

## Redaktion

R. Kerbl, Leoben

# Neue EU-Pharmakovigilanzverordnung

## Wird die Sicherheit der pädiatrischen Pharmakotherapie besser?

Abkürzungsverzeichnis	
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ADDUCE	„Attention deficit hyperactivity disorder drug use chronic effects“
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom
ADR	„Adverse drug reactions“
AMG	Arzneimittelgesetz
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHMP	„Committee for Medicinal Products for Human Use“
DRG	„Diagnosis related groups“
EMA	„European Medicines Agency“
EU	Europäische Union
PAES	„Post-authorisation efficacy studies“
PASS	„Post-authorisation safety studies“
PDCA	„Paediatric Committee“
PEI	Paul Ehrlich-Institut
PhVWP	„Pharmakovigilance working party“
PIP	„Paediatric investigation plan“
PRAC	„Pharmacovigilance Risk-Assessment Committee“
PUMA	„Paediatric use marketing authorisation“
SSRI	„Selective serotonin reuptake inhibitor“
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
WHO	„World Health Organization“

**Nach der Zulassung müssen bestimmungsgemäß eingesetzte Medikamente weiter auf Nebenwirkungen überwacht werden. Bisher allerdings fand diese verpflichtende Sicherheitsüberwachung bei Kindern, die oft „off label“ behandelt werden, kaum statt. Dabei ist der Off-Label-Einsatz umso häufiger, je komplexer die Erkrankung, je jünger der Patient und je mehr Medikamente gleichzeitig eingesetzt werden – d. h. je häufiger auch mit UAW gerechnet werden muss. Um diese Situation zu verbessern, wurden EU-weit geltende Gesetzesänderungen vorgenommen, die die Rahmenbedingungen für Arzneimittelstudien bei Kindern festlegen und deutlich verbessern.**

Die Pharmakotherapie besitzt auch in der Kinder- und Jugendmedizin einen hohen Stellenwert. Neue Medikamente werden auch für Kinder zugelassen oder in nicht-zugelassener Indikation (Off-Label-Anwendung) eingesetzt. Für die Zulassung wird ein Medikament zunächst an ausgewählten Patientengruppen in Hinblick auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit untersucht. Der Zulassung folgt die breite Anwendung des Arzneimittels, welche eine weiterführende, kontinuierliche Überwachung der Sicherheit (Pharmakovigilanz) erfordert [25]. Bisher wurde diese Sicherheitsüberwachung allerdings bei medikamentös behandelten Kindern kaum berücksichtigt.

Vor kurzem wurde vom Europäischen Parlament und dem Europäischen Rat (Council) eine neue Gesetzgebung zur

Pharmakovigilanz verabschiedet [9]. Sie soll für die Patienten und EU-Bürger den Informationsfluss zur Sicherheit von Medikamenten verbessern und die Öffentlichkeit mehr in die Erfassung von Problemen im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie einbinden. Damit sollen auch die Aufmerksamkeit und das Vertrauen bezüglich der verschiedenen Aspekte der Arzneimitteltherapie erhöht werden. Der Grund für die Etablierung dieser neuen Gesetzgebung ist die Notwendigkeit der intensiveren Überwachung der Sicherheit von Medikamenten in der breiten Anwendung (Verbraucherschutz). Medikamente können UAW (englisch: ADR) hervorrufen, die allein in der EU jährlich etwa 197.000 Todesfälle verursachen [11]. Ein verbessertes europäisches System zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanzsystem) soll diese Zahl in den nächsten Jahren maßgeblich reduzieren. Insbesondere sollen UAW aufgedeckt werden, die wegen ihrer Seltenheit in den Zulassungsstudien nicht erkannt wurden.

Der EU stehen grundsätzlich 2 Möglichkeiten der Gesetzgebung zur Verfügung. Zum einen kann sie eine Richtlinie („directive“) erlassen, die innerhalb von 3 Jahren durch die Mitgliedstaaten in nationales Recht umgesetzt werden muss. Die andere Möglichkeit ist die Verabschiedung einer Verordnung („regulation“), welche 4 Wochen nach Verkündung in allen Mitgliedstaaten gültig ist und befolgt werden muss.

Die neue europäische Pharmakovigilanzgesetzgebung besteht aus der Richtlinie 2010/84/EU und der Verordnung

1235/2010/EU. Mit der Veröffentlichung der Durchführungsempfehlung im Juni 2012 wurde die Verordnung rechtskräftig und jeder EU-Mitgliedsstaat verpflichtet, sich daran zu halten. Am 26.10.2012 trat die 16. AMG-Novelle, auch 2. AMG-Änderungsgesetz genannt, in Kraft, welche u. a. die neue EU-Pharmakovigilanzverordnung in deutsches Recht umsetzt. In Österreich wurden zum 01.12.2012 das AMG durch das Bundesgesetz 385/ME geändert und somit die Änderungen der europäischen Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz in nationales Recht überführt.

