



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Jahresbericht 2017 | 18

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

IMPRESSUM

Herausgeber

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich, Präsident (V.i.S.d.P.)

Bezugsquelle | Ansprechpartner

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
presse@bfarm.de
www.bfarm.de
Tel.: +49 (0)228 99 307-3256
Fax: +49 (0)228 99 307-3195

Stand

06.06.2018

Druck

Kunst- und Werbedruck, Bad Oeynhausen

Gestaltung

Lisa Krupp, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit BfArM

Übersetzung

Embassy Translations UG, Bonn

Korrekturat

Petra Lindner, Kescheid

Bildnachweis

BfArM
Jens Wenzel: S. 2, S. 5, S. 6

Text/Redaktion

Sabine Cibura, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit BfArM
Maik Pommer, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit BfArM

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Vorwort | 2 |
| „Nicht auf halbem Wege stehen bleiben“ | 3 |
| Sichere Versorgung der Patientinnen und Patienten steht im Vordergrund | 4 |
| Regulatorische Forschung: Nachwuchs fördern | 8 |
| Komplexe Studiendesigns: klinische Prüfungen für neue Therapieansätze | 10 |
| Global Health: gemeinsam im Kampf gegen Resistenzen | 12 |
| GCP-Inspektionen: wichtiges Instrument des Patientenschutzes | 14 |
| Klare Standards bei Zulassung von Biosimilars | 16 |
| Lieferengpässe: BfArM setzt auf Transparenz und Dialog | 18 |
| Arbeiten im PRAC: Risiken ermitteln, bewerten, minimieren | 20 |
| BfArM auf internationaler Ebene gegen Arzneimittelfälschungen aktiv | 24 |
| Antibiotika: durch sachgerechten Einsatz Resistenzen eindämmen | 26 |
| Arbeiten im BfArM: Gesundheit in Europa aktiv mitgestalten | 28 |
| Gesundheit gestalten: das Gesundheitsmanagement im BfArM | 32 |
| Heute die Herausforderungen von morgen angehen | 34 |
| Cannabisagentur für künftigen Anbau in Deutschland eingerichtet | 36 |
| Cannabis als Medizin: wichtige Rolle der Bundesopiumstelle | 38 |
| Homöopathie: BfArM hat die Sicherheit der Anwender im Blick | 40 |
| Demenz: Entwicklung neuer diagnostischer Ansätze | 42 |
| Gezielte Förderung von Nachwuchskräften | 44 |
| Analyse von Verdachtsmeldungen: Risiken noch besser identifizieren | 46 |
| Biostatistik: BfArM forscht für effizientere Therapien | 48 |
| BfArM entwickelt neue Methoden für mehr Medizinproduktesicherheit | 50 |
| Anästhesiologische Geräte: Bedienfehlern auf den Grund gehen | 52 |
| Publikationsliste | 54 |

Aktuelle Statistiken zu den verschiedenen Tätigkeitsbereichen des BfArM finden Sie unter www.bfarm.de/statistik

LIEBE LESERIN, LIEBER LESER,

Veränderungsprozesse haben auch in den beiden vergangenen Jahren die Arbeit des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte geprägt. Ein herausragendes Thema ist nach wie vor der Brexit. Durch den Wegfall der britischen Behörde werden wir unser überdurchschnittliches Engagement in den europäischen Verfahren nochmals intensivieren. Und auch für die Sicherstellung der business continuity der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) werden wir einen wesentlichen Beitrag leisten. Verzögerte Zulassungsverfahren oder aufgeschobene Risikobewertungsverfahren darf es aus Gründen des Patientenschutzes nicht geben. Gleichwohl sind wir fest davon überzeugt, dass dieser Umbruch die Zusammenarbeit zwischen der EMA und den verbleibenden nationalen Zulassungsbehörden nochmals weiter stärken wird.

Auch unsere neuen Arbeitsbereiche, das Innovationsbüro und die Cannabisagentur, zeigen beispielhaft, dass wir uns gleichermaßen als Partner von Patienten, Fachkreisen, Industrie und Wissenschaft verstehen und unsere Arbeit proaktiv auf neue Anforderungen ausrichten. Herausforderungen stellen sich für uns als Behörde auch bei der

Personalgewinnung, also im Wettbewerb um die besten Köpfe. Für uns ein Grund mehr, unsere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in den Mittelpunkt dieses Jahresberichts zu stellen. Sie alle setzen sich als hervorragende Expertinnen und Experten in internationalen Zulassungs- und Risikobewertungsverfahren, in der Medizinproduktevigilanz und in vielen anderen Bereichen mit Herzblut und dem notwendigen Augenmaß für sichere und wirksame Therapieoptionen ein. Das zeigt auch: Arbeiten im BfArM bietet engagierten Fachleuten interessante und vielfältige Chancen, Gesundheit in Europa aktiv mitzugestalten – also ein hochattraktives Arbeitsumfeld, vielleicht auch für Sie?

Und schließlich greifen wir auch mit den Bildern in diesem Jahresbericht zum Thema „Arbeiten im BfArM“ ein Motiv auf, das uns die „Kunst am Bau“ in unserem Bonner Institutsgebäude mit auf den Weg gegeben hat. Die zentrale Botschaft der Skulptur mit den bunten Buchstaben lautet „Nicht auf halbem Wege stehen bleiben“. In diesem Sinne verstehen wir auch unser Engagement für sichere Gesundheit in Europa.



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'K. Broich'.

Prof. Dr. Karl Broich
Präsident des BfArM



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Stingl'.

Prof. Dr. Julia Stingl
Vizepräsidentin des BfArM

„NICHT AUF HALBEM WEGE STEHEN BLEIBEN“

Den Hintergrund auf den Fotos unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in diesem Jahresbericht bildet ganz bewusst die Skulptur „Der Schlüssel zum Code“ im Foyer des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte. Denn mit ihr hat der schwedische Künstler Jan Svenungsson im Rahmen des Kunst-am-Bau-Wettbewerbes dem wissenschaftlichen Anspruch des Instituts einen sichtbaren Ausdruck verliehen. Die Skulptur beinhaltet eine codierte Botschaft und deren Lösung. Sie besteht aus einer zentralen Plastik im Foyer des Gebäudes sowie aus sechs Satellitenskulpturen, die vor allem außerhalb des Gebäudes platziert sind. Die Hauptskulptur besteht aus drei unterschiedlich hohen dreidimensionalen Buchstabenstapeln aus lackiertem Polyester in Weiß, Rosa, Eisblau und Orange und bietet den Schlüssel zum Code. Ihr höchster Buchstabenstapel zeigt den lesbaren Satz „NICHT AUF HALBEM WEGE STEHEN BLEIBEN“, die beiden anderen Stapel wiederholen diesen Klartext als Chiffre: YFAJEXSHSXJDPJUGRB-QVPECPMICKMBL. Durch Kombination von Klartext und Chiffre ist eine Entschlüsselung der chiffrierten Satellitenskulpturen aus patiniertes Bronze beziehungsweise verschiedenen Granitsorten möglich. Die skulpturalen Formationen TACG, DVQVPJ, KRDCWI, RISGNH und XRR ergeben so IDEE, SYSTEM, ZUFALL, GLUECK und MUT, der Buchstabenteppich der zentralen Plastik das Wort FORTSCHRITT. Das Kunstwerk symbolisiert auf diese Weise wissenschaftliche Arbeit als Dechiffrierungsarbeit, als Suche nach dem Schlüssel zum Code. Und mit seiner zentralen Botschaft „Nicht auf halbem Wege stehen bleiben“ verkörpert es zugleich den Anspruch, mit dem das BfArM den Patientenschutz vorantreibt.



Sichere Versorgung der Patientinnen und Patienten steht im Vordergrund

Prof. Dr. Karl Broich über die verbesserte Nutzung von Innovationspotenzialen bei der Arzneimittelversorgung von Patientinnen und Patienten, die Aktivitäten und den Anspruch des BfArM im Themenfeld Big Data und das BfArM als attraktiven Arbeitsplatz mit vielen Gestaltungsmöglichkeiten.

Die Patientinnen und Patienten erwarten neue Therapieoptionen mit hoher Sicherheit. Wie kann das BfArM die Zukunft der Arzneimittelversorgung in Europa mitgestalten?

Unser Engagement in den europäischen Zulassungs- und Pharmakovigilanzverfahren zielt darauf ab, die Versorgung und Sicherheit der Patientinnen und Patienten nachhaltig zu verbessern. Wir wollen insbesondere dort Optimierungen erreichen, wo es bislang für spezifische Anwendungsgebiete und einzelne Patientengruppen zu wenig oder gar keine Behandlungsmöglichkeiten gibt. Mit Ansätzen wie Adaptive Pathways können zunächst kleine und sehr spezifische Patientengruppen auf Basis belastbarer wissenschaftlicher Daten von einer neuen Therapie profitieren. Wenn weitere Daten später auch einen Nutzen für andere und größere Patientengruppen zeigen, können auch diese davon profitieren. Damit nutzen wir im Sinne der Patientenversorgung auch solche Innovationspotenziale, die bislang nicht selten verloren gingen. Wir sehen immer wieder, dass Unternehmen ihre Studien falsch aufsetzen. Das führt dann nicht nur dazu, dass potenziell wirksame Medikamente verloren gehen, sondern es werden möglicherweise auch Patienten mit einem Wirkstoff behandelt, der ihnen aufgrund ihrer Krankheitsform oder ihrer genetischen Konstitution

nicht hinreichend nutzen kann. Wir schützen also einerseits Patientinnen und Patienten, zum anderen helfen wir, Wirksamkeitsnachweise für eine gut definierte Patientengruppe zu generieren. Auch hier gilt: Wir brauchen nicht nur einen intensiven Austausch mit der Industrie, sondern gerade auch mit den Patientenvertretern, die das nötige Expertenwissen für die jeweilige Krankheit haben. Ein

anderes Beispiel ist die Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen, deren Arzneimittelsituation dringend weiter verbessert werden muss.

Hier sind wir im Dialog mit den beteiligten Akteuren und stärken so die Kinderzulassung patentfreier Arzneimittel. Gleichzeitig gehen wir aktiv auf Kinderärzte und Eltern zu, um Vorbehalte gegen die Teilnahme von Kindern an klinischen Studien gezielt abzubauen.

”
Damit Innovationen auch bei den Patientinnen und Patienten ankommen, helfen wir Start-ups mit unserem Innovationsbüro, Informationslücken zu schließen und Weichen richtig zu stellen.

PROF. DR. KARL BROICH

Der Brexit und der damit verbundene Wegfall der britischen Behörde stellen die verbleibenden europäischen Zulassungsbehörden vor besondere Herausforderungen.

Welche Erwartungen an das BfArM sind damit verbunden und wie stellt sich das BfArM dafür auf?

Das BfArM ist bereits heute eine der bedeutendsten Zulassungsbehörden in der EU. Wir unterstützen die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) aktiv in allen wesentlichen Bereichen der Arzneimittelzulassung und -sicherheit. Zusammen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bringen

wir unsere Expertise mit mehr als 480 Expertinnen und Experten in rund 130 wissenschaftlichen Gremien der EMA ein. Damit leisten wir heute schon einen wesentlichen Beitrag für die Versorgung der Patientinnen und Patienten in Europa mit sicheren und wirksamen Arzneimitteln – und werden diesen Beitrag in den kommenden Jahren noch verstärken. Denn nach einem Brexit und dem damit verbundenen Wegfall der britischen Zulassungsbehörde wird die Zahl der Verfahren vor allem auch für Deutschland deutlich ansteigen. Deshalb zeichnet sich bereits heute eine noch intensivere Zusammenarbeit zwischen EMA und BfArM, aber auch unter den europäischen Behörden ab. Hinzu kommt: Der Umzug der EMA wird erhebliche Auswirkungen auf deren Arbeitsfähigkeit, insbesondere in der Umzugsphase, haben. Es ist nicht auszuschließen, dass wichtige Expertinnen und Experten die EMA verlassen werden. Im Interesse der Patientinnen und Patienten in Europa darf diese Entwicklung aber nicht dazu führen, dass neue Arzneimittel später verfügbar werden oder Risiken von bereits zugelassenen Arzneimitteln weniger engagiert angegangen werden. Die sichere Versorgung der Patientinnen und Patienten muss auch in dieser Situation im Vordergrund stehen. Die EMA ist daher ganz wesentlich auf die enge Kooperation und den intensiven Austausch mit einer großen nationalen Zulassungsbehörde angewiesen, wie dies bisher zwischen der EMA und der britischen Zulassungsbehörde der Fall war.

Mit dem Innovationsbüro greift das BfArM gerade auch den Informations- und Beratungsbedarf von Start-ups und Forschungseinrichtungen auf. Zeigt das, welche zeitgemäßen Angebote Behörden ihren Anspruchsgruppen künftig machen sollten?

Start-ups und Forschungseinrichtungen sind unverzichtbare Impulsgeber für innovative Therapieoptionen, beispielsweise bei Demenz-Arzneimitteln, Antibiotika oder Medical Apps. Wenn wir die medizinische Versorgung der Patientinnen und Patienten auch in Zukunft sicherstellen wollen, müssen wir dieses enorme Innovationspotenzial nutzen. In der Praxis zeigt sich aber häufig: Diese kleinen und jungen Unternehmen sind oft nicht besonders sattelfest, wenn es um regulatorische Aspekte geht. Viele Regularien sind dort



schlichtweg unbekannt. In der Folge treffen diese Unternehmen daher in einer frühen Entwicklungsphase nicht selten die falschen Entscheidungen. Spannende Innovationen bleiben dann leider oft ungenutzt. Mit dem Innovationsbüro geben wir deshalb gezielte regulatorische Hilfestellung in einer sehr frühen Entwicklungsphase. Wir helfen, Informationslücken zu schließen und frühzeitig die Weichen für regulatorische Prozesse richtig zu stellen. Dahinter steht das Ziel, dass wirksame und sichere Innovationen tatsächlich den Patienten erreichen und nicht an vermeintlichen Hürden im Zulassungs- und Zertifizierungsbereich schon vor der Markteinführung scheitern. Diese Expertise in früher Beratung und in der Einbeziehung auch von Patienten, Fachkreisen und HTA-Einrichtungen bringen wir auf europäischer Ebene auch in das EU-Innovation Network und die PRIME-Initiative ein.

Die positive Resonanz auf dieses Angebot bestätigt uns in unserem aktiven Ansatz: Als engagierte Gesundheitsbehörde gehen wir direkt auf unsere Anspruchsgruppen zu und bieten einen bedarfsgerechten Dialog an. Gleichzeitig wollen wir durch den Ausbau unserer Kooperationen mit

den Universitäten und Forschungseinrichtungen die translationale Forschung in der Hochschulmedizin voranbringen und für Prävention, Diagnostik und Therapie in Forschung, Lehre und Weiterbildung stärken.

Stichwort neue Therapieoptionen: Wo liegen aus Ihrer Sicht die Vorteile von Biosimilars und welchen Beitrag kann das BfArM hier leisten?

Biosimilars bieten enorme Chancen, wenn es darum geht, den Zugang von Patientinnen und Patienten zu hochwertigen und zugleich bezahlbaren Arzneimitteln zu verbessern. Diese Nachahmerprodukte von Biopharmazeutika haben sich bisher als ebenso wirksam und sicher bewährt wie die entsprechenden Originalpräparate. Trotzdem gibt es Akzeptanzprobleme bei Ärzten, Patienten und in der pharmazeutischen Industrie. Deshalb wollen wir durch einen intensiveren Dialog dazu beitragen, dass Biosimilars verstärkt in die Zulassung kommen. Es muss das gemeinsame Ziel aller Akteure in diesem Bereich sein, bestehende Potenziale stärker zu nutzen, um neue Therapieoptionen besser verfügbar zu machen. Als Zulassungsbehörde gilt unser Augenmerk dabei vor allem der Frage nach klaren Standards für Sicherheit und Wirksamkeit.



Mit der Einrichtung der Cannabisagentur hat das BfArM völlig neue Aufgaben übernommen. Wie lautet Ihr Zwischenfazit?

Das neue Gesetz ist ein wichtiger Schritt für schwerkranke Patientinnen und Patienten, die auf die Versorgung mit Cannabisarzneimitteln angewiesen sind. Mit der Cannabisagentur werden wir dazu beitragen, die Versorgung mit Cannabis in pharmazeutischer Qualität sicherzustellen. Dazu haben wir an vielen Stellen auch Neuland betreten. Ohne auf bereits bestehende Regelungen oder Erfahrungswerte zurückgreifen zu können, haben wir langfristige Entscheidungen getroffen, die auf eine sichere Patientenversorgung abzielen. So galt es zunächst, ein Ausschreibungsverfahren für insgesamt 6,6 Tonnen Cannabis auf den Weg zu bringen. Das wurde in der Öffentlichkeit zu Recht als herausragendes Vergabeverfahren wahrgenommen und hat zu enormer Resonanz auf allen Seiten geführt. Auch wenn wir zwischenzeitlich nachjustieren mussten, so werden wir mit der intensiven Vorbereitung und der engagierten Zusammenarbeit unserer Expertinnen und Experten am Ende ein rechtlich und fachlich solides Konzept entwickelt haben und damit zu einem tragfähigen Ergebnis kommen. Mit Blick auf die zukünftige Versorgung hat auch die Begleiterhebung eine besondere Bedeutung. Die gewonnenen Daten können Grundlage sein für die weitere klinische Forschung mit dem Ziel, langfristig die Zulassung von Fertigarzneimitteln auf Cannabisbasis zu erreichen.

Im „Spannungsfeld Gesundheit“ werden auch Behörden verstärkt mit der Erwartung immer schnellerer und transparenterer Entscheidungsprozesse konfrontiert. Wie geht das BfArM damit um?

Das öffentliche Interesse an unserer Arbeit steigt rapide an. Dabei ist es nachvollziehbar, dass die öffentliche Wahrnehmung und Darstellung von Behördenhandeln immer auch geprägt sind von einer hohen Erwartungshaltung, was die Geschwindigkeit und Transparenz von Entscheidungen angeht. Aber nicht nur das Beispiel Cannabisagentur zeigt: Unsere Entscheidungs- und



Das BfArM bietet engagierten
Expertinnen und Experten attraktive
Arbeitsplätze mit der Möglichkeit,
Gesundheit in Europa aktiv
mitzugestalten.

PROF. DR. KARL BROICH

Umsetzungsprozesse sind zu-
meist unmittelbar verknüpft
mit detaillierten wissenschaftli-
chen Bewertungen oder komplexen
verwaltungsrechtlichen Erfordernis-
sen. Beides macht eine sorgfältige Befassung
mit Augenmaß notwendig. Das gilt für möglicher-
weise aus neuen Studien abzuleitende Sicherheitsmaßnah-
men ebenso wie für die Umsetzung von Gerichtsurteilen.
Wir müssen glaubwürdig erklären, warum wir wie entschei-
den und handeln. Dies zeigte sich in besonderer Weise beim
Urteil des Bundesverwaltungsgerichts zum Erwerb einer
tödlichen Dosis Natrium-Pentobarbital. Aus unserer Sicht
erforderte die besondere Tragweite des Urteils eine sorgfälti-
ge Auseinandersetzung mit den rechtlichen Auswirkungen
und möglichen Konsequenzen, um dem Urteil und den indi-
viduellen Patientensituationen gleichermaßen gerecht wer-
den zu können. Dass sich die betroffenen Patienten und die
Öffentlichkeit hier schnellere Informationen und Entschei-
dungen gewünscht hätten, ist uns durchaus bewusst.

**Mit den enormen Entwicklungen im Themenfeld „Big
Data“ muss sich das BfArM kontinuierlich verändern und
immer wieder zeitgemäß aufstellen. Wie erfolgreich kann
das einer Behörde gelingen?**

In den Bereichen Arzneimittel und Medizinprodukte sehen
wir große Chancen, durch die intelligente und maßgeschnei-
derte Nutzung neuer Technologien große Datenmengen
künftig noch systematischer und schneller auf neue Risiko-
signale hin zu scannen und zu bewerten. So tragen wir der
rasanten Entwicklung beispielsweise mit der Einrichtung
eines neuen Fachgebietes „Methodenforschung Medizin-
produktesicherheit“ Rechnung. Mit diesen Aktivitäten sind
wir auf europäischer Ebene klar Vorreiter. Weitere wichtige
Entwicklungen, wie die neuen Regelungen zu klinischen
Prüfungen und die damit verbundenen Aufgaben, wie der
Aufbau von EU-Datenbanken, werden schon jetzt intensiv
gemeinsam von EMA und BfArM vorangetrieben. Ich selbst
setze mich als Vorsitzender des EU Telematics Management
Boards gemeinsam mit unseren Expertinnen und Experten

aktiv dafür ein, dass wir die
Arzneimittelzulassung und Ri-
sikoüberwachung auch durch in-
novative IT-Lösungen stärken. Unser
Ziel ist es, das BfArM mit Blick auf die
intelligente Nutzung zeitgemäßer IT-Lösun-
gen kontinuierlich zur Behörde 4.0 auszubauen.

