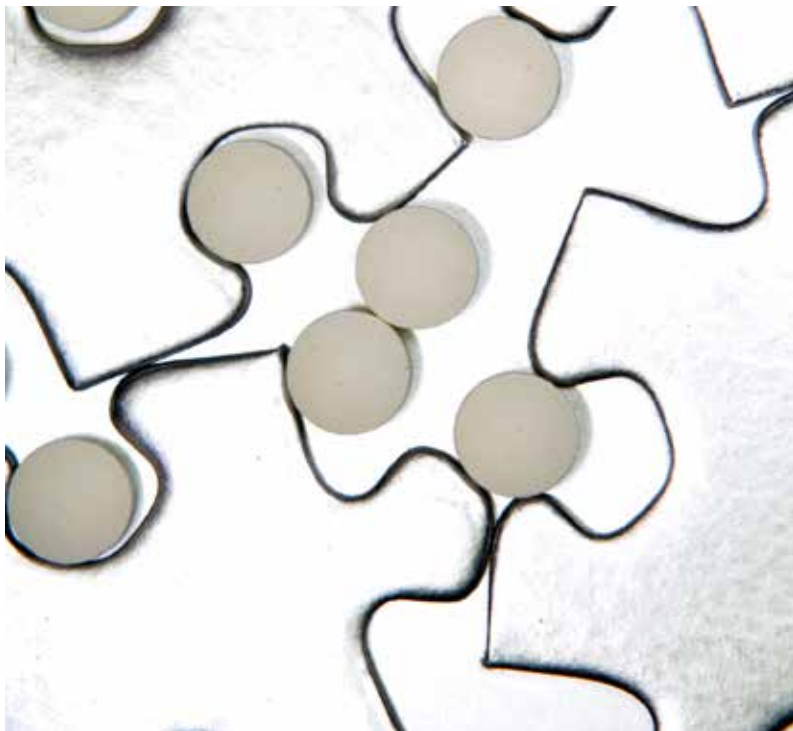




Ähnlich wie einem Puzzle bilden die vorgeschlagenen Definitionen ein Gefüge und nehmen aufeinander Bezug.

Foto: Shutterstock/Stilffx

TERMINOLOGIE

Definitionen zu Pharmakovigilanz und AMTS

Von Amin-Farid Aly* / Für reproduzierbare und vergleichbare Forschungsergebnisse sowie für die wissenschaftliche Diskussion ist es unverzichtbar, Sachverhalte der Pharmakovigilanz einschließlich der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) unmissverständlich zu definieren. Die nachfolgend vorgeschlagenen Definitionen stellen den von der Koordinierungsgruppe AMTS erarbeiteten Konsens dar.

Seit dem Bericht des Institute of Medicine (IOM) »To err is human« im Jahre 1999 hat das Thema AMTS auch in Deutschland zunehmend Beachtung gefunden (1). Inzwischen gibt es viele Studien zu Ursachen fehlender AMTS und Vorschläge, wie die AMTS langfristig verbessert werden kann. Nicht jede Intervention, von der angenommen wird, dass sie die Sicherheit erhöht, hat letztendlich auch den gewünschten Effekt.

Insbesondere beim Einsatz neuer Technologien zur Unterstützung der

AMTS ergeben sich auch neue Fehlermöglichkeiten. Daher ist immer auch eine Evaluation von Verbesserungsvorschlägen notwendig, ehe diese in der Breite eingesetzt werden. Voraussetzung für die Vergleichbarkeit von Ergebnissen ist die Verwendung gleicher Endpunkte, die auf einer einheitlichen Terminologie aufsetzen müssen.

Mit der Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, die am 1. Juli 2012 in Kraft getreten ist, wurde für die Mitgliedstaaten der Europäischen Union die Definition für »Nebenwirkung« (»adverse drug reaction«) geändert, sodass Medikationsfehler, die eine Auswirkung auf den Betroffenen hatten, aber auch Missbrauch von Arzneimitteln unter den Begriff der »Nebenwirkung« fallen und somit auch im Pharmakovigilanzsystems des jeweiligen Landes erfasst werden sollen (2). Damit wird die AMTS Bestandteil der Pharmakovigilanz, wie dies auch aus dem entspre-

chenden Definitionsvorschlag der Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) (3) hervorgeht. Aufgrund der geänderten Definition für eine Nebenwirkung besteht für pharmazeutische Unternehmer und Behörden die rechtliche Verpflichtung (4) zur Meldung auch solcher Nebenwirkungen, die auf Medikationsfehler zurückzuführen sind. Für die Praktikabilität dieser Meldeverpflichtung ist es erforderlich, diese inhaltlich zu definieren, nicht zuletzt hinsichtlich der Frage, was unter einem Medikationsfehler zu verstehen ist.