## » Kinder sind bei einer sachgerechten Arzneimittelversorgung benachteiligt

Es ist lange bekannt, dass Kinder und Jugendliche seit jeher bei einer sachgerechten Arzneimittelversorgung benachteiligt sind [17, 19, 23]. Um die Pharmakotherapie bei pädiatrischen Patienten (0 bis 17,99 Jahre) zu verbessern, wurden Gesetzesänderungen vorgenommen, die die Rahmenbedingungen für Arzneimittelstudien mit Kindern festlegen und deutlich verbessern. Die EU-Kinderarzneimittelverordnung (1901/2006/EU) verpflichtet alle pharmazeutischen Unternehmer, für neue Medikamente und Indikationen einen pädiatrischen Entwicklungsplan vorzulegen, der exakt abgearbeitet werden muss, um in den Genuss der 6-monatigen Patentschutzverlängerung zu kommen. Klinische Studien wurden damit verpflichtend, ebenso wie die systematische Beschäftigung mit der Pharmakovigilanz, d. h. der Überwachung der Sicherheit der medikamentösen Therapie auch nach der Zulassung [5, 7, 25].

Wie die neue Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz die Arzneimitteltherapie für Kinder und Jugendliche sicherer machen soll und welche neuen Aufgaben auf den behandelnden Arzt zukommen, soll im Folgenden erörtert werden.

## Pharmakovigilanz

Der WHO zufolge sind unter dem Begriff Pharmakovigilanz die Wissenschaft und alle Aktivitäten im Zusammenhang mit der Erkennung, der Bewertung, dem Ver-

ständnis und der Vermeidung von Nebenwirkungen und allen anderen arzneimittelbezogenen Problemen zu verstehen [25]. Bei Erwachsenen bezieht sich die Pharmakovigilanz in erster Linie auf die Überwachung der Arzneimittel nach der Zulassung. Bisher beschränkten sich diese Aktivitäten auf den bestimmungsgemäßen Gebrauch der Medikamente, da der Begriff Nebenwirkung im AMG als „schädliche, unbeabsichtigte Reaktion“ definiert wurde, die beim „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ eines Arzneimittels auftritt. Der im AMG definierte Begriff „Nebenwirkung“ entspricht in etwa dem von der WHO definierten Begriff ADR und wird im deutschen Sprachgebrauch als UAW bezeichnet [19].

Im Gegensatz zu Erwachsenen werden bei Kindern und Jugendlichen Arzneimittel häufig außerhalb der Zulassung („off-label“) und somit nichtbestimmungsgemäß eingesetzt. In der Literatur wurde daher die Pharmakovigilanzdefinition für diese Altersgruppe erweitert und als Prozess zur Bewertung und Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei Kindern und Jugendlichen beschrieben [3]. Im Rahmen der Neuregelung der Gesetze entfällt zukünftig der Begriff „bestimmungsgemäß“, sodass auch Ereignisse, die im Rahmen der Off-Label-Anwendung oder bei Überdosierungen auftreten, in das Pharmakovigilanzsystem aufgenommen werden.

## Häufigkeit von UAW bei Kindern und Jugendlichen

Durch intensive und systematische Untersuchungen in den letzten 20 Jahren wurden das Ausmaß und die Bedeutung von UAW bei Kindern und Jugendlichen erst deutlich. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2001 wurde herausgefunden, dass die Inzidenz von UAW in der Pädiatrie bei etwa 9,5% liegt und jede 50. stationäre Aufnahme durch eine UAW bedingt ist. In einer großen Pilotstudie in Großbritannien wurde gezeigt, dass sogar etwa 4% der Krankenhausaufnahmen im Zusammenhang mit einer UAW stehen [12]. In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2009, in welcher 6 prospektive Studien zu UAW bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurden, wurde die UAW-

Inzidenz auf 10,9% geschätzt (95%-KI=4,8; 17,0, [4]).

In einer aktuellen multizentrischen Studie, in welcher pädiatrische Stationen in (Großbritannien, Deutschland) und außerhalb Europas (Malaysia, Australien und Hongkong) prospektiv in Hinblick auf UAW begutachtet wurden, wurden eine mittlere UAW-Inzidenz von 16,2% bei stationär behandelten Kindern und Jugendlichen, aber auch signifikante Unterschiede zwischen den Ländern gefunden [27]. Die Studie zeigte einen strikten Zusammenhang zwischen Behandlungsschemata und dem Auftreten von UAW. In einigen Ländern wurde beispielsweise regelmäßig Morphin auf der allgemeinen pädiatrischen Station eingesetzt, was allein insgesamt 17% aller UAW verursachte. Im Gegensatz dazu wurde in anderen Ländern kein Morphin auf der peripheren Station angewendet.