**Die Expertise des BfArM ist unmittelbar verknüpft mit der
Kompetenz und dem Engagement seiner Mitarbeiterin-
nen und Mitarbeiter. Wie stellt sich das BfArM im Wettbe-
werb um die besten Köpfe auf?**

Zunächst einmal kann ich sagen, dass wir mit unseren her-
vorragenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bestens
aufgestellt sind für kommende Herausforderungen. Ob
Cannabisagentur, Innovationsbüro, komplexer werdende
Zulassungsverfahren, engmaschigere Pharmakovigilanz
oder Brexit: Wir wissen, dass wir auch künftig steigenden
Anforderungen an unsere Leistungsfähigkeit gerecht wer-
den müssen. Dafür haben wir die notwendigen personal-
strategischen Entscheidungen getroffen und justieren diese
kontinuierlich im Sinne einer zeitgemäßen Personalgewin-
nung nach.

Die Themen in diesem Jahresbericht zeigen aber auch: Das
BfArM bietet engagierten Expertinnen und Experten attrak-
tive Arbeitsplätze und vielseitige Möglichkeiten, Gesundheit
in Europa aktiv mitzugestalten. Wo sonst haben beispiels-
weise Ärztinnen und Ärzte die Möglichkeit, sich auf euro-
päischer Ebene unmittelbar und wirkungsvoll in Fragen
der sicheren Versorgung der Patientinnen und Patienten
einzubringen? Gleichzeitig bieten wir attraktive Weiterent-
wicklungsmöglichkeiten, wie etwa die Facharztausbildung.
Und die enge Verzahnung unserer regulatorischen Arbeit
mit unseren Forschungsaktivitäten und -kooperationen,
unsere intensive wissenschaftliche Nachwuchsförderung
sowie unsere zahlreichen nationalen und internationalen
Forschungskooperationen bieten ein breites Spektrum an
akademischen Karrieremöglichkeiten, wie nicht zuletzt un-
sere erfolgreiche Besetzung einer W2-Professur zeigt.

Regulatorische Forschung: Nachwuchs fördern

Der Bedarf an ausgebildeten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern im Bereich der regulatorischen Forschung wird in Zukunft weiter steigen. Das BfArM setzt sich bereits jetzt für entsprechende Nachwuchsprogramme ein.

Welchen wissenschaftlichen Herausforderungen muss sich das BfArM als forschende Bundesoberbehörde künftig stellen? Was sind die regulatorischen Anforderungen, mit denen sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Zukunft beschäftigen werden? Mit solchen Fragen setzt sich das Bundesinstitut bereits heute ganz gezielt auseinander. Eine wichtige Aufgabe ist dabei die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Bereich der regulatorischen Forschung. Für eine gezielte Stärkung der Nachwuchsqualifizierung setzt sich die Vizepräsidentin des BfArM und Leiterin der Forschungsabteilung, Prof. Dr. Julia Stingl, ein.

Frau Prof. Stingl, warum ist die regulatorische Forschung für die Arbeit der Zulassungsbehörden und die Arzneimittelentwicklung so wichtig?

Die Medizin und der gesamte Gesundheitsbereich entwickeln sich ständig weiter. Durch diese Entwicklungen ergeben sich viele neue Fragestellungen, mit denen die Behörden umgehen müssen. Dazu ist gezielte und unabhängige regulatorische Forschung wichtig, die hier die Wissenslücken schließt. Sie unterstützt die Behörden bei der Erfüllung ihrer Amtsaufgaben und liefert Evidenz für zukünftige regulatorische Maßnahmen. Eigene Forschung zählt daher auch zum gesetzlichen Auftrag der entsprechenden Bundesoberbehörden. Regulatorische Forschungsvorhaben können sich dementsprechend etwa

mit Fragen zur Methodik der regulatorischen Prüf- und Überwachungsaufgaben beschäftigen. Oder auch mit Themen, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln oder Therapieverfahren in der Bevölkerung betreffen.

Was sind die besonderen Herausforderungen, mit denen sich die regulatorische Forschung in Zukunft auseinandersetzen muss?

Besondere Herausforderungen, bei denen wir bereits jetzt durch unsere eigene Forschung am Ball sind, bringt sicher das Thema „Global Health“ mit sich, also die Frage nach dem Umgang mit grenzüberschreitenden Gesundheitsgefahren wie den Antibiotikaresistenzen. Aber auch „Big Data“, die systematische Analyse von großen gesundheitsbezogenen Datenmengen, wird ein immer wichtigeres Thema. Das geht einher mit der personalisierten Medizin,

durch die Behandlungskonzepte und Arzneimittel künftig auf die individuelle Genetik der Patientinnen und Patienten abgestimmt werden sollen. Die Nutzen-Risiko-Bewertung für Therapieverfahren wird zunehmend individualisierter und muss beispielsweise Genomdaten, wie sie durch Next-generation-sequencing(NGS)-Technologien bereits jetzt in die Krebsmedizin eingehen, berücksichtigen. Man kann man hier auch von einer „Next Generation Regulation“ sprechen. Auch dazu gibt es im BfArM aktuell Forschungsprojekte.

”

Wir haben den wissenschaftlichen Nachwuchs im Fokus, den wir ganz gezielt mit Blick auf regulatorische Forschungsthemen qualifizieren wollen.

PROF. DR. JULIA STINGL



PROF. DR. JULIA STINGL

Wie möchten Sie den wissenschaftlichen Nachwuchs dafür gewinnen, in der regulatorischen Forschung aktiv zu werden?

Es muss breiter angelegte Möglichkeiten geben, beispielsweise in Form einer Art Graduiertenschule, die möglichst viele junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ansprechen und für eine Karriere im Bereich der regulatorischen Wissenschaften qualifizieren. Solche Forschungsprogramme sollen bewusst auf die regulatorischen Anforderungen „von morgen“ ausgerichtet werden. Optimal wäre es, kontinuierlich zu diesen Themen Doktorandinnen- und Doktorandenstellen anzubieten, sodass bereits entsprechende Promotionsvorhaben direkt im Institut betreut werden können. So ließe sich eine optimale Vorbereitung auf die zukünftigen regulatorischen Aufgaben in der Gesundheitsüberwachung, Regulation und Prävention realisieren. Dann wäre der nächste mögliche Schritt, die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nach der Promotion weiter in die Arbeit des Instituts einzubinden, beispielsweise als wissenschaftliche Assessorinnen und Assessoren, die dann von der Erfahrung der eigenen Forschung im Gebiet profitieren. Die enge Vernetzung zwischen den Schwesterbehörden Robert Koch-Institut (RKI), Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und BfArM stellt dabei einen besonderen Vorteil für solche Qualifizierungsprogramme dar, weil sie Kompetenz und Expertise bündeln und dies die Möglichkeit bietet, Kooperationsprojekte zu gestalten.

Eigene regulatorische Forschung zählt ja schon jetzt zum gesetzlichen Auftrag des BfArM. Welche Rolle kann die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Bereich der regulatorischen Forschung hier spielen?

Die gezielte Nachwuchsförderung und -qualifizierung, etwa in Form von Promotionsprogrammen gemeinsam mit der Universität, bringen zahlreiche Nutzen mit sich. Besonders hervorzuheben ist dabei, dass der Bedarf an unabhängiger regulatorisch motivierter Forschung im akademischen Wissenschaftsbereich bekannt gemacht wird

und insgesamt auch zu einer Bereicherung der Evidenzlage in der akademisch-klinischen Forschung führt. Durch Vorlaufforschungsprojekte, die institutsübergreifend die Expertise von Kliniken, akademischen Einrichtungen und Bundesoberbehörden sinnvoll miteinander verbinden, kann neuen regulatorische Fragestellungen, mit denen die Behörden in Zukunft umgehen müssen, spezifischer und umfangreicher begegnet werden.

Wie sehen die entsprechenden Forschungsprojekte genau aus?

Wir arbeiten bereits jetzt an zukunftsorientierten Projekten, beispielsweise im Bereich der individualisierten Medizin, bei der es darum geht, künftig Behandlungskonzepte und Arzneimittel auf die individuelle Genetik der Patientinnen und Patienten abzustimmen. Seit 2017 ist das BfArM Projektpartner des großen europäischen Forschungsverbundes „HARMONY“, bestehend aus akademischen Einrichtungen und Kliniken, in den wir uns mit regulatorischen Forschungsfragen einbringen. Bei dem Projekt geht es um die Auswertung großer Datenmengen aus der klinischen Forschung zu Therapien von Blutkrebs-erkrankungen, um Patienten mit Leukämie und anderen Arten von Blutkrebs in Zukunft eine genauere Prognose und eine effizientere Therapie ermöglichen zu können. Wie Genetik mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteltherapien zusammenhängt, untersuchen wir derzeit außerdem in unserem Forschungsprojekt „EMPAR“, das vom Innovationsfonds mit 1,6 Millionen Euro gefördert wird. Konkret geht es dabei um die Frage, ob genetische Unterschiede im Arzneistoffmetabolismus einen erkennbaren Einfluss auf die Dosierung und Sicherheit von Arzneimitteltherapien haben.

Diese Beispiele zeigen, dass es für zukünftige Regulation einen großen Bedarf an gezielt für diese Fragestellungen ausgebildeten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern gibt, die diesen Bereich abdecken und weiterentwickeln können. Das BfArM wird sich hier im Sinne des Patientenschutzes weiterhin aktiv einsetzen und für eine entsprechende Förderung engagieren.

Komplexe Studiendesigns: klinische Prüfungen für neue Therapieansätze

Patientinnen und Patienten sollen durch neue Therapieoptionen bestmöglich vom wissenschaftlichen Fortschritt profitieren. Auch die Studiendesigns klinischer Prüfungen, die vom BfArM genehmigt werden müssen, werden dementsprechend komplexer.

Klinische Prüfungen sind die wesentliche Voraussetzung für die Zulassung neuer Arzneimittel. Darüber hinaus wird Patienten und Ärzten damit die Möglichkeit gegeben, Zugang zu noch nicht zugelassenen Arzneimitteln zu erhalten und so die möglichen Behandlungsoptionen zu erweitern. „Damit die Sicherheit der Teilnehmer von klinischen Prüfungen gewahrt wird, prüfen die Wissenschaftler des BfArM im Rahmen der Beantragung jede klinische Prüfung. Dabei bewerten sie die Unterlagen zur pharmazeutischen Herstellung der untersuchten Arzneimittel, die Angemessenheit und die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Vorprüfungen sowie den Prüfplan, der genau beschreibt, wie die Studie durchgeführt werden soll“, umreißt Dr. Claudia Riedel die Kernaufgabe des von ihr geleiteten Fachgebiets „Klinische Prüfung“.

Durch das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen hat das BfArM gute Einflussmöglichkeiten auf die Durchführung klinischer Prüfungen in Deutschland. Das kommt Patientensicherheit und Forschungsfreiheit gleichermaßen zugute. Das BfArM beanstandet rund die Hälfte aller Erstanträge und fordert Nachbesserungen oder Nachlieferungen. In den meisten Fällen werden diese Anforderungen des BfArM umgesetzt, sodass etwa 95 % der beantragten klinischen Prüfungen genehmigt werden können. Eine weitere Voraussetzung für die Durchführung von Arzneimittelstudien am Menschen ist in Deutschland die Zustimmung einer Ethikkommission. Eine durch das BfArM genehmigte klinische Prüfung wird auch während des Verlaufs weiter vom BfArM begleitet, um sicherzustellen, dass die Sicherheit der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nicht durch bisher unbekannte Risiken beeinträchtigt wird.

In den vergangenen Jahren haben wissenschaftliche Fortschritte in der Molekularbiologie und Immunologie, die z. B. bei Krebserkrankungen zu einem besseren Verständnis der

Tumorbiologie beigetragen haben, die Entwicklung neuer, gezielter Therapien möglich gemacht. So stehen neue Behandlungsoptionen für verschiedene genotypisierbare maligne Tumoren zur Verfügung.

Neuartige Therapieoptionen erfordern es zunehmend, das klassische Design klinischer Prüfungen durch neue Studienkonzepte zu ergänzen. Ziel ist es, den Entwicklungsprozess in der Phase der klinischen Prüfung auch zugunsten der Patientenversorgung zu flexibilisieren und zu beschleunigen. In einigen Bereichen haben diese Fortschritte bereits zu einer gezielteren Behandlung geführt, insbesondere in der Onkologie. Hier werden zunehmend Arzneimittel entwickelt, die gezielt auf die Biologie des Tumors ausgerichtet sind, z. B. auf Wachstumsfaktoren oder sog. Treibermutationen. Die Patientinnen und Patienten können dabei anhand bestimmter Biomarker in Gruppen unterschiedlicher Behandlungsschemata aufgeteilt werden. Dies ermöglicht auf der einen Seite eine individuell verfeinerte Diagnostik und Behandlung genau der Patientinnen und Patienten, die am ehesten auf die Therapie ansprechen (personalisierte Medizin). Auf der anderen Seite führt dies aber auch dazu, dass das Design der klinischen Prüfungen mitunter wesentlich komplexer wird: So umfassen moderne Prüfkonzepte wie adaptive, Umbrella- oder Basket-Studiendesigns heute oft eine Vielzahl gleichzeitig untersuchter Prüfpräparate bei gleicher Grunderkrankung oder aber eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheiten. Diese sollen dann in einem Prüfkonzept teilweise parallel, teilweise aufeinander aufbauend, ohne die bislang übliche Beantragung weiterer Studien, getestet werden. „Die Anträge zur Durchführung solcher klinischen Prüfungen gestalten sich dadurch zunehmend anspruchsvoller. Zudem ist zu berücksichtigen, dass diese komplexen Prüfkonzepte von Ethikkommissionen und den Bundesoberbehörden BfArM und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in sehr kurzen Zeitfristen bewertet werden müssen“, betont Dr. Riedel.



Adaptive Studiendesigns zeichnen sich dadurch aus, dass auf Basis aktueller Studiendaten Aspekte des Studiendesigns modifiziert werden können. Dies können z. B. Änderungen der Ein- und Ausschlusskriterien, der Fallzahl oder der Dosis der Prüfsubstanz sein. Die meisten modernen Studiendesigns enthalten bereits adaptive Studienelemente. Ziel dieser adaptiven Studien ist es, vielversprechende Therapieansätze rasch zu erkennen und weiterzuentwickeln – aber auch weniger effektive Ansätze frühzeitig zu stoppen. Neben diesen potenziellen Vorteilen adaptiver Studiendesigns besteht allerdings die Gefahr schwer kontrollierbarer Verzerrungen der Studienergebnisse, d. h. eine Anfälligkeit für Bias und eine Überschätzung von Effekten.

Bei Umbrella-Studien werden verschiedene Studienarme wie unter einem Schirm („Umbrella“) zusammengefasst. Dabei werden z. B. Tumoren einer Entität zumeist auf der Basis von genomischen oder proteomischen Biomarkern auf unterschiedliche Alterationen untersucht und die Patientinnen und Patienten entsprechend in verschiedene Subgruppen unterteilt, die mit unterschiedlichen Wirkstoffen behandelt werden (unterschiedliche Prüfarme). Umbrella-Studien enthalten häufig adaptive Elemente, wie das flexible Öffnen und Schließen von Substudien bzw. Studienarmen in Abhängigkeit von Erkenntnissen, die während der Studie zum Effekt der Studienarzneimittel auf ein molekulares Target gewonnen werden.

Im Rahmen von Basket-Studien werden Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten in einem gemeinsamen Studienprotokoll therapiert, weil die unterschiedlichen Tumorentitäten eine definierte, gemeinsame genetische Alteration oder Expression eines Targets zeigen. Bei einzelnen Basket-Studien ist der klinische Stellenwert vor dem Hintergrund weiterer, bisher unbekannter genomischer Alterationen bzw. unterschiedlicher Ausprägung des therapeutischen Targets jedoch zu hinterfragen. Hinzu kommt mit Blick auf die klinische Bewertung, dass

histologieübergreifende Basket-Studien häufig nicht durch einen Standardtherapie-Arm kontrolliert werden, sodass die erreichten Ergebnisse häufig nur eingeschränkt verglichen werden können.

„Auch wenn diese neuen Studienansätze unweigerlich an Bedeutung gewinnen und eine Reihe von Vorteilen aufweisen, sehen wir aus regulatorischer Sicht die Akzeptanz von adaptiven, Basket- und Umbrella-Ansätzen momentan aufgrund der noch hohen Unsicherheiten in Bezug auf die Validität der beobachteten Studienergebnisse, die Sicherheit der Patienten und die Praktikabilität der Studiendurchführung eher im explorativen, d. h. hypothesengenerierenden Setting, während die in diesem Rahmen generierten Ergebnisse dann in klassischen randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bestätigt werden sollten.“

Diese aktuelle Entwicklung war 2017 auch Auslöser für die Fachtagung „BfArM im Dialog – Komplexe Studiendesigns“ in Bonn. Rund 300 Expertinnen und Experten diskutierten dort Chancen und Herausforderungen der zunehmend komplexer werdenden Studiendesigns. Mit der Fachtagung haben BfArM, PEI und der Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen eine Plattform für den Dialog mit Expertinnen und Experten aus Universitäten, medizinischen Fachgesellschaften, Verbänden der pharmazeutischen Industrie und Ethik-Kommissionen geschaffen. „Unser Ziel ist es, den Dialog zwischen

allen Beteiligten zu fördern und ein verbessertes Verständnis, auch für die Erfüllung der regulatorischen Anforderungen der komplexen Studiendesigns, zu erreichen und im Sinne der Patientensicherheit neue Entwicklungen gemeinsam anzugehen“, so Dr. Riedel.

Die Vorträge der Veranstaltung „Komplexe Studiendesigns“ sind im Internet abrufbar unter: www.bfarm.de/komplexe-studiendesigns

Global Health: gemeinsam im Kampf gegen Resistenzen

Das BfArM beteiligt sich aktiv an der Umsetzung des „Global Health Protection Programme“ des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG GHPP). Durch die Schulung von Fachpersonal in Bonn und die Umsetzung von Promotionsprojekten in Afrika leistet das Institut einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelversorgung.

Deutschland hatte sich 2015 zusammen mit den anderen Teilnehmern des G-7-Gipfels dafür ausgesprochen, Partnerländer beispielsweise beim Aufbau belastbarer Gesundheitssysteme zu unterstützen. Unter anderem wird dabei Wissen zur Beurteilung der pharmazeutischen Qualität von Arzneimitteln weitergegeben. Schulungen finden auch mit Blick auf die Qualitätssicherung und Akkreditierung von staatlichen Laboren für Arzneimittelkontrolle statt. Das BfArM ist an diesem Programm beteiligt und schult in regelmäßigen Abständen Fachpersonal aus afrikanischen Arzneimittelbehörden im Bereich der Arzneistoffanalytik. Das Institut arbeitet dabei eng mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zusammen, mit der die entsprechenden Schulungsprogramme entwickelt wurden. Bis zum Ende des Programms 2020 wird dazu vierteljährlich Fachpersonal aus den Partnerländern, das in den afrikanischen Laboratorien mit der Qualitätskontrolle beschäftigt ist, im Bundesinstitut zu Gast sein. Dieser Austausch kommt nicht zuletzt auch dem Patientenschutz in Deutschland zugute.

„Das Thema Arzneimitteltherapiesicherheit muss immer auch in globalen Zusammenhängen betrachtet werden“, erklärt Projektkoordinatorin Dr. Nadina Stadler. „Indem wir die pharmazeutische Qualität der Medikamente in afrikanischen Ländern verbessern, verbessern wir gleichzeitig die Situation weltweit. Ein gutes Beispiel ist auch das Heranführen junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an das Thema Arzneimittelresistenzentwicklung in den Kliniken, da die Verwendung nicht den Prinzipien der rationalen Antibiotikatherapie entspricht. Das hat zur Folge, dass sich lebensbedrohliche Resistenzen entwickeln.“

Im Fokus des Austauschs steht daher zum Beispiel das Wissen um die Beurteilung der pharmazeutischen Qualität von Arzneimitteln. In vielen der afrikanischen Partnerländer ist diese kritisch zu bewerten. Zu den häufigsten Gefah-

renquellen zählen dort zum Beispiel falsche Angaben zu Wirkstoffgehalten oder unzulässig hohe Mengen an Verunreinigungen. „Solche Mängel können insbesondere bei Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionskrankheiten wie Malaria dazu führen, dass lebensbedrohliche Resistenzen entstehen“, so Dr. Stadler. „Daher legen wir auch einen besonderen Schwerpunkt auf die Arzneistoffanalyse.“ In enger Abstimmung mit den Kollegen der WHO wurde ein Schulungsprogramm ausgearbeitet, das auf die Erfordernisse der beteiligten Partner in bisher acht afrikanischen Ländern ausgerichtet ist. So wird hier auch ganz konkret an Arzneimittelproben geübt, die aus diesen Ländern stammen. Die afrikanischen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bestimmen beispielsweise mittels Infrarotspektroskopie die pharmazeutische Qualität der Arzneimittel. Dazu stehen ihnen neben dem Fachwissen der Expertinnen und Experten die Labore und Geräte des BfArM zur Verfügung.

