

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 1 | März 2017

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Neue Daten zum Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen unter der Gabe von Fluorchinolonen	03
Gadoliniumhaltige Kontrastmittel – Neueinschätzung des Sicherheitsprofils im Risikobewertungsverfahren aufgrund von Ablagerungen im Gewebe	12
Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2015	17

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Vaccine Safety Net der WHO – PEI-Website unter den weltweit zuverlässigen Internetadressen zur Sicherheit von Impfstoffen gelistet	26
--	----

## FORSCHUNG

Forschung im Bereich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen	29
--	----

## NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	33
-----------------------------	----

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	35
--	----

### 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](mailto: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](mailto:Corinna.Volz-Zang@pei.de)  
Dr. Karin Weisser, Pharmakovigilanz PEI

### LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

### 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](mailto:presse@bfarm.de)

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen ([www.bfarm.de/bulletin](http://www.bfarm.de/bulletin) und [www.pei.de/bulletin-sicherheit](http://www.pei.de/bulletin-sicherheit)) oder unter [presse@bfarm.de](mailto: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](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [amk@arzneimittelkommission.de](mailto:amk@arzneimittelkommission.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](http://www.bfarm.de/uaw-meldebogen) [www.pei.de/meldeformulare-human](http://www.pei.de/meldeformulare-human)

## // Neue Daten zum Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen unter der Gabe von Fluorchinolonen //

W. SEEMANN

V. STRASSMANN

T. GRÜGER

(BfArM)

Fluorchinolone werden aufgrund ihres breiten Wirkungsspektrums insbesondere bei schwerwiegenden bakteriellen Infektionen eingesetzt. Aufgrund der besonderen Empfindlichkeit von Bindegewebsstrukturen gegenüber Fluorchinolonen wird postuliert, dass diese kollagenreiche Strukturen schädigen können. Zwei im Jahr 2015 veröffentlichte epidemiologische Studien fanden ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen unter der Einnahme von Fluorchinolonen. Dieser mögliche Zusammenhang wurde im Rahmen eines Signalverfahrens auf europäischer Ebene durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) unter Federführung des BfArM diskutiert und bewertet. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass derzeit keine ausreichende Evidenz dafür besteht, die Produktinformationen für Fluorchinolone anzupassen. Hintergründe und Ergebnisse des Signalverfahrens zum erhöhten Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen werden im Folgenden zusammengefasst.

### DIE FLUORCHINOLONTHERAPIE UND IHRE RISIKEN

In Deutschland stellen die Fluorchinolone aktuell unter den Antibiotika nach Betalaktamen, Makroliden und Tetracyclinen die viertstärkste Verordnungsgruppe mit 33,7 Millionen definierten Tagesdosen im ambulanten Bereich dar. Sie werden aufgrund ihres breiten Wirkungsspektrums bei einer Vielzahl von Infektionen wie beispielsweise Harnwegs- und Atemwegsinfektionen sowie schweren systemischen Infektionen eingesetzt.<sup>1</sup>

Einige Vertreter der systemisch wirksamen Fluorchinolonantibiotika durchliefen in den letzten Jahren auf europäischer Ebene ausführliche Bewertungsverfahren. Diese führten sowohl zu einer Einschränkung der Anwendung als auch zur Aufnahme von Warnhinweisen und Angaben über schwerwiegende und auch potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen in die Produktinformation beziehungsweise führten zur Harmonisierung dieser Informationen. Zu nennen sind unter anderem schwerwiegende neuropsychiatrische und kardiale Nebenwirkungen, Fälle von schweren hepatotoxischen Reaktionen sowie das Auftreten von Sehnenentzündungen und Sehnenrupturen.<sup>2</sup> Daneben unterliefen auch die Signale zum potenziellen Risiko von Netzhautablösungen<sup>3</sup>, Augenentzündungen und Aortenaneurysmen/-dissektionen ausführliche Bewertungsverfahren auf europäischer Ebene. Diese Assoziationen unterliegen aktuell der routinemäßigen Überwachung.<sup>4</sup> Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat zudem im Februar 2017 ein europäisches Risikobewertungsverfahren für Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone und Chinolone angestoßen.<sup>5</sup> Ziel ist eine umfassende Bewertung von schwerwiegenden und persistierenden Nebenwirkungen, die überwiegend den Bereich des Bewegungsapparates und des Nervensystems betreffen.

### AORTENANEURYSMEN UND -DISSEKTIONEN

Definitionsgemäß werden Aneurysmen als eine fokale Aufweitung des Durchmessers einer Arterie um mindestens 50 Prozent des Normwertes bezeichnet.<sup>6</sup> Aortenaneurysmen (AA) sind Gefäßwandaufweitungen der Aorta und können in unterschiedlichen Etagen auftreten.<sup>7</sup> Diese Krankheit verursacht lange

Zeit keine Beschwerden und wird meist zufällig im Rahmen von Routineuntersuchungen diagnostiziert. Erst wenn das Aneurysma relativ groß ist, können Bauch- oder Rückenschmerzen auftreten. Eine Aortendissektion (AD) entsteht durch einen Riss in der Gefäßinnenwand (Intima) der Aorta. Der Vorgang des Einreißen ist meist durch einen kurzfristigen, starken Schmerz gekennzeichnet.<sup>8</sup> Durch den Einriss der Intima kommt es zu Einblutungen in tiefere Wandschichten, welche sich in Längsrichtung des Gefäßes weiter ausbreiten und durch Aufspaltung der Wandschichten ein „falsches Lumen“ schaffen. Nicht selten findet sich zusätzlich eine aneurysmatische Erweiterung der Aorta. Aneurysmen und Dissektionen können jedoch auch unabhängig voneinander auftreten.<sup>9</sup>

Das Risiko für AA und AD steigt mit dem Lebensalter. Echte Aneurysmen gehen gewöhnlich mit einer Degeneration der Aortenmedia einher und werden häufig durch eine chronische arterielle Hypertonie verursacht. Der hohe Blutdruck belastet die Gefäße und stellt die häufigste Ursache von Aneurysmen und Dissektionen dar.<sup>10</sup> Neben der arteriellen Hypertonie sind sowohl Arteriosklerose als auch Rauchen, Lipidstoffwechselstörungen und Diabetes weitere Risikofaktoren. Seltener sind dagegen angeborene Erkrankungen wie das Marfan-Syndrom, das Ehlers-Danlos-Syndrom oder das Loeys-Dietz-Syndrom, die mit einer Bindegewebsschwäche einhergehen. Weiterhin existieren Häufungen von Aortenaneurysmen und -dissektionen auf der Grundlage verschiedener Genmutationen und Anlagestörungen von Aortenklappen. Auch bakterielle Infektionen und entzündliche Gefäßerkrankungen können an der Entstehung von Aneurysmen und Dissektionen ursächlich beteiligt sein. Die am meisten gefürchtete Komplikation eines Aneurysmas oder einer Dissektion ist die Ruptur, bei der Lebensgefahr durch Verbluten besteht.

Aneurysmen und Dissektionen der Aorta sind seltene Erkrankungen. Die Inzidenz der AD liegt in der Regel bei drei bis sechs Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr.<sup>11, 12</sup> Angaben zu Aneurysmen variieren entsprechend ihrer Lokalisation und liegen für thorakale AA im Bereich von fünf bis zehn Fällen pro 100.000 Patientenjahre<sup>13</sup>, während die Inzidenz für Bauchaortenaneurysmen mit 40 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben wird.<sup>14</sup>

### **DATEN ZUR BIOLOGISCHEN PLAUSIBILITÄT VON FLUORCHINOLONASSOZIIERTEN AORTENSCHÄDIGUNGEN**

Experimentelle Daten, die den schädigenden Einfluss von Fluorchinolonen auf Aortengewebe konkret bestätigen, sind bislang nicht publiziert. Verschiedene Mechanismen werden in der Literatur postuliert, wobei in erster Linie die fluorochinoloninduzierte Expression von Matrix-Metalloproteasen (MMP) und die Hemmung extrazellulärer Matrixproteine zu nennen sind.<sup>15</sup> MMP sind in der Lage, Kollagen und Elastin zu degradieren, welche wesentliche Komponenten der Aortenwand darstellen und eine hohe Dehnbarkeit und Zugfestigkeit garantieren. Erkrankungen der Aorta, wie Aneurysmen und Dissektionen, sind mit Veränderungen des Kollagen- und Elastingehaltes assoziiert. Das „Remodeling“ der Gefäßmatrix ist für die Entstehung und Progression von Aneurysmen und Dissektionen von Bedeutung. So wurde in Aneurysmagewebe eine erhöhte MMP-Konzentration nachgewiesen und es konnte zwischen der MMP-Konzentration und der Ausdehnung des Aneurysmas eine positive Korrelation gezeigt werden. Zudem induzierte die Behandlung mit MMP-Inhibitoren eine Hemmung der Ausdehnung von Aortenaneurysmen im Rattenmodell.<sup>16</sup> Die Kollagene vom Typ I und III machen den Großteil des Kollagengehaltes der Aorta aus. Diese beiden Kollagentypen kommen ebenfalls mehrheitlich in Achillessehnen vor. Folglich wird ein ähnlicher Pathomechanismus für die Entstehung und Progression von AA und AD vermutet, wie er für Sehnenentzündungen und Sehnenrupturen postuliert wird. Eine mögliche fluorochinolonassoziierte entzündliche Erkrankung von Blutgefäßen (Vaskulitis) könnte ebenfalls zum möglichen

erhöhten Risiko von AA und AD beitragen, jedoch ist die Evidenz bezüglich der Betroffenheit großer Gefäße gering.<sup>17–20</sup>

### **NEUE STUDIEN ZUM RISIKO VON AORTENANEURYSMEN UND -DISSEKTIONEN UNTER DER THERAPIE MIT FLUORCHINOLONEN**

Im Jahre 2015 wurden erstmals Ergebnisse aus zwei Beobachtungsstudien zum Risiko von AA und AD unter der Therapie mit Fluorchinolonen publiziert.<sup>21,22</sup> Die Publikationen führten zur Einleitung eines Signalverfahrens im PRAC.<sup>23</sup> In diesem Verfahren sollten die Studien bewertet und basierend auf der Evidenz der Studienergebnisse sowie weiterer Daten (z. B. Einzelfallberichten) die Notwendigkeit der Änderung von Fach- und Gebrauchsinformationen überprüft werden. Das BfArM übernahm die Rapporteurschaft für die Beurteilung dieses Signals.

#### **Taiwanesisches Fall-Kontroll-Studie**

Eine taiwanesisches Studie untersuchte das Risiko für AA und AD unter der oralen Therapie mit Fluorchinolonen im Rahmen einer Sekundärdatenanalyse.<sup>21</sup> Die Autoren wählten hierfür die Daten der Verwaltungsdatenbank NHIRD (National Health Insurance Research Database) des taiwanesischen Gesundheitswesens. Die Studie umfasste den Zeitraum von Januar 1998 bis Dezember 2011. Im Rahmen einer zweijährigen Vorlaufphase wurden prävalente (bereits existierende) Fälle von AA und AD identifiziert und aus der Studie ausgeschlossen. Aus der Kohorte der verbleibenden 741.652 Versicherten im Alter von  $\geq 18$  Jahren wurden schließlich 1.477 inzidente (neu diagnostizierte) Fälle von AA und AD identifiziert. Voraussetzungen für einen gesicherten Fall waren die Notwendigkeit einer Hospitalisierung, die Diagnosestellung AA und/oder AD gemäß ICD-9-CM und die Diagnosesicherung mittels bildgebender Verfahren. Die Exposition gegenüber Fluorchinolonen wurde über die Daten zur Rückerstattung von Verschreibungen erfasst. Die Exposition musste dabei einen Zeitraum von mindestens drei Tagen umfassen und wurde bis 365 Tage vor Hospitalisierung (dem Indexdatum) erfasst. Der aktuelle Gebrauch wurde als Exposition bis zu 60 Tage vor Hospitalisierung festgelegt und wird als bestehende Therapie bezeichnet. Der zurückliegende Gebrauch wurde dagegen als Exposition 61 bis 365 Tage vor Hospitalisierung definiert. Fälle und Kontrollen wurden im Verhältnis 1 : 100 nach Alter, Geschlecht und dem Indexdatum gematcht. Zur Adjustierung wurden 96 Kovariablen aus fünf verschiedenen Kategorien verwendet: (1) Demografie, (2) kardiovaskuläre Erkrankungen, (3) Risikofaktoren für AA und AD, (4) Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitswesens und (5) Medikamenteneinnahme. Die Patientendaten wurden rückwirkend bis ein Jahr vor der Hospitalisierung erhoben. Die Adjustierung erfolgte mittels der Propensity-Score-Methode (PS-Adjustierung und PS-Matching<sup>24</sup>). Sensitivitätsanalysen wurden bei Patienten durchgeführt, die einen chirurgischen Eingriff (Bentall-OP, Aortenresektion, Transplantation) benötigten.

Die Auswertung zeigte ein zweifach erhöhtes Risiko für AA und AD unter der Therapie mit Fluorchinolonen (Tabelle 1). Das höchste Risiko wurde unter bestehender Fluorchinolonthherapie detektiert, das im Gegensatz zum Risiko unter zurückliegender Therapie auch noch nach Adjustierung signifikant war. Die ermittelten Risikoschätzer fielen bei Anwendung der Propensity-Score-Methoden kleiner aus als bei der unadjustierten Matchingmethode. Dies deutet darauf hin, dass einige Risikofaktoren durch das einfache Matching eventuell nicht ausreichend erfasst und adressiert wurden.

Sensitivitätsanalysen bestätigten das erhöhte Risiko bei Ereignissen, die einen chirurgischen Eingriff erforderlich machten (Tabelle 2).

**Tabelle 1: Relatives Risiko (RR) gegenüber AA/AD in Abhängigkeit vom Zeitraum der Fluorchinolonthherapie**

Dargestellt ist das relative Risiko einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls (KI) im Fall des Matchings (Alter, Geschlecht und Indexdatum) sowie nach Anwendung der Propensity-Score-Methode (PS-Adjustierung und PS-Matching).

Quelle: modifiziert nach<sup>21</sup>

Fluorchinolonthherapie	RR (95%-KI)		
	Matching	PS-Adjustierung	PS-Matching
bestehende Exposition (bis 60 Tage vor Hospitalisierung)	2,93 (2,17–3,97)	2,43 (1,83–3,22)	1,75 (1,11–2,74)
vergangene Exposition (61–365 Tage vor Hospitalisierung)	1,82 (1,44–2,29)	1,48 (1,18–1,86)	1,19 (0,85–1,66)
jegliche Exposition (1 Jahr vor Hospitalisierung)	2,11 (1,75–2,55)	1,74 (1,44–2,09)	1,37 (1,04–1,79)

**Tabelle 2: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum relativen Risiko (RR) gegenüber AA/AD unter bestehender Fluorchinolonthherapie (bis 60 Tage vor Hospitalisierung)**

Dargestellt ist das relative Risiko einschließlich des 95%-KI im Fall des Matchings (Alter, Geschlecht und Indexdatum) sowie nach Anwendung der Propensity-Score-Methode (PS-Adjustierung).

Quelle: modifiziert nach<sup>21</sup>

Sensitivitätsanalysen	RR unter bestehender Fluorchinolonthherapie (95%-KI)	
	Matching	PS-Adjustierung
AA mit erforderlichem chirurgischem Eingriff	2,27 (0,92 – 5,58)	1,99 (0,79–4,98)
AD mit erforderlichem chirurgischem Eingriff	4,14 (1,25–13,67)	3,50 (1,04–11,84)
AA und/oder AD mit erforderlichem chirurgischem Eingriff	2,45 (1,15–5,27)	2,15 (0,99–4,60)

### Kanadische Kohortenstudie

In einer kanadischen Kohortenstudie mit 1.744.360 Teilnehmern wurde das Risiko für AA, Netzhautablösungen und Achillessehnenrupturen unter Fluorchinolonthherapie im Rahmen einer Sekundärdatenanalyse untersucht.<sup>22</sup> Die Studie wurde in Ontario (Kanada) mit älteren Erwachsenen durchgeführt, die im Zeitraum April 1997 bis März 2012 mindestens 65 Jahre alt waren. Die Rekrutierung basierte auf dem Bevölkerungsregister in Ontario (RPDB=Registered Persons Database). Die Beobachtung erfolgte bis zum Eintreten eines Ereignisses oder bis Studienende (März 2014). Jüngere Erwachsene sowie Personen ohne Krankenversicherung wurden aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit von Verwaltungsdaten aus der Studie ausgeschlossen. Die Verordnungen der Fluorchinolone wurden mit Hilfe der ODB (Ontario Drug Benefit)-Datenbank erfasst, welche Teil eines regionalen Arzneimittelprogramms des Ministeriums für Gesundheit und Langzeitpflege ist.<sup>25</sup> Die Fluorchinolonexposition wurde als zeitabhängige Kovariable definiert und anhand der Anzahl von Verschreibungen sowie der Behandlungsdauer

bestimmt. Die Patienten befanden sich definitionsgemäß während einer Fluorchinolonthherapie und einer anschließenden Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen „unter Risiko“. Sie wurden innerhalb dieses Zeitraumes als „exponiert“ bezeichnet. Die Voraussetzung für ein gesichertes Ereignis war die Diagnosestellung AA nach ICD-9 oder ICD-10 im Rahmen einer Hospitalisierung. Risikofaktoren wurden mittels Krankenhaus-, Notaufnahme- und Ärztedatenbanken über einen Zeitraum von zwölf Monaten vor Studieneintritt bestimmt. Diese umfassten Alter, Geschlecht, Einkommen, die Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitswesens und verschiedene Begleiterkrankungen (wie Bluthochdruck, Arteriosklerose und Diabetes).

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Cox-Regression unter Schätzung des Ereignisrisikos (Hazard) von exponierten und nicht exponierten Patienten.<sup>26</sup> Sensitivitätsanalysen dienten zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse; diese umfassten (1) mindestens einmalig exponierte Patienten, (2) Patienten mit AA als Hauptdiagnose zum Ausschluss von Zufallsdiagnosen, (3) Notfallstationpatienten und (4) Notfallstationpatienten mit Ruptur/Dissektion. Die positive Assoziation zwischen Fluorchinolonen und dem Risiko von *Clostridium-difficile*-Infektionen diente der Methodvalidierung (positiver Tracer). Das Risiko für *Clostridium-difficile*-Infektionen unter Antibiotikatherapie ist bekanntermaßen sowohl im Krankenhaus wie auch im ambulanten Bereich erhöht.<sup>27</sup> Während Positivkontrollen zur Methodvalidierung eingesetzt werden, dienen Negativkontrollen der Sichtbarmachung nicht adressierter Störgrößen. Das Antibiotikum Amoxicillin, welches nicht mit Bindegewebsschäden assoziiert ist, diente als negativer Tracer. Unter Amoxicillin sollte kein erhöhtes Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen detektierbar sein, sofern alle vorhandenen Störgrößen adäquat berücksichtigt worden sind.

