwirkung der Mutterwurz (*Ligusticum spec.*) gegen Hautinfektionen und Parasiten auf Beobachtungen des Grizzlybären (*Ursus arctos horribilis*), der gelegentlich die Blätter dieser Pflanze kaut, den Pflanzenbrei in die Pfoten spuckt und diesen dann aufwändig in seinem Fell verreibt [8]. Die Inka führten ihr Wissen über die fiebersenkende und schmerzlindernde Wirkung der Rinde des Chinarindenbaums (*Cinchona pubescens*) darauf zurück, dass sie häufig kranke oder geschwächte Pumas beim Nagen an der Rinde dieses Baumes beobachtet hätten. Aus dem Rindenextrakt wurde 1820 das berühmte Malariamittel Chinin extrahiert.

Besonders verblüffend sind die arzneimittelkulturellen Beziehungen in Gebieten mit Menschenaffenvorkommen. So verwenden die Völker der zentralafrikanischen Lilungu-Lokofe Region die gleichen Pflanzenteile der gleichen Arzneipflanzenarten und oftmals noch dazu in ähnlicher Anwendungsweise, wie die im selben Gebiet heimischen Bonobos (*Pan paniscus*) [9]. Gleiches gilt für die Bossou-Region im Westafrikanischen Guinea oder die Mahale-Region Tansanias, wo Schimpansen (*Pan troglodytes*) offenbar die Lehrmeister gewesen sind [16].

Im Südosten Ugandas nutzt die Bevölkerung nicht nur ähnliche Arzneipflanzen wie die dort lebenden Berg-Gorillas (*Gorilla beringei beringei*), sondern setzt auch die gleichen Pflanzenarten ein, um bspw. Ungeziefer fernzuhalten oder eine aufputschende Wirkung zu erfahren [17]. Im Verhältnis zur enormen Artenvielfalt des tropischen Regenwaldes Zentralafrikas nutzen sowohl die Naturvölker als auch die Menschenaffen nur eine sehr geringe Anzahl von Pflanzenarten, so dass zufällige Überschneidungen als unwahrscheinlich angesehen werden können.

Die Beispiele für Selbstmedikationen im Tierreich und menschliche Parallelen ließen sich fast beliebig erweitern. Die Nutzung der Zoopharmakognosie von Tieren liefert einen schlüssigen Anhaltspunkt, wie völlig unbekannt, teils toxische, jedoch pharmakologisch aktive Naturstoffe ohne allzu großes Risiko Eingang in die Arzneimittelnutzung finden konnten.

3.3 Risikominimierung durch Arzneimitteltradition

Es ist davon auszugehen, dass sich die Selbstmedikation der frühen Menschen zunächst, ebenso wie in weiten Teilen des Tierreichs, durch klassische Konditionierung und Vererbung des Verhaltensrepertoires entwickelte. In späterer Phase stellten sich dann Arzneimitteltraditionen ein, bei denen das Arzneimittelwissen, ähnlich wie bei heutigen Menschenaffen, durch Lehren und Lernen an den Nachwuchs weitergegeben wurden.

Ein bedeutender und erstmals anthropospezifischer Entwicklungssprung vollzog sich vor etwa 50.000 Jahren mit dem Beginn des Schamanentums. Durch die Institutionalisierung und die Konzentration der medizinischen Kenntnisse auf die Person des Schamanen, konnte nun erstmals jedem einzelnen Individuum das gesamte Heilwissen der sozialen Gruppe zur Verfügung gestellt werden [11]. Dieses umfasste auch den gesamten Kenntnisstand zu möglichen Fehlmedikationen und Arzneimittelrisiken, was die Gefahr schädigender Arzneimittelwirkungen erheblich verringerte. Eine nachhaltige Verbesserung der Arzneimittelsicherheit konnte sich jedoch erst mit der Erfindung der Schrift und damit der exakten Dokumentation von Arzneistoffen und -wirkungen einstellen.

4 Dokumentation und Verbreitung des Arzneimittelwissens

4.1 Frühe Hochkulturen

Die ersten bekannten Aufzeichnungen zu Arzneimitteln beschränkten sich zunächst auf die Phytotherapie und stammen bereits aus der Bronzezeit um 2600 v. Chr.. Auf sumerischen Tontafeln Mesopotamiens fanden sich in Keilschrift Eintragungen zum arzneilichen Gebrauch von mehreren hundert Pflanzenarten, die teils heute noch aufgrund ihrer pharmakologisch aktiven Inhaltsstoffe Verwendung finden [18]. Darunter z.B. Schlafmohn (*Papaver somniferum*), Süßholzwurzel (*Glycyrrhiza glabra*) und Myrrhe (*Commiphora spec.*).

Vermutlich zur gleichen Zeit entstanden in China die ersten medizinischen Dokumentationen. Das älteste überlieferte Heilkräuterbuch stammt jedoch erst aus der Zeit der Xia-Dynastie um 2000 v. Chr., das Kaiser SHIN NONG zugeschrieben wird. Das Werk umfasst nicht nur Informationen über Indikationen und jeweilige Heilpflanzen-Anwendung, sondern geht bereits auf physiologische Wirkungen ein. So wird für Meerträubel (*Ephedra sinica*) darauf hingewiesen, dass dessen Einnahme zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks führt [19]. Heute ist bekannt, dass diese Wirkung auf das Haupt-Alkaloid von Meerträubel, das Ephedrin zurückzuführen ist.

Auch in Ägypten widmeten sich die ältesten erhaltenen Texte der Arneimittelanwendung. Um 1500 v. Chr. wurde der sog. Ebers-Papyrus verfasst, der auf einer Gesamtlänge von 20 m Krankheitssymptome und -diagnosen beschreibt und etwa 880 medizinische Rezepte für Heilmittel auflistet.

In Babylonien, das um 1700 v. Chr. zum mächtigsten Reich Mesopotamiens aufgestiegen war, wurden bereits einige mineralische Arzneimittel verwendet und man kannte offenbar auch schon die tödlichen Gefahren, die bspw. von arsen-, quecksilber- oder wismuthaltigen Arzneien ausgehen können. Die Sorge um die Patientensicherheit äußert sich im *Codex Hammurabi*, der ältesten vollständig erhaltenen Rechtssammlung, die aus 282, meist äußerst harten Gesetzen besteht. Unter Paragraph 218 findet sich eine Vorschrift, nach der einem Arzt die Hände abgehackt werden sollen, wenn er den Tod eines Patienten verschuldet. Die Gesetzestexte ließ der babylonische König HAMMURABI in eine freistehende Stele meißeln und ließ zur weiten Verbreitung zahlreiche Kopien auf Tontafeln anfertigen.

4.2 Antike (ca. 1000 v. Chr. - 500 n. Chr.)

Wie der Codex Hammurabi veranschaulicht, waren Arzneimittel- und Behandlungsrisiken bereits sehr früh bekannt und auch in der Antike wurden derartige nachteilige Wirkungen immer wieder thematisiert. Einer der einflussreichsten Vertreter der antiken griechischen Medizin HIPPOKRATES VON KOS (ca. 460-375 v. Chr.) ging in seinem aus 60 Einzelschriften bestehenden Werk Corpus Hippocraticum erstmals ausführlich auf die ethischen Verpflichtungen des Arztes ein. Der Text enthält u.a. die ärztlichen Gelöbnisse Kranke vor Schaden und Unrecht zu bewahren und selbst auf Verlangen keine tödlichen Medikamente zu verabreichen.

Ein außerordentlich wichtiger Schritt für die Arzneimittelsicherheit war auch die Einführung der Schriftlichkeit in der Medizin. Hippokrates selbst empfiehlt Ärzten das Studium von schriftlichen Überlieferungen: „Wer sie kennt und benützt, dürfte wohl in der Praxis kaum schwere Fehler begehen.“ Seit hippokratischer Zeit ist die Medizin eine schreibende Wissenschaft, wodurch es möglich wurde, Erkenntnisse dauerhaft festzuhalten, zu sammeln und zu vergleichen. In der griechischen und römischen Antike entstanden umfangreiche arzneimittelkundliche Werke, die insbesondere für die westliche Medizin von großer Bedeutung waren.

Zu den wichtigsten Autoren gehört THEOPHRASTES VON ERESOS (371-287 v. Chr.), der eine Beschreibung von 550 Pflanzenarten verfasste. AULUS CORNELIUS CELSUS (ca. 25 v. Chr. - 50 n. Chr.) erstellte eine umfangreiche Enzyklopädie, die u.a. einen Band über Pharmazie und Toxikologie (Materia medica) enthielt. PLINIUS DER ÄLTERE (ca. 23-79 n. Chr.) ging in seiner enzyklopädischen Naturkunde *Naturalis historia* ausführlich auf Heilmittel ein und beschrieb fast 1000 Arzneipflanzen. PEDANIUS DIOSKURIDES VON ANAZARBA (1. Jh. n. Chr.) verfasste eine aus 5 Büchern bestehende, äußerst umfangreiche Arzneimittellehre (*De materia medica*), die bis zum 19. Jh. in der Alltagspraxis verwendet wurde. Sie umfasst eine Beschreibung von 813 pflanzlichen, 101 tierischen und 102 mineralischen Arzneimitteln sowie 4740 damit verbundene medizinische Anwendungen. Wegweisend für die spätere Pharmazie war die systematische Abhandlung nach qualitativer Verwandtschaft der Arzneimittel und medizinischer Wirksamkeit. Die Methode der Pflanzenbeschreibung hatte Vorbildcharakter für die ab dem Mittelalter verfassten Kräuterbücher. Enthalten waren Name der Pflanze und Synonyme, Herkunft, botanische Beschreibung, medizinische Eigenschaften, Zubereitung und Anwendung sowie ggf. auch Hinweise auf Lagerung und Verwechslungsmöglichkeiten. Durch die in späterer Zeit hinzugefügten Illustrationen, wurde die Gefahr einer Verwechslung und der damit verbundenen negativen Folgen für die Patienten weiter minimiert.

4.3 Mittelalter (ca. 500 - 1500 n. Chr.)

Im arabischen und byzantinischen Raum erfuhr die Medizin während des Mittelalters einen rasanten Aufschwung. Als Grundlage dienten sowohl eigene, in ungebrochener Tradition überlieferte Kenntnisse, als auch Übersetzungen von antiken griechischen und lateinischen Originaltexten, die die eigene Forschung beflügelten. Bereits im 9. Jh. n. Chr. wurde der medizinische Berufsstand nach Spezialgebieten aufgegliedert und es wurden fortschrittliche Krankenhäuser gegründet, denen professionelle Arzneizubereitungsstätten angegliedert wurden. Zur gleichen Zeit forderte die *Hisbah*, eine auf den Koranregeln basierende islamische Institution, eine Überwachung bei der Herstellung von Medikamenten sowie eine Klagemöglichkeit für Patienten bei medikamentös erlittenen Schäden. Um 1000 n. Chr. forderte HALF ABBAS erstmals eine Überprüfung neuer Arzneimittel im Tierversuch. Der persische Arzt AVINCENNA verlangte darüber hinaus in seinem *Canon Medicinae* auch Tests an einzelnen Menschen, bevor neue Medikamente in den allgemeinen Gebrauch gerieten.

Von derartigen Entwicklungen war das mittelalterliche Europa zur gleichen Zeit weit entfernt. Nach dem Untergang des römischen Reiches war der Kontinent im Chaos der Völkerwanderungen versunken. Nur wenige Gelehrte konnten lesen und schreiben, die antiken griechischen Schriften waren vollständig verloren gegangen und es existierten nur noch wenige lateinische Schriften des Altertums, die in Klöstern aufbewahrt wurden. Die arzneilichen Kenntnisse beschränkten sich über Jahrhunderte auf die Volksmedizin und die Klostermedizin, die mit der klösterlichen Heilkräuterkunde, insbesondere durch HILDEGARD VON BINGEN (1098-1179) die einzigen Fortschritte brachte. Erst im 12. Jh. gelangte über Spanien und Italien das hoch entwickelte griechisch-arabische Medizinwissen nach West- und Mitteleuropa. Eine zentrale Rolle spielte dabei die *Schule von Salerno* (Süditalien), eine der ersten medizinischen Lehr- und Forschungsanstalten. ROGER II. VON SIZILIEN erließ im Jahr 1140 die *Assisen von Ariano*, eine Sammlung von 44 Gesetzen, die u.a. eine staatliche Zulassungsprüfung für Ärzte vorschreibt.

Weitreichende Verbesserungen bzgl. der medizinischen Versorgung der Bevölkerung und der Arzneimittelsicherheit wurden unter Friedrich II. angestrebt. Im Jahr 1224 gründete er die Universität von Neapel als überwiegend medizinische Ausbildungsstätte. Ab 1231 erließ er in den *Konstitutionen von Melfi* und dem bis 1243 stetig erweiterten *Edikt von Salerno* eine Reihe elementarer Gesetze. Der Ärztestand wurde strikt vom Apothekerwesen abgegrenzt. Herstellung und Vertrieb von Medikamenten sollten fortan von Staatsbeamten und Ärzten überwacht werden, wobei Apotheker, die schlechte Medikamente herstellten, bestraft werden konnten. Daneben wurde die Ausbildung von Ärzten geregelt und die Ausbildungszeit auf insgesamt 9 Jahre festgelegt.

Die folgenden Jahrhunderte sind in Europa von antiken und arabischen Arzneimittelkenntnissen geprägt, die durch eigene Beobachtungen ergänzt wurden. Herausragend sind hierbei die Lehrbücher und naturwissenschaftlichen Abhandlungen von ALBERTUS MAGNUS (ca. 1200-1280). Vom 14. Jh. an entstanden regionale Apothekenordnungen, in denen der Verkehr mit Arzneimitteln geregelt und überwacht wurde.

4.4 Frühe Neuzeit (ca. 1500 - 1800 n. Chr.)

Angeregt durch die Alchemie der Araber entstanden in Europa erste Impulse einer Biochemie. Wichtigster Wegbereiter war PARACELSUS (1493-1541), der als erster die innerliche Anwendung von Chemikalien vertrat, zu denen auch giftige Antimon-, Quecksilber- und Bleipräparate gehörten. Er erkannte bereits die Dosisabhängigkeit von Nebenwirkungen (Typ A-UAW) und formulierte den berühmten Satz: „All Ding’ sind Gift und nichts ohn’ Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.“ Wie viele nach ihm musste er die Folgen einer UAW am eigenen Leib erfahren, denn nach heutigem Kenntnisstand starb er, viel zu früh, an einer Bleivergiftung, die er sich bei dem Versuch zuzog eine Mittellohrentzündung mit Bleipräparaten zu bekämpfen.

Dass medikamentöse Therapien teils mit erheblichen Risiken verbunden sind, war vielen Gelehrten der Renaissance bekannt und so kam es 1566 zur ersten Marktrücknahme eines Arzneistoffes. Aufgrund der Gefährlichkeit von Antimon setzte die medizinische Fakultät in Paris ein Anwendungsverbot durch, das bis 1659 Bestand hatte. Seit der Wiederzulassung wurden Antimon-Präparate nur unter größten Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt und werden bis heute bspw. zur Behandlung der Leishmaniose verwendet.

Bis zum Ende des 17. Jh. wurden die regionalen Apothekenordnungen nach und nach durch landesrechtliche Regelungen ersetzt und die ersten verbindlichen amtlichen Arzneibücher herausgegeben, so z.B. das *Dispensatorium Brandenburgicum* 1698.

Die erste wissenschaftliche Beschreibung von erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen stammt von dem britischen Botaniker und Arzt WILLIAM WITHERING (1741-1799). Inspiriert von der alten Heilkräuterkunde untersuchte er von 1775 bis 1784 systematisch an über 160 Patienten die Wirkung von Fingerhut-Extrakten (*Digitalis purpurea*) bei der Behandlung der Wassersucht. Dabei unterschied er klar zwischen therapeutischen und toxischen Dosierungen und bemerkte auch, dass sich der Wirkstoff (Glycoside) bei wiederholten Behandlungen im Körper anreichert.

Er lieferte die erste umfangreiche Beschreibung von Dosierungsanleitungen für erwünschte Wirkungen (Diurese) und Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Sehstörungen, kalter Schweiß, Verlangsamung des Pulses, Ohnmacht und Tod). Aufgrund der beispielhaft systematischen Studien gilt WITHERING heute als Begründer der modernen Pharmakovigilanz und der klinischen Pharmakologie.

4.5 Moderne (ab 1800 n. Chr.)

Zu Beginn des 19. Jh. setzte sich die evidenzbasierte Medizin endgültig durch. Alle traditionellen Arzneimittel, deren Wirksamkeit nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte, wurden verbannt, was zunächst zu einer deutlichen Reduktion des Arzneischatzes führte. Durch enorme Fortschritte in der Chemie, insbesondere durch neue Verfahren zur Isolation von Wirkstoffen, setzte jedoch rasch wieder eine explosionsartige Erweiterung des Arzneimittelangebots ein.

Erster Auslöser für eine Arzneimittelüberwachung war der Tod eines 15-jährigen Mädchens aus England, das an Kammerflimmern im Rahmen einer routinemäßigen Anästhesie mit Chloroform verstarb. Hierauf wurde 1848 eine Kommission gegründet, die Ärzte aus ganz England und seinen Kolonien dazu anhielt anästhesiebedingte Todesfälle zu melden. Es handelt sich um den ersten Grundstein eines Spontanerfassungssystems von UAW, der allerdings über viele Jahre einzigartig blieb [20].

Die stürmischen biochemischen Entwicklungen ermöglichten die Produktion organisch-synthetischer Arzneimittel, was im Zuge der Industrialisierung zu einer Verlagerung der Arzneimittelproduktion von Apotheken zur Teerfarben-Industrie führte. Die in Deutschland seit 1871 garantierte Gewerbefreiheit und der Patentschutz förderten die industrielle Massenproduktion von synthetischen Fertigarzneimitteln. Das erste auf diese Weise vermarktete synthetische Medikament war Acetylsalicylsäure, das als Grundstein der modernen pharmazeutischen Industrie gilt [21].

Während sich die Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln zunehmend verbesserte, war eine Arzneimittelsicherheit durch den Wegfall staatlicher Kontrollmöglichkeiten bei der Medikamentenherstellung praktisch nicht mehr gegeben. Über viele Jahre hinweg existierten nur äußerst rudimentäre Arzneimittel-Regelungen, wie die *Kaiserliche Verordnung über den Verkehr mit Heilmitteln* 1901, die die Apothekenpflicht bestimmter Arzneimittel festlegte. Die wachsende Besorgnis äußerte sich in der Gründung zahlreicher Organisationen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit, wie dem *Office International d'Hygiène publique* in Frankreich 1908 oder der *Arzneimittelkommission des Deutschen Kongresses für innere Medizin* 1911.

In der Gründungserklärung der ab 1952 als *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft* (AkdÄ) bekannt gewordenen Institution wird das Grundproblem dieser Zeit deutlich. Man wollte alle nötigen Maßnahmen ergreifen, „um dem immer unerträglicher um sich greifenden Unwesen in der Produktion und vor allem auch in der Anpreisung neuer Arzneipräparate einen Damm zu setzen.“ Hierzu gehörte ab 1912 auch die Veröffentlichung von Arzneimittellisten, in denen Fertigarzneimittel als positiv, negativ oder zweifelhaft bewertet wurden. Trotz dieser Bemühungen scheiterten Gesetzesinitiativen meist am Widerstand von Pharmaindustrie und Lobbyisten und daher war es nur eine Frage der Zeit, bis es zu den ersten großen Arzneimittel-Katastrophen kam.

In den USA existierte bereits seit 1906 der *Pure Food and Drug Act*, der zumindest eine Kennzeichnungspflicht für Arzneimittel vorschrieb. Systematische klinische Studien, ein Genehmigungsverfahren, Toxizitätsprüfungen und Überwachungssysteme wurden damit jedoch nicht eingeführt und so konnte es geschehen, dass bspw. bis 1935 hochtoxisches Dinitrophenol als Schlankheitsmittel verkauft werden konnte. 1937 ereignete sich die Sulfanilamid-Katastrophe (Massengill-Katastrophe), bei der über 100 Menschen nach Einnahme des Erkältungssaftes *Elixir* zu Tode kamen. Ursache war nicht der antibiotische Wirkstoff selbst, sondern Diethylenglykol, das als süßlich schmeckendes, zusätzlich mit Himbeergeschmack versetztes Lösungsmittel die Einnahme für Kinder attraktiv machen sollte. Entsprechend waren viele der Opfer Kinder. Als unmittelbare Folge wurde 1938 die FDA (*Food and Drug Administration*) als Institution für Prävention und Arzneimittelüberwachung gegründet und mit dem *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* das erste umfassende Arzneimittelgesetz geschaffen.

In Deutschland gab es 1928, 1931, 1933 und 1938 erste Entwürfe für ein Arzneimittelgesetz, die jedoch allesamt nicht umgesetzt wurden. Die gesamte nationale Gesundheitsgesetzgebung beschränkte sich auf einzelne rechtliche Bestimmungen, wie das *Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln* von 1929 (Opiumgesetz), die *Verordnung über den Verkehr mit Arzneimitteln* 1941 und die *Polizeiverordnung über die Werbung des Heilwesens* 1941. Erst 1961 führte Deutschland als letztes EWG-Land ein Gesundheitsministerium ein und verabschiedete das erste deutsche Arzneimittelgesetz (AMG), was jedoch zunächst nur geringfügig zur Arzneimittelsicherheit beitrug. Zwar führte das Gesetz eine Herstellungserlaubnis und eine Registrierungspflicht für Arzneimittel ein, eine klinische Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit wurde jedoch bewusst nicht gefordert. Hierdurch sollten Verzögerungen bei der Registrierung vermieden werden, um deutsche Unternehmen international konkurrenzfähig zu halten. Noch im gleichen Jahr wurde das Gesetz von der Thalidomid-Katastrophe (Contergan-Skandal) überrollt. Aufgrund von Nebenwirkungen des Beruhigungs- und Schlafmittels *Contergan* wurden allein in Deutschland über 4000 Kinder mit Missbildungen geboren, von denen fast die

Hälfte während des ersten Lebensjahres verstarb. Hinzu kommt eine unbekannte Zahl von Aborten.

In der Folge kam es zu einer Reihe von Gesetzesänderungen. 1964 wurde die Prüfung von Arzneimitteln durch vorklinische und klinische Studien vorgeschrieben. Neue Medikamente waren nun automatisch 3 Jahre lang verschreibungspflichtig, um Nebenwirkungen besser erfassen zu können. 1965 wurden Zulassungsverfahren für Arzneimittel eingeführt und es folgten weitere 15 Gesetzesänderungen, bis 1971 die längst überfällige Richtlinie über die Prüfung von Arzneimitteln verbindlich wurde. Hierin wurden exakte Verfahren festgelegt, wie Arzneimittel pharmakologisch-toxikologisch sowie klinisch auf Unbedenklichkeit zu testen sind. 1976 kam es schließlich zur Verabschiedung des zweiten deutschen Arzneimittelgesetzes, das 1978 in Kraft trat. Eine wichtige Neuerung war die Forderung nach dem Aufbau eines Informationssystems zur Erfassung von Arzneimittelrisiken (*Stufenplanverfahren*). Weitere für die Arzneimittelsicherheit bedeutsame Kernpunkte waren die Einführung eines Qualitäts-, Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsnachweises sowie einer Gefährdungshaftung des Herstellers, die Erweiterung der bisherigen Zulassungspflicht auf alle Fertigarzneimittel (auch Generika), umfangreichere Anforderungen an Packungsbeilage und Kennzeichnung sowie strengere Voraussetzungen für die Erteilung der Herstellungserlaubnis.

5 Grundzüge des heutigen Pharmakovigilanzsystems in Deutschland

Das Arzneimittelgesetz von 1976 bildet bis heute den Kern des deutschen Arzneimittelrechts und wurde in Anpassung an den technischen Fortschritt und an neue Anforderungen der Pharmakovigilanz inzwischen 15 mal novelliert. Hauptmaßnahme zur Risikoabwehr bildet nach wie vor das *Stufenplanverfahren* nach § 63 AMG. Dieses schreibt vor, alle beobachteten Arzneimittelrisiken zu sammeln und auszuwerten, um entsprechende Maßnahmen zum Risikomanagement einleiten zu können.

