



## Ein Rest Unsicherheit bleibt

### Was wir über Nebenwirkungen wissen können

Wer ein Arzneimittel einnimmt, will natürlich wissen, mit welchen unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist. Aber wie zuverlässig sind eigentlich die medizinischen Erkenntnisse zu den unerwünschten Wirkungen von Medikamenten?

Thrombosen durch Antibaby-Pillen, Herzinfarkte durch Diabetesmittel: Nebenwirkungen von Arzneimitteln machen immer wieder Schlagzeilen. Manchmal müssen Präparate sogar wieder vom Markt, weil sich herausstellt, dass sie im Vergleich zu ihrem Nutzen zu viel Schaden anrichten. Patienten und Patientinnen sind dann häufig verunsichert: Wie kann es sein, dass solche Medikamente vorher verkauft werden durften?

#### **Ausgangspunkt: Zulassungsstudien**

Eine Antwort auf die Frage liefert ein Blick auf den Zulassungsprozess für Arzneimittel: Damit ein neues Medikament überhaupt in den Handel kommen darf, muss der Hersteller klinische Studien mit gesunden Versuchspersonen und mit Patienten durchführen.

Diese liefern erste Erkenntnisse zu den Risiken der Anwendung. Aus diesen Erkenntnissen leiten die Zulassungsbehörden dann Vorgaben ab: So kann ein neues Arzneimittel etwa für die Verordnung bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen ausgeschlossen sein, wenn sich in den Studien Hinweise auf eine Beeinträchtigung von Herz und/oder Kreislauf durch den neuen Wirkstoff ergeben. Oder Ärzte und Ärztinnen müssen bestimmte Risikogruppen engermaschiger überwachen, um befürchtete unerwünschte Wirkungen rechtzeitig zu erkennen. Wie häufig mit Nebenwirkungen zu rechnen ist, muss der Hersteller im Beipackzettel und den Fachinformationen für Ärzte und Apotheker aufführen. Diese Angaben werden regelmäßig den aktuellen Erkenntnissen angepasst.

#### **Anfangs:**

##### **Begrenzte Erfahrung**

Bei Zulassungsstudien liegt der Schwerpunkt darauf, ob und wie gut ein neues Arzneimittel wirkt. Die Nebenwirkungen werden in den klinischen Studien auch erfasst, stehen allerdings meist nicht im Brennpunkt des Herstellerinteresses. Risiken, die in den Studien entdeckt werden, finden sich später im Beipackzettel des Medikaments.

*Fortsetzung Seite 20*

##### **Nebenwirkungen**

Hierbei handelt es sich um unerwünschte Wirkungen, die meist leicht sind, aber durchaus schwerwiegend sein können, etwa Herzinfarkte. Da in solchen Situationen aus der „Neben“wirkung eine schwerwiegende Hauptwirkung werden kann, bevorzugen wir den Begriff „unerwünschte Wirkung“. Der eher verharmlosende Begriff „Nebenwirkung“ hat sich im Sprachgebrauch jedoch durchgesetzt und ist etwa in Beipackzetteln von Medikamenten üblich.

# Glosse

## Das ist Spitze!

*Welch ein Segen, endlich können wir uns gegen eine extrem bösartige Erkrankung versichern: den Krebs. Perfekt! Nicht nur die Deutsche Krebsversicherung,<sup>1</sup> die sich der „Münchener Verein“ ausgedacht hat, will auf diese Art und Weise unser Leben sicherer machen, auch die Advigon mit Firmensitz in Vaduz beglückt uns mit einer Zusatzversicherung gegen Krebs.<sup>2</sup>*

*Und obwohl es nun versicherungsmäßig pauschal gegen den Krebs geht, ist da gar nix pauschal. Bei den Münchenern kann man wählen, was der Krebschutz so alles einschließen soll, und auch der Ableger der Hamburger HanseMercur im schönen Liechtenstein ermöglicht, zwischen verschiedenen Tarifen zu wählen und die Police durch Module zu erweitern.*

*Mit anderen Worten: Wir sind endlich auf Nummer sicher. Jedenfalls fast. Denn leider gibt es noch keine Garantie auf Nicht-Krebs. Aber ehrlich, welcher Mitdreißiger – nur mal so als Beispiel – will etwa keine 40 € im Monat investieren, um sich ein „Krebs-SCHUTZ“-Paket zu gönnen. Das enthält alles Mögliche, was so an Diagnostik- und Therapieoptionen im Angebot ist. Vor allem „Spitzenmedizin“, wie es die Advigon Werbung verspricht.<sup>3</sup>*

*Vielleicht hätte der legendäre Hans Rosenthal sich dafür in die Luft geschraubt und uns zugerufen „Das ist Spitze!“<sup>4</sup> Vielleicht aber auch nicht. Jedenfalls ist es doch nur fair, dass die Spitzenmedizin nicht mehr allein den Spitzenverdienern zu Gute kommt. Jeder, der ein bisschen draufzahlt, kann per kostbarer Versicherungspolice eben mehr kriegen als der Durchschnitt.*