An dem „Global Health Protection Programme“ des BMG beteiligen sich neben dem BfArM das Robert Koch-Institut, das Paul-Ehrlich-Institut und das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin. Das Programm wird mit insgesamt 4 Millionen Euro gefördert und bis 2020 weitergeführt. Bis dahin sind etwa vierteljährlich neue Kolleginnen und Kollegen aus den afrikanischen Partnerländern im BfArM zu Gast.

Für die Arzneimittelkontrolle spielen auch die Qualitätssicherung und Akkreditierung von staatlichen Laboren eine große Rolle. Das Bundesinstitut arbeitet in dem Projekt mit dem größten deutschen Überwachungslabor der Länder zusammen, dem Institut für pharmazeutische und angewandte Analytik. „Den Kolleginnen und Kollegen werden hier die Fähigkeiten zur Beurteilung der fachlichen Kompetenz der Laboratorien vermittelt“, erläutert Dr. Stadler. „Sie können dieses Wissen dann in ihrer Heimat anwenden und dort vor allem auch weitergeben.“ Das BfArM leistet auf diese Weise einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelversorgung vor Ort, insbesondere mit Blick auf die pharmazeutische Qualität der Mittel.

Um den individuellen Einsatz von antiinfektiven Arzneimitteln und insbesondere von Antibiotika besser auf die Patientinnen und Patienten anzupassen, fördert das Bundesinstitut drei Promotionsprojekte in Zimbabwe, Sambia und Malawi, die sich mit der individualisierten und rationalen Therapie mit Antiinfektiva in Krankenhäusern mit Schwerpunkt Infektionskrankheiten auseinandersetzen. So trägt das BfArM dazu bei, dass junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vor Ort darin ausgebildet werden,

die Arzneimittel gezielter einzusetzen. Hierbei wird zum Beispiel die individuelle Dosierung der Arzneimittel in den Patientinnen und Patienten durch die Kontrolle der Wirkstoffkonzentration im Blut und die Untersuchung individueller Profile des Arzneistoffmetabolismus optimal angepasst.

Aber auch die genauere Bewertung interethnischer Unterschiede in der Pharmakogenetik spielt hierbei eine wichtige Rolle. Denn wie ein Mensch auf ein Arzneimittel reagiert, hängt unter anderem von seiner genetischen Veranlagung ab. Diese zeigt große Unterschiede in den unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen, beispielsweise zwischen Afrikanern und Europäern. Indem man dies bei der Behandlung so weit wie möglich berücksichtigt, ergibt sich auch eine effizientere Therapie. „Nach wie vor bleibt es eine herausfordernde Aufgabe, eine weltweite Verfügbarkeit, Qualität und Unversehrtheit von Arzneimitteln sicherzustellen. Durch die enge Kooperation mit der WHO arbeiten wir aktiv daran, durch bilaterale Programme und durch den Aufbau nachhaltiger Strukturen das Entstehen antimikrobieller Resistenzen gemeinsam zu bekämpfen. Damit stärken wir die Gesundheitssysteme unserer Partnerländer und so indirekt

auch unser eigenes“, betont Dr. Stadler.

„Wir stellen den afrikanischen Kollegen dabei die gesamte Expertise unserer wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter zur Verfügung.“



GCP-Inspektionen: wichtiges Instrument des Patientenschutzes

Expertinnen und Experten des BfArM sind als Inspektorinnen und Inspektoren klinischer Prüfungen in der ganzen Welt unterwegs. Viel Erfahrung, ein hohes Maß an Fachwissen und kommunikative Fähigkeiten sind bei der Arbeit besonders wichtig.

Damit ein Arzneimittel in der EU zugelassen werden kann, muss es in klinischen Prüfungen an Menschen erprobt worden sein. Von der Entwicklung über die Durchführung bis zur Auswertung einer klinischen Prüfung ist nach dem deutschen Arzneimittelgesetz und den europäischen Regularien der international anerkannte ethische und wissenschaftliche Qualitätsstandard der „guten klinischen Praxis“ (ICH GCP) einzuhalten. Dessen Einhaltung soll sicherstellen, dass die Rechte und die Sicherheit der teilnehmenden Patientinnen und Patienten gewährleistet und die in der klinischen Prüfung erhobenen Daten glaubwürdig und valide sind. An klinische Prüfungen, die außerhalb Europas durchgeführt werden, werden die gleichen Maßstäbe angelegt wie an solche, die in Europa durchgeführt werden, wenn sie Grundlage von Zulassungsanträgen in Europa sind.

Um die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfungen und die Validität der erhobenen Daten zu überprüfen, führen das BfArM, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und die Länderbehörden – jeweils im Rahmen ihrer Zuständigkeit – GCP-Inspektionen durch. Das BfArM ist hierbei zuständig für GCP-Inspektionen im Rahmen von Genehmigungen klinischer Prüfungen in Deutschland sowie für GCP-Inspektionen im Rahmen von Zulassungsanträgen. Diese können in Deutschland, in der EU oder in Drittstaaten stattfinden. Eine der Inspektorinnen des BfArM ist Dr. Bärbel Witte, die auf langjährige Erfahrung in diesem Bereich zurückblicken kann.

Frau Dr. Witte, Sie arbeiten seit 2004 als GCP-Inspektorin für das BfArM. Was sind Auslöser für Inspektionen und wie werden diese organisiert?

Am häufigsten werden GCP-Inspektionen direkt von den klinischen Assessorinnen und Assessoren oder, im Falle von zentralen Zulassungen, von der EMA an-

gefordert. Wir nehmen dann Kontakt mit den Assessorinnen und Assessoren auf, um zu erfahren, welche konkreten Fragestellungen und Bedenken diese haben. Daraufhin wird gemeinsam entschieden, wo die GCP-Inspektion sinnvollerweise durchgeführt werden soll. Es kann sein, dass bestimmte Fragestellungen nur beim Sponsor überprüft werden können – beispielsweise, wenn die Assessorinnen und Assessoren Bedenken hinsichtlich der Verarbeitung der erhobenen Daten und deren Analyse haben –, häufiger aber werden einzelne Prüfzentren oder Labore inspiziert. Gleichzeitig beginnen wir, das Inspektionsteam zusammenzustellen. Als Grundsatz gilt, dass wir immer im 4-Augen-Prinzip inspizieren, wobei das Team möglichst aus Inspektoren verschiedener EU-Mitgliedstaaten bestehen soll. Auf diese Weise arbeiten wir immer mit europäischen Kolleginnen und Kollegen zusammen. Die europäischen GCP-Inspektorinnen und -Inspektoren sind sehr gut aufeinander eingestimmt, was die Zusammenarbeit angenehm macht.

Die Inspektionen werden ja angekündigt – gibt das den Instituten nicht genügend Zeit, etwaige Verstöße zu verschleiern?

Natürlich versuchen die Firmen, ihre Unterlagen vor der Inspektion „aufzuräumen“. Aber relevante Verstöße so zu verschleiern, dass es in den Unterlagen und bei den Interviews während der Inspektion tatsächlich keinen Hinweis mehr darauf gibt, ist wirklich schwer, zumal auch alle an der klinischen Prüfung beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter entsprechend instruiert werden müssten. Hinzu kommt, dass wir ja bei den Inspektionen die zur Zulassung eingereichten Daten dort verifizieren, wo sie erhoben oder verarbeitet wurden. Sollten die Daten nachträglich manipuliert worden sein, ließe sich das vor Ort feststel-

DR. BÄRBEL WITTE

len, beispielsweise durch Vergleiche mit den Krankenakten. Aber um das Risiko der Verschleierung weiter zu verringern, gehen wir – wenn immer möglich – dazu über, Inspektionen auch unangekündigt bzw. mit sehr kurzer Vorlaufzeit durchzuführen.

Haben Sie den Eindruck, dass sich die Qualität klinischer Studien durch die GCP-Inspektionen im Laufe der Zeit verbessert hat?

Definitiv haben die GCP-Inspektionen dazu geführt, dass das Qualitätsmanagement in klinischen Prüfungen bei den Sponsoren einen hohen Stellenwert erhalten hat. Nach den Inspektionen erhalten wir auch oft von den Qualitätssicherungsabteilungen der Sponsoren die Rückmeldung, dass die GCP-Inspektion ihnen hilft, Verbesserungen im Qualitätsmanagement klinischer Prüfungen durchzusetzen.

Worauf kommt es bei den Inspektionen an? Welche besonderen Fähigkeiten muss man mitbringen?

Als Grundlage benötigen GCP-Inspektorinnen und -Inspektoren eine wissenschaftliche Ausbildung und gute Kenntnisse und Erfahrungen in der Durchführung von klinischen Prüfungen. Wir müssen natürlich die anzuwendenden Regularien kennen und deren Sinn verstehen, um im Einzelfall entscheiden zu können, wie ein eventueller Verstoß zu bewerten ist.

Wichtig sind auch gute kommunikative Fähigkeiten und Durchsetzungsvermögen, um strukturierte Interviews zu halten und Fragen so zu stellen, dass man die benötigte Information erhält. Auch müssen wir in der Lage sein, die Relevanz der festgestellten Mängel der inspizierten Einrichtung, den Assessoren und auch dem CHMP zu vermitteln. Hierzu ist es nötig, den Inspektionsbericht absolut präzise

und nachvollziehbar zu verfassen. Da wir in wechselnden internationalen Teams arbeiten, sind Teamfähigkeit und sehr gute Englischkenntnisse weitere Prämissen für eine Tätigkeit als GCP-Inspektor.

Was reizt Sie persönlich an dem Beruf?

Mich persönlich reizt die Vielfalt: Mit jedem Verfahren können wir uns in eine neue Indikation einarbeiten und wir wissen immer, woran im Arzneimittelsektor gerade geforscht wird. Wir lernen bei jeder Inspektion neue Prüfzentren und Firmen und deren Arbeitsabläufe kennen. Und die Arbeit mit den europäischen Kolleginnen und Kollegen hat ihren besonderen Reiz.

Der Nutzen von GCP-Inspektionen in Drittländern wird angesichts der Vielzahl der dortigen Studienzentren oft auch infrage gestellt. Was sagen Sie zu solchen Bedenken?

Die GCP-Inspektionen sind ein sehr wichtiges Instrument, das in der Vergangenheit regelmäßig zu ganz konkreten Maßnahmen im Sinne des vorbeugenden Patientenschutzes geführt hat. Ein Beispiel: Als 2014 die GCP-Inspektoren der französischen Arzneimittelbehörde entdeckt hatten, dass in mehreren Studien eines indischen Auftragsforschungsinstituts Elektrokardiogramme gefälscht worden waren, hat das BfArM sofort reagiert und in Deutschland ein Ruhen der Zulassung der betroffenen Arzneimittel angeordnet. Das war nicht zuletzt auch ein deutliches Signal, dass Manipulationen in solchen Studien nicht toleriert werden, sowohl für die Auftraggeber solcher Studien als auch die entsprechenden Auftragsforschungsinstitute. Hier hat sich gezeigt, dass das System grundsätzlich funktioniert. Missstände werden aufgedeckt und sollen dadurch in Zukunft vermieden werden.



Klare Standards bei Zulassung von Biosimilars

Zu etlichen biologischen Arzneimitteln (Biologika) wurden bereits kostengünstigere Nachahmerpräparate, sogenannte Biosimilars, entwickelt. Ihre Zulassung erfordert besondere Standards, an deren Etablierung in der EU Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des BfArM maßgeblich beteiligt waren.

Während die meisten Arzneimittel mittels chemischer Synthese hergestellt werden, benötigt man zur Herstellung von Biologika Materialien biologischen Ursprungs. Meist werden Zellen genutzt, die durch biotechnische Veränderungen in der Lage sind, den gewünschten Wirkstoff zu produzieren. Biosimilars werden so entwickelt, dass sie einem bereits zugelassenen biologischen Arzneimittel (dem sogenannten Referenzarzneimittel) so ähnlich sind, dass sie anstelle des Referenzarzneimittels angewendet werden können. Ist der Unterlagenschutz der Referenzarzneimittel abgelaufen, können entsprechende Biosimilars zugelassen werden. Die Bedeutung der Biosimilars wird in den kommenden Jahren aufgrund auslaufender Patente noch weiter zunehmen. Immer mehr

Patientinnen und Patienten können damit versorgt werden, statt auf teure Biologika angewiesen zu sein. Die Biosimilars tragen auf diese Weise dazu bei, bestehende Versorgungslücken zu schließen.

Bei der Zulassung gibt es Besonderheiten zu beachten, denn die Wirkstoffe der Biosimilars können sich von denen des Referenzarzneimittels geringfügig unterscheiden. Das lässt sich dadurch erklären, dass Biologika eine komplexe molekulare Struktur haben und eine natürliche Variabilität aufweisen sowie einen speziellen Herstellungsprozess erfordern. „Daher kann ein Biosimilar nicht völlig identisch mit dem Referenzarzneimittel sein“, erklärt Dr. Brigitte Brake. Sie leitet das Fachgebiet „Pharmazeutische Biotechnologie, Inspektionen Qualität“ im BfArM, in dem die wissenschaftliche Prüfung der Qualitätsdokumentationen der europäischen und nationalen Zulassungsverfahren für Biologika stattfindet.

Ähnlich wie bei generischen Anträgen kann im Zulassungsverfahren für die Biosimilars auf ein Referenzarzneimittel Bezug genommen werden. Da, wie bereits beschrieben, nicht davon ausgegangen werden kann, dass das beantragte Arzneimittel mit dem Referenzarzneimittel völlig identisch ist, ist der Antragsteller dazu verpflichtet, sehr viel umfangreichere Studien als bei Generika vorzulegen. „Es muss gewährleistet werden, dass die geringfügigen Unterschiede keine Auswirkungen auf Wirksamkeit und Sicherheit haben“, betont dazu Dr. Brake. „Um eine stets gleichbleibende Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit garantieren zu können, sind die Entwicklung und Zulassung der Biosimilars daher streng geregelt. Als Zulassungsbehörde setzten wir hier



klare Standards, um die sichere Versorgung der Patienten zu gewährleisten.“

Die Entscheidung, ob diese Biosimilarität hinreichend gezeigt wurde, treffen die Zulassungsbehörden dabei auf der Basis der Gesamtheit der vorgelegten Vergleichbarkeitsuntersuchungen. Ein besonderer Fokus liegt hier auf der strukturellen und funktionellen Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel. „Es wird gefordert, dass umfänglich direkte Vergleichsdaten vorgelegt werden“, so die Leiterin des Fachgebietes. „Diese müssen auf hochsensitiven analytischen Methoden beruhen.“

Zu den biologischen Arzneimitteln, zu denen erfolgreich Biosimilars entwickelt wurden, zählt unter anderem das Insulin. Zulassungsverfahren für die Indikation „Diabetes mellitus“ liegen im Aufgabenbereich von Dr. Peter Mayer. Auch er sieht eine steigende Bedeutung der Nachahmer-Biologika in diesem Bereich. „Die Unternehmen konnten in den vergangenen Jahren ihre Erfahrungen mit den Biosimilars sehr stark ausbauen“, berichtet Dr. Mayer, der sich im BfArM darüber hinaus in einer Forschungsgruppe mit sicherheitsrelevanten Fragestellungen bei der Entwicklung von Arzneimitteln befasst. „Man muss dabei berücksichtigen, dass die Herstellung der Biosimilars technisch sehr aufwendig ist und sich über mehrere Jahre hinziehen kann.“ Bereits aus diesem Grund sei die Marktdurchdringung

noch etwas schleppend. „Die Mittel stellen jedoch nicht zuletzt aufgrund der eingehenden Prüfung während der Zulassung eine sichere Alternative zu den Originalprodukten dar“, betont Dr. Mayer. Im Bereich der Diabetes-therapie haben mittlerweile drei Biosimilar-Insuline das Zulassungsverfahren erfolgreich durchlaufen, zwei davon im Jahr 2017.

Seit der Zulassung des ersten Biosimilars in der EU vor rund zehn Jahren haben die Vielfalt und Sensitivität entsprechender analytischer Methoden enorm zugenommen. „Wir können schon jetzt auch sehr komplexe biologische Substanzen immer besser darstellen und gehen davon aus, dass uns in Zukunft hochauflösende analytische Verfahren zur Verfügung stehen, mit denen gezielt die für Biosimilars relevanten Qualitätsaspekte adressiert werden können“, betont Dr. Brake. Um die geeignetsten analytischen

Verfahren zu identifizieren und die Bewertung der Biosimilars in Europa zu vereinheitlichen, hat das BfArM im Oktober 2017 im Auftrag der Europäischen Arzneimittel-Agentur und unter der Beteiligung sehr erfahrener Expertinnen und Experten des BfArM einen Workshop für Assessorinnen und Assessoren aus allen EU-Mitgliedstaaten veranstaltet.

”

Um eine stets gleichbleibende Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit garantieren zu können, sind die Entwicklung und Zulassung streng geregelt. Als Zulassungsbehörde setzten wir hier klare Standards, um die sichere Versorgung der Patienten zu gewährleisten.

DR. BRIGITTE BRAKE

Lieferengpässe: BfArM setzt auf Transparenz und Dialog

Das BfArM sorgt im Zusammenhang mit Lieferengpässen bei Humanarzneimitteln für einen verbesserten Informationsfluss und setzt sich ganz konkret im Dialog mit allen Beteiligten dafür ein, dass die Versorgung der Patientinnen und Patienten so schnell wie möglich wieder sichergestellt wird.

Stehen Arzneimittel nicht oder nicht in der erforderlichen Menge zur Verfügung, führt dies zu Problemen bei allen Beteiligten im Gesundheitswesen. Im BfArM beschäftigt sich seit zwei Jahren eine eigene Fachgruppe in der Zulassungsabteilung 1 mit diesem wichtigen Thema. Hier laufen die Informationen über Lieferengpässe zusammen. Unter anderem kümmert sich die Apothekerin Christiane Dahl darum, dass die Meldungen der Zulassungsinhaber aufbereitet und nachverfolgt werden. All diese Fälle veröffentlicht das Bundesinstitut seit 2013 auf seiner Internetseite. „Dieses Angebot haben wir 2017 mit Blick auf die Nutzerfreundlichkeit grundlegend überarbeitet und stellen seither die relevanten Informationen in einer zeitgemäßen Datenbank-anwendung zur Verfügung“, erläutert Christiane Dahl. „Die Meldungen werden automatisiert verarbeitet, die Suche in der Datenbankanwendung kann gezielt beispielsweise nach Arzneimittelbezeichnungen, ATC-Codes und Wirkstoffen ausgeführt werden.“ Das BfArM wertet außerdem die Ursachen der Lieferengpässe aus. „Uns wurden in rund 70 Prozent der Fälle Probleme bei der Herstellung gemeldet und in etwa 25 Prozent der Fälle nicht ausreichende Produktionskapazitäten als Grund angegeben“, berichtet Dahl. „Aber auch Qualitätsmängel werden immer häufiger genannt.“

Um unterscheiden zu können, ob bei einem Lieferengpass eine Versorgungsrelevanz besteht oder nicht, stehen seither auch mehrere Listen mit Wirkstoffen zur Verfügung, die im Zusammenhang mit der Versorgung der Gesamtbevölkerung als besonders relevant angesehen werden. Sie wurden maßgeblich von den medizinischen Fachgesellschaften ausgewählt. Als Grundlage diente dabei die WHO-Liste der essenziellen Wirkstoffe. „Wird ein Arzneimittel gemeldet, das mit einem besonderen Versorgungsrisiko verbunden ist, überwachen wir es im Sinne einer sicheren Patientenversorgung besonders engmaschig“, erklärt der Leiter der Zulassungsabteilung 1, Dr. Michael Horn. „Wir wollen mögliche Versorgungslücken frühzeitig identifizieren, um schnell gezielt handeln zu können. Aufgrund des geänderten Verfahrens können wir heute sehr schnell erkennen, ob ein gemeldeter Lieferengpass auch versorgungskritisch sein könnte.“

„
Gemeinsames Ziel aller Beteiligten
wird es auch in Zukunft sein, im Falle von
Engpässen die Versorgung aller Patientinnen
und Patienten so schnell wie möglich
wieder sicherzustellen.“

DR. MICHAEL HORN

Diese Listen werden vom BfArM mit Blick auf die Versorgungslage einem regelmäßigen Monitoring unterzogen und stehen der Öffentlichkeit auf der Internetseite zur Verfügung. Die Veröffentlichung wurde vom Jour fixe zu Liefer- und Versorgungsengpässen empfohlen. Dieses Treffen unter Beteiligung des Bundesministeriums für Gesund-

heit, der Bundesoberbehörden und der Fachkreise findet seit Mitte 2016 regelmäßig statt. Die Teilnehmer bewerten dabei die Versorgungslage und diskutieren gemeinsam das weitere Vorgehen. „Wir stehen auf diese Weise mit allen Akteuren über die Handlungsoptionen in einem regelmäßigen Austausch“, betont Dr. Horn. „Bei versorgungsrelevanten Lieferengpässen gehen wir ebenfalls aktiv auf die Unternehmen zu, um mit ihnen gemeinsam Lösungen zu identifizieren.“ Und auch weitere konkrete Maßnahmen sind möglich, wie die bevorzugte Bearbeitung von Zulassungsanträgen oder Anträgen auf Änderungen eines Arzneimittels.