Von zentraler Bedeutung ist dabei das *Spontanmeldesystem*. Liegt ein Verdacht vor, dass zwischen einer Arzneimittelanwendung und einer unerwünschten Reaktion ein ursächlicher Zusammenhang besteht, sind Ärzte, sonstige Angehörige von Heilberufen, Pharmareferenten sowie alle anderen im Gesundheitswesen beschäftigten Personen gehalten, diese Beobachtungen zu melden. Die Mitteilungen können an die Bundesoberbehörden, an die entsprechenden Arzneimittelkommissionen (bei Ärzten die *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft*, AkdÄ) oder den pharmazeutischen Hersteller gerichtet werden. Die Hersteller wiederum sind bereits seit der 2. AMG-Novelle (1986) verpflichtet einen unternehmensinternen, qualifizierten Stufenplanbeauftragten zu benennen, der alle eingehenden Verdachtsmeldungen sammelt, bewertet, an die Bundesoberbehörden weiterleitet und nötigenfalls betriebliche Maßnahmen durchsetzt.

Zu den Bundesoberbehörden gehören das Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM), das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Deren Auftrag ist die Auswertung der eingehenden Meldungen sowie die Organisation und Koordination von erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen, deren Umfang und Intensität nach der Dringlichkeit des vorliegenden Verdachts in zwei Gefahrenstufen unterteilt ist. Kann der Verdacht auf ein gesundheitliches Arzneimittelrisiko nicht endgültig ausgeräumt werden, können die Bundesoberbehörden die Arzneimittelzulassung widerrufen, zurücknehmen, befristet aussetzen oder unter Anordnung zu erfüllender Auflagen vorläufig belassen. Die Bundesoberbehörden stehen in ständigem Informationsaustausch mit zahlreichen nationalen medizinischen Institutionen, wie bspw. den Arzneimittelkommissionen, den Giftinformationszentralen, Pharmakovigilanzzentren und Behörden. Auf internationaler Ebene werden die registrierten UAW an die European Medicines Agency (EMA) und das WHO Adverse Drug Reaction Monitoring Centre (UMC) gemeldet, wo diese in zentralen Datenbanken gesammelt und ausgewertet werden. Von dort können nötigenfalls Arzneimittel-Warnungen an Mitgliedsstaaten herausgegeben werden.

6 **Ausblick**

Deutschland verfügt heute auch im internationalen Vergleich über ein effektives Pharmakovigilanzsystem, das jedoch noch immer weitreichende Verbesserungsmöglichkeiten bietet. Ein gravierender Schwachpunkt des Spontanmeldesystems ist die äußerst geringe Meldequote, die nach Schätzungen der AkdÄ weit unter 10 % liegt und dies obwohl Ärzte zur Meldung von UAW und auch Verdachtsfällen gesetzlich verpflichtet sind [22].

Nach der 12. Novelle des AMG (2004) wurde in § 62 der Aufbau von nationalen Pharmakovigilanzzentren festgeschrieben. Diese sollen das Spontanmeldesystem ergänzen, indem sie gezielt nach UAW suchen, diese bewerten und konkrete Fragen der Bundesoberbehörden bearbeiten. Das Netzwerk befindet sich aktuell noch im Aufbau. Politisch geplant ist zudem die Einrichtung einer pharmakoepidemiologischen Datenbank. In der *Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz* forderte die AkdÄ die Einführung einer elektronischen Gesundheitskarte und einer computergestützten Verschreibung [23]. In Verbindung mit einer geeigneten Software könnte so automatisch auf ungewöhnliche Dosierungen, Kontraindikationen, Wechselwirkungen oder patientenspezifische Dosisanpassungen hingewiesen werden, was einen großen Teil der Risikofaktoren für UAW eliminieren würde.

Literatur

- [1] BERTHOLD H, SCHOTT G, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B (2005) Pharmakovigilanz - Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. AVP-Sonderheft der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Arzneiverordnung in der Praxis, Bd. 32, 1. Auflage 2005.
- [2] LAZAROU J, POMERANZ BH, COREY PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 279: 1200-1205.
- [3] SCHNURRER JU, FRÖLICH JC (2003) Zur Häufigkeit und Vermeidbarkeit von tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Internist 44:889-895.
- [4] SCHÖNHÖFER PS, WILLE H, LELGEMANN M et al. (2001) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Pathophysiologie, Häufigkeit, Erfassung und Bedeutung für die Risikoabwehr. DGPT-Forum 28: 15-19.
- [5] MÜLLER-BOHN T (2006) Pharmakovigilanz: Was Ärzte und Apotheker gemeinsam für die Arzneimittelsicherheit tun können. Ärzteblatt Sachsen-Anhalt 17 (4): 19-20.
- [6] CLASSEN DC, PESTOTNIK SL, EVANS RS, LLOYD JF AND BURKE JP (1997) Adverse drug events in hospitalized patients: Excess length of stay, extra cost and attributable mortality. JAMA 277: 301-306.
- [7] CLAYTON DH, WOLFE ND (1993) The adaptive significance of self-medication. Trends Ecol Evol 8: 60-63.
- [8] ENGEL C (2002): Wild Health: How animals keep themselves well and what we can learn from them. Houghton Mifflin Company, New York, 276 pp.
- [9] BISER JA (1998) Really Wild Remedies - Medicinal plant use by animals. ZooGoer 27(1).
- [10] OCHSENFABRT H (1984) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Sammlung und Auswertung durch die Arzneimittelkommission. Fortschr Med 102 (13): 355-359.
- [11] WOLTERS B (1999) Die ältesten Arzneipflanzen. Phytotherapie der Altsteinzeit. Dt Apoth Ztg 139: 3675-3682.
- [12] LIETAVA J (1992) Medical plants in a middle Paleolithic Grave Shanidar IV. J Ethnopharmacol 35: 263-66.
- [13] MANIA D (1998) Die ersten Menschen in Europa. Sonderheft 1998 von „Archäologie in Deutschland“ Wiss. Buchges. Darmstadt.

- [14] SOLECKI R (1975) Shanidar IV, a neanderthal flower burial in northern Iraq. *Science* 190: 880-881.
- [15] RAMIREZ C (1989) Macrobotanical remains. In: Dillehay TD (Ed.): Monte Verde. A late pleistocene settlement in Chile. Vol. I: Palaeoenvironment and site context. Smithsonian Inst. Press, Washington and London, pp 147-170.
- [16] HUFFMAN MA (1997) Current evidence for self-medication in primates: A multidisciplinary perspective. *Yearbook of Physical Anthropology* 40: 171-200.
- [17] COUSINS D (2002) Heilsame Pflanzen. *Gorilla-Journal* 25: 8-9.
- [18] MÜLLER-JAHNCKE WD, FRIEDRICH C, MEYER U (2004) *Arzneimittelgeschichte. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. 276 S.
- [19] WINK K, OTTE A (2009) Die geschichtliche Entwicklung der Arzneimittelsicherheit und -überwachung (Pharmakovigilanz). *Ärzteblatt Baden-Württemberg* 64 (3): 105-108.
- [20] ROUTLEDGE P (1998) 150 years of pharmacovigilance. *Lancet* 351: 1200-1201.
- [21] ELWOOD PC (2001) Aspirin: past, present and future. *Clin Med.* 1 (Suppl 2): 132-137.
- [22] KORZILIUS H (2005) Arzneitherapie - ein Hochrisikoprozess. *Deutsches Ärzteblatt* 102 (17): 174-175.
- [23] ISDB EU (2005) Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz. Wie sich die Sicherheit von Arzneimitteln verbessern lässt. *International Society of Drug Bulletins*, 31 S.

Arzneimittelnebenwirkungen: Art, Häufigkeit, Bedeutung, Typisierung, Klassifizierung und Kausalität von Arzneimittelnebenwirkungen

Dipl. Biochem. Diana Lieber

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Einführung	3
1.2 Definition	4
1.3 Absicht der Arbeit.....	4
2 Allgemeines	6
2.1 Begriffserklärung	6
2.2 Ursachen von Nebenwirkungen	7
3 Arten und Häufigkeit.....	8
3.1 Arten	8
3.2 Häufigkeit	9
4 Typisierung bzw. Klassifizierung	11
5 Kausalität von Arzneimittelnebenwirkungen	13
6 Bedeutung von Arzneimittelnebenwirkungen.....	15
6.1 Nutzen-Kosten-Analyse (Bedeutung für das Gesundheitssystem)	15
6.2 Nutzen-Risiko-Analyse (Bedeutung für den Patienten).....	15
7 Zusammenfassung.....	17
Anhang A: Naranjo Bewertungssystem	18
Anhang B: WHO-Bewertungseinteilung.....	19
Literaturverzeichnis	20

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AkdÄ	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AR	Adverse Reaction
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
HPA-Achse	Hypothalamus Hypophyse Nebennierenrinde-Achse
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Terminology for Drug Regulatory Authorities
PAH	pulmonare arterielle Hypertonie
QRD	Quality Review of Documents
SAE	Serious Adverse Event
SAR	Serious Adverse Reaction
SESAR	Suspected Expected Serious Adverse Reaction
SPC	Summary of Product Characteristics
SSRI	Serotonin-Selective Reuptake Inhibitors
sUAW	schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
UAR	Unexpected Adverse Reaction
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
USA	United States of America
WHO	World Health Organisation
WHO-ART	WHO Adverse Reaction Terminology

1 Einleitung

1.1 Einführung

„...Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung zeigt...“

(Zitat: Gustav Kuschinsky (1904-1992), Autor von Kuschinsky/Lüllmann „Arzneimittel und Nebenwirkungen“)

Bevor ein neues Medikament zugelassen werden kann, muss in klinischen Studien die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen werden. Das moderne deutsche Arzneimittelgesetz, 1961 in der ersten Fassung bekannt gegeben und 1976 neuverfasst, regelt die Arzneimittelsicherheit durch Prüfungen vor der Zulassung und die Überwachung nach der Markteinführung (§ 1 des AMG „...es ist der Zweck dieses Gesetzes ... für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel ... zu sorgen...“^[1]).

Klinische Studien haben einen sehr experimentellen Charakter, d.h. nur einer bestimmten Anzahl an Patienten wird ein Präparat verabreicht, die außerdem strengen Einschluss- und Ausschlusskriterien unterliegen. Solche Stichproben stellen keinen typischen Querschnitt der Gesamtbevölkerung dar. Schwangere und Kinder zum Beispiel werden aus nachvollziehbaren Gründen in den meisten Fällen nicht in klinische Studien einbezogen, so weit es indikationsbedingt nicht notwendig und ethisch vertretbar ist. Dadurch sind naturgemäß die Kenntnisse über die Sicherheit eines Arzneimittels bei Zulassung nicht vollständig und eine absolute Sicherheitsgarantie liegt nicht vor. Dies gilt speziell für Nebenwirkungen, die sehr selten auftreten und erst nach Marktzulassung erfasst werden können, weil das Medikament dann einer breiteren Population zur Verfügung steht. Die Arzneimittelsicherheit und -überwachung, sowie auch das Risikomanagement von Medikamenten ist Gegenstand der Pharmakovigilanz. Zu deren Aufgaben unter anderem die Meldung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, sowie Maßnahmen zur Vorbeugung und Abwehr von Therapiefehlern zählen. Für eine Anwendung auf globaler Ebene ist eine einheitliche Terminologie nötig, WHO-ART^[2,a] (WHO Adverse Reaction Terminology) und MedDRA^[2,b] (Medical Terminology for Drug Regulatory Authorities) sind international anerkannt und ermöglichen ein 'Electronic Transmission of Adverse Event Reporting System'. Mit CTCAE^[2,c] (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ist außerdem eine Einordnung nach Schweregraden für spezifische Nebenwirkungen gegeben.

1.2 Definition

Die allgemeine Definition einer Nebenwirkung ist eine Wirkung neben (= außer) der Hauptwirkung. Diese können – je nach Art der Nebenwirkung und der Lage des Falles – erwünscht oder unerwünscht, harmlos oder schwerwiegend, voraussehbar oder nicht voraussehbar, dosisabhängig oder nicht dosisabhängig sein. D.h. eine Nebenwirkung kann auch einen positiven, zur Hauptwirkung ergänzenden, Effekt haben, z.B. ist die antiproliferative Wirkung von Glucocorticoiden bei Patienten mit Schuppenflechte erwünscht. Es gibt auch den Fall, dass eine beobachtete Nebenwirkung Anlass zu neuer Entwicklung gibt und eine Hauptwirkung wird. Aspirin[®] (Bayer) zum Beispiel wurde als Schmerzmittel konzipiert und wird jetzt ebenfalls als Entzündungs- oder Gerinnungshemmer eingesetzt. Oder Viagra[®] (Pfizer) war bei der Entwicklung als Medikament zur Behandlung der pulmonaren arteriellen Hypertonie (PAH) gedacht und als Nebenwirkung wurde eine Potenzsteigerung beobachtet. Da diese signifikanter war als die blutdrucksenkende Wirkung, wurde die Nebenwirkung zur Hauptwirkung gemacht. Seit 2006 ist der Viagra-Wirkstoff Sildenafil jedoch auch als PAH Präparat auf dem Markt.

Im klinischen Sprachgebrauch werden Nebenwirkungen als unerwünschte, störende Arzneimittelwirkung bezeichnet. Die offizielle Definition durch die WHO lautet „...eine Reaktion auf ein Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie eingesetzt werden...“^[3]

Die gesetzliche Definition von Nebenwirkungen ist in § 4 Absatz 13 des AMG festgelegt und lautet „...bei bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretende schädliche unbeabsichtigte Reaktionen ... , ... die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung erforderlich machen, ... deren Art, Ausmaß oder Ausgang von der Packungsbeilage des Arzneimittels abweichen...“^[4].

1.3 Absicht der Arbeit

In dieser Arbeit soll es im Weiteren um unerwünschte Ereignisse bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen gehen, somit werden die oben erwähnten positiven, erwünschten Nebenwirkungen nicht in die Betrachtung einbezogen und der Begriff *Nebenwirkung* wird synonym dem Begriff *unerwünschte Arzneimittelwirkung* verwendet.

Im ersten Abschnitt sollen verwendete Begriffe für Nebenwirkungen und mögliche Ursachen erklärt werden. Anschließend werden Arten und Häufigkeiten beschrieben, gefolgt von einer Einteilung in Typen bzw. Klassen von Nebenwirkungen.

In Kapitel 5 wird auf die Beurteilung von Kausalzusammenhängen zwischen einer beobachteten Nebenwirkung und dem Medikament eingegangen. Zum Schluss soll versucht werden die Bedeutung von Arzneimittelnebenwirkungen für das Gesundheitssystem sowie für den Patienten zu diskutieren.

Im Wesentlichen wird der hier gegebene Überblick in Bezug auf die patientenorientierte klinische Forschung erfolgen.

2 Allgemeines

2.1 Begriffserklärung

Im klinischen Studienalltag wird bei dem Begriff *Nebenwirkungen* nochmals zwischen unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterschieden. Weiter werden diese Begriffe den Termen schwerwiegend, erwartet und unerwartet zugeordnet. In Tabelle 1 ist eine Übersicht der Begriffserklärungen einschließlich der englischen Bezeichnung sowie der englischen Abkürzungen dargestellt.

Ohne oder mit Bezug zum Prüfpräparat	AE	Adverse Event	unerwünschtes Ereignis (UE)
	SAE	Serious Adverse Event	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)
Mit Bezug zum Prüfpräparat	AR	Adverse Reaction	unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)
	UAR	Unexpected Adverse Reaction	unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkung
	SAR	Serious Adverse Reaction	schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (sUAW)
	SESAR	Suspected Expected Serious Adverse Reaction	Verdachtsfall einer erwarteten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkung
	SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkung

Tabelle 1: Begriffsübersicht nach Otte SAE-ErgCRC04^[5]

Beim Vorfall eines *AE* oder *SAE* ist laut Definition in der Richtlinie 2001/20/EG^[6] ein kausaler Zusammenhang mit der Studie zunächst völlig irrelevant. Auch wenn offensichtlich ist, dass ein unerwünschtes Ereignis nichts mit dem Prüfpräparat zu tun haben kann, muss das *AE/SAE* dokumentiert und gemeldet werden. Zur Einschätzung und Bewertung der Kausalität wird in Abschnitt 6 *Kausalität von Arzneimittelnebenwirkungen* näher eingegangen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW, englisch *adverse reaction*, AR) hingegen stehen gemäß der Definition immer in Bezug zum Prüfpräparat. Bei schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen gibt es außerdem besondere Meldefristen, so sind *SAR*, *SESAR* und *SUSAR* innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor mitzuteilen^[6,7]. Für den Verdachtsfall einer Nebenwirkung gibt es in der 5. Bekanntmachung nach § 63b des AMG nähere Erläuterungen, die auch für klinische Studien gelten.

2.2 Ursachen von Nebenwirkungen

Sowohl auf die Wirksamkeit als auch die Nebenwirkungen eines Arzneimittels reagieren Patienten in unterschiedlichem Maße. Diese Unterschiede sind auf unterschiedliche Grundvoraussetzungen – biologische Streuung – zurückzuführen, die Dauer und Intensität von Wirkung und Nebenwirkung beeinflussen. Oft spielen das Alter, der Ernährungsstatus, die Nieren- und Leberfunktion und das Vorliegen von Begleiterkrankungen eine Rolle. Auch können Unterschiede in der Grunderkrankung, die behandelt werden soll, einen Einfluss auf den Effekt von Nebenwirkungen haben. Ein weiterer Faktor ist eine individuell zu hohe Dosierung eines Medikaments, wenn die arzneimittelabbauenden Enzyme konstitutionell, genetisch oder durch Mangel (bei Früh- und Neugeborenen)^[8] bedingt eine geringere Aktivität zeigen und deshalb die Substanz nur sehr verzögert abgebaut bzw. ausgeschieden wird.

Neben der unsachgemäßen Verordnung oder Einnahme bzw. Anwendung sind die Hauptursachen für toxische Arzneimittelnebenwirkungen nach Dassow^[9]:

1. Mitansprechen von Rezeptoren in anderen als den Zielorganen
2. Unzureichende Rezeptorspezifität
3. Down-Regulation von Rezeptoren
4. Relative Überdosierung
5. Entwicklungsbedingte Überempfindlichkeit
6. Biologische Reaktionen
7. Pseudoallergische Reaktionen vom toxischen Typ

3 Arten und Häufigkeit

3.1 Arten

In diesem Abschnitt wird ein grober Überblick über verschiedene Arten von Nebenwirkungen gegeben. Die Ausführungen und Erklärungen beziehen sich dabei hauptsächlich auf das Lehrbuch „Pharmakologie und Toxikologie“ von Lüllmann, Lutz, Mohr und Wehling (2006, 16. Auflage, Georg Thieme Verlag).

Toxische Nebenwirkungen

Eine toxische Schädigung kann bei jedem Patienten auftreten, wenn die Gesamtdosis entsprechend groß ist:

„...*allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist...*“ Paracelsus (1493-1541)

Dabei kann die Nebenwirkung eine direkte Folge der erwünschten Hauptwirkung sein, z.B. kommt es bei der Anwendung von Antibiotika zur Schädigung der normalen Bakterien-Darm-Flora (Mechanismus-abhängig). Auf der anderen Seite gibt es auch Mechanismus-unabhängige Phänomene, z.B. kann es nach der Gabe von Aminoglykosid-Antibiotika zu Schädigungen des Hör- und Gleichgewichtsorgans kommen.

Allergische Reaktionen

Jedes Arzneimittel kann eine Allergie auslösen, dabei kann der Wirkstoff (Fremdstoff) selbst der Auslöser sein oder aber die additiven Stoffe in der Zubereitung (Lösungsvermittler, Stabilisatoren, Konservierungsmittel und Verunreinigungen). Allergische Reaktionen werden in 4 Formen unterteilt.

Typ-1: Anaphylaktische Sofortreaktion (Histaminfreisetzung)

Typ-2: Zytotoxische Reaktion (Komplement-Aktivierung)

Typ-3: Immunkomplex-Vaskulitis (Komplement-Aktivierung)

Typ-4: Kontaktdermatitis (Sensibilisierung von T-Lymphozyten)

Abhängigkeit und Sucht

Bei langfristiger Einnahme von Medikamenten, besonders Schlafmittel, Beruhigungsmittel, Schmerzmittel und stimmungshebende Mittel, kann es zu Abhängigkeit und Sucht kommen. Wenn nach einiger Zeit die Wirkung nachlässt und die Dosis erhöht werden muss, um einen gleichen Effekt zu erreichen, spricht man von Gewöhnung. Eine Verstimmung bei Nichtbefriedigung wird als Abhängigkeit bezeichnet und kommen Entzugserscheinungen hinzu ist es eine Sucht.

Fruchtschädigung

Während einer Schwangerschaft eingenommene Medikamente gelangen ebenfalls in den Kreislauf des Kindes, da fast alle chemische Stoffe die Placenta-Schranke überwinden können. Durch teratogene (fruchtschädigende) Arzneimittel kann es zu Fehlbildungen des Kindes oder sogar zum Fruchttod kommen. Bekanntestes Beispiel ist die Thalidomid-Katastrophe Anfang der 1960er Jahre. Zu diesem Zeitpunkt musste ein neues Medikament lediglich registriert werden, das AMG von 1961 enthielt keine Verpflichtung der Prüfung von Wirksamkeit und Sicherheit der Medikamente. Nach diesem Vorfall wurde ein neues Arzneimittelgesetz eingeführt, was die Prüfung neuer Wirkstoffe ausführlich festlegt. Nach mehreren Änderungen, Ergänzungen und Richtlinien wurde 1976 eine Neufassung bekannt gegeben.

Wechselwirkungen

Die Einnahmen von mehreren Medikamenten kann zu Wechselwirkungen führen (Arzneimittel-Interferenz). Durch die gegenseitige Beeinflussung kann es zu einer Verstärkung bzw. Abschwächung der Wirkstärke kommen. Zum Beispiel kann die Resorption im Darm durch Komplexbildung gestört sein, eine Enzyminduktion (Zunahme der Konzentration der arzneimittelabbauenden Enzyme) bzw. -hemmung (Abnahme der Enzymaktivität) führt zur Veränderung der Biotransformation und arzneimittelbedingte pH-Wert-Änderungen können die renale Ausscheidung steigern oder vermindern.

3.2 Häufigkeit

Nach dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), ausgehend von der SPC-Guideline (Summary of Product Characteristics) und einer Revision der QRD-Gruppe (Quality Review of Documents) der EMEA (European Medicines Agency), sollen in der Arzneimittel-Fachinformation folgende Kategorien der Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen angegeben werden^[10] (Tabelle 2).

sehr häufig	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$	$\geq 1\%$ und $< 10\%$
gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	$\geq 0.1\%$ und $< 1\%$
selten	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$	$\geq 0.01\%$ und $< 0.1\%$
sehr selten	$< 1/10.000$	$< 0.01\%$
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar	

Tabelle 2: Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen nach BfArM

Studien, die seltene Nebenwirkungen erfassen sollen, sind aufgrund ihres erforderlichen Umfanges fast nicht durchführbar. In Tabelle 3 sind die erforderlichen Gruppengrößen zur Erkennung eines zweifachen Anstieges einer *Adverse Reaction* in der Verumgruppe bei einer kontrollierten Studie angegeben^[11].

Häufigkeit der AR in der Kontrollgruppe	erforderliche Verumgruppengröße
1/10	280
1/100	1.800
1/1000	18.000
1/10.000	180.000
1/100.000	1.800.000

Tabelle 3: Studiengröße zur Erfassung von AR

Deshalb werden nach der Marktzulassung das Spontanmeldesystem der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und Anwendungsbeobachtungen dazu genutzt, um sehr seltene Nebenwirkungen erfassen zu können.

4 Typisierung bzw. Klassifizierung

Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen werden aktuell in 6 verschiedene Klassen unterteilt^[2], in Tabelle 4 sind Reaktionstyp, Merkmale und Beispiele jeder Kategorie aufgeführt.

