

Dilemma für Ethikkommissionen?

Berichte über Verdachtsfälle unerwünschter Wirkungen in klinischen Studien – ein Kommentar

von Günter Hopf*

Die im August 2004 in Kraft getretene 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) sowie die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen (GCP-V) haben die Mitteilungspflichten der Sponsoren klinischer Arzneimittelstudien über aufgetretene Risiken spezifiziert (siehe auch *Rheinisches Ärzteblatt vom Oktober 2004, S. 15ff.*) und zu einer Flut von Berichten geführt. Ob die Fleißarbeit des Verordnungsgebers (statt einer Definition im alten Arzneimittelgesetz wurden neun unterschiedliche Risikodefinitionen neu geschaffen) zu einer Verbesserung der Arzneimittelsicherheit beitragen kann, sei am Beispiel der neuen Mitteilungspflichten über Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegenden Nebenwirkungen

(SUSARs, suspected unexpected serious adverse reactions) nachfolgend diskutiert.

Zur Erforschung verifizierbarer Ergebnisse unterscheiden sich Arzneimittelstudien bezüglich ihrer Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulationen, Indikationen, Ein- und Ausschlusskriterien, Begleiterkrankungen bis hin zu Studien- und Begleitmedikationen. Die von Fachanwälten erhobene Forderung nach einer Zusendung aller weltweit in Studien auftretenden SUSARs an Ethikkommissionen mag juristisch begründbar sein, medizinisch sinnvoll ist diese Zusendung nicht.

Noch fragwürdiger ist die kommentarlose Zusendung von SUSARs aus Pharmakovigilanzsystemen (d. h. Berichte aus der täglichen Anwendung eines Arzneimittels, darunter auch Laienberichte) oder aus der Literatur. Die GCP-Verordnung bezieht sich allein auf klinische Arzneimittelstudien und nicht auf die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln in Praxis und Klinik. Die normierten Bedingungen einer Arzneimittelstudie sind selten mit der praktischen Anwendung von Arzneimitteln, also den individuellen Reaktionen einer großen Anzahlerzahl, vergleichbar. So fehlen zum Beispiel Laienberichten über unerwünschte Wirkungen häufig relevante Daten für eine Einschätzung.

Ethikkommissionen sind kein Ersatz für Arzneimittelüberwachungsbehörden. Sie ersetzen auch nicht spezifische Ausschüsse wie zum Beispiel den gemeinsamen Ausschuss „Arzneimittelsicherheit“ der Arzneimittelkommission der

deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Es ist unklar, welche Schlüsse sie aus SUSAR-Berichten ziehen sollen. Sie können diese Berichte zum Beispiel zur Kenntnis nehmen und ablegen, aber wird dadurch die Arzneimittelsicherheit erhöht? Kausalzusammenhangsbewertungen zwischen dem Auftreten möglicher unerwünschter Reaktionen und der Einnahme eines Arzneistoffes gehören zu den schwierigsten medizinischen Aufgaben, die auch unter Spezialisten lange diskutiert werden – nicht selten mit offenem Ergebnis.

Ein über Monate andauernder Juckreiz unter einer Hörsturztherapie mit HAES-Infusionen wurde zum Beispiel lange nicht erkannt und die brustkrebsstimulierende Einnahme weiblicher Sexualhormone in der Menopause wird bis heute kontrovers diskutiert.

Weitere Monita zu zugesandten Fallberichten:

- mangelhafte Angaben,
- schlechte Lesbarkeit aufgrund kleinstgedruckter und unstrukturierter Informationen,
- zu unterschiedlichen Zeitpunkten mehrfach zugesandt,
- gleichzeitige Zusendung von Ursprungsbericht und Nachfolgeberichten (sogenannte Updates oder Follow-ups) mit überwiegend gleich bleibendem Datenstand,
- Definitionen eines SUSARs nicht beachtet.

Grundsätzlich wird von Sponsoren übersehen, dass Studien, die den Übergangsbestimmungen des neuen AMG (§ 138 Abs. 3) unterliegen, einer anderen Berichtspflicht unterliegen. Gesetzlich gefordert ist hier die Zusendung von Berichten über schwerwiegende oder unerwartete unerwünschte Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studien beeinträchtigen könnten (sogenannte „serious adverse events“, SAEs).