*Im Warenkorb: Zum Beispiel solche IGeL, die gesetzliche Krankenkassen nicht erstatten wollen – weil der Nutzen nicht gut belegt ist. (GPSP 6/2011, S. 3 und S. 14 in diesem Heft) Oder ein Haut(krebs)-Screening schon ab 15 Jahren statt erst ab 35 Jahren – wobei weltweit diese Kontrolle der Haut übrigens nur in Deutschland üblich ist. Und obendrauf gibt's also noch Spitzenmedizin. Der Advigon zufolge sind das vor allem Therapien, bei denen noch Forschungsbedarf besteht, und Therapien, die nicht im Zusammenhang mit einer akuten Krebserkrankung stehen.<sup>5</sup> Ach, wir zahlen doch gerne für eine Karriere als Versuchskaninchen.*

1 [www.muenchener-verein.de/downloadcenter/KV/Verkaufsunterlagen/6701147.pdf](http://www.muenchener-verein.de/downloadcenter/KV/Verkaufsunterlagen/6701147.pdf) (Abruf 18.8.16)

2 [www.advigon.com/krebsvorsorgeversicherung](http://www.advigon.com/krebsvorsorgeversicherung) (Abruf 18.8.16)

3 [www.advigon.com/sites/default/files/dokumente/pdfs/Info-Prospekte/Werbeblatt%20Advigon.Krebs-SCHUTZ.pdf](http://www.advigon.com/sites/default/files/dokumente/pdfs/Info-Prospekte/Werbeblatt%20Advigon.Krebs-SCHUTZ.pdf) (Abruf 18.8.16)

4 Hans Rosenthal moderierte die erfolgreiche Unterhaltungssendung Dalli Dalli. Er starb selbst an Magenkrebs.

5 Stern (2016) Innovation des Jahres: Angst. 17. Juli [www.stern.de/gesundheit/krebs-zusatzversicherung-sinnvoll-advigon-muenchener-verein-6882456.html](http://www.stern.de/gesundheit/krebs-zusatzversicherung-sinnvoll-advigon-muenchener-verein-6882456.html) (Abruf 18.8.16)

Fortsetzung von Seite 19

Grundsätzlich bedeutet jede Arzneimittelzulassung ein Abwägen von Nutzen und Risiken durch die Kontrollbehörden. Wirksame Medikamente haben leider auch unerwünschte Wirkungen. Diese sollen aber möglichst gering ausfallen und in einem angemessenen Verhältnis zum Nutzen stehen.

Kommt ein Arzneimittel neu auf den Markt, weiß man aber noch recht wenig über seine Nebenwirkungen. (GPSP 2/2013, S. 18) Das liegt auch daran, dass Menschen mit bestimmten Vorerkrankungen in solchen Studien erst gar nicht berücksichtigt werden. Der Grund: Für Hersteller und Zulassungsbehörden ist die Interpretation der Ergebnisse eindeutiger, wenn nur wenige solcher Störfaktoren zu berücksichtigen sind. Darum werden etwa Menschen mit schwerwiegenden Nieren- oder Lebererkrankungen häufig von Zulassungsstudien ausgeschlossen. Für solche Patienten fehlen dann später, bei Markteinführung, die Erfahrungen.

Hinzu kommt, dass in Zulassungsstudien die Patientenzahlen relativ klein sind, im besten Fall nehmen wenige Tausend teil. Aus diesem Grund werden oft nur die häufigeren Nebenwirkungen erfasst, die bei 5-10 % der Behandelten aufgetreten sind. Seltener – aber möglicherweise gefährliche

– unerwünschte Wirkungen bleiben hingegen unentdeckt.

Schließlich werden die teilnehmenden Patienten in der Regel nur über eine relativ kurze Zeit behandelt, manchmal nur einige Wochen. Im wirklichen Leben müssen vor allem chronisch Kranke ihre Medikamente jedoch lange, häufig sogar ihr ganzes Leben lang einnehmen.

Über Risiken durch eine langfristige Einnahme wissen wir daher zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels in der Regel noch gar nichts. Deshalb sind neue Präparate seit Herbst 2013 in der Packungsbeilage (= Beipackzettel) und der Fachinformation für Ärzte mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet. (GPSP 2/2013, S. 18) Es soll Patienten, Ärzte und Apotheker auf die begrenzten Erfahrungswerte mit dem neuen Wirkstoff hinweisen und dazu motivieren, unerwünschte Wirkungen zu melden, damit sich die Erkenntnislage verbessert.

### Nach der Zulassung: Überwachung wichtig

Weil anfangs die Erkenntnisse lückenhaft sind, werden alle Arzneimittel nach der Zulassung weiter überwacht. So kann die Zulassungsbehörde, in Deutschland beispielsweise das BfArM, den Hersteller zu weiteren Studien verpflichten. Neue Erkenntnisse zu Risiken muss er an die Behörden weiterleiten. Diese werden bisweilen auch selbst aktiv, vor allem wenn sich Verdachtsberichte zu Nebenwirkungen häufen.