Die Häufigkeit von UAW bei stationär behandelten Kindern und Jugendlichen im Abstand von 10 Jahren wurde auf einer pädiatrischen Station am Universitätsklinikum Erlangen untersucht [22]. Dabei wurde eine signifikante Abnahme der Inzidenz von UAW zwischen 1999 und 2008 von 20% auf 7,8% nachgewiesen. Als Hauptgrund für diesen Abfall wurde zunächst die Reduktion der Liegezeit durch die Einführung der DRG vermutet, statistisch zeigte sich jedoch kein solcher Zusammenhang. Vielmehr bewirkten eine rationale Arzneimitteltherapie mit kritischer Hinterfragung der Nutzen-Risiko-Bewertung und neue Therapieschemata diese signifikante Verbesserung. Zusätzlich konnte auch eine verstärkte Aufmerksamkeit der Ärzte in Hinblick auf das Erkennen von UAW festgestellt werden.

## » Die Zahl der gemeldeten UAW nimmt zu

Eine Analyse aller beim „monitoring centre“ der WHO gemeldeten UAW bei Kindern und Jugendlichen ergab, dass zwischen 2000 und 2004 insgesamt 159.171 Berichte eingingen, von denen sich 37% auf Kinder jünger als 2 Jahre bezogen. In erster Linie waren es Impfreaktionen (70%), die dabei erfasst wurden, da

diesen eine besondere Wachsamkeit und Meldepflicht zukommt [32].

In einer jüngeren Studie wurden alle Berichte, die zwischen 1968 und 2010 an die WHO-Pharmakovigilanzdatenbank „Vigibase“ geschickt wurden, untersucht. Insgesamt wurden 3,5 Mio. Berichte verzeichnet, von denen 268.145 (7,7%) Kindern und Jugendlichen (0 bis 17 Jahre) zugeordnet werden konnten [30]. In dieser Studie wurde betont, dass die Zahl der gemeldeten UAW in den letzten Jahren deutlich zunahm und dass auch gemeldete Medikationsfehler an Bedeutung gewannen.

### Etablierung der Sicherheit eines Medikaments in klinischen Studien

Mit Inkrafttreten der neuen EU-Kinderarzneimittelverordnung im Jahr 2006 wurde auch die Etablierung der Sicherheit von Medikamenten bei Kindern im Rahmen von klinischen Studien gesetzlich verpflichtend [8]. Pharmazeutische Hersteller müssen Kinder und Jugendliche in die Entwicklung von neuen Medikamenten oder auch bei Zulassungserweiterungen mit einbeziehen. Dazu muss dem Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO) ein sog. PIP vorgelegt werden, der einer positiven Zustimmung bedarf.

Die Entwicklung von Medikamenten für Kinder wurde auch durch das 7. Europäische Rahmenprogramm zur Forschungsförderung unterstützt. Bis zum Jahr 2010 wurden mehr als 50 Mio. EUR für klinische Studien bei Kindern zur Verfügung gestellt. Weitere Förderungen sind aktuell in der letzten Entscheidung des 7. Rahmenprogramms ausgeschrieben. Das Ziel der geförderten Studien muss die Erteilung einer PUMA sein, also eines befristeten Unterlagenschutzes für Kindermedikamente.

Darüber hinaus fördert die EU auch Studien, die sich speziell mit der Sicherheit von bestimmten Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen beschäftigen. ADDUCE ist ein Projekt, in dem Langzeitsicherheitsdaten zur Anwendung von Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS generiert werden. Das Konsortium, welches aus führenden Wissenschaftlern auf dem Gebiet dieser Störung besteht, hat zum Ziel, eine Patienten-

Monatsschr Kinderheilkd 2013 · 161:308–315 DOI 10.1007/s00112-012-2793-3  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

A. Neubert · W. Rascher

## Neue EU-Pharmakovigilanzverordnung. Wird die Sicherheit der pädiatrischen Pharmakotherapie besser?

### Zusammenfassung

**Zulassung.** Medikamente werden zur breiten Anwendung zugelassen, wenn ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in klinischen Studien an ausgewählten Patientengruppen nachgewiesen wurden.

**Sicherheitsüberwachung.** Eine weiterführende, kontinuierliche Überwachung der Sicherheit (Pharmakovigilanz) nach der Zulassung ist erforderlich, um auch seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufzudecken. Bisher war die verpflichtende Sicherheitsüberwachung auf den bestimmungsgemäßen Gebrauch beschränkt. Kinder erhalten Medikamente aber oft ohne Zulassung und waren dann bisher prinzipiell von der Sicherheitsüberwachung ausgeschlossen. Mit neuen gesetzlichen Vorgaben wurde diese Benachteiligung von Kindern geändert.

**16. AMG-Novelle.** Am 26.10.2012 trat die 16. AMG-Novelle (AMG: Arzneimittelgesetz)

in Kraft, welche die Vorgaben der EU-Richtlinie 2010/84/EU und der EU-Pharmakovigilanzverordnung 1235/2010/EU in deutsches Recht umsetzt. Die Patienten sind nun aufgefordert, Symptome möglicher Nebenwirkungen mit ihrem Arzt zu besprechen, und die Ärzteschaft ist aufgefordert, ihrer Meldepflicht von möglichen Nebenwirkungen auch bei der Off-Label-Anwendung und bei Medikationsfehlern nachzukommen. Auch können Patienten oder ihre Eltern direkt an die zuständigen Behörden [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)/Paul Ehrlich-Institut (PEI)] melden.