Reaktionstyp	Merkmale	Beispiele
A: Dosis-abhängig (Augmented)	<i>Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung der Substanz:</i> - häufig - vorhersagbar - niedrige Mortalität	Toxische Effekte: Digoxin, Serotonin Syndrom bei SSRI's Nebenwirkungen: Anticholinerge Effekte bei Antidepressiva
B: Nicht-Dosis-abhängig (Bizarre)	<i>kein Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung der Substanz:</i> - selten - nicht vorhersagbar - hohe Mortalität	Immunologische Reaktionen: Penicillin Hypersensitivität Idiosynkratische Reaktionen: maligne Hyperthermie, Ampicillin-Ausschlag
C: Dosis- und Zeit-abhängig (Chronic)	<i>Zusammenhang mit kumulativer Dosis:</i> - selten	HPA-Achse: Suppression durch Kortikoide
D: Zeit-abhängig (Delayed)	<i>Tritt mit Verzögerung nach Gebrauch der Substanz auf:</i> - selten - normalerweise Dosis-abhängig	Teratogenität Karzinogenese
E: Therapieabbruch (End of Use)	<i>Tritt bald nach Anwendungsende auf:</i> - selten	Opiat-Entzugssyndrom
F: Unerwartetes Therapieversagen (Failure)	<i>Meist verursacht durch Interaktion:</i> - häufig - Dosis-abhängig	Inadäquate Dosierung oraler Kontrazeptiva

Tabelle 4: Klassifikation unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Edward

Um Nebenwirkungen genauer einzuordnen, werden das betroffene Organsystem und der Schweregrad herangezogen. Wie schon in der Einleitung in Punkt 1.1 Einführung erwähnt werden WHO-ART, MedDRA und CTCAE als Klassifizierungssysteme genutzt. Im Uppsala Monitoring Centre der WHO werden dann die Erkenntnisse über unerwünschte Arzneimittelwirkungen weltweit zusammengeführt. Weil eine Zuordnung in eine der Klassen nicht immer eindeutig möglich ist (z.B. wegen klinischer Überschneidungen), ist eine Unterteilung nur in Typ-A und Typ-B Nebenwirkungen ein allgemein akzeptiertes und einfaches Konzept.

Typ-A Nebenwirkungen sind auf die pharmakologische Wirkung der Substanz zurückzuführen und repräsentieren eine extensive Ausprägung der Hauptwirkung. Etwa 80% aller Nebenwirkungen können dieser Klasse zugeordnet werden. Bevor ein Präparat auf den Markt kommt können in klinischen Prüfungen solche Nebenwirkungen erkannt und quantifiziert werden und darüber hinaus später in der klinischen Praxis bei einer individuellen Abstimmung für jeden Patienten weitgehend vermieden werden^[12]. Auch wenn ihre Inzidenz und Morbidität hoch sind, sind sie selten lebensbedrohlich und haben somit eine geringe Mortalität.

Typ-B Nebenwirkungen machen 20% aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus. Sie stehen nicht im Zusammenhang mit den pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels, sondern scheinen mehr eine Funktion der (Über-)Empfindlichkeit bzw. Prädisposition für bestimmte Stoffe oder Reize der Patienten zu sein. Da sie selten sind ist auch die Erfassung in klinischen Studien kaum möglich, erst in einer Anwendung unter Alltagsbedingungen können sie identifiziert werden^[12]. Typ-B Nebenwirkungen sind nicht vorhersagbar und zumeist ernst und führen zu lebensbedrohlichen Komplikationen.

5 Kausalität von Arzneimittelnebenwirkungen

Für die Beurteilung, ob ein beobachtetes unerwünschtes Ereignis durch ein Arzneimittel verursacht wurde sind entsprechende Informationen nötig, z.B. wissenschaftliche Kenntnisse über die zugrundeliegende Krankheit (Verlauf, bisherige Behandlung), vorhandene Ausgangsbefunde (Laborwerte) oder Informationen aus Absetz- und Reexpositionenversuchen. Fehlen diese Daten lässt sich der ursächliche Zusammenhang in den wenigsten Fällen ausreichend klären. Wie im vorherigen Kapitel beschrieben wurde, sind Typ-A Nebenwirkungen mit der pharmakologischen Wirkung der Substanz verbunden, wodurch ein kausaler Zusammenhang zwischen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung und dem Medikament pathophysiologisch erklärbar ist. Anders liegt der Fall bei Typ-B Nebenwirkungen, hier ist eine Kausalitätsbewertung und eine Aussage nach dem Stand der wissenschaftlichen Kenntnis oft erschwert.

Allgemeine Faktoren, die für eine Bewertung der Kausalität herangezogen werden sind die Vorkenntnisse zur Studienmedikation, Laborbefunde/klinische Befunde, der zeitliche Zusammenhang, die Datenqualität sowie die Wahrscheinlichkeit und der Ausschluss anderer Gründe^[5]. Mehrere standardisierte Verfahren und Bewertungssysteme zur Beurteilung unerwünschter Arzneimittelwirkungen werden vorgeschlagen und in verschiedenen Ländern benutzt. Hier sollen jedoch nur die Kausalitätsbeurteilung nach Naranjo und das WHO-System aufgeführt werden. Da oft der Sachverhalt eines kausalen Zusammenhanges nicht eindeutig ist, beruhen diese Bewertungssysteme auf abgestuften Wahrscheinlichkeitsgraden.

Naranjo Bewertungssystem

Das Naranjo-Verfahren schätzt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Änderung im klinischen Status eines Patienten eher das Resultat einer unerwünschten Arzneimittelwirkung ist als eines anderen Faktors wie z.B. das Fortschreiten der Krankheit. Mit Hilfe eines Fragenkatalogs, der von Naranjo et al.^[13] entwickelt wurde und 10 Fragen enthält, wird ein Punktwert ermittelt. Diesem Punktwert wird eine bestimmte Wahrscheinlichkeit zugeordnet, die entweder einen positiven oder negativen Kausalzusammenhang bezeichnet:

- 9 oder 10: ein AE ist *definitiv* (definite) eine AR
- 5 bis 8: ein Zusammenhang ist *wahrscheinlich* (probable)
- 1 bis 4: ein Zusammenhang ist *möglich* (possible)
- Wert < 1: ein Zusammenhang ist *zweifelhaft* (doubtful)

Bei den Begriffen *definitiv*, *wahrscheinlich* und *möglich* besteht ein positiver Kausalzusammenhang und der Begriff *zweifelhaft* entspricht einem negativen Kausalzusammenhang. In Anhang A ist das Fragen-Set mit dem entsprechenden Punktesystem dargestellt.

WHO-Kriterien

Die WHO-Bewertungseinteilung^[14] differenziert einen positiven oder negativen Kausalzusammenhang weiter in jeweils 3 Unterkategorien.

In der Übersicht in Anhang B ist die Kausalitätsbewertung zwischen Prüfmedikation und unerwünschten Ereignissen nach WHO-Kriterien zusammengefasst. Die Begriffe *sicher*, *wahrscheinlich* und *möglich* lassen sich einem positiven Kausalzusammenhang zuordnen und die Begriffe *unwahrscheinlich*, *unklassifiziert* und *nicht beurteilbar* einem negativen Kausalzusammenhang. Das Kriterium *nicht beurteilbar* bezieht sich auf die vorliegenden Informationen, die unzureichend bzw. widersprüchlich sind und somit eine klinische Bewertung nicht möglich ist.

6 Bedeutung von Arzneimittelnebenwirkungen

6.1 Nutzen-Kosten-Analyse (Bedeutung für das Gesundheitssystem)

Die Nutzen-Kosten-Analyse ist ein Instrument um zu bestimmen, ob das Ergebnis (der Nutzen) einer Aktion deren Aufwand (die Kosten) rechtfertigt. In Deutschland ist das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) dafür zuständig. Arzneimittel sollen im Hinblick auf ihren medizinischen Nutzen bewertet und dieser Nutzen ins Verhältnis zu den Kosten der Arzneimittel gesetzt werden^[15]. Die Bewertung des medizinischen Nutzens ist dabei von höherer Priorität als die Kosten-Nutzen-Bewertung, um zu garantieren, dass die für den Patienten tatsächlich wichtigen Nutzenaspekte in die Bewertung eingehen. Aspekte des patientenrelevanten Nutzens sind z.B. eine Verbesserung des Gesundheitszustandes oder der Lebensqualität, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer oder eine Verringerung von Nebenwirkungen. Die Kosten sind die, die entstehen, um den zuvor bestimmten speziellen Nutzen zu erreichen. Gerade die Anwendung innovativer Arzneimittel verursacht immer höher werdende Kosten. Jedoch sind nicht nur die Kosten der Therapie selbst von Bedeutung, sondern sollten auch die finanziellen Kosten berücksichtigt werden, die hinzukommen, wenn die Einnahme eines bestimmten Medikaments Nebenwirkungen verursacht, die in der Folge ebenfalls behandelt werden müssen. Nach einer Metaanalyse prospektiver Studien von 1998 in den USA^[16] sind 4.7% der Krankenhauseinweisungen auf ernsthafte Nebenwirkungen zurückzuführen. Diese Inzidenz konnte 2004 von Pirmohamed et al.^[17] in der größten prospektiven Studie im UK bestätigt werden. Beide Studien korrelieren mit dem geschätzten Wert von 5% für nebenwirkungsbedingte Krankenhauseinweisungen aus einer weltweiten Metaanalyse von 1993^[18].

Die Identifizierung der Ursachen für Nebenwirkungen hat somit sowohl hinsichtlich der Qualitätssicherung (Pharmakovigilanz) als auch der ökonomischen Konsequenzen für das Gesundheitssystem (Nutzen-Kosten-Analyse) eine grundlegende Bedeutung.

6.2 Nutzen-Risiko-Analyse (Bedeutung für den Patienten)

In einer Nutzen-Risiko-Analyse in Bezug auf unerwünschte Ereignisse bei diagnostischen sowie therapeutischen Maßnahmen steht das Ergebnis der Diagnose bzw. der Therapie dem Risiko gegenüber, welches bei der Anwendung durch Nebenwirkungen verursacht wird.

Es ist jedoch z.T. schwierig Risiken verlässlich zu schätzen oder es ist oft nicht vorhersehbar welche Langzeitwirkungen auftreten können. Eine individuelle Abwägung der Vor- und Nachteile ist deshalb in jedem Fall von Seiten des Arztes als auch von Seiten des Patienten erforderlich.

Als Beispiel ist hier die Krebsfrüherkennung durch bildgebende Verfahren zu nennen:

Der Nutzen von diagnostischen radiologischen oder nuklearmedizinischen Maßnahmen liegt in der Senkung der Mortalität und der Erhöhung der Lebensqualität der Betroffenen durch die Früherkennung von Erkrankungen. Auf der anderen Seite steht das Risiko infolge der Strahlenexposition später an einem bösartigem Tumor zu erkranken oder sogar zu sterben. Das durchschnittliche Risiko ist dabei nicht nur von der Dosis, sondern auch vom Alter und von der Prognose (Noch-Lebenserwartung) abhängig^[19].

Oder der Einsatz einer Chemotherapie bei Krebspatienten im Endstadium:

Hier gilt es den Nutzen (potentieller Therapieerfolg), Lebensverlängerung bzw. Leidensverminderung, gegen das Risiko von Komplikationen und Nebenwirkungen (potentieller Schaden) abzuwiegen. Die Behandlungsentscheidung ist sehr stark von den individuellen Kriterien des Patienten abhängig, wie Alter und Lebenserwartung, aber auch subjektive Interessen und Wertvorstellungen spielen eine Rolle. Gerade in einer solchen Situation ist eine Behandlung nur dann sinnvoll, wenn das Machbare ins Verhältnis zum praktisch Vernünftigen gesetzt wird (Sinnorientierte Medizin)^[20].

Diese Beispiele zeigen wie sehr erforderlich es ist wissenschaftliche Daten, die Erfahrung eines Therapeuten, sowie die individuellen Belange der Patienten bei einer Therapieentscheidung zu berücksichtigen.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden grundlegende Aspekte von Arzneimittelnebenwirkungen in klinischen Studien bzw. im klinischen Alltag dargestellt.

Es wurden Definitionen und verwendete Begriffe erläutert und erklärt, dabei stellte sich heraus, dass der Begriff *Nebenwirkung* unscharf ist. Einerseits kommt das Schädliche dieser Wirkung nicht zum Ausdruck und andererseits kann bei einer anderen Indikation eine Nebenwirkung eine Hauptwirkung werden. Im klinischen Sprachgebrauch werden deshalb Nebenwirkungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung bezeichnet, was sich auch in der Definition der WHO und im AMG widerspiegelt. Die Betrachtung der Ursachen von Nebenwirkungen zeigte, dass wegen der biologischen Streuung die Ausprägung von Patient zu Patient stark variieren kann.

Arzneimittelnebenwirkungen können sich in verschiedenen Arten bemerkbar machen. Zu den bekanntesten gehören toxische Nebenwirkungen, allergische Reaktionen, Abhängigkeit und Sucht, Fruchtschädigung und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen in der Fachinformation für Arzneimittel werden durch das BfArM bestimmt. Außerdem können sehr seltene Nebenwirkungen erst nach Marktzulassung durch ein Spontanmeldesystem und Anwendungsbeobachtungen erfasst werden, da die Studienumfänge dafür oft nicht ausreichend sind.

Arzneimittelnebenwirkungen werden in 6 Typen unterteilt, dabei ist eine Unterteilung nur in Typ-A (dosisabhängig, 80%) und Typ-B (nicht-dosisabhängig, 20%) allgemein gebräuchlich.

Bei der Beurteilung eines Kausalzusammenhangs von Nebenwirkung und Prüfpräparat werden Systeme, die auf abgestuften Wahrscheinlichkeitsgraden beruhen genutzt, wie z. B. das Naranjo-Verfahren oder die WHO-Bewertungseinteilung.

Die Bedeutung von Arzneimittelnebenwirkungen wird in den ökonomischen Konsequenzen für das Gesundheitssystem (Nutzen-Kosten-Analyse) deutlich, sowie bei einer individuellen Therapieentscheidung für den einzelnen Patienten (Nutzen-Risiko-Analyse).

Anhang A: Naranjo Bewertungssystem

Frage	Ja	Nein	Unbekannt
1. Existieren frühere schlüssige Berichte zur vorliegenden Reaktion?	+1	0	0
2. Trat das unerwünschte Ereignis nach der Verabreichung des Präparats auf?	+2	-1	0
3. Verbesserte sich die unerwünschte Reaktion nachdem das Präparat abgesetzt oder ein spezifischer Antagonist verabreicht wurde?	+1	0	0
4. Trat die unerwünschte Reaktion erneut auf, nachdem das Präparat wieder verabreicht wurde?	+2	-1	0
5. Gibt es alternative Ursachen (außer das Präparat), welche die Reaktion ausgelöst haben könnten?	-1	+2	0
6. Trat die Reaktion auf als ein Placebo verabreicht wurde?	-1	+1	0
7. Wurde das Medikament in Blut (oder anderen Körperflüssigkeiten) in toxischen Dosierungen nachgewiesen?	+1	0	0
8. Nahm die Intensität der Reaktion zu bzw. ab, wenn die Dosierung erhöht bzw. erniedrigt wurde?	+1	0	0
9. Zeigte der Patient mit dem selben Präparat oder einer ähnlichen Substanz vergleichbare Reaktionen bei früheren Expositionen?	+1	0	0
10. Wurde das unerwünschte Ereignis durch einen objektiven Beleg bestätigt?	+1	0	0

Anhang B: WHO-Bewertungseinteilung

<p>sicher (certain):</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein klinisches Ereignis, einschließlich auffälliger Laborwerte, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels auftritt und nicht durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann.• Die Reaktion auf das Absetzen oder Reexposition müssen plausibel sein.• Das Ereignis muss pharmakologisch oder phänomenologisch bestimmt sein, falls notwendig durch ein befriedigendes Reexpositionsverfahren.
<p>wahrscheinlich (probable/likely):</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels auftritt, und wahrscheinlich nicht durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann.• Die Reaktion auf das Absetzen muss plausibel sein. Informationen über Reexposition sind nicht notwendig.
<p>möglich (possible):</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels auftritt, aber das auch durch Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann.• Informationen über die Reaktion beim Absetzen können fehlen oder unklar sein.
<p>unwahrscheinlich (unlikely):</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, bei dem der Zeitpunkt seines Auftretens einen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels unwahrscheinlich macht und das durch andere Umstände, wie Begleiterkrankung oder Komedikation erklärt werden kann.
<p>unklassifiziert (conditional/unclassified):</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, mit einem zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels, das als UAW (unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen) berichtet wird, bei dem für die Kausalitätsbeurteilung mehr Informationen notwendig sind, bzw. diese gerade beurteilt werden.
<p>nicht beurteilbar (unassessable/unclassifiable):</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein Bericht über eine mögliche UAW (unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen), der nicht beurteilt werden kann, weil Informationen fehlen oder widersprüchlich sind und nicht vervollständigt oder verifiziert werden können.

Literaturverzeichnis

- [1] GESETZ ÜBER DEN VERKEHR MIT ARZNEIMITTELN (ARZNEIMITTELGESETZ - AMG), NEU-GEFASST AM 12.12.2005, ZULETZT GEÄNDERT AM 20.07.2007, § 1
- [2] EDWARDS IR & ARONSON JK. ADVERSE DRUG REACTIONS: DEFINITIONS, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT. LANCET 2000 OCT 7;356(9237):1255-9.
- [A] WHO ART, [HTTP://WWW.UMC-PRODUCTS.COM/](http://www.UMC-PRODUCTS.COM/)
- [B] MEDDRA, [HTTP://WWW.MEDDRAMSSO.COM/MSSOWEB/INDEX.HTM](http://www.MEDDRAMSSO.COM/MSSOWEB/INDEX.HTM)
- [C] CTCAE,
[HTTP://CTEP.CANCER.GOV/PROTOCOLDEVELOPMENT/ELECTRONIC_APPLICATIONS/CTC.HTM](http://CTEP.CANCER.GOV/PROTOCOLDEVELOPMENT/ELECTRONIC_APPLICATIONS/CTC.HTM)
- [3] INTERNATIONAL DRUG MONITORING: THE ROLE OF NATIONAL CENTRES. REPORT OF A WHO MEETING (1971). WORLD HEALTH ORGAN TECH REP SER. 498:1-25.
- [4] GESETZ ÜBER DEN VERKEHR MIT ARZNEIMITTELN (ARZNEIMITTELGESETZ - AMG), NEU-GEFASST AM 12.12.2005, ZULETZT GEÄNDERT AM 20.07.2007, § 4 ABSATZ 13
- [5] OTTE A. ARZNEIMITTELSICHERHEIT (2009, CRC04 POWERPOINT-PRÄSENTATION)
- [6] RICHTLINIE 2001/20/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENT UND DES RATES, VOM 04.04.2001, ARTIKEL 16, ABSATZ 1
- [7] ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE, GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1), DATED 10.06.1996, ARTICLE 4.11.1
- [8] LÜLLMANN H, LUTZ H, MOHR K & WEHLING M. PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE. (2006, 16. AUFLAGE, GEORG THIEME VERLAG)
- [9] DASSOW H. ARZNEIMITTEL-NEBENWIRKUNGEN. (2002, UNIVERSITÄT LEIPZIG, INSTITUT FÜR KLINISCHE PHARMAKOLOGIE, POWERPOINT-PRÄSENTATION)
- [10] WIE SOLLEN DIE HÄUFIGKEITEN FÜR NEBENWIRKUNGEN IN DER PRODUKTINFORMATION ANGEGEBEN WERDEN?. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE, [HTTP://WWW.BFARM.DE/CLN_012/NN_424304/SHAREDDOCS/FAQ/DE/ARZNEIMITTEL/PAL/JA-AMPAL-FAQ.HTML](http://www.BFARM.DE/CLN_012/NN_424304/SHAREDDOCS/FAQ/DE/ARZNEIMITTEL/PAL/JA-AMPAL-FAQ.HTML)
- [11] PHARMAKOVIGILANZ – MELDUNG VON UNERWÜNSCHTEN ARZNEIMITTEL-NEBENWIRKUNGEN (UAW). (2007, NIEDERSÄCHSISCHES ÄRZTEBLATT, HANNOVERSCHE ÄRZTE-VERLAGS-UNION), [HTTP://WWW.HAEVERLAG.DE/NAE/N_BEITRAG.PHP?ID=1621](http://www.HAEVERLAG.DE/NAE/N_BEITRAG.PHP?ID=1621)

- [12] FRÖLICH JC & KIRCH W. PRAKTISCHE ARZNEITHERAPIE. (2003, 3. AUFLAGE, SPRINGER VERLAG)
- [13] NARANJO CA ET AL. A METHOD FOR ESTIMATING THE PROBABILITY OF ADVERSE DRUG REACTIONS. CLIN PHARMACOL THER. 1981 AUG;30(2):239-45.
- [14] WHO, LETTER MIO/372/2(A), WHO, GENEVA (1991).
- [15] [HTTP://WWW.IQWIG.DE/KOSTEN-NUTZEN-BEWERTUNG.736.HTML](http://www.iqwig.de/kosten-nutzen-bewertung.736.html)
- [16] LAZAROU J ET AL. INCIDENCE OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN HOSPITALIZED PATIENTS: A META-ANALYSIS OF PROSPECTIVE STUDIES. JAMA. 1998 APR 15;279(15):1200-5.
- [17] PIRMOHAMED M ET AL. ADVERSE DRUG REACTIONS AS CAUSE OF ADMISSION TO HOSPITAL: PROSPECTIVE ANALYSIS OF 18 820 PATIENTS. BMJ. 2004 JUL 3;329(7456):15-9.
- [18] EINARSON TR. DRUG-RELATED HOSPITAL ADMISSION. ANN PHARMACOTHER. 1993 JUL-AUG;27 (7-8):832-40
- [19] SCHICHA H & SCHOBER O. NUKLEARMEDIZIN: BASISWISSEN UND KLINISCHE ANWENDUNG. (2007, 6. AUFLAGE, SCHATTAUER VERLAG)
- [20] BONELLI J & PRAT EH. PARADIGMAWECHSEL: SINNORIENTIERTE MEDIZIN. IMAGO HOMINIS (1999); 6(3): 187-207.

What can we learn from the Contergan Disaster?¹

Was können wir aus der Contergan-Katastrophe lernen?

Michael Barsch

List of Contents

List of Contents	1
List of Abbreviations	3
1 Introduction	5
2 The Contergan disaster	7
3 Development of the regulatory framework for pharmaceuticals – a change of paradigm	9
3.1 The German national regulatory activities and medicinal product approval	9
3.2 Regulatory activities within Europe - a result of harmonisation	10
4 Aspects of drug safety during drug development until market authorisation	12
4.1 Non-clinical development phase	12
4.2 Clinical phase.....	13
5 Drug safety after market authorisation - the challenge for pharmacovigilance	15
5.1 The rationale of pharmacovigilance.....	15
5.2 The legal basis of pharmacovigilance in Germany and Europe.....	15

¹ Teile dieser Seminararbeit wurden veröffentlicht in dem Übersichtsartikel: Barsch M, Otte A. The legal standards for the radioactive or non radioactive drug research and approval in Germany and in the European Community after the thalidomide catastrophe. Hell J Nucl Med 2010; 13(1):45-51.

5.3	Elements of pharmacovigilance in Europe	16
5.3.1	Postmarketing surveillance	16
5.3.2	Risk management.....	16
5.3.3	Post approval research	17
6	Risk assessment of drug use in pregnancy – considerations for a special population.....	18
6.1	General considerations.....	18
6.2	Sources of information for human pregnancy data.....	18
6.2.1	Pre-authorisation studies	18
6.2.2	Post-authorisation data.....	19
6.2.2.1	Spontaneous reports of pregnancy exposure.....	19
6.2.2.2	Record Linkage	19
6.2.2.3	Registries.....	19
6.3	Need for improvement of data quality	19
7	Difficulties and future perspectives in drug development.....	21
7.1	The Critical Path Initiative.....	21
7.2	The European Innovative Medicines Initiative (IMI).....	22
8	Conclusion.....	23
	References.....	25

List of Abbreviations

AMG	Arzneimittelgesetz (German Drug Law)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
EC	European Commission
EEC	European Economic Community
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicines Agency
ENL	Erythema Nodosum Leprosum
EU-RMP	EU Risk Management Plan
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
MAH	Marketing Authorisation Holder
NOAEL	No observed adverse effect level
PASS	Post-Authorisation Safety Studies
PD:	Pharmacodynamics
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PK	Pharmacokinetics
PSUR	Periodic Safety Update Report
QPPV	Qualified Person Pharmacovigilance

R&D	Research & Development
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
U.S.	United States

1 Introduction

The Contergan disaster is the prime example for an occurring catastrophe in the history of drug development by the pharmaceutical industry with regard to drug safety.

Contergan[®] which contained thalidomide as active ingredient was launched to market in 1957 by Chemie Grünenthal, a pharmaceutical company from Stolberg near Aachen in Germany, and was promoted as nontoxic sedative and hypnotic drug. Moreover Contergan[®] was widely used as effective drug for the treatment of morning sickness during pregnancy. Thalidomide containing drugs were on the market in 46 countries and under 37 trade names (Silverman, 2002) and advanced to worldwide blockbusters.