Insbesondere nach dem ersten Aktionsplan AMTS vom November 2007 (5) hat sich auch in Deutschland der Bereich der AMTS-Forschung positiv entwickelt. Im Rahmen von bislang vier Kongressen für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie in den Jahren 2005, 2007, 2010 und 2013 wurde eine konstruktive wissenschaftliche

*) Stellvertretend für die Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplanes des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland (Aktionsplan AMTS)

Diskussion initiiert (6). Dabei zeigte sich, dass es für reproduzierbare und vergleichbare Forschungsergebnisse sowie für die wissenschaftliche Diskussion unverzichtbar ist, Sachverhalte der Pharmakovigilanz einschließlich der AMTS unmissverständlich zu definieren.

Die nachfolgend vorgeschlagenen Definitionen stützen sich wesentlich auf Anlage 1 des Memorandums AMTS-Forschung vom August 2011 (7) und sind ein Konsens der an der Erarbeitung des Memorandums beteiligten Experten. Darüber hinaus wurden aktuelle europäische Entwicklungen berücksichtigt, insbesondere die Diskussionen zur GVP sowie der Workshop der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vom März 2013 in London (8). Auch nationale und internationale Literatur fand Beachtung (9) ebenso wie Kommentierungen der Fachkreise gegenüber der Koordinierungsgruppe. Der Fokus der Definitionen liegt auf deren Verwendung für die wissenschaftliche Arbeit im Bereich Versorgungsforschung und Pharmakovigilanz. Die Definitionen sind daher keine Begriffe, die im juristischen Kontext belastbar sind.

Die Definitionen stellen den in einem strukturierten Prozess von der Koordinierungsgruppe erarbeiteten Konsens dar. Sie bilden ein Definitionsgefüge, da sie teilweise aufeinander Bezug nehmen.

Die Erarbeitung von Entwürfen für die Definitionen und deren redaktionelle Bearbeitung im Ergebnis der diesbezüglichen Diskussionen und Kommentierungen wurde federführend von Dr. Möller, Bonn, in Kooperation mit dem wissenschaftlichen Sekretariat der Koordinierungsgruppe übernommen.

PZ-ORIGINALIA ...

In der Rubrik Originalia werden wissenschaftliche Untersuchungen und Studien veröffentlicht. Eingereichte Beiträge sollten in der Regel den Umfang von vier Druckseiten nicht überschreiten und per E-Mail geschickt werden.

Die PZ behält sich vor, eingereichte Manuskripte abzulehnen. Die veröffentlichten Beiträge geben nicht grundsätzlich die Meinung der Redaktion wieder.
redaktion@govi.de

1. Arzneimittelverkehrssicherheit

Arzneimittelverkehrssicherheit ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der in den Verkehr gebrachten Arzneimittel. Grundlage dafür sind Vorschriften insbesondere für die Prüfung, Zulassung und Herstellung von Arzneimitteln, die Pharmakovigilanz, den Vertrieb von Arzneimitteln sowie die Überwachung des Arzneimittelverkehrs.

(Die vorstehende Definition stützt sich auf § 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und charakterisiert die wesentlichen Ziele und Instrumente für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln.)

2. Pharmakovigilanz

Pharmakovigilanz ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen sowie anderen arzneimittelbezogenen Problemen, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten. Pharmakovigilanz leistet damit einen wichtigen Beitrag sowohl zur Gewährleistung der Produktsicherheit (Arzneimittelsicherheit) als auch zur Qualität und Sicherheit des Medikationsprozesses (Arzneimitteltherapiesicherheit).

(Die vorstehende Definition ist die Konsequenz aus der geänderten Richtlinie 2001/83/EG und entspricht inhaltlich dem entsprechenden Definitionsvorschlag der GVP.)