### Schlüsselwörter

Pharmakovigilanz · Arzneimittelsicherheit · Gesetzgebung · Kinder · Jugendliche

## The new EU Pharmacovigilance legislation. Does it improve the safety of paediatric pharmacotherapy?

### Abstract

**Licensing.** Medicines are usually licensed if efficacy and safety have been established in clinical trials within specific patient groups.

**Pharmacovigilance.** In order to detect rare adverse drug reactions, an ongoing, continuous monitoring of the medication's safety (pharmacovigilance) is necessary. To date safety monitoring was only mandatory if the medicine had been used according to its licensing status. Since children often receive medicines unlicensed or off-label they were basically excluded from this legal requirement. A new legislation has now changed this disadvantage for children.

**16. AMG Novelle.** On 26 October 2012 the new German drug law (16. AMG No-

velle) went into force implementing Directive 2010/84/EU and the EU Pharmacovigilance regulation 1235/2012/EU in Germany. Patients are now requested to discuss any symptoms of potential side effects with their clinician and clinicians have to report potential adverse effects caused by off-label use and medication errors. Patients or parents are also allowed to directly report to the regulatory agencies [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)/Paul-Ehrlich-Institut (PEI)].

### Keywords

Pharmacovigilance · Drug safety · Legislation · Children · Adolescents

kohorte mit mehr als 1000 Patienten und Kontrollen zu etablieren, um neue Erkenntnisse über unerwünschte Wirkungen von Methylphenidat zu erhalten [31].

### Erkennung von UAW bei Kindern

Die Spontanerfassung von UAW, also das Melden von Verdachtsfällen an die Arzneimittelkommissionen der Ärzte und Apotheker, wurde weltweit nach der Thalido-

midkatastrophe eingeführt und ist rechtlich verpflichtend. In Deutschland ist es in den Berufsordnungen für Ärzte und Apotheker verankert. Die Meldungen generieren Signale, die auf mögliche unerwünschte Effekte hinweisen und dann zur gezielten Überwachung führen. Dies lieferte in der Vergangenheit wichtige Informationen bei der Aufdeckung von Sicherheitsproblemen, z. B. den Gesichtsfeldeinschränkungen unter Vigabatrin [5].

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 1** Wesentliche, pädiatrisch relevante Neuerungen der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung

Off-Label-Anwendung und Medikationsfehler	Erweiterung des Nebenwirkungsbegriffs; auch der nichtbestimmungsgemäße Gebrauch und der Medikationsfehler sind eingeschlossen
Netzwerke und Verknüpfung von Datenbanken, um die beobachtete Population zu vergrößern	Alle EU-Mitgliedsstaaten müssen ihre Spontanmeldungen in der Eudravigilance-Datenbank der EMA registrieren Pharmakovigilanz-Masterfile
Einbeziehung von Patienten und Eltern	Sie dürfen Ereignisse direkt an die Behörden melden

Erläuterung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Neben vielen Vorteilen weist das Spontanerfassungssystem aber auch Nachteile auf. An erster Stelle ist hier das sog. „underreporting“ zu nennen [15].

**► Mit dem Spontanerfassungssystem werden maximal 15% aller UAW gemeldet.**

Es eignet sich daher nur begrenzt für systematische Auswertungen und kann aufgrund fehlender Denominatoraten auch nicht für die Risikoabschätzung verwendet werden. Anders verhält es sich bei Nebenwirkungen von Impfungen, die nach dem Infektionsschutzgesetz (§ 6, § 11) namentlich dem Gesundheitsamt gemeldet werden müssen, wenn der Verdacht auf eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung besteht. Der Arzt, der diese möglichen Nebenwirkungen nicht meldet, begeht einen Gesetzesverstoß.

Andere Methoden der Pharmakovigilanz beinhalten die stimulierte Spontanerfassung oder auch gezielte Pharmakovigilanz, die sich auf die Erfassung von UAW zu einem bestimmten Medikament konzentriert [25].

Moderne computergestützte Methoden, wie elektronische Arzneimittelverordnungs-systeme oder UAW-Meldesysteme, die Signale basierend auf abnormalen Laborwerten generieren, sind wichtige Instrumente, die v. a. im klinischen Alltag für eine erhöhte Arzneimitteltherapiesicherheit beim Patienten sorgen [19, 21].

## Medikationsfehler und arzneimittelbezogene Probleme

Vor allem in der Pädiatrie sind es nicht nur UAW, die die Arzneimitteltherapie problematisch gestalten. Oft werden Me-

dikamente „off-label“ eingesetzt [1, 20, 23]; Dosierungsinformationen und geeignete Darreichungsformen fehlen [29, 33]. Das erschwert die ordnungsgemäße und sichere Pharmakotherapie, und Fehler sind häufig.