In 1959 and 1960 several reports of thalidomide associated peripheral neuritis had occurred, which led to prescription requirement for Contergan[®].

In 1961 thalidomide was suspected to cause teratogenic effects because two physicians – Dr. Widukind Lenz in Germany and Dr. William G. McBride in Australia - reported independently from each other an abnormal high number of new born children with malformations, e.g. limb deficiencies, phocomelia, etc and suspected a causal relationship to thalidomide intake by the mothers during pregnancy.

In December 1961 Contergan[®] was withdrawn from the market in Germany by Chemie Grünenthal. In other countries thalidomide containing drugs had been available for several month after the teratogenic effects of this drug had been disclosed.

The exact number of children who suffered from these thalidomide induced malformations is unknown. Estimations range from about 8000 to 12000 worldwide. The number of patients who suffered from - in part irreversible - neuropathy is estimated at about 40000 (Silverman, 2002).

In 1965 thalidomide already experienced a renaissance as it was used successfully for the treatment of erythema nodosum leprosum (ENL), a painful dermatologic complication of leprosy and is approved in the USA for the chronic treatment of ENL since 1998 (Calabrese et al, 2000). Further, thalidomide has been and is currently investigated because of its various properties for the treatment of several other dermatological, neurological, inflammatory and malignant diseases (Teo et al, 2005; Franks et al, 2004). Moreover several derivates (IMID[®]s) have been synthesised and screened for potential applications.

What can be learned from the Contergan[®] disaster?

Not at least because of the Contergan[®] story drug safety has become a central point to consider for both, the authorities and the pharmaceutical industry.

The issue of this work is to describe the historical background of the Contergan[®] disaster in the context of the existing regulatory framework at the time of Contergan[®] as well as the changes of paradigm which have come into process as a consequence and have led to the contemporary existing situation in a first step. Further, undertaken activities which tend to ensure drug safety, in the different development stages of medicinal products as well as after market authorisation will be discussed in general as well as in particular with regard to the population of pregnant women and woman with childbearing potential. Moreover, a brief description of currently occurring problems and future perspectives will be given before, in a final step, things which have been learned from the Contergan[®] disaster and , further more, things which still have to be learned will be addressed in a summarising conclusion.

2 The Contergan disaster

The drug thalidomide, a synthetic glutamic acid derivate, was synthesised in 1954 by Wilhelm Kunz, a pharmacist working at Chemie Grünenthal in Stolberg by Aachen (Holzgrave, 2007). The rationale for the drug development was an intended use for the treatment of epilepsy, but the drug lacked to show efficacy in this indication (Melchert, 2007). The results from animal toxicology studies in rodents were remarkable because the drug has been well tolerated and had not shown a lethal effect even in high doses, which has led to the conclusion that thalidomide was nontoxic and safe (Silverman, 2002; Maio, 2001). These results had been confirmed by several clinical trials. Thus, the drug was introduced by Chemie Grünenthal as a safe non-barbiturate sedative and hypnotic drug and registered in June 1957 in Nordrhein-Westfalen, Germany. One month later, in July 1957, the manufacturing of thalidomide containing drug was approved by the local authority, the “Gesundheitsabteilung des Nordrhein-Westfälischen Innenministeriums” (Maio, 2001). Additional to the above mentioned indication Contergan[®] was very popular for the treatment of occurring morning sickness during pregnancy (von Moos, 2003). In the time from 1957 until 1961 thalidomide containing drugs were on the market in 46 countries and under 37 trade names (Silverman, 2002).

Contergan[®] was the most sold hypnotic in Germany in the year 1959 and accounted for the half transaction volume of Chemie Grünenthal in the year 1960 (Maio, 2001) with a sales amount of 14.6 tons (von Moos, 2003).

In the USA the approval for Kevadon, a thalidomide containing product was denied by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 1960 because of concerns regarding drug safety, primarily about possible peripheral neuritis induced by thalidomide, an adverse drug reaction which was reported the first in 1960 in the British Medical Journal (Silverman, 2002; Maio, 2001). In May 1961 Contergan[®] was changed to a prescription drug.

In the meantime thalidomide already had been considered to reveal a teratogenic potential. From 1959 until 1961 first case reports of malformed babies had been occurred. In November 1961 two physicians – Dr. Widukind Lenz in Germany and Dr. William G. McBride in Australia - reported independently from each other an abnormal high number of new born children with malformations, e.g. limb deficiencies, phocomelia, etc and suspected a causal relationship of thalidomide intake by the mothers during pregnancy (Silverman, 2002).

In December 1961 Chemie Grünenthal withdrew Contergan[®] from the market.

The exact number of children who suffered from these thalidomide induced malformations is unknown. Estimations range from about 8000 to 12000 worldwide. The number of patients who suffered from - in part irreversible - neuropathy is estimated at about 40000 (Silverman, 2002).

3 Development of the regulatory framework for pharmaceuticals – a change of paradigm

Medicinal products had exclusively been produced by physicians until the 13th century and after this time by pharmacists in retail pharmacies. In the 19th century the first pharmaceutical companies arised, e.g. Merck in Darmstadt or Hoffman La Roche in Basel and others. By the formation of the chemical industry in Europe about 1860 the pharmaceutical industry also begun to arise and today medicinal products are mainly produced by pharmaceutical companies and only in exemptions in the pharmacy (Fricke et al., 2008).

A detailed description of the historical development of pharmaceutical industry and drug regulation is beyond the scope of this work. However, in the following a brief explanation of the national German as well as of the European legal framework development with regard to medicinal product regulation will be given, which has led to the compulsory requirements quality, safety and efficacy of medicinal products.

3.1 The German national regulatory activities and medicinal product approval

The first German national drug law, “Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln” (AMG), which had substituted several individual existing provisions was developed and came into force in August 1961. Thereafter, industrial manufacturing and marketing of a medicinal product has become possible only in case of a provided “approval” by the authorities after a registration of the product in a formal way (AMG, 1961). However, there were several shortcomings of this law with regard to an absence of compulsory quality testing of pharmaceuticals and underdeveloped liability regulations, amongst others (Nettesheim, 2008).

After the outcome of the Contergan® disaster a change of paradigm has taken place. The competent authorities have assumed the responsibility for the safety of pharmaceuticals and have not left it exclusively in the task area of the pharmaceutical industry.

Thus, in 1964 changes in the AMG with corrective actions regarding drug safety were established, e.g. data of pharmacological-toxicological studies as well as of analytical testing were required before registration (AMG, 1964). Further data of clinical trials were to be provided. All new drugs were automatically prescription drugs for a time span of three years.

A complete review of the AMG took place in the year 1976. This law (Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts, 1978) came into force in January, 1978. After this time it has been obligatory to provide data for **quality, safety and efficacy** of medicinal products to the competent authority as precondition for obtaining an approval. The formal registration procedure was substituted by an approval procedure. Amongst others, further important aspects which were considered are the liability provisions for the manufacturer in case of health damages caused by a pharmaceutical and not at least the requirements in the area of pharmacovigilance with the aim to collect medicinal product associated risks.

The new drug law already accounted for the basic principles which are applicable even today. Since 1978 until now the German drug law has underwent 14 amendments and the 15th amendment will come into force at the end of this year.

In Germany, as well as in all other member states of the EC exists a national system of regulation for pharmaceutical product approval with either the “Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte” (BfArM) or the “Paul-Ehrlich-Institut” (PEI) as national authorities, according to the type of product. Within this system a decentralised and national drug approval can be applied.

3.2 Regulatory activities within Europe - a result of harmonisation

The regulation of pharmaceuticals in Germany has also been affected by the need for harmonisation of European standards within the European Community, the former European Economic Community (EEC), respectively, since 1965. Several directives by the European Commission have been come into force which have been implemented in the national laws of the member states, e.g. 65/65/EEC in the year 1965 with the requirement of approval for pharmaceutical products as a basis for market authorisation or 75/318/EEC and 75/319/EEC in 1975 with the aim of harmonisation of administrative regulations and implementation of a mutual recognition procedure for drug approvals within the EEC, amongst many others.

More recently important directives such as the “Clinical Trial Directive”, 2001/20/EC, requiring the implementation of the Good Clinical Practice principles (GCP) in the area of clinical research or directive 2001/83/EC, which deals with the content of national procedures of drug approval and pharmacovigilance requirements, have been released by the European Commission (EC).

Further, approximately since a decade the EC uses regulations which have to be applied directly by the member states. For example regulation No 2309/93 required the establishment of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products and the centralised procedure for certain technologically advanced medicinal product approvals (EEC, 1993).

In the year 2004 regulation EC/726/2004 came into force which stipulates the centralised approval procedure, which is compulsory for further medicinal products, e.g. for gene therapy, somatic cell therapy and human tissue engineering, u.a. Moreover the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products was renamed as the European Medicines Agency (EMA) as the supranational competent authority within Europe. Further, according to EC/726/2004 a Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) was established and is responsible for scientific evaluation and preparing the EMA's opinions on all questions concerning medicinal products for human use. Additional tasks of this committee are the development of scientific and regulatory guidelines as well as providing scientific advice for the pharmaceutical industry and competency in pharmacovigilance activities, amongst others (EMA, 2007).

Moreover the EMA plays an important role in the procedure of mutual recognition (EMA, 2009).

4 Aspects of drug safety during drug development until market authorisation

4.1 Non-clinical development phase

The non-clinical drug development phase comprises the assessment of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of a drug as well as studies of single-dose and repeated dose toxicity, reproductive toxicity, genotoxicity, carcinogenicity, immunotoxicity, local tolerance and environmental risk assessment.

The aim of this developmental stage is to address potential safety issues prior to the start of the clinical development phase and additionally to collect important data with regard to the estimation of doses for first trials in humans. These investigations are conducted in-vivo in appropriate animals (rodents and non-rodents) as well as in-vitro by using cell- and tissue assays (EMA, 2009).

The data collected in these non-clinical studies are required by the competent authority and influence the decision in addition to results from clinical trials whether a product will become approved or evaluated as exhibiting an unfavourable risk-benefit balance.

However, due to several reasons the results of animal studies can not always be applied for estimating the risks for human exposure. For example differences in sensitivity between test animals and humans to specific enzyme inhibition or induction as well as distinctions in metabolism/biotransformation of drugs, e.g. occurrence of different metabolites in specific species, can be a reason for false results (Brent, 2004; Ujházy et al., 2005). Even if a unique human metabolite is synthesised and administered exogenously to a test animal differences in pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism and excretion) may lead to a decreased predictive value of the test results (Prueksaritanont et al., 2006).

Moreover, sex-differences have been observed which can lead to different outcomes in toxicity testing.

It is essential to apply toxicokinetic parameters in order to evaluate systemic exposure in relation to the administered dose to test animals (Baldrick, 2003).

Toxic effects which are caused by a drug at high doses in animals will not necessarily lead to the same effects in humans at therapeutic doses (Brent, 2004).

Consequently, in recent years advances in the development of modern in-vitro methods for the conduct of pre-clinical techniques have been made by using the

increasing knowledge of e.g. genomics, nuclear- and G-Protein coupled receptors, ion channels as well as enzymes (Whitebread et al., 2005).

4.2 Clinical phase

When a pharmaceutical product has successfully finished the preclinical development phase and the risk-benefit-balance is considered as adequate for testing of the drug in humans it enters the clinical phase.

All clinical trials are to be conducted in compliance with the principles of Good Clinical Practice (GCP) according to the European Clinical Trial Directive (EC, 2001). These principles are described in the Note for Guidance on Good Clinical Practice (ICH topic E6), which is an internationally accepted scientific standard for the designing, conducting, recording and reporting of clinical trials and has its origins in the Declaration of Helsinki with the aim of safeguarding the rights and the well-being of subjects participating in clinical trials (CPMP, 1995). In addition several guidelines of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) reflect the current standards in the area of clinical research, e.g. ICH topic E3 – Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH, 1995) or ICH Topic E 2 A - Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP, 1995), amongst many others.

One can classify clinical studies either by the phase of the development stage (Phase I – most common type: human pharmacology study; Phase II- most typical type: therapeutic exploratory study; Phase III – most common: therapeutic exploratory and Phase IV – most typical: therapeutic use) or by the study objectives. The latter possibility is preferred as a type of study can occur in several development stages. The different study types are briefly described in the following table adopted from the ICH Note for Guidance on general considerations for clinical trials together with examples in order to provide an overview of required information for the marketing application of a medicinal product by the authorities.

The types human pharmacology study, therapeutic exploratory and –confirmatory studies are commonly parts of the clinical development prior to application for market approval. However, in exemptions the authority can demand further data from therapeutic use in case of concerns with regard to safety or efficacy of a medicinal product (CPMP, 1995).

A detailed discussion of the different study types would exceed the limits of this work but it can be summarised that the clinical development program of a pharmaceutical has to be designed in order to examine essential information regarding safety (mortality, morbidity, adverse events related to the investigational medicinal product, drug interactions, etc.) and efficacy in comparison to standard

therapies and/or placebo and the resulting study reports are accurately reviewed by the authorities within the approval procedure.

Table 1: An Approach to Classifying Clinical Studies According to Objective (adapted from CPMP, 1995)

Type of Study	Objective of Study	Study Examples
Human Pharmacology	<ul style="list-style-type: none"> • Assess tolerance • Define/describe PK¹ and PD² • Explore drug metabolism and drug interactions • Estimate activity 	<ul style="list-style-type: none"> • Dose-tolerance studies • Single and multiple dose PK and/or PD studies • Drug interaction studies
Therapeutic Exploratory	<ul style="list-style-type: none"> • Explore use for the targeted indication • Estimate dosage for subsequent studies • Provide basis for confirmatory study design, endpoints, methodologies 	<ul style="list-style-type: none"> • Earliest trials of relatively short duration in well- defined narrow patient populations, using surrogate or pharmacological endpoints or clinical measures • Dose-response exploration studies
Therapeutic Confirmatory	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrate/confirm efficacy • Establish safety profile • Provide an adequate basis for assessing the benefit/risk relationship to support licensing • Establish dose-response relationship 	<ul style="list-style-type: none"> • Adequate, and well controlled studies to establish efficacy • Randomised parallel dose-response studies • Clinical safety studies • Studies of mortality/ morbidity outcomes • Large simple trials • Comparative studies
Therapeutic Use	<ul style="list-style-type: none"> • Refine understanding of benefit/risk relationship in general or special populations and/or environments • Identify less common adverse reactions • Refine dosing recommendation 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparative effectiveness studies • Studies of mortality/morbidity outcomes • Studies of additional endpoints • Large simple trials • Pharmacoeconomic studies

¹Pharmacokinetics

²Pharmacodynamics

5 Drug safety after market authorisation - the challenge for pharmacovigilance

5.1 The rationale of pharmacovigilance

Many drugs have been withdrawn from the market after the occurrence of unexpected (serious) adverse drug reactions. Examples are the Cyclooxygenase-II-inhibitors, most notably rofecoxib (Vioxx[®]), which had been associated with an increased incidence of cardiovascular complications or, more recent, aprotinin (Trasylol[®]), a serin protease inhibitor, in 2007 after a proven increased rate of mortality in patients being treated with this drug (Härmark et al., 2008). Drug related risks can often not be detected during the clinical development phase as the number of patients treated under the conditions of clinical trials is commonly too small and the duration of drug exposure insufficiently long to detect rarely occurring adverse events (Colvin et al., 2009) or these ones showing a long latency (Härmark et al., 2008). In addition the results of the study populations from randomised clinical trials lack when they are applied on patients in clinical practice as multiple factors come together, e.g. co-morbidity, other concomitant drugs and therapies, drug-drug-, drug-food interactions, amongst others.

As a consequence of the general awareness that knowledge about medicinal products at the time when they are launched to market after approval often is insufficient it necessitated the establishment of comprehensive pharmacovigilance activities.

Pharmacovigilance, according to the World Health Organisation (WHO), is defined as “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other medicine-related problem” (EMA, 2005; Härmark et al., 2008).

5.2 The legal basis of pharmacovigilance in Germany and Europe

According to Directive 2001/83/EC implementation of pharmacovigilance systems is required in each EU member state on a national level. In Germany, according to §63 of the German Drug Law (AMG), an administrative regulation called “Stufenplan” governs the collection and reporting of suspected adverse drug reactions and assigns responsibilities to the local as well as to the national authorities, to the sponsors/MAHs and the health care professionals, respectively.

Supranational within the European Community, Regulation EC/726/2004 stipulates requirements for all products which are approved according to the centralised procedure. Furthermore, the EMEA is responsible for coordinating pharmacovigilance activities for all member states.

5.3 Elements of pharmacovigilance in Europe

5.3.1 Postmarketing surveillance

The marketing authorisation holders of medicinal products have to designate a Qualified Person Pharmacovigilance (QPPV) who resides in the EU and is responsible for all issues related to the collection, recording and reporting of information regarding the risk benefit evaluation of an approved medicinal product (Faden et al., 2008). According to Eudralex Volume 9A, a guideline which was developed by the EC in 2008 and to the stipulations of the above mentioned Directive and Regulation, a comprehensive description of the established pharmacovigilance system, e.g. written procedures for expedited reporting, used databases including validation, availability of QPPV, amongst many others, and if necessary one of the planned risk management system has to be included in any application for medicinal product approval.

Sponsors/MAHs are required to maintain a system which contains detailed records of all suspected adverse drug reactions reported worldwide (Faden et al, 2008). These have to be reported in defined regular intervals in so called Periodic Safety Update Reports (PSURs) to the authorities as well as in cases of Suspected Unexpected Serious

Adverse Reactions (SUSARs) by expedited reporting in a time limit of 15 days. Further PSURs have to be submitted to the authorities immediately on request (EC, 2001; EC, 2004)

Spontaneous reporting is the primary method of collection post-marketing information of drug safety. Criticism about spontaneous reporting addresses the tendency of selective and underreporting because of selection bias by the healthcare providers (Härmark et al., 2008).

5.3.2 Risk management

When appropriate, all applications should include a detailed description of a risk-management system which will be introduced. This information has to be submitted in form of an EU Risk Management Plan (EU-RMP) within the application to the authority (EC, 2001; EC, 2004).

Components of an EU-RMP are a safety specification, which should be a summary of the important identified risks of a medicinal product, and a pharmacovigilance plan, which is based on the safety specification as recommended by the ICH E2E topic: Pharmacovigilance Planning (ICH, 2004) as well as an analysis of the need of risk minimisation activities (Faden et al., 2008).

Examples for applications which have to include an EU-RMP are new chemical entity containing medicinal product, biosimilars, generic medicinal products where safety concerns are known for the reference product which necessitate risk minimisation activities, amongst others. These activities are to be submitted in a Risk Minimisation Plan. Risk minimisation activities can be divided in those which achieve risk minimisation by providing information and education and other which control the use of a drug. Thus, provision of information, educational material, the legal status of a medicinal product, restricted access programmes and others can contribute to a decreased risk. (Eudralex Volume 9A, 2008). Excellent examples of risk minimisation activities are the programmes “System for Thalidomide Education Prescribing and Safety” (S.T.E.P.S.[®]) by Celgene and the adaption of Pharmion “Pharmion Risk Management Programme” (PRMP), developed for thalidomide containing drugs. These programmes comprise educational as well as restrictive activities, e.g. registration of both, physician and patient, informed consent procedure, conduct of pregnancy tests, restricted availability only in registered pharmacies, amongst other activities.

Thus, high-level information about potential teratogenic effects and controlled access of the drug shall prevent any foetal exposure which could lead to malformations in newborn children (Pharmion, 2004).

5.3.3 Post approval research

Post Authorisation Safety Studies (PASS) are defined as “a pharmacoepidemiological study or a clinical trial carried out in accordance with the terms of the marketing authorisation, conducted with the aim of identifying or quantifying a safety hazard relating to an authorised medicinal product” (EC, 2001). The competent authorities can require PASS as a commitment at the time of marketing approval or in the post approval phase as an integral part of the EU-RMP (EC, 2008).

6 Risk assessment of drug use in pregnancy – considerations for a special population

6.1 General considerations

In particular, pregnant women do represent a kind of “orphan population” with regard to the use of medicinal products due to lacking information of drug safety in pregnancy. Preclinical toxicology data are not completely predictive for humans, in particular with regard to pregnant women and foetal exposure (Chambers et al, 2007). However, at the time of marketing approval these data are virtually the only source of information regarding the evaluation of reproductive risk for a medicinal product.

Pregnant women must be excluded from participation in randomised clinical trials because of ethical considerations with the exception of trials for products which are specifically intended for use in pregnancy. Women with childbearing potential who participate in clinical trials have to use effective contraception methods (CHMP, 2005).

Most medicinal products are contraindicated per label for use during pregnancy. However, pregnant women often coercively need medication in case of existing diseases, e.g. epilepsy, asthma, infectious diseases, diabetes, amongst others. In other cases women are not aware of their pregnancies at the time of drug exposure. The use of medicinal products during pregnancy often happens as “off-label-use”, which means that a prescribed product is not approved for the particular disease or population (Schaefer, 2007).

6.2 Sources of information for human pregnancy data

6.2.1 Pre-authorisation studies

In clinical trials which include women with childbearing potential sometimes unintentional pregnancies occur. In these cases data of exposure and outcome of these pregnancies should be collected.

Further, in cases of necessary treatment due to underlying diseases the assessment of pharmacokinetic variables as well as the outcome of the pregnancy is meaningful (CHMP, 2005).

6.2.2 Post-authorisation data

6.2.2.1 Spontaneous reports of pregnancy exposure

Spontaneous reports are the most common source of post-authorisation data about exposure to medicinal products during pregnancy and represent a necessary tool. MAHs are required to follow up all reports from health care professionals about the use of their products during pregnancy (CHMP, 2005).

6.2.2.2 Record Linkage

Data provided by registries can be combined/linked with each other in order to investigate special causal relations in subsequent times (CHMP, 2005), e.g. cross-linking exposure data with later available information.

6.2.2.3 Registries

Several registries are used in order to accumulate exposure and outcome data for both, mother and foetus. Birth defect registries are population based for children born with congenital abnormalities and represent the basis for research on birth defects.

Pregnancy registries are tools for the assessment of drug safety during pregnancy (CHMP, 2005). Teratology Information Services (TIS) are advisory centres and are commonly organised in collaborations, e.g. European Network of Teratology Information Services (ENTIS) or Organization of Teratology Information Services (OTIS) in the USA, respectively. Additionally, these centres are active in recruitment of pregnant women who can be included in pregnancy registries and conduct pharmacoepidemiological research.

6.3 Need for improvement of data quality

In recent scientific works shortcomings of reported data are addressed. For example, information about exposure time and duration during pregnancy lack with regard to precision. This is important as the gestational timing is the most critical factor evaluation whether a medicinal product could have caused development toxicity or not. Thus, there is a need for accurate information about timing of medicinal product administration.

The dose as well as the dosing intervals are critical information, too, as they may allow estimations on parameters like the “no observed adverse effect level” (NOAEL) or the “lowest observed adverse effect level” (LOAEL), amongst other information regarding the dose-response-relationship which can only be investigated accurately if the reported data are provided and evaluable.

The above mentioned explanations are highly relevant as commonly no other specific data for the population of pregnant women and their unborn children are available from clinical trials and the results of pre-clinical testing can not always be applied on the human setting. Although these parameters have to be regarded with caution due to the fact that often remarkable pharmacokinetic inter-individual variances can occur these data can provide some evidence (Briggs et al., 2009).

More over, a harmonisation of standard formats for electronic spontaneous reports is highly recommended as an exchange of these collected data can lead to a higher number of cases which can be included in pharmacoepidemiologic research. In a letter to the editor, Glass addresses the need of such a harmonisation by mentioning the example of the Adverse Event Reporting System (AERS) of the FDA (Glass, 2008).

7 Difficulties and future perspectives in drug development

As already mentioned above the development of a medicinal product has become an extensive process which can be not at least traced back to the fact that the authorities worldwide have increased the requirements for drug testing in order to safeguard efficacy, safety and quality of medicinal products that are administered to patients.

The advances in biomedical research, e.g. high-throughput-screening, robotics, human genetics and genetic animal models, RNA interference, amongst others, have raised the expectations that the number of new and innovative medicinal products developed by the pharmaceutical industry have to increase. But unfortunately the opposite with alarming attrition rates, in particular in the phases II and III of clinical development and mostly due to lacking efficacy as well as to toxicity, is the case (Kola, 2008; Woosley et al, 2007; Lesko, 2007).

