

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1 | März 2015

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Ambroxol/Bromhexin – Risiko für allergische Reaktionen und schwere Hautreaktionen – europäisches Bewertungsverfahren	03
Fetotoxisches Risiko der AT1-Antagonisten und ACE-Hemmer	08
Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2013	12

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Projekt PSUR Repository – zentrale Erfassung aller periodischen Unbedenklichkeitsberichte zu Wirkstoffen	21
--	----

FORSCHUNG

Sensibilisierung von Glioblastomzellen gegenüber Temozolomid	24
--	----

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	29
-----------------------------	----

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	31
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln in der Anwendung beim Menschen. Es reguliert die klinische Prüfung, die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln sowie deren Sicherheit nach der Zulassung. Zu dem Verantwortungsbereich gehören ferner der Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehr sowie die Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und die Erfassung und Bewertung von Risiken bei ihrer Anwendung.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen sowie von Allergenen und von anderen biomedizinischen Arzneimitteln für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung sowie die Bewertung der Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel.

ZIEL

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)
Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3278
E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1093
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Karin Weisser, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

DRUCK

Druckerei Eberwein oHG, 53343 Wachtberg-Villip

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erscheint viermal jährlich als Print- und PDF-Version.

Die Printversion kann bestellt oder abonniert werden bei: Pressestelle BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3256
Fax: +49-(0)228-99-307-3195
E-Mail: presse@bfarm.de

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen (www.bfarm.de/bulletin und www.pei.de/bulletin-sicherheit) oder unter presse@bfarm.de abonniert werden.

ISSN (Print) 2190-0779
ISSN (Internet) 2190-0787

NACHDRUCK

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten.

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche und männliche Personen.

Die zu einzelnen Wirkstoffen genannten Präparate stellen aufgrund des Umfangs zugelassener Arzneimittel teilweise nur eine Auswahl dar, der keine Bewertung zugrunde liegt.

In dem Bulletin finden Sie diagnostische und therapeutische Hinweise und Empfehlungen. Diese können die Arbeit des Arztes lediglich ergänzen, nicht aber diagnostische und therapeutische Einschätzungen und Entscheidungen des Arztes ersetzen. Die ärztliche Behandlung, insbesondere auch die Verschreibung und Dosierung von Medikamenten, erfolgt stets in eigener Verantwortung des Arztes.

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

Das Spontanmeldesystem ist eines der wichtigsten Instrumente bei der Früherkennung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Es kann wertvolle Hinweise (Signale) auf seltene, bislang unbekannte Nebenwirkungen, auf eine Erhöhung der Häufigkeit von bekannten Nebenwirkungen, auf durch Qualitätsmängel hervorgerufene Häufungen bestimmter Nebenwirkungen oder auf Veränderungen der Art oder Schwere bekannter Nebenwirkungen geben.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und Gewebesubstanzen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

Beide Bundesoberbehörden haben nach der Feststellung von medizinisch nicht vertretbaren Risiken u. a. die Möglichkeit, durch behördlich angeordnete Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung – den sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu unterstützen. Das BfArM und das PEI arbeiten dabei mit den entsprechenden Behörden der anderen EU-Mitgliedstaaten sowie mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zusammen. Die Meldung von Verdachtsfällen ist also im Sinne des Verbraucherschutzes unverzichtbar.

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: www.abda-amk.de).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut zuleitet.

Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: Seit April 2009 haben BfArM und PEI ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://humanweb.pei.de> erreichbar.

Schriftlich: Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit: www.bfarm.de/UAW-Meldebogen www.pei.de/meldeformulare-human

// Ambroxol/Bromhexin – Risiko für allergische Reaktionen und schwere Hautreaktionen – europäisches Bewertungsverfahren //

A. BLUMBERG
(BfArM)

Für die Wirkstoffe Ambroxol und Bromhexin wurde im April 2014 ein europäisches Risikobewertungsverfahren (Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG) gestartet. Im Zentrum der Bewertung stand das Risiko allergischer Reaktionen und schwerer Hautreaktionen. Im Januar 2015 hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) Änderungen der Produktinformationen empfohlen, um auf diese Risiken adäquat hinzuweisen.

INFORMATIONEN ZU DEN WIRKSTOFFEN

Ambroxol, ein substituiertes Benzylamin, ist ein Metabolit von Bromhexin. Es unterscheidet sich von Bromhexin durch das Fehlen einer Methylgruppe und die Einführung einer Hydroxylgruppe. Bromhexin ist ein synthetisches Derivat des pflanzlichen Wirkstoffs Vasicin. Arzneimittel mit diesen Wirkstoffen werden seit mehreren Jahrzehnten in der EU vermarktet. Die ersten Zulassungen in der EU wurden 1963 (Bromhexin) und 1978 (Ambroxol) erteilt.

Die beiden Wirkstoffe sind in der EU für die nachfolgend aufgeführten Indikationen zugelassen, wobei die verfügbaren Darreichungsformen und Indikationen zwischen den Mitgliedsländern differieren.

Ambroxol

- sekretolytische Therapie (orale, inhalative, rektale und i. v.-Applikation)
- Prophylaxe und Therapie des Atemnotsyndroms Früh- und Neugeborener (i. v.-Applikation)
- Prophylaxe und Therapie postoperativer bronchopulmonaler Komplikationen (i. v.-Applikation)
- Schmerzlinderung bei akuten Halsschmerzen (Lutschtabletten)

Bromhexin

- sekretolytische Therapie (orale, inhalative und i. v.-Applikation)
- akute und chronische Sinusitis (orale und inhalative Applikation)
- Sjögren-Syndrom (orale Applikation)

In Abhängigkeit von Indikation und Darreichungsform sowie den nationalen Regelungen in den verschiedenen EU-Mitgliedsländern sind die Präparate verschreibungspflichtig oder apothekenpflichtig erhältlich.

Zusätzlich zu den Monosubstanzen gibt es eine Reihe von Kombinationsarzneimitteln mit verschiedenen Kombinationspartnern (z. B. Antibiotika) für unterschiedliche Anwendungsbereiche.

DAS EUROPÄISCHE RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN – AUSGANGSPUNKT UND HINTERGRUND

Das Risikobewertungsverfahren wurde durch die belgische Arzneimittelbehörde im April 2014 ausgelöst.¹ Ausgangspunkt dafür war ein Anstieg der Zahl der Nebenwirkungsberichte zu Überempfindlichkeitsreaktionen unter Ambroxoltherapie in den Jahren 2012 bis 2014 sowie Auswertungen zum

Auftreten von schweren Hautreaktionen. Außerdem wurde das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ambroxol zur Therapie von Kindern unter sechs Jahren infrage gestellt. Analysen hatten für diese Altersgruppe einen hohen Anteil von Nebenwirkungsberichten ergeben. Zudem sei die Wirksamkeit in dieser Altersgruppe unzureichend belegt.

Die Patientenexposition für Ambroxol wurde für die Originatorpräparate für den Zeitraum von 2004 bis 2013 für den EU-Markt auf knapp 4,4 Millionen Patientenjahre für die Indikationen sekretolytische Therapie, Atemnotsyndrom Früh- und Neugeborener und postoperative bronchopulmonale Komplikationen sowie auf ca. 250.000 Patientenjahre für die Anwendung der Halsschmerztabletten geschätzt. Für Bromhexin wird für den gleichen Zeitraum eine Patientenexposition von ca. 2,2 Millionen Patientenjahren angenommen.

AUSWERTUNG DER SICHERHEITSDATEN

Schwere Hautreaktionen

Zu den schweren Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions – SCAR) zählen das sogenannte Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), das Erythema exsudativum multiforme (EEM), die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), das generalisierte bullöse fixe Arzneiexanthem (GBFDE) sowie die „Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms“ (DRESS). Wichtig hierbei ist, dass EEM durch Infektionen, z. B. Herpes-simplex- oder Mykoplasmeninfektionen, ausgelöst wird und in der Regel nicht als kutane Arzneimittelreaktion gilt.² Die übrigen benannten schweren Hautreaktionen werden in erster Linie durch Arzneimittel induziert.

Ausgewertet wurden die vom Originator eingereichten Nebenwirkungsdaten, Daten der europäischen Nebenwirkungsdatenbank (Eudravigilance) sowie Daten aus der Literatur und aus epidemiologischen Studien.

Die Analyse der Nebenwirkungsdatenbank des Originators für Ambroxol ergab insgesamt 131 Fälle von schweren Hautreaktionen für die Anwendung in den Indikationen sekretolytische Therapie, Atemnotsyndrom Früh- und Neugeborener und postoperative bronchopulmonale Komplikationen. Dies entspricht 0,16 Fällen auf eine Million exponierte Patienten. Für Ambroxollutschtabletten (Indikation: Halsschmerzen) wurden drei Fälle ermittelt (0,07 Fälle auf eine Million exponierte Patienten).

Für Bromhexin (Indikation: sekretolytische Therapie) erbrachte die Analyse der Daten des Originators 19 SCAR-Fälle, was 0,035 Fälle auf eine Million exponierte Patienten bedeutet.

In der europäischen Eudravigilance-Datenbank waren insgesamt 265 Nebenwirkungsberichte zu Ambroxol und SCAR erfasst. In 40 Fällen wurde ein Zusammenhang zwischen der Ambroxolanwendung (Indikationen: sekretolytische Therapie, Atemnotsyndrom Früh- und Neugeborener und postoperative bronchopulmonale Komplikationen) und dem Auftreten einer schweren Hautreaktion als sicher, wahrscheinlich oder möglich bewertet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Für Ambroxol (Indikationen: sekretolytische Therapie, Atemnotsyndrom Früh- und Neugeborener, postoperative bronchopulmonale Komplikationen) verzeichnete die Nebenwirkungsdatenbank des Originators 1.879 Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen. Dies entspricht einer Berichtsrate von 58,7 pro einer Million Patientenjahre. Am häufigsten werden in den Meldungen Hautreaktionen berichtet (78,8% der Meldungen) gefolgt von Reaktionen des Immunsystems (11,9% der Meldungen).

Die Analyse der Nebenwirkungsdatenbank des Originators ergab für Bromhexin (Indikation: sekretolytische Therapie) 588 Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen. Die Berichtsrate beträgt 28,3 pro einer Million Patientenjahre. Auch für Bromhexin betrafen die Meldungen am häufigsten Hautreaktionen (67,5 % der Meldungen) und am zweithäufigsten Reaktionen des Immunsystems (15,6 % der Meldungen).

Die Auswertung der Eudravigilance-Datenbank erbrachte für Ambroxol 562 Berichte zu Überempfindlichkeitsreaktionen, 530 dieser Berichte betrafen Ambroxol in den Indikationen sekretolytische Therapie, Atemnotsyndrom Früh- und Neugeborener und postoperative bronchopulmonale Komplikationen. In 202 Fällen wurde ein Zusammenhang zwischen der Ambroxolanwendung und dem Auftreten der Überempfindlichkeitsreaktionen als sicher, wahrscheinlich oder möglich bewertet. 23 Prozent der Fälle bezogen sich auf Kinder und Jugendliche (0–18 Jahre).

DISKUSSION DER SICHERHEITSDATEN IM PRAC

Schwere Hautreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen

Insgesamt wurden ca. 300 Fälle (nach Eliminierung von Doppelerfassungen) von schweren Hautreaktionen für Ambroxol und Bromhexin aus den verschiedenen Datenquellen (Nebenwirkungsdaten des Originators, Eudravigilance-Datenbank, Literatur) erfasst. In sieben dieser Fälle wurde im Rahmen des Risikobewertungsverfahrens ein Kausalzusammenhang zwischen der Ambroxolanwendung und dem Auftreten der schweren Hautreaktion gesehen. In einem hohen Anteil der Fälle lässt sich allerdings ein derartiger Zusammenhang aufgrund verschiedener Störgrößen (z. B. Multimedikation) nicht oder nicht sicher ableiten. In Anbetracht der hohen Patientenexposition in den vergangenen Jahrzehnten und der geringen Fallzahl wird der Beleg für einen möglichen Zusammenhang als schwach angesehen.

Die ausgewerteten Daten bestätigen, dass Ambroxol und Bromhexin Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen können. Entsprechende Angaben sind bereits in den Produktinformationen der verschiedenen Arzneimittel aufgeführt. Allerdings unterscheiden sich die Hinweise bei den verschiedenen Präparaten und in den verschiedenen Mitgliedsländern. Bestimmte, gleichlautende Angaben sollten daher in alle Produktinformationen aufgenommen werden.

Die Datenanalyse hat für die als Nebenwirkung bereits bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen allerdings keine neuen (z. B. neue spezifische Reaktionen) oder geänderten Risiken (z. B. Zunahme der Häufigkeit) erbracht.

Für ältere und jüngere Patienten ergab die Analyse einen leicht erhöhten Anteil an Nebenwirkungsmeldungen. Allerdings ist davon auszugehen, dass ambroxol- bzw. bromhexinhaltige Arzneimittel in diesen Altersgruppen auch häufiger angewendet werden. Die Daten sind nicht ausreichend, um ein erhöhtes Risiko in den genannten Altersgruppen zu belegen.

Der von der belgischen Arzneimittelbehörde FAMHP festgestellte zahlenmäßige Anstieg der Nebenwirkungsberichte zu Überempfindlichkeitsreaktionen unter Ambroxoltherapie in den Jahren 2012 bis 2014 ist zu einem wesentlichen Teil auf Meldungen aus China in diesem Zeitraum zurückzuführen. Diese Meldungen erfolgten offensichtlich im Rahmen neuer Regelungen zur Pharmakovigilanz und damit verbundener geänderter Verpflichtungen für pharmazeutische Unternehmer zur Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen aus Ländern außerhalb der Europäischen Union.

WIRKSAMKEIT

Im Rahmen des Risikobewertungsverfahrens waren die pharmazeutischen Unternehmer auch aufgefordert, Unterlagen zur Wirksamkeit der Arzneimittel vorzulegen.

Die klinischen Studien zu den beiden Wirkstoffen wurden überwiegend in den 50er bis 80er Jahren durchgeführt und entsprechen nicht heutigen Standards für derartige Studien. Hinzu kommt, dass eine klare Endpunktdefinition damals in der Regel nicht erfolgte. Die Frage nach geeigneten Endpunkten in Studien zu mukolytischen Präparaten ist allerdings auch gegenwärtig (noch) nicht eindeutig beantwortet.³

Einige der vorgelegten Studien konnten keinen Unterschied zwischen Ambroxol/Bromhexin und Placebo belegen, andere Studien konnten einen signifikanten Unterschied nur für einige der untersuchten Parameter nachweisen.

Bezüglich der Anwendung von Ambroxol und Bromhexin bei Kindern und Jugendlichen wurde auch der Pädiatrieausschuss der Europäischen Arzneimittelagentur (Paediatric Committee/PDCO) befragt und um Stellungnahme gebeten. In der klinischen Praxis gibt es bezüglich des Einsatzes von Ambroxol und Bromhexin im Kindesalter erhebliche Unterschiede zwischen den Mitgliedsländern. Basierend auf den praktischen Erfahrungen sieht der Pädiatrieausschuss keinen Bedarf für die Anwendung von Ambroxol/Bromhexin bei Kindern unter zwei Jahren. Außerdem sollte Ambroxol nicht als Primärtherapie zur Prophylaxe und Therapie des Atemnotsyndroms Früh- und Neugeborener eingesetzt werden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN DES PRAC

Die bereits bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen wurden durch die eingereichten Unterlagen und deren Bewertung bestätigt; neue Risiken sind im Rahmen des Verfahrens nicht bekannt geworden. Im Ergebnis wird empfohlen, die sehr unterschiedlichen Angaben zu Überempfindlichkeitsreaktionen in den Produktinformationen der verschiedenen ambroxol- und bromhexinhaltigen Arzneimittel zu vereinheitlichen.