Unter Fluorchinolonthherapie wurde ein erhöhtes Risiko für AA und Sehnenrupturen detektiert, das auch nach Adjustierung signifikant war (Tabelle 3). Auffällig ist das nach Adjustierung ebenfalls erhöhte Risiko unter Amoxicillin. Dieses Risiko ist jedoch geringer als im Fall der Fluorchinolone. Das Risiko für Netzhautablösungen war unter beiden Antibiotikatherapien vergleichbar und wird deshalb nicht weiter diskutiert.

**Tabelle 3: Ausmaß des Risikos von kollagenassoziierten Ereignissen in Abhängigkeit von der Antibiotikatherapie**

Dargestellt sind die nicht adjustierten sowie die adjustierten Hazard Ratios (HR) einschließlich des 95%-KI. Quelle: modifiziert nach<sup>22</sup>

	HR (95%-KI)	
	nicht adjustiert	adjustiert
<b>Fluorchinolone</b>		
AA	2,72 (2,53–2,93)	2,24 (2,02–2,49)
Sehnenruptur	3,13 (2,98–3,28)	2,40 (2,24–2,57)
Netzhautablösung	1,28 (0,99–1,65)	1,47 (1,08–2,00)
<b>Amoxicillin (negativer Tracer)</b>		
AA	1,74 (1,59–1,90)	1,50 (1,32–1,70)
Sehnenruptur	1,56 (1,46–1,66)	1,41 (1,29–1,54)
Netzhautablösung	1,44 (1,14–1,81)	1,47 (1,08–2,00)

Anschließende Sensitivitätsanalysen bestätigten das erhöhte Risiko von Aneurysmen unter Fluorchinolonthherapie im Fall von mindestens einmalig exponierten Patienten, Patienten mit AA als Hauptdiagnose, Patienten in Notfallstationen und für Notfallpatienten aufgrund von Ruptur oder Dissektion (Tabelle 4). Sensitivitätsanalysen zum Risiko von AA unter Amoxicillin wurden in dieser Studie nicht publiziert.

**Tabelle 4: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen**

Dargestellt sind die nicht adjustierten sowie die adjustierten Hazard Ratios (HR) einschließlich des 95%-KI.  
Quelle: modifiziert nach<sup>22</sup>

Sensitivitätsanalysen	Hazard Ratio (95 %-KI)	
	nicht adjustiert	adjustiert
AA		
mind. einmalig exponiert mit einem Fluorchinolon	2,01 (1,87–2,17)	–
Hauptdiagnose AA	2,39 (2,18–2,62)	2,03 (1,77–2,32)
Notfallstationpatienten	3,93 (3,61–4,27)	3,19 (2,82–3,60)
Notfallstationpatienten mit Ruptur/Dissektion	3,17 (2,58–3,90)	2,84 (2,32–3,50)

Das fluorochinolonassoziierte Risiko von *Clostridium-difficile*-Infektionen war stark erhöht (HR adjustiert: 10,2; 95 %-KI: 9,61–10,87). Dieses Ergebnis bestätigt die mögliche Detektion von fluorochinolonassoziierten Risiken mit der angewandten Methode.

**DISKUSSION DER STUDIENERGEBNISSE**

Die publizierten Beobachtungsstudien zeigen übereinstimmend ein zweifach erhöhtes Risiko von AA/AD unter Therapie mit Fluorchinolonen. Beide Studien analysierten unterschiedliche ethnische Populationen (Taiwan vs. Kanada) und wandten verschiedene Studiendesigns (Fall-Kontroll-Studie vs. Kohortenstudie) an, was die Zuverlässigkeit der Ergebnisse stärkt. Im Fall der Kohortenstudie wurde die Robustheit der Methodik mit Hilfe von positiven und negativen Tracern untersucht. Während durch den positiven Tracer die Möglichkeit zur Detektion bekannter Assoziationen bestätigt wurde, stellt das erhöhte Risiko für AA und AD im Fall des negativen Tracers (Amoxicillin) die Validität der ermittelten Risiken unter Fluorchinolonen in Frage. Das detektierte Risiko unter Amoxicillin deutet auf die Existenz anderer möglicher Einflussfaktoren hin, welche mit der Antibiotikaeinnahme assoziiert sind und die das Risiko von AA und AD unabhängig von der Einnahme des Antibiotikums erhöhen. Das Ergebnis des negativen Tracers weist darauf hin, dass das detektierte Risiko von AA unter Fluorchinolonen aufgrund von nicht erfassten Störfaktoren (Confoundern) eventuell überschätzt wird.

Zur Durchführung der Studien wurde in beiden Fällen auf Informationen aus Datenbanken zurückgegriffen, mittels derer der Einschluss großer Patientenzahlen und so die Detektion seltener Ereignisse möglich ist. Datenbankstudien sind zudem in der Regel weniger anfällig gegenüber Stichprobenverzerrungen (selection bias). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Daten nicht primär für die Beantwortung spezieller Studienfragen erhoben wurden. Es handelt sich bei den Studien um sogenannte Sekundärdatenanalysen. Datenbanken liefern verlässliche Informationen über Verschreibungen und Diagnosen, welche nicht durch Erinnerungsfehler (recall bias) verzerrt sind. Sie ermöglichen jedoch keine Überprüfung der tatsächlichen Medikamenteneinnahme durch den Patienten und erfassen in der Regel nicht die im Rahmen der Krankenhausversorgung verordnete Medikation. Zudem kann die Detektion der Ereignisse mittels ICD-Codierung fehlerbehaftet sein und die Unterscheidung zwischen



prävalenten und inzidenten Fällen ist nicht immer eindeutig. Die Studienergebnisse können auch durch falsche Zuordnung der Patienten verzerrt sein (misclassification bias).

Um eine Aussage hinsichtlich des Risikos von Aneurysmen und Dissektionen treffen zu können, müssen beide Gruppen (Fälle und Kontrollen beziehungsweise Exponierte und nicht Exponierte) möglichst vergleichbar sein. Da sich in epidemiologischen Studien mangels Randomisierung die Gruppen naturgemäß in der Verteilung möglicher Risikofaktoren unterscheiden, wurde in den vorliegenden Studien eine Adjustierung mittels PS-Methode beziehungsweise eine Cox-Regression durchgeführt. Im Fall der kanadischen Kohortenstudie ist die unzureichende Adjustierung von Störfaktoren aufgrund des detektierten Risikos unter Amoxicillin deutlich zu erkennen. Dies mag auch in der taiwanesischen Studie der Fall sein, in der jedoch keine entsprechenden Sensitivitätsanalysen mit negativen Tracern durchgeführt wurden. Verzerrungen durch unbekannte Störfaktoren (unmeasured confounding), welche in beiden Studien möglich sind, können auch nachträglich nicht mehr adjustiert werden.

In der taiwanesischen Fall-Kontroll-Studie war der Gesundheitszustand der Fälle insgesamt schlechter als bei den Kontrollen. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass Aortenaneurysmen und -dissektionen vermehrt als Zufallsdiagnosen im Rahmen der Behandlung und Diagnostik multimorbider Patienten diagnostiziert wurden (diagnostic-suspicion bias). Der Einfluss dieser Verzerrung ist in der taiwanesischen Studie nicht quantifizierbar. In der kanadischen Kohortenstudie wurden die Ergebnisse durch zusätzliche Analysen mit Restriktion auf selektivere schwerwiegendere Ereignisse bestätigt. Sensitivitätsanalysen bestätigten bei Patienten mit der Hauptdiagnose AA ebenfalls ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu nicht exponierten Patienten (Tabelle 4).

Verschlechterungen des Gesundheitszustandes mit zunehmendem Alter können im Besonderen bei Studien mit langen Laufzeiten zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse führen (time-varying confounding). Die maximale Beobachtungszeit betrug bei der kanadischen Kohortenstudie 17 Jahre. Da der Gesundheitszustand der Studienteilnehmer hier nur zu Studienbeginn bestimmt wurde, ist mit einer Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Dieses Ausmaß ist jedoch nicht quantifizierbar. In der taiwanesischen Fall-Kontroll-Studie betrug dagegen das Zeitfenster zwischen der Erhebung der zur Adjustierung benötigten Kovariablen und dem Ereignis nur ein Jahr.

Neben den klassischen Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Arteriosklerose sind auch Infektionen selbst Risikofaktoren für die Entstehung von Aneurysmen. Folglich kann eine Antibiotikabehandlung irrtümlich als Risiko für Aneurysmen angesehen werden, obwohl die Infektion die eigentliche Ursache ist. Dieser Störfaktor ist immer dann zu befürchten, wenn die zur Arzneimitteltherapie führende Erkrankung selbst ein Risikofaktor für das Ereignis darstellt (confounding by indication). Darüber hinaus können noch nicht diagnostizierte Aortenaneurysmen auch mit Symptomen wie Fieber einhergehen, die zur Initiierung einer Antibiotikatherapie führen. Auch in diesem Fall ist die Ursache für ein detektiertes höheres Risiko von Aortenaneurysmen unter Antibiotikaeinnahme nicht ursächlich auf die Gabe des Antibiotikums zurückzuführen (protopathic bias). Es kommt folglich zu einer fälschlich umgekehrten Schlussfolgerung hinsichtlich der Kausalität von Exposition und Ereignis. Diese Faktoren mögen zum Teil auch das detektierte Risiko für Amoxicillin in der kanadischen Kohortenstudie erklären. Bei beiden Studien kann nicht ausgeschlossen werden, dass die ermittelten erhöhten Risiken für AA und AD unter Fluorchinoloneinnahme auch durch die oben erwähnten Confounder und Verzerrungen bedingt waren.

### **EINZELFALLBERICHTE ZU AORTENANEURYSMEN UND -DISSEKTIONEN**

Im Rahmen des Signalverfahrens wurden ebenfalls von den Unternehmern ermittelte Einzelfallberichte aus Pharmakovigilanz-Datenbanken bereitgestellt. Die Bewertung erfolgte anhand des WHO-UMC

(Uppsala Monitoring Centre)-Kausalitätsbewertungssystem.<sup>28</sup> Bis Mai 2016 wurden insgesamt 23 Fälle identifiziert und bewertet, für die in 15 Fällen ein möglicher Kausalzusammenhang ermittelt wurde (Tabelle 5). Bei diesen 15 Patienten wiesen elf Patienten dokumentierte Risikofaktoren wie Bluthochdruck (7), Rauchen/COPD (3) und Bindegewebserkrankungen (1) auf. Zehn der 15 Patienten waren 60 Jahre oder älter. In zwei der 23 Fälle wurde der Kausalzusammenhang mit unwahrscheinlich bewertet und sechs Fälle waren nicht zu bewerten. Die ermittelte Zahl von Einzelfallberichten ist im Vergleich zu der enorm hohen weltweiten Exposition mit Fluorchinolonen sehr gering. Dies könnte auf eine fehlende Meldung entsprechender Fälle (reporting bias bei Spontandaten) zurückzuführen sein, insbesondere unter der Annahme eines im Vergleich zu Sehnenschäden ähnlichen Pathomechanismus. Schäden, die sich erst Monate nach Absetzen des Fluorchinolons manifestieren, werden weder von Ärzten noch Patienten mit den Aortenaneurysmen und -dissektionen in Verbindung gebracht.

**Tabelle 5: Anzahl der Einzelfallberichte zu AA/AD unter Fluorchinolonen einschließlich Anzahl der Fälle mit dokumentierten Risikofaktoren in Klammern**

Die Auswertung erfolgte nach dem WHO-UMC (Uppsala Monitoring Centre)-Kausalitätssystem.

Kausalität gemäß WHO-Kriterien	Anzahl der Fälle (Fälle mit dokumentierten Risikofaktoren)				
	Cipro- floxacin	Moxi- floxacin	Levo- floxacin	Ofloxacin	gesamt
unklassifizierbar	–	3 (1)	3 (2)	–	6 (3)
unklassifiziert	–	–	–	–	–
unwahrscheinlich	1 (0)	1 (1)	–	–	2 (1)
möglich	4 (2)	2 (1)	5 (5)	4 (3)	15 (11)
wahrscheinlich	–	–	–	–	–
sicher	–	–	–	–	–

### ENTSCHEIDUNG IM PRAC ZUM SIGNAL

Die taiwanesischen Fall-Kontroll-Studie und die kanadische Kohortenstudie zeigen übereinstimmend ein um den Faktor zwei erhöhtes Risiko für AA/AD unter Fluorchinolonthherapie. Beide Studien weisen jedoch hinsichtlich der Assoziation zwischen Fluorchinolonen und dem Ereignis AA/AD aus Sicht des PRAC eine zu geringe Evidenz auf, um zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Aktualisierung der Produktinformationen zu rechtfertigen.

Die bewerteten Spontanberichte sind in ihrer Gesamtzahl im Verhältnis zur sehr hohen weltweiten Exposition gering. Bei einer Mehrzahl der Patienten lagen zudem Risikofaktoren für das Auftreten von AA und AD vor, womit alternative Ursachen nicht ausgeschlossen werden können. Insgesamt handelt es sich bei der Assoziation von AA und AD mit Fluorchinolonen um Zusammenhänge, die nur sehr schwer im Rahmen von Beobachtungsstudien evaluiert werden können. Dies beruht vor allem auf der Seltenheit der Grundereignisse AA und AD und den zahlreichen möglichen Störfaktoren und Verzerrungen. Ihr Einfluss kann nie eindeutig ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau der vorgelegten und diskutierten Daten wurde im PRAC mehrheitlich beschlossen, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund der begrenzten Evidenz für eine Assoziation zwischen der

## REFERENZEN

1. Schwabe U, Paffrath D: Arzneimittel-Verordnungsreport 2016. (282) Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2016
2. Höffler D et al.: Unerwünschte Wirkungen und Risiken von Fluorchinolonen. Dt Ärztebl. 2000;97:A3022-3026
3. Strassmann V et al.: Fluorchinolone und das potentielle Risiko einer Netz-hautablösung. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2012;4:13-19
4. European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool (EPITT) reference number 15914 (EMA/PRAC/313187/2016), 18686 (EMA/PRAC/700146/2016,) and 18651 (EMA/PRAC/634818/2016)
5. [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html)
6. Johnston KW et al.: Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. J Vasc Surg. 1991;13(3):455-458
7. Isselbacher EM: Thoracic and abdominal aortic aneurysms. Circulation. 2005;111(6):816-828
8. Weigang E et al.: Management von Patienten mit Aortendissektion. Dtsch Ärztebl. 2008;105(38):639-645
9. Goldfinger JZ et al.: Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. J Am Coll Cardiol. 2014;64(16):1725-1739
10. Oberwalder PJ: Aneurysmen und Dissektionen der thorakalen Aorta: Definition und Pathologie. J Kardiologie. 2001;8:2-4
11. Dominic PJ et al.: Population-based Study of Incidence and Outcome of Acute Aortic Dissection and Premorbid Risk Factors Control. Circulation, 2013;127:2031-2037
12. Nienaber CA et al.: Management of acute aortic dissection. Lancet, 2015;385:800-811
13. Lavall D et al.: Aneurysms of the ascending aorta. Dtsch Ärztebl Int. 2012;109(13):227-233. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0227

Gabe systemischer Fluorchinolone und Aortenaneurysmen oder Aortendissektionen keine Aktualisierung der Produktinformationen (Fach- und Gebrauchsinformationen) erforderlich ist.

Die Inhaber der Zulassungen von Fluorchinolonpräparaten zur systemischen Anwendung sind verpflichtet, die Ereignisse von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen weiterhin im Rahmen ihrer routinemäßigen Sicherheitsüberwachung zu beobachten.

## FAZIT

Zwei epidemiologische Studien weisen auf ein unter Umständen höheres Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen nach Einnahme von Fluorchinolonen hin. Diese Untersuchungen waren jedoch anfällig für Störfaktoren und methodische Mängel, wodurch ein möglicher kausaler Zusammenhang derzeit im Rahmen der Bewertung des Signals nicht durch den PRAC bestätigt wurde.

Vor dem Hintergrund dieser möglichen schwerwiegenden Ereignisse und auch vor dem Hintergrund anderer möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen sollten Fluorchinolone generell nur entsprechend der Zulassungen und aktuellen Therapieleitlinien angewendet werden, d. h. nicht als Mittel der ersten Wahl für zum Beispiel unkomplizierte Zystitis oder ambulant erworbene Pneumonien.

Trotz der derzeit begrenzten Evidenz für einen Kausalzusammenhang sollte vorsorglich bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entstehung und Progression von Aortenaneurysmen und -dissektionen vor der Therapie mit Fluorchinolonen eine besonders sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Berücksichtigung möglicher alternativer Therapien erfolgen.

14. Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie: Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2010

15. Tsai WC et al.: Fluoroquinolone-associated Tendinopathy. Chang Gung Med J. 2011;34(5):461-467

16. Lamparter S et al.: Bedeutung von Matrix-Metalloproteinasen bei kardiovaskulären Erkrankungen. Z Kardiologie. 2000;89:949-957

17. Reano et al.: Ciprofloxacin-induced vasculitis. Allergy. 1997;52(5):599-600

18. Maunz et al.: Cutaneous vasculitis associated with fluoroquinolones. Infection. 2009; 37(5):466-468

19. Jammalamadaka SR et al.: Pulmonary Toxicity with Fluoroquinolones. The Internet Journal of Pulmonary Medicine. 2008;11(2):1-7

20. Blyth et al.: Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with levofloxacin therapy. Infect Dis Rep. 2012;4(1):e11

21. Lee C et al.: Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolones. JAMA Intern Med. 2015;175(11):1839-1847

22. Daneman N et al.: Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. BMJ Open. 2015;5(11):e01077

23. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 10-13 May 2016. 10 May 2016, EMA/PRAC/325452/2016; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Agenda/2016/05/WC500206060.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2016/05/WC500206060.pdf) (letztes Abrufdatum: 20.02.2017)

24. Kuss O et al.: Propensity Score: an alternative method of analyzing treatment effects. Dtsch Ärztebl Int. 2016;113:597-603

25. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care: Ontario Public Drug Programs; [www.health.gov.on.ca/en/public/programs/drugs/programs/programs.aspx](http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/drugs/programs/programs.aspx) (letztes Abrufdatum: 20.02.2017)

26. Zwiener I et al.: Survival Analysis. Dtsch Ärztebl Int. 2011;108(10):163-169

27. Schwabe U, Paffrath D.: Arzneimittel-Verordnungsreport 2016. (284) Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2016

28. World Health Organization (WHO), Uppsala Monitoring Centre: The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment; [www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf](http://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf) (letztes Abrufdatum: 25.01.2017)

## // Gadoliniumhaltige Kontrastmittel – Neueinschätzung des Sicherheitsprofils im Risikobewertungsverfahren aufgrund von Ablagerungen im Gewebe //

T. LAMKEMEYER

N. LILIENTHAL

W. LÜTKEHERMÖLLE

(BfArM)

**Gadoliniumhaltige Kontrastmittel haben in der Magnetresonanztomografie und Magnetresonanzangiografie eine große Bedeutung zur Verbesserung der Darstellung der inneren Organe und von Tumoren. Prinzipiell gelten sie bisher als sicher und im Allgemeinen gut verträglich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann aber in seltenen Fällen als Nebenwirkung ein lebensbedrohliches Syndrom auftreten, die nephrogene systemische Fibrose. Dabei kommt es zu einer krankhaften Vermehrung des Bindegewebes der Haut, der Gelenke und inneren Organe. Inzwischen wurden Fälle von Ablagerungen von Gadolinium in verschiedenen Geweben und vor allem im Gehirn – auch unabhängig von dem Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose – berichtet. So liegen zu einigen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln Berichte über Fälle von gadoliniumhaltigen Haut-Plaques vor. Insgesamt führte dies zu einer Neubewertung des Sicherheitsprofils und Nutzen-Risiko-Verhältnisses gadoliniumhaltiger Kontrastmittel auf europäischer Ebene. Als Resultat dieser umfangreichen Bewertung hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) nun empfohlen, für vier Kontrastmittel das Ruhen der Zulassung anzuordnen sowie für die verbleibenden Kontrastmittel die Fachinformationen anzupassen.**

### **WAS SIND GADOLINIUMHALTIGE KONTRASTMITTEL?**

Gadolinium (Gd) ist ein paramagnetisches chemisches Element aus der Gruppe der Lanthanoide, das zu den Metallen der seltenen Erden zählt. Gd-haltige Kontrastmittel führen durch eine Veränderung der magnetischen Eigenschaften der Gewebe und Organe zu einer Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomografie (MRT) und Magnetresonanzangiografie (MRA). Sie sind in Europa seit den späten 1980er Jahren für verschiedene Arten von Untersuchungen verfügbar, einschließlich Leber-, Gehirn- und Ganzkörperscans. Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2015 in Krankenhäusern bei vollstationären Patienten ca. 1,9 Millionen MRT durchgeführt. Ungefähr 40 Prozent der MRT-Aufnahmen fanden unter Verwendung von Kontrastmitteln statt.<sup>1</sup> Die Anzahl ambulanter MRT-Untersuchungen hat von ca. 5,5 Millionen im Jahr 2007 auf ca. 8,5 Millionen im Jahr 2014 stetig zugenommen (Auskunft des Bundesamtes für Strahlenschutz).

Da freie Gd-Ionen für den Organismus hochtoxisch sind, wird das Gadolinium bei der Herstellung des Kontrastmittels an ein organisches Trägermolekül gebunden und bildet damit einen Komplex. Insgesamt sind aktuell acht derartige Substanzkomplexe auf dem deutschen Markt verfügbar: Gadoversetamid, Gadodiamid, Gadopentetsäure, Gadobensäure, Gadoxetsäure, Gadoteridol, Gadobutrol und Gadotersäure. Nach der Struktur der Trägermoleküle werden die Gd-haltigen Kontrastmittel in lineare und makrozyklische Agenzien eingeteilt, wobei es in beiden Gruppen ionische und nicht ionische Vertreter gibt.<sup>2</sup> Gd-haltige Kontrastmittel werden in eine Vene injiziert, verteilen sich systemisch im gesamten Gefäß- und Organsystem des Körpers und reichern sich besonders in Geweben mit entzündlichen Prozessen sowie in Tumoren an. Zwei Kontrastmittel, Gadoxetsäure und Gadobensäure, sind aktuell auch speziell für die Leberdarstellung zugelassen, da sie in unterschiedlichem Umfang die Eigenschaft haben, von Leberzellen

aufgenommen zu werden. Für Gadotersäure und Gadopentetsäure besteht neben der Zulassung für die systemische Gabe auch eine Zulassung zur Injektion direkt in Gelenke (intraartikulär) in niedriger Konzentration. Eine Kontrastverstärkung des MRT-Bildes bei der Untersuchung von Gelenken wird bereits mit geringeren Dosen erreicht.

### **HINTERGRUNDINFORMATION ZU RISIKEN BEI PATIENTEN MIT EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION: NEPHROGENE SYSTEMISCHE FIBROSE**

Gd-haltige Kontrastmittel sind unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und in der empfohlenen Dosierung im Allgemeinen gut verträglich. Von gesunden Nieren wird das Mittel nach 24 bis 48 Stunden vollständig ausgeschieden.<sup>3</sup> Im Jahr 2000 wurde erstmals ein seltenes, schwerwiegendes und lebensbedrohliches Syndrom bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion beschrieben, das mit Fibrose der Haut, der Gelenke und der inneren Organe wie Lunge, Leber, Muskeln und Herz einhergeht, die nephrogene systemische Fibrose (NSF).<sup>4</sup> Eine Verbindung zwischen der Entwicklung einer NSF bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und der Verabreichung Gd-haltiger Kontrastmittel wurde im Jahr 2006 erstmals in der Literatur diskutiert.<sup>5,6</sup> Nach dem Auftreten weiterer NSF-Fälle im Jahr 2007 war dieses Problem Gegenstand einer intensiven Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) in den Jahren 2008 bis 2010. Der Ausschuss befand, dass Gd-haltige Kontrastmittel mit NSF verbunden sind und dass das Risiko bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, lebertransplantierten Patienten, pädiatrischen Patienten, während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei älteren Menschen erhöht ist. Die Gd-haltigen Kontrastmittel wurden entsprechend ihres NSF-Risikos wie folgt in drei Risikokategorien klassifiziert:

**Tabelle: Einteilung der gadoliniumhaltigen Kontrastmittel nach dem NSF-Risiko und ihrer chemischen Struktur**

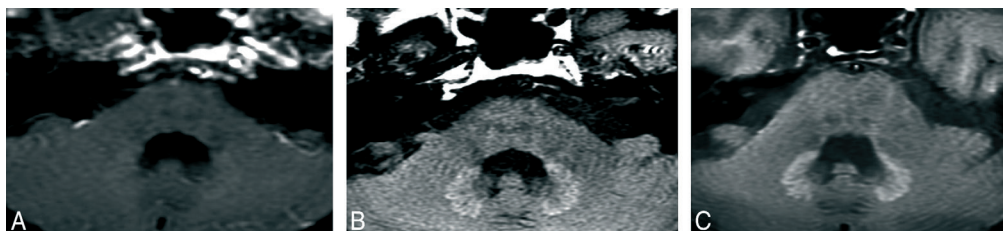
Wirkstoff	Arzneimittel	NSF-Risiko	Chemische Struktur
Gadodiamid	Omniscan®	hoch	linear/nicht ionisch
Gadoversetamid	OptiMARK®	hoch	linear/nicht ionisch
Gadopentetsäure	Magnevist®	hoch	linear/ionisch
Gadoxetsäure	Primovist®	mittel	linear/ionisch
Gadobensäure	MultiHance®	mittel	linear/ionisch
Gadoteridol	ProHance®	niedrig	makrozyklisch/nicht ionisch
Gadobutrol	Gadovist®	niedrig	makrozyklisch/nicht ionisch
Gadotersäure	Dotarem®	niedrig	makrozyklisch/ionisch

Der CHMP gelangte ferner zu dem Schluss, dass die Produktinformation aller Gd-haltigen Kontrastmittel Sicherheitsinformationen zur Minimierung des NSF-Risikos enthalten sollte, und empfahl deshalb die Änderungen der betreffenden Abschnitte der Produktinformationstexte entsprechend der Risikokategorie. Darüber hinaus empfahl der CHMP europaweite Risikominimierungsmaßnahmen im Hinblick auf die Rückverfolgbarkeit sowie die Langzeitwirkungen dieser Produkte.

### **ERHÖHTE SIGNALINTENSITÄTEN IM MRT: GADOLINIUMABLAGERUNGEN IM GEHIRN**

Über die NSF-Problematik hinaus wurden in den letzten Jahren präklinische und klinische Daten veröffentlicht, die auf eine Anreicherung von Gadolinium in verschiedenen Geweben, einschließlich Haut, Leber,

Nieren, Muskeln und Knochen, hinweisen.<sup>7,8</sup> Im Jahr 2014 wurde erstmals publiziert, dass es auch zu einer Akkumulation von Gadolinium im Gehirn kommen kann.<sup>9</sup> Hinweise auf eine solche Ablagerung stammen aus Untersuchungen von Patienten, bei denen mehrfach kontrastmittelverstärkte MRT-Scans durchgeführt wurden. In den MRT-Untersuchungen wurden erhöhte Signalintensitäten in bestimmten Gehirnregionen im Vergleich zu anderen Gehirnregionen nachgewiesen, besonders im Nucleus dentatus (siehe Abbildung 1) und im Globus pallidus.<sup>10</sup> Anders als NSF-Patienten hatten die Patienten, die eine solche Signalhyperintensität in diesen Gehirnstrukturen entwickelten, eine normale Nierenfunktion. Inzwischen wurde eine Signalintensitätserhöhung auch für andere Gehirnregionen gezeigt.<sup>11,12</sup> Insgesamt weist die aktuelle Datenlage darauf hin, dass eine Signalhyperintensität im Gehirn davon abhängen kann, zu welcher Gruppe (linear oder makrozyklisch) das Kontrastmittel gehört.<sup>13</sup> Während für lineare Kontrastmittel eine Signalintensitätserhöhung in allen publizierten retrospektiven Patientenstudien und Tierstudien festgestellt wurde,<sup>14–16</sup> wurde dies für makrozyklische Kontrastmittel bisher nur einmal beschrieben.<sup>17</sup>



**Abbildung 1:**

**Beispiel für ein MRT mit Signalintensitätserhöhung**

Hyperintensität des Nucleus dentatus eines Patienten, bei dem 25 kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen durchgeführt worden waren. (A) Hyperintensität zu Beginn, die im Laufe der folgenden zwölf kontrastmittelverstärkten Untersuchungen deutlicher wird: (B) fünf Jahre und (C) acht Jahre nach der ersten Untersuchung.

Quelle: Adin et al.<sup>18</sup>

Bei der Signalintensitätserhöhung im Gehirn ist zu bedenken, dass es sich dabei um ein indirektes Maß für eine Ablagerung von Gd handelt. Um Gd direkt nachzuweisen, wurden Gewebeproben massenspektrometrisch und mikroskopisch untersucht. Diese Messungen zeigten ebenfalls eine Ansammlung von Gadolinium. Insgesamt liegen somit derzeit überzeugende Hinweise für eine Akkumulation von Gadolinium im Gehirn vor.

**REFERENZEN**

1. [www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren5231401157014.html](http://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren5231401157014.html)
2. Frenzel T et al.: Stability of Gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37°C. *Invest Radiol.* 2008;43(12):817-828
3. Bellin MF et al.: Extracellular gadolinium-based contrast media: An overview. *Eur J Radiol.* 2008;66(2):160-167
4. Cowper SE et al.: Scleromyxoidema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet.* 2000;356:1000-1001

**MECHANISMUS UND MÖGLICHE FOLGEN DER GADOLINIUMABLAGERUNG IM GEHIRN**

Alle Gd-haltigen Kontrastmittel sind Komplexe aus einem Gd-Ion ( $Gd^{3+}$ ) und einem Trägermolekül. Das Gd-Ion kann potenziell aus dem Komplex freigesetzt werden. Während bei makrozyklischen Kontrastmitteln das Gd-Ion von einem starren, käfigartigen Trägermolekül fest eingeschlossen wird, bildet das Trägermolekül der linearen Gd-haltigen Kontrastmittel eine offene Struktur.<sup>2,19</sup> Daher geht man davon aus, dass die makrozyklischen Komplexe stabiler sind und die Freisetzung von Gd aus linearen Komplexen wahrscheinlicher ist als bei makrozyklischen Komplexen. Andere Faktoren wie eine verminderte Nierenfunktion erhöhen wahrscheinlich die Toxizität der Komplexe dadurch, dass die Ausscheidung freier Gd-Ionen verlangsamt ist und freie Gd-Ionen für längere Zeit im Körper verbleiben. In der Folge wäre auch die Gewebeablagerung von Gd erhöht.

Konkrete histopathologische Veränderungen, eine spezifische klinische Symptomatik oder Krankheitsbilder in Folge dieser Gd-Ablagerungen wurden bisher nicht festgestellt, allerdings gibt es bisher nur unzureichende systematische Untersuchungen zu Langzeiteffekten im Gehirn. Aufgrund des höchst

5. Marckmann P et al.: Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2359-2362

6. Grobner T et al.: Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;221:1104-1108

7. Sanyal S et al.: Multiorgan gadolinium (Gd) deposition and fibrosis in a patient with nephrogenic systemic fibrosis – an autopsy-based review. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3616-3626

8. Darrah TH et al.: Incorporation of excess gadolinium into human bone from medical contrast agents. *Metallomics.* 2009;1(6):479-488

9. Kanda T et al.: High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology.* 2014;270(3):834-841

10. Ramalho J et al.: High Signal Intensity in Globus Pallidus and Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Evaluation of Two Linear Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology.* 2015;276(3):836-844

11. Zhang Y et al.: Extent of Signal Hyperintensity on Unenhanced T1-weighted Brain MR Images after More than 35 Administrations of Linear Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology.* 2017;282(2):516-525

12. Kuno H et al.: Global and Regional Brain Assessment with Quantitative MR Imaging in Patients with Prior Exposure to Linear Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology.* 2017;283(1):195-204

13. Radbruch A et al.: Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology.* 2015;275(3):783-791

14. Errante Y et al.: Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest Radiol.* 2014;49:685-690

toxischen Charakters freier Gd-Ionen und der bereits bekannten schädlichen Effekte einer Gd-Retention erscheinen pathophysiologische Konsequenzen bei einer Akkumulation von Gd in sensiblen Hirnregionen jedoch plausibel. Die von einer Gd-Ablagerung vor allem betroffenen Gehirnregionen (Nucleus dentatus und Globus pallidus) sind an der Kontrolle willkürlicher bzw. unwillkürlicher Bewegungen beteiligt. Zwei z. T. kontrovers diskutierte Publikationen aus dem Jahr 2016 stellen die Hypothese auf, dass bestimmte Krankheitsbilder mit Gd-Ablagerungen zusammenhängen könnten.<sup>20, 21</sup>

Des Weiteren ist der Ionenradius von  $Gd^{3+}$  dem von  $Ca^{2+}$  sehr ähnlich. Dadurch kann  $Gd^{3+}$  unter anderem die Aktivität einiger Kalzium-abhängiger Enzyme und Kalziumkanäle blockieren. In der Folge könnten Probleme bei Muskelkontraktionen oder der Nervenleitung auftreten.<sup>22–26</sup>

### NEUBEWERTUNG GD-HALTIGER KONTRASTMITTEL AUFGRUND VON ABLAGERUNGEN IN GEWEBEN

Aufgrund der neuen Datenlage bezüglich der Anreicherung Gd-haltiger Kontrastmittel in Knochen, Haut sowie im Gehirn empfahl der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) im Januar 2016 das Streichen des Hinweises in den Produktinformationen, dass das Kontrastmittel die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann. Die Risikomanagementpläne zu den jeweiligen Gd-haltigen Kontrastmitteln wurden dahingehend aktualisiert, dass die Ablagerungen im Gehirn und anderen Geweben wichtige potenzielle Risiken (important potential risks) darstellen und die klinische Bedeutung der Ablagerungen bis heute nicht bekannt ist (sog. missing information). Im März 2016 wurde von der EU-Kommission ein Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG gestartet (siehe Ausgabe Bulletin Juni 2016), in dem unter der Berücksichtigung des Risikos für NSF und der Ablagerungen auch in anderen Geweben, wie Knochen und Gehirn, eine Neubewertung des gesamten Sicherheitsprofils und Nutzen-Risiko-Verhältnisses der einzelnen Gd-haltigen Kontrastmittel erfolgte.

Die Bewertung und die Empfehlungen des PRAC lassen sich wie folgt zusammenfassen: Der PRAC kam zu dem Ergebnis, dass überzeugende Hinweise für eine Akkumulation von Gadolinium im Gehirn vorliegen. Diese Hinweise stammen aus Studien, bei denen Gadolinium im Hirngewebe direkt gemessen worden ist, und von MRT-Bildern, auf denen Bereiche mit erhöhter Signalintensität erkennbar sind, obwohl die letzte Injektion eines Gadoliniumkontrastmittels viele Monate zurücklag.

Auch wenn keine Symptome oder Erkrankungen in Verbindung mit Ablagerung von Gadolinium im Gehirn berichtet wurden, wählte der PRAC einen vorsorglichen Ansatz, da zu beachten ist, dass die Daten zu Langzeiteffekten im Gehirn begrenzt sind. Ablagerungen von Gadolinium in anderen Organen und Geweben wurden mit seltenen Nebenwirkungen wie Hautplaques und nephrogener systemischer Fibrose bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Zusammenhang gebracht. Zusätzlich zeigten nicht klinische Laborstudien, dass Gadolinium schädlich für das Gewebe sein kann.