Bereits 2001 berichteten Kaushal et al. [16], dass Medikationsfehler bei Kindern und Jugendlichen 3-mal häufiger auftreten als bei Erwachsenen. Nach einer Studie von Ghaleb et al. [13] sind 13,2% der Arzneimittelverschreibungen und 19,1% der Arzneimittelverabreichungen in einem englischen Krankenhaus problembehaftet. In einer Studie zur Epidemiologie von arzneimittelbezogenen Problemen in Großbritannien und Saudi-Arabien wurde gezeigt, dass diese bei fast jedem zweiten stationär behandelten Patienten vorkommen (45,2%).

Am häufigsten sind Probleme und Fehler im Zusammenhang mit der Dosierung von Arzneimitteln. Bis zu 80% gelten als vermeidbar [26]. Alle Pädiater sind aufgerufen, diesen Missstand zu beseitigen.

## Neue Pharmakovigilanzgesetzgebung

Ihr Ziel ist insbesondere, die Risiken der Arzneimitteltherapie transparenter zu machen und auch die Bevölkerung mehr mit einzubeziehen (► **Tab. 1**). Dazu gehört, dass zukünftig auch Patienten bzw. deren gesetzliche Vertreter, bei Minderjährigen in der Regel die Eltern, aufgefordert sind, jeden Verdacht auf ein unerwünschtes Arzneimittelereignis an die zuständigen Bundesoberbehörden [BfArM, PEI bzw. BASG (Österreich)] zu melden.

**» Jetzt können und sollen auch Patienten UAW direkt und online melden**

Dazu wurde vom PEI in Zusammenarbeit mit dem BfArM eine Internetplattform entwickelt, über die speziell Patienten und Verbraucher Meldungen abgeben können. Die Plattform ist seit Oktober 2012 online zugänglich, Aussagen über die Resonanz durch die Bevölkerung sind noch nicht verfügbar [24]. In Österreich erfolgt die Meldung an das BASG. Dieses bietet seit der Änderung des Arzneimittelgesetzes im Dezember 2012 ebenfalls auch Patienten die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt zu melden [2].

Weiterhin wurde im Gesetz der Begriff der Nebenwirkung erweitert. Bisher war eine Nebenwirkung eine unerwünschte Reaktion, die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch auftrat. Dies ändert sich mit dem neuen Gesetz. Nebenwirkungen umfassen künftig auch Reaktionen, die infolge von „Überdosierung, Fehlgebrauch, Missbrauch und Medikationsfehlern“ auftreten.

Die EU-Gesetzgebung sieht weiterhin eine Harmonisierung der Pharmakovigilanzsysteme in den EU-Mitgliedstaaten vor. Die zuständigen Bundesoberbehörden sind dazu verpflichtet, ein derartiges System zu betreiben. Jeder Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung muss zudem innerhalb von 15 Tagen an die Eudravigilance-Datenbank der EMA und ggf. an den Hersteller des entsprechenden Arzneimittels gemeldet werden.

Auch die Pharmafirmen müssen künftig Pharmakovigilanzsysteme betreiben, mit dem sie ihre Medikamente überwachen und das jeweilige Nutzen-Risiko-Verhältnis prüfen. Der Arzneimittelhersteller muss den Bundesoberbehörden regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte zu seinen Arzneimitteln zusenden, in denen u. a. die Ergebnisse aller für die Zulassung relevanter Studien, eine wissenschaftliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und alle Daten zum Absatz des Medikaments enthalten sind.

Eine weitere Neuerung ist die Etablierung des PRAC auf Ebene der EMA. PRAC ist der Nachfolger der Pharmakovigilanzarbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) und für die Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit von Humanarzneimitteln zuständig. Die Aufgaben erstrecken sich auf alle Aspekte des Risikomanagements einschließlich der Ermitt-



>1 von 10	Sehr häufig
1–10 von 100	Häufig
1–10 von 1000	Gelegentlich
1–10 von 10.000	Selten
<1 von 10.000	Sehr selten

lung, Bewertung, Minimierung und Kommunikation der Risiken von Nebenwirkungen, unter gebührender Berücksichtigung des therapeutischen Nutzens des Humanarzneimittels, der Gestaltung und Bewertung der Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung sowie der Pharmakovigilanzaudits. Die Einforderung und Genehmigung von Protokollen für oben genannte Studien stellen eine der Hauptaufgaben des Komitees dar. Die Behörden können zukünftig mehr und ganz spezifisch Studien zur Sicherheit nach der Zulassung eines Medikaments einfordern. Neben Vertretern der 27 EU-Mitgliedsstaaten (darunter Vertreter des BfArM) sowie von Island und Norwegen gehören dem PRAC unabhängige wissenschaftliche Experten, Vertreter von Heilberufen und Patientenvertreter an. Die Sitzungen des PRAC finden monatlich bei der EMA in London statt [10].

## Resümee und Diskussion

Mit Inkrafttreten der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung beginnt eine neue Ära der Sicherheitsüberwachung von Arzneimitteln, die gerade für die Pädiatrie von besonderer Bedeutung ist und den Kindern und Jugendlichen zugute kommen wird, wenn die neuen rechtlichen Vorgaben eingehalten werden.