Scientists identify the lacking use of validated new methods, e.g. biomarkers and surrogate parameters in drug development and the tentative acceptance of these by the authorities as reasons for the occurring situation and criticise that current guidelines for development of medicinal products stipulate the use of old methods, e.g. animal models which result in high costs with an limited transferability to the situation in humans.

Underlined is the above explained situation by the fact that the lowest number of medicinal products have been approved in the last years but on the other hand the cost level never had been higher for development programs. So one can say that a lack of efficiency is existent (Kola, 2008) which represents a serious threat for the future of improving public health.

In the following two examples for the collaboration of authorities or other public stakeholders together with industry and academic teams are briefly described. The idea of such initiatives is to focus on modern tools which streamline the development stages, facilitate the evaluation of chances of success for medicinal products in an early phase and to accumulate knowledge in R&D.

7.1 The Critical Path Initiative

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) proactively released a report with the title “Innovation or Stagnation, Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products” in the year 2004 and amended more recent the so called “Critical Path Opportunity List” with planned activities in six broad areas:

- Biomarker development
- Streamlining clinical trials
- Bioinformatics
- Manufacturing
- Antibiotics and countermeasures to combat infection
- Developing therapies for children and adolescents

As a consequence many initiatives have been established by several stakeholders in R&D (Woosley et al., 2008).

7.2 The European Innovative Medicines Initiative (IMI)

Analogous to the U.S. approach, in Europe the publication “Joint Undertaking for the Implementation of the Joint Technology Initiative on Innovative Medicines” was released in the Official Journal in February 2008 and was initiated by the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) and the European Commission with the aim to encourage safety and efficacy of medicinal products as well as knowledge management and education in R&D (Kamel et al., 2008).

Moreover, this public-private partnership tends to enhance the investment in the bio-pharmaceutical R&D and to overcome bottlenecks in drug development by developing and validating new techniques for the prediction of efficacy and safety of new medicinal products (EC, 2007).

8 Conclusion

Anticipating the answer of the issued question “What can we learn from Contergan®?” - we already have learned a good many.

The legal framework of drug regulation and approval has been transformed until today in a consequent manner. In former times a formal registration was sufficient in order to obtain a marketing authorisation for a medicinal product – today authorities request comprehensive data regarding quality, efficacy and safety prior to approval. The awareness that there commonly exists a lack of information regarding drug safety at the time of marketing approval necessitated the establishment of a pharmacovigilance system with the aim to detect occurring safety signals and accumulating knowledge about adverse drug reactions in a systematic manner. Additional, one tends to safeguard the appropriate use of medicinal products by providing education as well as by granting restrictive access, amongst other risk minimisation activities, in the area of risk management.

Further more, authorities may require post authorisation safety studies from the MAH, if the risk benefit balance of a medicinal product is not evaluated unambiguously.

Advances in research and technical progress accumulate knowledge about pharmacology, pharmacokinetics, toxicology, amongst others and modern computerised systems are able to process huge data sets.

But one has recognised the existing prevalence of many shortcomings in the area of R&D. The pharmaceutical industry lacks to transform advances in research into new and innovative products with the possible consequence of a suboptimal public health situation. Additional, the regulatory authorities behave tentative in accepting new approaches as they see their responsibility in safeguarding the access to unobjectionable medicinal products for the patients.

However, the development of R&D processes is absolutely necessary and first approaches are on the way with regard to the above mentioned initiatives of the different stakeholders in the area of medicinal product research. In a further step new approaches have to be considered in guidelines and applicable laws.

Another issue should be that particular populations as pregnant women as well as children and the elderly are included in clinical research with the consequence that comprehensive data of drug exposure will be available with the aim of a better predictability of drug safety.

Further more, it is mandatory that the process of global harmonisation will be continued, e.g. with regard to the exchange of data, in particular pharmacovigilance data, and adaption of requirements for drug testing and approval.

One has to focus on an efficient development of innovative drugs and products in order to improve the public health outcome.- that is the critical path.

References

- AMG, 1961: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln; Bundesgesetzbl I; 33: 533-546
- AMG, 1964: Zweites Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes; Bundesgesetzbl I; 30: 365-369
- AMG, 1978: Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts, Bundesgesetzbl I; 110: 2445-2481
- Baldrick, P (2003): Toxicokinetics in preclinical evaluation; DDT; 8: 127-133
- Brent, RL (2004): Utilization of Animal Studies to Determine the Effects and Human Risks of Environmental Toxicants (Drugs, Chemicals, and Physical Agents); Pediatrics; 113: 984-995
- Briggs, GG (2009): Better Data Needed from Pregnancy Registries; Birth Defects Research (Part A); 85: 109-111
- Calabrese, L et al. (2000): Thalidomide: Current and Potential Clinical Applications; Am J Med; 108:487-495
- Chambers, CD et al. (2008): Drug Safety in Pregnant Women and Their Babies: Ignorance Not Bliss; Clin Pharm Ther: 181-183
- CHMP (2005): Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data; EMEA/CHMP/313666/2005
- Colvin, L et al. (2009): Pharmacovigilance in pregnancy using population-based linked datasets; Pharmacoepidemiol Drug Saf; 18: 211-225
- CPMP (1995): Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95)
- EC (2001): Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use; OJ; L121: 34-44
- EC (2001): Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use; OJ; L 311: 67-128
- EC (2004): Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use; OJ; L 136: 34-57
- EC (2007): Proposal for a Council Regulation setting up the Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking; download on 20.09.2009 at http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/com/2007/com2007_0241en01.pdf

- EC (2008): Eudralex: Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use
- EEC (1965): Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products; OJ; 22: 369–373
- EEC (1975): Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products; OJ; L 147:1–12
- EEC (1975): Council Directive 75/319/EEC of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products; OJ; L 147:13-22
- EEC (1993): Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; OJ; L214: 1-21
- EMA (2007): Committee for Medicinal Products for Human Use: Rules of Procedure (EMA/MB/87146/2007)
- EMA (2009): User Guide for Micro, Small and Medium-sized Enterprises (SMEs) on the administrative and procedural aspects of the provisions, laid down in Regulation (EC) No 726/2004, that are of particular relevance to SMEs (EMA/430399/2008)
- Faden, LB et al. (2008): Pharmacovigilance Activities in the United States, European Union and Japan: Harmonic Convergence or Convergent Evolution?; Food & Drug L J ; 63: 683-700
- Franks, ME et al. (2004): Thalidomide; Lancet: 1802-1811
- Fricke, FU et al. (2008): Pharmabetriebslehre, second edition; Springer Verlag
- Glass, LM (2008): Data incompatibility of adverse event reports electronically submitted to the AERS database; Pharmacoepidemiol Drug Saf; 17: 209-213
- Härmark, L et al. (2008): Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives; Eur J Clin Pharmacol; 67: 743-752
- Holzgrabe, U (2007): Ein altes Schlafmittel als Cancerostatikum. Die neue Karriere des Thalidomids; Pharm. Unserer Zeit; 36: 446-449
- ICH (1995): ICH Harmonised Tripartite Guideline: Structure and Content of Clinical Study Reports E3
- ICH (2004): ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmacovigilance Planning E2E
- Kamel, L (2008): The Innovative Medicines Initiative (IMI): a new opportunity for scientific collaboration between academia and industry at the European level; Eur Respir J; 31: 924–926

- Kola, I (2008): The State of Innovation in Drug Development; *Clin Pharmacol Ther*; 83 : 227-230
- Lesko, LJ (2007): Paving the critical path: how can clinical pharmacology help achieve the vision?; *Clin Pharmacol Ther*; 81:170-7
- Maio, G (2001): Zur Geschichte der Contergan-Katastrophe im Lichte der Arzneimittelgesetzgebung; *Dtsch Med Wochenschr*; 126: 1183-1186
- Nettesheim, M (2008): Europarechtlicher Rahmen des Arzneimittelzulassungsrechts; *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz*; 51: 705-712
- Pharmion (2004): Thalidomide Pharmion Information Brochure; download on 12.08.2009 at http://www.k-faktor.com/contergan/files/thalidomide_monograph.pdf
- Prueksaritanont, T et al. (2006): Complicating factors in safety testing of drug metabolites: Kinetic differences between generated and preformed metabolites; *Toxicol Appl Pharmacol*; 217: 143-152
- Schaefer, C et al. (2005): Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy-15 years experience of ENTIS; *Reprod Toxicol*; 20: 331-43
- Schaefer, C (2007): Off-Label-Use von Medikamenten in der Schwangerschaft; *Frauenarzt*; 48: 21-25
- Silverman WA (2002): The Schizophrenic Career of a “Monster Drug”; *Pediatrics*; 110: 404-406
- Teo, SK et al. (2005): Thalidomide as a novel therapeutic agent: new uses for an old product; *DDT*; 10:107-114
- Ujházy, E et al. (2005): Development Toxicology – An Integral Part Of Safety Evaluation Of New Drugs; *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Ctech Repub*; 149: 209-212
- Von Moos, R et al. (2003): Thalidomide: From tragedy to promise; *Swiss Med Wkly*; 133: 77-87
- Whitebread, S et al. (2005): In vitro safety pharmacology profiling: an essential tool for successful drug development; *DDT*; 10: 1421-1433
- Woosley, RL et al. (2007): Drug Development and the FDA’s Critical Path Initiative; *Clin Pharmacol Ther*; 81:129-133

Was können wir aus der Katastrophe von London (TeGenero) lernen?

Dr. Abdo Konur

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	2
1 Einleitung	3
2 Hintergrund	4
3 CD28 Superagonisten: Von Mäusen und Menschen	6
3.1 Wirkungsweise superagonistischer Antikörper	6
3.2 Spezies-spezifische Unterschiede im CD28SA signaling.....	7
4 Richtlinien zur präklinischen Testung von biomedizinischen Arzneimitteln	10
5 Anforderungen an den Studienplan	13
6 Zusammenfassung und Ausblick	14
Referenzen	16

Abkürzungsverzeichnis

CD28SA	superagonistischer anti-CD28 Antikörper
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
iv	intravenös
mAK	monoklonaler Antikörper
mAKSA	superagonistischer monoklonaler Antikörper
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
TCR	T Zell Rezeptor
TGN1412	superagonistischer anti-CD28 Antikörper der Firma TeGenero

1 Einleitung

TeGenero war eine deutsche Biotechfirma, die im Jahre 2000 als spin-off der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg von den Immunologen Thomas Hünig und Thomas Hanke gegründet wurde. Bereits sechs Jahre später musste sie im Juli 2006 Insolvenz anmelden. Eine klinische Phase-I-Studie mit ihrem Wirkstoff TGN₁₄₁₂, einem superagonistischen Antikörper, endete in einem Desaster und hatte bei gesunden Probanden lebensbedrohliche Symptome ausgelöst. In den sich unmittelbar anschließenden Untersuchungen durch die britische Arzneimittelaufsichtsbehörde Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) wurde ausgeschlossen, dass die lebensbedrohlichen Reaktionen auf eine Kontamination oder Fehldosierung des Prüfpräparates zurückzuführen waren. Somit war bereits recht früh klar, dass die Reaktionen der Probanden eine direkte immunologische Reaktion auf den applizierten Antikörper selbst war.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständige Bundesaufsichtsbehörde für die Genehmigung von Antikörperstudien hat auf den Ausgang der Londoner Phase-I-Studie reagiert und eine Reihe von Richtlinien erarbeitet, um das Risiko bei der erstmaligen Testung von Antikörpern am Menschen weiter zu minimieren.

2 Hintergrund

Am 13. März 2006 wurden im Northwick Park Hospital in London sechs Probanden nahezu zeitgleich der superagonistische, monoklonale Antikörper (mAK) TGN₁₄₁₂ iv appliziert, der gegen das CD28-Molekül auf T-Zellen gerichtet ist; zwei der Probanden erhielten ein Placebo. Diese First-in-man Studie mit TGN₁₄₁₂ wurde von dem renommierten Auftragsforschungsinstitut Parexel im Auftrag von TeGenero durchgeführt. Innerhalb von Minuten nach Gabe des mAKs kam es bei allen sechs Probanden zu schweren, lebensbedrohlichen Reaktionen¹⁻³. Sie klagten zuerst über Kopfschmerzen, Hitzewallungen und Fieber, gefolgt von Erbrechen, Diarrhö, starken Schmerzen und weiteren Symptomen einer schweren Entzündungsreaktion; die Gabe von TGN₁₄₁₂ hatte zu einer massiven Freisetzung inflammatorischer Zytokine geführt („cytokine storm“). Die im Vorfeld erhobenen, sehr umfangreichen präklinischen Daten, hatten dies in keinster Weise erwarten lassen^{4,5}. Im weiteren Verlauf kam es bei den Probanden zu extremen Schwellungen von Kopf und Nacken, so dass in Zeitungsberichten die Rede von ‚Elefantenmännern‘ war⁶. Final kam es zu Blutdruckabfall, Bewusstlosigkeit und nach 12 bis 16 Stunden zu multiplem Organversagen. Die Probanden wurden intensivmedizinisch versorgt und erhielten anti-inflammatorische Medikationen mit Hochdosis-Methylprednisolon und Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten. Alle Patienten überlebten, wobei der letzte der insgesamt sechs Probanden erst nach 14 Wochen, am 26. Juni 2006 das Krankenhaus verlassen konnte. Eine unmittelbare Untersuchung des Vorfalls durch die britische Arzneimittelaufsichtsbehörde MHRA auch bei dem Hersteller der Medikation Boehringer Ingelheim, erbrachte keine Hinweise auf eine spontan vermutete Kontamination des Prüfpräparats z.B. mit Endotoxinen⁷ und es konnten auch keine Fehler bei der Herstellung oder der Dosierung des Prüfpräparats festgestellt werden. Somit war klar, dass die beobachteten Reaktionen der Probanden ursächlich auf die biologischen Effekte des applizierten CD28-Antikörpers zurückzuführen war und es sich somit eindeutig um ‚on target effects‘ handeln mußte.

Die Aufarbeitung des Falls in den Folgejahren erstreckte sich vor allem auf zwei zentrale Aspekte:

- I) auf die Klärung der wissenschaftlichen Frage nach den biologischen Gründen der unerwarteten TGN₁₄₁₂-Wirkung beim Menschen. Ein tieferes Verständnis der zugrundeliegenden immunologischen Zusammenhänge würde es ermöglichen, solche Katastrophen wie in London geschehen, zukünftig besser vorhersehbar und somit vermeidbar zu machen.

II) aufbauend auf diese neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse haben die Aufsichtsbehörden ihre Empfehlungen und Leitlinien für die Ersttestung von Biologicals am Menschen überarbeitet und angepaßt.

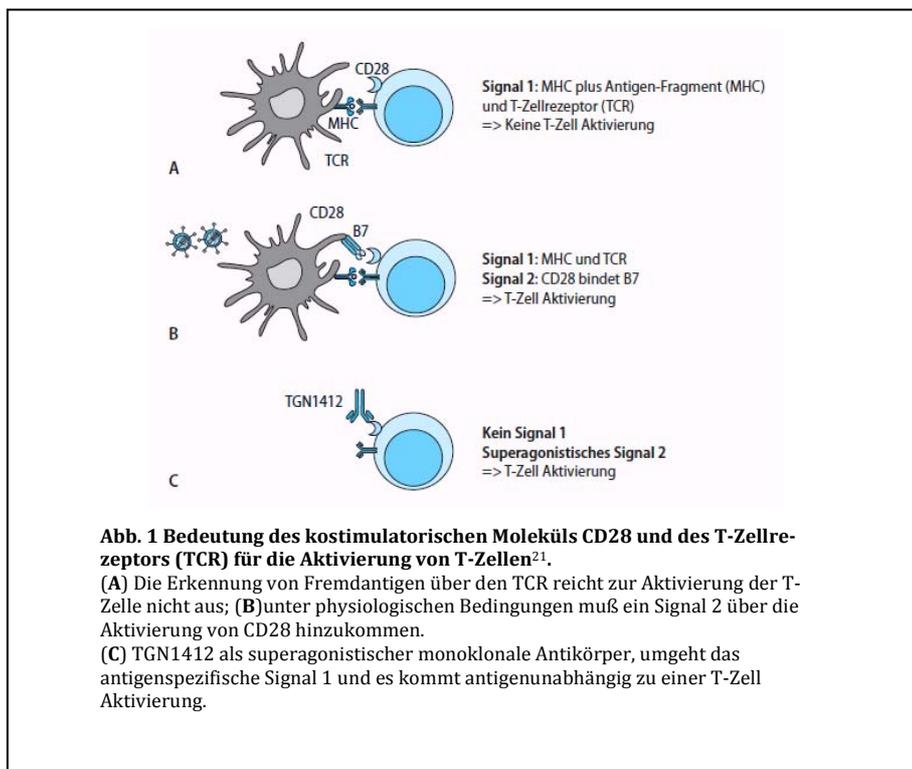
3 CD28 Superagonisten: Von Mäusen und Menschen

3.1 Wirkungsweise superagonistischer Antikörper

Die zentrale Frage, die sich nach dem verheerenden Ausgang der Phase-I-Studie mit dem superagonistischen mAK (mAKSA) TGN1412 am Northwick Park Hospital stellte, war die nach den Gründen, warum alle bis dahin erhobenen präklinischen Daten nicht imstande gewesen waren, den Ausgang der Studie vorherzusagen. Im Kern ging es um die fundamentale Frage nach der Aussagerelevanz der bisherigen präklinischen in vivo und in vitro-Modelle zur Evaluierung der Toxizität, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von neuen Arzneimitteln. Erst die genauere Kenntnis der biologischen Wirkungsweise von mAKSA und anderen Biologicals würde es erlauben, richtige Empfehlungen und Leitlinien für ihren First-in-human Einsatz abzuleiten, und so die Arzneimittelsicherheit weiter zu verbessern. Darüber hinaus galt es zu klären, inwieweit sich die Wirkungsweise von TGN1412 zwischen den einzelnen Tierspezies, die für die präklinischen Untersuchungen eingesetzt wurden (Maus, Ratte und Affe) und dem Menschen unterscheiden.

Unter nichtpathologischen Bedingungen ist die Mehrheit der T-Zellen ruhend; sie teilen sich nicht und setzen keine Zytokine frei⁸.

Zu ihrer Aktivierung (z.B. im Zuge einer viralen oder bakteriellen Infektion) bedarf es zweier, voneinander unabhängiger Signale: beim Signal 1 ist der T-Zellrezeptor (TCR) involviert, der hochspezifisch den Komplex aus Antigen und MHC-(Major Histocompatibility Complex) Molekül erkennt. Das Signal 2 wird über das kostimulatorische Molekül CD28 vermittelt und erst bei gleichzeitiger Aktivierung beider Signalwege kommt es zur Aktivierung der Zelle (Abb. 1B). Dieser sehr restriktive 2-Schritt-Mechanismus der T-Zellaktivierung garantiert, dass eine spontane, unintendierte Aktivierung unter physiologischen Bedingungen nahezu ausgeschlossen ist (Abb. 1A). Superagonisten, so auch TGN1412, können jedoch allein durch Bindung an ihren spezifischen Rezeptor eine Zelle aktivieren und benötigen das Signal 1 nicht mehr – es wird somit eine Art Kurzschlußreaktion in der Aktivierungskaskade einer Zelle ausgelöst (Abb. 1C). Folglich kommt es durch die Ausklammerung des Signals 1 zu einer Aktivierung von T-Zellen auf breiter Basis, unabhängig von ihrer Antigenpezifität. Dies birgt aus immunologischer Sicht immer auch das Risiko der Auslösung unintendierter Nebenwirkungen, bis hin zur Induktion von Autoimmunität und Krebs.



3.2 Spezies-spezifische Unterschiede im CD28SA signaling

Trotz der Vielzahl an präklinischen Daten wurden die eingetretenen Wirkungen am Menschen nicht vorhergesehen^{9,10}. Was waren die Gründe dafür? Warum wurde in allen verwendeten Tiermodellen der verheerende, cytokine storm' durch TGN₁₄₁₂, so wie es beim Menschen geschah, nicht ausgelöst? Die Beantwortung dieser Frage ist nicht nur aus wissenschaftlicher Sicht relevant, sondern auch unter dem Aspekt bedeutsam, dass von den Antworten abhängt, wie zukünftige Regularien auszugestaltet sind, um die Sicherheit von First-in-man klinischen Studien weiter zu erhöhen¹¹.

Trotz intensiver Forschung zur Klärung der Frage nach den spezies-spezifischen Unterschieden konnte ein einfacher, sich auf einen singulären Mechanismus beziehender kausaler Zusammenhang nicht gefunden werden. Vielmehr scheint es die Summe kleiner Unterschiede zu sein, die letztlich dazu geführt haben, dass die Reaktion beim Menschen so anders verlief. Auch scheint es Fehler in der Wahl der richtigen *in vitro*-Methoden zur Austestung von TGN₁₄₁₂ gegeben zu haben¹².

Wie erwähnt, umgehen superagonistische Antikörper zur Zellaktivierung das über den TCR vermittelte Signal 1. In Tierexperimenten wurde jedoch gezeigt, dass TGN₁₄₁₂ seine Wirkung nur dann entfalten kann, wenn T-Zellen über einen TCR verfügen.

Somit scheint die Wirkungsweise von CD28SA (im Vergleich zu nicht superagonistisch wirkenden anti-CD28 mAKs) indirekt auch Einfluß auf die intrazelluläre Signalkaskade des TCR zu nehmen. Unbekannt ist allerdings, ob, und wenn ja, wie CD28SA diesen Signalweg beeinflussen könnte, und noch weniger Kenntnis besteht darüber, ob es Unterschiede im Signalweg zwischen T Zellen der verschiedenen Spezies gibt (Tab.1).

In jedem Fall geht die Aktivierung einer Zelle immer mit einem Calcium (Ca^{2+})-Flux einher. An humanen T-Zellen wurde nachgewiesen, dass sowohl TGN₁₄₁₂ als auch ein weiterer CD28SA (ANC28.1) einen starken Ca^{2+} -Flux auslösten, wobei die Dauer direkt mit der Menge sezernierter inflammatorischer Zytokine wie Interferon-gamma (IFN- γ) und Interleukin (IL)-2 korrelierte. Interessanterweise konnte bei beiden in den präklinischen Tests eingesetzten Affenarten nur ein schwacher Ca^{2+} -Flux gemessen werden und folglich blieb eine Zytokinfreisetzung nach TGN₁₄₁₂-Behandlung aus¹². Dies ist umso bemerkenswerter, als der extrazelluläre Teil des CD28-Moleküls zwischen Rhesusaffe, Cynomolgus und Mensch auf Ebene der Aminosäuresequenz zu 100% identisch ist – Unterschiede von drei Aminosäureresten bestehen lediglich im Bereich der transmembranen Domäne¹³. Somit deuten die Ergebnisse zwar darauf hin, dass die bei Affen beobachtete geringere Empfindlichkeit gegenüber CD28SA wahrscheinlich auf den schwachen Ca^{2+} -Flux zurückzuführen ist; dennoch ist weiterhin unklar, warum dies bei Affen so ist. Dies könnte einerseits quantitative Gründe haben, dass zur Aktivierung von Affen-T-Zellen höhere Antikörpermengen notwendig sind, andererseits könnten auch qualitative Aspekte eine Rolle spielen, derart, dass sich die intrazellulären Signalwege, und/oder die daran beteiligten Proteine bei Mensch und Makaken in wichtigen Aspekten doch unterscheiden^{14,15}.

Tabelle 1: Mögliche spezies-spezifische Unterschiede der durch super-agonistische anti-CD28 Antikörper induzierten Signalwege, als Ursache für den bei der London-Studie ausgelösten ‚cytokine storm‘ (nach 14).

Spezies	TCR- Abhängigkeit	Calcium Flux > 2 hr	Expression von Siglecs
Ratte	ja	nicht bekannt	nicht systematisch untersucht
Cynomolgus	nicht bekannt	ja, aber sehr schwach	nicht systematisch untersucht
Mensch	ja	ja, > 6 hr	evolutiver Verlust

Der evolutive Verlust von Siglecs, Molekülen, mit inhibitorischen Eigenschaften, wird ebenfalls als möglicher Grund diskutiert, warum humane T-Zellen eine niedrigere Aktivierungsschwelle zu haben scheinen, als murine und Affen T-Zellen¹⁶ (Tab. 1).