Die Empfehlung zum Ruhen der Zulassung betrifft vier lineare Gd-haltige Kontrastmittel: Gadodiamid, Gadopentetsäure, Gadobensäure und Gadoversetamid. Lineare Wirkstoffe tendieren aufgrund ihrer Struktur eher dazu, Gd freizusetzen, das sich dann in Körpergeweben anreichern kann. Makrozyklische Gd-haltige Kontrastmittel sind stabiler und neigen wesentlich weniger zur Freisetzung von Gd. Der PRAC empfiehlt, dass makrozyklische Kontrastmittel in der geringstmöglichen Dosis eingesetzt werden und nur, wenn eine kontrastmittelfreie Bildgebung als nicht ausreichend angesehen wird. Die Empfehlung beinhaltet auch, dass einige lineare Kontrastmittel verfügbar bleiben werden: Gadoxetsäure, die bei niedriger Dosis für Leberdarstellungen eingesetzt wird, kann auf dem Markt verbleiben, da der Wirkstoff einen wichtigen diagnostischen Bedarf für Patienten mit wenigen Alternativen abdeckt. Außerdem soll eine Formulierung von Gadopentetsäure, die direkt in Gelenke injiziert wird, verfügbar bleiben, da

15. Cao Y et al.: Signal Change in the Dentate Nucleus on T1-Weighted MR Images After Multiple Administrations of Gadopentetate Dimeglumine Versus Gadobutrol. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(2):414-419

16. Radbruch A et al.: Intraindividual Analysis of Signal Intensity Changes in the Dentate Nucleus After Consecutive Serial Applications of Linear and Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents. *Invest Radiol.* 2016;51(11):683-690

17. Stojanov DA et al.: Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1Wmagnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with cumulative dose of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol. *Eur Radiol.* 2016;26:807-815

18. Adin ME et al.: Hyperintense Dentate Nuclei on T1-Weighted MRI: Relation to Repeat Gadolinium Administration. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(10):1859-1865

19. Caravan P et al.: Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications. *Chem Rev.* 1999;99:2293-2352

20. Semelka RC et al.: Gadolinium in Humans: A Family of Disorders. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207(2):229-233

21. Semelka RC et al.: Gadolinium deposition disease: Initial description of a disease that has been around for a while. *Magn Reson Imaging.* 2016;34(10):1383-1390

22. Darrach TH et al.: Incorporation of excess gadolinium into human bone from medical contrast agents. *Metallomics.* 2009;1(6):479-88

23. Murata N et al.: Gadolinium tissue deposition in brain and bone. *Magn Reson Imaging.* 2016;34(10):1359-1365

24. Harry H. Binder: Lexikon der chemischen Elemente, S. Hirzel Verlag, Stuttgart 1999

25. Vassallo DV et al.: Toxic effects of mercury, lead and gadolinium on vascular reactivity. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(9):939-946

26. Xia Q et al.: Gadolinium-induced oxidative stress triggers endoplasmic reticulum stress in rat cortical neurons. *J Neurochem.* 2011;117:38-47

ihre Gadoliniumkonzentration sehr niedrig ist – ca. 200-mal niedriger als bei intravenös angewendeten Produkten. Beide Wirkstoffe sollen in der geringstmöglichen Dosis eingesetzt werden und nur, wenn eine kontrastmittelfreie Bildgebung als nicht ausreichend angesehen wird.

Für die Zulassungen, für die das Ruhen empfohlen wurde, kann dieses Ruhen wieder aufgehoben werden, wenn die betroffenen Firmen Daten liefern, die einen neuen Nutzen in einer identifizierten Patientengruppe zeigen, der die Risiken überwiegt oder die zeigen, dass ihr Produkt (modifiziert oder nicht) Gadolinium nicht signifikant aus dem Chelat-Komplex freisetzt (engl.: Dechelation) oder dieses nicht zu Ablagerungen in Geweben führt.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) befürwortet die Einschätzung des PRAC im Sinne eines vorbeugenden Patientenschutzes. Der finale Bewertungsbericht war zum Zeitpunkt der Drucklegung noch nicht veröffentlicht. Die von dieser Bewertung betroffenen Firmen haben das Recht, die Empfehlungen nochmals vom PRAC überprüfen zu lassen. Die endgültigen Empfehlungen des PRAC werden dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA zur Stellungnahme vorgelegt. Weitere Informationen werden im Anschluss an das CHMP-Gutachten veröffentlicht.



**Abbildung 2:**  
**Ablauf des Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG**

### FAZIT

In Deutschland wurden bei vollstationären Patienten im Jahr 2015 ca. 1,9 Millionen MRT-Untersuchungen durchgeführt, ca. 40 Prozent davon mit Hilfe eines Kontrastmittels. Die Anzahl ambulanter MRT ist auf ca. 8,5 Millionen im Jahr 2014 angestiegen. Von daher ist es aus Sicht des vorbeugenden Verbraucherschutzes von großer Bedeutung, dass in den letzten Jahren neue Daten zu Risiken Gd-haltiger Kontrastmittel, insbesondere zur Ablagerung von Gd im Gehirn, bekannt wurden. Bei der Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses Gd-haltiger Kontrastmittel kam der PRAC zu dem Ergebnis, dass überzeugende Hinweise für eine Akkumulation von Gadolinium im Gehirn vorliegen. Auch wenn keine Symptome oder Erkrankungen in Verbindung mit Ablagerung von Gadolinium im Gehirn berichtet wurden, wählte der PRAC einen vorsorglichen Ansatz, da zu beachten ist, dass die Daten zu Langzeiteffekten im Gehirn begrenzt sind. Infolge dessen wurde für die intravenöse Darreichungsform der linearen Produkte Gadodiamid, Gadopentetsäure, Gadobensäure und Gadoversetamid das Ruhen der Zulassung empfohlen. Für makrozyklische Wirkstoffe empfiehlt der PRAC, diese in der geringstmöglichen Dosis einzusetzen und nur, wenn eine kontrastmittelfreie Bildgebung als nicht ausreichend angesehen wird. Der PRAC empfiehlt weiter, dass das lineare Kontrastmittel Gadoxetsäure, das bei niedriger Dosis für Leberdarstellungen eingesetzt wird, auf dem Markt verbleiben kann. Außerdem soll eine Formulierung von Gadopentetsäure, die direkt in Gelenke injiziert wird, verfügbar bleiben. Beide Wirkstoffe sollen in der geringstmöglichen Dosis eingesetzt werden und nur, wenn eine kontrastmittelfreie Bildgebung als nicht ausreichend angesehen wird.

Das BfArM wird über die endgültige Entscheidung des Ausschusses für Humanarzneimittel informieren.



## // Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2015 //

D. MENTZER

D. OBERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

**Impfungen sind eine effektive Maßnahme zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impfleckungen können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. 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 Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Jahr 2015 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/ Impfkomplicationen vorgestellt.**

### MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung hat nach § 63 c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldepflicht 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 Nebenwirkung (synonym: unerwünschte Arzneimittelwirkung, 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 § 6 Abs. 1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldepflicht bei Verdacht auf eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung (Impfkomplication). Eine namentliche Meldepflicht für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt besteht bereits dann, wenn der Verdacht existiert, 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

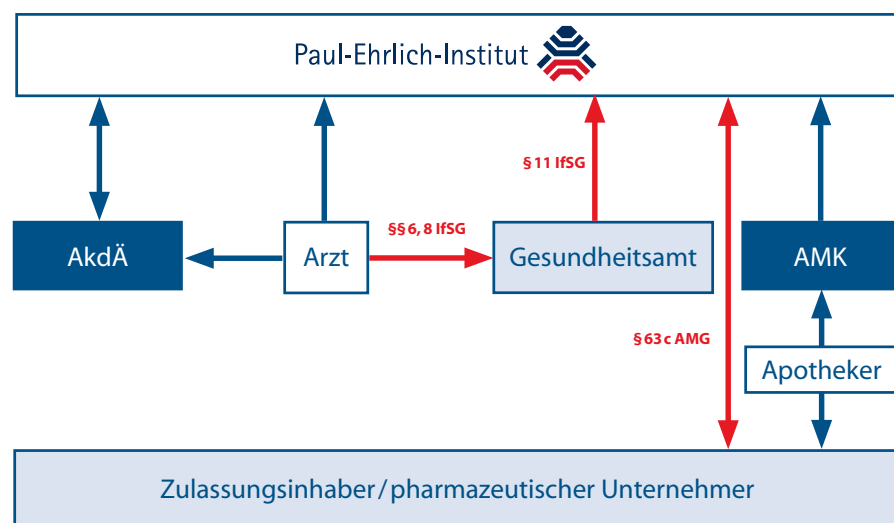
rot: gesetzliche Meldepflichtungen

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 2015 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza- A/ H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2015 an das PEI berichtet und in die Auswertung einbezogen. Das PEI bewertet Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen nach den Kriterien der WHO<sup>1,2</sup> (siehe dazu auch Bulletin 1/2014). 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 außerdem sowohl fallbezogene Auswertungen (auf der Ebene einer betroffenen Person) 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.

## AUSWERTUNG

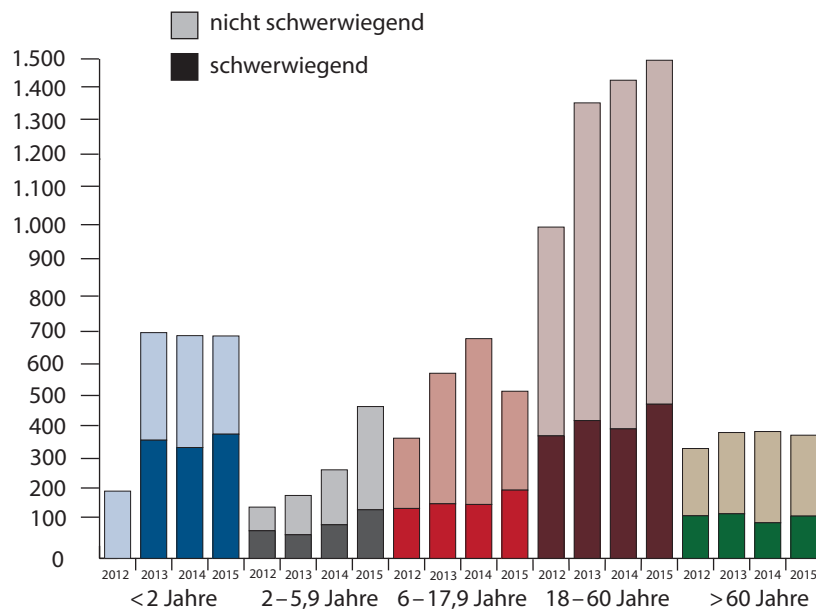
**Tabelle 1:**  
**Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplikationen/Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2015**

\* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung  
\*\* 427 Fälle ohne Angaben zum Alter

Im Jahr 2015 erhielt das PEI insgesamt 3.919 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 535 (13,7%) Meldungen das Impfdatum und bei 668 (17,1%) Meldungen das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2015 lagen. Bei 832 (21,2%) Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Bei 426 (10,9%) Verdachtsmeldungen wurde kein Alter der geimpften Person angegeben. 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)**	3.919	1.496	370	668	465	502
schwerwiegende Fälle	1.369 (34,9%)	463 (30,9%)	127 (34,3%)	373 (55,8%)	146 (32,0%)	205 (40,8%)
weiblich	58,2%	65,4%	64,6%	44,5%	37,9%	69,3%
männlich	37,6%	33,0%	33,0%	52,2%	48,7%	29,3%
Geschlecht unbekannt	4,3%	1,5%	2,4%	3,3%	13,4%	1,4%
Todesfälle	18 (0,5%)	1 (0,1%)	4 (1,1%)	8 (1,2%)	3 (0,7%)	2 (0,4%)
bleibender Schaden	58 (1,5%)	22 (1,5%)	0	14 (2,1%)	9 (2,0%)	12 (2,4%)
Allgemeinzustand verbessert*	170 (4,3%)	67 (4,5%)	33 (8,9%)	17 (2,5%)	22 (4,8%)	23 (4,6%)
wiederhergestellt	1.683 (42,9%)	569 (38%)	133 (35,9%)	391 (58,5%)	208 (45,6%)	240 (47,8%)
nicht wiederhergestellt*	669 (17,1%)	288 (19,3%)	110 (29,7%)	89 (13,4%)	59 (12,9%)	88 (17,5%)
unbekannt	1.321 (33,7%)	549 (36,6%)	90 (24,4%)	149 (22,3%)	155 (34,0%)	137 (27,3%)

**Abbildung 2:**  
Anzahl der gemeldeten  
schwerwiegenden und nicht  
schwerwiegenden  
Verdachtsfälle in den  
Jahren 2012 bis 2015



30 Meldungen bezogen sich auf den pandemischen A/S03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, davon betrafen elf Meldungen nicht schwerwiegende und 19 schwerwiegende Verdachtsfälle. Ein Verdachtsfall einer nicht schwerwiegenden Nebenwirkung/Impfkomplikation wurde nach Impfung mit dem pandemischen Ganzzell-Grippeimpfstoff berichtet. Im Jahr 2015 stiegen die Verdachtsfallmeldungen gegenüber dem Vorjahr leicht an, wobei sich in den einzelnen Altersgruppen kein durchgehender Trend fand (Abbildung 2).



**MELDUNGEN DURCH GESUNDHEITSÄMTER NACH INFektionSSCHUTZGESETZ UND ANDERE MELDEQUELLEN**

411 der 3.919 Meldungen (10,5%) wurden über die Gesundheitsämter entsprechend der Vorgaben des IfSG mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 3 dargestellt. Insgesamt 1.094 Meldungen (27,9%) wurden durch Angehörige der Gesundheitsberufe direkt an das PEI gemeldet und 382 (9,8%) erfolgten durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Patienten und Angehörige übermittelten dem PEI insgesamt 63 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung (1,6%). Die Hälfte der Meldungen erhielt das PEI, wie auch in den Jahren zuvor, durch die Zulassungsinhaber.

**Abbildung 3:**  
Zahl der im Jahr 2015 erfolgten Verdachtsmeldungen von  
Impfkomplikationen durch Gesundheitsbehörden  
(n = 411)

### **MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN VON NEBENWIRKUNGEN/IMPFKOMPLIKATIONEN MIT TÖDLICHEM VERLAUF**

Das PEI erhielt 18 (0,5 %) Meldungen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelt sich um elf Kinder im Alter von zwei Monaten bis 16 Jahren und vier Erwachsene im Alter von 68 und 73 Jahren. Drei Meldungen enthielten keine Angabe zum Alter der geimpften Person. Gemäß der Fallbeschreibung handelte es sich in einem Fall um eine erwachsene Person und in zwei Fällen um Kinder.

In 14 Fällen war kein ursächlicher Zusammenhang zwischen der/den Impfung/en und der berichteten Todesursache festzustellen.

In vier Fällen konnte wegen fehlender Informationen keine abschließende Bewertung vorgenommen werden. Darunter war eine Meldung über einen 28 Monate alten Jungen, der 17 Tage nach einer Meningokokken-B-Impfung verstarb. Es handelt sich hierbei um eine Onlinemeldung, die nicht verifiziert werden konnte. Weiterhin wurde ein Fall berichtet, in dem eine erwachsene Person (ohne nähere Angaben zum Alter) zu einem unbekanntem Zeitpunkt nach einer FSME-Impfung an den Folgen einer multiplen Sklerose verstarb. Genaue Angaben zur Todesursache, Diagnose und Krankengeschichte liegen nicht vor. Weiterhin wurde der Fall eines 73-jährigen Mannes berichtet, bei dem sieben Tage nach einer Pneumokokkenimpfung (Prevenar 13®) ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) diagnostiziert wurde und der zu einem unbekanntem Zeitpunkt nach der Impfung verstarb. Trotz wiederholter Nachfragen konnten keine weiteren Informationen ermittelt werden. Der vierte Verdachtsfall betraf eine 73-jährige Frau, die ca. 40 Minuten nach einer FSME-Impfung in Folge eines plötzlichen Herzstillstandes bei bekanntem Bluthochdruck und bekannter Herzinsuffizienz verstarb.

### **MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG**

Insgesamt wurden dem PEI 58 Fälle (35 Kinder und Jugendliche von zwei Monaten bis 16 Jahren und 22 Erwachsene zwischen 19 und 57 Jahren und ein Verdachtsfall ohne Angabe zum Alter der Person) mit einem bleibenden Schaden nach Impfung berichtet:

- Sechs Fälle eines sterilen Abszesses mit Abheilung unter Narbenbildung sind kausal auf die Impfungen (Sechsfachimpfstoff DTaP-IPV-HBV/Hib) zurückzuführen.
- Im Jahr 2015 wurden dem PEI zehn Fälle einer Narkolepsie bei Jugendlichen (im Alter von zehn bis 16 Jahren) und bei Erwachsenen (im Alter von 19, 32 und 42 Jahren) berichtet. Vier Fälle wurden im Zusammenhang mit dem pandemischen Grippeimpfstoff Pandemrix® gemeldet. Über eine Assoziation zwischen Narkolepsie und Impfung mit Pandemrix® wurde in mehreren Studien einschließlich der in Deutschland durchgeführten Fall-Kontroll-Studie berichtet.<sup>3</sup> In einem weiteren Fall wurden Symptome der Narkolepsie fünf Tage nach der dritten HPV-Impfung festgestellt. Einen Zusammenhang mit der Impfung sieht das PEI nicht. Fünf Meldungen einer Narkolepsie bezogen sich auf eine FSME-Impfung bei zwei Erwachsenen und drei Jugendlichen im Alter von zwölf bis 16 Jahren. Erste Symptome der Erkrankung wurden bei den Patienten allerdings bereits in den Jahren 2008 (n=1 Fall), 2011 (n=1 Fall), 2013 (n=2 Fälle) und 2014 (n=1 Fall) berichtet. Vier Meldungen kamen von Ärzten, die auch an der deutschlandweiten Narkolepsiestudie teilnahmen. Insgesamt sind dem PEI von 2001 bis Ende 2015 zwei weitere Berichte einer Narkolepsie nach FSME-Impfungen gemeldet worden (erste Symptome 2005 und 2008). In der EudraVigilance-Datenbank der EMA gibt es aus keinem anderen Land Meldungen einer Narkolepsie zu den in Deutschland zugelassenen FSME-Impfstoffen. Das PEI geht daher nicht von einem Risikosignal aus. Der leichte Anstieg der Meldungen einer Narkolepsie nach FSME-Impfung lässt sich aus Sicht des PEI mit einer erhöhten Aufmerksamkeit der meldenden Ärzte erklären. Einen Hinweis auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung gibt es nicht.