## Begriffserweiterungen

Die Erweiterung des Begriffs der Nebenwirkungen, der nach der neuen Gesetzgebung auch den nichtbestimmungsgemäßen Gebrauch beinhaltet, wird v. a. das Melden von Ereignissen bei Kindern und Jugendlichen fördern. In der Vergangenheit war die Abgrenzung bestimmungsgemäß vs. nichtbestimmungsgemäß, bedingt durch den hohen Off-Label-Gebrauch, oft schwierig. Mit der erweiterten Definition ist nun explizit auch die Off-Label-Anwendung mit eingeschlossen.

Das Melden von Medikationsfehlern stellt ebenfalls eine positive Entwicklung dar, denn unerwünschte Ereignisse sind nicht nur durch UAW bedingt, sondern oft auch durch die fehlerhafte Anwendung von Medikamenten. Die Meldung dieser Fehler kann ebenfalls für die Generierung von Signalen genutzt werden. Basierend auf ihnen können besonders häufige Fehler verifiziert und im weiteren Verlauf durch das Abstellen der Fehlerquelle minimiert werden. Exemplarisch genannt sei hier die farbliche Kodierung von unterschiedlichen Konzentrationen eines Arzneistoffs [6].

## Europäisches Pharmakovigilanz-Masterfile

Die pädiatrische Population ist verhältnismäßig klein und macht nur etwa 17% der Gesamtbevölkerung aus. Dazu kommt, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen und v. a. alten Menschen deutlich gesünder sind und daher vergleichsweise auch weniger Medikamente benötigen. Folglich ist die Zahl der jungen Patienten, die einem Medikament ausgesetzt sind, sehr viel niedriger als bei Erwachsenen. Zudem unterteilt sich die pädiatrische Population in weitere Altersgruppen (Neugeborene, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche), die sich bezüglich ihres Stoffwechsels und somit ihrer Reaktion auf Arzneimittel unterscheiden.

Auf der anderen Seite ist für die systematische Untersuchung der Sicherheit eines Medikaments eine gewisse Populationsgröße erforderlich. Seltene UAW treten nur bei 1–10/10.000 Behandelten auf und sehr seltene UAW sogar nur bei weniger als 1/10.000 Behandelten (■ **Tab. 2**).

**► Gerade diese seltenen und sehr seltenen UAW sind aber oft schwerwiegend, und ihre Kenntnis ist für den Schutz des Patienten wichtig.**

In der Pädiatrie ist es oft schwierig, ein Medikament an einem ausreichend großen Studienkollektiv zu untersuchen, weil schlicht zu wenig Patienten zur Verfügung stehen.

Die neue Pharmakovigilanzgesetzgebung sieht die zentrale Sammlung aller unerwünschten Ereignisse in der Euro-

päischen Pharmakovigilanzdatenbank Eudravigilance vor. Dies bedeutet, dass sich das Verfahren der Signalerkennung auf eine größere Population (die gesamteuropäische) bezieht und somit auch für die pädiatrische Population ausreichend große Fallzahlen vorliegen, um seltene und sehr seltene UAW zu identifizieren.

Die Bedeutung der internationalen Datensammlung für die Sicherheit der Kinder wird am Beispiel des neonatalen Entzugssyndroms durch Antidepressiva ersichtlich. In die betreffende Studie wurden 66 Patientenfälle aus 9 verschiedenen Ländern eingeschlossen; darunter hatten 6 Länder nur jeweils 1 oder 2 Fälle gemeldet. Auf rein nationaler Ebene wäre der problematische Gebrauch von SSRI, v. a. Paroxetin, in der Schwangerschaft nicht so frühzeitig identifiziert worden [28].

## Einbeziehung von Eltern und Fürsorgeberechtigten

Mit der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung kommt den Patienten und Verbrauchern eine größere Bedeutung zu. Diese haben nun auch die Möglichkeit, UAW-Verdachtsfälle direkt an die Behörden zu melden. Damit sollen die Rechte der Patienten gefördert, aber auch von deren Erfahrungen in Hinblick auf die Verträglichkeit von Arzneimitteln profitiert werden.

In einigen Ländern gibt es bereits Erfahrungen mit Meldungen von Patienten, den sog. „consumer reports“. In Dänemark und den Niederlanden melden Patienten und Verbraucher bereits seit 2003, in Großbritannien seit 2005 und in Schweden seit 2008 direkt an die zuständigen Behörden. In Australien, Kanada und den USA werden bereits seit den 1960er Jahren Verbraucher- und Patientenmeldungen erfasst [18].

Der Anteil der vom Verbraucher gemeldeten Nebenwirkungen beträgt in Australien und Italien nur 0,3 bzw. 3%. Sehr viel höher ist er in Kanada und den USA mit 32 und 57%. Aktuelle Studien zeigten, dass Patientenmeldungen häufig andere und neue Informationen enthalten, die z. T. nicht in der Fachinformation aufgeführt sind. Es wurde auch gezeigt, dass Berichte über unerwünschte Ereignisse von Verbrauchern zur Früh-

erkennung von Risikosignalen beitragen [14]. Erfahrungen aus Deutschland liegen noch nicht vor. Es bleibt aber zu hoffen, dass diese Möglichkeit ähnlich gut wie in den USA und Kanada angenommen wird.