Die Belege für die mögliche Auslösung schwerer Hautreaktionen durch Ambroxol/Bromhexin sind eher schwach, ein kausaler Zusammenhang kann aber nicht völlig ausgeschlossen werden. In Anbetracht der Schwere der Reaktion und der Tatsache, dass ein schnelles Erkennen einer schweren Hautreaktion und das unverzügliche Absetzen der verdächtigen Arzneimittel entscheidend für einen Therapieerfolg sind, sollten die schweren Hautreaktionen in den Produktinformationen als Nebenwirkung benannt werden. Zusätzlich sollte durch einen Warnhinweis auf die Problematik hingewiesen und die Aufmerksamkeit hierfür erhöht werden.

In der Gesamtschau kommt der PRAC mehrheitlich zu der Beurteilung, dass ein – wenn auch eingeschränkter – Beleg für die Wirksamkeit ambroxol- und bromhexinhaltiger Arzneimittel vorhanden ist. Die Wirksamkeitsnachweise für Kinder sind im Vergleich zu denen für Erwachsene eingeschränkt. Die vorhandenen Daten rechtfertigen nach Ansicht des PRAC aber keine Altersbegrenzung für die Anwendung im Kindesalter.

Folgende Änderungen der Fachinformationen wurden vorgeschlagen:

- Abschnitt 4.4/ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Aufnahme eines Hinweises, dass schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) unter Anwendung von Ambroxol/Bromhexin berichtet wurden. Sofern sich ein zunehmender Hautausschlag (eventuell assoziiert mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) entwickelt, sollte die Anwendung unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

- Abschnitt 4.8/Nebenwirkungen:

Unter „Erkrankungen des Immunsystems“ sind Überempfindlichkeitsreaktionen (Häufigkeit selten) und anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock, Angioödem und Pruritus (Häufigkeit unbekannt) aufzunehmen.

Unter „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ sind Hautausschlag und Urtikaria (Häufigkeit selten) sowie schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, generalisierte exanthematische Pustulose) mit der Häufigkeitsangabe „unbekannt“ zu benennen.

Für die Gebrauchsinformationen wurden die Angaben in laienverständlicher Sprache formuliert.

WEITERER VERFAHRENSABLAUF UND UMSETZUNG IN DEUTSCHLAND

Die Empfehlung des PRAC vom Januar 2015 wurde an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) zur weiteren Entscheidung übermittelt, da es keine zentral zugelassenen Arzneimittel mit den Wirkstoffen Ambroxol und Bromhexin gibt. Über den Verfahrensablauf informiert die Abbildung.



In der Februarsitzung der CMDh wurde die PRAC-Empfehlung zu Ambroxol/Bromhexin geprüft und durch die Mehrheit der Mitglieder bestätigt.

Da kein einstimmiges Votum gefällt wurde, wurde die Position der CMDh an die Europäische Kommission zur weiteren Entscheidung übermittelt. Die Europäische Kommission wird einen für alle Mitgliedsländer bindenden Beschluss („Kommissionsentscheidung“) fassen. Mit einer Entscheidung ist im zweiten Quartal 2015 zu rechnen.

Der Durchführungsbeschluss der Kommission richtet sich an die Mitgliedsländer und wird in Deutschland mittels Stufenplanbescheid umgesetzt werden. In diesem Bescheid werden den Zulassungsinhabern für ambroxol- und bromhexinhaltige Arzneimittel die notwendigen Textanpassungen mitgeteilt und eine Umsetzungsfrist festgelegt.

Die Dokumente aus dem Risikobewertungsverfahren werden auf den Webseiten der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) veröffentlicht werden.⁴

REFERENZEN

1. EMA: Ambroxol and bromhexine – Start of review; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/04/WC500165234.pdf
2. Mockenhaupt M: Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen – Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse. *Der Hautarzt*. 2014;65(5):415-423
3. Rubin BK: Designing clinical trials to evaluate mucus clearance therapy. *Respir Care*. 2007;52 (10):1348-1361
4. EMA: Ambroxol and bromhexine-containing medicines; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ambroxol_and_bromhexine-containing_medicines/human_referral_prac_000038.jsp&mid=WC-0b01ac05805c516f

FAZIT

PRAC und CMDh sehen das Nutzen-Risiko-Verhältnis für ambroxol- und bromhexinhaltige Arzneimittel trotz eingeschränkter Belege zur Wirksamkeit bei unveränderter Datenlage zu den Nebenwirkungen als weiterhin positiv an. Das Risiko für schwere Hautreaktionen wird insgesamt als gering eingestuft. Die Datenlage zu den seit Langem bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen ist unverändert, eine Zunahme derartiger Reaktionen konnte nicht belegt werden.

Die Produktinformationen sollen bezüglich der Angaben zu schweren Hautreaktionen und den Überempfindlichkeitsreaktionen EU-weit harmonisiert werden und Hinweise zum Vorgehen beim Auftreten schwerer Hautreaktionen enthalten. Entsprechende Textvorgaben wurden formuliert.

// Fetotoxisches Risiko der AT1-Antagonisten und ACE-Hemmer //

M. OPPERMANN

C. SCHAEFER

(Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin)

AT1-Antagonisten (Sartane) und ACE-Hemmer können bei Anwendung im zweiten und/oder dritten Trimenon einer Schwangerschaft eine schwerwiegende bis lebensbedrohliche Fetopathie verursachen. Beobachtet werden Oligohydramnion, fetale Nierenfunktionsstörungen bis zur Anurie, Gelenkkontrakturen, Lungen- und Schädelhypoplasie sowie Hohlvenenthrombosen. Obwohl die Fetotoxizität schon seit Langem bekannt ist und als gesichert angesehen werden kann, werden immer noch schwangere Patientinnen mit diesen Substanzgruppen behandelt.

EINFÜHRUNG

Hypertensive Erkrankungen treten in sechs bis acht Prozent aller Schwangerschaften auf.¹ Sie können in der Regel mit Alpha-Methyldopa oder Betablockern gut behandelt werden. Unter den Betablockern gibt es vor allem für Metoprolol umfangreiche Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft. Alternativ kommen auch Calciumantagonisten, Dihydralazin oder Urapidil infrage.² Teratogenität, d. h. ein fehlbildungserzeugendes Potenzial, oder nachhaltige fetotoxische Schäden wurden für diese Wirkstoffe bisher nicht nachgewiesen. Besteht schon vor der Schwangerschaft eine Hypertonie, sollte die Patientin bei Kinderwunsch auf ein für die Schwangerschaft verträgliches Präparat eingestellt werden.

Die relativ breite Auswahlmöglichkeit an verträglichen Substanzen darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass die sichere Anwendung in der Schwangerschaft nicht für alle Antihypertensiva gegeben ist: Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten (AT1-Antagonisten) können bei Anwendung nach dem ersten Trimenon eine schwerwiegende bis tödlich verlaufende Fetopathie verursachen. Symptome sind Oligohydramnion, fetale Nierenfunktionsstörungen bis zur Anurie, Gelenkkontrakturen, Lungen- und Schädelhypoplasie sowie Hohlvenenthrombosen.

SEIT LANGEM BEKANNTES FETOTOXISCHES POTENZIAL DER RAAS-INHIBITOREN

AT1-Antagonisten bewirken eine Hemmung der Angiotensin-II/AT1-Rezeptor-Interaktion, während ACE-Hemmer das Angiotensin-konvertierende Enzym blockieren. Beide Substanzgruppen vermindern die Aktivität des Angiotensin II, des Haupteffektors des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und wirken blutdrucksenkend, können aber auch bei Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit und diabetischer Nephropathie eingesetzt werden. Eindeutige Hinweise auf Teratogenität bei Einnahme im ersten Trimenon liegen bisher weder für die ACE-Hemmer noch für die AT1-Antagonisten vor. Beide Stoffgruppen gelten aber als sicher fetotoxisch.³ Erste Fallberichte zur Fetotoxizität der ACE-Hemmer wurden in den 1980er Jahren berichtet⁴ und der erste Fall unter einem AT1-Antagonisten (Losartan) im Jahre 2001.⁵

Bei Therapie mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten im zweiten oder dritten Trimenon wird angenommen, dass der RAAS-Tonus im fetalen Kreislaufsystem vermindert wird. Fetale Nierenfunktion und Urinproduktion setzen zu Beginn des zweiten Trimenons ein. Der verminderte vaskuläre Tonus reduziert die Harnproduktion, die zum Erhalt der Fruchtwassermenge notwendig ist. Die Bedeutsamkeit eines ausreichenden RAAS-Tonus für eine adäquate Ausdifferenzierung der Nierentubuli und Aufrechterhaltung

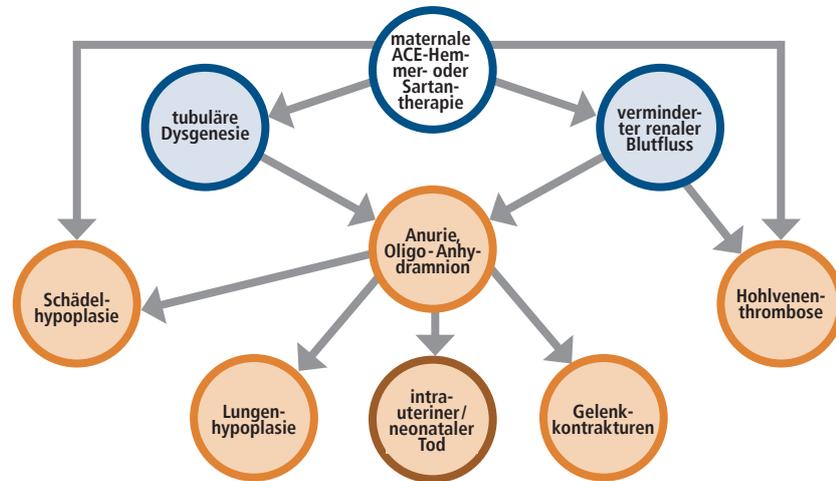


Abbildung 1:

Modellvorstellung zur Entstehung der Fetopathie bei ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Die nephrotoxischen Effekte verursachen zunächst eine verminderte fetale Urinproduktion mit der Folge eines Oligo- oder Anhydramnion. Daraus können Gelenkkontrakturen und Lungenhypoplasie resultieren. Weitere fetotoxische Effekte sind eine Schädelkallottenhypoplasie und die Thrombose der unteren Hohlvene. Eine Reversibilität des Oligohydramnion nach Absetzen der mütterlichen Therapie konnte verschiedentlich beobachtet werden.

der Nierenfunktion wird durch die Beobachtung bekräftigt, dass auch genetische Defekte verschiedener RAAS-Schlüsselenzyme zu autosomal rezessiver tubulärer Dysgenese führen können.⁶ Die fetale renale Dysfunktion führt ab der 20. Schwangerschaftswoche zu einer verringerten (Oligohydramnion) bis fehlenden Fruchtwassermenge (Anhydramnion), aus der sich weitere Risiken ergeben (Abbildung 1): Der Volumen- und Platzmangel bedingt einen eingeschränkten fetalen Bewegungsraum. Dieser ist wiederum die Ursache für Kontrakturen der großen Gelenke. Hypoplasie des Schädelknochens und Thrombose der unteren Hohlvene wurden ebenfalls beobachtet und beruhen vermutlich auf einer beeinträchtigten Perfusion. Die Nierenfunktion kann über die Geburt hinaus eingeschränkt sein. Das Risiko für neonatale Sterblichkeit steigt nach Langzeittherapie in der zweiten Schwangerschaftshälfte und vor allem beim Vorliegen einer Lungenhypoplasie. Wird die Therapie rechtzeitig während der Schwangerschaft unterbrochen, kann sich ein bereits entstandenes Oligohydramnion zurückbilden.⁷ Andererseits gibt es Hinweise, dass sich selbst bei Kindern, die nach Geburt unauffällig waren, im Kindesalter ein Hypertonus als mögliche Folge pränataler RAAS-Inhibitoren entwickeln kann.⁸

Da die zunächst vorliegenden Fallberichte vorwiegend retrospektiven Charakters waren, d. h., selektiv auffällige Verläufe berichtet worden waren, konnten bisher nur eingeschränkt Aussagen zur Häufigkeit der Fetopathie gemacht werden. Besondere Begleitfaktoren für die Entstehung der Fetopathie sind nicht bekannt. Daher muss prinzipiell bei jeder Schwangerschaft, in der nach dem ersten Trimenon mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten behandelt wird, mit einem Fetopathierisiko gerechnet werden. Eine aktuelle systematische Literaturübersicht verglich das Outcome von exponierten Kindern und kam zu dem Ergebnis, dass häufiger nach Gabe von AT1-Antagonisten als nach ACE-Hemmern über nachteilige Effekte berichtet worden war.⁹ Bisher fehlen zwar direkte Vergleiche auf Basis prospektiver Beobachtungsstudien, um definitive Aussagen zum relativen Risiko treffen zu können. Allerdings wurde unter den prospektiv ausgewerteten Fällen des Pharmakovigilanzentrums (PVZ) für Embryonaltoxikologie an der Berliner Charité, bei denen eine Behandlung noch nach der 20. Schwangerschaftswoche

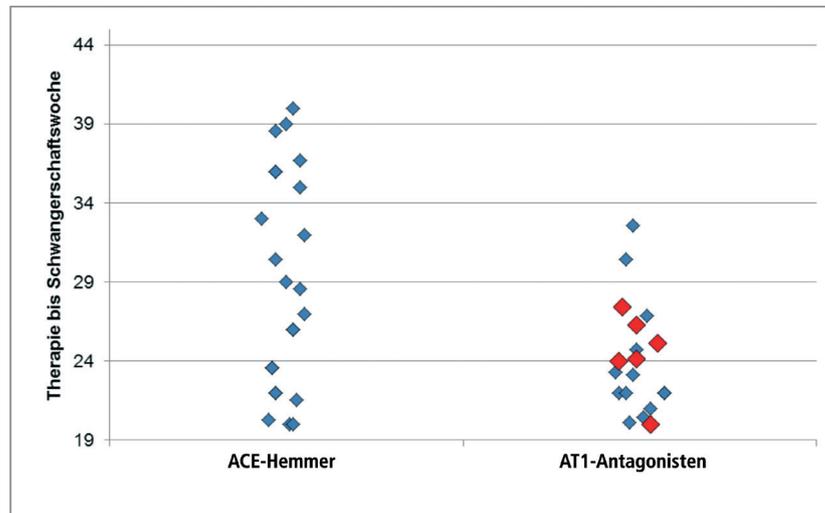


Abbildung 2:

Im PVZ Embryonaltoxikologie wurden insgesamt 23 ACE-Hemmer-Fälle und 19 AT1-Antagonisten-Fälle, in denen eine Behandlung bis zur 20. Schwangerschaftswoche oder länger erfolgte, prospektiv registriert und ausgewertet. Ein (reversibles) Oligohydramnion (rote Markierung ◆) wurde sechsmal in der Gruppe der AT1-Antagonisten (31%), aber keimmal bei den ACE-Hemmern beobachtet.