- Bei zwei Kindern, jeweils drei Monate alt, wurde drei beziehungsweise vier Wochen nach einer Rotavirusimpfung eine Darminvagination diagnostiziert, die durch eine operative Entfernung des Invaginats behandelt werden konnte. Invagination ist eine bekannte Nebenwirkung der Rotavirusimpfung, die zumeist innerhalb von sieben Tagen nach der ersten Impfung auftritt. Zu diesem Thema führt das PEI aktuell eine Fall-Kontroll-Studie durch.<sup>4</sup>

Darüber hinaus hat das PEI in 28 Meldungen das berichtete unerwünschte Ereignis als nicht vereinbar mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der jeweiligen Impfung bewertet, da es keine wissenschaftliche Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang gibt, andere bestehende Krankheiten vorlagen, die das unerwünschte Ereignis erklären, wie z. B. eine genetisch bedingte Erbkrankheit, und/oder der zeitliche Zusammenhang zwischen der Impfung und dem unerwünschten Ereignis nicht plausibel war. Erwähnenswerte unerwünschte Ereignisse im zeitlich zufälligen Zusammenhang mit einer Impfung werden kurz dargestellt:

- Bei vier Verdachtsfällen wurde bei den geimpften Kindern im Alter von acht Monaten und vier Jahren eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung (je einmal Sechsfachimpfung, Sechsfach- und Pneumokokkenkonjugatimpfung, MMRV-Impfung und eine Impfung in Kombination aus Pocken/Tuberkulose/Diphtherie/Tetanus/Pertussis/Polio) berichtet.
- Bei einem 26-jährigen Mann und fünf Kindern im Alter von zwölf Monaten bis zwölf Jahren wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der jeweiligen Impfung ein Diabetes mellitus Typ 1 diagnostiziert. Dreimal betraf es eine FSME-Impfung, einmal handelte es sich um eine Sechsfach- und Meningokokken-C-Impfung und zweimal um eine Fünffachimpfung. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Impfungen und Typ-1-Diabetes wurde bisher in unterschiedlichsten Studien nicht festgestellt.
- Bei acht Personen (eine Person im Alter von 16 Jahren, vier Erwachsene im Alter von 41 bis 55 Jahren sowie zwei Erwachsene ohne genaue Altersangabe und ein Verdachtsfall ohne Angabe zum Alter der Person) wurde im zeitlichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Impfungen eine multiple Sklerose (MS) diagnostiziert. In zwei gemeldeten Fällen wurde gegen HPV, in zwei Fällen gegen HBV geimpft, je einmal handelte es sich um eine FSME-, HAV/HBV-, HAV-, Diphtherie-/Tetanus-/azelluläre Pertussis-/inaktivierte Polioimpfung. Umfangreiche epidemiologische Studien weisen nicht auf einen Zusammenhang zwischen HBV-, HAV-, HPV-Impfung sowie tetanushaltigen Impfstoffen und dem Entstehen einer MS hin.<sup>5-7</sup> Das PEI sieht daher keinen ursächlichen, sondern einen zeitlich zufälligen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MS und den oben genannten Impfstoffen.
- Bei vier geimpften Kindern wurde die Diagnose Autismus gestellt: in einem Fall ein Jahr nach MMR-Impfung, in einem Fall neun Monate nach MMRV-Impfung und in zwei Fällen wurde kein genauer Zeitabstand zwischen der Masern- bzw. MMR-Impfung und dem Zeitpunkt der Diagnose berichtet. In der Vergangenheit wurden verschiedenste Impfstoffe fälschlicherweise angeschuldigt, mit Autismus assoziiert zu sein. Das PEI hat diese Meldungen zum Anlass genommen, die Evidenz zu diesem Thema zusammenzufassen (siehe unten).

Bei zwölf weiteren Meldungen wurde der Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und der Impfung als unbestimmt bzw. nicht bewertbar beurteilt, weil es keine aussagekräftigen Studien zur möglichen Assoziation gibt, der Informationsgehalt der Meldung nicht für eine Bewertung ausreichte, keine abschließenden Diagnosen bzw. differenzialdiagnostischen Untersuchungen vorlagen oder die Verdachtsdiagnose nicht gesichert war.

## IMPFUNGEN UND AUTISMUS

Autismus wird nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und gemäß der „International Classification of Diseases, Version 10“ (ICD-10) den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen zugeordnet. Die ICD-10 unterscheidet zwischen frühkindlichem Autismus (ICD-10 F84.0), Asperger-Syndrom (ICD-10 F84.5) und atypischem Autismus (ICD-10 F84.1). Im „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 5“ (DSM-5) werden frühkindlicher Autismus, Asperger-Syndrom, atypischer Autismus sowie anderweitig nicht spezifizierte tiefgreifende Entwicklungsstörungen („Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified“, PDD-nos) unter dem Begriff Autismus-Spektrum-Störung (ASD) zusammengefasst.<sup>8</sup> Hinsichtlich der Ätiologie scheinen genetische Faktoren eine große Rolle zu spielen.<sup>9, 10</sup> Daneben werden Umwelteinflüsse als auslösende Faktoren diskutiert.<sup>11–13</sup> Das klinische Bild ist charakterisiert durch gestörte soziale Interaktion, beeinträchtigte Kommunikation und Sprache sowie durch wiederholte, stereotype Verhaltensweisen und Interessen.<sup>14</sup>

### Literaturrecherche

Das PEI führte in PubMed eine Literaturrecherche zu epidemiologischen Studien durch, die sich mit dem Thema MMR- beziehungsweise thiomersalhaltige Impfungen und Autismus beschäftigen. Diese ergab sieben Kohortenstudien<sup>15–21</sup>, sechs Fall-Kontroll-Studien<sup>22–27</sup>, zwei „Time-series“-Studien<sup>28, 29</sup> sowie zwei „Self-Controlled-Case-Series“ (SCCS)-Studien<sup>30, 31</sup>. Keine der Arbeiten lieferte Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Autismus beziehungsweise ASD nach Immunisierung mit MMR- beziehungsweise thiomersalhaltigen Impfstoffen. Letztere sind heute nicht mehr auf dem deutschen Markt.

Des Weiteren führte das PEI für Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien jeweils eine „Random-effects“-Metaanalyse durch, um die Resultate der einzelnen Studien zu jeweils einem gemeinsamen Schätzer zusammenzufassen.

In die Metaanalyse der Kohortenstudien wurden sechs der sieben oben genannten Originalarbeiten einbezogen (Tabelle 2). Die Arbeit von Fombonne et al.<sup>15</sup> wurde wegen ihres besonderen, nicht mit den anderen Studien vergleichbaren Designs ausgeschlossen. Für die Immunisierung mit MMR-Impfstoffen wurde ein Odds Ratio (OR) für Autismus bzw. ASD von 0,89 (95 %-Konfidenzintervall, KI: 0,76–1,05;  $p=0,16$ ; Heterogenität:  $Q=2,78$ ,  $df=3$ ,  $p=0,43$ ,  $I^2<0,01$ , Kennwert für das Ausmaß von Heterogenität) als gemeinsamer Schätzer berechnet und für thiomersalhaltige Impfstoffe ein OR von 1,00 (95 %-KI: 0,94–1,07;  $p=0,99$ ; Heterogenität:  $Q=1,71$ ,  $df=3$ ,  $p=0,64$ ,  $I^2<0,01$ ; Tabelle 2). Damit ergaben sich aus Kohortenstudien keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Autismus bzw. ASD nach Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln oder bei Verwendung von thiomersalhaltigen Impfstoffen.

In der Metaanalyse der Fall-Kontroll-Studien wurden alle sechs Studien<sup>22–27</sup> berücksichtigt. Für die Immunisierung mit MMR-Impfstoffen wurde ein OR für Autismus bzw. ASD von 0,91 (95 %-KI: 0,76–1,08;  $p=0,28$ ; Heterogenität:  $Q=3,32$ ,  $df=4$ ,  $p=0,51$ ;  $I^2<0,01$ ) als gemeinsamer Schätzer berechnet und für thiomersalhaltige Impfstoffe ein OR von 0,96 (95 %-KI: 0,94–0,99,  $p<0,01$ ; Heterogenität: 0,89,  $df=2$ ,  $p=0,64$ ;  $I^2<0,01$ ; Tabelle 3). Auch für Fall-Kontroll-Studien ergaben sich somit keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Autismus bzw. ASD nach Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln oder bei Verwendung von thiomersalhaltigen Impfstoffen.

Die Ergebnisse der beiden Metaanalysen stehen im Einklang mit einem Cochrane-Review zu Impfungen gegen Masern, Mumps und Röteln bei Kindern<sup>32</sup> sowie einem weiteren systematischen Review zu Impfungen und Autismus.<sup>33</sup>

Impfstoff- typ	Studie	Diagnose	Schätzer für jede Studie			
			Odds Ratio	95%-KI		p-Wert
				unten	oben	
MMR	Madsen <sup>16</sup> , Dänemark 2002	Autismus	0,92	0,68	1,24	0,59
	Madsen <sup>16</sup> , Dänemark 2002	ASD	0,83	0,65	1,06	0,14
	Uchiyama <sup>20</sup> , Japan 2007	ASD	0,62	0,32	1,20	0,16
	Jain <sup>21</sup> , USA 2015	ASD	1,09	0,77	1,55	0,63
	<b>gemeinsamer Schätzer</b>		<b>0,89</b>	<b>0,76</b>	<b>1,05</b>	<b>0,16</b>
thiomersal- haltig	Hviid <sup>17</sup> , Dänemark 2003	Autismus	0,85	0,60	1,20	0,36
	Hviid <sup>17</sup> , Dänemark 2003	ASD	1,12	0,88	1,43	0,36
	Verstraeten <sup>18</sup> , USA 2003	Autismus	1,00	0,92	1,09	1,00
	Andrews <sup>19</sup> , UK 2004	Autismus	0,99	0,88	1,12	0,87
	<b>gemeinsamer Schätzer</b>		<b>1,00</b>	<b>0,94</b>	<b>1,07</b>	<b>0,99</b>

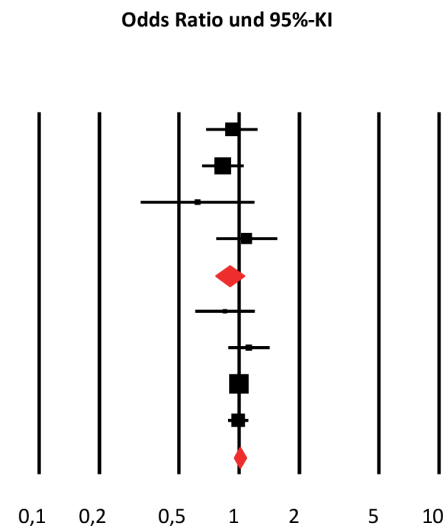


Tabelle 2:

Metaanalyse von Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen der Immunisierung mit Masern-Mumps-Röteln- bzw. thiomersalhaltigen Impfstoffen und Autismus bzw. Autismus-Spektrum-Störungen (ASD)

Impfstoff- typ	Studie	Diagnose	Schätzer für jede Studie			
			Odds Ratio	95%-KI		p-Wert
				unten	oben	
MMR	DeStefano <sup>22</sup> , USA 2004	Autismus	0,99	0,63	1,55	0,97
	Mrozek-Budzyn <sup>23</sup> , 2010	ASD	0,42	0,15	1,17	0,10
	Smeeth <sup>25</sup> , UK/Polen 2004	ASD	0,86	0,68	1,09	0,21
	Uno <sup>26</sup> , Japan 2012	ASD	1,10	0,64	1,90	0,73
	Uno <sup>27</sup> , Japan 2015	ASD	1,04	0,65	1,67	0,87
	<b>gemeinsamer Schätzer</b>		<b>0,91</b>	<b>0,76</b>	<b>1,08</b>	<b>0,28</b>
thiomersal- haltig	Price <sup>24</sup> , USA 2010	ASD	0,97	0,94	1,00	0,04
	Price <sup>24</sup> , USA 2010	Autismus	0,96	0,93	1,00	0,03
	Uno <sup>27</sup> , Japan 2015	ASD	0,84	0,63	1,13	0,25
	<b>gemeinsamer Schätzer</b>		<b>0,96</b>	<b>0,94</b>	<b>0,99</b>	<b>&lt;0,01</b>

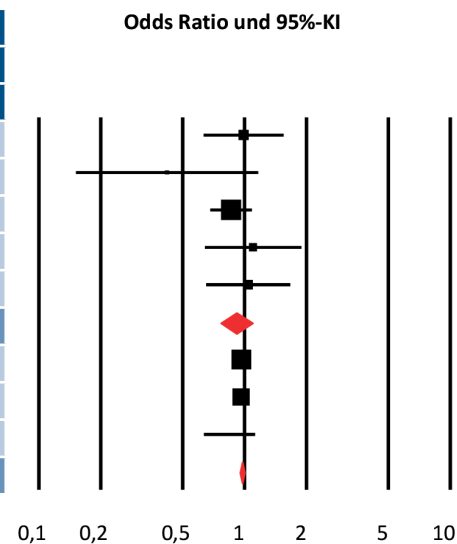


Tabelle 3:

Metaanalyse von Fall-Kontroll-Studien zum Zusammenhang zwischen der Immunisierung mit Masern-Mumps-Röteln- bzw. thiomersalhaltigen Impfstoffen und Autismus bzw. Autismus-Spektrum-Störungen (ASD)

### DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2015 wurden dem PEI insgesamt 11.779 unerwünschte Reaktionen gemeldet. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/Symptome zu einem Fall berichtet werden können. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind in Abbildung 4 dargestellt. Insgesamt wurden 1.219 verschiedene Reaktionen gemeldet, wobei fast die Hälfte dieser Reaktionen nur ein einziges Mal gemeldet wurde. Die Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach dem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Katalog auf der „Preferred Term“-Ebene. Am häufigsten wurden bekannte, in der Regel vorübergehende und blande Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Unwohlsein, Schüttelfrost und Gelenkschmerzen berichtet.

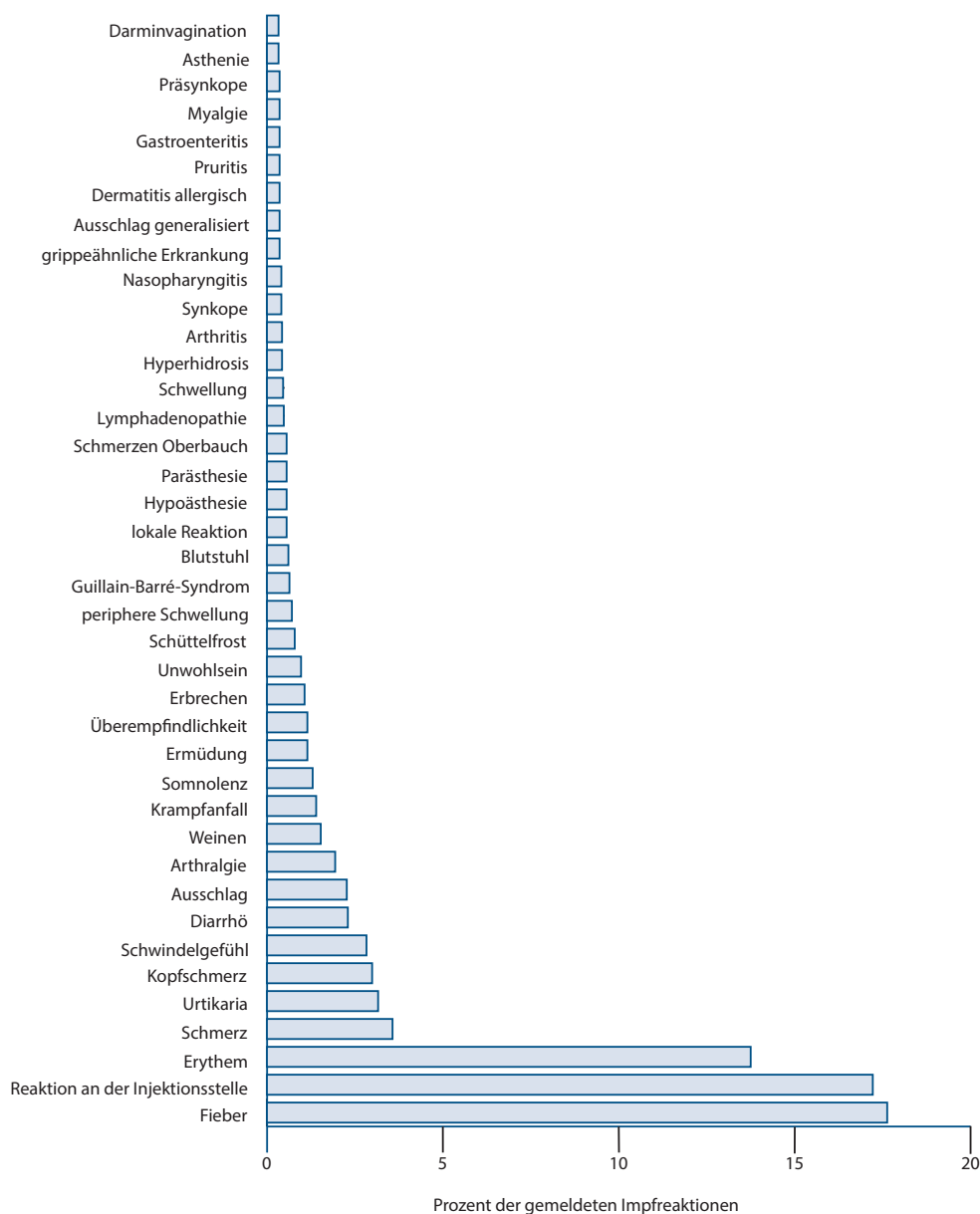


Abbildung 4:  
Die 40 häufigsten gemeldeten Reaktionen im Berichtszeitraum 2015



## 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: [www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aefi\\_manual.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_manual.pdf)
2. Keller-Stanislawski B: Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2014;1:31-35
3. [www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html](http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html)
4. [www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/forschung/invagination-studie/invagination-studie-node.html](http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/forschung/invagination-studie/invagination-studie-node.html)
5. Farez MF et al.: Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011;258(7):1197-1206
6. Scheller NM et al.: Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015;313(1):54-61
7. DeStefano F et al.: Vaccinations and risk of central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. *Arch Neurol*. 2003;60(4):504-509
8. Freitag C: Autismus-Spektrum Störung nach DSM-5. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2014; 42:185-192
9. Muhle R et al.: The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004;113(5):e472-486
10. Santangelo SL et al.: What is known about autism: genes, brain, and behavior. *Am J Pharmacogenomics*. 2005;5(2):71-92
11. Moy SS et al.: Advances in behavioral genetics: mouse models of autism. *Mol Psychiatry*. 2008;13(1):4-26
12. Rybakowski F et al.: Znaczenie czynników genetycznych oraz przed- i okoloporodowych w etiologii zaburzeń ze spektrum autyzmu – wskazania do konsultacji genetycznej. *Psychiatria polska*. 2016;50(3):543-554

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2015 wurden 3.919 Verdachtsfälle einer Impfkomplication gemeldet. Im Vergleich zum Vorjahr (3.720) ist ein leichter Anstieg der Zahl der Verdachtsfallmeldungen zu verzeichnen.