Im vergangenen Jahr wurde ein Lieferengpass des Narkosemittels Remifentanyl gemeldet, in den sich das BfArM einschaltete. „Wir haben hier den direkten Austausch mit dem betroffenen Hersteller und der medizinischen Fachgesellschaft angestoßen“, berichtet Dr. Horn. Dabei konnte einvernehmlich festgestellt werden, dass Remifentanyl zur Überbrückung der Versorgungslücke gezielter eingesetzt werden sollte. Außerdem wurde festgestellt, dass auch alternative Arzneimittel zur Verfügung stehen und eingesetzt werden sollten. „Nach unseren Informationen mussten wegen dieses Lieferengpasses keine notwendigen Operationen verschoben werden, wie anfangs befürchtet wurde“, betont der Leiter der Zulassungsabteilung.

Ein anderes Beispiel: Nach der Explosion bei einem bedeutenden Wirkstoffhersteller kam es zu einem Lieferengpass von Antibiotika mit der Wirkstoffkombination Piperacillin und Tazobactam. Das BfArM hat auch hier umgehend reagiert. „Die Folgen des Lieferengpasses wurden durch die Kontaktaufnahme mit allen Zulassungsinhabern abgeschätzt und unter anderem das Bundesministerium für Gesundheit über diesen Ausfall und die Hintergründe informiert“, berichtet Dr. Horn. „Dort konnte dann auf Grundlage dieser und weiterer Informationen sehr schnell

ein Versorgungsmangel nach § 79 Abs. 5 AMG festgestellt werden.“ Dies befähigte die zuständigen Behörden der Länder dazu, ein befristetes Abweichen von den Vorgaben des Arzneimittelgesetzes zu gestatten, sodass auch eine Behandlung mit Arzneimitteln ermöglicht wurde, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes nicht zugelassen sind. Darüber hinaus wurden von den Fachgesellschaften Empfehlungen zu Therapiealternativen bei Nichtverfügbarkeit von Piperacillin/Tazobactam erarbeitet und veröffentlicht.

Der konstruktive Austausch aller Beteiligten, sowohl im Jour fixe als auch bei der Betrachtung konkreter Fälle, führt also zu sehr realen Ergebnissen. Gleichzeitig sorgt das BfArM durch die Erweiterungen auf seiner Internetseite für noch mehr Transparenz und verbessert den Informationsfluss. „Gemeinsames Ziel aller Beteiligten wird es auch in Zukunft sein, im Falle von Engpässen die Versorgung aller Patientinnen und Patienten so schnell wie möglich wieder sicherzustellen“, betont Dr. Horn.



Arbeiten im PRAC: Risiken ermitteln, bewerten, minimieren

Arzneimittelsrisiken werden in der Europäischen Union überwiegend auf europäischer Ebene bewertet und durch entsprechende regulatorische Maßnahmen adressiert und minimiert. Expertinnen und Experten des BfArM leisten dabei einen wesentlichen Beitrag für die Versorgung mit sicheren und wirksamen Arzneimitteln.

Werden Arzneimittelrisiken auf europäischer Ebene bewertet, fließen in diese Verfahren die Daten und Erfahrungen aller Regulierungsbehörden des europäischen Wirtschaftsraums ein. In den entsprechenden Gremien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) werden diese Daten interpretiert und diskutiert. Expertinnen und Experten des BfArM leisten dabei einen wesentlichen Beitrag für die Versorgung mit sicheren und wirksamen Arzneimitteln.

Neue Erkenntnisse über die Sicherheit von Arzneimitteln können sich über den gesamten Lebenszyklus eines Medikamentes und so auch noch lange Zeit nach der Zulassung ergeben. Ein wesentliches Instrument zur Identifikation möglicher Arzneimittelrisiken ist die engmaschige Auswertung von Verdachtsmeldungen zu Nebenwirkungen. Aber auch andere Daten aus den verschiedensten Quellen, wie

epidemiologische Studien, können Hinweise auf mögliche Risiken geben. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse können ebenfalls zu einer Neubewertung des Risikoprofils eines Arzneimittels führen. Ergibt sich ein Risikosignal für ein Arzneimittel, das in mehreren oder allen EU-Mitgliedstaaten zugelassen ist, werden auf europäischer Ebene Verfahren zur näheren Bewertung solcher Signale eingeleitet.

Zentrale Bedeutung im Zusammenhang mit der Bewertung und Überwachung der Sicherheit von Humanarzneimitteln kommt dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) zu. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus allen Mitgliedstaaten sind darin vertreten. Auch Dr. Martin Huber und Dr. Valérie Straßmann aus dem BfArM arbeiten im PRAC an der Ermittlung, Bewertung, Minimierung und Kommunikation von Arzneimittelrisiken. Neben der steten Befassung mit neuesten wissenschaftlichen Daten geht dies auch mit der regelmäßigen Teilnahme an den mehrtägigen Sitzungen des Ausschusses einher. Der PRAC diskutiert hier die Daten zu Arzneimittelrisiken und nimmt eine Risikobewertung vor. Am Ende des Verfahrens gibt der Ausschuss eine Empfehlung dazu ab, was mit dem Mittel weiter geschehen soll. Die Empfehlungen des PRAC werden je nach Art der Zulassung des betroffenen Arzneimittels entweder an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) oder an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (CMDh) zur Verabschiedung weitergegeben.

Herr Dr. Huber, Sie sind seit 2012 Mitglied des PRAC und haben in dieser Zeit mit den europäischen Kolleginnen und Kollegen zahlreiche Risikobewertungsverfahren umgesetzt. Welche Erfahrungen haben Sie dabei gemacht? Kommen die Mitglieder schnell zu einer Empfehlung oder gibt es auch Diskussionen?



Den Verfahren liegen ausführliche Daten und Unterlagen zugrunde, die durchgearbeitet und interpretiert werden müssen. Dazu kann der Ausschuss im Übrigen auch zusätzliche Experten einberufen oder weitere Stellungnahmen von den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen anfordern. Am Ende steht dem PRAC eine Reihe von Möglichkeiten zur Risikominimierung zur Verfügung, die von einer Aufforderung zur Textanpassung in der Fachinformation und im Beipackzettel bis zum Widerruf der Zulassung reichen. Da ist es nicht ungewöhnlich, dass die einzelnen Mitgliedstaaten zu unterschiedlichen Einschätzungen kommen. Der besondere Mehrwert des PRAC besteht aber gerade im Meinungsaustausch und der Möglichkeit, auf das Wissen der Expertinnen und Experten aus dem gesamten europäischen Raum zurückgreifen zu können. Gemeinsames Ziel ist es, über die Diskussionen zum besten Ergebnis für die Sicherheit der Patienten zu kommen.

Frau Dr. Straßmann, welche Erfahrungen haben Sie in den vergangenen fünf Jahren gemacht, in denen Sie als stellvertretendes Mitglied im PRAC tätig sind? Wo liegen die besonderen Herausforderungen dieser Arbeit?

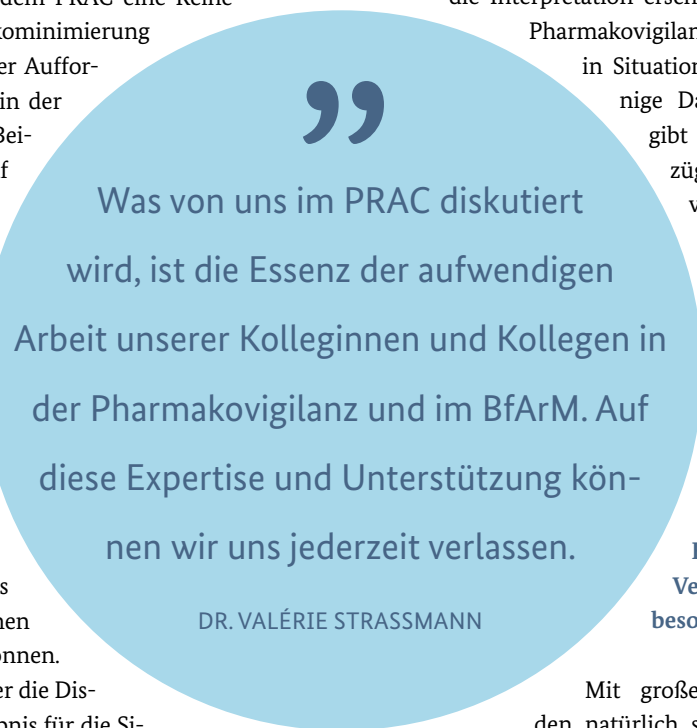
Die Bewertung von Daten zu Arzneimittelrisiken ist oft sehr komplex. Solche Daten stammen häufig aus sehr heterogenen und unterschiedlichen Quellen, die teils von verschiedenen Expertinnen und Experten im europäischen Netzwerk bewertet werden. Am Ende müssen diese Daten und deren Bewertungen aber alle integrativ in ihrer Gesamtheit für eine abschließende Empfehlung zusammengeführt

werden. Dies macht die Arbeit auch sehr interdisziplinär. Daneben haben Daten zu Arzneimittelrisiken nicht immer die Qualität, die man sich zur Bewertung wünschen würde. In vielen Fällen liegen keine Daten aus qualitativ hochwertigen randomisierten klinischen Studien vor, was die Interpretation erschwert. Wir arbeiten in der

Pharmakovigilanz und auch im PRAC oft in Situationen, in denen es nur wenige Daten von hoher Qualität gibt und Unsicherheiten bezüglich der Robustheit der vorliegenden Daten nie ganz ausgeräumt werden können. Trotzdem ist es erforderlich, auch unter Unsicherheit und Zeitdruck die bestmögliche Entscheidung im Sinne der Patientensicherheit zu treffen.

Herr Dr. Huber, gibt es Verfahren, die für Sie von besonderer Bedeutung sind?

Mit großer Aufmerksamkeit werden natürlich solche Verfahren verfolgt, bei denen es um Arzneimittel geht, die viele Bürger aus eigener Erfahrung kennen. Hier wäre das Risikobewertungsverfahren für Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone und Chinolone zu nennen. Dieses Verfahren wurde im Februar 2017 durch das BfArM angestoßen. Der Grund dafür waren Berichte über lang anhaltende und stark beeinträchtigende Nebenwirkungen. Im PRAC wird jetzt überprüft, ob hier weitere Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich sind. Darüber hinaus soll die Frage beantwortet werden, ob das Risiko für die genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis hat. Das gilt insbesondere bei der Anwendung der Arzneimittel für die Behandlung von weniger schwerwiegenden Infektionen wie akuter bakterieller



Sinusitis, akuter Exazerbation der chronischen Bronchitis oder unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Der PRAC wollte dazu von der Öffentlichkeit erfahren, wie sie die Risiken dieser Gruppe von Antibiotika einschätzt, und hatte daher eine öffentliche Anhörung im Rahmen des Verfahrens initiiert. Damit bekamen unter anderem Patienten, Ärzte, Apotheker und Wissenschaftler die Möglichkeit, ihre Sichtweise und Erfahrungen mit diesen Arzneimitteln mitzuteilen.

Die angesprochenen Mittel sind zum Teil schon seit Jahrzehnten auf dem Markt. Welche neuen Aspekte werden in dem Verfahren beleuchtet?

Wir haben es hier nicht mit dem ersten Bewertungsverfahren zu den Fluorchinolonen zu tun. Die Sicherheit der Präparate wurde auf nationaler und europäischer Ebene schon mehrmals in verschiedenen Verfahren bewertet, was unter anderem bereits zu einer Einschränkung ihrer Indikationen geführt hat. Entsprechend wurden beispielsweise die Packungsbeilage für Patienten und die Fachinformationen für Ärzte mehrmals um sicherheitsrelevante Informationen und Empfehlungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen ergänzt. Dazu gehörten übrigens auch die Hinweise zu möglichen Schädigungen an den Sehnen. Neu an dem jetzigen Verfahren ist, dass wir uns dabei mit der Persistenz – also mit dem Andauern – einiger Nebenwirkungen beschäftigen, besonders betreffend den Bewegungsapparat, das Nervensystem und die Sinnesorgane. Dabei werden auf europäischer Ebene alle Berichte und sonstige Daten zu entsprechenden schwerwiegenden Nebenwirkungen neu bewertet.

”

Ein starker PRAC, der seine Aufgaben effizient erfüllt, leistet damit einen wichtigen Beitrag für den Patientenschutz.

DR. MARTIN HUBER

Ist die Arbeit im PRAC immer auf die Bewertung solcher konkreten Risikosignale ausgerichtet, Frau Dr. Straßmann?

Nein, die Mitglieder des Ausschusses beschäftigen sich auch mit allgemeinen Themen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit. Die entsprechenden Projekte und Aktivitäten dazu werden jährlich in einem sogenannten „Work Plan“ festgelegt. Zum Beispiel arbeite ich in einer Arbeitsgruppe mit,

in der es darum geht, die Effektivität von Pharmakovigilanzmaßnahmen zu untersuchen. Wenn man überprüft, welche dieser Maßnahmen mit Blick auf die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit erfolgreich sind und warum, kann man daraus auch Erfolgsfaktoren für andere Maßnahmen ableiten. Das kommt dann wiederum dem Schutz der Patientinnen und Patienten zugute. Daneben beschäftigt sich der PRAC auch intensiv mit epidemiologischen Fragestellungen, wie zum Beispiel der Genehmigung und Bewertung von angeforderten nicht interventionellen epidemiologischen Studien zur Evaluation von Arzneimittelrisiken (sogenannten Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung). In diesem Bereich können wir auch die epidemiologische Expertise des BfArM einbringen, wofür wir ein speziell ausgerichtetes Fachgebiet in der Abteilung Pharmakovigilanz haben.

Herr Dr. Huber, welche Schwerpunkte gibt es in diesem Zusammenhang sonst noch? Wie kann man die Arbeit des PRAC noch verbessern?

Wir sind eigentlich kontinuierlich dabei, unsere Arbeit noch effektiver zu machen. Dazu schauen wir auch selbst durchaus kritisch auf die Prozessabläufe im PRAC. Zusammen mit einem niederländischen Kollegen leite ich ein entsprechendes Projekt zur Prozessverbesserung, das wir

ebenfalls im Rahmen des „Work Plan“ gemeinsam mit den anderen Mitgliedern aktiv voranbringen. Wichtig sind in diesem Zusammenhang aber auch entsprechende Rückmeldungen der Stakeholder zu unserer Arbeitsweise. Ein starker PRAC, der seine Aufgaben effizient erfüllt, leistet damit einen wichtigen Beitrag für den Patientenschutz. Die Verlässlichkeit und Plausibilität der Empfehlungen des PRAC spielen hierbei eine entscheidende Rolle.

Frau Dr. Straßmann, 2017 hat der PRAC erstmals eine öffentliche Anhörung zu einem Risikobewertungsverfahren durchgeführt. Betroffene waren dazu eingeladen, dem Ausschuss über ihre Erfahrungen mit Arzneimitteln zu berichten, die Valproat enthalten. Mit den Mitteln werden Epilepsie, bipolare Störungen und in einigen EU-Mitgliedstaaten auch Migräne behandelt. Die Anwendung während der Schwangerschaft kann jedoch zu angeborenen Missbildungen und Entwicklungsstörungen bei Kindern führen. Was war der Anlass für diese neue Form der Patientenbeteiligung?

Die Möglichkeit von öffentlichen Anhörungen auf europäischer Ebene wurde mit der letzten Gesetzesänderung zur Pharmakovigilanz im Jahr 2012 geschaffen. Durch solche Anhörungen soll die Beteiligung der EU-Bürger und der Patientinnen und Patienten an der Entscheidungsfindung weiter verbessert werden. Die Anhörung zu Valproat war die erste öffentliche europäische Anhörung dieser Art. Das im März 2017 gestartete Risikobewertungsverfahren zu Valproat soll klären, ob die bereits in einem vorhergehenden Verfahren ausführlich bewerteten Risiken zusätzliche Anwendungseinschränkungen notwendig machen. Außerdem geht es um die Frage, ob hier weiterer Informations- und Aufklärungsbedarf besteht. Der PRAC sah es als notwendig an, die Sichtweisen und Erfahrungen der EU-Öffentlichkeit bei der derzeit laufenden Bewertung zu berücksichtigen. Ziel soll sein, die bereits bestehenden Risikominimierungsmaßnahmen weiter zu optimieren.

Das Angebot wurde von den Patientinnen und Interessenvertretern sehr positiv aufgenommen, die Beteiligung

war hoch. Viele Betroffene haben teils sehr emotional über die Auswirkungen berichtet, die der Gebrauch von Valproat auf ihr Leben hat. Wie können solche Anhörungen dem PRAC bei seiner Arbeit helfen?

Für den PRAC ist es in bestimmten Verfahren wichtig, Rückmeldungen und Sichtweisen von allen relevanten und betroffenen Parteien zu erhalten, um dies dann im Bewertungsverfahren zu reflektieren und berücksichtigen zu können – wie hier bei Valproat. Dazu gehören dann nicht nur Sichtweisen der pharmazeutischen Unternehmer, von Experten oder Fachausschüssen der Gesundheitsberufe, sondern auch die der Patientinnen und Patienten. Die persönlichen Erfahrungen und Aussagen von Patienten und Interessenvertretern als den letztendlich unmittelbar Betroffenen können dabei sehr hilfreich sein und, wie bei Valproat, zusätzliche Aspekte zu vergangenen oder zukünftigen möglichen Risikominimierungsmaßnahmen einbringen und dem PRAC so bei der finalen Entscheidungsfindung helfen.

Frau Dr. Straßmann, Herr Dr. Huber, es sind sehr komplexe Verfahren, die Sie beide im PRAC bearbeiten. Wie muss man sich die Auswertung der umfangreichen Informationen und Daten vorstellen, die ja bereits im Vorfeld der Sitzungen stattfindet?

Dr. Martin Huber:

Es ist wichtig, herauszustellen, dass die Arbeit im PRAC ja nicht nur die Arbeit der Mitglieder darstellt. Wir präsentieren im PRAC auf europäischer Ebene letztendlich die Ergebnisse und Schlussfolgerungen aller Mitarbeitenden der Abteilung Pharmakovigilanz und des BfArM.

Dr. Valérie Straßmann:

Das, was von uns im PRAC diskutiert wird, ist die Essenz der aufwendigen Arbeit unserer Kolleginnen und Kollegen in der Pharmakovigilanz und im BfArM. Auf diese Expertise und Unterstützung sind wir angewiesen und können uns auch jederzeit darauf verlassen. Unser Engagement im PRAC wäre ohne diese Teamarbeit überhaupt nicht denkbar und auch nicht zu bewältigen.

BfArM auf internationaler Ebene gegen Arzneimittelfälschungen aktiv

Die Zahl der identifizierten Arzneimittelfälschungen in der legalen Vertriebskette ist insgesamt gering. Dennoch kann jede Fälschung mit erheblichen Gefahren für die Verbraucher verbunden sein. Oberstes Ziel ist es daher, die Vertriebskette sicher zu halten und dafür zu sorgen, dass Fälschungen frühzeitig entdeckt werden.