In der Pädiatrie werden v. a. die Eltern und weniger die Patienten selbst diese Meldungen vornehmen. Die Eltern stellen hier eine besonders wichtige Informationsquelle dar. Gerade kleine Kinder können noch nicht richtig kommunizieren, aber Eltern kennen ihr Kind in der Regel so gut, dass sie kleinste Veränderungen an dessen Verhalten wahrnehmen und beobachten. Diese Informationen können wichtige Hinweise zur Verträglichkeit und Sicherheit von Medikamenten liefern. Mit der Möglichkeit, ein Ereignis direkt online, idealerweise von zu Hause aus, melden zu können, nimmt man eine wesentliche Hürde. Bei einer Meldung über Angehörige der Heilberufe (Ärzte, Apotheker) wird das Ereignis möglicherweise nicht gemeldet, weil bis zum Gespräch mit diesen Zeit verstreicht, die das Ereignis vergessen lässt. Ein weiterer Vorteil ist, dass ein Abgleich der Meldung durch den Arzt und die Eltern erwartet wird.

## PRAC

Ihm wird in Zukunft eine bedeutende Aufgabe zukommen, wenn es um die Bewertung der Sicherheit von Arzneimitteln geht. In Bezug auf Arzneimittel für Kinder und Jugendliche ist es notwendig und wünschenswert, pädiatrische Expertise mit einzubeziehen, wie es z. B. bei den Ethikkommissionen vorgeschrieben ist. Das würde von Anfang an sicherstellen, dass die pädiatrische Population z. B. bei der Erstellung des Risikomanagementplans und der Planung von PASS/PAES adäquat berücksichtigt wird.

Im Hinblick auf die Finanzierung solcher Studien auch außerhalb der pharmazeutischen Industrie wäre es wichtig, dass auch zukünftig auf nationaler und europäischer Ebene Forschungsgelder zur Verfügung gestellt werden, damit auch für Medikamente, die für die Industrie nicht von Interesse sind, sicherheitsrelevante Aspekte entsprechend etabliert werden können.

## Fazit für die Praxis

- **Mit der neuen europäischen Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz, die in Deutschland mit der 16. AMG-Novelle implementiert wurde, ist eine wichtige gesetzliche Grundlage zur Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln auch nach deren Zulassung geschaffen (Tab. 1).**
- **Ein tatsächlicher Schutz der Patienten kann nur erreicht werden, wenn aktiv UAW im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie gemeldet werden.**
  - **Kinder- und Jugendärzte müssen vermehrt UAW und v. a. auch den Verdacht darauf melden.**
  - **Die Eltern müssen durch Öffentlichkeitsarbeit sensibilisiert und aufgeklärt werden.**
  - **Es muss klar werden, dass der größte Fehler ist, einen Fehler nicht zu melden.**
  - **Andere Hinderungsgründe wie generelles Unwissen, zusätzliche Arbeitsbelastung, bürokratischer Aufwand und Angst vor haftungsrechtlichen Folgen müssen durch entsprechende Ausbildung und Schulungen aus dem Weg geräumt bzw. minimiert werden.**
  - **Eine Ausweitung des Faches Pharmakologie in der Facharztzubereitung ist notwendig.**
- **Gesetzlich sind die Weichen mit der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung gestellt. Um die Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen tatsächlich sicherer werden zu lassen, müssen Pädiater die neuen Gesetze kennen und die neuen Vorgaben umsetzen.**

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Dr. W. Rascher**  
Kinder- und Jugendklinik,  
Universitätsklinikum Erlangen  
Loschgstraße 15, 91054 Erlangen  
wolfgang.rascher@uk-erlangen.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Bücheler R, Meisner C, Kalchthaler B et al (2002) „Off-label“ Verschreibung von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen. Dtsch Med Wochenschr 127:2551–2557
2. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (2013) Meldung von Nebenwirkungen. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Wien. <http://www.basg.gv.at/pharmakovigilanz/formulare/humanarzneimittel/>. Zugriffen: 10.01.2013
3. Choonara I (2006) Paediatric pharmacovigilance. Paed Perinat Drug Ther 7:50–53
4. Clavenna A, Bonati M (2009) Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. Arch Dis Child 94:724–728
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2009) Guidelines on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population. CHMP, EMA, London. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003764.pdf). Zugriffen: 27.02.2013
6. Deboer S, Seaver M, Broselew J (2005) Color coding to reduce errors. Am J Nurs 105:68–71
7. European Commission (2006) Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use. European Commission, Brüssel. [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/l\\_378/l\\_37820061227en00010019.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/l_378/l_37820061227en00010019.pdf). Zugriffen: 09.08.2011
8. European Commission (2006) Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use. European Commission, Brüssel. [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/l\\_378/l\\_37820061227en00010019.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/l_378/l_37820061227en00010019.pdf). Zugriffen: 09.08.2011
9. European Commission (2010) Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council. European Commission, Brüssel. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>. Zugriffen: 10.01.2013
10. European Medicine Agency (2012) New EU pharmacovigilance legislation – key concepts. EMA, London. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2012/07/WC500129593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/07/WC500129593.pdf). Zugriffen: 10.01.2013
11. European Medicine Agency (2013) 2010 Pharmacovigilance legislation. EMA, London. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d). Zugriffen: 10.01.2013
12. Gallagher RM, Bird KA, Mason JR et al (2011) Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital: a pilot study. J Clin Pharm Ther 36:194–199
13. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD et al (2006) Systematic review of medication errors in pediatric patients. Ann Pharmacother 40:1766–1776
14. Hammond IW, Rich DS, Gibbs TG (2007) Effect of consumer reporting on signal detection: using disproportionality analysis. Expert Opin Drug Saf 6:705–712
15. Hazell L, Shakir SA (2006) Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf 29:385–396
16. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C et al (2001) Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA 285:2114–2120