Nur etwa zehn Prozent der Meldungen erhielt das PEI von Gesundheitsämtern. Der Anteil ist damit deutlich geringer als der Anteil der Meldungen durch die Zulassungsinhaber und direkt durch die Fachkreise. Die Ursache für die geringe Zahl der Meldungen nach dem IfSG ist nicht bekannt.

Ein neues Risikosignal für bisher unbekannte Nebenwirkungen durch die in Deutschland angewandten Impfstoffe ergab sich im Jahr 2015 nicht.

Vereinzelte Meldungen eines Autismus nach Kinderimpfstoffen nahm das PEI zum Anlass, eine Literaturrecherche in der Literaturdatenbank Pubmed sowie Metaanalysen von Studien zum Thema Autismus und Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) durchzuführen. Die Studien ergaben insgesamt keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Autismus bzw. ASD nach Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln oder bei Verwendung von Kinderimpfstoffen, die Thiomersal als Konservierungsmittel enthalten hatten. Thiomersalhaltige Impfstoffe werden seit Jahren nicht mehr in Deutschland verwendet.

13. Ergaz Z et al.: Genetic and non-genetic animal models for autism spectrum disorders (ASD). *Reprod Toxicol*. 2016;64:116-140

14. Bonnet-Brilhault F: L'autisme: Un trouble neuro-développemental précoce. *Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie*. 2017

15. Fombonne E et al.: No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*. 2001;108(4):E58

16. Madsen KM et al.: A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *The N Engl J Med*. 2002;347(19):1477-1482

17. Hviid A et al.: Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*. 2003;290(13):1763-1766

18. Verstraeten T et al.: Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics*. 2003;112(5):1039-1048

19. Andrews N et al.: Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*. 2004;114(3):584-591

20. Uchiyama T et al.: MMR-vaccine and regression in autism spectrum disorders: negative results presented from Japan. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(2):210-217

21. Jain A et al.: Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA*. 2015;313(15):1534-1540

22. DeStefano F et al.: Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics*. 2004;113(2):259-266

23. Mrozek-Budzyn D et al.: Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):397-400

24. Price CS et al.: Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics*. 2010;126(4):656-664

25. Smeeth L et al.: MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):963-969

26. Uno Y et al.: The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: the first

case-control study in Asia. *Vaccine*. 2012;30(28):4292-4298

27. Uno Y et al.: Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine*. 2015;33(21):2511-2516

28. Honda H et al.: No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(6):572-579

29. Fombonne E et al.: Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006;118(1):e139-50

30. Taylor B et al.: Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet*. 1999;353(9169):2026-2029

31. Makela A et al.: Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2002;110(5):957-963

32. Demicheli V et al.: Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD004407

33. Taylor LE et al.: Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014;32(29):3623-3629

## // Vaccine Safety Net der WHO – PEI-Website unter den weltweit zuverlässigen Internetadressen zur Sicherheit von Impfstoffen gelistet //

C. VOLZ-ZANG

D. RUHALTINGER

(PEI)

**Impfstoffe stehen in besonderem Maße im Fokus des öffentlichen Interesses. Entsprechend umfangreich sind die Informationen, die u. a. im Internet hierzu angeboten werden. Oft fällt es Interessierten allerdings schwer, zwischen seriösen Anbietern, die evidenzbasierte Daten zur Sicherheit von Impfstoffen vorstellen und einen zuverlässigen Überblick über Sicherheit und Wirksamkeit von Impfstoffen geben, und unseriösen Internetauftritten mit einseitigen oder verfälschten Informationen zu Impfstoffen zu unterscheiden. Um hier Abhilfe zu schaffen, bietet die Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit Vaccine Safety Net (VSN) ein Netzwerk von Websites zur Sicherheit von Impfstoffen an, deren Inhalte regelmäßig validiert werden. Die Website des Paul-Ehrlich-Instituts ist eine dieser validierten Internetadressen für Deutschland.**

Impfen ist eine der weltweit erfolgreichsten medizinischen Interventionen. Allein zwischen 2000 und 2015 hat beispielsweise die Masernimpfung geschätzte 20,3 Millionen Todesfälle verhindert.<sup>1</sup> Impfungen führen jedoch immer wieder zu Ausbrüchen von Infektionskrankheiten. Ein aktuelles Beispiel sind die diversen Masernausbrüche in Deutschland. In einer Pressemitteilung vom 5. Januar 2017 wies das Robert Koch-Institut (RKI) unter dem Titel „Zu selten, zu spät, mit großen regionalen Unterschieden: Neue Impfquoten zu Rota-, HPV-, Masern- und Influenza-Impfung“ auf Probleme bei der Durchimpfung hin.<sup>2</sup> Die Auswertung von Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen<sup>2,3</sup> zeigte, dass dem überwiegend positiven Bild, welches die im Schuleingangsalter erhobenen Impfquoten vermitteln, erhebliche Defizite in anderen Altersgruppen gegenüberstehen. So lässt sich nur etwa ein Drittel der Personen ab einem Alter von 60 Jahren gegen saisonale Influenza impfen,<sup>4</sup> das Ziel der Europäischen Union, das in einer Resolution definiert wurde, lautet jedoch, dass in allen Mitgliedstaaten unter älteren Personen eine Influenzaimpfquote von mindestens 75 Prozent bis 2010 erreicht werden sollte.<sup>5</sup> Neben unzureichenden Impfquoten erhöhen auch nicht zeitgerechte Impfungen das Risiko, an der jeweiligen impfpräventablen Krankheit zu erkranken.<sup>3</sup>

### **IMPFKRITISCHE BERICHTE – EINE URSACHE MANGELNDER IMPFBEREITSCHAFT**

In einer im Jahr 2014 durchgeführten repräsentativen Befragung von 16- bis 85-Jährigen in Deutschland durch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) gaben 26 Prozent der Befragten an, dass sie – abweichend von den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) – in den letzten fünf Jahren (mindestens) eine Impfung nicht haben durchführen lassen.<sup>6</sup> Als Grund hierfür nannten 27 Prozent, aufgrund impfkritischer Medienberichte auf eine Impfung verzichtet zu haben, 14 Prozent haben sich gegen die Impfung entschieden, weil ihnen Freunde oder Angehörige davon abgeraten hätten. Der Information durch die Medien und hier insbesondere auch durch das Internet kommt eine große Bedeutung für die Impfscheidung von Personengruppen zu, die keine eindeutige Haltung zum Impfen haben.

Um weltweit Personen, die sich über Impfungen und insbesondere die Sicherheit von Impfungen informieren wollen, einen schnellen Zugang zu zuverlässigen Informationen zu bieten, bietet die WHO

mit Vaccine Safety Net eine Übersicht seriöser Internetquellen weltweit zum Thema Sicherheit von Impfstoffen an. Im März 2017 umfasste das stetig wachsende Netz 47 Websites in zwölf Sprachen, die zuverlässige Informationen zur Sicherheit von Impfstoffen enthalten.

Isabelle Sahinovic, Koordinatorin des Vaccine Safety Net, betonte in einer Mitteilung Anfang März 2017, dass die im Internet immer weiter zunehmenden Fehlinformationen über Impfstoffe eine große Gefahr darstellen.<sup>7</sup> Ziel müsse es daher sein, Interessierten weltweit profunde und zuverlässige Informationen zu bieten und dies ohne eine lange Suche. Dies möchte die WHO mit diesem Netz bieten.

Die WHO evaluiert die gelisteten Websites der Mitglieder dieses Netzwerkes vorab nach Kriterien des „Global Advisory Committee on Vaccine Safety“ (GACVS) und wiederholt diese Überprüfung spätestens alle zwei Jahre. Dabei wird überprüft, dass die Seiten einen Fokus auf die öffentliche Gesundheit haben und evidenzbasiert informieren. Bei der Bewertung werden auch Kriterien wie eine einfache Navigation adressiert.



The screenshot shows the homepage of the Vaccine Safety Net. The navigation bar includes 'HOME', 'ABOUT VSN', 'NETWORK', 'NEWS', 'RESOURCES', and 'JOIN VSN'. The main content area features a header with the title 'Vaccine Safety Net' and a sub-header 'Last update: 13 February 2017'. Below this is a photograph of a young child being vaccinated. The text describes the VSN as a global network of websites evaluated by the WHO, providing reliable information on vaccine safety. It mentions that due to the success of immunization, some diseases are no longer perceived as a threat, leading to unbalanced, misleading, and alarming vaccine safety information. The VSN mission, vision, and goals are also outlined, emphasizing the goal to facilitate easy access to reliable, understandable, evidence-based information on the safety of vaccines.

Quelle: Vaccine Safety Net – Homepage

## REFERENZEN

1. Weltgesundheitsorganisation. (2015). Media Centre: Measles Fact sheet Nr. 286. Abgerufen von [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/)

2. Pressemitteilung des RKI vom 05.01.2017: Zu selten, zu spät, mit großen regionalen Unterschieden: Neue Impfquoten zu Rota-, HPV-, Masern- und Influenza-Impfung; [www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemittellungen/2017/01\\_2017.html](http://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemittellungen/2017/01_2017.html)

3. RKI: KV-Impfsurveillance: Auswertung von Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen; [www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/impfstatus/kv-impfsurveillance/kvis\\_inhalt.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/impfstatus/kv-impfsurveillance/kvis_inhalt.html)

Deutschland ist derzeit mit fünf Internetauftritten vertreten, darunter die der beiden Bundesinstitute Paul-Ehrlich-Institut und Robert Koch-Institut. Diese werden das Netzwerk auch zukünftig mit evidenzbasierten und seriösen Informationen zu Nutzen und Sicherheit von Impfstoffen versorgen.

## INFORMATIONEN AUF DEN INTERNETSEITEN DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS

Die Sicherheit von Arzneimitteln ist ein zentrales Thema auf den Internetseiten des Paul-Ehrlich-Instituts. Das Thema Vigilanz/Arzneimittelsicherheit wird bereits in der Topnavigation prominent präsentiert. Neben aktuellen Informationen zu Sicherheitsaspekten einzelner Produkte,<sup>8</sup> wie beispielsweise Rote-Hand-Briefe, werden dort die Tools für die Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln angeboten: Onlineformulare für die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen/Impfkomplikationen für Fachkreise und Verbraucher im Human- und Veterinärbereich.<sup>9</sup>

Ebenfalls prominent auf der Startseite unter Topthemen wird die UAW-Datenbank (UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung) angeboten. Darin sind u. a. alle gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung transparent recherchierbar.<sup>10</sup> Eine

4. Rieck T et al.: Impfquoten der Rotavirus-, Masern-, HPV- und Influenza-Impfung in Deutschland. *Epid Bull* (1): 1-12. DOI 10.17886/EpidBull-2017-001; [www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/01\\_17.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/01_17.pdf?__blob=publicationFile)

5. European Union: Council recommendation of 22-12-2009 on seasonal influenza vaccination 2009/1019/EU: *Official Journal of the European Union*, 29/12/2009, 2009; <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32009H1019>

6. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Einstellungen, Wissen und Verhalten der Allgemeinbevölkerung zum Infektionsschutz. November 2014 von [www.bzga.de/forschung/studien-untersuchungen/studien/impfen-und-hygiene/?sub=96](http://www.bzga.de/forschung/studien-untersuchungen/studien/impfen-und-hygiene/?sub=96)

7. WHO: Check the source: WHO-validated websites provide trustworthy information on vaccine safety WHO; [www.who.int/features/2017/vaccine-safety-website/en/](http://www.who.int/features/2017/vaccine-safety-website/en/)

8. Startseite Vigilanz u.a. Sicherheitsinformationen von biomedizinischen Arzneimitteln; [www.pei.de/vigilanz](http://www.pei.de/vigilanz)

9. Meldung von Nebenwirkungen; [www.pei.de/uawmelden](http://www.pei.de/uawmelden)

10. UAW-Datenbank; [www.pei.de/db-uaw](http://www.pei.de/db-uaw)

11. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit; [www.pei.de/bulletin-sicherheit](http://www.pei.de/bulletin-sicherheit)

12. Deutschlandweite Narkolepsie-Studie; [www.pei.de/DE/narkolepsie-studie](http://www.pei.de/DE/narkolepsie-studie)

13. Information des Paul-Ehrlich-Instituts zu Fällen von Darminvagination nach Impfung gegen Rotavirus-Gastroenteritis; [www.pei.de/rotavirus-darminvagination](http://www.pei.de/rotavirus-darminvagination)

14. Impfstoffauflistung auf [www.pei.de/impfstoffe](http://www.pei.de/impfstoffe)

15. Antworten auf kritischen Fragen zum Impfen; [www.pei.de/antworten-impfen](http://www.pei.de/antworten-impfen)

16. Newsletterabo beim Paul-Ehrlich-Institut; [www.pei.de/newsletter](http://www.pei.de/newsletter)

17. Lieferengpässe von Impfstoffen; [www.pei.de/lieferengpaesse-impfstoffe-human](http://www.pei.de/lieferengpaesse-impfstoffe-human)

Zusammenfassung der Verdachtsfallmeldungen zu Impfstoffen in einem Kalenderjahr wird regelmäßig im Bulletin für Arzneimittelsicherheit veröffentlicht (siehe aktuelles Bulletin, Seiten 17 bis 25).<sup>11</sup>

Das Paul-Ehrlich-Institut betreibt darüber hinaus eigene Forschung im Bereich der Impfstoffsicherheit. Als Beispiele seien hier die deutschlandweite Narkolepsie-Studie<sup>12</sup> (siehe aktuelles Bulletin, Seite 34) oder die deutschlandweite epidemiologische Studie zu den Risikofaktoren für eine Darminvagination zu nennen, die als sehr seltene Impfkomplication nach einer Rotavirusimpfung auftreten kann.<sup>13</sup>

Das Paul-Ehrlich-Institut bietet auf seinen Internetseiten eine vollständige Liste der in Deutschland zugelassenen Impfstoffe an.<sup>14</sup> Um Interessierten einen leichten Zugang zu weitergehenden Informationen zu den Impfstoffen oder zu impfpräventablen Erkrankungen zu ermöglichen, wird im Bereich der Impfstoffe auf diverse Links verwiesen. Diese führen beispielsweise zu den amtlichen Informationen des PharmNet.Bund, wo u. a. die Fach- und Gebrauchsinformationen abrufbar sind. Ein weiterer Link führt zum Robert Koch-Institut (RKI), der zentralen Einrichtung des Bundes auf dem Gebiet der Krankheitsüberwachung und -prävention, das vor allem Informationen für Fachkreise vorlegt. Auch der Impfkalender der Ständigen Impfkommission (STIKO) ist verlinkt.

Für die Öffentlichkeit, die sich zum Thema impfpräventable Krankheiten und Impfen informieren möchte, bietet die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) umfangreiches Informationsmaterial an. Auch auf diese Seiten wird verlinkt. Damit bündelt dieser Internetbereich die Informationen der staatlichen Stellen und gewährleistet einen schnellen Zugang zu seriösen Informationen.

Darüber hinaus ist es wichtig, den Argumenten der Impfkritiker zu begegnen und dabei etwaige Fehlinformationen zu korrigieren und über die Bedeutung der Impfungen für den Gesundheitsschutz zu informieren. Daher enthält das Internetangebot des Paul-Ehrlich-Instituts einen Bereich, der kritische Fragen zum Thema Impfungen und Impfstoffe aufgreift und fundiert beantwortet.<sup>15</sup>

In der Praxis kann es hilfreich sein, über Sicherheitsaspekte im Bereich der Arzneimittel des Paul-Ehrlich-Instituts tagesaktuell informiert zu sein. Daher gibt es einen Sicherheitsnewsletter, den jeder abonnieren kann und in dem über Sicherheitsaspekte informiert wird.<sup>16</sup> Dieser Newsletter wird auch dann versendet, wenn es gravierende Lieferengpässe bei Impfstoffen gibt. Außerdem ist auf den Internetseiten des PEI stets nachlesbar, für welche Impfstoffe Lieferengpässe bestehen und wie mit möglichen Lieferengpässen umgegangen werden kann.<sup>17</sup>

The screenshot shows the Paul Ehrlich Institute (PEI) website. The main navigation bar includes: Informationen, Institut, Forschung, Arzneimittel, Vigilanz, IVD, Veranstaltungen, Service, and a search bar. The left sidebar contains a menu with categories like Pharmakovigilanz, Hämovigilanz, Gewebevigilanz, IVD-Vigilanz, ATMP-Vigilanz, Veterinärmedizin Pharmakovigilanz, and others. The main content area is titled 'Arzneimittelsicherheit / Vigilanz' and contains a list of safety information from the last 12 months. A table lists the following items:

Datum	Titel	
24.01.2017	Verdacht zu Unregelmäßigkeiten in der Arzneimittelherstellung durch die 'Alte Apotheke' in Bottrop	<a href="#">zum Beitrag</a>
26.10.2016	Rote-Hand-Brief: Bilincyto (Binatumomab)	<a href="#">zum Beitrag</a>
15.04.2016	Chargenrückrufe für die Allergentherapeutika Clustoid und Roxoid wegen möglicher Qualitätsmängel	<a href="#">zum Beitrag</a>
13.04.2016	Rücknahme einer Chargenfreigabe des Arzneimittels Tollwutglobulin Mérieux P	<a href="#">zum Beitrag</a>

Additional elements on the page include a 'weitere Informationen' section with a red hand icon and the text 'Rote-Hand-Briefe Mehr', and a 'Direkt melden (Fachkreise)' section with a link to 'https://humanweb.pei.de'.