Quelle: aus¹⁰

erfolgte, bei 31 Prozent (sechs von 19 Fällen) nach Gabe von AT1-Antagonisten, jedoch bei keinem Fall nach Gabe eines ACE-Hemmers (n=23) ein Oligohydramnion beobachtet (Abbildung 2).¹⁰ Es lässt sich noch nicht abschließend beurteilen, ob die AT1-Antagonisten wirklich riskanter für den Feten sind, da der Effekt für beide Substanzgruppen beschrieben worden ist. Vergleichende Untersuchungen zum Gefährdungspotenzial der einzelnen RAAS-Inhibitoren wurden bisher nicht durchgeführt.

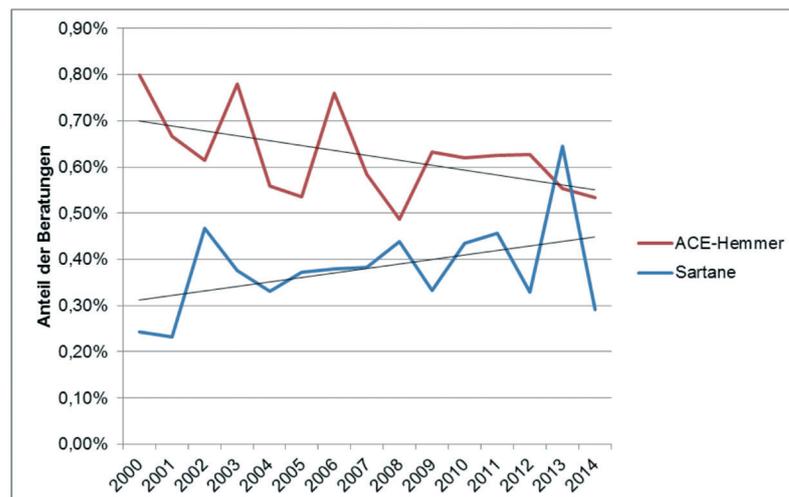


Abbildung 3:

Anteil der Anfragen zu RAS-Hemmern an das PVZ Embryonaltoxikologie. Als Bezugsgröße wurde die Gesamtzahl aller Medikamentenanfragen während einer Schwangerschaft gewählt. 2014 betrafen 0,53 Prozent aller Schwangerschaftsanfragen ACE-Hemmer und 0,29 Prozent AT1-Antagonisten. Im Verlauf der Jahre zeigt sich eine Abnahme der Anfragen zu ACE-Hemmern, aber ein Anstieg der Anfragen zu AT1-Antagonisten.

REFERENZEN

1. AWMF-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. AWMF-Register Nr. 015/018, Stand 12/2013:1
2. Schaefer C et al. (Hrsg.): Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Auflage. 178-189. Elsevier Urban & Fischer, München 2012
3. Polifka JE: Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(8):576-598
4. Barr M Jr: Teratogen Update: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Teratology* 1994;50(6):399-409
5. Saji H et al.: Losartan and fetal toxic effects. *Lancet.* 2001;357(9253):363
6. Gribouval O et al.: Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat Genet.* 2005;37(9):964-968
7. Oppermann et al.: Angiotensin-II receptor 1 antagonist fetopathy – risk assessment, critical time period and vena cava thrombosis as a possible new feature. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):822-830
8. Laube GF et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy: long-term outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(5):F402-F403
9. Bullo M et al.: Pregnancy Outcome Following Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Antagonists: A Systematic Review. *Hypertension.* 2012;60(2):444-450
10. Oppermann M et al.: ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten: weiterhin unterschätzte Fetotoxizität: Beobachtungsdaten aus dem Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie Berlin. Abstrakt präsentiert auf dem 38. Kongress der Deutschen Hochdruckliga DHL, 11.-13.12.2014
11. Schwabe U et al. (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2014. 259-261. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2014

ANHALTEND HOHER BERATUNGSBEDARF IM PVZ EMBRYONALTOXIKOLOGIE

Das PVZ Embryonaltoxikologie berät zu Fragen der Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft, protokolliert den weiteren Schwangerschaftsverlauf nach Beratung einschließlich etwaiger kinderärztlicher Befunde bis zur Vorsorgeuntersuchung U3 im Alter von vier bis sechs Wochen. Ferner nimmt das PVZ retrospektive UAW-Berichte entgegen und wertet diese aus. Anfragen gehen von Patientinnen und Fachpersonal aus dem gesamten deutschen Sprachraum ein. Fälle, in denen der Schwangerschaftsausgang bei Erstkontakt noch nicht bekannt ist, gelten als prospektiv und werden in Studien ausgewertet, die Aussagen zum Umfang eines Risikos im Vergleich zu nicht exponierten Kontrollgruppen erlauben. Eine aktuelle Auswertung der Beratungen des PVZ Embryonaltoxikologie zeigt, dass nach wie vor hoher Informationsbedarf zu Schwangeren mit RAAS-Inhibitor-Therapie besteht. In der Gruppe der AT1-Antagonisten, nicht aber bei den ACE-Hemmern, ist in den vergangenen Jahren sogar ein leichter Anstieg der Beratungszahlen im Verhältnis zur Gesamtzahl aller Schwangerschaftsberatungen des PVZ festzustellen (Abbildung 3). Eine Ursache für diesen Sachverhalt ist nicht bekannt. Man kann jedoch spekulieren, dass die „moderner“ AT1-Antagonisten als weniger risikoreich wahrgenommen und auch bei Frauen im gebärfähigen Alter bevorzugt eingesetzt werden. 2014 betrafen 0,53 Prozent aller Schwangerschaftsanfragen ACE-Hemmer und 0,29 Prozent AT1-Antagonisten. Man muss von einer nicht unbeträchtlichen Dunkelziffer derartig behandelter Schwangerer ausgehen, da die RAAS-Hemmstoffe zu den heute am häufigsten verordneten Antihypertensiva gehören.¹¹

FAZIT

Eine Therapie mit AT1-Antagonisten oder ACE-Hemmern im zweiten und/oder dritten Trimenon einer Schwangerschaft birgt ein hohes Fetopathierisiko. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte die Indikation zur Behandlung mit AT1-Antagonisten oder ACE-Hemmern streng gestellt werden vor dem Hintergrund, dass viele Schwangerschaften ungeplant entstehen und eine stabile Einstellung mit einem sicheren Antihypertensivum, wie z. B. Alpha-Methyldopa, möglichst schon vor der Gravität erfolgen sollte.

Wird eine Patientin unter ACE-Hemmer- oder AT1-Antagonistentherapie schwanger, muss die Medikation umgestellt und ein Oligohydramnion ausgeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten daher bei Verordnung von AT1-Antagonisten oder ACE-Hemmern über deren Risiko aufgeklärt werden, insbesondere, dass sie sich im Falle einer Schwangerschaft zwecks Umstellung der Medikation umgehend an ihren Arzt wenden sollen. Die Erörterung eines Schwangerschaftsabbruchs aufgrund einer (versehentlichen) Behandlung im ersten Trimenon ist ebenso wenig indiziert wie eine invasive Diagnostik.

Da aus der Perspektive des PVZ Embryonaltoxikologie keine Abnahme RAAS-Inhibitoren-exponierter Schwangerschaften zu verzeichnen ist und mit einer höheren Dunkelziffer gerechnet werden muss, sollten sowohl Kinderärzte als auch Gynäkologen die mütterliche Medikamentenanamnese eingehend prüfen, wenn eines der oben genannten Symptome während der Schwangerschaft, bei Geburt oder beim Neugeborenen diagnostiziert wird. In jedem Fall einer ACE-Hemmer- oder AT1-Antagonistentherapie in der Schwangerschaft mit oder ohne Vorliegen der genannten Symptome sollte das PVZ Embryonaltoxikologie kontaktiert werden (Tel. 030/450 52 57 00; www.embryotox.de). Im Falle einer fetotoxischen Symptomatik wird das PVZ dann eine Meldung als Arzneimittelnebenwirkung veranlassen.

// Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2013 //

D. MENTZER

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Impfungen sind eine effektive Maßnahme zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impflücken können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. Ein Beispiel sind die derzeit gemeldeten Masernerkrankungen in Berlin. Um den Impfgedanken zu stärken, ist es besonders wichtig, reale und vermeintliche Risiken von Impfungen zeitnah zu detektieren, zu untersuchen und transparent zu kommunizieren. Grundlage dafür ist, dass Verdachtsfälle von Impfkomplicationen möglichst zahlreich gemeldet werden. Im Folgenden wird eine Übersicht der dem PEI im Jahr 2013 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplicationen vorgestellt.

MELDEPFLICHTEN

Der Zulassungsinhaber beziehungsweise der pharmazeutische Unternehmer (PU) hat nach § 63 c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldepflichtung gegenüber der Bundesoberbehörde (für Impfstoffe und andere biomedizinische Arzneimittel das Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer unerwünschten Reaktion (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW) an die jeweilige Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem PEI Informationen zu UAW austauschen. Darüber hinaus besteht nach dem nach § 6 Abs. 1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldepflichtung bei Verdacht auf eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung (Impfkomplication). Eine namentliche Meldepflichtung für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt besteht bereits dann, wenn der Verdacht besteht, dass nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und die gesundheitliche Schädigung das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreitet. Die Gesundheitsämter sind nach § 11 Abs. 2 IfSG verpflichtet, die gemeldeten Verdachtsfälle unverzüglich der zuständigen Landesbehörde und dem PEI in pseudonymisierter Form zu melden (Abbildung 1).

Abbildung 1:
Meldepflichtungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen

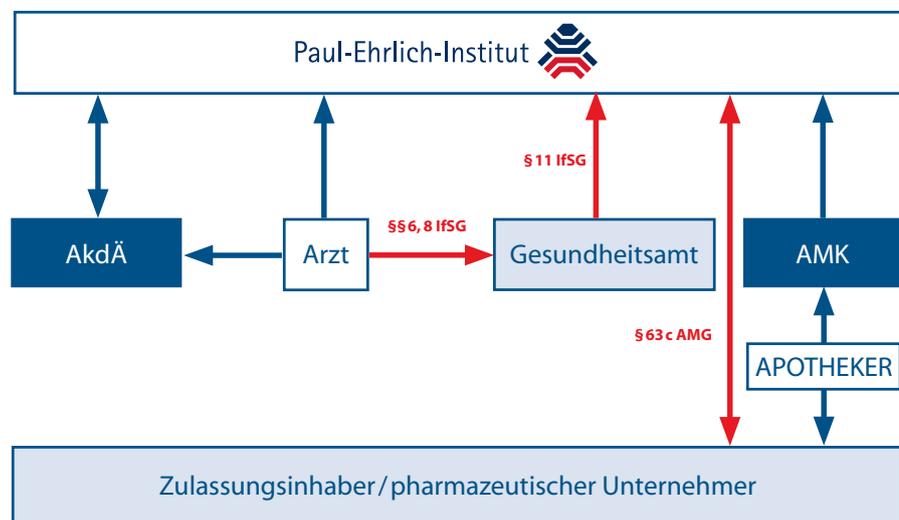
rot: gesetzliche Meldepflichtungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft = AkdÄ

Arzneimittelkommission der Apotheker = AMK

Arzneimittelgesetz = AMG

Infektionsschutzgesetz = IfSG



METHODIK

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Impfnebenwirkung/Impfkomplikation, die dem PEI im Jahr 2013 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2013 an das PEI berichtet und in die Auswertung einbezogen. Die Methode der Bewertung von Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen ist in vorhergehenden Berichten beschrieben worden. Die WHO hat die Kriterien zur Bewertung von Einzelfallberichten im Jahr 2013 geändert¹ (siehe dazu auch Bulletin 1/2014)². Die geänderten Kriterien wurden für alle Fälle, die im Jahr 2013 gemeldet wurden, erstmals berücksichtigt. Die Gesamtzahl der Einzelmeldungen kann die Zahl der Verdachtsfälle übersteigen, da der gleiche Verdachtsfall von mehr als einer Quelle gemeldet werden kann (beispielsweise Meldung durch Gesundheitsamt und gleichzeitig durch den Zulassungsinhaber). Die Auswertung der Meldungen umfasst sowohl fallbezogene Auswertungen (auf der Ebene eines betroffenen Patienten) als auch reaktionsbezogene Auswertungen (auf der Ebene der einzelnen unerwünschten Reaktionen zu einem Fall), da eine Meldung mehrere unerwünschte Reaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung bei einem Patienten enthalten kann.

Tabelle 1:
Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplicationen/Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2013 in den einzelnen Altersgruppen und berichteter Ausgang der unerwünschten Ereignisse

* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung

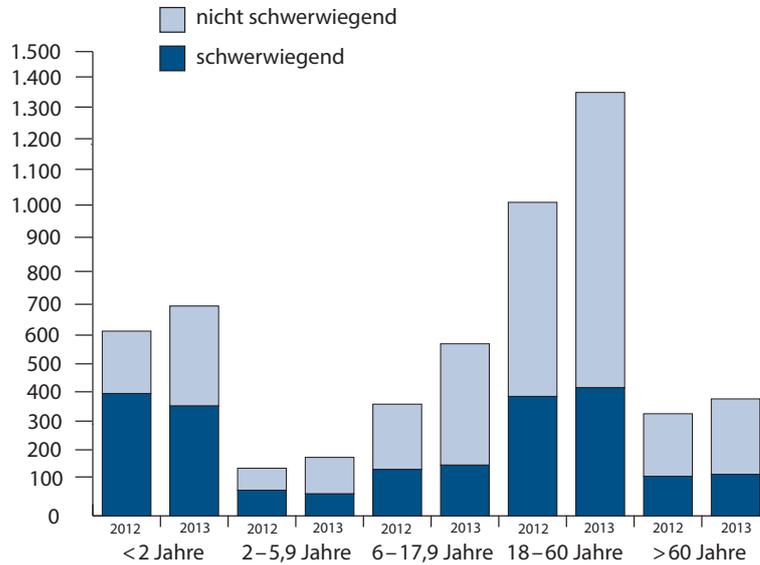
** 128 Fälle ohne Angaben zum Alter

AUSWERTUNG

Im Jahr 2013 erhielt das PEI insgesamt 3.299 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 778 Meldungen das Impfdatum vor dem 01.01.2013 lag. Bei 587 Meldungen lag das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2013 und bei 553 Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Eine Übersicht der Meldungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

	gesamt	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥ 60 Jahre	Kinder 0–23 Monate	Kinder ≥ 2 < 6 Jahre	Kinder ≥ 6 < 18 Jahre
Fälle (gesamt)**	3.299	1.368	380	678	189	556
schwerwiegende Fälle	1.160 (35,2%)	414 (30,2%)	134 (35,3%)	355 (52,3%)	71 (37,6%)	164 (29,5%)
weiblich	59,2%	66,0%	61,3%	43,1%	43,4%	66,5%
männlich	36,9%	31,8%	37,9%	53,7%	55,6%	24,8%
Geschlecht unbekannt	4,0%	2,2%	0,8%	3,2%	1,1%	8,7%
Todesfälle	15 (0,5%)	0	8 (2,1%)	7 (1,0%)	0	0
bleibender Schaden	43 (1,3%)	22 (1,6%)	4 (1,1%)	8 (1,2%)	4 (2,1%)	5 (0,9%)
Allgemeinzustand verbessert*	178 (5,4%)	104 (7,6%)	28 (7,4%)	20 (2,9%)	7 (3,7%)	17 (3,0%)
wiederhergestellt	1.512 (45,8%)	554 (40,5%)	139 (36,3%)	391 (57,6%)	110 (58,2%)	291 (52,4%)
nicht wiederhergestellt*	704 (21,3%)	336 (24,6%)	123 (32,4%)	108 (15,9%)	23 (12,2%)	98 (17,6%)
unbekannt	847 (25,7%)	352 (25,7%)	78 (20,5%)	144 (21,2%)	45 (23,8%)	145 (26,1%)

Abbildung 2:
Vergleich der Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle in den verschiedenen Altersgruppen in den Jahren 2012 und 2013



30 Meldungen bezogen sich auf den pandemischen AS03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, davon waren 14 Meldungen nicht schwerwiegend und 16 schwerwiegend. Eine schwerwiegende Meldung bezog sich auf den nicht adjuvantierten, monovalenten H1N1v-Impfstoff und in einer nicht schwerwiegenden Meldung wurde der Ganzvirus-H1N1v-Impfstoff angegeben.