Neben diesen eher strukturellen Unterschieden scheinen grundsätzliche zelluläre Unterschiede in der Funktionsweise des Immunsystems von besonderer Relevanz zu sein. Bereits in den frühen präklinischen Maus-Versuchen war aufgefallen, dass bei geringen TGN₁₄₁₂-Dosen eine besondere Subgruppe von T-Zellen, die regulatorische T-Zellen (T_{reg}) aktiviert wurden⁵. Diese Zellen wirken als negatives Regulativ während einer Immunantwort und sind dafür verantwortlich, eine laufende Immunantwort wieder abzuschalten. In der Tat war es daher auch die ursprüngliche Intention, ausgehend von der präklinischen Datenlage, TGN₁₄₁₂ zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen einzusetzen und es erst später dann auch auf die Behandlung von Leukämien auszuweiten. Im Maussystem scheint die T-Zellaktivierung durch TGN₁₄₁₂ in zwei Phasen abzulaufen: bei geringen Dosen werden vor allem T_{reg} aktiviert, bei höheren Dosen zuerst wieder T_{reg} und erst später klassische T-Zellen, die potentiell inflammatorische Zytokine freisetzen könnten. Die Tatsache, dass es unabhängig von der TGN₁₄₁₂-Dosis immer auch zu einer Aktivierung von immunsupprimierenden T_{reg} kommt, scheint mit ein Grund dafür zu sein, dass es bei Mäusen nicht zu einer massiven Zytokinfreisetzung durch die klassischen T-Zellen nach TGN₁₄₁₂-Gabe kommt. Eine gezielte Depletion von T_{reg} vor Gabe eines CD28SA führte in Mäusen in der Tat zu einer ähnlichen Symptomatik mit massiver, systemischer Zytokinfreisetzung wie es bei den Probanden der London-Studie beobachtet worden war¹⁷.

Die besondere Kinetik, aber auch die Effizienz der T_{reg}-Aktivierung in Mäusen, scheint somit von zentraler Bedeutung dafür zu sein, dass CD28SA im menschlichen Immunsystem so anders wirkt im Vergleich zum murinen.

4 Richtlinien zur präklinischen Testung von biomedizinischen Arzneimitteln

Ausgehend von den London-Erfahrungen wurden in verschiedenen europäischen Behörden Empfehlungen erarbeitet, um derartige Ereignisse zukünftig zu verhindern^{18,19}. Für Deutschland ist das PEI als deutsches Bundesamt für Sera und Impfstoffe und Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit für die Zulassung von biomedizinischen Arzneimitteln zuständig. Das PEI hat die vom Ausschuß für Humanarzneimittel (CHMP) bei der EMEA erarbeiteten regulatorischen Anforderungen für Hochrisikoarzneimittel übernommen und im Bereich der Antikörper um spezifische Bewertungskriterien ergänzt²⁰. Die Definition von allgemeingültigen Kriterien dient als Entscheidungsgrundlage zur Genehmigung zukünftiger klinischer Prüfungen bei der Erstanwendung von mAK_{SA} und soll dazu beitragen, potentielle Risiken besser abschätzen zu können. Von der Beurteilung des Risikopotentials eines neuen mAK hängt es ab, welche weiteren Auflagen vor Testung am Menschen durchzuführen sind. Die Kriterien, die dazu führen können, dass ein mAK als ‚hochriskant‘ eingestuft wird, wurden vom PEI folgendermaßen definiert²¹:

1. wenn es sich um einen neuen Wirkmechanismus handelt, oder der Wirkmechanismus nicht genau bekannt ist. Zusätzliche, pleiotrope Verteilungs- oder Expressionsmuster (wie sie beispielsweise oftmals bei Zytokinen oder Zytokinrezeptoren vorkommen), erhöhen das Risikopotential des mAKs zusätzlich.
2. wenn für den mAK keine relevanten Tiermodelle existieren. Dies sind beispielsweise mAKs, die ein Epitop erkennen, das nur beim Menschen exprimiert wird; mAKs, für die es keinen Surrogatmarker im Tier gibt, oder mAKs, die an Epitope von human-spezifischen Proteinen der Signalkaskade binden.
3. wenn am Antikörper Modifikationen vorgenommen wurden. Dies betrifft vor allem Abänderungen am Fc-Teil, so auch di- und bivalente mAKs, oder solche Konstrukte, die antikörper-spezifische Bindungseigenschaften aufweisen (z.B. bivalente und bispezifische Diabodies (hierbei handelt es sich um Moleküle, die lediglich aus der Antigenerkennungsdomäne eines mAKs bestehen).

Es bleibt dennoch festzuhalten, dass die Risikobeurteilung eines neuen Antikörpers nicht nach einem starren Schema erfolgt, und dass das Vorliegen eines der drei aufgeführten Kriterien somit nicht gleichbedeutend mit einer Eingruppierung als Hochrisikoarzneimittel ist. Vielmehr wird eine wissenschaftliche Beurteilung des

Risikopotentials anhand aller verfügbaren Informationen, also sehr individuell vorgenommen.

Die präklinische Testung neuer Arzneimittel ist in jedem Fall nach den Vorgaben der Richtlinien 2001/83/ EC und 2003/63/EC und nach den Leitlinien der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) sowie der europäischen Leitlinie die vom Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP bei der EMEA erarbeitet wurde, durchzuführen. Für biomedizinische Arzneimittel wird das präklinische Entwicklungsprogramm spezifiziert und auf das Produkt zugeschnitten.

Wird einem beim PEI eingereichten Antrag auf Durchführung einer Phase-I-Studie mit einem erstmalig zu testenden mAK anhand der dargelegten Kriterien ein erhöhtes Risiko zugeschrieben, wird eine aus internen oder auch externen Mitgliedern bestehende PEI-Expertengruppe rekrutiert, die das Projekt wissenschaftlich begleitet.

Bei hochriskanten mAKs sind in jedem Fall Testungen in „relevanten“ Tierspezies vorgeschrieben. Der Nachweis der Relevanz des verwendeten Tiermodells beschränkt sich jedoch nicht allein auf eine target-Sequenzhomologie oder der Bestimmung der Bindungsaffinität zwischen Antikörper und Zielstruktur, sondern es müssen weitere funktionelle Daten zu Downstream-Effekten, (z.B. Zytokinfreisetzung, Proliferation, weitere Aktivierungsmarker) vorgelegt werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt den es bei mAKs eingehend zu berücksichtigen gilt, ist die Pharmakodynamik geringer Dosen. Dies ist umso bedeutsamer, als später am Menschen aus Sicherheitsgründen gerade die geringen Dosen eingesetzt werden. So ist für TGN₁₄₁₂ gezeigt worden, dass es bei geringen Konzentrationen eher T_{reg}-Zellen aktiviert, bei höheren Dosen auch klassische T-Helfer Zellen stimuliert. Dosiseffekte können somit zu unintendierten Effektumkehrungen führen.

Präklinische Entwicklungsprogramme dienen neben der Erhebung von Toxizitätsdaten auch zur Abschätzung der sicheren Startdosis am Menschen. Der übliche Berechnungsansatz zur Dosisfindung orientiert sich dabei an den maximal applizierbaren Mengen, die auch bei wiederholter Gabe keine toxischen Reaktion auslösen (NOAEL-Ansatz; No Observed Adverse Effect Level). Zur Findung der Startdosis bei First-in-men Studien wird der NOAEL-Wert durch einen spezifischen Faktor, dem das Verhältnis von Körperoberfläche zwischen Versuchstier und Mensch zugrunde liegt (3,1 im Falle von Primaten) und einem ‚Sicherheitsfaktor‘ von 10 dividiert. Wie wir heute wissen, hat der nach dem NOAEL-Ansatz berechnete ‚Sicherheitsabstand‘ in der London-Studie nicht ausgereicht; im Gegenteil wurde inzwischen gezeigt, dass die verwendete mAK-Dosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht bereits der maximalen (!) immunstimulatorischen Dosis entsprach¹².

Daher wurde für zukünftige mAK-Studien der NOAEL-Ansatz in Frage gestellt und von den Aufsichtsbehörden der MABEL-Ansatz (Minimum anticipated biological effect level) zu Grunde gelegt. Bei dieser Art der Dosisberechnung bezieht man sich auf biologische Wirkungen und nicht auf Nebenwirkungen. Dies führt somit zu geringeren Startdosen, was insbesondere bei immunmodulierenden Substanzen zu mehr Sicherheit führt. Die Weiterentwicklung von Methoden zum Nachweis biologischer Effekte ist hierbei von besonderer Bedeutung²².

5 Anforderungen an den Studienplan

TGN₁₄₁₂ wurde an gesunden, männlichen Probanden getestet und nach dem verheerenden Ausgang der Studie stellte sich natürlich die Frage, ob man mAKs weiterhin an gesunden Probanden testen sollte²³. Eine Testung zytotoxischer Antikörper wie sie zur Krebstherapie eingesetzt werden, erfolgt selbstverständlich nicht an Gesunden. Die Anwendung von Testsubstanzen an gesunden Probanden hat dennoch ihre Berechtigung: so stellen sie meist eine relativ homogene Population dar. Im Gegensatz dazu stellen Kranke aufgrund von Begleit- oder Vortherapien ein wesentlich heterogeneres Studienkollektiv dar. Auch geht man davon aus, dass gerade bei Testung von immunmodulierenden Substanzen ein gesundes Immunsystem die Eingriffe besser kompensieren kann.

In jedem Fall ist bei Festlegung des Prüfplans zu überlegen, was von dem Antikörper targetiert werden soll und wie sich dessen Verteilung in Gesunden und Kranken unterscheidet. Dies ist insofern wichtig, als die Pharmakokinetik eines Antikörpers entscheidend von der Konzentration des Antigens abhängt. So hängt die Pharmakokinetik von Omalizumab, eines zur Behandlung eines schweren Asthma bronchiale verwendeten anti-IgE-Antikörpers entscheidend von der IgE-Konzentration im Serum des Patienten ab – eine Testung von Omalizumab an Gesunden würde sich von daher verbieten. So ist bei Antikörpertestungen immer eine vergleichende Beurteilung der pathologischen Besonderheiten zu berücksichtigen und abhängig davon festzulegen, ob die Studie an Gesunden oder Kranken durchgeführt werden soll.

Das London-Experiment hat uns auch gelehrt, dass es bei Hochrisiko mAKs notwendig ist, die Studienteilnehmer sequentiell unter Einhaltung eines zeitlichen Sicherheitsabstands in die Studie einzuschleusen. Falls mehrere Dosiskohorten vorgesehen sind, gilt dies für jede einzelne Kohorte.

Ist die Gabe eines Placebos innerhalb der Studie vorgesehen (in der London-Studie erhielten zwei der Probanden ein Placebo), ist zu überlegen, ob diese doppelblind erfolgen muß. So könnte die zufällige Gabe des Placebos am Anfang dazu führen, dass falsche Rückschlüsse in Bezug auf die Sicherheit des Prüfpräparats gezogen werden und man sich trügerischerweise sicher wähnt. Somit ist es aus Sicherheitsgründen sinnvoll, wenn der Prüfarzt jederzeit Kenntnis über das verabreichte Produkt hat.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die tragischen und unerwarteten Nebenwirkungen, die während der Testung des superagonistischen anti-CD28 Antikörpers TGN₁₄₁₂ beinahe zum Tod der Probanden geführt hätte, hat uns erneut das besondere Risiko der Medikamententestung beim Übergang von der Präklinik in die klinische Anwendung deutlich vor Augen geführt²⁴. Insbesondere auch auf Grund geringerer Erfahrungswerte bei der Entwicklung von biologischen Präparaten, wie sie agonistisch wirkende Antikörper darstellen, ist hier ein besonderes Risiko gegeben. Das PEI in Langen als Bundesoberbehörde für die Zulassung und Genehmigung klinischer Studien mit Antikörpern hat im Lichte der London-Ereignisse ihre Genehmigungsrichtlinien reevaluiert und neue Kriterien erarbeitet, um bereits im Vorfeld das Risikopotential neuer Antikörper besser abschätzen zu können. Hiernach sind Antikörper als besonders risikoreich anzusehen,

- I) wenn sie neue Aktivierungswege des Immunsystems adressieren,
- II) wenn für den Antikörper kein adäquates Tiermodell existiert
- III) wenn der Antikörper modifiziert wurde.

Handelt es sich um einen ‚Hochrisiko‘-Antikörper, müssen im Prüfplan besondere Auflagen erfüllt werden, wie beispielsweise das sequentielle Einschleusen der Probanden in die Studie, oder auch die Untersuchung jeder einzelnen Dosis in präklinischen Tiermodellen. Die genaue Austestung der verschiedenen Dosen ist insofern relevant, da für Antikörper das klassische Prinzip, nach der die höchste Dosis auch die relevante Dosis ist nicht immer gelten muß.

Dennoch bleibt festzuhalten, dass trotz der durch TGN₁₄₁₂ ausgelösten Tragödie Antikörper nicht *per se* als eine besonders risikoreiche Substanzklasse anzusehen sind.

Während zur Zeit etwa 15 Antikörper zugelassen sind, befinden sich aktuell mehr als 150 neue Antikörper in der Entwicklung. Der TeGenero-Fall darf nicht dazu führen, die Entwicklung dieser neuen, potenten Medikamente einzustellen und somit kranken Menschen vorzuenthalten.

Die klare Definition von risikoreichen Antikörpern durch das PEI, und die sich hieraus ableitenden regulativen Konsequenzen für Ersttestungen beim Menschen, sind die logischen Konsequenzen aus dem TeGenero Fall und werden zukünftig

dazu beitragen, das Probandenrisiko weiter zu minimieren und darüber hinaus den Weg ebnen, an dieser innovativen Medikamentenklasse weiterzuarbeiten.

Für die Zukunft ist zu erwarten, dass eine immer größere Zahl von sogenannten biosimilars in den Markt drängen. Hierbei handelt es sich um Nachfolgeprodukte, die identisch sind zu bereits zugelassenen, biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln, deren Patent ausgelaufen ist (biotechnologische Generika). Die Regularien der EMEA sehen nach der Direktive 2001/83/EC die Möglichkeit der Genehmigung einer Vermarktung vor, wenn nachgewiesen wird, dass zwei medizinische Produkte gleich sind²⁵. Gerade bei der Zulassung von biosimilars im Bereich der Antikörper ist jedoch ein erhöhter Diskussionsbedarf vorhanden, da die Regularien zur Beurteilung von Ähnlichkeiten im Bereich therapeutischer Antikörper noch lückenhaft ist²⁶.

Rekombinantes Somatotropin und Erythropoietin sind Beispiele für in der EU zugelassene biosimilars der letzten Jahre. Ähnlich wie bei Generika, deren Wirkstoffe auf chemisch-synthetischem Wege hergestellt wurden, war auch für die Zulassung von Somatotropin und Erythropoietin eine erneute Zulassung durch die Aufsichtsbehörde nicht notwendig – der Nachweis, dass das Nachfolgeprodukt identisch mit dem ursprünglich zugelassenen Produkt ist, reichte für die Zulassung zur Vermarktung aus. Der TeGenero Fall hat jedoch eindringlich gezeigt, dass identische Bindungsstrukturen und Affinitäten bei Antikörpern keinesfalls immer auch identische biologische Effekte bedeuten – es wird daher bei biosimilars im Bereich der Antikörper die Frage zu klären sein, wie weit der Begriff ‚identisch‘ zwischen zwei mAKs zu gehen hat, um daraus auch identische biologische Effekt ableiten zu können.

Der erste generische Antikörper Reditux (generisches Rituximab) wird von der indischen Pharmafirma Dr. Reddy's seit April 2007 vermarktet²⁷.

Es ist daher höchste Zeit, dass die zuständigen nationalen und europäischen Aufsichtsbehörden klare Vorgaben für die Zulassung von generischen Antikörpern in Europa machen.

Referenzen

- (1) FAZ.Net. Versagen im Arzneytest: Die Tücken der Tierversuche F.A.Z.-online, Joachim Müller-Jung v. 3.4.2008.
- (2) FAZ.Net. Medikamententest. Experten: Pharmafirma hat fehlerfrei gearbeitet. F.A.Z.-online (2006).
- (3) Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltsis N (2006). Cytokine storm in a Phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N. Engl. J. Med.* 355: 1018.
- (4) Rodriguez-Palmero M, Franch A, Castell M, Pelegri C, Perez-Cano FJ, Kleinschnitz C, Stoll G, Hunig T, Castellote C (2006). Effective treatment of adjuvant arthritis with a stimulatory CD28-specific monoclonal antibody. *J. Rheumatol.* 33: 110.
- (5) Beyersdorf N, Hanke T, Kerkau T, Hünig T (2005). Superagonistic anti-CD28 antibodies: potent activators of regulatory T cells for the therapy of autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 64:91.
- (6) Kölnische Rundschau online; Die fatale Wirkung von TGN 1412; <http://www.rundschau-online.de/html/artikel/1141818510582.shtml>
- (7) 2.6.14. Bacterial endotoxins. *European Pharmacopoeia 5th Ed.* 2005161-165. Council of Europe, Strasbourg, France.
- (8) Hünig T, Dennehy K (2005). CD28 superagonists: mode of action and therapeutic potential. *Immunol Lett.* 100:21.
- (9) Hanke T (2006). Lessons from TGN1412. *Lancet* 368:1569.
- (10) Luhder F, Huang Y, Dennehy KM, Guntermann C, Muller I, Winkler E, Kerkau T, Ikemizu S, Davis SJ, Hanke T, Hunig T (2003). Topological requirements and signaling properties of T cell-activating, anti-CD28 antibody superagonists. *J. Exp. Med.* 197: 949.
- (11) Hopkin M (2006). Can super-antibody drugs be tamed? *Nature* 13: 440(7086): 855.
- (12) Stebbings R, Findlay L, Edwards C, Eastwood D, Bird C, North D, Mistry Y, Dilger P, Liefoghe E, Cludts I, Fox B, Tarrant G, Robinson J, Meager T, Dolman C, Thorpe SJ, Bristow A, Wadhwa M, Thorpe R, Poole S. (2007). "Cytokine storm" in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics. *J Immunol.* 179:3325.
- (13) Kenter M J, Cohen AF (2006). Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 368: 1387.
- (14) Schraven B and Kalinke U (2008). CD28 Superagonists: What makes the difference in humans? *Immunity* 28:591.

- (15) Sender L, Waibler Z, Merten C, Hartig R, Gunzer M, Reichardt P, Kalinke U, Schraven B (2007). An unusual signalling signature suggests a molecular basis for the adverse side effects of anti-human CD28 superagonistic antibodies. Poster abstract at the 37th Annual meeting of the German Society for Immunology, Heidelberg, September 5-8.
- (16) Nguyen DH, Hurtado-Ziola N, Gagneux P, Varki A (2006). Loss of Siglec expression on T lymphocytes during human evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 7765.
- (17) Gogishvili T, Langenhorst D, Lühder F, Elisa F, Elflein K, Dennehy KM, Gold R Hünig T (2009). Rapid Regulatory T-Cell responses prevents cytokine storm in CD28 superagonist treated mice. *PLOS One* 2:4643.
- (18) Expert group on phase one clinical trials: final report. London: Department of Health; 2006. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063117
- (19) EMEA. (2007). European Medicines Agency: Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. CHMP/SWP/28367/07 (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfinpdf>)
- (20) Schneider CK, Kalinke U, Löwer J (2006). TGN1412 – a regulator’s perspective. *Nature Biotechnol.* 24:493.
- (21) Schneider CK und Kalinke U (2007). Nach dem TGN1412-Zwischenfall. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 10: 1213.
- (22) Waibler Z, Sender LY, Kamp Ch, Müller-Berghaus J, Liedert B, Schneider Ch K, Löwer J, Kalinke U (2008). Toward experimental assessment of receptor occupancy: TGN1412 revisited. *J Allergy Clin Immunol.* 122:890.
- (23) Deutsches Ärzteblatt (2007). EMEA: Neue Regeln für klinische Studien mit Risikomedikamenten. 28.3.2007; <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/>
- (24) Otte A (2007): Arzneimitteltestung am Menschen - die Risiken im Licht der Katastrophe von London. *Internist* 6:636.
- (25) Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel .
- (26) Schneider CK und Kalinke U (2008). Towards biosimilar monoclonal antibodies. *Nature Biotechnol.* 26:985.
- (27) <http://www.drreddys.com/products/biosimilars.html>

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und der Vioxx-Skandal

Oliver Matzke

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
1 Hintergrund	4
2 Überblick.....	5
3 Warum Cox-2 Hemmer	6
4 Entwicklung der Ereignisse.....	8
4.1 Ein früher Verdacht.....	8
4.2 Die Vigor Studie	8
4.3 Aggressives Marketing	11
4.4 Die Advantage Studie	12
4.5 Die Approve Studie.....	14
5 Die Verantwortung externer Parteien.....	16
5.1 Die Behörden	16
5.2 Die Rolle der Autoren und des medizinischen Journals	17
6 Bedeutung des Skandals	19
6.1 Ein genereller Unterschied zu anderen Arzneimittelskandalen	19
6.2 Bewertung des Skandals	19
7 Ein Fazit	23
Literaturverzeichnis	24

Abkürzungsverzeichnis

ADVANTAGE:

Assessment of Differences between Vioxx and Naproxen To Ascertain Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (trial)

APPROVe:

Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (Trial)

APTC:

Antiplatelet Trialists' Collaboration

COX:

Cyclooxygenase

EMeA:

European medical Agency

FDA:

Food and Drug Association

GI:

Gastro-intestinal

ICMJE:

International Committee of Medical Journal Editors

NSAID:

Nonsteroidal Antiinflammatory Drug

PGI₂:

Prostacyclin

TxA₂:

Thromboxan

VIGOR:

Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (trial)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Verteilung der Myokardinfarkte auf die Subgruppen Aspiringruppe (Aspirin indicated) und Nicht-Aspirin Gruppe (Aspirin not indicated) unter Ausschluss (oben) und Einschluss der drei späten Myokardinfarkte

Abbildung 2:

Gegenüberstellung der gastrointestinalen Ereignisse und der schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse in der VIGOR-Studie

Abbildung 3:

Darstellung des erhöhten Risikos kardiovaskulärer Ereignisse unter Rofeco-xib-Behandlung auf Grundlage der VIGOR und APPROVe-Daten; Hochrechnung auf die gesamte Patientenpopulation (Y-Achse: log-skaliert)

1 Hintergrund

Im Jahr 1999 wurde Vioxx, ein von Merck entwickeltes nichtsteroidales Antiflogistikum (NSAID), zugelassen. Sein Wirkstoff Rofecoxib war ein sogenannter COX-2 Hemmer und sollte aufgrund seines spezifischeren Wirkmechanismus deutlich weniger gastrointestinale Nebenwirkungen hervorrufen als herkömmliche NSAIDs. Im Jahr 2004 nahm Merck das Medikament wieder vom Markt, da es bei seiner Anwendung zu einer deutlich erhöhten Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse mit Todesfolge gekommen war¹.

In der Folge kam es zu einer beträchtlichen Zahl (ca. 30 000) an Zivilklagen auf Schadensersatz und Schmerzensgeld von Angehörigen der Opfer¹. Im Rahmen dieser Prozesse wurde eine Anzahl sowohl firmeninterner Korrespondenz als auch Korrespondenz mit anderen an der Entwicklung beteiligten Personen, wie externen Experten, Investigatoren der klinischen Studien und Autoren der Veröffentlichungen, offen gelegt. Größtenteils handelt es sich bei diesen Dokumenten um Emails, Memos und postalische Schreiben, die die Entwicklungen recht gut rekonstruierbar machen.

¹ Vgl. Krumholz et al. (2007), S. 120.

2 Überblick

Ich werde im Folgenden versuchen, anhand der erwähnten veröffentlichten Merck internen Dokumente und mittels Veröffentlichungen in der Fachpresse, zu analysieren wie es zu dem Skandal kam.

Hierzu werde ich zunächst darstellen, worin die Motivation für die Pharmaindustrie besteht, spezifische COX-2 Hemmer herzustellen. In diesem Rahmen wird auch das Wirkprinzip kurz skizziert. Daraufhin folgt ein Abriss der wichtigsten Studien Mercks und es wird auf Aspekte der Marketingmethoden Mercks eingegangen. Anschließend werde ich die Rolle der beteiligten firmenexternen Parteien analysieren.

Schließlich gehe ich auf die Bedeutung des Skandals ein, und es erfolgt ein kurzer Vergleich mit anderen Arzneimittelskandalen. Den Abschluss bildet ein Fazit.