Quelle: Paul-Ehrlich-Institut – Homepage

## // Forschung im Bereich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen //

B. SACHS

J. STINGL

N. PAESCHKE

(BfArM)

D. DUBRALL

M. SCHMID

(Institut für Medizinische  
Biometrie, Informatik  
und Epidemiologie,  
Universität Bonn)

**In der Datenbank über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW, des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) werden eingehende UAW-Verdachtsmeldungen verarbeitet und gespeichert. Eine Kodierung nach internationalem Standard erlaubt es, die für eine Fragestellung relevanten Fallberichte umgehend recherchieren und mögliche Risiken durch Arzneimittel schnell erkennen zu können. Andererseits ist die UAW-Datenbank auch Gegenstand regulatorisch relevanter Forschungsansätze. In einem aktuellen Projekt sollen Pharmakovigilanz-Fragestellungen unter Nutzung statistischer Analyseverfahren über die Routineauswertungen hinausgehend untersucht werden.**

Zum Zeitpunkt der Zulassung eines neuen Arzneimittels ist die Kenntnis über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf Ergebnisse aus klinischen Prüfungen beschränkt.<sup>1-3</sup> Seltene UAW können aufgrund der begrenzten Fallzahlen und der speziellen Patientenselektion in diesen Studien nicht zuverlässig identifiziert werden.<sup>2,3</sup> Allerdings können seltene, aber schwere UAW kritisch für das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels sein. Daher werden die nach der Zulassung im Rahmen der Anwendung des Arzneimittels erhobenen Risikodaten fortlaufend evaluiert.<sup>2,3</sup> Zur strukturierten Überwachung der Arzneimittelrisiken dienen sogenannte Risikomanagementpläne, die an anderer Stelle beschrieben sind.<sup>2,4</sup>

Klassische Elemente der Arzneimittelüberwachung nach der Zulassung (Post-marketing Surveillance) sind das Spontanberichtssystem sowie Studien nach der Zulassung.<sup>3</sup> Die Methodik der Studie orientiert sich dabei an der Fragestellung.<sup>3,5</sup> Das Spontanberichtssystem wiederum basiert auf der Analyse von UAW-Verdachtsfällen im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln, die dem pharmazeutischen Unternehmer, den Arzneimittelkommissionen der Heilberufe beziehungsweise den zuständigen Bundesoberbehörden direkt angezeigt werden. Für die pharmazeutischen Unternehmer gelten die gesetzlichen Meldeverpflichtungen gegenüber den Bundesoberbehörden zur Weitergabe solcher Verdachtsfälle. Die Bedeutung von Spontanmeldungen liegt insbesondere darin, dass sie bei der breiten, alltäglichen Anwendung des Arzneimittels gewonnen werden.<sup>3</sup> Dadurch können neue Erkenntnisse zu UAW bei Anwendung des Arzneimittels in verschiedenen Patientenpopulationen (z. B. ältere Menschen), im Off-Label-Use, in Bezug auf Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln und in der Langzeitanwendung gewonnen werden.<sup>2,3</sup>

### UAW-VERDACHTSMELDUNGEN

Spontanberichte können aus verschiedenen Quellen stammen. Im engeren Sinne versteht man unter Spontanberichten UAW-Verdachtsmeldungen, die „spontan“, also außerhalb systematisierter Untersuchungen dokumentiert und berichtet werden.<sup>3</sup> In Deutschland werden UAW-Verdachtsfälle vor allem von Ärzten, Apothekern, aber auch von anderen im Gesundheitswesen tätigen Personen und von Patienten selbst sowie von deren Angehörigen oder auch von Anwälten gemeldet.<sup>3</sup> UAW-Verdachtsmeldungen können aber auch aus systematisierten Untersuchungen stammen, d. h. aus Studien und klinischen Prüfungen, die gezielt nach UAW fragen.<sup>3</sup> In diesem Fall gelten sie jedoch nicht mehr als Spontanberichte, sondern als sogenannte „solicited reports“.<sup>6</sup> Ergänzend zu den direkten Meldungen

an Unternehmen und Behörden werden UAW-Verdachtsmeldungen auch in der wissenschaftlichen Literatur in Form von Kasuistiken publiziert.

Auch in sozialen Medien (z. B. Foren, Chatrooms, Twitter) wird über UAW diskutiert und die Analyse solcher Quellen kann eine Rolle bei der generellen Signalerkennung spielen, wobei die besondere Natur der Datenquelle berücksichtigt werden muss.<sup>7</sup> Soweit die Minimalkriterien (z. B. Angaben zum Patienten, zum Arzneimittel, zur UAW) erfüllt sind,<sup>6,8</sup> kann auch ein dem BfArM elektronisch zugesandter Bericht aus den sozialen Medien als Spontanbericht aufgenommen werden, wobei die Verwendung der online angebotenen Meldeformulare vorzuziehen ist (vgl. BfArM-Hinweise zu Twitter: [www.bfarm.de/DE/Servicefunktionen/Twitter/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Servicefunktionen/Twitter/_node.html)).

### UAW-DATENBANKEN

Behördliche UAW-Datenbanken, in denen die UAW-Verdachtsmeldungen verarbeitet, gespeichert und unter Nutzung computerbasierter Recherchen analysiert werden, bestehen entsprechend des jeweiligen Zuständigkeitsbereiches nach §77 AMG bei BfArM und PEI.<sup>2,3,9,10</sup> Neben den nationalen Datenbanken gibt es verschiedene internationale Datenbanken, wie z. B. die europäische Datenbank EudraVigilance der EMA (European Medicines Agency), die WHO-Datenbank VigiBase des Uppsala Monitoring Centres und die US-Datenbank FAERS der FDA (Food and Drug Administration). In Europa findet zwischen den nationalen Datenbanken der Mitgliedstaaten und der europäischen Datenbank EudraVigilance ein permanenter Informationsaustausch statt.<sup>3</sup>

Die UAW-Datenbank des BfArM enthielt zum 31.12.2016 rund 528.000 UAW-Berichte. Die Wirkstoffe sind in der UAW-Datenbank nach ATC-Code<sup>11</sup> und dem „Drug Dictionary“ der WHO, die UAW nach MedDRA kodiert.<sup>12</sup> Diese einheitlich anerkannte Kodierung ermöglicht gezielte Recherchen, um die für eine Fragestellung relevanten Fallberichte umgehend recherchieren und mögliche Risiken durch Arzneimittel schnell erkennen zu können.<sup>3</sup> Das BfArM bietet auch einen öffentlichen Recherchezugang zu einem definierten Extrakt der UAW-Datenbank. Mit einer Filterfunktion können Verdachtsfälle zu Wirkstoffen, Zeiträumen und Altersgruppen, ggf. auch eingeschränkt auf einzelne UAW-Begriffe, gesucht werden. Die Rechercheergebnisse bedürfen einer medizinischen Interpretation und dürfen keinesfalls als Ersatz für eine ärztliche Aufklärung über mögliche UAW betrachtet werden.<sup>1,9</sup>

Den Möglichkeiten von Analysen in der UAW-Datenbank stehen bekannte Limitierungen des Spontanberichtssystems gegenüber.<sup>3</sup> Nur etwa sechs Prozent aller UAW und fünf bis zehn Prozent der schweren UAW werden Schätzungen zufolge gemeldet (underreporting).<sup>3,13,14</sup> Auch sind die Berichte nicht selten unvollständig dokumentiert. So können beispielsweise Informationen zu Vor- und Begleiterkrankungen oder zur Begleitmedikation fehlen, die aber für die späteren Fall- wie auch Clusteruntersuchungen essenziell sind.<sup>3</sup> Darüber hinaus kann die tatsächliche Rate von UAW auf der Basis von Spontanmeldungen nicht bestimmt werden, da weder die Zahl der aufgetretenen UAW (Zähler) noch die Zahl der mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten (Nenner) genau bekannt sind.<sup>3</sup> Außerdem werden schwerwiegende UAW nach Gabe eines neuen Arzneimittels erfahrungsgemäß häufiger gemeldet als schwerwiegende UAW nach Gabe bereits länger im Markt befindlicher Arzneimittel.<sup>9</sup> Aus den genannten Gründen ist daher auch das Vergleichen der Anzahl von UAW-Meldungen zwischen verschiedenen Arzneimitteln schwierig.<sup>3</sup>

Für die klinische Praxis und zur Abschätzung des individuellen Risikos für UAW ist es neben Informationen über Art und Häufigkeit von UAW wichtig, Patientenrisikofaktoren für bestimmte UAW zu kennen und zu berücksichtigen. Gerade meldende Ärzte oder Apotheker haben daher häufig das Interesse, aus der UAW-Datenbank auch Informationen für ihre Patienten zu erhalten. Daher soll in diesem aktuellen

Forschungsprojekt auch die Möglichkeit der Nutzung der UAW-Datenbank für die Identifikation oder konfirmatorische Erkennung von Patientenrisikoprofilen im Zusammenhang mit UAW exploriert werden. In Bezug auf eine Verbesserung der Meldebereitschaft soll weiterhin nachvollziehbar dargestellt werden, inwieweit die eingegebenen Fallberichte für valide Analysen zu Patientenrisikoprofilen herangezogen werden können.

### **AKTUELLES FORSCHUNGSPROJEKT**

Zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit ist Forschung im Bereich der Analyse von UAW-Verdachtsmeldungen, z. B. die Weiterentwicklung und Verbesserung der Aussagekraft, unentbehrlich. So ist es Ziel eines aktuellen Forschungsprojektes des BfArM in Kooperation mit dem Institut für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE, Uniklinikum Bonn), sowohl klinische und für die Patientenversorgung relevante Informationen als auch regulatorisch potenziell relevante Pharmakovigilanz-Fragestellungen über die Routineauswertung hinausgehend zu untersuchen. Es sollen verschiedene Methoden für die computerbasierte Datenbankabfrage entwickelt und die Ergebnisse sowohl biostatistisch (siehe unten) als auch medizinisch-fachlich analysiert werden. Dabei soll insbesondere untersucht werden, ob bestimmte Risikofaktoren, wie z. B. Komedikationen oder Grunderkrankungen, überzufällig häufig berichtet werden. Weiterhin sollen UAW-Zahlen mit Daten zur Expositionshäufigkeit (soweit vorhanden) verknüpft werden, um eine Berichtsrate (Anzahl der Nebenwirkungsmeldungen pro Anzahl mutmaßlich exponierter Patienten) zu generieren. Die Analyse erfolgt beispielhaft für arzneimittelinduzierte Angioödeme und photosensitive Reaktionen. Weiterhin werden UAW-Meldungen im Hinblick auf die Beteiligung polymorpher Enzyme am Fremdstoffmetabolismus untersucht. Das übergeordnete regulatorische Ziel des Forschungsvorhabens ist, anhand der dann entwickelten Musterabläufe auch andere Pharmakovigilanz-Fragestellungen analog untersuchen zu können und der Transfer der Forschungsergebnisse in die regulatorisch tätigen Abteilungen des BfArM.

### **Statistische Besonderheiten**

Zur Identifikation von Assoziationen zwischen der Anwendung von Arzneimitteln und UAW sollen statistische Analyseverfahren, die sich bei der Auswertung von Fall-Kontroll-Studien etabliert haben, im Hinblick auf die Struktur der zu analysierenden Spontanberichtsdaten erweitert und modifiziert werden. Herausforderungen aus statistisch-methodischer Sicht sind das Fehlen bevölkerungsbezogener Kontrollgruppen in der UAW-Datenbank und die Heterogenität der Spontanberichtsdaten hinsichtlich der Meldequelle. Außerdem wird die statistische Analyse durch die teilweise unvollständigen Dokumentationen in den Meldungen erschwert. Gleichzeitig erfordert das Auftreten von seltenen UAW- und Arzneimittelkategorien die Anpassung der Analysemethodik an zu erwartende sehr geringe Fallzahlen.<sup>15</sup>

Dem Fehlen von Kontrollgruppen soll mit Hilfe der Betrachtung aus der UAW-Datenbank generierter Vergleichskollektive begegnet werden<sup>15</sup> (z. B. definiert durch die Berichte von Patienten ohne Einnahme des interessierenden Arzneimittels). Hinsichtlich der Einbeziehung der Heterogenität der Meldequellen sollen neben Subgruppenauswertungen (getrennt nach Meldequelle) auch Modellierungskonzepte betrachtet werden, die die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer UAW mit Hilfe von Interaktionseffekten (zwischen Arzneimittel und Meldequelle) abschätzen. Analoge Techniken können verwendet werden, um die Effekte von Arzneimittelkombinationen zu testen und Confounder-Merkmale in die Analyse einzubeziehen.<sup>16, 17</sup> Das Problem geringer Fallzahlen soll mit Hilfe von „Shrinkage“-Verfahren adressiert werden, die die Modellschätzungen mit Hilfe statistisch-numerischer Methoden stabilisieren.<sup>15</sup> Sollte zudem eine Abschätzung der meldequellenspezifischen Over- beziehungsweise Underreport-

ting-Wahrscheinlichkeiten mit Hilfe von Literaturrecherchen, Metaanalysen oder Auswertungen externer Daten gelingen, wird die Möglichkeit einer Korrektur der UAW-Raten-Schätzer mittels einer geeigneten Gewichtung der in die Analyse einfließenden Berichte geprüft.<sup>17, 18</sup> Insbesondere sollen Sensitivitätsanalysen der geschätzten UAW-Raten hinsichtlich plausibler Bereiche von Over- beziehungsweise Underreporting-Raten durchgeführt werden. Weiterhin soll im Projekt geprüft werden, inwieweit unvollständig erfasste Datensätze mit Hilfe von „Imputationsverfahren“ zur Abschätzung fehlender Werte für die statistische Analyse verwendet werden können.<sup>19</sup> Vor allem soll hierbei der Fokus auf mögliche Beziehungen zwischen der Vollständigkeit der Dokumentation und der Art der Meldequelle gelegt werden.

### FAZIT

Analysen in Spontanberichtssystemen sind ein wichtiges und etabliertes Element in der Post-Marketing-Überwachung. Sie können hilfreich sein, neue Erkenntnisse in größeren Patientenpopulationen zu erfassen, und wesentlich dazu beitragen, die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen. Allerdings gibt es auch methodenimmanente Limitierungen in Spontanberichtssystemen, die bei der Bewertung der Analysen berücksichtigt werden müssen. Deshalb ist die Optimierung und Weiterentwicklung der Analysemöglichkeiten in Spontanberichtssystemen, wie in dem genannten Forschungsprojekt, auch regulatorisch von Bedeutung.

### REFERENZEN

1. Nebenwirkungsdatenbank des BfArM; [nebenwirkung.bfarm.de](http://nebenwirkung.bfarm.de)
2. Lütkehermölle W et al.: Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil I) – Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2010(1):14-17
3. Stammschulte T et al.: Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil II): Spontanmeldesystem zur Erfassung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2010(4):18-26
4. [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RMP/\\_node.htm](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RMP/_node.htm)
5. Röhrig B et al.: Studientypen in der medizinischen Forschung. Deutsches Ärzteblatt Int. 2009;106(15):262-268
6. EMA, HMA: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1). 8 September 2014. EMA/873138/2011 Rev 1\*
7. Harpaz R et al.: Text mining for adverse drug events: the promise, challenges, and state of the art. Drug Saf. 2014;37(10):777-790
8. [verbraucher-uaw.pei.de/fmi/iwp/cgi?-db=Verbraucher-UAW&-load-frames](http://verbraucher-uaw.pei.de/fmi/iwp/cgi?-db=Verbraucher-UAW&-load-frames)
9. [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/RisikenMelden/uawDB/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/RisikenMelden/uawDB/_node.html)
10. [www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/uaw-datenbank/uaw-datenbank-node.html](http://www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/uaw-datenbank/uaw-datenbank-node.html)
11. Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC) Klassifikation. Webseite DIMDI; [www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm](http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm)
12. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Definition, Webseite MedDRA; [www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/german](http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/german)
13. Hasford J et al.: Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. J Clin Epidemiol. 2002;55(9):945-950
14. Hazell L et al.: Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2006;29:385-386
15. Suling M et al.: Signal Detection and Monitoring Based on Longitudinal Healthcare Data. Pharmaceutics. 2012;4(4):607-640
16. Rothman et al.: Modern Epidemiology. 3rd edition (2012). Chapters 20 & 21, 381 - 458. Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia, PA
17. Rassen JA et al.: Using high-dimensional propensity scores to automate confounding control in a distributed medical product safety surveillance system. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21:41-49
18. Guo K et al.: Propensity score weighting for addressing under-reporting in mortality surveillance: a proof-of-concept study using the nationally representative mortality data in China. Popul Health Metr. 2015;13:16. DOI. 10.1186/s12963-015-0051-3
19. Donald B et al.: Statistical Analysis with Missing Data. 2<sup>nd</sup> edition (2002). Wiley & Sons, New York



# NEUES IN KÜRZE

## KOMMISSION ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UND JUGENDLICHE – ZEHN JAHRE EINSATZ FÜR SICHERE KINDERARZNEIMITTEL

Vor zehn Jahren wurde im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Kommission Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) eingerichtet, um zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit für Kinder und Jugendliche beizutragen. Der KAKJ gehören 16 Expertinnen und Experten aus den Gebieten der Kinder- und Jugendheilkunde, Kinder- und Jugendpsychiatrie und Biometrie sowie zwei Patientenvertretende an. Die Kommission wird grundsätzlich bei der Entscheidung über die Zulassung eines Arzneimittels in Deutschland beteiligt, das auch zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt ist.

Mit ihrer umfassenden pädiatrischen Expertise haben die Expertinnen und Experten das BfArM in mehr als 360 Verfahren und Fragestellungen zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen beraten. Häufig wiederkehrende Aspekte in diesen Verfahren sind zum einen die Beurteilung vorliegender klinischer Daten speziell im pädiatrischen Patientenkollektiv, zum anderen auch die Diskussion über therapeutische Optionen bei Kindern und Jugendlichen bei nicht ausreichender Datenlage.

Durch die (ehrenamtliche) Tätigkeit der KAKJ-Mitglieder wurde die pädiatrische Prüfung vieler Arzneimittel verstärkt und so ein wertvoller Beitrag zur Zulassung für diese Altersgruppen geleistet.