Der Anteil der nicht schwerwiegenden Verdachtsmeldungen ist im Jahr 2013 in allen Altersgruppen im Vergleich zum Vorjahr weiter angestiegen, während die Zahl der schwerwiegenden Meldungen annähernd gleich geblieben ist. Am eindrucklichsten zeigt sich dieser Unterschied für die Altersgruppen der Jugendlichen und der Erwachsenen (bis 60 Jahre) (Abbildung 2).

Abbildung 3:
Zahl der im Jahr 2013 erfolgten Verdachtsmeldungen von Impfkomplicationen durch Gesundheitsbehörden (n=346)

MELDUNGEN DURCH GESUNDHEITSÄMTER NACH INFektionSSCHUTZGESETZ UND ANDERE MELDEQUELLEN

346 der 3.299 Meldungen (10,5 %) wurden über die Gesundheitsämter nach IfSG mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 3 dargestellt. Insgesamt 641 Meldungen (19,4 %) wurden durch Angehörige der Gesundheitsberufe direkt an das PEI gemeldet und 96 (2,9 %) Meldungen erfolgten durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Patienten und Angehörige übermittelten dem PEI insgesamt 85 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung (2,6 %). Die Mehrzahl der Meldungen erhielt das PEI wie auch in den Jahren zuvor durch die Zulassungsinhaber.

MELDUNGEN ÜBER TÖDLICHE VERLÄUFE VON VERDACHTSFÄLLEN EINER NEBENWIRKUNG/ IMPFKOMPLIKATION

Das PEI erhielt 15 (0,5 %) Meldungen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelt sich um sieben Kinder im Alter von zwei bis 22 Monaten und acht Erwachsene im Alter von 70 bis 84 Jahren. In einem der 15 Fälle wurde das PEI von einem Anwalt über den Tod eines fünf Jahre alten Kindes informiert, das im Alter von elf Wochen eine Sechsfach- (DTaP-IPV-HBV/Hib) und eine Pneumokokkenimpfung erhalten hatte. Wegen fehlender medizinischer Informationen ist die Meldung nicht zu beurteilen. In keinem der weiteren 14 Meldungen wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen Impfung und dem tödlichen Ereignis gesehen.

- Vier Säuglinge im Alter von neun Wochen bis sechs Monaten verstarben im unterschiedlichen zeitlichen Abstand zur Sechsfach-, Pneumokokkenkonjugat- und Rotavirusimpfung (n = 2) an einem plötzlichen Kindstod (SIDS).
- Zwei Kinder im Alter von vier Monaten (zwei Tage nach Impfung) und 22 Monaten (28 Tage nach Impfung) verstarben plötzlich und unerwartet nach Fünffachimpfung (DTaP-IPV/Hib) bzw. Sechsfachimpfung plus Pneumokokkenkonjugatimpfung. Es ist nicht bekannt, ob eine Autopsie durchgeführt wurde.

Bisher gibt es keine wissenschaftliche Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Kinderimpfstoffen und SIDS oder plötzlichen und unerwarteten Todesfällen bei Säuglingen.

- Sieben ältere Patienten starben wenige Stunden bis zwei Monate nach verschiedensten Grippeimpfstoffen an den Folgen einer anderen Erkrankung, wie z. B. einer Pneumokokkensepsis oder einem Herzinfarkt, und nicht durch die Impfung.
- Eine 74-jährige Patientin starb 24 Tage nach einer Tetanusimpfung an einer durch Staphylokokken ausgelösten toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) und nicht im Zusammenhang mit der Impfung.

MELDUNGEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG

Insgesamt wurden dem PEI 43 Fälle (17 Kinder und Jugendliche, 26 Erwachsene) über einen bleibenden Schaden nach Impfung berichtet.

Drei Fälle eines sterilen Abszesses beziehungsweise eines Abszesses mit Abheilung unter Narbenbildung sind vereinbar mit einem kausalen Zusammenhang zu den Impfungen (Sechsfachimpfstoff DTaP-IPV-HBV/Hib; n = 2) und gleichzeitiger Pneumokokkenkonjugatimpfung (n = 1).

31 Meldungen wurden vom PEI als nicht vereinbar mit einem kausalen Zusammenhang nach den Kriterien der WHO^{1,2} zwischen der jeweiligen Impfung und dem berichteten unerwünschten Ereignis gesehen, da es keine wissenschaftliche Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang gibt, andere bestehende Krankheiten, z. B. eine genetisch bedingte Erbkrankheit, die das unerwünschte Ereignis er-

klären, vorlagen und/oder der zeitliche Zusammenhang zwischen der Impfung und dem unerwünschten Ereignis nicht plausibel war. Unerwünschte Ereignisse im zeitlich zufälligen Zusammenhang mit einer Impfung, die mehr als einmal berichtet wurden, werden kurz dargestellt:

- Bei sieben Patienten (drei Jugendlichen und vier Erwachsenen) wurde im zeitlichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Impfungen (dreimal HPV-Impfung, einmal jeweils HAV/HBV- und jeweils einmal Tetanus-, HAV- und FSME-Impfung) eine Multiple Sklerose (MS) diagnostiziert. Bei einem weiteren MS-Patienten konnte abschließend nicht geklärt werden, ob der Patient zuvor eine HAV/HBV-Impfung erhalten hatte oder nicht. Bei einem erwachsenen Patienten, der eine HAV/ HBV- sowie Grippeimpfung erhalten hatte, wurde sowohl eine transverse Myelitis als auch eine MS diagnostiziert. In der Fallbeschreibung wurden Symptome, die möglicherweise auf die Erkrankung zurückzuführen sind, bereits vor den Impfungen beschrieben. Umfangreiche epidemiologische Studien weisen nicht auf einen Zusammenhang zwischen HBV-, HAV-, Influenza-, Tetanus- und HPV-Impfung und dem Entstehen einer MS hin.³⁻⁵ In einer kontrollierten Studie wurde bei Patienten mit MS kein erhöhtes Risiko für eine Schubauslösung oder Fortschreiten der MS nach FSME-Impfung beobachtet.⁶ Das PEI sieht daher keinen ursächlichen, sondern einen zeitlich zufälligen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MS und den o. g. Impfstoffen.
- Dem PEI wurden vier Fälle eines kindlichen Autismus (n=3) bzw. einer autistischen Verhaltensweise (n=1) in unterschiedlichem zeitlichen Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Impfung (einmal Sechsfach- und Pneumokokkenimpfung, einmal Fünffachimpfung, einmal MMR- und einmal MMRV-Impfung) berichtet. Das Immunization Safety Review Committee des US Institute of Medicine hat mehrfach die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen MMR-Impfstoffen sowie thiomersalhaltigen Impfstoffen und der Entwicklung von Autismus geprüft und festgestellt, dass die epidemiologische Evidenz für die Ablehnung eines Zusammenhangs spricht.⁷
- In drei Fällen (zwei Erwachsene, ein Kleinkind) wurde über die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ I im zeitlichen Zusammenhang von zwölf Tagen bis zehn Monaten nach unterschiedlichen Impfungen berichtet. In einem Fall hatte ein Erwachsener in den Wochen zuvor eine saisonale Grippe-, Td-, Tollwut-, Gelbfieber-, Thyphus- und Meningokokkenimpfung (ACWY) erhalten. In den beiden anderen Fällen wurden eine saisonale Grippeimpfung und eine pandemische H1N1-Impfung ca. zehn Monate sowie eine Sechsfach- und Pneumokokkenkonjugatimpfung zwölf Tage vor der Diagnose eines Diabetes mellitus Typ I verabreicht. Bisher gibt es in der Literatur keinen Hinweis für eine Assoziation zwischen Impfungen und der Entstehung eines Diabetes mellitus.⁸⁻¹²

Bei elf Meldungen wurde der Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und der Impfung als unbestimmt und somit nicht bewertbar beurteilt, weil es keine aussagekräftigen Studien zur möglichen Assoziation gibt (n=3), der Informationsgehalt der Meldung nicht für eine Bewertung ausreichte (n=1), keine abschließende Diagnose vorlag (n=5) oder differenzialdiagnostische Untersuchungen, die die Verdachtsdiagnose sicherten, entweder nicht dokumentiert oder nicht richtungsweisend waren (n=2).

DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2013 wurden dem PEI insgesamt 12.278 unerwünschte Reaktionen gemeldet. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/Symptome zu einem Fall berichtet wurden. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind in Abbildung 4 dargestellt. Insgesamt wurden 1.570 verschiedene Reaktionen gemeldet. Die Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach dem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Katalog auf der „Preferred Term“-Ebene.

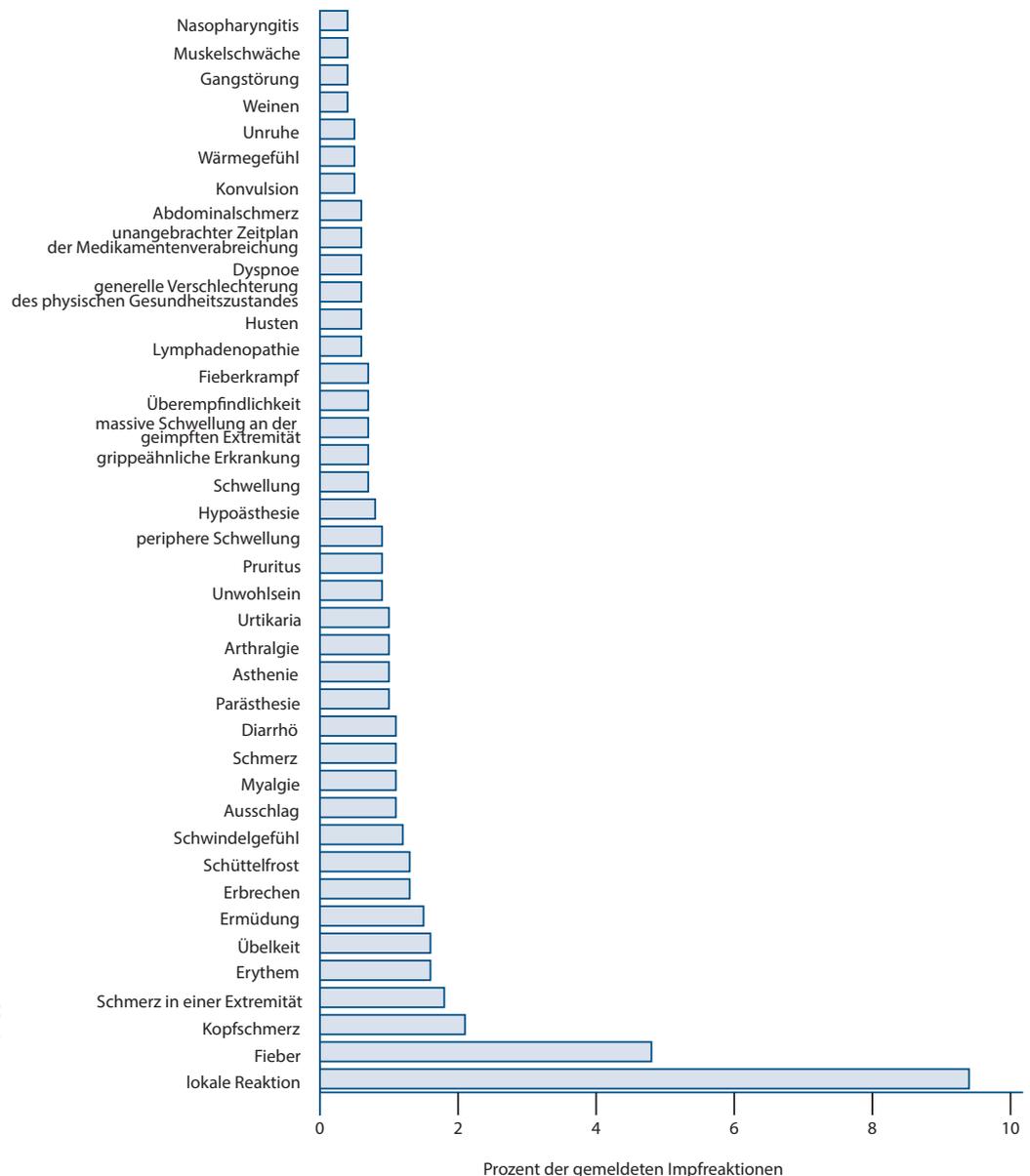


Abbildung 4:
 Anteile einzelner gemeldeter Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen aller im Jahr 2013 gemeldeten Reaktionen (in Prozent)

SICHERHEIT VON MASERNHALTIGEN IMPFSTOFFEN

Aus gegebenem Anlass hat das PEI für das Jahr 2013 eine separate Auswertung der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Masernimpfstoffen durchgeführt. Das PEI hatte bereits zuvor eine Auswertung aller Meldungen über Verdachtsfälle zu monovalenten Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varzellenimpfstoffen aus dem Zeitraum vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2012 veröffentlicht¹³ und geschlussfolgert, dass sich für die in Deutschland zugelassenen masernhaltigen Impfstoffe eine uneingeschränkt positive Nutzen-Risiko-Bewertung ergibt.