Der Handel mit gefälschten Arzneimitteln hat sich im Bereich der organisierten Kriminalität nach Aussage des Bundeskriminalamtes zu einem wirtschaftlich sehr lukrativen Zweig entwickelt. Bei einer Arzneimittelfälschung handelt es sich nach Definition der Weltgesundheitsorganisation um ein Arzneimittel, das in betrügerischer Absicht falsch gekennzeichnet wurde. Gefälschte Arzneimittel können beispielsweise einen falsch dosierten oder auch gar keinen Wirkstoff enthalten. Auch die pharmazeutische Qualität des Mittels ist nicht gesichert.

Für die Sicherheit der Patientinnen und Patienten ist es von größter Bedeutung, dass auch in Zukunft alle Behörden intensiv zusammen daran arbeiten, den Handel mit Arzneimittelfälschungen bestmöglich zu bekämpfen. Das BfArM nimmt dabei eine wichtige Aufgabe wahr. Hier wird der Informationsfluss der beteiligten Behörden und Stellen koordiniert und die Information der Öffentlichkeit sichergestellt.

Werden Arzneimittelfälschungen erkannt, sind für die eigentliche Strafverfolgung Polizei, Staatsanwaltschaft und Zoll zuständig. Die Bundesoberbehörden (BfArM, Paul-Ehrlich-Institut und Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) haben dagegen die Aufgabe, Risiken, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten, zentral zu erfassen, auszuwerten und die notwendigen Maßnahmen

zum Schutz der Verbraucher zu koordinieren. Im BfArM fassen sich die Mitarbeitenden in einem eigenen Fachgebiet mit diesen Aufgaben. „Der Kontakt mit Kolleginnen und Kollegen auf internationaler Ebene gehört dabei zum Alltag“, betont der Fachgebietsleiter Dr. Jörg Dussa:

„Fälschungen gehen häufig mit einer Verschleierung des Vertriebsweges einher, der über viele Großhändler in mehreren Staaten reichen kann.“ Zum Schutz der Patientinnen und Patienten sei es daher besonders wichtig, dass die Behörden international vernetzt sind. So können wichtige Informationen schnell weitergegeben werden.

Zur Weitergabe dieser Informationen nutzen die Behörden sogenannte Schnellwarnsystem-Netzwerke (Rapid-Alert-Systeme). Mit ihnen können sowohl die EU-Arzneimittelbehörden (wie die Arzneimittelbehörden in den Mitgliedstaaten, die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) oder das Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln) als auch internationale Behörden wie die WHO schnellstmöglich über Fälschungen informiert und auf dem Laufenden gehalten werden. „Neben diesem gut funktionierenden Schnellwarnsystem spielt auch der direkte Erfahrungsaustausch mit den beteiligten Akteuren eine große Rolle“, so Dr. Dussa. „Das BfArM ist auf vielen Ebenen aktiv, um gemeinsam mit den Kolleginnen und Kollegen gegen Arzneimittelfälschungen vorzugehen.“

”
Fälschungen gehen häufig mit einer Verschleierung des Vertriebsweges einher, der über viele Großhändler in mehreren Staaten reichen kann.

DR. JÖRG DUSSA

Um die legale Vertriebskette zu schützen, ist natürlich auch die enge Vernetzung aller deutschen Behörden wichtig. Innerhalb des Fachgebiets ist Dr. Marcus Wittstock für den Austausch sowohl über das Schnellwarnsystem als auch in entsprechenden Arbeitsgruppen zuständig: „Wir stehen mit den Landesbehörden, die in Deutschland für die Überwachung des legalen Arzneimittelmarktes zuständig sind, ebenso in Kontakt wie mit den Strafverfolgungsbehörden, also dem Bundes- und Zollkriminalamt“, berichtet er. Eine wichtige Gruppe in diesem Zusammenhang sei die bereits vor zehn Jahren gegründete „Arbeitsgruppe der Vollzugsbeamten“ (Working Group of Enforcement Officers, WGEO), der das BfArM ebenfalls angehört. Ihr Ziel ist der Schutz der öffentlichen Gesundheit vor schädlichen Arzneimitteln sowohl im Human- als auch im Veterinärbereich. Die WGEO setzt sich federführend aus Vertretern der zuständigen Arzneimittelbehörden in der EU zusammen. Zusätzlich gehören der Gruppe Vertreter der nationalen Polizei- und Zollbehörden an. Die Mitglieder kommen aus allen Mitgliedstaaten der EU und des Europäischen Wirtschaftsraums. Zu den Partnerorganisationen gehören die EMA, Europol, Interpol sowie die WHO. „Die WGEO hat auf diese Weise ein Netzwerk und ein Schnellwarnsystem geschaffen, mit dem vertrauliche Informationen zu gefälschten oder gestohlenen Arzneimitteln ausgetauscht werden können“, erklärt Dr. Wittstock.

„Darüber hinaus treffen sich die Mitglieder alle sechs

Monate, wobei auch ein Training an konkreten Fallbeispielen auf der Tagesordnung steht.“

Um die Kommunikation und Koordination zwischen den national betroffenen Behörden noch weiter zu verbessern, wurde außerdem unter der Federführung des BfArM eine Arzneimittel-Fälschungsdatenbank entwickelt, die im ersten Quartal 2018 den national betroffenen Behörden vorgestellt werden konnte. Die Fälschungsdatenbank enthält vertrauliche Informationen und wird von den Behörden neben den bereits etablierten Kommunikationskanälen dazu genutzt, aktuell laufende, aber auch zurückliegende Fälschungsfälle zu recherchieren, zu analysieren und auszuwerten.

Mit Blick auf die Bekämpfung der Arzneimittelfälschungen stellt darüber hinaus auch die Umsetzung der sogenannten Fälschungsrichtlinie einen wichtigen Schritt dar. Sie sieht unter anderem vor, dass ab dem 9. Februar 2019 nahezu jede Packung eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels mit einem individuellen Erkennungsmerkmal versehen ist. Vor der Abgabe des Arzneimittels an die Patientinnen und Patienten wird jede einzelne Packung mithilfe eines Barcodes, der für jede einzelne Packung unterschiedlich ist, über eine Datenbank abgeglichen. Auf diese Weise wird geprüft, ob es sich um eine gültige Packung handelt und das Arzneimittel echt ist.

Alle Maßnahmen dienen dem Ziel, das Eindringen von Arzneimittelfälschungen – einschließlich gestohlener Arzneimittel – in die legale Vertriebskette auch in Zukunft so weit wie möglich zu verhindern und damit einen wichtigen Beitrag zur Patientensicherheit zu leisten.



Antibiotika: durch sachgerechten Einsatz Resistenzen eindämmen

Das BfArM engagiert sich seit Langem für eine adäquate Wiedergabe der Resistenzsituation in der Fachinformation und leistet damit einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der sachgerechten Verordnung und Anwendung von Antibiotika.

„Das Wissen um die aktuelle Resistenzsituation ist entscheidend für die sachgerechte Anwendung der Antibiotika!“ Dies ist ein Kernsatz der Expertinnen und Experten des BfArM, die sich auf nationaler und internationaler Ebene im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen engagieren. So arbeitet auch Sibylle Matz seit vielen Jahren in Gremien und Projekten daran mit, die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen sowohl national als auch international einzudämmen. Im BfArM leitet sie in der Zulassungsabteilung 3 das Fachgebiet „Infektiologie/Dermatologie/Allergologie“. Das Bundesinstitut agiert als Teil eines Netzwerks von Forschern, unabhängigen Experten, Gesundheitsbehörden sowie Vertretern der Fachgesellschaften und der pharmazeutischen Industrie.

Antibiotika sind unverzichtbar in der Behandlung von Infektionskrankheiten. Bakterielle Erreger sind jedoch weltweit zunehmend weniger empfindlich oder resistent gegen viele zugelassene Antibiotika in der Human- und der Veterinärmedizin. In Deutschland sind derzeit – neben vielen anderen antiinfektiv wirkenden Arzneimitteln (wie zum Beispiel antiviralen und antimykotischen Arzneimitteln) – zwar circa 2000 Humanarzneimittel mit systemisch wirkenden Antibiotika zugelassen. „Der Anteil von antibiotikaresistenten Erregern nimmt jedoch stetig zu“, berichtet Sibylle Matz. „Die Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten stellt daher ein immer größer werdendes Problem dar.“

Die Resistenzsituation zeigt hinsichtlich der Erreger Unterschiede: Während die Resistenzraten der Antibiotika bei den grampositiven Erregern derzeit relativ stabil bleiben und in einigen Ländern sogar etwas abnehmen, steigen die Resistenzraten für die gramnegativen Erreger europaweit an.

„In den vergangenen Jahren wurden zwar einige neue Antibiotika gegen grampositive resistente Erreger zugelassen, es fehlen aktuell aber neue Wirkstoffe gegen gramnegative resistente Erreger“, beschreibt Matz die Situation. „Dies ist eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit.“ Jährlich infizieren sich in Deutschland bis zu 600.000 Patientinnen und Patienten während einer stationären medizinischen Behandlung. Bis zu 15.000 von ihnen sterben an diesen Infektionen. „Mindestens ein Drittel dieser Infektionen könnte vermieden werden“, schätzt Sibylle Matz. „Dazu ist es notwendig, die Krankenhaushygiene durchgehend zu sichern und die Antibiotika sachgerecht einzusetzen.“

Internationale Untersuchungen zeigen, dass in bis zu 50 Prozent der Anwendungen die Antibiotika in ungeeigneter

DART: Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2020

Das Bundesministerium für Gesundheit hat gemeinsam mit den Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft sowie dem Bundesministerium für Bildung und Forschung die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ erarbeitet. Sie wurde im Mai 2015 vom Bundeskabinett verabschiedet.

Die DART 2020 bündelt Maßnahmen, die zur Reduzierung von Antibiotikaresistenzen erforderlich sind. Dabei steht die sektorübergreifende Zusammenarbeit (One-Health-Ansatz) im Vordergrund. Um diesem One-Health-Ansatz gerecht zu werden, adressieren alle Ziele der DART 2020 Human- und Veterinärmedizin gleichermaßen.



SIBYLLE MATZ

Dosierung oder Therapiedauer verschrieben werden. Diese unsachgemäße Verordnung und Anwendung von Antibiotika ist eine Hauptursache für die Zunahme der Antibiotikaresistenzen. Folglich ist es besonders wichtig, dass der behandelnde Arzt für den sachgerechten Gebrauch des jeweiligen Antibiotikums valide und aktuelle Informationen zur konkreten Resistenzsituation erhält. Das BfArM fokussiert seine Aktivitäten daher in besonderer Weise auf den richtigen Einsatz der Antibiotika, der aus den aktuellen Angaben der Fachinformation abgeleitet werden kann. „Die Beachtung der aktuellen Information zur konkreten Resistenzsituation ist eine entscheidende Voraussetzung, damit die Antibiotika ihre Wirksamkeit möglichst lange erhalten“, betont Matz.

Das BfArM hat dazu unter anderem ein EU-weit einzigartiges Projekt, das sogenannte Z.A.R.S. (Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten bei systemisch wirkenden Antibiotika)-Projekt, initiiert, in dem seit 2005 alle in Deutschland verfügbaren geeigneten Daten zur Resistenzsituation von derzeit circa 50 systemisch wirkenden Antibiotika jährlich erfasst und evaluiert werden. Das BfArM setzt sich dafür ein, dass die aktuelle Resistenzsituation in Deutschland sowie die Grenzwerte für die klinische Empfindlichkeit in den Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel adäquat abgebildet werden. Bei einer Änderung der aktuellen Resistenzsituation wird der entsprechende Abschnitt 5.1 der Fachinformation für den betreffenden Erreger aktualisiert, um Ärztinnen und Ärzten eine sachgerechte Anwendung des Antibiotikums zu ermögli-

chen. „Bedauerlicherweise kennen viele Mediziner die Fachinformationen noch nicht oder nutzen deren Informationen nicht ausreichend“, so Sibylle Matz.

Zusätzlich unterstützt das BfArM die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART), die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) in Zusammenarbeit mit weiteren Bundesministerien initiiert und 2015 mit „DART 2020“ aktualisiert wurde, auch in verschiedenen anderen Projekten. So engagiert sich das BfArM unter anderem im Zusammenhang mit dem Global Health Protection Programme des BMG (siehe dazu auch Seite 10).

Ziele von DART 2020 sind auch die Unterstützung der Forschung zur Reduzierung und Kontrolle der Antibiotikaresistenzen, die Unterstützung der Entwicklung neuer Antibiotika und die Evaluierung älterer, bekannter Antibiotika, auch für neue Indikationen. Hier engagiert sich das Fachgebiet von Sibylle Matz in nationalen und europäischen Projekten, so zum Beispiel auch in der Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). Die Expertinnen und Experten des BfArM bieten hier regulatorische und fachliche Beratung von Forschungsprojekten bereits in der sehr frühen translationalen Phase und unterstützen damit die zielgerichtete Entwicklung neuer Therapien von Infektionskrankheiten.

Das BfArM leistet somit einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der sachgerechten Verordnung und Anwendung von Antiinfektiva und damit der Eindämmung der Entwicklung der Antibiotikaresistenz.

Arbeiten im BfArM: Gesundheit in Europa aktiv mitgestalten

BfArM-Verwaltungsleiter Dr. Ralf Halfmann über die größte europäische Arzneimittelbehörde als Arbeitgeber, internationales vernetztes Arbeiten für „sichere Gesundheit“ und interessante Entwicklungsmöglichkeiten für Mitarbeitende.

Patientenschutz und neue Therapieformen im europäischen Netzwerk voranbringen: Das BfArM bietet engagierten Expertinnen und Experten ein spannendes Arbeitsumfeld. Dabei steht das Institut längst im internationalen Wettbewerb um die besten Köpfe – und kann dabei mit vielen Vorteilen punkten. Ob Ärzte, IT-Fachleute, Ingenieure oder Verwaltungsexperten: Arbeiten im BfArM bietet nicht nur interessante Entwicklungschancen in einem sicheren Arbeitsumfeld, sondern zugleich auch viele Möglichkeiten, die sichere Versorgung der Patientinnen und Patienten aktiv mitzugestalten.

„Arbeitsplatz Behörde“: Was sagen Sie potenziellen Bewerberinnen und Bewerbern, die bislang noch nicht daran gedacht haben, aus der Klinik, Wirtschaft oder Wissenschaft ins BfArM zu wechseln, Herr Dr. Halfmann?

Wenn wir im Rahmen unserer Personalgewinnung aktiv auf potenzielle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter zugehen, erleben wir es tatsächlich oft, dass Fachleute aus den unterschiedlichsten Gebieten ein nicht mehr wirklich zeitgemäßes Bild vom „Arbeiten in einer Behörde“ haben. Im Gespräch erleben wir oft einen „Aha-Effekt“, wenn man genau hinschaut, wie und woran wir arbeiten. Nehmen Sie beispielsweise die europäischen Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel. Hier sprechen wir über nicht weniger als die Möglichkeit, Gesundheit von morgen mitzugestalten. Unsere Fachleute arbeiten an herausgehobener Stelle in den europäischen Expertengruppen, bewerten Chancen und Risiken neuer Therapieoptionen und können dabei international Weichen stellen. Als größte europäische Arzneimittelbehörde sind wir damit einer der entscheidenden Akteure, wenn es darum geht, im Netzwerk mit den anderen Behörden neue Impulse für die Patientenversorgung zu geben. Wir bieten also schon rein fachlich ein attraktives Arbeitsumfeld beispielsweise für engagierte Ärzte und Pharmazeuten – ganz abgesehen von weiteren Vorteilen eines sicheren Arbeitsplatzes mit vielen Entwicklungsmöglichkeiten.

Wie muss ein zeitgemäßes Personalgewinnungskonzept einer Behörde aussehen, damit sie im Wettbewerb um die besten Köpfe sichtbar werden und überzeugend punkten kann?

Wir müssen in der Lage sein, schnell auf sich ändernde Rahmenbedingungen des Bewerbermarktes zu reagieren. Auf dem Arbeitsmarkt sind wir heute ein Anbieter – oder Nachfrager, je nach Sichtweise – unter vielen. Deshalb müssen wir uns aktiv präsentieren und alle Facetten des Arbeitens im BfArM gut sichtbar machen, um von den potenziellen „Kunden“, also den Be-

werberinnen und Bewerbern, als attraktiv wahrgenommen zu werden. Die Zeiten, in denen man als öffentlicher Arbeitgeber „aus dem Vollen schöpfen“ konnte, sind sicherlich längst vorbei. Gerade bei einigen hoch qualifizierten Berufen besteht ein klarer Nachfrageüberhang. Es ist nicht absehbar, dass sich hieran mittelfristig etwas ändern wird. Hinzu kommt: Wir stehen nicht nur im Wettbewerb mit der Industrie, wenn es um die besten Köpfe geht, sondern auch mit einer Vielzahl anderer Behörden in Deutschland und Europa. Als öffentlicher Arbeitgeber verfügen wir über die gleichen finanziellen Instrumente wie andere Behörden auch. Die Ausgangs- und Startbedingungen sind insoweit identisch. Punkten können wir aber mit den Besonderheiten des Arbeitens im BfArM. Das bedeutet vor allem mit einer interessanten und wichtigen Tätigkeit im Gesundheitsbereich, mit Entwicklungschancen, einem attraktiven Arbeitsumfeld und sehr guten Arbeitsbedingungen. Unsere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter bleiben nach einer Einstellung im BfArM in der Regel auch langfristig hier. Es gibt sehr wenige Wechsel. Das zeigt, dass wir als Arbeitgeber nachhaltig attraktiv sind.

Wir müssen aber noch aktiver agieren, um Bewerberinnen und Bewerber überhaupt anzusprechen und zu gewinnen, möglichst frühzeitig Kontakte aufbauen, unsere Tätigkeit und die Vorteile des BfArM als Arbeitgeber transparent machen. Deshalb haben wir uns das klare Ziel gesetzt, künftig noch flexibler auf Bedürfnisse der heutigen Bewerbergeneration einzugehen.

Was bedeutet es konkret, wenn Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter Arzneimittelsicherheit in Europa aktiv mitgestalten?

Für uns steht die Sicherheit der Patientinnen und Patienten an erster Stelle. Deshalb bringen wir unsere kritische Sicht und unsere hohen Sicherheitsanforderungen in zahlreichen europäischen Gremien erfolgreich ein. Wenn wir neue Arzneimittelrisiken sehen, stoßen wir wirkungsvolle Maßnahmen an. Das passiert im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA. Im PRAC wird sichergestellt, dass für die Bewertung von Fragen der Arzneimittelsicherheit auf EU-Ebene die erforderlichen Fachkenntnisse und Ressourcen zur Verfügung stehen.

Unsere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter setzen sich dort konkret dafür ein, dass neu erkannte Risiken wissenschaftlich bewertet und bei Bedarf wirkungsvolle Maßnahmen für die Patientensicherheit angestoßen und umgesetzt werden.

Welchen Stellenwert haben Forschung und Wissenschaft in der Arbeit des BfArM?

Als Bundesinstitut und Ressortforschungseinrichtung kümmern wir uns um Fragen der Sicherheit und Wirksamkeit, die Patientinnen und Patienten unmittelbar betreffen. Dabei unterstützt unser klares wissenschaftliches

”

Unsere Fachleute arbeiten an
herausgehobener Stelle in den europäischen
Expertengruppen, bewerten Chancen und
Risiken neuer Therapieoptionen und können
dabei international Weichen stellen.

DR. RALF HALFMANN

Profil die gesamte wissenschaftliche Expertise des BfArM in seinen regulatorischen Kernkompetenzen. Insofern gibt es einen intensiven Austausch der regulatorischen Fachbereiche mit unseren Forschungsgruppen. Hinzu kommen zahlreiche Kooperationen mit Universitäten und anderen Wissenschaftseinrichtungen. Beispiel Arzneimitteltherapiesicherheit: Im Forschungsprojekt ADRED untersuchen wir in drei Kliniken sämtliche Notfalleinweisungen von Patientinnen und Patienten daraufhin, ob sie durch Fehler bei der Verschreibung oder Anwendung von Arzneimitteln verursacht wurden. Damit wollen die Forscherinnen und Forscher am BfArM neue Erkenntnisse über das Ausmaß und die Gründe von Medikationsfehlern gewinnen, um verbesserte Strategien zu deren Vermeidung entwickeln zu können.

Welche Weiterbildungs- und Entwicklungsmöglichkeiten können Sie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern anbieten?