3. Arzneimittelsicherheit

Arzneimittelsicherheit ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur laufenden und systematischen Überwachung der Sicherheit eines Arzneimittels mit dem Ziel, dessen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auftretende unerwünschte Wirkungen zu entdecken, zu bewerten und zu verstehen, um entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung ergreifen zu können. Die Erkenntnisse zur Arzneimittelsicherheit leisten einen wesentlichen Beitrag zur ständigen Aktualisierung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteln.

(Die vorstehende Definition beschreibt den Beitrag der Pharmakovigilanz zur Gewährleistung der Sicherheit des Produktes Arzneimittel.)

4. Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

AMTS ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeid-

bare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern.

(Die vorstehende Definition beschreibt den Beitrag der Pharmakovigilanz zur Gewährleistung der Qualität und Sicherheit des Medikationsprozesses.)

5. Medikationsprozess

Der Medikationsprozess beinhaltet alle Stufen der Arzneimitteltherapie und umfasst im Wesentlichen folgende Schritte:

Arzneimittelanamnese – Verordnung/Verschreiben – Patienteninformation – Selbstmedikation – Verteilung/Abgabe – Anwendung (Applikation/Einnahme) – Dokumentation – Therapie-Überwachung/AMTS-Prüfung – Kommunikation/Abstimmung – Ergebnisbewertung.

(Die vorstehende Definition beschreibt die Bestandteile des Medikationsprozesses, der insoweit Gegenstand der AMTS ist.)

6. Bestimmungsgemäßer Gebrauch

Der bestimmungsgemäße Gebrauch eines Arzneimittels beinhaltet dessen Anwendung entsprechend der Produktinformation (On-Label-Use). Ferner kann auch die Anwendung eines Arzneimittels, die nicht oder nicht voll der Produktinformation entspricht (Off-Label-Use), dann dem bestimmungsgemäßen Gebrauch zugerechnet werden, wenn diese dem Stand der medizinischen Wissenschaft entspricht und insoweit für den Patienten von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgegangen werden kann.

(Die vorstehende Definition charakterisiert das Ziel der AMTS und ist ein wesentliches Kriterium für die Qualität der Arzneimitteltherapie. Sie geht vom On- beziehungsweise Off-Label-Use aus und bezieht sich insoweit auf den Gebrauch von Fertigarzneimitteln (10-12).

Wesentliches Kriterium für den bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels im Off-Label-Use ist der Stand der medizinischen Wissenschaft. Dies gilt aus Sicht der Autoren grundsätzlich auch für Arzneimittel, die nicht der Zulassungspflicht unterliegen.

Nach der Rechtsliteratur können im Zusammenhang mit Fragen der Haftung durch den pharmazeutischen Unternehmer oder der Kostenerstattung durch die Gesetzliche Krankenversicherung weitere Voraussetzungen für den bestimmungsgemäßen Gebrauch im

Off-Label-Use maßgeblich sein – zum Beispiel schwerwiegende Erkrankung, keine Alternativ-Therapie, Aussicht auf positives Ergebnis, weite Verbreitung, kein Widerspruch des pharmazeutischen Unternehmers, ausführliche Dokumentation)

7. Medikationsmanagement

Medikationsmanagement ist das koordinierte Zusammenwirken der am Medikationsprozess Beteiligten zur Gewährleistung der AMTS.

(Die vorstehende Definition betont die arbeitsteilige Verantwortung der am Medikationsprozess Beteiligten für die AMTS. Damit wird auch dem Anliegen der Sondergutachten 2009 und 2012 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen Rechnung getragen, wonach bei der Arzneimitteltherapie eine Stärkung der interdisziplinären Zusammenarbeit insbesondere zwischen Ärzteschaft und Apothekerschaft mit dem Ziel der »Förderung von Therapie-sicherheit und bestimmungsgemäßem Gebrauch« gefordert wird.)

8. Arzneimittelbezogene Probleme

Arzneimittelbezogene Probleme (ABP) sind Ereignisse oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie, die tatsächlich oder potenziell das Erreichen angestrebter Therapieziele verhindern (13). Arzneimittelbezogene Probleme beinhalten unter anderem die unter 9. bis 12. genannten Kategorien.