3 Warum Cox-2 Hemmer

Um den Anreiz für die Herstellung von COX-2 Hemmern für die pharmazeutische Industrie besser verstehen zu können, möchte ich zunächst das Wirkprinzip von herkömmlichen NSAIDs (im Folgenden NSAID genannt) skizzieren.

Der klinische Nutzen von NSAIDs resultiert aus der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX). Die Cyclooxygenase katalysiert den ersten Schritt der Umwandlung von Ameisensäure zu den Prostaglandinen Thromboxan (TxA₂) und zu Prostacyclin (PGI₂). COX liegt in zwei Isozymen vor, den sogenannten COX-1 und COX-2. Vereinfachend lässt sich sagen, dass COX-1 vor allem konstitutiv in vielen Geweben, unter anderem auch in der Magenschleimhaut und in Thrombozyten exprimiert wird, während die Expression von COX-2 vor allem durch Entzündungsmediatoren induziert ist. COX-2 ist verstärkt im Gefäßendothel zu finden. Nun spielt COX-1 eine fördernde Rolle beim Schutz der Magenschleimhaut vor der Magensäure. COX-2 ist hingegen stärker mit der Entzündungsreaktion assoziiert².

Während nun konventionelle NSAIDs unspezifisch beide Isozyme nahezu gleichermaßen hemmen und somit durch den Ausfall der Wirkung von COX-1 auf die Magenschleimhaut gastrointestinale Nebenwirkungen hervorrufen, müsste es aufgrund des beschriebenen Wirkprinzips bei Anwendung eines spezifisch die COX-2 hemmenden Präparats zu weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen kommen, ohne nennenswerten Verlust der Wirksamkeit². Dies stellt einen im Prinzip sehr einfachen Lösungsansatz dar, wenn denn die spezifische COX-2 Hemmung funktioniert, und sich die Zusammenhänge der Interaktionen so eindimensional herausstellten wie ursprünglich erhofft.

Unter einer herkömmlichen langfristigen NSAID Therapie erkrankt jeder 10. Patient an einem peptischen Ulkus, hiervon erleidet jeder 10. eine Ulkuskomplikation, an der wiederum jeder 10. stirbt. Die Anzahl jährlicher Todesfälle als Folge NSAID-induzierter gastroduodener Ulzera (ohne ASS) wurden in Großbritannien in der 90er Jahren des letzten Jahrhunderts im vierstelligen Bereich geschätzt in den USA sogar bis in den fünfstelligen Bereich hinein. Dort lag damit die Anzahl der Todesfälle pro Jahr in der gleichen Größenordnung wie AIDS. In Deutschland gehen nicht bestätigte Schätzungen von ca. 2000 Todesfällen pro Jahr aus³.

Anhand dieser Zahlen lässt sich erahnen, welche Bedeutung und welche Marktchancen sich für ein Produkt ergäben, das mindestens die gleiche Wirksamkeit hat

² Vgl. Mutschler (2001), S. 227 ff.

³ Vgl. AMB (2002), 36, 41.

wie herkömmliche NSAIDs, allerdings ein deutlich vorteilhafteres gastrointestinales Nebenwirkungsprofil.

Jedoch sind COX-1 und COX-2 auf einem weiteren Schauplatz Gegenspieler des physiologischen Geschehens. Während COX-1 über die Katalyse von Thromboxan (TxA₂) eine fördernde Rolle bei der Thrombozytenaggregation einnimmt, begünstigt COX-2 über die Bildung von Prostacyclin PGI₂ die Thrombolyse. Als Folge postulierte FitzGerald bei Anwendung von COX-2 Hemmern verstärkt prothrombotische Zustände⁴.

Die Tatsache, dass die enzymatischen Vorgänge und Mechanismen sehr viel vernetzter und komplizierter ablaufen als ursprünglich erhofft und es in folge dessen gewissermaßen lediglich zu einer Verlagerung des Risikos weg von gastrointestinalen Ereignissen hin zu kardiovaskulären Nebenwirkungen kam, konnte nicht im Interesse der Entwickler sein. Es hatten somit zu mindest Anreize für Merck bestanden, Informationen hierüber nicht von sich aus an die Öffentlichkeit zu geben.

⁴ Vgl. FitzGerald (2004), S. 1709 ff.

4 Entwicklung der Ereignisse

4.1 Ein früher Verdacht

Schon relativ früh in der klinischen Phase der Entwicklung gab es erste Hinweise darauf, dass eine spezifische Hemmung der COX 2 einen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation haben könnte⁵. So wurde nach von Merck durchgeführten Studien in den Jahren 1996 –1997 bereits von konzerninternen Wissenschaftlern vermutet, dass die spezifische Hemmung von COX-2 Auswirkungen auf das Gleichgewicht der Thrombozytenaggregation habe. Der Grund für diese Vermutung lag darin, dass nach Rofecoxibgabe an gesunde Probanden, die Urinmetabolite des Prostacyclins um ca. die Hälfte reduziert waren⁶.

Trotz dieses Verdachts war keine der in der Folge für die Zulassung durchgeführten Interventionsstudien angelegt, das Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu untersuchen, natürlich nicht zuletzt auch deshalb, weil sie von der FDA nicht gefordert worden waren^{7 8}. Hierauf werde ich später noch näher eingehen.

4.2 Die Vigor Studie

Im März 2000 wurden die Ergebnisse einer großen Patientenstudie veröffentlicht, der „Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study“, in die über 8000 Patienten eingeschlossen waren⁹. Die Studie war konzipiert worden, um die Indikation von Rofecoxib von Osteoarthritis auf rheumatoide Arthritis zu erweitern. Sie sollte belegen, dass es bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis unter Anwendung von Rofecoxib zu weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen käme, als unter Naproxen⁹. In der Tat konnte die Studie zeigen, dass das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen unter Rofecoxib signifikant geringer war als unter Naproxen, allerdings war das Risiko für einen Herzinfarkt unter Rofecoxib Behandlung fünfmal höher als unter Naproxen¹⁰. Obwohl interne Wissenschaftler ihre unter Punkt 5.2 beschriebenen Befürchtungen in dem Studienergebnis bestätigt sahen¹¹, lautete die

⁵ Vgl. Krumholz (2007), S. 120.

⁶ Vgl. Antman et al. (2005), S. 759 f.

⁷ Vgl. Rubin (2004).

⁸ Vgl. Topol (2004), S. 1707 f.

⁹ Vgl. Bombardier et al. (2000), S. 1520.

¹⁰ Vgl. FitzGerald (2004), S. 1710.

¹¹ Vgl. Scolnick (2000).

von Merck in der Publikation postulierte Interpretation allerdings, dass Vioxx das Risiko eines Herzinfakts nicht erhöhe, sondern dass vielmehr Naproxen einen schützenden Effekt habe¹². So wurde dem entsprechend im Ergebnisteil lediglich das relative Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit der Naproxengruppe als Interventionsgruppe angegeben und mit 0.2; 95 Prozent Konfidenzintervall 0.1 bis 0.7) berichtet. Die Darstellung des relativen Risikos anderer unerwünschter Ereignisse erfolgte hingegen mit Rofecoxib als Intervention¹³.

Die Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen der VIGOR-Studie war noch in weiterer Hinsicht zweifelhaft. So wurden drei Myokardinfarkte unter Rofecoxib nicht in die Auswertung aufgenommen, da sie Mercks späteren Angaben zufolge erst nach einem vorab definierten Cutoff für den Einschluss in die Statistik eingetreten waren. Bemerkenswert ist allerdings, dass der Cutoff für die statistische Berücksichtigung kardiovaskulärer Ereignisse einen Monat vor dem entsprechenden Cutoff für gastrointestinale Ereignisse lag und dieses Vorgehen außerdem den Editoren des publizierenden Journals *New England Journal of Medicine* nicht mitgeteilt worden war¹⁴.

Die Nichtberücksichtigung dieser drei Infarkte bedeutete zum einen eine Unterbewertung des Unterschieds des kardiovaskulären Risikos zwischen der Rofecoxib und der Naproxengruppe (relatives Risiko exklusive der drei Infarkte: 4.25; 95% CI 1.39 - 17.37 gegenüber einem relativen Risiko inklusive der drei Infarkte: 5.00; 95% CI 1.68 - 20.13). Zum anderen folgte aus ihr eine verzerrte Darstellung der Ergebnisse weiterer Auswertungen. So führte eine post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zu einer günstigeren Bewertung des Merckprodukts (vgl. Abbildung 1). Die Autoren teilten bei dieser Analyse die Anzahl der Myokardinfarkte auf zwei Untergruppen auf; und zwar auf jenen Teil der Patienten, für den auf Grundlage von FDA Kriterien eigentlich eine Aspirintherapie zum kardiovaskulären Schutz angezeigt war, ohne dass diese Komedikation allerdings verwendet wurde (Aspiringruppe), und auf jenen Teil, für den eine Aspirinbehandlung nicht indiziert war (Nicht-Aspiringruppe). Ohne die drei späten Myokardinfarkte resultierte aus der Analyse die Annahme, es existiere ein bedeutender Unterschied in der Risikoverteilung für einen Myokardinfarkt zwischen der Aspiringruppe und der Nicht-Aspiringruppe. Es erschien nun der Unterschied des Risikos für einen Myokardinfarkt zwischen den beiden Behandlungen in der Aspiringruppe als nicht mehr signifikant (Rofecoxib: 9 Fälle/ Naproxen: 4 Fälle)^{15 16}. Curfman et al. zeigten 2005 in

¹² Vgl. Bombardier et al. (2000), S. 1526 f.

¹³ Vgl. Bombardier et al. (2000), S. 1523 f.

¹⁴ Vgl. Curfman et al. (2005), 2813.

¹⁵ Vgl. Bombardier et al. (2000), S. 1523 f.

¹⁶ Curfman et al. (2005), 2813.

einer Expression of Concern bezogen auf die VIGOR-Publikation allerdings auf, dass, unter Berücksichtigung der drei späten Infarkte, sich der Unterschied in der Risikoverteilung als deutlich geringer darstellt. Alle drei Fälle waren der Nicht-Aspiringruppe zuzuordnen, so dass sich nun für Rofecoxib 12 Fälle und für Naproxen 4 Fälle ergaben (vgl. Abbildung 1)¹⁶.

Table 1. Data on Myocardial Infarctions Omitting the Three Events.*				
Study Group	Person-Years of Exposure	No. of Myocardial Infarctions	Relative Risk	95% CI
Total				
Rofecoxib	2315	17	4.25	1.39 to 17.37
Naproxen	2316	4		
Aspirin indicated				
Rofecoxib	95	8	∞	1.65 to ∞
Naproxen	92	0		
Aspirin not indicated				
Rofecoxib	2220	9	2.25	0.63 to 10.02
Naproxen	2224	4		
* The numbers of person-years of exposure as of February 10, 2000, have been estimated. Relative risks were estimated by Poisson regression; confidence intervals were calculated by the exact method.				
Table 2. Data on Myocardial Infarctions Including the Three Events.*				
Study Group	Person-Years of Exposure	No. of Myocardial Infarctions	Relative Risk	95% CI
Total				
Rofecoxib	2698	20	5.00	1.68 to 20.13
Naproxen	2699	4		
Aspirin indicated				
Rofecoxib	105	8	∞	1.66 to ∞
Naproxen	102	0		
Aspirin not indicated				
Rofecoxib	2593	12	3.00	0.91 to 12.78
Naproxen	2597	4		
* Relative risks were estimated by Poisson regression; confidence intervals were calculated by the exact method.				

Abbildung 1: Verteilung der Myokardinfarkte auf die Subgruppen Aspiringruppe (Aspirin indicated) und Nicht-Aspirin Gruppe (Aspirin not indicated) unter Ausschluss (oben) und Einschluss der drei späten Myokardinfarkte.¹⁶

2006 bekräftigten Curfman et al. ihre Besorgnis noch einmal. Ihnen waren in der Zwischenzeit durch veröffentlichte interne Merck Korrespondenz weitere Informationen über kardiovaskuläre Ereignisse zugänglich geworden, die ihnen bis dato, so die Aussage der Journal-Editoren, vorenthalten worden waren¹⁷. Diese zusätzlichen Daten einbeziehend, stehen im Endeffekt 47 bestätigten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen in der Rofecoxib-Gruppe, 20 entsprechende Ereignisse in der Naproxen-Gruppe gegenüber. Die VIGOR-Publikation berichtet von 56 Ereignissen des oberen Gastrointestinaltrakts in der Rofecoxib-Gruppe und 121 in der Naproxen-Gruppe. Hieraus schließen Curfman et al., dass die Verhinderung von 65 Ereignissen des oberen GI-Trakts (hiervon wurden 21 als kompliziert eingestuft) auf Kosten von 27 zusätzlichen thromboembolischen Ereignissen „erkauft“ wurde. Curfman et al. schlussfolgerten, dass jedem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis mindestens ein kompliziertes gastrointestinales Ereignis gegenüberstehe.¹⁷ Der Vorteil des COC-2 Hemmers im Hinblick auf seine gastrointestinale Verträglichkeit wiegt den Nachteil hinsichtlich der unter seiner Verabreichung aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse demnach nicht auf (vgl. Abbildung 2).

Table 1. Risks and Benefits of Rofecoxib Therapy in the VIGOR Trial.*			
Variable	Rofecoxib Group	Naproxen Group	Difference†
	<i>number of events</i>		
All gastrointestinal events	56	121	-65
Complicated events‡	16	37	-21
Serious thromboembolic events	47	20	+27

* Data on gastrointestinal events are from Bombardier et al.¹ Data on serious thromboembolic events are from Shapiro.²
 † A minus sign indicates fewer events in the rofecoxib group, and a plus sign more events in the rofecoxib group.
 ‡ Complicated events were defined as perforation, obstruction, or severe upper gastrointestinal bleeding.¹

Abbildung 2: Gegenüberstellung der gastrointestinalen Ereignisse und der schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse in der VIGOR-Studie¹⁷

4.3 Aggressives Marketing

Die Ergebnisse der VIGOR-Studie im Jahr 2000 hatten trotz der Zulassung und trotz der gegenteiligen Bemühungen Mercks in der Ärzteschaft erste Zweifel an der kardiovaskulären Sicherheit des Präparats aufkommen lassen. Um dem entgegenzu-

¹⁷ Curfman (2006), S 1193.

treten und die Sicherheit von Vioxx im Rahmen von Verkaufsgesprächen belegen zu können, wurden die Daten von vor der Zulassung durchgeführten relativ kleinen Studien gepoolt, vorteilhaft aufbereitet und in der sogenannten „Cardiovascular Card“ den Merckvertretern zur Verfügung gestellt¹⁸. Die hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit zweifelhaften Ergebnisse aus der VIGOR Studie wurden nicht berücksichtigt. Auch die Einhaltung wissenschaftlicher Standards bei der Darstellung von Ergebnissen (wie zum Beispiel die Angabe von Konfidenzintervallen, etc.) wurden außen vorgelassen¹⁸.

Die FDA trug zwar Bedenken zu diesem Verfahren vor und wandte schon 1999 ein, dass für eine Sicherheitsanalyse die Poolung von Daten aus Studien, in denen unterschiedliche Dosierungsstärken eingesetzt wurden, verschiedene Patientenpopulationen eingeschlossen waren und unterschiedliche Referenzpräparate eingesetzt wurden, nicht aussagekräftig sein könne. Nichtsdestotrotz wurde das Vorgehen durch die Behörden nicht unterbunden und die Cardiovascular Card kam zum Einsatz. Die FDA machte im Folgenden sogar das Zugeständnis, unter verhältnismäßig geringen Auflagen, das Label zu erweitern¹⁹.

Darüber hinaus wurden kritische Stimmen unter den von Merck als Prüfer rekrutierten Ärzten zum Schweigen gebracht, in dem der Konzern mit subtilen Mitteln Druck auf die Ärzte ausübte, sich einer Kritik zu enthalten²⁰.

4.4 Die Advantage Studie

Etwa zur selben Zeit wie die VIGOR Studie initiierte Merck kurz vor Markteinführung eine weitere randomisierte Studie mit über 5500 Patienten an 600 unterschiedliche Zentren, deren Ergebnisse 2003 im Journal *Annals of Internal Medicine* veröffentlicht wurden²¹.

Auch diese Studie war trotz des bereits bestehenden Verdachts nicht konzipiert, das Risiko für Nebenwirkungen auf das Herz/Gefäßsystem zu untersuchen.

Vielmehr geht aus internen Merck-Dokumenten hervor, dass die Studie angelegt war, die als Prüfer rekrutierten Ärzte kurz vor der Markteinführung und während der kritischen Phase danach schon einmal an das Präparat zu binden²². Sie sollte also vor allen Dingen Marketingzwecken dienen. Alle weiteren an der Studie betei-

¹⁸ Waxman (2005), S. 17 f.

¹⁹ Waxman (2005), S. 19 f.

²⁰ Fries (2001).

²¹ Lisse et al. (2003)

²² Vgl Hill (2008), S. 251 ff.

lichten Parteien, die Prüfer, die Patienten, die Review boards und Behörden wurden jedoch in dem Glauben gelassen, die Studie hätte einen wissenschaftlichen Hintergrund, nämlich weitere Daten zur gastrointestinale Sicherheit von Rofecoxib zu erheben²².

Wie wurden nun in der Veröffentlichung dieser Studie die kardiovaskulären Ereignisse ausgewertet?

Auch in der Veröffentlichung dieser Studie wurde durch gewissermaßen verwässernde Kategorisierungen der Vergleich der kardiovaskulären Nebenwirkungen zu Gunsten von Vioxx verfälscht und verharmlost dargestellt^{23 24}. So wurden von Merck hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse prospektiv zwei Endpunkte definiert, 1) als von einer externen Expertenkommission bestätigte thrombotische Ereignisse und 2) die von Merck als Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) bezeichnete Gruppe, in die alle anderen Herzkreislaufnebenwirkungen einzuordnen waren.

So berichtete die Veröffentlichung der Studie, es gäbe keinen signifikanten Unterschied zwischen der Rofecoxib und der Naproxen Gruppe, weder hinsichtlich des APTC Endpunkts (10 (0.4%) gegenüber 7 (0.3%); $P > 0.2$) noch hinsichtlich der bestätigten thrombotischen Ereignisse (9 (0.3%) gegenüber 12 (0.4%); $P > 0.2$)²⁵.

Allerdings wurden für die Einordnung prospektiv terminologische Begrifflichkeiten festgelegt, deren Benutzung bei der Beschreibung eines Ereignisses durch den Prüfarzt eine spätere Bewertung und Einordnung durch einen externen Experten bedeutete. Lediglich Berichte mit diesen Begrifflichkeiten wurden von verblindeten externen Experten bewertet. So konnte es sein, dass Reports über kardiovaskuläre Todesfälle, die diese Begrifflichkeiten nicht verwendeten nur firmenintern ausgewertet wurden und somit von vornherein nicht in die Kategorie der bestätigten kardiovaskulären Events aufgenommen werden konnten. Tatsächlich wurde so ein vom Investigator als „Hypertensive heart disease“ mit Todesfolge beschriebenes Ereignis nicht durch externe Experten begutachtet, sondern von einem firmeninternen Kardiologen der APTC zugeordnet, da „Hypertensive heart disease“ als Term im vorher festgelegten Katalog nicht vorgesehen war^{26 27}.

Schon 2001 hatte allerdings die FDA im Rahmen eines Reviews der Daten der ADVANTAGE Studie festgestellt, dass die Ergebnisse der Autopsie des Toten die Bezeichnung eines potentiell thrombotischen Events gerechtfertigt hätte. Trotz die-

²³ Vgl. Braunstein et al. (2005), 158 f.

²⁴ Vgl. Egilman et al. (2006), S. 781

²⁵ Lisse et al. (2003), S. 543

²⁶ Vgl. Braunstein et al. (2005), 158 f.

²⁷ Vgl. Egilman et al. (2006), S. 781.

ses FDA Findings wurde dieser Todesfall auch in der Veröffentlichung von 2003 unter APTC geführt. Diese besagten der FDA übermittelten Daten berichteten außerdem von einem statistisch signifikanten relativen Risiko von 7.0 für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten unter Vioxx Behandlung verglichen mit Patienten unter Naproxentherapie²⁷.

Da die beteiligten Ärzte und Behörden nicht über den Marketinghintergrund aufgeklärt wurden, mussten sie von der ihnen durch Merck vermittelten medizinischen Intention der Studie ausgehen. Hierdurch war ihnen die Möglichkeit einer adäquaten Nutzen-Risiko-Abschätzung genommen, ohne dass sie sich dessen bewusst sein konnten. Besonders brisant in dieser Hinsicht ist das in der Publikation der ADVANTAGE Studie unter der Überschrift "Ethical Considerations" gemachte Statement: "The study was conducted with consideration for the protection of patients, as outlined in the Declaration of Helsinki, and was approved by the appropriate institutional review boards or ethical review committees. All patients gave written informed consent before undergoing any examination or study procedure."²⁸

Der bei der Studie im Vordergrund stehende Marketingaspekt musste es außerdem mit sich bringen, dass die Studienzentren und Prüfer weniger nach ihrer Qualifikation und Erfahrung mit klinischen Studien ausgesucht wurden, sondern vielmehr nach ihrem Potential als Kunde für den Vertrieb des Medikaments förderlich zu sein²⁹.

4.5 Die Approve Studie

Erst die im Rahmen einer randomisierten, placebokontrollierten Langzeitstudie erhobenen und 2005 veröffentlichten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit von Rofecoxib machten das Verschleiern oder Wegdiskutieren eines erhöhten Risikos für unerwünschte thrombotische kardiovaskuläre Ereignisse unter Vioxx unmöglich. Die auf drei Jahre angesetzte Studie sollte eigentlich primär untersuchen, welchen Effekt Vioxx auf die Anzahl wiederkehrender Adenome im Dickdarm und Kolon hat (Adenomatous polyp prevention on Vioxx (APPROVe) study)³⁰. Die Ergebnisse der Studie hinsichtlich der Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse führten schließlich zur Marktrücknahme von Vioxx durch Merck. Es standen als Ergebnis 1.50 bestätigte thrombotische Ereignisse pro 100 Patientenlebensjahren in der Rofecoxib-Gruppe, 0.78 bestätigte thrombotische Ereignisse pro 100 Patientenlebens-

²⁸ Lisse et al. (2003), S. 540 f.

²⁹ Vgl. Lisse et al. (2003), S. 256.

³⁰ Vgl. Bresalier et al. (2005), S. 1093.

jahren in der Placebo-Gruppe gegenüber³¹. Die Rufschädigung des Konzerns und die erwarteten Klagen auf Schadensersatz hatten immense Auswirkungen auf die finanzielle Situation des Konzerns³². Aller Wahrscheinlichkeit nach nicht zuletzt deshalb sahen sich die Autoren des Artikels veranlasst, die Ergebnisse abermals im Sinne Mercks zu bewerten.

Der Nachweis eines erhöhten kardiovaskulären Risikos erst nach Langzeittherapie, hätte Mercks Verantwortung für Patientenschäden deutlich reduziert. Dies erklärt, warum Merck im statistischen Analyseplan prospektiv nicht definierte Methoden nutzte und Auswertungen vornahm, die die signifikante Zunahme des kardiovaskulären Risikos unter Rofecoxib verglichen mit Placebo als sich erst nach 18 Monaten einstellend erscheinen ließen. Merck musste allerdings später das inkorrekte vom prospektiv festgelegten Analyseplan abweichende Vorgehen bei der Auswertung eingestehen und veröffentlichte eine entsprechende Korrektur³³.

³¹ Bresalier et al. (2005), S. 1092.

³² Vgl. Krumholz et al. (2007), S. 122

³³ Vgl. Merck (2006), S. 221.

5 Die Verantwortung externer Parteien

Nachdem ich die Entwicklung skizziert habe, möchte ich nun die Rolle der einzelnen Parteien ein wenig näher beleuchten. Die Interessen Mercks an möglichst vorteilhaft dargestellten Daten und der Anreiz, unvorteilhafte Daten nicht aggressiv zu verbreiten, liegen auf der Hand. Dennoch mussten die Studien durch die Behörden genehmigt werden, Behörden mussten Erweiterungen von Indikationen zustimmen, die Veröffentlichungen mussten von Autoren geschrieben werden und den Veröffentlichungen musste ein Peer-Review vorausgegangen sein.