Im Jahr 2013 wurden insgesamt 309 Verdachtsmeldungen im Zusammenhang mit masernhaltigen Impfstoffen an das PEI gemeldet. Unter diesen Meldungen befand sich kein Todesfall (Tabelle 2).

	gesamt	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥60 Jahre	Kinder 0–23 Monate	Kinder ≥2 <6 Jahre	Kinder ≥6 <18 Jahre
Fälle (gesamt)**	309	77	2	166	35	28
schwerwiegende Fälle	146 (47,2 %)	22 (28,6 %)	1 (50 %)	96 (57,8 %)	17 (48,6 %)	10 (35,7 %)
weiblich	53,7 %	77,9 %	1 (50 %)	45,8 %	42,9 %	46,4 %
männlich	42,4 %	18,2 %	1 (50 %)	52,4 %	57,1 %	32,1 %
Geschlecht unbekannt	3,9 %	3,9 %	0	1,8 %	0	21,4 %
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
bleibender Schaden	3 (1 %)	1 (1,3 %)	0	1 (0,6 %)	0	1 (3,6 %)
Allgemeinzustand verbessert*	16 (5,2 %)	7 (9,1 %)	0	8 (4,8 %)	1 (2,8 %)	0
wiederhergestellt	155 (50,2 %)	25 (32,5 %)	2 (100 %)	98 (59 %)	22 (62,9 %)	8 (28,6 %)
nicht wiederhergestellt*	60 (19,4 %)	18 (23,4 %)	0	34 (20,5 %)	2 (5,7 %)	6 (21,4 %)
unbekannt	75 (24,2 %)	26 (33,7 %)	0	25 (15,1 %)	10 (28,6 %)	13 (46,4 %)

Tabelle 2:
Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplicationen beziehungsweise Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2013 im Zusammenhang mit der Impfung mit masernhaltigen Impfstoffen in den einzelnen Altersgruppen und berichteter Ausgang der unerwünschten Ereignisse

* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung

** 1 Fall ohne Angabe zum Alter

In drei Verdachtsmeldungen (18 Jahre, 17 Monate und ein Kind ohne weitere Altersangabe) wurde über einen bleibenden Schaden im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung berichtet. Zweimal wurde die Diagnose Autismus gestellt (siehe Kapitel über bleibende Schäden, Seite 15). In der dritten Meldung wurde ein Cogan-Syndrom (Oculovestibuloauditorisches Syndrom) neun Tage nach MMR- und Hepatitis-B-Impfung bei einem jungen Mann diagnostiziert. Wegen fehlender medizinischer Angaben war die Meldung abschließend nicht zu bewerten.

Die 40 häufigsten gemeldeten Reaktionen nach masernhaltigen Impfstoffen sind in der Abbildung 5 dargestellt. Die Spontanmeldungen aus dem Jahr 2013 stehen im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil masernhaltiger Impfstoffe. Neue Risikosignale wurden für diese Impfstoffe im Jahr 2013 nicht detektiert.

BEKANNTES NEBENWIRKUNGSPROFIL VON MASERNIMPFSTOFFEN UND UNBEWIESENE HYPOTHESEN

Wie bei anderen Impfstoffen kann es innerhalb von ein bis drei Tagen nach Impfung, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Schmerzen, Rötung und Schwellung kommen. Diese Reaktionen treten im niedrigen Prozentbereich auf. Gelegentlich treten Lokalreaktionen verbunden mit einer Schwellung der zugehörigen Lymphknoten sowie häufigen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Unwohlsein oder Magen-Darm-Beschwerden auf. Da es sich bei dem Masernimpfstoff um ein abgeschwächtes (attenuiertes) Virus handelt, kann es im Zeitraum von 5 bis 14 Tagen nach der Impfung bei wenigen Prozent der Impfungen zu einer sogenannten „Impfkrankheit“ kommen. Dies äußert sich als

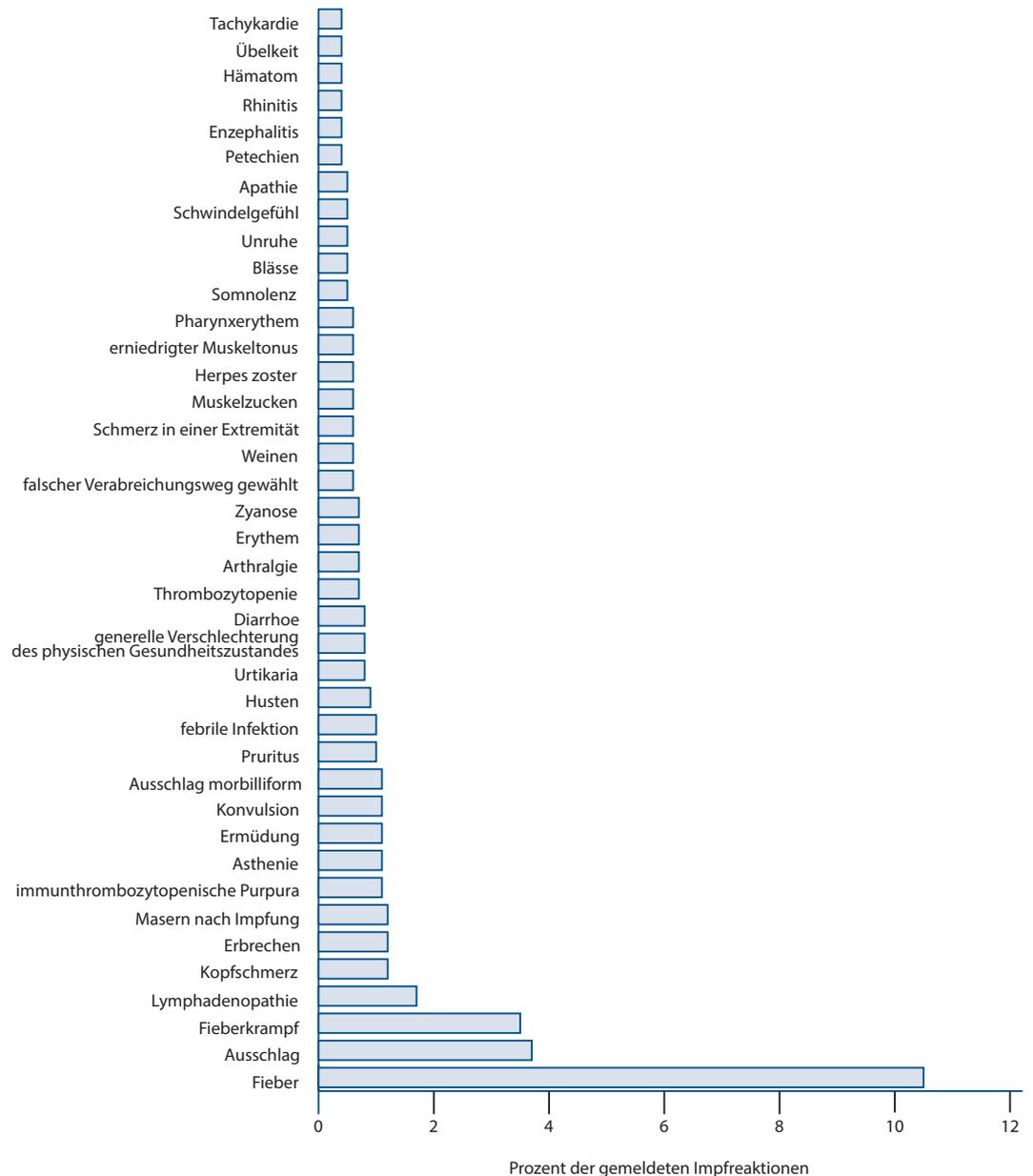


Abbildung 5:
 Anteile einzelner gemeldeter Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen gegen Masern aus dem Jahr 2013 an der Gesamtzahl aller gemeldeten Reaktionen (in Prozent)

Fieber verbunden mit einem leichten masernähnlichen Ausschlag. In der Regel sind diese Reaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion können Säuglinge und Kleinkinder gelegentlich auch Fieberkrämpfe entwickeln, die in der Regel folgenlos sind und nicht zu dauerhaften Schädigungen führen. Die Fieberkrampfrate nach Masernimpfung ist jedoch niedriger als nach der Masernwildvirusinfektion.

Anaphylaktische Reaktionen wurden in Einzelfällen berichtet, sind jedoch eine Rarität. Eine Allergie gegen Hühnereiweiß ist keine Gegenanzeige gegen die Impfung, da heutige auf Hühnerfibroblasten hergestellte Impfstoffe keinerlei Ovalbumin bzw. nur noch eine kaum mehr nachweisbare und damit nicht signifikante Menge Ovalbumin enthalten.

REFERENZEN

1. Causality assessment of an adverse event following immunization – AEFI. User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. Publication date: MARCH 2013 Languages: English; ISBN: 978 92 4 150533 8; WHO reference number: WHO/HIS/EMP/QSS; online: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf

2. B. Keller-Stanislawski: Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2014; 1:31-35

3. Farez MF et al.: Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2011;258(7):1197-1206

4. Scheller NM et al.: HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA. 2015 Jan 6;313(1):54-61

5. DeStefano F et al.: Vaccinations and risk of central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. Arch Neurol. 2003;60(4):504-509

6. Baumhacker U et al.: A controlled trial of tick-borne encephalitis vaccination in patients with multiple sclerosis. Vaccine. 2003;21(1):S56-61

7. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Institute of medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004

8. DeStefano F et al.: Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. Pediatrics. 2001;108(6):E112

9. Duderstadt SK et al.: Vaccination and risk of type 1 diabetes mellitus in active component U.S. Military, 2002-2008. Vaccine. 2012;30(4):813-819

10. Hviid A et al.: Childhood vaccination and type 1 diabetes. N Engl J Med. 2004;350(14):1398-1404

11. Black SB et al.: Lack of association between receipt of conjugate haemophilus influenzae type B vaccine (HbOC) in infancy and risk of type 1 (juvenile onset) diabetes: long term follow-up of HbOC efficacy trial cohort. Pediatr Infect Dis J. 2002;21(6):568-569

12. Kavonen M et al.: Association between type 1 diabetes and haemophilus influenzae type b vaccination:

Epidemiologische Studien haben eine Assoziation zwischen einer vorübergehenden, leichten bis milden Thrombozytopenie und der Masernimpfung festgestellt. Die Häufigkeit variiert je nach Studie zwischen einem Fall auf 25.000 bis 50.000 Impfungen, wobei offenbar auch das Masernwildvirus eine Thrombozytopenie auslösen kann.

Bei Personen mit zellulären Immundefekten wurden Fälle von schweren Komplikationen nach Impfung mit masernhaltigen Impfstoffen berichtet. Bitnun et al.¹⁴ beschrieben einen Fall einer Einschlusskörperchen-Enzephalitis bei einem 21 Monate alten Jungen, der 8,5 Monate vor Ausbruch der Erkrankung gegen Masern geimpft worden war.

Enzephalitis ist eine bekannte Komplikation nach Masernwildvirusinfektion (ein Fall bei 1.000 bis 2.000 Infektionen). Es ist fraglich, ob die Masernimpfung eine Enzephalitis/Enzephalopathie auslösen kann. Studien aus Finnland und den USA haben kein erhöhtes Risiko für eine Enzephalitis nach Masern- oder MMR-Impfung ergeben.^{15, 16} Wenn überhaupt, wäre das Risiko einer Enzephalitis nach Masernimpfung mindestens 1.000-fach geringer als nach einer Wildvirusinfektion.¹⁷

In einer von der Cochrane Collaboration 2012 veröffentlichten Metaanalyse zur Sicherheit von kombinierten MMR-Impfstoffen bei Kindern wurde in den analysierten Studien keine Assoziation zwischen MMR-Impfung und Erkrankungen wie Autismus, Asthma, Leukämie, Diabetes mellitus Typ I, Gangstörungen als Zeichen einer zerebellären Ataxie, Heuschnupfen, Morbus Crohn, demyelinisierenden Erkrankungen wie das Guillain-Barré-Syndrom sowie bakteriellen und viralen Infektionen gefunden.¹⁸

ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2013 wurden 3.299 Verdachtsfälle einer Impfkomplication und damit deutlich mehr als im Vorjahr (n = 2.580) gemeldet, was insbesondere auf einen Anstieg nicht schwerwiegender Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zurückzuführen ist. Das PEI hat ab Inkrafttreten der 16. AMG-Novelle vom Zulassungsinhaber gefordert, zusätzlich zu schwerwiegenden Meldungen, die spätestens innerhalb von 15 Tagen gemeldet werden müssen, nun auch alle nicht schwerwiegenden Meldungen aus Deutschland als Einzelfallberichte innerhalb von 90 Tagen anzuzeigen, was den Anstieg erklären könnte. Die absolute Anzahl der schwerwiegenden Verdachtsfälle hat sich 2013 im Vergleich zum Vorjahr dagegen nicht verändert (1.170 Einzelfälle im Jahr 2012 und 1.160 im Jahr 2013).

10,5 Prozent aller Meldungen erhielt das PEI direkt von Gesundheitsämtern. Die Ursache für die geringe Zahl der Meldungen nach dem IfSG ist nicht bekannt.

Eine separate Auswertung der Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Masernimpfstoffen für das Jahr 2013 hat keine Hinweise auf neue Risikosignale ergeben.

Spontanberichte sind unerlässlich, um frühzeitig neue Risikosignale erkennen zu können.

birth cohort study. BMJ. 1999; 318(7192):1169-7211

13. Mentzer D: Sicherheit und Verträglichkeit von monovalenten Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffen. Bundesgesundheitsbl. 2013;56:1253-1259

14. Bitnun et al.: Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine

strain of measles virus. Clin Infect Dis. 1999;29(4):855-861

15. Mäkelä A et al.: Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics. 2002;110:957-963

16. Ray P et al.: Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective

case-control study. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:768-773

17. Strebel PM et al.: Measles vaccine. In: Vaccines, Ed. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. 5th Edition. Elsevier Saunders, 2008

18. Demicheli V et al.: Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev 2. 2012

// Projekt PSUR Repository – zentrale Erfassung aller periodischen Unbedenklichkeitsberichte zu Wirkstoffen //

U. DRECHSEL-BÄUERLE
(PEI)

Pharmazeutische Unternehmer sind verpflichtet, nach der Zulassung von Arzneimitteln in festgelegten Zeitabständen aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs, Periodic Safety Update Reports) zu erstellen und bei den Zulassungsbehörden in Europa zur Bewertung einzureichen.¹ Die Europäische Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) hat gemäß der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung ein zentrales elektronisches Archivierungssystem (PSUR Repository)² für PSURs und deren Bewertungen eingerichtet. Das System wird derzeit im Rahmen anstehender PSUR-Verfahren durch die Anwender getestet.

HINTERGRUND

Mit der Zulassung von Arzneimitteln hört die Nutzen-Risiko-Bewertung der Arzneimittel nicht auf. Eine wichtige Säule der Sicherheitsbewertung von Arzneimitteln sind regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte, sogenannte PSURs. Zulassungsinhaber sind verpflichtet, weltweit gesammelte Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen sowie neue Studiendaten und Publikationen auszuwerten und zu prüfen, ob diese einen Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels haben könnten. Voraussetzung für eine europaweit harmonisierte Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von wirkstoffgleichen Arzneimitteln nach der Marktzulassung ist ein zentrales Datenbanksystem zur Archivierung der PSURs und der zugehörigen Dokumente (Bewertungsberichte, Beschlüsse der Expertengremien etc.).

Im Rahmen der neuen europäischen Pharmakovigilanzgesetzgebung (Artikel 25a der Verordnung [EG] Nr. 726/2004) wurde die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zur Einführung dieses zentralen elektronischen Datenbanksystems für PSURs (PSUR Repository) verpflichtet.

Für die Umsetzung des EU-Projekts wurde eine Beratergruppe (PSUR Repository Advisory Group = PRAG) gebildet, die sich aus Vertretern der EMA, nationalen Zulassungsbehörden und einigen Zulassungsinhabern zusammensetzt. Im März 2014 hat die Gruppe begonnen, die Voraussetzungen und erforderlichen Funktionalitäten für das PSUR Repository zu erarbeiten. Ziel war es, für alle Beteiligten eine einfach funktionierende Oberfläche und reibungslose Nutzung der Datenbank im täglichen Geschäftsbetrieb zu gewährleisten.