Wichtig für die Risikoüberwachung sind aber vor allem so genannte Spontanmeldesysteme.<sup>1</sup> Sie sollen dafür sorgen, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die zum Beispiel in Arztpraxen „spontan“ auffallen, erfasst und berücksichtigt werden.

In Deutschland sind für die Auswertung der Meldungen vor allem die Zulassungsbehörden und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)) verantwortlich. Melden können – und sollen! – bei einem Verdacht sowohl Ärzte und Apotheker als auch die Patienten selbst. (GPSP 2/2012, S. 6)

### „Signale“ bewerten

Spontanmeldungen liefern auch Hinweise auf Nebenwirkungen bei solchen Patienten, die bei Zulassungsstudien in der Regel nicht mitmachen. Dazu gehören oft ältere Menschen mit einer Vielzahl an Erkrankungen, die täglich mehrere Medikamente einnehmen. Da kann es allerdings sehr schwierig sein herauszufinden, ob und welches Mittel tatsächlich die verdächtigen Symptome (Signale) verursacht.

Was wir über unerwünschte Wirkungen wissen, hängt also stark davon ab, ob Nebenwirkungen gemeldet werden oder nicht. Erst solche Meldungen machen es den Behörden möglich, frühzeitig Maßnahmen zu ergreifen, um Risiken von Arzneimitteln zu verringern: Dazu gehören Warnhinweise für Ärzte oder Einschränkung bei der bisherigen Anwendung. Und in extremen Fällen darf ein Arzneimittel wegen besonderer Risiken gar nicht mehr angewendet werden und muss vom Markt.

### Im wirklichen Leben

In der Theorie klingt es so, als ob alle Probleme rund um die Nebenwirkungen gut im Griff wären. Die Praxis sieht jedoch leider anders aus: Die meisten Ärzte melden niemals eine unerwünschte Wirkung! Und es gibt eine Vielzahl von Beispielen, bei denen Hersteller Nebenwirkungen ihrer Arzneimittel systematisch heruntergespielt haben – manchmal schrecken sie auch nicht vor einer Verfälschung des Kenntnisstands zurück. So war es beim Schmerzmittel Rofecoxib<sup>2</sup> (Vioxx<sup>®</sup>) oder bei Paroxetin (GPSP 3/2016, S. 17), einem Medikament gegen Depressionen, bei denen unerwünschte Ereignisse der Öffentlichkeit und teils auch den Behörden verschwiegen wurden.

Bisweilen informieren aber auch die Behörden nur zögerlich über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen. Experten beklagen dies etwa bei einem Mittel gegen Multiple Sklerose, das erhebliche Nervenschäden verursachen kann.<sup>3</sup> Und hin und wieder kommen Arzneimittelbehörden zu unterschiedlichen Bewertungen: In Europa wurde das Diabetesmedikament Rosiglitazon (Avandia<sup>®</sup>) vom Markt genommen, da es Herzschwäche und Herzinfarkte verursachen und die Knochensubstanz verändern kann (erhöhte Bruchgefahr). In den USA hingegen ist der Wirkstoff weiter erhältlich – allerdings nur unter strengen Auflagen.<sup>4</sup>

### Nicht besser, sondern schlechter

Dass sich unsere Kenntnisse zu Nebenwirkungen neuer Arzneimittel in den nächsten Jahren ernsthaft verbessern werden, ist

### Schwarzes Dreieck: Vorsicht



Patienten sollten sich bei Verordnung eines neuen Medikaments mit einem schwarzen Dreieck auf dem Beipackzettel von ihrer Ärztin oder ihrem Arzt erklären lassen, ob und warum für sie kein älterer, bewährter Arzneistoff in Frage kommt, dessen Nutzen und Schaden in der Regel besser bekannt sind.

fraglich. Vielmehr steht zu befürchten, dass es schlimmer wird: Die europäische Arzneimittelbehörde EMA plant in Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie, künftig Arzneimittel in Europa noch schneller zuzulassen (GPSP 4/2016, S. 19). Das bedeutet aber, dass wir zum Zeitpunkt der Zulassung noch weniger über Risiken wissen werden als bisher.

### Fazit

Unsere Kenntnis von den unerwünschten Wirkungen ist zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels immer begrenzt. Deshalb ist es wichtig, dass Sie als Patient mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin über unerwünschte Wirkungen sprechen und dass Sie oder der Arzt dann die zuständigen Behörden darüber informieren. Umgekehrt stehen die Behörden in der Pflicht, verantwortungsvoll mit den Informationen umzugehen und zügig über bekannt gewordene Risiken zu informieren.

- 1 AVP (2005) Pharmakovigilanz. Sonderheft
- 2 *arznei-telegramm*<sup>®</sup> (2004) 35, S. 117
- 3 *arznei-telegramm*<sup>®</sup> (2016) 47, S. 39
- 4 *arznei-telegramm*<sup>®</sup> (2010) 41, S. 107