5.1 Die Behörden

Aus den bisherigen Ausführungen geht hervor, dass seit der Zulassung von Rofecoxib am 21. Mai 1999 durch die FDA zumindest der Verdacht bestanden hatte, dass eine Behandlung mit Rofecoxib das Risiko für Myokardinfarkte und andere thrombotische Ereignisse erhöhe. Während fünfeinhalb Jahren des Vertriebs von Rofecoxib haben mehr als 80 Millionen Patienten das Präparat eingenommen. Während dieser Zeit wurden zahlreiche epidemiologische Studien und Metaanalysen bereits existierender Studiendaten durchgeführt, die den Verdacht bestätigten und verstärkten^{34 35}. Es stellt sich hier die Frage, inwiefern die FDA diesem Verdacht aktiv auf den Grund ging und ihrer Verantwortung als zuständige Überwachungsbehörde gerecht wurde. Erst zwei Jahre nach der Zulassung reagierte die FDA, indem sie 2001 ihr Arthritis Advisory Board einberief, um über das möglicherweise erhöhte Risiko kardiovaskulärer thrombotischer Ereignisse zu beraten. Die einzige die Problematik adressierende Maßnahme war allerdings ihre Forderung an Merck im April 2002, in die Packungsbeilage von Vioxx einen Hinweis über ein potentiell erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufzunehmen³⁵. Gewissermaßen im Gegenzug gewährte sie Merck allerdings auf Grundlage der Daten zum verminderten gastrointestinalen Risiko von Vioxx im Vergleich zu Naproxen bei gleicher Wirksamkeit die Ausweitung der Indikation auf die Behandlung von rheumatoider Arthritis³⁶.

Naheliegender wäre jedoch die Forderung einer placebo-kontrollierten Studie gewesen, die explizit die Frage nach der kardiovaskulären Sicherheit adressiert, vor al-

³⁴ Vgl. Mukherjee (2001), S. 954 ff.

³⁵ Vgl. Topol (2004), S. 1707 f.

³⁶ Vgl. Krumholz et al. (2007), S. 122

lem unter Berücksichtigung von Langzeitdaten. Zieht man die sehr hohe Koinzidenz zwischen Osteoarthritis und thrombotischen koronaren Herzleiden in Betracht, so hätte darüber hinaus das Probandenkollektiv einer solchen Studie Patienten mit zumindest erhöhtem kardiovaskulärem Risiko einschließen müssen³⁵. Jedoch wurde eine derartige konsequente Untersuchung von den Behörden nie verlangt. Bezeichnender Weise kam das Aus für Vioxx mit den Ergebnissen einer Studie, die wiederum ausgelegt war, eine Indikationserweiterung zu erreichen^{37 36}.

Unterdessen verfolgte Merck eine aggressive Vermarktung mit direkter Konsumentenwerbung, einer institutionell streng regulierten Strategie. Aber auch hier griff die FDA nicht ein³⁶.

5.2 Die Rolle der Autoren und des medizinischen Journals

In die Diskussion um die Verantwortung für den Skandal ist außerdem einzubeziehen, inwiefern generell die Publikation durch Ghostwriting beeinflusst war und ob die Peer-reviews durch die Editoren der medizinischen Journals angemessen kritisch durchgeführt worden waren. Letzteres ist naturgemäß schwer zu beurteilen, da Editoren den Inhalt eines Manuskripts nur nach den ihnen zugänglich gemachten Daten einschätzen können³⁸. Dokumentiert wird dieser Aspekt außerdem durch die bereits zitierten Editorials zu den Veröffentlichungen der VIGOR sowie der ADVANTAGE Studie, und der von Merck abgeforderten Korrektur der Publikation zur APPROVe Studie.

Eine bedeutende inhaltliche Beeinflussung der Publikationen zugunsten von Vioxx durch mit Merck mindestens in Abhängigkeit stehende Autoren, ist jedoch durch die veröffentlichten internen Merck-Dokumente nicht von der Hand zu weisen^{39 40}. So wird ein Autor der VIGOR Publikation folgendermaßen zitiert:

„...Merck designed the trial, paid for the trial, ran the trial,...Merck came to me after the study was finished and said, „we want your help to work on the paper“, the initial paper was written at Merck, and then was sent to me for editing”⁴¹.

In einem anderen durch den veröffentlichten Schriftverkehr belegten Fall wurden die Autoren einer Veröffentlichung einer 1996/1997 durchgeführten Studie von Merck aufgefordert, das Manuskript zu Gunsten des Merckprodukts noch einmal zu

³⁷ Vgl. Bresalier et al. (2005), 1093

³⁸ Vgl. Drazen (2006).

³⁹ Vgl. Langdon-Neuner (2008), 261

⁴⁰ Vgl. Krumholz et al. (2007), S. 122.

⁴¹ Hill et al. (2008), S. 254.

überarbeiten. Die sinngemäße Formulierung, Rofecoxib vermindere die systemische Biosynthese von Prostacyclin, wurde in der Überarbeitung dahingehend abgeschwächt umformuliert, als dass COX-2 eine Rolle in der systemischen Biosynthese von Prostacyclin spielen könnte⁴².

Es wird deutlich, dass Merck sich hinsichtlich der Autoren seiner Veröffentlichungen nicht an die drei Grundkriterien der Autor-Definition der international als Standard anerkannten ICMJE Leitlinie „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals“ gebunden fühlt. Die drei Kriterien besagen: „Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) Drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2 and 3.“⁴³

⁴² Morrison (1998)

⁴³ ICMJE (2005)

6 Bedeutung des Skandals

6.1 Ein genereller Unterschied zu anderen Arzneimittelskandalen

Wie ist der Vioxx Skandal im Vergleich zu anderen Arzneimittel-Skandalen einzuordnen? Die besondere Qualität des Vioxx Skandals liegt sicherlich in der Schwierigkeit begründet, die Kausalität zwischen der Behandlung und dem erhöhten Risiko nachzuweisen. Ein vergleichsweise einfacher Fall-Kontroll-Ansatz kann hier aufgrund der ohnehin relativ hohen Inzidenz für Myokardinfarkte in der Gesamtbevölkerung nicht zu einem Erkenntnisgewinn führen. Die Aufklärung der Ursache-Wirkungsbeziehung ist nur durch Langzeitbeobachtungen und konfirmatorische statistische Nachweise möglich.

Im Fall "Lipobay" hingegen und bei der Kontergankatastrophe, zweier anderer Beispiele für Marktrücknahmen von Arzneimitteln der jüngeren und mittleren Vergangenheit, waren die Zusammenhänge eindeutiger nachweisbar. Im Rahmen des Lipobay-Skandals war die Einnahme des Blutfettsenkers Cerivastatin (Handelsname in Deutschland Lipobay[®]) mit einer Rhabdomyolyse und einem daraufhin eintretenden Nierenversagen assoziiert. Lipobay wurde 2001 vom Hersteller nach vier Jahren Marktpräsenz in Deutschland vom Markt genommen. Im Fall der Kontergan-Katastrophe hatte die Einnahme des zwischen 1957 und 1961 als Schlafmittel in Deutschland zugelassenen Thalidomids während der Schwangerschaft missgebildete Extremitäten der Kinder zur Folge. Die teratogene Wirkung stellte gewissermaßen eine exklusive Nebenwirkung dar und die Ursache-Wirkungsbeziehung konnte eindeutig verifiziert werden.

6.2 Bewertung des Skandals

Angesichts des Umsatzes von zuletzt mehr als 2.5 Milliarden Dollar pro Jahr handelt es sich um die bisher größte Rücknahme eines Medikaments in der Geschichte⁴⁴.

Betrachtet man die während seiner Marktpräsenz über 80 Millionen mit Rofecoxib behandelten Patienten, so wird deutlich, welche Bedeutung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für die öffentliche Gesundheit hat. Topol errechnete auf Grundlage der Daten aus der VIGOR Studie und der APPROVe Studie ein Mehr von 16 Myokardinfarkten pro 1000 Patienten. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass es sich

⁴⁴ Topol (2004), S. 1707.

größtenteils um Patienten mit geringem kardiovaskulären Vorrisiko handelte. Hochgerechnet auf eine 80 Millionen Patientenpopulation, deren durchschnittliches kardiovaskuläres Risiko verglichen mit der Gesamtpopulation deutlich erhöht sein dürfte, resultieren daraus Tausende von größeren Herzkreislaufereignissen in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Rofecoxib (siehe Abbildung 3)⁴⁴.

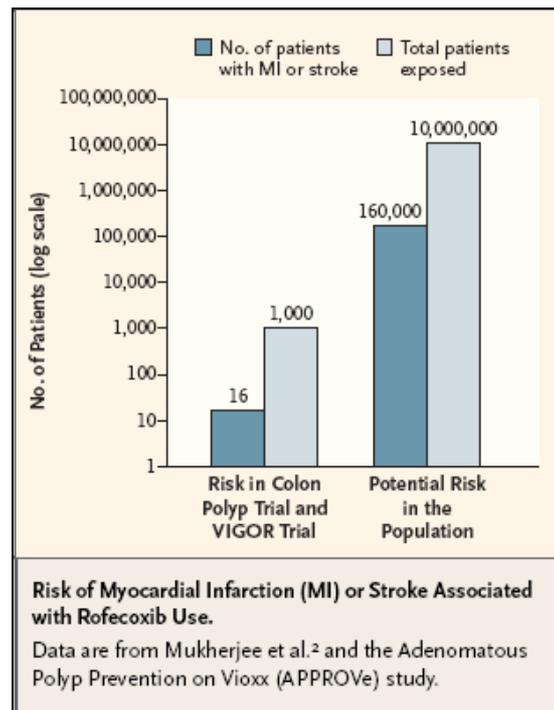


Abbildung 3: Darstellung des erhöhten Risikos kardiovaskulärer Ereignisse unter Rofecoxib-Behandlung auf Grundlage der VIGOR und APPROVe-Daten; Hochrechnung auf die gesamte Patientenpopulation (Y-Achse: log-skaliert)⁴⁵

Der eigentliche Skandal im Fall "Rofecoxib" liegt in meinen Augen dennoch nicht in einem erhöhten kardiovaskulären Risiko unter Rofecoxib-Behandlung begründet. So macht ein diesbezüglich erhöhtes Risiko das Präparat nicht unmittelbar zu einem schlechten Medikament. Transparente Risiken sind einschätzbar und durch kontrollierte Indikationsstellung handhabbar. So wäre Vioxx als Mittel der Wahl für Patienten mit erhöhtem gastrointestinalem aber ohne kardiovaskuläres Vorrisiko vorstellbar.

Viel besorgniserregender stellen sich für mich der die Öffentlichkeit in die Irre führende Umgang mit Studienergebnissen und die Konzernpolitik des Verschleppens

⁴⁵ Topol (2004), S. 1708.

von Informationen bezüglich der Risikolage dar. Auch das unverantwortliche, aggressive Marketing des Pharmariesen muss bedenklich stimmen, bestanden doch bereits früh auch firmenintern nachgewiesenermaßen Zweifel an der kardiovaskulären Unbedenklichkeit des Präparats.

Fragen wirft auf der anderen Seite auch das passive Verhalten der Behörden auf, die zu keiner Zeit eine explizit zur Aufklärung der Sachlage konzipierte Studie gefordert hatten und Merck unter geringen Auflagen darüber hinaus die Indikationserweiterung zugestanden.

Inwiefern das Geschäftsgebaren Mercks im Fall Vioxx stellvertretend für das Verhalten anderer Arzneimittelkonzerne steht, kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden.

Der Fall Vioxx führt jedoch vor Augen wie wichtig funktionierende institutionelle Rahmenbedingungen in der Arzneimittelentwicklung sind, um die Verfolgung der wohlbegründeten Eigeninteressen von Arzneimittelkonzernen kontrollierbar zu halten und die Belange der Patienten zu schützen.

Aus Patientensicht müssen hierbei zwei sich teilweise entgegenstehende Gesichtspunkte einbezogen werden. Einerseits sollte die Sicherheit des Medikaments bei der Markteinführung so klar belegt sein wie irgend möglich. Andererseits sollte das Medikament dem Patienten durch die Markteinführung so schnell wie möglich, aber vor allem auch nachhaltig, zur Verfügung gestellt werden können.

Die Geschichte der Arzneimittelskandale zeigt, dass die meisten Affären zu einer Verbesserung der Arzneimittelsicherheit geführt haben. So führte die Thalidomid-Katastrophe in den USA 1962 zur Verabschiedung der Kefauver-Harris Amendments als Zusatz zum Federal Food, Drug and Cosmetic Act von 1938. Dieser Zusatz legte fest, dass die FDA neue Medikamente auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit vor allem auch auf Grundlage vorzulegender präklinischer und klinischer Daten zu bewerten habe⁴⁶. In Deutschland hatten die Ereignisse u. a. Einfluss auf die Novellierung des Arzneimittelgesetzes von 1964 sowie dessen Neufassung von 1976.

Als Konsequenz auf den Tegenero Fall, bei dem 2006 während einer First-in-Man-Studie sechs gesunde Männer schwer geschädigt wurden, verabschiedete die EMeA (European Medicines Agency) im darauf folgenden Jahr eine Sicherheitsrichtlinie für Erstanwendungsstudien, deren Inhalt heute bereits Standard ist. Wesentliche Forderungen waren die sequentielle anstatt der gleichzeitigen Verabreichung der Medikation an die Probanden und außerdem eine konservativere Methode zur Berechnung der Startdosis⁴⁷.

⁴⁶ Vgl. Otte et al. (2005), S. 564 f.

⁴⁷ EMeA (2007).

Welche Konsequenzen sollten nun aus dem Vioxx Skandal folgen? Wie bereits angedeutet, stellen sich im Fall Vioxx entsprechende Ansatzpunkte als weniger konkret dar. Aus meiner Sicht sollten diesbezügliche Überlegungen die Frage adressieren, inwiefern die bestehenden Strukturen genügend Mitsprache der Überwachungsbehörden sicherstellen. Die Ausführungen legen nahe, dass die Behörden ihre Autoritäten einsetzen sollten, um zu einem effektiven, die Sicherheit des Medikaments zur Markteinführung so gut wie irgend möglich belegenden Studienprogramm beizutragen.

Hierzu gehört u. a. die Mitsprache hinsichtlich der klinischen Endpunkte und der Länge der Beobachtungszeit, aber auch der Einfluss auf die Wahl des Referenzprodukts. Besitzen doch die Behörden bei Weitem den größten Datenpool bezüglich einer Substanzklasse. So wird in der Folge des Vioxx-Skandals in der Fachwelt diskutiert, in wiefern das erhöhte kardiovaskuläre Risiko einen Klasseneffekt aller COX-2 Hemmer darstellt⁴⁸. Hinsichtlich zukünftiger Zulassungsstudien in der Klasse der COX-2 Hemmer könnten behördliche Institutionen die zu testenden Präparate bezüglich der in dieser Klasse bereits bestehenden Zulassungen sicherlich am besten einordnen und die Ausweitung oder Beschränkung von Indikationen in geeigneter Weise kontrollieren.

⁴⁸ FitzGerald (2004), S. 1710.

7 Ein Fazit

Behördliche Rahmenbedingungen sollten die Durchführung von Studien sicherstellen, die geeignet sind, die Arzneimittelsicherheit zur Zulassung so gut wie möglich zu belegen. Sie sollte außerdem gewährleisten, dass bei Zweifeln an der Unbedenklichkeit eines Arzneimittels auf Grund vorliegender Pharmakovigilanzdaten, geeignete Maßnahmen ergriffen werden

Nicht zuletzt sollten sich die Arzneimittelkonzerne durch den Vioxx-Fall um ihrer Reputation willen aufgerufen fühlen, ihre eigene Informationspolitik zu hinterfragen. So sollten sie den Grad ihrer Einflussnahme in den wissenschaftlichen Teil pivotaler Studien grundsätzlich offen legen.

Vor allem jedoch sollten sie Studienergebnisse transparent darstellen. Die Pharmaindustrie muss sich ihrer Verantwortung gegenüber dem Wohl ihrer Kunden, den Patienten, bewusst sein und ihnen eine umfassende Abschätzung ihres individuellen Risikos ermöglichen.

Literaturverzeichnis

Arzneimittelbrief (2002), 36, 41

Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz M B, Hawkey C J, Hochberg M C, Kvien T K, Schnitzer T J (2000): Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis, in: *New Engl J Med*, Volume 343, Nummer 21, S. 1521-1528

Braunstein N, Polis A (2005): Report of Specific Cardiovascular Outcomes of the Advantage Trial, in: *Ann Intern Med*, Volume 143, Nummer 2, S. 158-159

Bresalier R S, Sandler R S, Quan H, Bolognese J A, Oxenius B, Horgan K, Lines, C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam M A, Baron J A (2005): Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial, in: *New Engl J Med*, Volume 352, S. 1092-1102; Correction (2006), 355; S. 221

Curfman G D, Morrissey S, Drazen J M (2005): Expression of Concern: Bombardier et al., "Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis," *N Engl J Med* 2000; 343:1520-8 in: *New Engl J Med*, Volume 353, Nummer 26, S. 2813-2814

Curfman G D, Morrissey S, Drazen J M (2006): Expression of Concern Reaffirmed, in: *New Engl J Med*, Volume 354, Nummer 11, S. 1193

Egilman D S, Presler A H (2006): Report of Specific Cardiovascular Outcomes of The ADVANTAGE Trial [Letter to the Editor], in: *Ann Intern Med*, Volume 144, Nummer 10, S. 781

EMeA (2007): Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-in-Human Clinical Trial with Investigational Medicinal Products

FitzGerald G A (2004): Coxibs and Cardiovascular Disease, in *New Engl J Med*, Volume 351, Nummer 17, S. 1709-1711

Fries J F, (2001): Letter to Gilmartin R,

www.vioxxdocuments.com/Documents/Krumholz_Vioxx/Fries2001.pdf

Aufgerufen am 13.08.2009

Hill P K, Ross J S, Egilman D S, Krumholz H M (2008): The ADVANTAGE Seeding Trial: A Review of Internal Documents, in: *Ann Intern Med*, Volume 149, Nummer 4, S. 251-258

Krumholz H M, Ross J S, Presler A H (2007): What have we learnt from Vioxx, in: *BMJ*, Volume 334, S. 120-123

Langdon-Neuner E (2008): Medical Ghost-Writing, in: *Journalology*, Volume 6, Nummer 1, S. 257-273

Lisse J R, Perlman M, Johansson G, Shoemaker J R, Schechtman J, Skalky C S, Dixon M E, Polis A B, Mollen A J, Geba G P (2003): Gastrointestinal Tolerabil-

ity and Effectiveness of Rofecoxib versus Naproxen in the Treatment of Osteoarthritis, in: Ann Intern Med, Volume 139, Nummer 7, S. 539-E549

Mukherjee D, Nissen S E, Topol E J (2001): Risk of Cardiovascular Events Associated with Selective COX-2 Inhibitors, in: JAMA, Volume 286, Nummer 8, S. 954-959

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK Schäfer-Korting M (2001): Mutschler Arzneimittelwirkungen, 8. Auflage, Stuttgart

Otte A, Maier-Lenz H, Dierkx R A (2005): Good Clinical Practice: Historical Background and Key Aspects, in: Nuclear Medicine Communications, Volume 26, Nummer 7, S. 563-574

Rubin R (2004): How Did Vioxx Debacle Happen?, in USA Today, www.usatoday.com/news/health/2004-10-12-vioxx-cover_x.htm,
Aufgerufen am 9.08.2009

Topol E J (2004): Failing the Public Health-Rofecoxib, Merck, and the FDA, in: New Engl J Med, Volume 351, Nummer 17, S. 1707-1709

Waxman H A, Congress of the United States, House of Representatives Committee on Government Reform (2005): Memorandum Re: The Marketing of Vioxx to Physicians

Bisher erschienen:

- Heft 1:** Günther Seeber, Helmut Keller
Kooperatives Marketing in Bildungsträgernetzwerken
Januar 2003, 37 Seiten, ISBN 3-937727-00-0
- Heft 2:** Martin Reckenfelderbäumer, Michael Welling
Fußball als Gegenstand der Betriebswirtschaftslehre.
Leistungstheoretische und qualitätspolitische Grundlagen
März 2003, 87 Seiten, ISBN 3-937727-01-9
- Heft 3:** Sabine Boerner, Diether Gebert, Ralf Lanwehr, Joachim G. Ulrich
Belastung und Beanspruchung von Selbständigen und Angestellten
August 2003, 19 Seiten, ISBN 3-937727-02-7
- Heft 4:** Dirk Sauerland, Sabine Boerner, Günther Seeber
Sozialkapital als Voraussetzung von Lernen und Innovation
Dezember 2003, 64 Seiten, ISBN 3-937727-03-5
- Heft 5:** Helmut Keller, Peter Beinborn, Sabine Boerner, Günther Seeber
Selbstgesteuertes Lernen im Fernstudium.
Ergebnisse einer Studie an den AKAD Privathochschulen
September 2004, 61 Seiten, ISBN 3-937727-04-3
- Heft 6:** Günther Seeber u. a.
Betriebliche Weiterbildung in Rheinland-Pfalz.
Eine Analyse der Daten des IAB-Panels für 2001
September 2005, 44 Seiten, ISBN 3-937727-68-X
- Heft 7:** Seon-Su Kim, Martina Schmette, Dirk Sauerland
Studium im Wandel?! Die Erwartungen der Studierenden an betriebwirtschaftliche Erst- und Weiterbildungsstudiengänge.
Teil I: Die Wahl von Hochschultyp und Studienabschluss beim Erststudium: Motive, Erwartungen und Einschätzungen der Studierenden
Dezember 2005, 85 Seiten, ISBN 3-937727-69-8
-

Schriften der Wissenschaftlichen Hochschule Lahr

- Heft 8:** Martina Schmette, Seon-Su Kim, Dirk Sauerland
Studium im Wandel?! Die Erwartungen der Studierenden an betriebswirtschaftliche Erst- und Weiterbildungsstudiengänge.
Teil II: Zur Notwendigkeit wissenschaftlicher Weiterbildung: Die Nachfrage nach Weiterbildungsstudiengängen und ihre Determinanten
Dezember 2005, 87 Seiten, ISBN 3-937727-70-1
- Heft 9:** Tristan Nguyen, Robert D. Molinari
Versicherungsaufsicht in Deutschland –
Zur Notwendigkeit der Versicherungsregulierung
in der Marktwirtschaft
Januar 2009, 74 Seiten, ISBN 978-3-86692-014-9
- Heft 10:** Robert D. Molinari, Tristan Nguyen
Risikotheoretische Aspekte bei der Solvabilitätsregulierung von
Versicherungsunternehmen
Januar 2009, 74 Seiten, ISBN 978-3-86692-015-6
- Heft 11:** Tristan Nguyen, Robert D. Molinari
Analyse unterschiedlicher Konzeptionen zur
Solvabilitätsregulierung
Februar 2009, 83 Seiten, ISBN 978-3-86692-016-3.
- Heft 12:** Tristan Nguyen
Rechtliche Analyse der Forderungsabtretung im grenzüberschreitenden Verkehr
Februar 2009, 73 Seiten, ISBN 978-3-86692-017-0
- Heft 13:** Tristan Nguyen, Philipp Molinari
Jahresabschluss von Versicherungsunternehmen nach internationalen Rechnungslegungsstandards
März 2009, 119 Seiten, ISBN 978-3-86692-018-7
- Heft 14:** Björn Reitzenstein
Marktrisikoprämie und Inflation
Juni 2009, 94 Seiten, ISBN 978-3-86692-019-4
-

-
- Heft 15:** Andreas Otte, Tristan Nguyen (Hrsg.) / mit Beiträgen von Sonja Gerber, Stephan Richter und Karina Schuck
Nuklearmedizinische Ansätze in der klinischen Forschung
November 2009, 80 Seiten, ISBN 978-3-86692-114-6
- Heft 16:** Andreas Otte, Tristan Nguyen (Hrsg.) / mit Beiträgen von Maria Siskou, Diana Lieber, Michael Barsch, Abdo Konur und Oliver Matzke
Risiken und Nebenwirkungen von Arzneimitteln
Dezember 2009, 121 Seiten, ISBN 978-3-86692-115-3
- Heft 17:** Andreas Otte
Die Fourier-Transformation und ihre Bedeutung für die biomedizinische Systemtechnik
Januar 2010, 52 Seiten, ISBN 978-3-86692-116-0

Die Hefte stehen zum Teil auch kostenlos als pdf-Dateien zum Download zur Verfügung unter: <http://www.akad.de/WHL-Schriftenreihe.192.0.html>.