17. Kleist P (2001) Immer noch Waisenkinder in der Medizin. *Schweiz Arztezt* 82:2221–2229
18. Mergel A, Mentzer D, Keller-Stanislawski B (2012) UAW-Meldung durch den Patienten – spezielles Internetportal geplant. *Pharmakovigilanz Transparenz* 2012:18–22
19. Neubert A, Rascher W (2007) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 155:700–708
20. Neubert A, Dormann H, Weiss J et al (2004) The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 27:1059–1067
21. Neubert A, Dormann H, Weiss J et al (2006) Are computerised monitoring systems of value to improve pharmacovigilance in paediatric patients? *Eur J Clin Pharmacol* 62:959–965
22. Oehme AK, Rashed AN, Hefehe B et al (2012) Adverse drug reactions in hospitalised children in Germany are decreasing: results of a nine year cohort-based comparison. *PLoS One* 7:e44349
23. Pandolfini C, Bonati M (2005) A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 164:552–558
24. Paul-Ehrlich-Institut (2012) Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Impfkomplicationen. PEI, Berlin. <http://humanweb.pei.de/>. Zugegriffen: 21.12.2012
25. Rascher W, Mentzer D, Seyberth HW (2007) Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Pharmakovigilanz. *Monatsschr Kinderheilkd* 155:692–699
26. Rashed AN, Neubert A, Tomlin S et al (2012) Epidemiology and potential associated risk factors of drug-related problems in hospitalised children in the United Kingdom and Saudi Arabia. *Eur J Clin Pharmacol* 68:1657–1666
27. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N et al (2012) Adverse drug reactions in children – international surveillance and evaluation (ADVISE): a multi-centre cohort study. *Drug Saf* 35:481–494
28. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A et al (2005) Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 365:482–487
29. Standing JF, Tuleu C (2005) Paediatric formulations – getting to the heart of the problem. *Int J Pharm* 300:56–66
30. Star K, Noren GN, Nordin K et al (2011) Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using Vigibase. *Drug Saf* 34:415–428
31. The ADDUCE Consortium (2011) ADDUCE – attention deficit hyperactivity disorder drugs use chronic effects. ADDUCE, Dundee. <http://adhd-adduce.org>. Zugegriffen: 01.08.2011
32. Verhamme K, Bonifazi F, Ceci A et al (2009) Adverse drug reactions reporting in children. *Pharmaceut Policy Law* 2009:89–99
33. Wong IC, Basra N, Yeung VW et al (2006) Supply problems of unlicensed and off-label medicines after discharge. *Arch Dis Child* 91:686–688

Monatsschr Kinderheilkd 2013 · 161:308–315 DOI 10.1007/s00112-013-2899-2  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

**F. Wild**

Wissenschaftliches Institut der Privaten Krankenversicherung (WIP), Köln

## Erratum zu: Impfpraxis gegen humane Papillomaviren für 2006–2011 – Evaluation anhand von Arzneiverordnungsdaten der privaten Krankenversicherung

Monatsschr Kinderheilkd 161:34–39  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00112-012-2786-2>

Einige Angaben zum im Text erwähnten HPV-Impfstoff (HPV: humanes Papillomavirus) Gardasil® der Firma Sanofi Pasteur MSD GmbH entsprechen nicht den aktuellen Fachinformationen. Gardasil® ist zur Anwendung bei beiden Geschlechtern ab einem Alter von 9 Jahren zugelassen. Eine Altersbeschränkung nach oben, wie im Text beschrieben, existiert nicht. Gardasil® schützt laut der aktuellen Fachinformation zudem vor Erkrankungen, die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 (und nicht wie im Text erwähnt 6, 11, 17 und 19) verursacht werden.

---

**Korrespondenzadresse**

---

**Dr. F. Wild**

Wissenschaftliches Institut der Privaten Krankenversicherung (WIP)  
Gustav-Heinemann-Ufer 74c, 50968 Köln  
[Frank.Wild@pkv.de](mailto:Frank.Wild@pkv.de)

---