Neben der Schaffung der technischen Voraussetzungen im Einklang mit den Strukturen der einzelnen nationalen Zulassungsbehörden bestand die wesentliche Herausforderung darin, die mit dem Inkrafttreten der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung im Jahr 2012 gesetzlich neu festgelegten PSUR-Bewertungsverfahren³ und deren komplexe, prozedurale Abläufe im PSUR Repository abzubilden.

GEMEINSAME BEWERTUNG VON WIRKSTOFFBEZOGENEN INFORMATIONEN

Die neue Pharmakovigilanzgesetzgebung sieht vor, dass alle PSURs von Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff oder die gleiche Kombination von Wirkstoffen enthalten und in mehr als einem Mitgliedstaat der EU zugelassen sind, gemeinsam in einem einzigen Bewertungsbericht (PSUSA, PSUR Single Assessment) bewertet werden sollen. Hierfür wurden die Berichtszeiträume und Einreichungstermine für alle Arzneimittel in der jeweiligen Wirkstoffgruppe harmonisiert. Zu welchen Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen mit welchen Zeitvorgaben PSUSA-Verfahren durchgeführt werden, ist in der EURD-Liste

(List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports) dargestellt.⁴

In einem PSUSA-Verfahren sind wirkstoffbezogene Sicherheitsberichte von zentral zugelassenen Arzneimitteln, von Arzneimitteln, die im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder dezentral zugelassen wurden, sowie von national zugelassenen Arzneimitteln Gegenstand der Nutzen-Risiko-Bewertung.

Bisher war nur die Koordination der PSURs von zentral zugelassenen Arzneimitteln bei der EMA angesiedelt. Die Bewertungsberichte übernahmen dabei die Mitgliedstaaten, die bei der Zulassung die Berichterstattung (Rapportage) übernommen hatten. Jetzt werden die Rapporture für die Bewertung von PSURs zu den verschiedenen Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen nach definierten Kriterien festgelegt. Das PSUSA-Verfahren wurde seit 2012 schrittweise eingeführt. Die EMA koordiniert das PSUSA und stellt sicher, dass bis zur Freischaltung des PSUR Repository alle beteiligten Zulassungsinhaber die PSURs bei den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten einreichen.

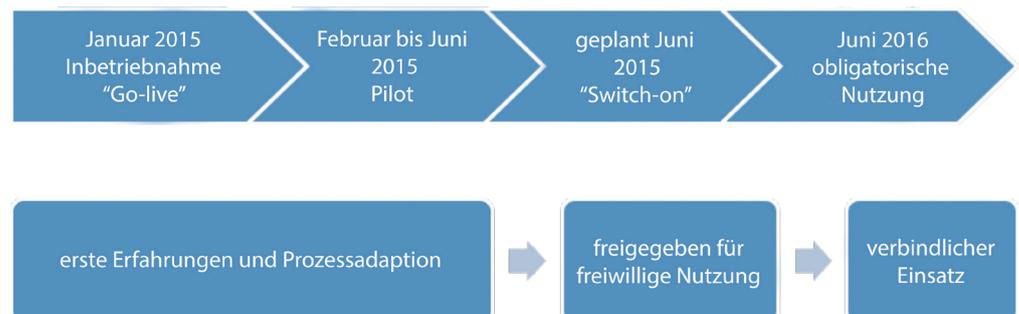
Das PSUR Repository wird für Zulassungsinhaber eine sichere elektronische Einreichung von PSURs ermöglichen. Es wird außerdem als gemeinsame elektronische Archivierung für PSURs, PSUR-Bewertungsberichte, Kommentare und abschließende Ergebnisse dienen, auf die neben der EMA auch die nationalen Zulassungsbehörden der EU-Mitgliedstaaten und die Europäische Kommission Zugriff haben.

Nach Fertigstellung des PSUR Repository können Zulassungsinhaber die PSURs und/oder zusätzliche Informationen so hochladen, dass sie im PSUR Repository einem vordefinierten Ablageordner zugeordnet werden, der für ein spezifisches PSUSA reserviert ist. Von dort werden die PSURs von Mitarbeitern der nationalen Behörden heruntergeladen und wissenschaftlich bewertet. Benannte Berichtersteller erstellen die Bewertungsberichte und laden diese wiederum in den spezifischen PSUSA-Ablageordner. Kommentare von Mitgliedstaaten sowie Empfehlungen des PRAC (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) und Stellungnahmen von CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMA) und CMDh (Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, MRP, und Dezentrale Verfahren, DCP) werden ebenfalls dort archiviert. Nach jeder Bewegung erhalten die Beteiligten eine Benachrichtigung per E-Mail (sogenannte Notification).

Alle PSURs sollen nach der vollständigen Fertigstellung des Repository nur noch an die EMA geschickt werden. Dies wird spätestens ab Juni 2016 verpflichtend sein. Alle Zulassungsbehörden können dann auf diese Einreichungen zugreifen, sie in ihre eigenen Systeme laden und weiter bearbeiten. Der Zugang wird über eine einfach bedienbare Benutzeroberfläche ermöglicht.

Es ist geplant, dass die Behörden die PSUR-Dokumente automatisiert herunterladen können, um den administrativen Aufwand zu minimieren. Diese Anwendung wird derzeit noch spezifiziert.

Abbildung:
PSUR Repository: Zeitschiene für die Implementierung eines europaweit verfügbaren Datenbanksystems für die harmonisierte periodische Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln nach der Zulassung



Im Herbst 2014 wurde eine Benutzerakzeptanzprüfung durchgeführt, bei der bisher unbeteiligte Behördenvertreter sowie Vertreter der Pharmaindustrie aufgerufen waren, eine erste Version des Repository hinsichtlich Funktionalität und Praktikabilität zu testen und ein detailliertes Feedback an die EMA zu geben. Die daraus resultierenden Anregungen wurden aufgegriffen und Umsetzungsmöglichkeiten geprüft.

PROBELAUF GESTARTET

Das PSUR Repository wurde im Januar 2015 in Betrieb genommen. In einer Pilotphase, die voraussichtlich bis Juni 2015 dauern wird, werden bei 19 ausgewählten Verfahren, bei denen Zulassungsinhaber und PRAC-Rapporteure zur Mitarbeit eingeladen wurden, erste Erfahrungen mit dem System gesammelt und Arbeitsvorgänge angepasst. Vorbereitend wurden Einführungen für die teilnehmenden Behörden und pharmazeutischen Unternehmer angeboten. Weitere Schulungen sollen zukünftig für alle Repository-Nutzer angeboten und die Informations- und Schulungsunterlagen auf den EMA-Internetseiten⁵ zur Verfügung gestellt werden.

FAZIT

Im Rahmen der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung wird ein zentrales europäisches Datenbanksystem für die periodischen Unbedenklichkeitsberichte (PSURs) und deren Bewertungsdokumente eingerichtet. Dies macht es möglich, mit geringem administrativem Aufwand alle PSURs, Bewertungsberichte und Kommentare zu Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff oder die gleiche Kombination von Wirkstoffen besitzen, zentral elektronisch zu archivieren und verfügbar zu machen. Die Vorteile sind, dass die Einreichung von PSURs für die Zulassungsinhaber vereinfacht und sicherer wird und dass die EU-Zulassungsbehörden einen schnellen und direkten Zugriff auf die relevanten Sicherheitsdaten und damit verbundene Bewertungsdokumente haben. Noch befindet sich das PSUR Repository in der Pilotphase. Eine PSUR-Einreichung über das PSUR Repository nach der offiziellen Freischaltung, die im Juni 2015 stattfinden soll, wird empfohlen. Voraussichtlich ab Juni 2016 wird die PSUR-Einreichung und Archivierung der Bewertungsdokumente über das Repository verpflichtend für alle Beteiligten sein. Damit wird die europaweit harmonisierte Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von wirkstoffgleichen Arzneimitteln nach der Marktzulassung erleichtert.

REFERENZEN

1. AMG, § 63d – Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte
2. http://esubmission.ema.europa.eu/psur/psur_repository.html
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000041.jsp&mid=WC0b01ac0580023e7d
4. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/09/news_detail_001616.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
5. http://esubmission.ema.europa.eu/psur/psur_repository.html

// Sensibilisierung von Glioblastomzellen gegenüber Temozolomid //

B. HAAS

D. VON MALLEK

N. ECKSTEIN

(BfArM)

Das Glioblastom (Glioblastoma multiforme, GBM, WHO Grad IV) ist eine der häufigsten primären bösartigen Neubildungen des zentralen Nervensystems. In der Gruppe der malignen Gliome neuroepithelialen Ursprungs hat es die schlechteste Prognose. 2014 verstarben allein in den USA etwa 14.320 Personen an GBM.¹ Das mediane Überleben neu diagnostizierter Patienten mit GBM betrug vor der Einführung von Temozolomid im Jahre 2005 bei optimaler Therapie zwischen neun und zwölf Monaten.² Zur Standardtherapie nach weitgehend radikaler operativer Resektion gehört heute die postoperative Radiochemotherapie mit Temozolomid. Eine Ursache der schlechten Therapieergebnisse ist die intrinsische Resistenz, die GBM gegenüber Radiotherapie und Temozolomid aufweist. Da der Tumor klinisch nicht als verkapselte Geschwulst imponiert, sondern durch diffus infiltratives Wachstum charakterisiert ist, ist eine vollständige Resektion nur in Ausnahmefällen möglich. Wenn es möglich wäre, die Chemoresistenz des GBM zu revertieren, könnte die Chemotherapie des GBM möglicherweise optimiert werden. Hierzu müssen die intrazellulären Signalwege der Chemoresistenz des GBM aufgeklärt werden. Am BfArM werden Projekte mit dem Hintergrund durchgeführt, Signalwege in GBM-Zelllinien aufzuklären, die Chemoresistenz gegenüber dem Arzneistoff Temozolomid verursachen.

GLIOBLASTOMA MULTIFORME – DEFINITION UND THERAPIE

Gliome sind die häufigsten Primärtumore im zentralen Nervensystem des Menschen.³ Etwa 95 Prozent der Fälle sind primäre Glioblastome (GBM), die de novo ohne vorhergehende Tumorerkrankung entstehen. Sekundär entstehen GBM beispielsweise aus einem vorangegangenen wenig malignen Astrozytomrezidiv im Rahmen schrittweiser Tumorprogression.⁴ Sie sind mit etwa fünf Prozent der Fälle deutlich seltener als primäre GBM.³ Bei den Gliomen handelt es sich um eine heterogene Gruppe bösartiger Neubildungen. Nach WHO-Definition umfasst das histologische Grading bei Gliomen vier Schweregrade:⁵ Grad I und II umfassen langsam wachsende, wenig aggressive Astrozytome. Grad-III-Gliome sind schnell wachsende Tumore, während hochmaligne Grad-IV-Gliome darüber hinaus ausgedehnte nekrotische Anteile aufweisen und/oder angiogenetisch aktiv sind. Die hochmaligne Form, das GBM (Grad IV), ist eine der aggressivsten und tödlichsten Tumorerkrankungen überhaupt. Diese außergewöhnlich hohe Malignität zeigt sich in einer mittleren Überlebenszeit von nur 14,6 Monaten unter Therapie und einer Fünfjahres-Überlebensrate von unter drei Prozent trotz Therapie.² Im Verlauf der Erkrankung kommt es durch Bildung von Gehirnödemen und stetiger Größenzunahme des Tumors, auch bei geeigneter supportiver Therapie, letztlich zu progredienter neurologischer Symptomatik und schließlich zum Tod. Drei Hauptprobleme erschweren die Therapie des GBM:

- (1) GBM-Zellen bilden keinen makroskopisch und bildgebend klar abgrenzbaren Tumor, sondern verteilen sich diffus in Form von undefinierten Zellaggregaten ohne klare Grenzen zum sie umgebenden Hirnparenchym. Dies führt dazu, dass eine R0-Resektion in der Regel nicht möglich ist.
- (2) GBM-Zellen liegen jenseits der Blut-Hirn-Schranke, die das zentrale Nervensystem unter anderem durch die Expression von Carrierproteinen vor einer Intoxikation mit Xenobiotika schützt. Der prominenteste Vertreter dieser Carrierproteine ist das plasmalemmale Glykoprotein (P-gp oder auch Multidrug

Resistance Protein 1, MDR1). Dieser Arzneistoffcarrier transportiert mit hoher Effizienz eine Vielzahl strukturell unterschiedlicher Moleküle und ist für eine große Zahl an erworbenen Chemoresistenzen verantwortlich. Zytostatika mit Affinität zu P-gp scheiden somit für eine Therapie des GBM aus; beispielsweise Anthrazycline, Taxole, Vinca-Alkaloide.⁶

(3) GBM-Zellen zeigen durchweg eine intrinsische Resistenz gegenüber Radio- und Chemotherapie. Diese intrinsische Resistenz beruht vorwiegend auf der am häufigsten in GBM gefundenen genetischen Instabilität mit Mutationen in Genen wie zum Beispiel p53, Retinoblastom (RB) und Phosphatase and Tensin homolog (PTEN).⁷

Während der letzten drei Jahrzehnte konnte kein substanzieller Fortschritt in der Therapie des Glioblastoms verzeichnet werden, trotz teils sehr aufwendiger experimenteller Therapieansätze wie der Neutroneneinfangtherapie.⁸ Indikationen zur Radiochemotherapie bei Glioblastomen bestehen am häufigsten postoperativ oder auch bei neurochirurgischer Inoperabilität. Bei einem Rezidiv kann die hochkonformale Re-Bestrahlung erwogen werden. Das Zielvolumen der konformalen Bestrahlung umfasst den in der präoperativen Bildgebung sichtbaren Tumor mit einem Sicherheitssaum von 1–2 cm.

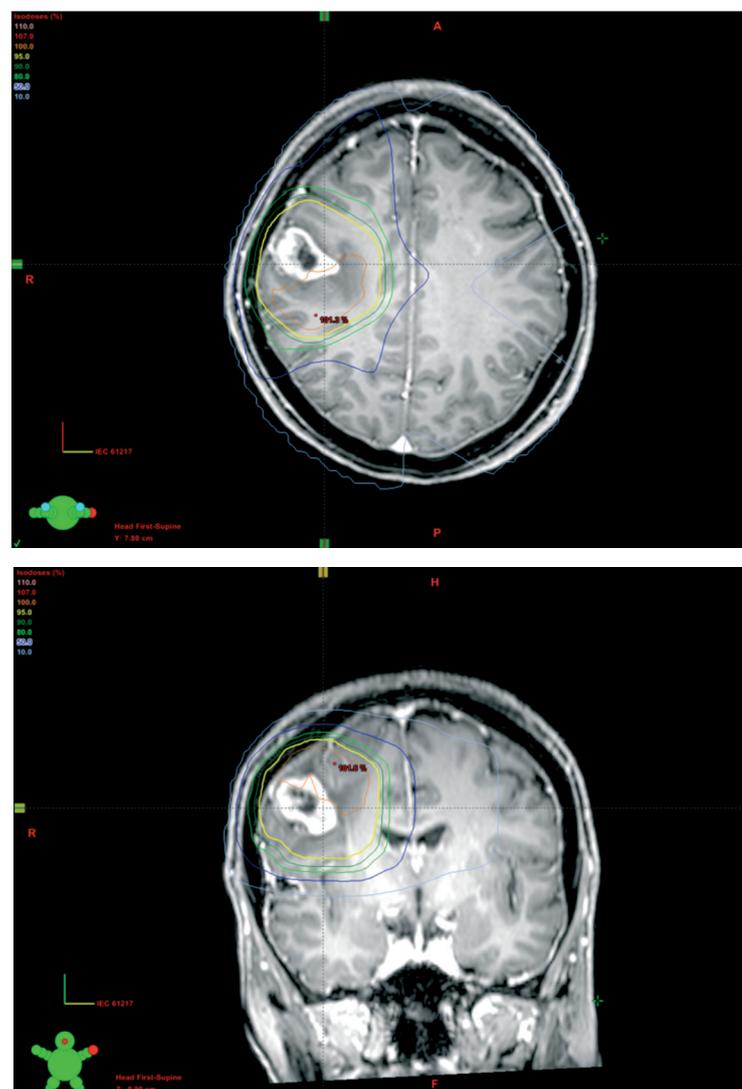


Abbildung 1:
3-D-Bestrahlungsplan mit
Isodosenverteilung bei
rechtsseitigem GBM

Das individuell definierte zu bestrahlende Zielvolumen schließt den sichtbaren Tumor, das perifokale Ödem und einen Sicherheitssaum mit ein.