(Die vorstehende Definition entspricht inhaltlich der internationalen Literatur und dem dort verwendeten Begriff »drug-related problems« (DRP) (14-16).

9. Medikationsfehler

Ein Medikationsfehler ist ein Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte.

Medikationsfehler können jeden Schritt des Medikationsprozesses betreffen und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten, insbesondere von Ärzten, Apothekern oder anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufes sowie von Patienten, deren Angehörigen oder Dritten verursacht werden.

(Das zum Erkennen eines Medikationsfehlers geeignete Kriterium ist gemäß der vorstehenden Definition die

grundsätzlich vermeidbare Schädigung beziehungsweise potenzielle Schädigung des Patienten. Das Kriterium der vermeidbaren Schädigung ist weit gefasst. Auch quantitativ und qualitativ geringe Risiken, zum Beispiel die nicht indizierte Verordnung eines Arzneimittels mit guter Verträglichkeit, erfüllen die Kriterien der Definition eines Medikationsfehlers.

Die Abweichung vom in der Fachinformation vorgegebenen Dosierschema mit einer häufigeren Gabe beziehungsweise Applikation stellt – sofern dies nicht aus therapeutischer Abwägung im Sinne einer patientenindividuell optimalen Arzneimitteltherapie erfolgt – auch ohne Überschreiten der zulässigen Tagesmaximaldosis einen Medikationsfehler dar, da dies zu vermeidbarem Schaden wegen der zu befürchtenden Verminderung der Einnahmetreue des Patienten führen kann. Medikationsfehler umfassen Fehler bei der Anwendung von Arzneimitteln zu therapeutischen, diagnostischen oder prophylaktischen Zwecken. Nicht zu den Medikationsfehlern gerechnet wird damit der Arzneimittelmisbrauch, auch nicht der in suizidaler Absicht.

Die Unterlassung einer notwendigen und bereits verordneten Arzneimitteltherapie (zum Beispiel durch Nichteinnahme erforderlicher und verordneter Arzneimittel durch den Patienten) ist ebenso wie die Nichtverordnung einer notwendigen Begleittherapie (zum Beispiel die Nichtverordnung von Calciumfolinat bei Hochdosis-Methotrexat-Therapie) als Medikationsfehler zu werten. Auch das Unterlassen einer notwendigen Aufklärung eines Patienten sowie ein nicht durchgeführtes Monitoring einer Therapie können einen Medikationsfehler darstellen.)

(Die Nichtverordnung einer in Betracht der Erkrankungen des Patienten indizierten und bei patientenindividueller Risiko-Nutzen-Abwägung angezeigten Arzneimitteltherapie wird nicht als Medikationsfehler, sondern als grundsätzliche therapeutische Fehlentscheidung gewertet.)

10. Unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE)

Ein UAE ist ein schädliches Ereignis, das in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Arzneimittelanwendung auftritt.

(Die vorstehende Definition entspricht inhaltlich der internationalen Literatur und den von der EMA verwen-

deten Begriffen Adverse event (AE); Adverse experience, Adverse Drug Event sowie dem von den Bundesoberbehörden verwendeten Begriff unerwünschtes Ereignis.)

11. Nebenwirkung

Nebenwirkungen sind bei Arzneimitteln, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf das Arzneimittel. Dabei ist zwischen Nebenwirkungen

- bei bestimmungsgemäßem Gebrauch,
 - infolge eines Medikationsfehlers und
 - infolge von Missbrauch oder beruflicher Exposition
- zu unterscheiden.

(Die vorstehende Definition entspricht inhaltlich der Richtlinie 2001/83/EG und dem deutschen AMG sowie den von der EMA verwendeten Begriffen »adverse reaction«, »adverse drug reaction« (ADR), »suspected adverse (drug) reaction«, »adverse effect« und »undesirable effect«)

12. Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

Synonym für Nebenwirkung.

13. Arzneimitteltherapiesicherheitsforschung (AMTS-Forschung)

AMTS-Forschung beschäftigt sich mit der Analyse, Optimierung und Evaluation des Medikationsprozesses. Dazu verwendet sie in einem multidisziplinären Ansatz geeignete Methoden insbesondere der Epidemiologie, der Klinischen Pharmazie, der Klinischen Pharmakologie und der Versorgungsforschung. Besondere Schwerpunkte der AMTS-Forschung sind Organisationsforschung (koordiniertes Zusammenwirken aller am Medikationsprozess Beteiligten) und Implementationsforschung (Umsetzung von Forschungsergebnissen und validen wissenschaftlichen Erkenntnissen in die therapeutische Praxis).

