

## Die Packungsbeilage

Markus Gnädinger

Sind Ihnen auch schon Leute untergekommen, die mit einer Packungsbeilage in der Hand wedelnd im Sprechzimmer Einzug halten, alle Beschwerden, die sie vom neuen Blutdruckmittel bekommen haben, mit Leuchstift markiert? Kürzlich musste ich bei einer Patientin mit hypertensiver und koronarer Herzkrankheit das Candesartan, welches den Blutdruck gut gesenkt hat, *contre cœur* gegen Irbesartan austauschen, weil die Patientin und vor allem deren Tochter in der Packungsbeilage die Angabe der folgenden Beschwerden gefunden hat, welche sicherlich von diesem Medikament stammen würden: Schwindel, Benommenheit, Übelkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Herzklopfen, Brustschmerzen, Angina pectoris, Herzinfarkt, Kribbeln in den Händen und Füßen, Ängstlichkeit, Depression, Atemnot, Wasseransammlungen im Gewebe. Beim Irbesartan sind die Nebenwirkungen etwas weniger krass beschrieben. Insbesondere stehen die Angina pectoris und der Herzinfarkt nicht auf der Liste.

Es stellen sich für mich nun die folgenden Fragen: 1. *Wie kommen die Nebenwirkungswarnungen in der Packungsbeilage zustande*, und 2. *Wem nützen diese Informationen?* Beide Antworten sind vordergründig einfach zu geben: Nebenwirkungen werden in klinischen Studien erfasst, und nützen sollten diese Informationen dem Patienten oder der Patientin. Aber ganz so einfach ist es natürlich nicht.

Tatsächlich werden in klinischen Studien Nebenwirkungen erfasst. Dabei kommt es darauf an, ob ein vorher festgelegter Katalog von Fragen abgehandelt wird, oder ob offene Fragen gestellt werden. Ob den Patienten ein Fragebogen ausgehändigt oder mündlich gefragt wird. Und ob überhaupt gefragt oder nur registriert wird, was unaufgefordert gesagt wird. Schliesslich wird nur registriert, was Beschwerden verursacht oder ggf. Laborwerte verändert – z.B. tut eine Verschlechterung der Knochendichte ja nicht weh und wird deshalb nicht erfasst. Die Studien werden in der Regel plazebokontrolliert durchgeführt, und die Nebenwirkungen werden erfasst, unabhängig davon, ob der Proband Plazebo oder Verum erhalten hat. Wie die erfassten Meldungen nun zu für den Patienten verständlichen Informationen umgearbeitet werden, ist auch wieder höchst unterschiedlich. Etabliert hat sich ein logarithmisch skaliertes Häufigkeitskodex, wonach pro anwendende Person >10% als «sehr häufig», 1,0 bis 9,9% als «häufig», 0,1 bis 0,9% als «gelegentlich», 0,01 bis 0,09% als «selten» und <0,01% als «sehr selten» bezeichnet werden. Gewisse Firmen schreiben einfach alles, was genannt worden ist, in die Packungsbeilage, unabhängig davon, ob die beklagten Störungen unter Plazebo nicht ebenso häufig verzeich-

net worden sind; bestimmte Befindlichkeitsstörungen sind ja in der älteren Bevölkerung, und insbesondere im Kollektiv der Hypertoniker, stark prävalent. Andere stellen gegenüber: «Häufiger als unter Plazebo» wurden die folgenden Beschwerden verzeichnet: ...» Der Detaillierungsgrad der Angaben unterscheidet sich je nach Gewohnheit der Firma und wohl auch des Firmensitzes, so sind die Angaben bei amerikanischen Firmen generell detaillierter als bei europäischen.

Dies führt zur zweiten Frage: *Cui bono?* Wem nützen diese Informationen auf der Packungsbeilage? Die oben erwähnten, sicher nicht Angiotensinrezeptorblockertypischen Nebenwirkungsangaben haben meiner Patientin nichts genützt. Sie wurde unnötigerweise auf ein neues Medikament umgestellt, das prinzipiell dieselben Nebenwirkungen haben kann, und sie wird ihre unspezifischen Beschwerden weiterhin beklagen. Man könnte deswegen böswillig behaupten, die Packungsbeilage nütze nicht dem Patienten, sondern lediglich dem Anwalt der Herstellerfirma. Also, sollte jemand unter Candesartan einen erneuten Myokardinfarkt erleiden, soll er sich bitte ja nicht beschweren, da ihm dies ja in der Packungsbeilage schwarz auf weiss in Aussicht gestellt worden ist. Natürlich können die Information über spezifische Probleme eines Medikaments oder über Interaktionsmöglichkeiten auch hilfreich sein: So wird ein Patient unter ACE-Hemmer-Therapie ein mitunter bedrohliches Angioödem eher ernst nehmen und der Medikamenteneinnahme zuschreiben, wenn dies in der Packungsbeilage erwähnt ist. Die Angabe von an sich ungefährlichen Befindlichkeitsstörungen, die unter Verum nicht wirklich häufiger aufgetreten sind als unter Plazebo, macht aber keinen Sinn. Und ob die Angabe, dass Angina pectoris oder ein Myokardinfarkt unter der Therapie mit Candesartan auftreten kann, wirklich dem Patienten etwas nützen kann, bleibt fraglich. Wann werden wir wohl einmal Packungsbeilagen erhalten, die verständlich und nützlich sind?

Die Moral von der Geschichte? Keine! Wir klären weiterhin unsere Patientinnen und Patienten bei neu begonnenen Therapien über die zu erwartenden Nebenwirkungen und über allfällige gefährliche Störungen auf. Und wenn morgen der Nächste mit der Packungsbeilage in der Hand bei uns einfährt, nehmen wir es am besten mit einer Prise Humor.