Quelle: Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. M. Kocher, Universitätsklinikum Köln

Es wird eine Gesamtdosis von 60 Gy mit täglicher Fraktionierung von 2 Gy appliziert. Dosisescalationen darüber hinaus ergeben keine Verbesserung der Prognose.⁴

Die Chemotherapie spielte lange Zeit eine untergeordnete Rolle in klinischen Behandlungsschemata. Bis heute gibt es mit zusätzlichem Einsatz von Temozolomid nur ein einziges Therapieregime, das einen Vorteil in der Gesamtüberlebensrate (OS) zeigt.²

GBM-ZELLINIEN ZUR CHARAKTERISIERUNG RELEVANTER SIGNALWEGE

Zur ursächlichen Untersuchung von Resistenzmechanismen eignen sich GBM-Zelllinien, die sich durch eine genetische Gemeinsamkeit auszeichnen, nämlich eine Loss-of-Function-Mutation im PTEN-Gen. Der Tumorsuppressor PTEN ist ein wichtiger funktioneller Antagonist des PI3K/AKT-Survival-Signalweges. Dieser Signalweg ist ein komplexes mehrarmiges Netzwerk, welches das Überleben der Zelle, ihre Proliferation, den Glukosemetabolismus sowie die Angiogenese steuert.⁹ Die Vermeidung der Apoptose durch eine Aktivierung des PI3K/AKT-Signalweges wurde bereits in vielen intrinsisch arzneimittelresistenten Tumoren beobachtet.¹⁰ In humanen GBM-Zellen ist in wenigstens 60 Prozent das PTEN-Gen als funktioneller Antagonist einer PI3K-Phosphorylierung mutiert, was zur Aktivierung des Signalweges führt.¹¹ Zudem konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung des PI3K-Signalweges mit einer ungünstigen klinischen Prognose einhergeht.¹² Ergebnisse einer Reihe von Publikationen aus den letzten zehn Jahren lassen vermuten, dass die Hemmung des PI3K/AKT-Signalweges die erworbene Multimedikamentenresistenz in vielen humanen Tumoren überwinden kann (zusammengefasst in Jia et al.)¹³.

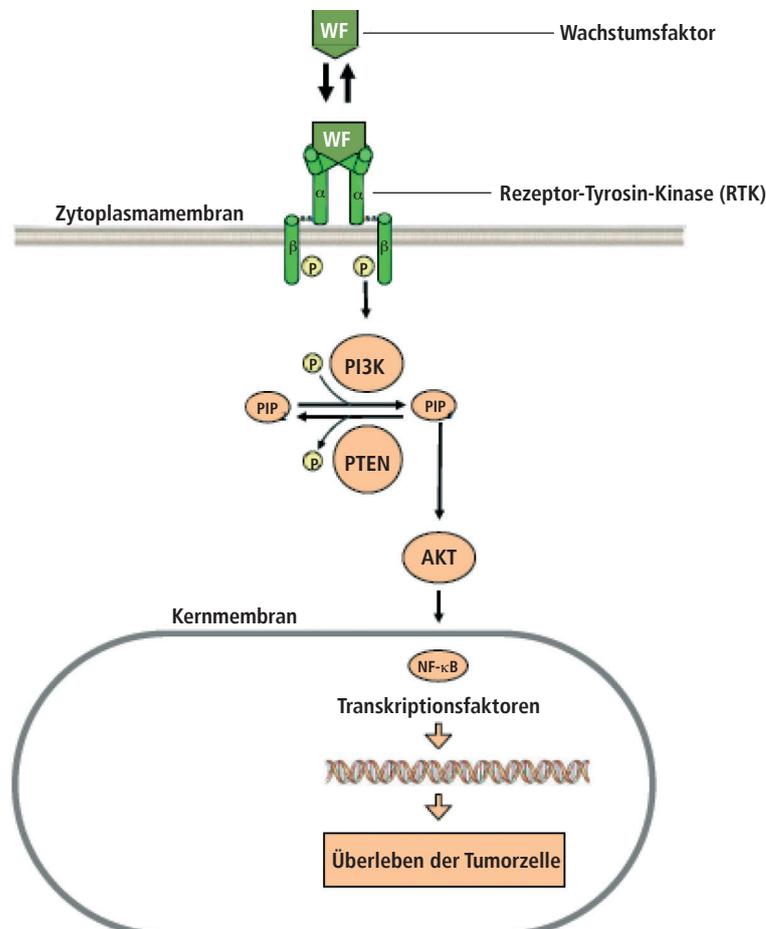


Abbildung 2:
Schematische Darstellung
des PI3K/AKT-Signalwegs in
Glioblastomzellen

Quelle: N. Eckstein (BfArM)

2008 untersuchte ein internationales, multizentrisches Forscherkonsortium das komplette Genom von 206 Glioblastom-Biopsaten hinsichtlich Amplifikationen, Genexpression und DNA-Methylierung, um die zentralen Signalwege in GBM-Zellen zu identifizieren. Die Forscher fanden drei entscheidende Signalwege, die zur Onkogenese von Glioblastomen beitragen: (1) die Aktivierung von Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK), (2) die Inaktivierung des Tumorsuppressors p53 und (3) die Inaktivierung des Tumorsuppressors Retinoblastom (RB).¹⁴ Jede Probe, die untersucht wurde, hatte zumindest eine Mutation in einem der drei Signalwege; 74 Prozent wiesen sogar in allen drei Signalwegen Alterationen auf. Hieraus kann geschlossen werden, dass die genannten Signalwege entscheidend an der Tumorgenese des Glioblastoms beteiligt sind. Die Befunde erklären zudem, warum GBM-Zellen intrinsisch chemoresistent sind: Sowohl eine Aktivierung von RTK als auch eine Inaktivierung von p53 und/oder RB führen zu einer Hemmung der Apoptose. Theoretisch könnte man annehmen, dass eine Hemmung von RTK (wie beispielsweise beim HER-2-positiven Mammakarzinom) die Chemoresistenz im Glioblastom überwinden sollte. Allerdings sind GBM-Zellen typischerweise dadurch charakterisiert, dass multiple RTK an ihrer Oberfläche aktiviert/überexprimiert sind. Der Flaschenhals, durch den alle diese Signale müssen, ist jedoch der PI3K/AKT-Signalweg. Dementsprechend ist der PI3K/AKT-Signalweg ein vielversprechendes Ziel für innovative medikamentöse Therapien mit dem Potenzial, synergistisch mit einer begleitenden Chemotherapie zu wirken.¹⁵ Eine schematische Übersicht gibt die Abbildung 2.

Im Laufe der letzten Jahre wurden viele Transkriptionsfaktoren, Onkogene und Tumorsuppressorgene in Glioblastomzelllinien untersucht. Dabei ist vor allem Zeit die DNA-Hypermethylierung in den Mittelpunkt der Untersuchungen gerückt. Beispielsweise wurde als ein entscheidender Schritt bei der Entwicklung eines Glioblastoms der Verlust des Transkriptionsfaktors GATA4 durch die Hypermethylierung seines Promotors identifiziert.¹⁶ Diese Prozesse sind allerdings upstream und interagieren nicht direkt mit einer pharmakologischen Hemmung des PI3K/AKT-Signalweges downstream.

VORLÄUFIGE ERGEBNISSE AUS LAUFENDEN PROJEKTEN AM BFARM

In laufenden Projekten am BfArM wurden Daten mit dem Fokus auf der Resistenz der zwei GBM-Zelllinien U87 und U251 gegenüber Cisplatin erhoben.

Beide Zelllinien sind durch eine PTEN-Loss-of-Function-Mutation gekennzeichnet. Dies legt den Schluss nahe, dass der funktionelle Gegenspieler, der PI3K/AKT-Signalweg, intrinsisch aktiviert vorliegt und für die Resistenz verantwortlich ist. Dies sollte überprüft werden.

Die bisherigen Ergebnisse wurden im Rahmen einer Reihenuntersuchung mit dem Hauptaugenmerk auf der Cisplatinresistenz erhoben. Cisplatin gehört wie Temozolomid zur Gruppe der Alkylanzien, hat aber in der klinischen Behandlung von Glioblastomen keine Bedeutung, sodass diese Daten zwar eine geeignete Grundlage für laufende Projekte bilden, für sich allein jedoch von begrenztem Wert sind. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Mechanismen einer Resistenz von Cisplatin und Temozolomid auf molekularer Ebene ähnlich sind.

Im Rahmen der Cisplatinexperimente wurde eine grundlegende Charakterisierung der Zellen hinsichtlich des Proteoms, Phosphoproteoms und Sekretoms vorgenommen. Zudem wurden zellfunktionelle Experimente durchgeführt. In MTT-Assays wurde der EC50-Wert von Cisplatin (LD50 in vitro) bestimmt. Dann wurden mit pharmakologischen Experimentalsubstanzen spezielle Proteine von onkogenetisch wichtigen Signalwegen der Zelle ausgeschaltet und ihr Einfluss auf den EC50 der Cisplatin-Dosis-Wirkungskurve bestimmt. Die Ergebnisse des MTT-Assays sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

REFERENZEN

1. Siegel R et al.: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29
2. Stupp R et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-996
3. Furnari FB et al.: Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev.* 2007;21(21):2683-2710
4. Engenhardt-Cabillic R et al.: Zentrales Nervensystem und Sinnesorgane. In: Wannenmacher M et al. (Hrsg): *Strahlentherapie*. 2. Aufl. 373-430. Springer Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2013
5. Zhu Y et al.: The molecular and genetic basis of neurological tumours. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(8):616-626
6. Gottesman MM et al.: Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(1):48-58
7. Ishii N et al.: Frequent co-alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human glioma cell lines. *Brain Pathol.* 1999;9(3):469-479
8. van Rij CM et al.: Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme. *Pharm World Sci.* 2005;27(2):92-95
9. Tokunaga E et al.: Deregulation of the Akt pathway in human cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008;8(1):27-36
10. Vivanco I et al.: The phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(7):489-501
11. Dhandapani KM et al.: Curcumin suppresses growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NFkappaB transcription factors. *J Neurochem.* 2007;102(2):522-538
12. Chakravarti A et al.: The prognostic significance of phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation in human gliomas. *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1926-1933
13. Jia J et al.: Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(2):111-128
14. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive genomic

		Cisplatin IC50 [µM]	
Inhibitor	Funktion	U87	U251
unbehandelt	Kontrolle	9,5	9,8
Erlotinib	EGFR-Inhibitor	10,2	12,1
AG1024	IGF 1R-Inhibitor	9,3	7,6
AG1296	PDGF Rβ-Inhibitor	7,4	9,4
LY294002	PI3K-Inhibitor	4,0*	3,2*
Wortmannin	PI3K-Inhibitor	3,7*	3,0*

Tabelle:

Einfluss von Proteinen, die auf onkogenetisch wichtige Signalwege wirken, auf die mittlere inhibitorische Konzentration (IC50) von Cisplatin bei den Zelllinien U87 und U251. Die Konzentrationen der Inhibitoren waren: 3 µM Erlotinib, 1 µM AG1024, 10 ng/ml AG1296, 5 µM LY294002 und 30 nM Wortmannin. Die mittlere inhibitorische Konzentration (IC50) von Cisplatin wurde vorher in MTT-Assays bestimmt (n=3, Student's t test, *p<0,05).

Intrinsisch medikamentenresistente GBM-Zellen zeichnen sich durch die Phosphorylierung und Aktivierung von multiplen RTK aus. Diese aktivierten RTK vermitteln die Resistenz durch eine nachgeschaltete Aktivierung des PI3K/AKT-Signalweges. Die systematische Hemmung der Signalwege zeigt, dass die AKT-Kinase der entscheidende Faktor der Resistenzlösung ist. Die Hemmung der AKT-Kinase sensibilisiert die Tumorzellen gegenüber Cisplatin, während die Hemmung der RTK keinen Einfluss auf den Resistenzgrad hat.

Die laufenden Projekte haben den Schwerpunkt, das Proteom, Phosphoproteom und Transkriptom der beiden PTEN-mutierten GBM Zelllinien im unbehandelten und im Temozolomid-behandelten Zustand vergleichend zu untersuchen. Diese Omics-basierten Vergleiche bilden eine breite Basis zur Identifikation von dysregulierten Signalwegen, die in weiteren Experimenten aufgeklärt werden sollen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die postoperative Standardtherapie des GBM ist eine Kombination aus Radiochemotherapie mit oraler Einnahme des Alkylanz Temozolomid gefolgt von sechs Zyklen adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid. Sie bewirkt eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um etwa drei Monate. Die Resistenzentwicklung von Tumorzellen gegen die eingesetzten Wirkstoffe stellt ein wesentliches Problem dar. Ziel der Projekte ist es, Wege zu einer Chemosensibilisierung des GBM in vitro und ex vivo aufzuzeigen.

characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008;455(7216):1061-1068

15. Hennessy BT et al.: Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(12):988-1004

16. Agnihotri S et al.: (2011) A GATA4-regulated tumor suppressor network represses formation of malignant human astrocytomas. *J Exp Med.* 2011;208(4): 689-702

NEUES IN KÜRZE

ESTRADIOLHALTIGE ARZNEIMITTEL: ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN UMGESETZT

In Folge eines Beschlusses des Europäischen Gerichtshofs hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Zulassungen estradiolhaltiger topischer Arzneimittel zum 15.01.2015 entsprechend einem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission geändert.

Gegenstand des Durchführungsbeschlusses waren Bedenken hinsichtlich möglicher auf die systemische Verfügbarkeit zurückzuführende Nebenwirkungen bei topischer Anwendung estradiolhaltiger Arzneimittel (intravaginale und kutane Anwendung an der Vulva). Die Anwendungsdauer für die estradiolhaltigen Cremes Linoladiol N und Linoladiol HN wurde auf vier Wochen und die Indikation auf vaginale Atrophie infolge eines Estrogenmangels in der Postmenopause eingeschränkt. Die einzig zulässige Packungsgröße beträgt künftig 25 g.

Der Durchführungsbeschluss erfolgte auf der Grundlage der wissenschaftlichen Bewertung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vom 25. April 2014.

Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel mit 0,01 Gew.-% Estradiol zur topischen Anwendung sowie der Arzneimittel mit 0,005 Gew.-% Estradiol und 0,4 Gew.-% Prednisolon zur topischen Anwendung vorbehaltlich dieser von ihm vorgeschlagenen Maßnahmen weiterhin positiv ist.

Damit wurde das europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu Humanarzneimittel mit hohen Estradiolkonzentrationen zur topischen Anwendung abgeschlossen.

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/estradiol-stp.html

NEUE WARNHINWEISE FÜR LITHIUMSALZE

Lithiumsalze werden sowohl zur Prophylaxe und Therapie affektiver Störungen als auch zur Therapie manischer Phasen und bipolarer Depressionen eingesetzt. Dabei bedingen eine hohe Prävalenz dieser Erkrankungen und häufige Langzeittherapien hohe Verordnungszahlen lithiumhaltiger Arzneimittel. Die bisher bekannten Nebenwirkungen sind meist nicht gefährlich und subjektiv wenig beeinträchtigend. Die Therapie konnte bislang bei Einhaltung von Vorsichtsmaßnahmen und unter Beachtung möglicher Nebenwirkungen als sicher angesehen werden. Hinweise für ein vermehrtes Auftreten von Nierentumoren als Spätkomplikation einer Langzeittherapie (> 10 Jahre) mit Lithiumpräparaten haben dazu geführt, dass der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich

der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ein europäisches Signalbewertungsverfahren zu der Fragestellung des Risikos der Bildung von Nierentumoren bei Lithiumtherapie durchführte.¹

Die Daten zu Nutzen und Risiken des betroffenen Arzneimittels wurden durch den PRAC im Zeitraum von September 2014 bis Januar 2015 bewertet.² Im Rahmen des Bewertungsverfahrens wurde der aktuelle Kenntnisstand hinsichtlich des Einflusses einer Lithiumlangzeittherapie auf die Entstehung von Onkozytomen und Nierentumoren analysiert. Dazu wurden die Ergebnisse präklinischer Daten, Einzelfall- und Literaturberichte von zwei pharmazeutischen Unternehmen aufbereitet und vom PRAC bewertet. Das Signalbe-

wertungsverfahren ergab, dass ein kausaler Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung nicht ausgeschlossen werden kann. Auf dieser Grundlage hat der PRAC zur Risikoreduzierung die europaweit einheitliche Aufnahme zusätzlicher Warnhinweise in die Fach- und Gebrauchsinformationen als erforderlich angesehen. Die harmonisierten Warnhinweise für Lithium umfassen nun zusätzlich die Information, dass das Auftreten von Mikrozysten, Onkozytomen und Nierenzellkarzinomen des Sammelrohrs nach einer Langzeitbehandlung von mehr als zehn Jahren bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz berichtet wurde. Analog wurde in der Gebrauchsinformation eine Warnung für Patienten aufgenommen, die auf das Risiko der Entstehung von gutartigen oder

bösartigen Nierentumoren bei einer Langzeitbehandlung von mehr als zehn Jahren hinweist.

Ergänzend zu der Textanpassung in der Fach- und Gebrauchsinformation durch den PRAC empfiehlt das BfArM, dass nach mehr als zehnjähriger Lithiumtherapie regelmäßige Ultraschallkontrollen der Nieren durchgeführt werden sollen; insbesondere in den Fällen, in denen es zur Unterbrechung der Lithiumtherapie kam. Die Umsetzung der neuen Anforderungen wird derzeit von den betroffenen Arzneimittelherstellern durchgeführt.

1. Hinze A: Lithium und die Folgen der Langzeittherapie. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2014;4:8-12

2. EMA: PRAC recommendations on signals. S. 6. EMA/PRAC/734433/2014; <http://www.ema.europa.eu>

NEUES IN KÜRZE

73. SITZUNG DES SACHVERSTÄNDIGENAUSSCHUSSES FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Am 13. Januar 2015 fand im BfArM die 73. Sitzung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht nach § 53 Abs. 2 AMG statt. Folgende Anträge wurden behandelt:

- Racecadotril – Antrag auf ergänzende Entlassung aus der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG für Racecadotril – bei Kindern ab dem vollendeten zwölften Lebensjahr und mindestens 27 kg Körpergewicht in Konzentrationen von 30 mg je abgeteilter Form zur Herstellung einer Suspension und in einer Gesamtmenge von bis zu 540 mg je Packung – für eine maximale Anwendungsdauer von drei Tagen.

Abstimmung: Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht stimmt dem Antrag auf ergänzende Entlassung aus der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG einstimmig zu. Bei der Neuformulierung der Position soll auf die Angabe des Körpergewichtes verzichtet werden, jedoch sollen die gleichzeitige orale Rehydratation sowie die Angabe der Altersbeschränkung auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen als Bedingungen für die Ausnahme von der Verschreibungspflicht berücksichtigt werden. Die Position soll künftig wie folgt lauten:

Racecadotril

– *ausgenommen in festen Zubereitungen zur symptomatischen Behandlung von akutem Durchfall für eine maximale Anwendungsdauer von drei Tagen bei*

1. *Erwachsenen über 18 Jahren in Konzentrationen von 100 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von bis zu 1.000 mg je Packung,*
2. *Kindern ab dem vollendeten zwölften Lebensjahr gemeinsam mit oraler Rehydratation in Konzentrationen von 30 mg je abgeteilter Form zur Herstellung einer Suspension und in einer Gesamtmenge von bis zu 540 mg je Packung, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen angegeben ist, dass die Anwendung auf Kinder ab dem vollendeten zwölften Lebensjahr beschränkt ist, sofern in der Fachinformation [...]*

- Mometason und seine Ester – Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG – zur nasalen Anwendung zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab zwölf Jahren in einer Einzeldosis von 200 Mikrogramm.

Abstimmung: Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich, den Antrag der Firma auf Entlassung von *Mometason und seinen Estern zur nasalen Anwendung zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab zwölf Jahren in einer Einzeldosis von 200 Mikrogramm* aus der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG abzulehnen.

Der Sachverständigenausschuss empfiehlt mehrheitlich, den BfArM-Vorschlag anzunehmen und *Mometasonfuroat zur intranasalen Anwendung zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis in einer Einzeldosis von 200 Mikrogramm Mometasonfuroat, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen angegeben ist, dass die Anwendung auf Erwachsene beschränkt ist*, aus der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG zu entlassen.

- Metronidazol und seine Ester – Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG – in Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut bei papulopustulöser Rosazea (Subtyp II) bei Erwachsenen in Konzentrationen von maximal 0,75 Prozent Metronidazol.

Abstimmung: Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich, den Antrag der Firma auf Entlassung von *Metronidazol und seinen Estern in Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut bei papulopustulöser Rosazea (Subtyp II) bei Erwachsenen in Konzentrationen von maximal 0,75 % Metronidazol* aus der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG abzulehnen.

Die Diskussionen sind dem Protokoll zu entnehmen.

Die 74. Sitzung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht wird am 30. Juni 2015 im BfArM stattfinden.

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

13.03.2015 CODEIN: ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT HUSTEN UND ERKÄLTUNGEN

Der PRAC empfiehlt aufgrund des Risikos für schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen, dass

1. Codein bei der Anwendung für Kinder unter zwölf Jahren kontraindiziert sein sollte und deshalb bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden darf,
2. die Anwendung codeinhaltiger Arzneimittel zur Behandlung von Husten bei Kindern und Jugendlichen zwischen zwölf und 18 Jahren mit ausgeprägten Atemwegsbeeinträchtigungen nicht empfohlen wird,
3. alle flüssigen Darreichungsformen codeinhaltiger Arzneimittel nur in kindergesicherten Verpackungen abgegeben werden sollten.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

11.03.2015 KETOCONAZOL HRA®: RISIKO VON HEPATOTOXIZITÄT

HRA Pharma Deutschland GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko von Hepatotoxizität seines ketokonazolhaltigen Arzneimittels zur Behandlung des endogenen Cushing-Syndroms sowie über die vor und während der Behandlung durchzuführenden Maßnahmen.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

10.03.2015 AMBROXOL- UND BROMHEXINHALTIGE ARZNEIMITTEL: RISIKEN EINER HYPERSENSITIVITÄTSREAKTION

Das BfArM informiert über eine Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung (PRAC) und dem daraus folgenden Mehrheitsbeschluss der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) im Rahmen des europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG. Die Behandlung mit Ambroxol oder Bromhexin kann unabhängig von der Indikation mit dem Risiko einer Hypersensitivitätsreaktion bis zur schweren Hautreaktion (SCAR) verbunden sein. Die CMDh empfiehlt der Europäischen Kommission zur Risikominimierung die Abschnitte 4.4 „Warnhinweise“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation entsprechend zu aktualisieren. Sie bewerteten die vorhandenen Daten als nicht ausreichend, um weitere altersspezifische Einschränkungen in die Produktinformationen einzufügen (siehe auch Seiten 3–7).

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

06.03.2015 NEULASTA® (PEGFILGRASTIM): MÖGLICHERWEISE FÄLSCHUNGEN IM VERKEHR

Das BfArM hat über die bayerische Landesbehörde und über das Rapid Alert System (RAS) der EU Informationen erhalten, dass möglicherweise Fälschungen des Arzneimittels Neulasta® nach Deutschland gelangt sind. Dem Zulassungsinhaber Amgen GmbH liegen keine Informationen darüber vor, in welchem Umfang sich noch legal vertriebene Packungen der unten genannten Charge in Deutschland im Verkehr befinden.

Das BfArM empfiehlt, keine Packungen von Neulasta® mit der Chargennummer 1047277B zu verwenden. Packungen mit der Chargennummer 1046277B sollten vorsorglich auf Manipulationen untersucht werden. Entsprechende Verdachtsfälle sollten dem BfArM gemeldet werden.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

24.02.2015 CIALIS® (TADALAFIL): GEFÄLSCHTE ARZNEIMITTEL AUS ITALIEN – AKTUALISIERUNG ZUR MELDUNG VOM 19.12.2014

Das BfArM hat weitere Informationen von Lilly als Zulassungsinhaber des Originalpräparates erhalten. In Zusammenarbeit mit Lilly haben Ermittlungen der zuständigen US-Behörden zur Identifizierung der Hersteller der gefälschten Arzneimittel und zu Polizeieinsätzen bei der Firma Provizer Pharma in Indien geführt. Lilly geht davon aus, dass diese illegale Produktionsstätte für Cialis® nunmehr geschlossen worden ist. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass bereits produzierte Fälschungen aus dieser illegalen Quelle immer noch auftauchen. So wurden z. B. vom deutschen Zoll Fälschungen des Arzneimittels entdeckt, die nach Ungarn verbracht werden sollten. Insofern ist die Beachtung der in der Risikoinformation vom 19.12.2014 beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen weiterhin notwendig. Es liegen allerdings weiterhin keine Hinweise vor, dass Fälschungen dieses Arzneimittels in den legalen Handel in Deutschland gelangt sind.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

13.02.2015 HYDROXYZINHALTIGE ARZNEIMITTEL: EMPFEHLUNG DES PRAC ZU KARDIALEN (ARRHYTHMOGENEN) RISIKEN IM RAHMEN EINES EUROPÄISCHEN RISIKOBEWERTUNGSVERFAHRENS

Das BfArM informiert über die Empfehlung des PRAC im Rahmen des europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG. Der PRAC stellt fest, dass die medizinische Anwendung von Hydroxyzin unabhängig von der Indikation mit einem kleinen, aber deutlichen Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes verbunden sein kann.

Der PRAC empfiehlt der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) zur Risikominimierung u. a.:

- Die Verwendung des Medikaments in der niedrigsten wirksamen Dosis verbunden mit der kürzestmöglichen Anwendungszeit.
- Eine Anwendung bei älteren Patienten wird nicht empfohlen.
- Die maximale Tagesdosis sollte nicht mehr als 100 mg bei Erwachsenen (50 mg bei älteren Menschen, wenn die Verwendung nicht vermieden werden kann) und 2 mg pro kg Körpergewicht bei Kindern bis zu 40 kg Gewicht betragen.
- Eine Anwendung sollte auch bei den Patienten vermieden werden, die bereits Risikofaktoren für Herzrhythmusstörungen aufweisen oder gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko der QT-Verlängerung erhöhen.
- Eine vorsichtige Anwendung ist auch bei den Patienten notwendig, die gleichzeitig Medikamente einnehmen, die die Herzfrequenz verlangsamen oder die Menge an Kalium im Blut verringern.

Der Ausschuss empfiehlt ferner weitere Studien und ergänzende Kontrollen, um die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen zu überprüfen.

LINK
ZUM BEITRAG

LINK
ZUM BEITRAG

12.02.2015 SILDARISTO® (SILDENAFIL): DIEBSTAHL BEKANNT GEWORDEN

Das BfArM ist von der Berliner Überwachungsbehörde (LaGeSo) über folgenden Sachverhalt informiert worden: Entwendet wurde das Produkt Sildaristo® 100 mg Filmtabletten mit der Ch.-B.: 4A30067A / verwendbar bis: 04/2017 und der Ch.-B: 4A30099B / verwendbar bis: 05/2017. Gegenwärtig gibt es keinen Hinweis, dass die Sicherheit von Arzneimitteln der betroffenen Chargen, die über die legale Vertriebskette bezogen wurden, gefährdet ist. Bei Packungen der oben genannten Charge, die nach dem 03.02.2015 erworben wurden bzw. werden, sollte überprüft werden, ob diese von der Aristo Pharma GmbH oder von direkt belieferten Großhändlern stammt. Ist dies nicht nachweisbar, sollte die Packung unter Quarantäne gehalten und sich umgehend an die zuständige Überwachungsbehörde oder an die Aristo Pharma GmbH, Abt. Qualitätssicherung (Tel.: 030 71094 4200, Fax: 030 71094 4250), gewandt werden. Es sind nach dieser Firmeninformation keine weiteren Chargen von dem Diebstahl betroffen.

LINK
ZUM BEITRAG

05.02.2015 WEITERE ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN ITALIENISCHER BEHÖRDEN ZU ILLEGALEN UND GESTOHLENE ARZNEIMITTELN IM PARALLELVERTRIEB

Die italienische Überwachungsbehörde AIFA hat weitere Informationen zu Arzneimitteldiebstählen in Italien übermittelt. Danach konnten weitere 390 illegale Transaktionen identifiziert werden, z. T. wieder über mehrere Zwischenhändler. Im Rahmen der noch laufenden Ermittlungen in Italien können möglicherweise weitere illegale Arzneimittellieferungen festgestellt werden. Apotheker, Ärzte und auch Patienten sollten weiterhin auf mögliche Manipulationen von Arzneimitteln und deren Verpackungen achten. Manipulierte Arzneimittel sollen zurückgegeben und ihre Entdeckung sollte über die Apotheken an die zuständige Landesbehörde gemeldet werden.

Eine chronologische Übersicht aller Informationen des PEI zu Fällen illegaler Arzneimittel in Europa findet sich unter <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/arzneimittel-fael-schungen/illegale-arzneimittel-uebersicht-inhalt.html?nn=3252534>

LINK
ZUM BEITRAG

Mehr zu Risikoinformationen sowie aktuelle Veröffentlichungen aus dem Bundesanzeiger finden Sie auf den Seiten zu Risikoinformationen der beiden Bundesinstitute:

BfArM: www.bfarm.de --> Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) --> Risikoinformationen

PEI: www.pei.de/rhb