Als wissenschaftlich arbeitende Behörde ist die kontinuierliche Fortbildung unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter ein ganz wesentlicher Erfolgsfaktor. Den Beschäftigten wird in der Regel die Teilnahme an allen Programmen und Kursen zur Fort- und Weiterbildung ermöglicht, die aus dienstlicher Sicht sinnvoll und erforderlich sind. Neben vielfältigen Inhouseschulungen sind dies vor allem Kurse externer Anbieter im öffentlichen wie im privaten Bereich. Bei den Entwicklungsmöglichkeiten sind wir zwar nicht ganz so frei wie Arbeitgeber in der Privatwirtschaft. Gerade für junge und motivierte Berufseinsteiger bestehen jedoch hervorragende Möglichkeiten der Weiterqualifizierung und der Entwicklung bis hin zur Übernahme von Führungsaufgaben. Darüber hinaus bieten wir die Vorteile der Arbeitsplatzsicherheit und der Familienfreundlichkeit sowie flexible Arbeitszeitmodelle. Der Gesundheitsbereich ist außerdem ein relativ großer Geschäftsbereich mit vielen internationalen Bezügen. Das BfArM ist mit seinen Experten in vielen nationalen und internationalen Gremien vertreten. Dies betrifft beispielsweise Arbeitsgruppen der Europäischen Kommission, der Europäischen Arzneimittel-

tel-Agentur, des Europarats und der WHO. Zur Förderung weiterer Entwicklungsmöglichkeiten bieten wir zudem eine besondere Form der Personalrotation im Sinne einer „Verfahrensrotation“. Damit geben wir Beschäftigten die Möglichkeit, zeitlich begrenzt Verfahren aus anderen Arbeitsbereichen zu bearbeiten, ohne einen Stellenwechsel vorzunehmen. Das ermöglicht nicht nur den Beschäftigten einen „Blick über den Tellerrand“, sondern stärkt auch ihre wissenschaftlichen Kompetenzen.

Welche Programme der Personalentwicklung z. B. gibt es für potenzielle Führungskräfte?

Sowohl angehende als auch bereits aktive Führungskräfte im BfArM müssen über ein hohes Maß an methodischen, sozialen und persönlichen Kompetenzen verfügen, die mit ausgeprägten Führungskompetenzen verbunden sein sollen. Um diesem Anspruch gerecht zu werden, legen wir großen Wert darauf, Führungskräfte mit Blick auf ihre Führungskompetenzen kontinuierlich und systematisch weiterzubilden. Neben der individuellen Unterstützung vonseiten der Personalentwicklung bei der Auswahl und Teilnahme an Seminaren zur Schulung von grundlegenden Führungskompetenzen bieten wir umfangreiche Inhouseschulungen zur Kommunikation und darauf aufbauende Seminare beispielsweise zur Führung von Mitarbeitenden mit mobilen und Telearbeitsplätzen, Personalauswahlgespräche, Arbeitsplatzbeschreibung, Führen in Teilzeit und verschiedenen Schulungen zu Gesundheitsthemen an. In regelmäßigen Abständen werden Führungskräftefeedbacks durchgeführt, um das Führungsverhalten und die Kommunikation zwischen Führungskräften und Beschäftigten zu erhalten und zu optimieren.

Wie läuft eine Ausbildung zur Fachärztin bzw. zum Facharzt ab und welche Voraussetzungen sind zu erfüllen?

Ärztinnen und Ärzte können mit Ausnahme des klinischen Teils die vollständige 48-monatige Weiterbildung zur Fachärztin bzw. zum Facharzt für klinische Pharmakologie



KERSTIN ZÄPFEL

am BfArM durchlaufen. Dies beinhaltet die Basisweiterbildung „Pharmakologie und Toxikologie“ und auch den spezifischen Teil der Weiterbildung im Bereich „Klinische Pharmakologie“. In der täglichen praktischen Arbeit werden dabei die Inhalte der Weiterbildung, flankiert von Fachseminaren, vermittelt. In unseren Forschungs- und Analytiklaboren besteht darüber hinaus die Möglichkeit, die analytischen Methoden zu erlernen und zu vertiefen. Voraussetzung für die Weiterbildung ist eine Approbation als Ärztin bzw. Arzt. Eine 12-monatige Tätigkeit in klinischer Medizin ist hilfreich, aber für den Beginn der Weiterbildung nicht zwingend erforderlich. Für die spätere Facharztprüfung ist sie allerdings dann Voraussetzung. Hierzu bestehen Kooperationsmöglichkeiten mit der Universität Bonn.

Mit welchen Möglichkeiten unterstützt das BfArM die Vereinbarkeit Familie und Beruf?

Das BfArM wurde im Sommer 2016 zum zweiten Mal mit dem Zertifikat der berufundfamilie Service GmbH ausgezeichnet. Dieser Auszeichnung ging ein erfolgreich durchlaufener Prozess der Reauditierung voraus. In vielen Bereichen sind wir von dem Auditorenteam ausdrücklich gewürdigt worden. Vor allem wie wir unseren Mitarbeitenden die Telearbeit und das mobile Arbeiten ermöglichen, fand große Anerkennung. Aber auch die von uns geschaffenen Flexibilisierungsinstrumente bei der Arbeitszeit, z. B. die freiwillige Möglichkeit des Arbeitens an Samstagen

aufgrund von Familienpflichten, die längerfristige Übertragbarkeit von Mehrarbeits- und Überstunden sowie die Einführung von Langzeit-Arbeitskonten, fanden große Anerkennung. Auch der Gesichtspunkt „Führung im BfArM“ ist uns im Zusammenhang mit der Vereinbarkeit von Familie und Beruf sehr wichtig. Hier haben wir beispielsweise Modelle umgesetzt, bei denen Führungsfunktionen mit mehreren Mitarbeitenden, die in Teilzeit tätig sind, besetzt werden können. Gleichzeitig schulen wir unsere Führungskräfte gezielt zu Vereinbarkeitsfragen.

Stichwort „Nachwuchsgewinnung“: Welchen Stellenwert hat die berufliche Ausbildung im BfArM?

Die berufliche Ausbildung ist im BfArM eine der tragenden Säulen für die gezielte Qualifizierung der Beschäftigten von morgen. Dabei geht es längst nicht mehr nur um eine rein fachspezifische Ausbildung. Unsere neue Ausbildungsleiterin, Frau Kerstin Zäpfel, zielt hier auch ganz bewusst auf die Förderung von berufs- und fächerübergreifenden Schlüsselqualifikationen wie etwa Methoden- und Handlungskompetenz der jungen Leute ab. Die Palette der angebotenen Ausbildungsgänge ist sehr breit und reicht vom Verwaltungsfachangestellten über Fachangestellte für Medien- und Informationsdienste, sowie Chemielaboranten bis hin zum Fachinformatiker. Vielen von unseren 50 Auszubildenden können wir im Anschluss an die Ausbildung auch eine Anschlussbeschäftigung im BfArM anbieten. Und auch im Bereich der Ausbildung kommen neue Modelle zum Tragen, mit denen wir der Lebenswirklichkeit Rechnung tragen: Zur Förderung der Vereinbarkeit von Familie und Beruf besteht die Möglichkeit, die Ausbildung in Teilzeit zu absolvieren, wenn etwa Kinder oder pflegebedürftige Familienmitglieder im eigenen Haushalt betreut werden müssen. Insofern können wir in allen Arbeitsbereichen interessante Angebote machen, die der Lebenswirklichkeit unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter auf zeitgemäße Weise gerecht werden.

Gesundheit gestalten: das Gesundheitsmanagement im BfArM

Motivation und Gesundheit der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sind neben ihrer ausgewiesenen Fachkompetenz die wichtigsten Ressourcen des BfArM. „Gute Arbeit bei guter Gesundheit“ ist deshalb das Leitmotiv des Betrieblichen Gesundheitsmanagements im BfArM.

Nur mit engagierten Beschäftigten kann es gelingen, Gesundheit in Europa aktiv mitzugestalten. Dabei kommt es nicht allein auf fachliche Expertise an. Ob Ärzte, Pharmazeuten, Verwaltungsangestellte oder Juristen: Die Gesundheit und Motivation der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sind für das BfArM entscheidende Erfolgsfaktoren. Deshalb setzt sich das BfArM nicht nur für die Gesundheit der Patientinnen und Patienten ein, sondern ebenso auch für die Gesundheit seiner Beschäftigten. „Mit dem Betrieblichen Gesundheitsmanagement im BfArM tragen wir dazu bei, dass alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter – unter Berücksichtigung ihrer Lebensphase und des Prinzips der Inklusion – gute Arbeit bei guter Gesundheit leisten können“, umreißt Dr. Hieronyma Schell die Ziele ihrer Arbeit. Als Ärztin und Leiterin des Betrieblichen Gesundheitsmanagements weiß sie, wie wichtig Maßnahmen sind, die auf die tatsächlichen Bedürfnisse der Mitarbeitenden zugeschnitten sind und dort auch tatsächlich „ankommen“.

Das Konzept im BfArM sieht dafür ein systematisches Vorgehen vor, um stets auf aktuelle Notwendigkeiten reagieren zu können. So werden die übergeordneten Hand-

lungsfelder des Gesundheitsmanagements im BfArM durch regelmäßig stattfindende Beschäftigtenbefragungen ermittelt. Der Prozess der Analyse, Maßnahmenplanung, -umsetzung und -evaluierung wird fortwährend durchlaufen. In der praktischen Umsetzung geht es dann sowohl um Maßnahmen der Verhältnisprävention als auch der Verhaltensprävention.

Maßnahmen der Verhältnisprävention zielen darauf ab, durch eine Veränderung der Verhältnisse, also der Arbeitsbedingungen, einen positiven Einfluss auf die Gesundheit der Beschäftigten zu nehmen. Ein wichtiges Beispiel dafür sind Gesundheitszirkel. Es handelt sich dabei um zeitlich befristete Arbeitsgruppen aus Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, deren Aufgabe es ist, etwaige gesundheitsbelastende Arbeitsbedingungen zu analysieren und Verbesserungsvorschläge zu erarbeiten. „Der Grundgedanke dieser Gesundheitszirkel ist, dass die Beschäftigten selbst

die Experten für ihre Arbeitssituation sind und am besten benennen können, wo der Schuh drückt und wie Abhilfe geschaffen werden kann“, umreißt Dr. Schell diesen Ansatz. Gleichzeitig können diese Zirkel aber auch „Best Practices“ identifizieren und dabei helfen, herauszufin-

”
Mit dem Betrieblichen
Gesundheitsmanagement im BfArM tragen
wir dazu bei, dass alle Mitarbeiterinnen und
Mitarbeiter – unter Berücksichtigung ihrer
Lebensphase und des Prinzips der Inklusion
– gute Arbeit bei guter Gesundheit
leisten können.

DR. HIERONYMA SCHELL

den, welche existierenden Arbeitsbedingungen von den Beschäftigten als besonders hilfreich empfunden werden und wie diese Bedingungen bestenfalls auf andere Bereiche übertragen werden können.

Weiterer wichtiger Baustein der Verhältnisprävention sind Führungskräfte-seminare. „Damit versetzen wir Führungskräfte gezielt in die Lage, Bedarf in ihren Bereichen zu erkennen, mit Beschäftigten in Dialog zu treten und Lösungen anzubieten“, so Dr. Schell. Das Themenspektrum ist so breit wie der Bedarf im Arbeitsalltag. Themen wie etwa „Gesund und resilient führen“ kommen dabei nicht allein den Führungskräften, sondern letztlich allen Mitarbeitenden zugute. Weitere Beispiele für Maßnahmen der Verhältnisprävention sind ergonomische Büroeinrichtungen und ein gesundes Kantinenangebot.

Im Gegensatz zu den Maßnahmen der Verhältnisprävention werden im Rahmen der Verhaltensprävention vor allem solche Themen aufgegriffen, die letztlich nur die einzelnen Beschäftigten durch eine Änderung ihres Verhaltens beeinflussen können: ausreichende Bewegung, gesunde Ernährung, Umgang mit psychischen Belastungen. Um einem Bewegungsmangel vorzubeugen, haben die Beschäftigten des BfArM beispielsweise die Möglichkeit, an Outdoorkursen oder „bewegten Pausen“ während der Mittagszeit teilzunehmen. In Rückenkursen können sie gezielte Ausgleichsübungen zur Arbeit am Bildschirm erlernen, die dann in der Anwendung am Arbeitsplatz zu spürbarer Entlastung führen. Um besser mit – unvermeidbarem – Stress und psychischen Belastungen umgehen zu können, bietet das BfArM spezielle Seminare zum Thema Resilienz. Von all diesen Angeboten der Verhaltensprävention können die Teilnehmenden natürlich auch über die Arbeit hinaus profitieren. Ein durchaus gewollter „Nebeneffekt“ des Gesundheitsmanagements.

Das „Kümmern“ um die Gesundheit aller Beschäftigten wird im BfArM nicht allein als Aufgabe der Mitarbeite-



rinnen des Gesundheitsmanagements verstanden, sondern ganzheitlich angegangen. Aus diesem Grund wurde das Gesundheitsmanagement in das Personalreferat integriert. So kann die Gesundheit der Beschäftigten als zentraler Bestandteil der Personalstrategie des BfArM verfolgt und als Querschnittsaufgabe gesehen werden, die thematisch in allen Handlungsfeldern berücksichtigt wird. „Wir wollen damit zeigen, dass die Institutsleitung, unsere Führungskräfte und die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sich im Sinne eines wertschätzenden Umgangs gemeinsam zu ihrer Verantwortung für die Gesundheit aller Beschäftigten bekennen“, unterstreicht Dr. Schell. So arbeitet das Gesundheitsmanagement eng mit weiteren Bereichen im BfArM zusammen, die sich auf anderen Feldern konkret um die Gesundheit der Beschäftigten kümmern, wie etwa der Arbeitsschutz, der betriebsärztliche Dienst und die Sozialberatung. Ein klarer Vorteil für die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, die sich im Rahmen dieses ganzheitlichen Gesundheitsangebotes in vielen Arbeits- und Lebenssituationen individuell beraten und unterstützen lassen können.

Heute die Herausforderungen von morgen angehen

Das BfArM hat die Themen „demografischer Wandel“ und „Wissensmanagement“ in einem eigenen Referat angesiedelt und frühzeitig Konzepte entwickelt. Referatsleiter Ulrich Meyer und Referentin Lilian Pfender über Strategien für morgen und den Umgang mit absehbaren Veränderungsprozessen.

Herr Meyer, welche Herausforderungen sehen Sie mit Blick auf den demografischen Wandel auf das BfArM zukommen?

Das Durchschnittsalter der Beschäftigten im BfArM beträgt rund 47 Jahre. Zudem werden von unseren rund 1100 Mitarbeitenden über 130 in den nächsten fünf Jahren das 65. Lebensjahr erreichen. 12 Prozent der Belegschaft stehen also in naher Zukunft vor dem Eintritt in den Ruhestand. Der demografische Wandel in Deutschland mit immer älter werdenden Menschen – 44 Jahre war das durchschnittliche Bevölkerungsalter im Jahr 2015 – und dem Rückgang der Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter hat große Auswirkungen auf die Gesellschaft sowie den Arbeitsmarkt. Das spiegelt sich auch im Bundesinstitut wider. Die veränderte Altersstruktur der Beschäftigten, das vermehrte Ausscheiden von älteren Mitarbeitenden, der mögliche Wissensverlust sowie Nachwuchs- und Fachkräftemangel sind Herausforderungen, auf die das BfArM schon vor einigen Jahren reagiert hat.

Welche Möglichkeiten der konzeptionellen Vorbereitung auf solche Veränderungsprozesse hat eine Behörde, Herr Meyer?

Ganz im Sinne der Demografiestrategie der Bundesregierung denken und handeln wir über alle Generationen hinweg. Auf der einen Seite sind die Beschäftigten und ihr Wissen ein entscheidender Erfolgsfaktor: Die Beschäftigten sind unser höchstes Gut, ihr spezifisches Fachwissen schützt Patienten und sichert zugleich unsere gute Position in Europa. Mit dem Ausscheiden von erfahrenen Mitarbeitenden droht der Verlust ihres Wissens, denn nachfolgende Beschäftigte können natürlich nicht über das vollständig identische Wissen verfügen. Dieser Herausforderung begegnen wir im Referat „Organisation, Wissensmanagement, Bibliothek“ mit einem generationenübergreifenden Wissensmanagement.

Auf der anderen Seite legen wir parallel dazu den Fokus auf ein demografieorientiertes Personalmanagement, Kooperationen mit Hochschulen und lebenslanges Lernen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung. Nicht zuletzt unterstützen wir die Vereinbarkeit von Beruf und Familie und haben ein Gesundheitsmanagement etabliert. Dies soll nicht nur die Arbeitsfähigkeit von erfahrenen Mitarbeitenden erhalten, sondern zudem neue qualifizierte Bewerberinnen und Bewerber ansprechen. Mithilfe attraktiver Arbeitsbedingungen hat sich durch Neueinstellungen das Durchschnittsalter der Beschäftigten im BfArM von vormals 50 Jahren im Jahr 2013 auf 47 Jahre im Jahr 2017 reduziert.

Frau Pfender, wie sehen die Lösungsansätze im BfArM ganz praktisch aus?

Um auf den absehbaren Verlust von Wissensträgern zu reagieren, setzen wir auf eine Verbindung von Wissenstransfer und demografievorsorgender Personalpolitik: Zum Personalhaushalt 2017 hat das BfArM die Option von Stellenanmeldungen mit überschneidender Arbeitsplatzbesetzung erfolgreich genutzt. Das bedeutet, dass erfahrene Stelleninhaber rechtzeitig vor ihrem altersbedingten Ausscheiden selbst die nachfolgenden Beschäftigten über einen adäquaten Zeitraum hinweg einarbeiten. Der Bedarf für diese Stellen ergibt sich künftig durch die Informationen, die zur altersbedingten Fluktuation aus unserem Personalmanagementsystem entnommen werden können.

Neben dem Personalmanagementsystem wird Wissen im BfArM durch weitere Maßnahmen und Methoden



”

Unsere Beschäftigten sind ein entscheidender Erfolgsfaktor, denn ihr spezifisches Fachwissen schützt die Patienten und sichert unsere gute Position in Europa.

ULRICH MEYER

gesichert, erweitert und verbreitet. Ein elementares Beispiel hierfür ist das Intranet als grundlegendes Medium der internen Kommunikation und des Wissensmanagements.

Zudem stellen wir Wissen auf der BfArM-Homepage, in der wissenschaftlichen Spezialbibliothek sowie in dem elektronischen Dokumentenmanagement- und Vorgangsbearbeitungssystem zur Verfügung.

Des Weiteren haben wir in Zusammenarbeit mit der Bundesakademie für öffentliche Verwaltung (BAköV) eine Lernplattform aufgebaut, für die wir individuelle Lernmodule für verschiedene Fachbereiche entwerfen. Anwender können sich somit interaktiv direkt am eigenen Arbeitsplatz fort- und weiterbilden. Einer der Hauptnutzer dieses Lern- und Wissensmanagementsystems ist unsere Forschungsabteilung, mit der wir bereits E-Learning-Programme zu Forschungsprojekten erstellt haben, wie z. B. „Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx)“ oder das „Global Health Protection Programme (GHP)“.

Im Fall des Ausscheidens von Beschäftigten gibt es schließlich die Möglichkeit, dass durch Experteninterviews und vermittelnde Moderation festgestellt wird, welches Wissen gesichert und transferiert werden soll. Hierzu dient ein automatisches Hinweisverfahren, das frühzeitig das Erreichen des altersbedingten Ausscheidens signalisiert.

Wie gehen Sie mit Wünschen und Erwartungen der Mitarbeitenden um, die mit der demografischen Entwicklung verknüpft sind, Frau Pfender?

Zum einen ist es wichtig, neues qualifiziertes Personal zu gewinnen. Zum anderen ist es wichtig, dass sich das vorhandene Personal mit unserer Bundesbehörde identifiziert – und somit langfristig bleibt. Da die Lebenserwartung und die Altersgrenzen für den Ruhestand generell steigen, unterstützen wir die Beschäftigten mit unserem Gesundheitsmanagement, z. B. durch Vorträge, ein internes Sportangebot, Schulungen oder E-Learning. Außerdem gehen wir in Workshops zur Gesundheit oder Vereinbarkeit von Beruf und Familie auf die jeweiligen Wünsche ein. Die Motivation und

Wertschätzung der Mitarbeitenden jeden Alters sind dabei essenziell. Die Beschäftigten sind darüber hinaus in eine zertifizierte familien- und lebensphasenbewusste Personalpolitik eingebunden, sodass sie Beruf und Karriere mit ihrem Familienleben und der Betreuung von Kindern und Pflegebedürftigen vereinbaren können. Dementsprechend bieten wir Teilzeitarbeitsplätze, flexible Arbeitszeiten, rund 200 Telearbeitsplätze sowie die Möglichkeit des mobilen Arbeitens an. Dass unser Institut mit der Zertifizierung im Rahmen des „audit berufundfamilie“ als Aushängeschild für die Vereinbarkeit von Beruf und Familie gilt, hilft uns auch bei der Gewinnung von qualifizierten Nachwuchs-, Fach- und Führungskräften. Wir führen zudem Personalbedarfsberechnungen durch. Diese zielen nicht nur auf eine Mengenplanung ab, sondern erfassen auch den fachlich erforderlichen Bedarf, vor allem im Bereich der wissenschaftlichen Mitarbeitenden.