Konsequenzen

Oben genannten Kritikpunkte lassen die Vermutung zu, dass Sponsoren die Zusendung von SUSAR-Berich-

Kritikpunkte

Beispiele von Berichten:

1. Ein Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung betraf die Verschlechterung einer chronischen Erkrankung bei einem älteren Mann in einer der Ethikkommission nicht bekannten Studie. Die von der Ethikkommission bewertete Studie schloss nur junge Frauen bis 18 Jahre ein.
2. Ein weiterer Bericht beschrieb das Auftreten einer unerwarteten Nebenwirkung in einer Studie mit einer Monosubstanz. In der von der Ethikkommission beratenen Studie wurde der betreffende Arzneistoff jedoch in Kombination mit einem anderen Stoff geprüft, von dem das Auftreten dieser Nebenwirkung bekannt, also nicht unerwartet war.

In beiden Berichten fehlte eine Begründung, inwieweit die Fälle für die von der Ethikkommission beratenen Studie von Relevanz sein können.

* Dr. med. Günter Hopf ist Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie und ärztlicher Referent der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein.

Tabelle 1: Zugesandte Berichte
Vorläufige Zahlen für den Zeitraum Januar bis Juni 2006

Zurückgesandte Berichte		Akzeptierte Berichte	
Berichte, die nicht in der von der EK beratenen Studie aufgetreten sind	Berichte zu Studien, bei denen die EK beteiligte EK ist (EK ist nicht zuständig)	Berichte zu Studien nach den Übergangsbestimmungen des AMG	Berichte zu von der EK bewerteten Studien
269	484	277	116

ten an Ethikkommissionen als eine gesetzliche Pflicht ansehen, die mit minimalem Aufwand und möglichst automatisiert erfüllt werden soll.

Dies hat die Geschäftsstelle der Ethikkommission bewogen, einen Kriterienkatalog zu entwickeln, nach denen sie SUSAR-Berichte (bzw. SAE-Berichte nach altem Recht) akzeptiert. Grundlage dieser Entscheidung bildet der Rechtsgedanke des § 42 Abs. 1 AMG, nach dem ein Sponsor einer Ethikkommission alle Angaben und Unterlagen vorzulegen hat, die diese zur Bewertung benötigt. Nach entsprechender Information der Sponsoren wird seit Ende 2004 nach diesem Kriterienkatalog verfahren. Alle nicht geeigneten Berichte schickt die Ethikkommission zurück.

Der *nebenstehende* Kasten enthält einen aktualisierten Kriterienkatalog.

Die Ergebnisse dieses Auswahlverfahrens für das erste Halbjahr 2006 gibt *Tabelle 1* wieder. Sie entsprechen den Erfahrungen aus dem Jahr 2005, nach denen nur circa 10 Prozent der zugesandten Berichte akzeptiert werden konnten (140 von 1316 zugesandten Berichten). Besonders zu beachten ist,

- dass trotz eindeutiger Gesetzeslage auch im Jahr 2006 noch circa 24 Prozent der Berichte (277) zurückgesandt werden mussten, weil sie den Bestimmungen des AMG nicht entsprachen;
- dass sich die Anzahl der Zusendungen im ersten Halbjahr 2006 weiter erhöht hat.

Ausblick

Schreiben von Sponsoren ist zu entnehmen, dass diese die Zusendung von SUSAR-Berichten aus aller Welt aus allen Studien und Arzneimittelüberwachungssystemen für

juristisch geboten halten. Sie seien gezwungen, alle diese Berichte an die Ethikkommissionen zu verschicken.

Um dem Dilemma eines „Papierfriedhofes“ in der Ethikkommission zu entgehen, wird die Geschäftsstelle jedoch auch weiterhin bei ihrer Forderung nach einem Bezug der Berichte auf die von der Ethikkommission bewerteten Studie bleiben müssen.

Bei SUSAR-Berichten und anderen Risikokommunikationen entsprechend der GCP-V aus einer der Ethikkommission nicht bekannten Arzneimittelstudie muss vom Sponsor oder seinem Beauftragten diskutiert werden, inwieweit dieser Bericht für die beratene Studie mit ihren spezifischen Kriterien von Relevanz sein kann.