„Die Kommission ist ein wichtiges Instrument, um die Interessen der Kinder und Jugendlichen bei Zulassungsentscheidungen zu vertreten“, so der Präsident des BfArM, Prof. Karl Broich. „Gemeinsam werden wir uns auch weiterhin für die sichere und wirksame Arzneimittelversorgung dieser besonders schutzbedürftigen Patientengruppe einsetzen.“

Mit Beginn der 5. Berufungsperiode kann die KAKJ nunmehr auf ihre zehnjährige erfolgreiche Tätigkeit zurückblicken.

Nähere Informationen unter [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/kam/kakj/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/kam/kakj/_node.html).

## MEDIKATIONSFEHLER MIT TODESFOLGE BEI DER ANWENDUNG COLCHICINHALTIGER FLÜSSIGER ARZNEIMITTEL

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informiert über die Einleitung eines Stufenplanverfahrens zum Arzneimittel Colchysat Bürger®. Meldungen zu Medikationsfehlern und Missbrauchsfallberichten mit Colchicin als Hauptwirkstoff haben das BfArM dazu veranlasst, vorhandene Informationen über Medikationsfehler und beabsichtigte Überdosierungen zu untersuchen und aktuell zu bewerten.<sup>1</sup> Ein gut dokumentierter Fall über einen Medikationsfehler mit Colchysat Bürger® in flüssiger Darreichungsform wurde von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) berichtet<sup>2</sup>: Der Patient hatte während eines akuten Gichtanfalls ca. eine halbe Flasche (etwa 50 ml) der 100-ml-Packungsgröße zu sich genommen und damit eine starke Überdosis des Hauptwirkstoffes Colchicin bewirkt. Er verstarb circa 50 Stunden nach der Anwendung.

Colchysat Bürger® wird zur Behandlung akuter Gichtanfälle angewendet und ist in flüssiger Darreichungsform in Packungsgrößen (Tropfflaschen) von 30 und 100 ml erhältlich. Nach den Produktinformationen dürfen maximal 24 ml zur Behandlung eines akuten Gichtanfalles eingesetzt werden mit einer nachfolgenden Behandlungspause von drei Tagen. Nach einer Recherche in der UAW-Datenbank und Informationen des Giftinformationsdienstes in Erfurt gibt es Überschreitungen sowohl der empfohlenen Einzel- und Gesamtmaximaldosierung als auch der Anwendungsdauer, zum Teil auch mit tödlichen Verläufen. Durch die in Packungen von 100 ml enthaltene Wirkstoffmenge wird das Risiko solcher Überdosierungen aus Sicht des BfArM erhöht. Das BfArM strebt daher eine Begrenzung der Packungsgröße auf 30 ml an und sieht darin eine geeignete Maßnahme zur Minderung

des Risikos von Medikationsfehlern sowie der missbräuchlichen Anwendung durch Überdosierung.

Auch zum Fehlgebrauch der Tropfflasche liegen dem BfArM Berichte der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) vor. Vor dem Hintergrund der engen therapeutischen Breite des Wirkstoffes forderte das BfArM den Zulassungsinhaber auch auf, die in den Produktinformationen vorliegenden Hinweise zur Anwendung der Tropfflösung zu überprüfen und die Art der Applikationshilfe als Senkrechtropfer zu beschreiben.<sup>3</sup>

1. [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Risiko-BewVerf/a-f/colchicin\\_Posterpraesentation.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Risiko-BewVerf/a-f/colchicin_Posterpraesentation.pdf?__blob=publicationFile&v=1)

2. [www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=185709](http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=185709)

3. [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/a-f/colchicin.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/colchicin.html)

## NEUES IN KÜRZE

### WORKSHOP ÜBER AKTUELLE FORSCHUNGSPROJEKTE ZU MEDIKATIONSFEHLERN

Am 15.2.2017 fand im BfArM ein Workshop zum Austausch über die Forschungsprojekte von BfArM, PEI und der AkdÄ zu Medikationsfehlern statt. Die Forschungsabteilung des BfArM berichtete über den aktuellen Stand der vom BMG geförderten Studie zur Ursachenanalyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen (ADRED). Darin werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) untersucht, die zu Krankenhausnotfallbehandlungen geführt haben. Das Ziel der Studie ist es, den Anteil potenziell vermeidbarer Medikationsfehler sowie deren Ursachen und Risikofaktoren zu erheben. Die Pharmakovigilanzabteilung des BfArM informierte über eingegangene Meldungen zu Medikationsfehlern mit und ohne aufgetretene UAW seit 2013 und erläuterte regulatorische Handlungsmöglichkeiten anhand von Fallbeispielen. Die AkdÄ präsentierte den aktuellen Stand ihres vom BMG geförderten Projektes zu Medikationsfehlern, in dem seit 2016 innerhalb des bestehenden Spontanmeldesystems medikationsfehlerbedingte UAW erfasst, bewertet und analysiert werden. Dabei wird untersucht, ob eine systematische Erfassung von medikationsfehlerbedingten UAW innerhalb der bestehenden Strukturen möglich ist und ob durch systematische Analyse dieser Fälle verlässliche Aussagen zu Risikofaktoren und möglichen Interventionsstrategien ableitbar sind, um zukünftig das Risiko von Medikationsfehlern zu verringern. Abschließend berichtete die Pharmakovigilanzabteilung des PEI über ein aktuelles Projekt zur Aufarbeitung und Analyse der im PEI gemeldeten Medikationsfehler.

Weitere Informationen unter:

1. [www.bfarm.de/DE/Forschung/Pharmakogenomik/Projekte/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Forschung/Pharmakogenomik/Projekte/_node.html)
2. [www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Medikationsfehler](http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Medikationsfehler)

### SGLT2-INHIBITOREN: MÖGLICHES ERHÖHTES RISIKO FÜR AMPUTATIONEN DER UNTEREN EXTREMITÄTEN

Der PRAC warnt, dass in zwei klinischen Prüfungen mit Patienten mit erhöhtem Risiko für Herzprobleme, CANVAS und CANVAS-R, eine größere Anzahl von Amputationen der unteren Extremitäten (vorwiegend der Zehen) bei mit Canagliflozin behandelten Patienten im Vergleich mit Placebo beobachtet worden ist. Der PRAC schlussfolgert, dass das Diabetesmittel Canagliflozin zum Risiko von Zehenamputation beitragen kann. Der zugrunde liegende Mechanismus ist noch unklar. Dieses Risiko könnte auch für andere Arzneimittel derselben Klasse bestehen. In Studien mit diesen Arzneimitteln, Dapagliflozin und Empagliflozin, wurde ein erhöhtes Risiko zwar nicht gesehen. Allerdings sind die Daten hier lückenhaft. Weitere Daten werden von laufenden Studien mit Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin erwartet. Insgesamt sind Diabetespatienten (besonders solche mit schlecht eingestelltem Diabetes) einem erhöhten Risiko von Infektionen und Geschwüren an Beinen und Füßen ausgesetzt, die zu Amputationen führen können. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten empfiehlt der PRAC die Aufnahme eines Warnhinweises zum Risiko von Amputationen der unteren Extremitäten (vorwiegend der Zehen) in die Produktinformationen für diese Arzneimittel, der auch die Wichtigkeit einer regelmäßigen, vorbeugenden Fußpflege hervorhebt. Bei Canagliflozin sollen Amputationen der unteren Extremitäten (vorwiegend der Zehen) als gelegentlich vorkommende Nebenwirkung aufgenommen werden. Ärzte sollten auch in Betracht ziehen, die Behandlung mit Canagliflozin abzubrechen, wenn Patienten ausgeprägte Komplikationen an den Füßen, wie Infektionen oder Hautgeschwüre, entwickeln. Der CHMP hat die Empfehlungen des PRAC bestätigt. Die finale Entscheidung wird durch die EU-Kommission erfolgen.

### FALL-KONTROLL-STUDIE DES PEI ZU RISIKOFAKTOREN VON NARKOLEPSIE IN DEUTSCHLAND

Im Zusammenhang mit der Influenzapandemie 2009/2010 wiesen einige europäische Studien auf ein erhöhtes Risiko für Narkolepsie nach Impfung gegen die pandemische Influenza A/H1N1/v mit dem AS03-adjuvantierten Impfstoff Pandemrix® hin. Das Paul-Ehrlich-Institut hat eine retrospektive multizentrische gematchte Fall-Kontroll-Studie mit dem Ziel durchgeführt, Risikofaktoren für Narkolepsie in Deutschland zu identifizieren. Dazu wurden 103 validierte Fälle von Narkolepsie (Alter Median 18,8 Jahre, Spannweite 6,0–55,1 Jahre) mit 264 populationsbasierten Kontrollen (Alter Median 17,3 Jahre, Spannweite 5,3–55,2 Jahre) gematcht. Es zeigte sich, dass Studienteilnehmer, die gegen die pandemische Influenza A/H1N1/v geimpft worden waren, gegenüber nicht geimpften Studienteilnehmern ein signifikant höheres Risiko hatten, an Narkolepsie zu erkranken (rohes Odds Ratio [cOR] 3,9; 95%-Konfidenzintervall, KI: 1,8–8,5; adjustiertes Odds Ratio [aOR] 4,5; 95%-KI: 2,0–9,9).<sup>1,2</sup> Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten anderer europäischer Studien. Neben der Impfung mit Pandemrix® wurde kein weiterer Risikofaktor für Narkolepsie identifiziert.

1. Oberle D et al.: Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany. *Sleep Medicine*. 2017 (in press)
2. Deutschlandweite Narkolepsie-Studie (Zusammenfassung); [www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/forschung/narkolepsie-studie/narkolepsie-studie-inhalt.html](http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/forschung/narkolepsie-studie/narkolepsie-studie-inhalt.html)

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

35

**22.03.2017 HERCEPTIN® (TRASTUZUMAB): ÜBERWACHUNG DER HERZFUNKTION**

Roche Pharma erinnert in einem Rote-Hand-Brief an die Bedeutung der Überwachung der Herzfunktion vor, während und nach der Behandlung mit Trastuzumab, um die Häufigkeit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion und kongestiver Herzinsuffizienz (KHI) zu reduzieren.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)**22.03.2017 DANTROLEN I.V.: PACKUNG ENTHÄLT KEIN WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE MEHR**

Die Firma Norgine GmbH informiert in einem Brief darüber, dass neu in den Markt verbrachte Ware von Dantrolen i.v. ab April (12er-Packung) bzw. ab Mai (36er-Packung) 2017 kein Wasser für Injektionszwecke mehr in der Packung enthält. Es muss dafür gesorgt werden, dass stets ausreichend Wasser für Injektionszwecke für die Zubereitung der Lösung vorrätig ist.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)**21.03.2017 VALPROAT ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL: RISIKEN BEI ANWENDUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT – VERSENDUNG FESTSTELLUNGSBESCHIED FÜR ARZNEIMITTEL, DEREN ZULASSUNGSINHABER AUF DIE ZULASSUNG VERZICHTET HATTEN**

Gelöschte Zulassungen Valproat enthaltender Arzneimittel entsprechen nicht oder nicht vollumfänglich der Umsetzung des Beschlusses der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh/654826/2014 vom 19.11.2014. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die betroffenen Arzneimittel ist daher nicht mehr positiv. Der Bescheid stellt fest, dass für diese Arzneimittel eine Voraussetzung für den Widerruf vorliegt bzw. vorgelegen hat. Die Arzneimittel dürfen nicht mehr in den Verkehr gebracht werden.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)**16.03.2017 VIREAD® (TENOFVIRDISOPROXIL) 204 MG FILMTABLETTE: FEHLERHAFT ANGABE DER DOSIERUNG IN FRÜHEREN FACHINFORMATIONEN**

Die Firma Gilead Sciences GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über eine fehlerhafte Angabe der Dosierung in den Fachinformationen von Viread® 204 mg Filmtabletten, die vom 18. September 2014 bis zum 7. März 2017 verfügbar waren. Es befand sich im Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ eine falsche Angabe zur Dosierung. Aufgrund der falschen Dosierungsempfehlungen könnte es bei Patienten mit einem Körpergewicht von 22 kg bis <28 kg zu einer Überdosierung bzw. bei Patienten mit einem Körpergewicht von 28 kg bis <35 kg zu einer Unterdosierung gekommen sein. Die aktuelle Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren sollte auf deren Richtigkeit hin überprüft und, falls notwendig, angepasst werden.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)**14.03.2017 GADOLINIUMHALTIGE KONTRASTMITTEL: ABLAGERUNG IM GEHIRN**

Das BfArM informiert über die Empfehlung des PRAC, für vier lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel das Ruhen der Zulassungen anzuordnen. Weitere Informationen hierzu ab Seite 12 dieser Ausgabe.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)**14.03.2017 VALPROAT ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL: NEUE ÜBERPRÜFUNG DER ANWENDUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT UND BEI FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER – START DES VERFAHRENS**

Das BfArM informiert über die Einleitung eines Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG durch die EMA zur Überprüfung der Anwendung Valproat enthaltender Arzneimittel bei weiblichen Jugendlichen und Frauen, die schwanger oder im gebärfähigen Alter sind.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)**06.03.2017 VIRIDAL® (ALPROSTADIL) 40 µG PULVER UND LÖSUNGSMITTEL ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLÖSUNG: RÜCKRUF AUFGRUND VON DEFECTEN DER MEMBRANSTOPFEN**

Die Firma UCB Pharma GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über einen freiwilligen Rückruf des Arzneimittels Viridal® 40 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Die Rückrufentscheidung wurde aufgrund von Fehlern in den Membranstopfen der Alprostadilglaskartuschen (auch als Karpulen bezeichnet) getroffen, die bei drei Chargen dieses Arzneimittels in Deutschland gefunden wurden. Diese Undichtigkeit in den Gummistopfen der Glaskartuschen kann möglicherweise Auswirkungen für die Patienten haben (z. B. verringerte Wirksamkeit, lokale Infektionen oder Irritationen). Bisher hat UCB Pharma GmbH keine Meldungen erhalten, die aufgrund dieses Mangels auf einen Schaden für den Patienten schließen lassen.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

## 06.03.2017 VALPROAT ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL: RISIKEN BEI ANWENDUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT – EINFÜHRUNG EINER PATIENTENKARTE FÜR VALPROAT ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

Vor dem Hintergrund von erneuten Diskussionen und Bewertungen auf europäischer Ebene und den aktuell vorliegenden Erkenntnissen und Diskussionen mit Fachgesellschaften hält das BfArM als weitere Risikominierungsmaßnahme die Einführung einer Patientenkarte für erforderlich. Damit soll sichergestellt werden, dass insbesondere Schwangere, weibliche Jugendliche und Frauen im gebärfähigen Alter, zusätzlich zur Patientenbroschüre, regelmäßig über die mit einer Valproatexposition im Mutterleib einhergehenden Risiken informiert sind. Im Rahmen eines Stufenplanverfahrens erfolgt die Umsetzung dieser Maßnahme.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

## 17.02.2017 METFORMIN ZUR BEHANDLUNG DES TYP-2-DIABETES: UMSETZUNG DER DURCHFÜHRUNGS-BESCHLÜSSE DER EU

Das BfArM setzt mit Bescheid vom 7. Februar 2017 den entsprechenden Durchführungsbeschluss der EU-Kommission C(2016) 8646 um. Das Gutachten des Ausschusses der Agentur für Humanarzneimittel (CHMP) vom 14. Oktober 2016 mit positiver Nutzen-Risiko-Bewertung der Metformin enthaltenden Arzneimittel wird damit rechtsverbindlich. Im Ergebnis können Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung Grad 3b in Zukunft mit Metformin behandelt werden, wenn die Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst, die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert und einige Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR kleiner als 30 ml/min) bleibt die Kontraindikation bestehen. Die Fach- und Gebrauchsinformation der in Deutschland zugelassenen Metformin enthaltenden Arzneimittel werden an die neuen Empfehlungen angepasst werden.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

## 10.02.2017 SGLT2-INHIBITOREN: MÖGLICHES ERHÖHTES RISIKO FÜR AMPUTATIONEN DER UNTEREN EXTREMITÄTEN

Der PRAC bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) schlussfolgert, dass das Diabetesmittel Canagliflozin zum Risiko von Zehenamputation beitragen kann. Ein Risiko könnte auch für andere Arzneimittel derselben Klasse bestehen. Weitere Informationen hierzu auf Seite 34 dieser Ausgabe.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

## 10.02.2017 FLUORCHINOLONE UND CHINOLONE ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG ODER INHALATION: EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN WEGEN LANG ANHALTENDER NEBENWIRKUNGEN INSBESONDERE IM BEREICH DES BEWEGUNGSAPPARATES UND DES NERVENSYSTEMS INITIIERT

Das BfArM informiert über die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Art. 31 der RL 2001/83/EG für Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone und Chinolone. Die EMA hat im PRAC ein Verfahren gestartet, um diese Arzneimittel hinsichtlich der Persistenz schwerwiegender Nebenwirkungen wissenschaftlich neu zu bewerten. Diese Nebenwirkungen sind von besonderer Bedeutung, wenn die Medikamente für weniger schwere Infektionen eingesetzt werden. Als Berichtersteller des PRAC wurden Tschechien und Deutschland benannt. Das Verfahren wurde vom BfArM wegen Berichten von lang anhaltenden Nebenwirkungen in der nationalen Datenbank und in der veröffentlichten Literatur angestoßen. Bislang gab es keine EU-weite Bewertung, die sich speziell mit der Persistenz dieser Nebenwirkungen beschäftigt. Die Nebenwirkungen selbst sind in den europäischen Produktinformationen aufgelistet.

Fluorchinolone und Chinolone werden in der EU häufig verschrieben und sind wichtige Behandlungsmöglichkeiten bei schwerwiegenden, lebensbedrohenden bakteriellen Infektionen. Den Ärzten wird empfohlen, diese Arzneimittel weiterhin wie in der Fachinformation beschrieben anzuwenden. Das Bewertungsverfahren umfasst die folgenden Wirkstoffe: Cinoxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Flumequin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Moxifloxacin, Nalidixinsäure, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Pipemidinsäure, Prulifloxacin und Rufloxacin. Die Bewertung betrifft nur inhalative und systemisch angewendete Arzneimittel (oral oder per Injektion). Topische Anwendungen, die direkt auf der Haut, den Augen oder den Ohren angewendet werden, sind nicht in die Bewertung einbezogen.

[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](http://www.bfarm.de) --> Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) --> Risikoinformationen

PEI: [www.pei.de/rhb](http://www.pei.de/rhb)