### Korrespondenz:

Dr. med. Markus Gnädinger  
Facharzt für Innere Medizin  
Birkenweg 8  
CH-9323 Steinach  
[markus.gnaedinger@hin.ch](mailto:markus.gnaedinger@hin.ch)

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

## Kommentar

Herr Gnädinger spricht in seinem Artikel ein wichtiges Thema an. Was kann, darf oder muss in welcher Form in die Packungsbeilage aufgenommen werden und wie viel Information ist für den Patienten von Relevanz?

Transparenz ist in den letzten Jahren ein wichtiges Thema geworden. Patienten möchten heute mehr aufgeklärt werden und können sich aus verschiedenen Quellen, z.B. über das Internet, schnell informieren. Der Bitte oder Forderung von professionellen Patientenorganisationen nach völliger Transparenz zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen steht dabei oft die Schwierigkeit des einzelnen Patienten gegenüber, diese Information zu verstehen und zu werten. Hier ist der verschreibende Arzt gefordert, dem Patienten die Notwendigkeit der Therapie, die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung durch Nichtbehandlung sowie die Risiken einer Therapie zu besprechen. Wie viel kann und soll die Packungsbeilage dazu beitragen?

Dem Autor ist Recht zu geben, dass eine besser verständliche Form hier durchaus sinnvoll wäre. Mitunter ist die Packungsbeilage eher verwirrend als hilfreich. Dies liegt unter anderem an den unterschiedlichen Anforderungen und den Aufgaben, die dieses Dokument zu erfüllen hat. Aber dennoch ist zu diskutieren, wie dieses besser gestaltet werden kann. Eine entsprechende Initiative zur Verbesserung der Lesbarkeit der Information ist wichtig und wird vorgenommen werden müssen. Swissmedic hat Kontakt mit Patientenvertretern, Patienten, Ärzten und der Industrie, um deren verschiedene Bedürfnisse besser kennenzulernen. Ganz sicher allerdings wird an dem Prinzip der umfangreichen Patienteninformation und Transparenz kein Weg mehr vorbeigehen.

Herr Gnädinger spricht aber auch die Art der Daten an, wie sie erhoben werden und wie sie in die Fachinformation kommen. Die Fachinformation stellt ihrerseits die Basis für die Packungsbeilage dar, und die gesetzliche Vorgabe ist es, von dort alle für die Patienten wichtigen Informationen in die Packungsbeilage zu übernehmen. Daher folgen hier noch ein paar Hinweise zur Fachinformation und wie sie zustande kommt.

Die Fachinformation soll über die korrekte Anwendung des Arzneimittels in den zugelassenen Indikationen, über Wirksamkeit, Eigenschaften, beobachtete unerwünschte Wirkungen und sonstige Risiken des Arzneimittels informieren. Die Information beruht auf Daten aus den Studienprogrammen vor Zulassung (präklinische/toxikologische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien, Interaktionsstudien, klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit). Diese wird spä-

ter ergänzt durch Nebenwirkungsmeldungen aus der breiten Anwendung im Markt sowie aus Nachzulassungsstudien, Anwendungsbeobachtungen und ggf. durch Klasseneffekte, von denen angenommen werden muss, dass sie alle Präparate derselben Klasse betreffen. Die Auswahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen für die Aufnahme in die Fachinformation aus der Vielzahl der berichteten unerwünschten Ereignisse richtet sich nach der Wahrscheinlichkeit, mit der das Arzneimittel eine berichtete unerwünschte Wirkung ursächlich ausgelöst hat. Die Abgrenzung zu Einflüssen durch die gewählte Dosis, die Grunderkrankung des Patienten, seine Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen, Vortherapien, Begleittherapien, Lebensumstände, Ernährungszustand, Alter etc. ist nicht immer ganz einfach. Hinweise auf einen möglichen kausalen Zusammenhang geben unter anderem der Wirkmechanismus des Arzneimittels, die genaue Beschreibung der Fälle mit der unerwünschten Wirkung, der zeitliche Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels, die Rückläufigkeit einer unerwünschten Reaktion nach Absetzen oder das Wiederauftreten der Reaktion nach erneutem Therapiebeginn, oder aber auch ein Vergleich mit einer Placebogruppe, wobei letzteres weder beweisend noch ausschliessend ist.

Es handelt sich also bei der Auswertung der Daten und der Erstellung des sicherheitsrelevanten Teils der Fachinformation um eine recht komplexe Aufgabe. Die weiteren Faktoren, die Herr Dr. Gnädinger genannt hat, wie z.B. die Art der Datensammlung und das *underreporting*, spielen hier eine ebenso grosse Rolle wie z.B. die Selektion der Patienten für die Studien und die Anzahl der exponierten Patienten vor Zulassung überhaupt.

Ein letzter Kommentar zu den Nebenwirkungen, die nach weitverbreiteter Auffassung nur deshalb in die Fachinformation/Packungsbeilage aufgenommen werden, damit sich eine Firma rechtlich absichern kann: Die Beschreibung eines Risikos schliesst nicht aus, dass eine Firma für ihr Produkt haften und für entstandenen Schaden aufkommen muss. Die Erwähnung der Risiken kann jedoch in die Beurteilung einfließen, ob ein Produkt als «fehlerhaft» im Sinne der Produkthaftpflichtgesetzgebung zu bezeichnen ist oder nicht.

Sabine Wever

---

### Korrespondenz:

Dr. med. Sabine Wever  
Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Hallerstrasse 7  
CH-3000 Bern 9  
[sabine.wever@swissmedic.ch](mailto:sabine.wever@swissmedic.ch)