Die Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplanes AMTS würde es begrüßen, wenn die vorgestellten Definitionen breite Anwendung finden würden. Diskussionsbeiträge für notwendige Fortentwicklungen sind jedoch ausdrücklich erwünscht. Es ist aus Sicht der Koordinierungsgruppe auch erforderlich, die noch nicht abgeschlossene internationale Diskussion (insbesondere zur Definition von Medikationsfehlern) weiter aufmerksam zu verfolgen. /

1/1 Anzeige

XXX

Literatur

- 1) Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine: Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (Hrsg.): To err is human: Building a safer health system. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000.
- 2) Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 2001; L 311: 67-128.
- 3) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I – Definitions http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf (Zuletzt geprüft am 18. September 2014)
- 4) Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG): § 63 b Dokumentations- und Meldepflichten. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 9 Abs. 1 des Gesetzes vom 23. November 2007 (BGBl. I S. 2631). Ausfertigungsdatum: 24. August 1976.
- 5) Bundesministerium für Gesundheit: Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland. <http://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-AMTS-2008-2009.pdf>. Berlin, 29. November 2007. Zuletzt geprüft: 17. September 2014.
- 6) 4. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie: <http://www.akdae.de/AMTS/Kongress/index.html> (Zuletzt geprüft am 18. September 2014)
- 7) Forschungsmemorandum: Maßnahme 44/45/46: Vorlage eines längerfristigen Forschungskonzeptes AMTS, Prüfung der Aufnahme eines Forschungsschwerpunktes »Arzneimitteltherapiesicherheit« im Rahmen eines Schwerpunktes »Patientensicherheit« in das gemeinsam vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) getragene Gesundheitsforschungsprogramm, Erarbeitung von Vorschlägen für Forschungsthemen auf dem Gebiet der AMTS: <http://www.akdae.de/AMTS/Massnahmen/M44-46.html>. Zuletzt geprüft: 17. September 2014.
- 8) EMA: European Union regulatory workshop on medication errors: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2012/10/event_detail_000666.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3. London, 2013. Zuletzt geprüft: 17. September 2014.
- 9) World alliance for patient safety; Jha A (Hrsg.): Summary of the evidence on patient safety: implications for research. Geneva: World Health Organization (WHO), 2008.
- 10) Wartensleben. Verantwortung für die Arzneimittelsicherheit, Klinik & Forschung, 2002; 8: 38-39.
- 11) Arbeitsgemeinschaft Rechtsanwälte im Medizinrecht e. V.: 25 Jahre Arbeitsgemeinschaft – 25 Jahre Arzthaftung: Von der Krähentheorie bis zum groben Behandlungsfehler. Heidelberg: Springer-Verlag, 2011, S. 201.
- 12) Verband Forschender Arzneimittelhersteller: Off-Label-Use »Zulassungsüberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen«: <http://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-off-label-use.html>. Stand: 13. Dezember 2013. Zuletzt geprüft: 17. September 2014.
- 13) van Mil F, Schaefer M, Verheyen F, Schulz M. Arzneimittelbezogene Probleme in der öffentlichen Apotheke. Pharm Ztg. 2001; 146: 1308-1314.
- 14) Hämmerlein A, Griesse N, Schulz M. Survey of drug-related problems identified by community pharmacies. Ann Pharmacother. 2007; 41: 1825-1832.
- 15) Eickhoff C, Hämmerlein A, Griesse N, Schulz M. Nature and frequency of drug-related problems in self-medication (over-the-counter drugs) in daily community pharmacy practice in Germany. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012; 21: 254-260.
- 16) Nicolas A, Eickhoff C, Griesse N, Schulz M. Drug-related problems in prescribed medicines in Germany at the time of dispensing. Int J Clin Pharm. 2013; 35: 476-482.

Kontakt

Dr. Amin-Farid Aly, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, E-Mail: farid.alys@akdae.de

1/3 Seite quer Anzeige

folgt!