Stichwort „Unternehmens- bzw. Behördenkultur“: Wie bereiten Sie Führungskräfte auf diese neuen Anforderungen vor, Herr Meyer?

Die Führungskräfte müssen die Veränderungen vorausschauend in den Blick nehmen. Gleichzeitig muss das hohe Niveau der Arbeitsleistung des BfArM im Sinne des Patientenschutzes ohne Unterbrechung aufrechterhalten bleiben. Deshalb bieten wir in Zusammenarbeit mit dem hausinternen Bereich der Personalentwicklung Schulungen an, die das Thema Demografie in der Führungskultur verankern, u. a. „Gesund und wertschätzend führen im demografischen Wandel“ oder „Führen in Teilzeit“. Außerdem erproben wir neue Führungsmodelle, z. B. eine Doppelbesetzung oder Besetzung mit unterschiedlichen Arbeitszeitanteilen. So ermöglichen wir Führung und Karriere mit Familie, fördern die Teamarbeit zwischen Jung und Alt sowie die Rotation in verschiedenen Aufgabenbereichen. Letztendlich zählt die Vorbildfunktion der Führungskräfte: Vorgesetzte sollten die Beschäftigten zur Weiterbildung und Gesundheitsförderung sowie zum lebenslangen Lernen und Wissenstransfer motivieren.

Cannabisagentur für künftigen Anbau in Deutschland eingerichtet

Im März 2017 hat der Gesetzgeber die Möglichkeiten zur Verschreibung von Cannabisarzneimitteln erweitert. Mit Inkrafttreten des Gesetzes hat das BfArM eine Cannabisagentur eingerichtet.

Mit dem Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften hat der Gesetzgeber 2017 die Möglichkeiten zur Verschreibung von Cannabisarzneimitteln erweitert. Ärztinnen und Ärzte können entsprechende Arzneimittel auf einem Betäubungsmittelrezept verschreiben. Dabei müssen sie arznei- und betäubungsmittelrechtliche Vorgaben einhalten. Neben den neuen Regelungen bleiben die bisherigen Therapie- und Verschreibungsmöglichkeiten für entsprechende Fertigung und Rezepturarzneimittel bestehen.

Zeitgleich hat im BfArM die deutsche Cannabisagentur ihre Arbeit aufgenommen. Mittelfristig soll die Verfügbarkeit von Cannabis für medizinische Zwecke durch den Anbau in Deutschland sichergestellt werden. Nach dem Einheitsübereinkommen über Suchtstoffe der Vereinten Nationen von 1961 muss ein Mitgliedstaat eine solche staatliche Stelle einrichten oder benennen, sobald innerhalb dieses Staates Cannabis zu anderen als industriellen Zwecken (Nutzhanf) angebaut werden soll. Die Agentur wird den Anbau von Cannabis zu medizinischen Zwecken steuern und kontrollieren. Leiter der Cannabisagentur ist Prof. Dr. Werner Knöss, der sich dieses Themas zusammen mit Kolleginnen und Kollegen aus der Abteilung „Besondere Therapierichtungen“ im BfArM annimmt.

Herr Prof. Knöss, die Cannabisagentur hat die Aufgabe, mittelfristig zur Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Cannabis in pharmazeutischer Qualität aus deutschem Anbau beizutragen. Um dieses Ziel erreichen zu können, mussten ja zunächst einmal grundsätzlich neue Strukturen aufgebaut und Entscheidungen getroffen werden, für die es in Deutschland bislang keine Erfahrungswerte gab. Mit welchen Herausforderungen hatten Sie es dabei zu tun?

Eine große Herausforderung besteht sicherlich darin, langfristige Entscheidungen zu treffen, ohne auf bereits bestehende Regelungen oder Erfahrungswerte zurückgreifen zu können. Im Zusammenhang mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften hatten wir uns selbstverständlich bereits im Vorfeld mit einer Reihe von Expertinnen und Experten ausgetauscht. Aber natürlich mussten wir auch manche Dinge für Deutschland so erstmalig umsetzen. Das fing mit dem Verfahren zur Auswahl geeigneter Unternehmen an, die dann von der Cannabisagentur mit dem Anbau beauftragt werden sollen. Hier mussten wir zwischenzeitlich noch auf einen Gerichtsbeschluss reagieren. Damit wollen wir das Verfahren zu einem tragfähigen Ergebnis führen und unseren Beitrag zur sicheren Patientenversorgung leisten.

Welche Aufgaben wird die Cannabisagentur übernehmen, sobald der Anbau in Deutschland angelaufen ist?

Die Aufgaben der Cannabisagentur richten sich nach den Vorgaben des Einheitsübereinkommens. Wir kontrollieren Anbau, Ernte, Verarbeitung, Qualitätsprüfung, Lagerung, Verpackung sowie die Abgabe des Cannabis an Großhändler und Apotheker oder Hersteller. Wir müssen in diesem Zusammenhang immer wieder betonen, dass nicht das BfArM selbst, sondern die beauftragten Unternehmen anbauen. Auch wenn wir das geerntete Cannabis aufkaufen, wird diese Ernte nicht zu uns transportiert, im BfArM gelagert oder von hier aus weiterverteilt. Diese Schritte werden bei den jeweiligen Anbaubetrieben beziehungsweise weiteren beauftragten Unternehmen angesiedelt sein. Die Cannabisagentur muss als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer sicherstellen, dass ausschließlich Cannabis in pharmazeutischer Qualität an die Apotheken ausgeliefert wird. Hierbei müssen entspre-

chende Anforderungen aus gesetzlichen Grundlagen und relevanten Leitlinien beachtet werden. Das Cannabis für medizinische Zwecke unterliegt natürlich auch den Bestimmungen des Betäubungsmittelrechtes.

Sie sprechen die pharmazeutische Qualität des Cannabis an, die durch die Arbeit der Agentur sichergestellt werden muss. An welchen Vorgaben können Sie sich hierbei orientieren? Einen solchen Anbau hat es ja bislang in Deutschland noch nicht gegeben.

Mit Blick auf den Anbau standen wir bereits vor der Ausschreibung mit anderen Ländern in Kontakt, in denen seit Jahren Cannabis unter staatlicher Kontrolle angebaut wird. Hierbei ging es darum, von den dortigen Erfahrungen zu profitieren und auch vor Ort einen konkreten Eindruck von den Bedingungen zu erhalten, unter denen ein solcher Anbau stattfindet.

Man darf nicht vergessen, dass es sich bei dem von uns benötigten Cannabis um ein Arzneimittel handelt, für das unter anderem der Nachweis der Qualität nach dem Arzneibuch per Gesetz vorgeschrieben ist. Die entsprechende Monografie im Arzneibuch gab es vor Inkrafttreten des Gesetzes zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften noch nicht und wurde durch das BfArM in sehr kurzer Zeit erstellt. Die Monografie ist ein wichtiges Instrument zur Sicherung der Qualität und stellt eine wesentliche Vorgabe für die Apothekerschaft und die pharmazeutische Industrie dar. Vor allem kommt

unsere Arbeit einer verbesserten Versorgung der Patientinnen und Patienten zugute.

Welches Resümee ziehen Sie zum jetzigen Zeitpunkt?

Im Mittelpunkt all unserer Bemühungen steht die Versorgung der Bevölkerung mit qualitätsgesicherten Arzneimitteln. Das Gesetz ist ein wichtiger Schritt für schwerkranke Patientinnen und Patienten, für die Cannabisarzneimittel eine Therapieoption sein können. Die Arbeit der Cannabisagentur stellt dabei für das BfArM eine Gesamtaufgabe dar, zu deren Erfüllung die Expertise des ganzen Hauses zusammengeführt wird. Wir werden gemeinsam unseren Beitrag zur Versorgung schwerkranker Patientinnen und Patienten mit Cannabis in pharmazeutischer Qualität leisten.



Cannabis als Medizin: wichtige Rolle der Bundesopiumstelle

Ärztinnen und Ärzte können seit März 2017 Medizinal-Cannabisblüten oder Cannabisextrakt in pharmazeutischer Qualität auf einem Betäubungsmittelrezept verschreiben. Möglich wurde dies durch ein entsprechendes Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften.

Zuvor waren Cannabisblüten und -extrakte nicht verschreibungsfähig, sodass lediglich eine ärztlich begleitete Selbsttherapie damit möglich war. Zum Erwerb der Blüten und Extrakte war eine gesonderte betäubungsmittelrechtliche Ausnahmeerlaubnis des BfArM erforderlich. Mangels einer Erstattungsmöglichkeit durch die gesetzliche Krankenversicherung gab es Fälle, in denen Patientinnen oder Patienten nicht in der Lage waren, das für ihre Selbsttherapie benötigte Cannabis selbst zu bezahlen.

Diese Situation wurde durch das oben genannte Gesetz geändert. Cannabisarzneimittel können nun im Einzelfall bei bestimmten Patientinnen und Patienten zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel zur Behandlung der vorliegenden Erkrankung oder Symptomatik nicht zur Verfügung stehen und eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome zu erwarten ist. Patientinnen und Patienten erhalten eine ärztliche Verschreibung, die sie in einer Apotheke einlösen können. Neben diesen Neuerungen wurden auch die Erstattungsmöglichkeiten für bereits vor Inkrafttreten des Gesetzes verfügbare Cannabisarzneimittel, nämlich die Fertigarzneimittel Sativex® und Canemes® sowie das Rezepturarzneimittel Dronabinol, erweitert.

Die Bundesopiumstelle des BfArM war maßgeblich an der Gestaltung dieses Gesetzes beteiligt. „Wir begrüßen es mit Blick auf die Versorgung der Patientinnen und Patienten ausdrücklich, dass die Entscheidung über die Therapie mit Cannabisarzneimitteln ausschließlich von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten getroffen wird“, betont der Leiter der Bundesopiumstelle, Dr. Peter Cremer-Schaeffer. „Jede Behandlung mit verschreibungsfähigen Betäubungsmitteln

braucht ein tragfähiges Arzt-Patient-Verhältnis. Das ist für Cannabisarzneimittel nicht anders als für andere Arzneimittel.“

Die Verschreibung von in Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes bezeichneten Betäubungsmitteln ist dabei nur erlaubt, wenn die Ärztin oder der Arzt aufgrund eigener Prüfung zu der Überzeugung gelangt, dass nach den anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaft die Anwendung zulässig und geboten ist. Wenn der beabsichtigte Zweck auch auf andere Weise erreicht werden kann, ist die Anwendung dagegen nicht begründet.

Um weitere Erkenntnisse über die Wirkung von Cannabis als Medizin zu gewinnen, wird in der Bundesopiumstelle eine bis 2022 andauernde Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln durchgeführt. „Derzeit liegen



nur begrenzte Informationen zu Wirksamkeit und Sicherheit dieser Mittel vor“, so Dr. Cremer-Schaeffer. Zwar gebe es zahlreiche Veröffentlichungen zum Thema „Cannabis als Medizin“, die Menge der tatsächlich auswertbaren wissenschaftlichen Daten sei jedoch noch gering. „Das Gesetz sieht daher vor, dass von den verschreibenden Ärztinnen und Ärzten anonymisierte Behandlungsdaten an uns übermittelt werden.“ Es handelt sich dabei ausschließlich um Informationen, die ohnehin bei der Anamneseerhebung oder im Therapieverlauf in der jeweiligen Patientenakte dokumentiert werden. Zusätzliche Untersuchungen oder weitere Befragungen der Patientinnen und Patienten sind dazu nicht notwendig. Die Patientendaten werden anonymisiert und die Identifizierung der übermittelnden Ärzte in der Begleiterhebung ausgeschlossen.

Die übermittelten Daten, beispielsweise zur Diagnose, Therapie, Dosis und zu Nebenwirkungen, werden von Expertinnen und Experten in der Bundesopiumstelle ausgewertet. Ziel ist es, unter anderem Informationen zu Anwendungsgebieten, der Altersstruktur von Patientinnen und Patienten sowie zu Wirksamkeit und Sicherheit bei der Anwendung von Cannabisarzneimitteln zu generieren.

Für die künftige Anwendung von Cannabis als Medizin seien dies wertvolle Informationen, erläutert Dr. Cremer-Schaeffer. „Auch wenn es sich bei der Begleiterhebung

nicht um wissenschaftliche Forschung im Sinne unserer Ansprüche bei Zulassungsstudien handelt, sind wichtige Erkenntnisse zu erwarten, die Grundlage für künftige Forschung sein können.“ Die Ergebnisse werden veröffentlicht und stehen somit auch allen Interessierten zur Verfügung, die sich aus wissenschaftlicher Sicht mit Cannabisarzneimitteln befassen.

”

Wir setzen unsere Erfahrung und Expertise ein, um das Wissen um die Cannabisarzneimittel zu mehren und um deren Entwicklung voranzutreiben. Oberstes Ziel wird es dabei bleiben, die Versorgung der Bevölkerung in Zukunft mit entsprechend zugelassenen Fertigarzneimitteln sicherzustellen.

DR. PETER CREMER-SCHAEFFER

Die Begleiterhebung ist darüber hinaus Grundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), um über die weitere Erstattung der Kosten für die Therapie mit Cannabisarzneimitteln entscheiden zu können.

Das Thema „Cannabis als Medizin“ sei eine große Herausforderung für das BfArM, so Dr. Cremer-Schaeffer: „Dieser Herausforderung stellen wir uns in der Bundesopiumstelle nunmehr seit mehr als zehn Jahren in immer größerem Umfang.“ Ein besonderer Fokus liege dabei stets darauf, die Versorgung der

Patientinnen und Patienten mit Cannabis in Arzneimittelqualität sicherzustellen. „Wir setzen unsere Erfahrung und Expertise ein, um das Wissen um die Cannabisarzneimittel zu mehren und um deren Entwicklung voranzutreiben“, betont der Leiter der Bundesopiumstelle. „Oberstes Ziel wird es dabei bleiben, die Versorgung der Bevölkerung in Zukunft mit entsprechend zugelassenen Fertigarzneimitteln sicherzustellen.“

Homöopathie: BfArM hat die Sicherheit der Anwender im Blick

Als 1976 das Arzneimittelrecht in Deutschland reformiert wurde, bekannte sich der Gesetzgeber ausdrücklich zu einem „Wissenschaftspluralismus in der Arzneimitteltherapie“, der sich im Bereich der Zulassung von Arzneimitteln „deutlich widerspiegeln“ müsse.

Von dieser Zielsetzung waren auch die Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis von Arzneimitteln der Besonderen Therapierichtungen geprägt, zu denen die Homöopathie zählt.

Heute sieht das Arzneimittelgesetz ausdrücklich die Berücksichtigung spezifischer Aspekte in diesem Zusammenhang vor. Entsprechend gelten für diese Arzneimittel besondere Regelungen für den Wirksamkeitsnachweis und den Marktzugang.

So können für homöopathische Arzneimittel beim BfArM Anträge auf Zulassung gemäß § 21 ff. AMG oder auf Registrierung gemäß § 38 f. AMG gestellt werden. Erst der positive Abschluss eines solchen Verfahrens ermöglicht diesen Arzneimitteln den Marktzugang. Registrierte homöopathische Arzneimittel werden dabei ohne Indikation in Verkehr

gebracht. Dementsprechend hat der Gesetzgeber für diese Gruppe von Arzneimitteln keinen Wirksamkeitsnachweis vorgesehen. Homöopathische Arzneimittel mit der Angabe von Anwendungsgebieten (zum Beispiel „bei fieberhaften Atemwegsinfekten“) dürfen dagegen nur mit einer Zulassung durch die Bundesoberbehörde in Verkehr gebracht werden.

„Selbstverständlich werden in den jeweiligen Antragsverfahren alle homöopathischen Arzneimittel – wie jedes andere Arzneimittel auch – durch das BfArM umfassend bewertet“, erklärt dazu Dr. Christiane Kirchner. Sie leitet gemeinsam mit Dr. Christina von der Heide das Fachgebiet „Homöopathische und anthroposophische Arzneimittel“ in Form eines sogenannten „Tandem-Modells“. Das BfArM ist als familienbewusster Arbeitgeber zertifiziert und bietet gezielt solche Jobsharing-Stellen an. Dabei wird die Verantwortung für die fachliche Aufgabenwahrnehmung und die Führung eines Teams von zwei Personen übernommen. Unter anderem wird auf diese Weise auch das Führen in Teilzeit möglich. Das Tandem-Modell biete die Möglichkeit, unterschiedliche Kompetenzen und Erfahrungen in die Führungsaufgaben einzubringen und sich hier optimal zu ergänzen, berichtet Dr. Kirchner. „Unsere Zusammenarbeit ist von engem Teamwork, einem hohen Maß an Kommunikation und gegenseitigem Vertrauen geprägt. Oberstes Ziel ist es, die Arzneimittel- und damit die Patientensicherheit zu gewährleisten“, betont die Pharmazeutin, die seit 27 Jahren im Bereich der Besonderen Therapierichtungen arbeitet. „Deshalb werden diese Präparate sowohl im Rahmen eines Zulassungs- als auch eines Registrierungsverfahrens unter anderem auf ihre Qualität und Unbedenklichkeit geprüft.“



Dazu gehört auch eine ausführliche toxikologische Prüfung. Hierbei geht es um den Nachweis, dass das homöopathische Arzneimittel unter den angegebenen Anwendungsbedingungen unschädlich ist. „Wir berücksichtigen dabei auch das toxikologische Risiko für bestimmte Personengruppen wie Kinder, Schwangere oder Stillende, sofern das Arzneimittel für diese Personengruppen zugelassen oder registriert werden soll“, so Dr. Kirchner. Das BfArM prüft dabei die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers und nimmt auch eigene bibliografische Recherchen und Berechnungen vor.

Als 2016 in den USA ein homöopathisches Mittel gegen Zahnungsbeschwerden bei Kleinkindern zu teils tödlichen Nebenwirkungen geführt hatte, konnte das Bundesinstitut daher sofort Entwarnung für Deutschland geben. In den USA hatte ein zu hoher Gehalt des in dem Zahnungsmittel enthaltenen Wirkstoffes aus Tollkirschen zu den Nebenwirkungen geführt. Da die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA die Unschädlichkeit dieser Mittel nicht überwacht, kam es zu diesen fatalen Folgen. „Wir haben hier eine ganz andere Situation“, erklärt dazu Dr. Christina von der Heide, die seit sechs Jahren im BfArM für homöopathische Arzneimittel zuständig ist. „In Deutschland sorgt das Arzneimittelrecht dafür, dass homöopathische Arzneimittel auch nach dem Inverkehrbringen fortlaufend und systematisch überwacht werden.“ Die Zulassungsinhaber haben dieselben Pharmakovigilanz-Verpflichtungen wie bei anderen Arzneimitteln. „Und wir haben die gleichen Möglichkeiten, Maßnahmen zum Schutz der Patientinnen und Patienten umzusetzen – bis hin zur Rücknahme einer Zulassung beziehungsweise einer Registrierung.“

Allein im Nachweis der Wirksamkeit homöopathischer Arzneimittel gibt es also Unterschiede. „Im Arzneimittelgesetz ist festgehalten, dass neben dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial auch die medizinischen Erfahrungen der

Abteilung 4: „Besondere Therapierichtungen und Traditionelle Arzneimittel“

Die Abteilung 4 des BfArM ist zuständig für die wissenschaftliche Bewertung der Arzneimittel der Besonderen Therapierichtungen sowie der Traditionellen Arzneimittel.

Das Tätigkeitsfeld umfasst sowohl die Erstellung fachlicher Stellungnahmen zur Pharmazie und zur Medizin als auch die gesamte Projektbegleitung bis hin zur Bescheiderstellung im Bereich der Zulassung beziehungsweise Registrierung.