Ein Sponsor trägt für „seine“ Studie die Hauptverantwortung, besitzt eine hohe Sachkompetenz für

„seine“ Arzneistoffe und kann zum Beispiel im Rahmen eines zur Verschwiegenheit verpflichteten sogenannten Data Safety and Monitoring Board auch externen Sachverständigen zurate ziehen.

Die Forderung nach einer studienbezogenen Diskussion eines SUSARs (und anderer Risiken nach §§ 11, 12 und 13 GCP-V) durch den Sponsor ist daher nicht unbillig, auch im Hinblick auf die Sicherheit der Studienteilnehmer der betreffenden Studie. Dies gilt insbesondere für Berichte aus Pharmakovigilanzsystemen oder aus der Literatur.

Verschiedene Arbeitsgruppen befassen sich derzeit mit Vorschlägen für eine Neufassung der GCP-V. Der Verordnungsgeber sollte sich von Sachargumenten überzeugen lassen, seine Regelungswut dämpfen und praxisnähere Bestimmungen erlassen. Er könnte zum Beispiel wieder zu der im alten Arzneimittelgesetz gewählten Formulierung zurückkehren (*siehe oben*). Die im Januar 2006 in Kraft getretene und nach vielseitigen Protesten schon zum Juli 2006 grundsätzlich wieder in den alten Stand zurückgesetzte neue Arzneimittelverschreibungsverordnung wäre in diesem Zusammenhang ein nachahmenswertes Beispiel einer Lern- und Reaktionsfähigkeit des Verordnungsgebers.

Risikokommunikation

von SUSARs, neuen Umständen, sicherheitsbeeinträchtigenden Ereignissen und Informationen nach §§ 11, 12 und 13 GCP-V sowie SAEs nach § 138 Abs. 3 AMG

Hinweise der Geschäftsstelle der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein

- a) Zur Zuordnung von Einzelberichten muss die Studiennummer der Ethikkommission im Anschreiben angegeben sein. Updates/Follow-ups von Berichten müssen deutlich gekennzeichnet sein und – falls von der Ethikkommission vergeben – die Bearbeitungsnummer des Erstberichtes enthalten.
- b) Einzelberichte müssen alle für eine Bewertung erforderlichen Daten enthalten (wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Therapiedaten).
- c) Nach Auffassung der Ethikkommission beziehen sich die §§ der GCP-V primär auf von der Ethikkommission bewertete klinischen Prüfungen. Berichte aus Spontanerfassungssystemen, Berichte außerhalb klinischer Studien und Berichte aus klinischen Studien, die der Ethikkommission nicht zur Bewertung vorlagen, sind daher nur dann zuzusenden, wenn eine entsprechende Einschätzung vorliegt, inwieweit sie für die der Ethikkommission vorliegenden Studie mit ihren spezifischen Kriterien relevant sein können.
- d) In zugesandten Listen über SUSARs entsprechend § 10 Abs. 6 GCP-V (einmal jährlich) muss gekennzeichnet sein, ob ein aufgelistetes Ereignis bereits in ausführlicher Form an die Ethikkommission berichtet wurde oder in der jeweiligen Liste neu erwähnt wird.
- e) Die Zusendung von Sammlungen von Einzelberichten muss medizinisch sinnvoll geordnet erfolgen. Eine gleichzeitige Zusendung von Erst- und Folgeberichten ist unnötig, es genügt die Zusendung der aktuellen Fassung eines Berichtes.
- f) Bei Studien nach § 138 Abs. 3 AMG sind schwerwiegende oder unerwartete unerwünschte Ereignisse (SAEs) berichtspflichtig. Den Berichten muss eine entsprechende Stellungnahme beiliegen, in der eine mögliche Gefährdung der Sicherheit der Studienteilnehmer oder der Durchführung der Studie dargelegt wird.
- g) Die obigen Aussagen gelten für die Ethikkommission nur in ihrer Funktion als federführende Ethikkommission (mit Ausnahme von Berichten über Todesfälle nach § 12 Abs. 6 GCP-V).