Die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen sind durch ihre Mitarbeit in nationalen und internationalen Fachgremien ganz entscheidend an der Umsetzung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes in EU- und auch WHO-Guidelines beteiligt.

jeweiligen Therapierichtungen zu berücksichtigen sind“, so die Biologin. „Mit Blick auf die Behandlung schwerer Erkrankungen gibt es hier aber auch klare Grenzen.“ Je nachdem, für welches Anwendungsgebiet das Mittel eingesetzt werden soll, muss auch das Erkenntnismaterial entsprechende Voraussetzungen erfüllen. „Wir haben immer die Arzneimittelsicherheit und die Anwendungssicherheit in der Selbstmedikation im Blick“, betont Dr. von der Heide. Dies gelte insbesondere für die Behandlung schwerer Erkrankungen. „Hier ist eine Studie die Voraussetzung für eine Zulassung.“ Bisher wurde jedoch noch kein homöopathisches Arzneimittel durch das BfArM zugelassen, bei dem sich der Antragssteller auf eine zum Beleg der Wirksamkeit geeignete Studie berufen hätte.

Demenz: Entwicklung neuer diagnostischer Ansätze

Die Zahl der Demenzpatienten in Deutschland wird voraussichtlich bis zum Jahr 2050 auf ca. 2,6 Millionen ansteigen. Die sozioökonomischen Konsequenzen dieser Entwicklung erfordern neue diagnostische und therapeutische Maßnahmen in der Demenzbehandlung.

Um die in der Vergangenheit oft fehlgeschlagenen Ansätze in der Forschung und Entwicklung neuartiger Antidementiva zu unterstützen, forscht die Arbeitsgruppe „Experimentelle Neuropsychopharmakologie“ im BfArM unter anderem an der Entwicklung neuer diagnostischer Ansätze in der Demenzbehandlung, um diesen enormen sozioökonomischen Auswirkungen zu begegnen.

Das Wissen um die komplexe Krankheitsentstehung der Alzheimer-Demenz wurde durch die grundlagenwissenschaftliche In-vitro- und präklinisch-tierexperimentelle In-vivo-Forschung stark erweitert. Dass jedoch offensichtlich noch entscheidende Aspekte im funktionellen Verständnis der Alzheimer-Demenz fehlen, zeigen die große Zahl negativ verlaufener Phase-III-Studien in den vergangenen 15 Jahren und die damit einhergehende eingeschränkte Vorhersagbarkeit.

Für die Diagnosestellung und die Verlaufskontrolle spielen heutzutage neben kognitiven und verhaltensbiologischen Ansätzen insbesondere biochemische Analyseverfahren und die funktionelle Bildgebung eine zentrale Rolle. Diese haben die klinisch-elektrophysiologischen Methoden, wie die Elektroenzephalografie (EEG), lange Zeit weitgehend in den Hintergrund gedrängt. Erst in den letzten Jahren wurde offenbar, dass insbesondere die In-vitro-

und In-vivo-Elektrophysiologie die Vorhersage, Früherkennung und Verlaufskontrolle der Alzheimer-Demenz revolutionieren könnten. Bei einigen psychiatrischen Krankheitsbildern wie der Schizophrenie ist dies bereits in Teilen realisiert. Der translationale Charakter alzheimerspezifischer EEG-Phänomene lässt Entsprechendes auch bei den Demenzen für die Zukunft erhoffen.

”
Erste Ergebnisse bestätigen die Bedeutung komplexer EEG-Analysen in der Charakterisierung von EEG-Fingerprints/-Biomarkern in der Alzheimer-Demenz.

PD DR. DR. MARCO WEIERGRÄBER

Die Arbeitsgruppe „Experimentelle Neuropsychopharmakologie“ im BfArM unter der Leitung von PD Dr. Dr. Marco Weiergräber widmet sich unter anderem der In-vivo-EEG-Charakterisierung von ausgewählten Alzheimer-Mausmodellen. Das Projekt findet in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) statt. „Erste Ergebnisse bestätigen die Bedeutung komplexer EEG-Analysen in der Charakterisierung von EEG-Fingerprints/-Biomarkern in der Alzheimer-Demenz“, berichtet Dr. Weiergräber. Es werde eindrucksvoll verdeutlicht, dass Veränderungen in bestimmten EEG-Frequenzbändern bereits zu einem Zeitpunkt sichtbar werden können, in dem die Versuchstiere sowohl kognitiv und verhaltensbiologisch und auch histologisch/strukturell noch völlig unauffällig sind. Die In-vivo-Elektrophysiologie im Tiermodell ist also in der Lage, bereits zu einem extrem frühen Zeitpunkt die funktionellen Auswirkungen eines Anstiegs des löslichen

Amyloids im Gehirn abzubilden. „Die Analysen des BfArM unterstreichen aber auch, wie wichtig die Berücksichtigung des tageszeitlichen Rhythmus, der Aktivität und des Geschlechts im Tiermodell ist. Entsprechende Subgruppenanalysen sind daher absolut essenziell, um die spätere Übertragbarkeit auf die Situation im Menschen zu ermöglichen“, betont der Leiter der Arbeitsgruppe.

In Kooperation mit der gemeinsamen BfArM-DZNE-Arbeitsgruppe „Pharmakoepidemiologie“ unter Leitung von Prof. Dr. Britta Hänisch wird außerdem die Rolle der LXR-Modulatoren der Prazol-Gruppe (Protonenpumpenhemmer) auf die Entstehung und das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz untersucht. Tierexperimentelle Untersuchungen und pharmakoepidemiologische Studien zu Glitazonen lassen seit einiger Zeit vermuten, dass sogenannte PPAR®- und LXR-Modulatoren den Verlauf der Alzheimer-Demenz zu modulieren vermögen. Dabei werden die Ergebnisse aus pharmakoepidemiologischen Studien mit den entsprechenden tierexperimentellen Untersuchungen kombiniert, um die möglichen zugrunde liegenden Mechanismen zu verstehen. Insbesondere soll untersucht werden, welche Auswirkungen die Langzeitgabe von Protonenpumpen-Hemmstoffen (Substanzgruppe der Prazole) auf die kognitionsassoziierten Theta- und Gamma-Frequenzbänder in Alzheimer-Mausmodellen hat.

Epigenetische ernährungsbedingte Veränderungen der Hirnströme und Auswirkungen auf die Kognition: In einer alternden Gesellschaft ist es wichtig, die kognitiven Fähigkeiten auch in fortgeschrittenem Alter zu trainieren. Auch die Ernährung spielt bekanntermaßen eine große Rolle bei der Kognition. Bisher war jedoch wenig bekannt, wie die Ernährungsgewohnheiten der Eltern die kognitiven Fähigkeiten des Nachwuchses beeinflussen. In einer Kooperation der Arbeitsgruppe „Experimentelle Neuropsychopharmakologie“ des BfArM unter Federführung der DZNE-Arbeitsgruppe „Molecular and Cellular Cognition“ um PD Dr.



Dan Ehninger konnte gezeigt werden, dass methylreiche Ernährung bei männlichen Mäusen zu einer Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei den Nachkommen der ersten Generation führt. Dieses Phänomen konnte sowohl in vitro als auch in vivo belegt werden.

Perspektive: Neben genetischen Faktoren spielen auch epigenetische Aspekte eine zentrale Rolle bei Kognitionseinschränkungen im Rahmen demenzieller Erkrankungen. Das BfArM erforscht die In-vivo-Elektrophysiologie und deren komplexe mathematische Analysen, die letztlich zur Definition und Validierung von EEG-Fingerprints/EEG-Biomarkern führen sollen. Ziel der BfArM-Gruppe „Experimentelle Neuropsychopharmakologie“ ist es, sowohl die Demenzprogression besser abbilden zu können als auch Prädiktivitätsmarker für das Auftreten von mild cognitive impairment (MCI) und manifester Alzheimer-Demenz zu definieren. Damit unterstützt das BfArM die Entwicklung neuartiger Antidementiva.

Gezielte Förderung von Nachwuchskräften

Wissenschaftliche Nachwuchskräfte haben die Möglichkeit, im BfArM ihre Dissertation zu erarbeiten oder Forschungsprojekte umzusetzen. Wie die Beispiele zeigen, stehen auch hier Themen im Mittelpunkt, die auf eine Verbesserung der Sicherheit von Arzneimitteln und damit auf den Patientenschutz abzielen.

ANNA MARIA PAUL

Structural neuroimaging of exposure to caffeine, paraxanthine and the role of CYP1A2 in caffeine consumers

Coffein ist weltweit die meistkonsumierte psychoaktive Substanz und individuelle Unterschiede in der Population in Bezug auf die Verträglichkeit und Effekte im Gehirn werden in der Literatur häufig beschrieben. In unserer Studie haben wir versucht, mittels struktureller Magnetresonanztomografie (MRT) die Effekte von Coffein und seinem Hauptmetaboliten Paraxanthine

in gesunden Coffeinkonsumenten zu visualisieren und zu untersuchen.

Wir haben Assoziationen zwischen dem Coffeinspiegel und der Veränderung des Signals in der strukturellen Bildgebung in Hirnregionen gefunden, die eine hohe Rezeptordichte für Coffein aufweisen. Aufgrund unserer

Daten scheint sich strukturelles

MRT dafür zu eignen, die individuellen pharmakodynamischen Effekte der rezeptorvermittelten Wirkung von Coffein zu messen und darzustellen.



VIVIEN HICHERT

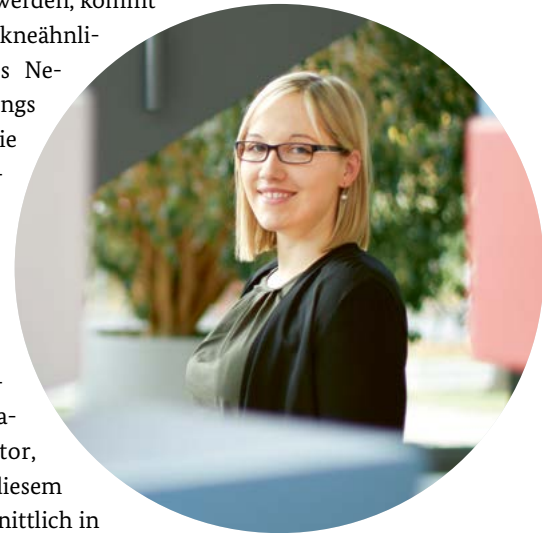
Predictive blood plasma biomarkers for EGFR inhibitor-induced skin rash

Bei Krebspatientinnen und -patienten, die mit einem Arzneimittel aus der Klasse der sogenannten EGF-Rezeptor-Hemmer behandelt werden, kommt es häufig zu starkem, akneähnlichem Hautausschlag als Nebenwirkung, der allerdings ein Anzeichen für die

Wirksamkeit der Therapie ist und im Zusammenhang mit besserer Prognose steht. Wir haben durch unsere Forschung herausgefunden, dass ein bestimmtes Protein (Hepatozyten-Wachstumsfaktor, HGF) bei Patienten mit diesem

Hautausschlag durchschnittlich in niedrigeren Konzentrationen im Blut

vorhanden ist als in Patienten ohne den Hautausschlag. Vielleicht kann in Zukunft die Bestimmung der Konzentration solcher Proteine im Blut der Patienten helfen, die Wirksamkeit der Arzneimittel besser voraussagen, um gegebenenfalls den schmerzhaften Hautausschlag frühzeitig behandeln oder ihm sogar vorbeugen zu können und trotzdem wertvolle Hinweise für den weiteren Verlauf der Krebstherapie zu erhalten. So können wir zur Verbesserung der Therapiesicherheit beitragen.



DR. KATJA SUSANNE JUST

Arzneimittelassoziierte Stürze des älteren Menschen und die Bedeutung der Pharmakogenetik

Im Rahmen der Facharztweiterbildung zur klinischen Pharmakologin am BfArM arbeite ich zu Forschungsfragestellungen, die die Pharmakogenetik des älteren

Menschen, also 65 Jahre und älter, betreffen. Es ist unklar, inwieweit

pharmakogenetische Besonderheiten im Alter eine

Relevanz haben. Die Arzneimitteltherapie führt

beim älteren Menschen oft zu unerwünschten

Arzneimittelnebenwirkungen, wie Schwindel, Störungen des Bewusstseins oder der Balance.

Dies kann in Stürzen resultieren, was gerade im Alter

gravierende Folgen hat. Dabei ist es denkbar, dass zum Beispiel

eine verlangsamte oder beschleunigte

Verstoffwechslung von Arzneimitteln zum Auftreten von Stürzen im Alter führen kann. Es sind beispielsweise

genetische Varianten von arzneistoffmetabolisierenden Enzymen bekannt, die einen Einfluss auf die notwendige

Dosierung haben können. Ziel ist es, zu verstehen, ob und, wenn ja, welchen Effekt pharmakogenetische

Polymorphismen auf arzneimittelassoziierte Stürze im Alter haben.



DR. MATTHIAS VOGEL

StemCellFactory III – Untersuchung des ZNS-spezifischen Arzneistoffmetabolismus unter Verwendung iPS-zellbasierter kortikaler Organoiden (AP3 und AP4)

Arzneistoffe können nicht nur in der Leber, sondern

auch in anderen physiologischen Kompartimenten durch

Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme abgebaut werden. So gibt es deutliche

Unterschiede zwischen der CYP-Enzymausstattung der Leber und

des Gehirns. In einem Kooperationsprojekt des BfArM mit dem

Universitätsklinikum Bonn werden aus Blutspenden von Patientinnen und Patienten

neuronale Organoiden per induzierter pluripotenter Stammzelltechnologie

gewonnen. Anschließend finden am BfArM die Untersuchungen der

CYP-Genexpressionen und der Nachweis von CYP-Metaboliten per

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie

statt. Die Ergebnisse können dahin gehend verwendet werden, dass anhand

von Wirkstoffen spezifische Abbauvorgänge im ZNS vorhergesagt werden können, die aus reinen Blutplasma-

profilen nicht ersichtlich sind. Neue Fragestellungen, ob auch bisher unbekannt

toxische Metabolite lokal auftreten oder inwiefern ZNS-gängige Substanzen leberunabhängig abgebaut werden, dienen als Basis für weitere Forschungsprojekte im Rahmen der Arzneimitteltherapiesicherheit und der individuellen Pharmakotherapie.



Analyse von Verdachtsmeldungen: Risiken noch besser identifizieren

In der Datenbank „EudraVigilance“ werden Verdachtsmeldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) aus ganz Europa verarbeitet und gespeichert. Das BfArM beschäftigt sich in einer eigenen Forschungsgruppe mit diesen Berichten.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler entwickeln hier weitere Methoden, um solche Meldungen noch besser analysieren und verwerten zu können.

Das sogenannte Spontanberichtssystem ist ein etabliertes und wichtiges Instrument der Arzneimittelüberwachung. Es basiert auf Meldungen von UAW-Verdachtsfällen durch Ärzte und andere Angehörige der Heilberufe oder Patienten. Diese Meldungen werden in der europäischen Datenbank EudraVigilance zusammengeführt und gespeichert. Solche Berichte sind wichtig, um Arzneimittelrisiken möglichst schnell zu identifizieren. Dazu sind die Behörden auf gut dokumentierte Meldungen über UAW, die bei der alltäglichen, praktischen Anwendung der Arzneimittel beobachtet werden, angewiesen. Sie filtern dann aus der Fülle der berichteten Symptome diejenigen heraus, die möglicherweise ein erstes Signal für eine bisher unbekannte Nebenwirkung sind, oder stellen fest, dass eine bekannte Nebenwirkung auf einmal viel häufiger berichtet wird.

Die Kenntnisse über die Sicherheit von Arzneimitteln sind zum Zeitpunkt ihrer erstmaligen Zulassung nicht vollständig. Dies ergibt sich vor allem daraus, dass die klinische Erprobung eines Arzneimittels an einer relativ geringen Zahl ausgewählter Patientinnen und Patienten durchgeführt wird. Seltene oder sehr seltene unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen oder andere Risiken im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung können in klinischen Prüfungen vor der Zulassung üblicherweise nicht erkannt werden.

Das Arzneimittelgesetz der Bundesrepublik Deutschland sieht deshalb vor, dass nach der Zulassung eines Produktes die Erfahrungen bei seiner Anwendung fortlaufend und systematisch gesammelt sowie ausgewertet werden.

Um die Auswertung dieser Daten weiter zu verbessern, liegt auf der Analyse der UAW-Verdachtsmeldungen ein besonderer Fokus. Das BfArM beschäftigt sich in einem eigenen Forschungsprojekt unter Leitung von Prof. Dr. Bernhardt Sachs damit, die Recherchemöglichkeiten innerhalb der UAW-Datenbank weiter zu optimieren. Der Allergologe und Facharzt für Dermatologie arbeitet seit 16 Jahren für das Bundesinstitut. In dem gemeinsamen Forschungsprojekt mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) des Universitätsklinikums Bonn sollen die Analysemöglichkeiten von UAW-Meldungen noch weiter optimiert und Risikofaktoren für die Entwicklung von UAW noch besser erkannt werden. Der Anspruch von Prof. Sachs liegt darin, durch die Forschungsergebnisse einen unmittelbaren Nutzen für Ärzte und Patienten zu schaffen.

Herr Prof. Sachs, im Mittelpunkt des Projekts stehen Spontanberichte, also UAW-Verdachtsmeldungen, die zum Beispiel von niedergelassenen Ärzten mitgeteilt werden. Warum ist Forschung im Bereich dieser UAW so wichtig? Welche Ziele sind mit dem Projekt verknüpft?

UAW können eine wesentliche Bedeutung für den Patienten und den behandelnden Arzt haben. So können sie beispielsweise zum Abbruch einer notwendigen Therapie führen. Unser Ziel ist es, innovative Methoden für die Analyse von Meldungen in UAW-Datenbanken zu entwickeln, anzuwenden und zu etablieren. Diese neuen Verfahren sollen es ermöglichen, Arzneimittelrisiken noch belastbarer aus den Daten herauszufiltern. Übergeordnetes Ziel ist es, Patienten noch mehr zu schützen und Ärzte noch besser über konkrete UAW informieren zu können. Somit könnten Analysen in UAW-Datenbanken noch mehr dazu beitragen, die Arzneimitteltherapiesicherheit weiter zu erhöhen.

Wie setzt die Forschungsgruppe das Vorhaben konkret um?

Zunächst haben wir eine übergeordnete, allgemeine Analyse der UAW-Berichte in der Datenbank vorgenommen, also quasi eine Bestandsaufnahme unserer nationalen UAW-Datenbank. Das heißt, es wurde unter anderem bestimmt, wie viele Berichte insgesamt vorliegen, welche die am häufigsten verdächtigsten Arzneimittel und ihre am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind. Wir haben auch untersucht, wo Unterschiede in den Meldungen von Ärzten und Patienten in Bezug auf verdächtige Arzneimittel und Nebenwirkungen liegen. Darauf aufbauend sollen dann Suchalgorithmen für die computerbasierte Datenbankabfrage entwickelt werden. Die Ergebnisse sind dann einerseits biostatistisch und andererseits medizinisch-fachlich zu analysieren. Dabei wird insbesondere nach Auffälligkeiten gesucht – dies kann zum Beispiel die Häufung einer Nebenwirkung bei intravenöser Anwendung von Arzneimitteln sein.

In welcher Weise ist ein solches Forschungsprojekt für die regulatorischen Aufgaben des BfArM von Bedeutung?

In das Forschungsprojekt ist die regulatorisch tätige Abteilung Pharmakovigilanz des BfArM miteinbezogen. Dies soll gewährleisten, dass Forschungsergebnisse auch umgesetzt werden können. Unser Ziel ist es, dass neu gewonnene Erkenntnisse aus dem Forschungsprojekt direkt an den Arzt, Apotheker oder Patienten gelangen. Das kann zum Beispiel in Form eines Rote-Hand-Briefes oder einer Änderung der Fachinformation für den Arzt beziehungsweise der Packungsbeilage (für den Patienten) sein.

Was bedeutet die Arbeit an diesem Projekt für die Forschung im BfArM?

Das BfArM betreibt keine Grundlagenforschung, sondern Forschung, die einen unmittelbaren Bezug zu seinen Amtsaufgaben hat. Die Gewährleistung und Verbesserung der



Arzneimittelsicherheit sind zentrale Aufgaben des BfArM. Daher kommt der Analyse von Nebenwirkungsmeldungen wiederum eine besondere Bedeutung zu.

Ein besonderer Fokus der Forschungsprojekte des BfArM liegt daher auf der Untersuchung von Faktoren aufseiten der Patientinnen und Patienten, die möglicherweise das persönliche Risiko erhöhen, eine Nebenwirkung bei Anwendung eines bestimmten Arzneimittels zu entwickeln. Methodisch können solche Untersuchungen Labormethoden nutzen, zum Beispiel genetische Analysen, oder wie in diesem Fall UAW-Meldungen analysieren. Unser Forschungsprojekt vertritt diesen pharmakoepidemiologischen Ansatz, der Schwerpunkt im BfArM-Forschungsbereich ist.

Biostatistik: BfArM forscht für effizientere Therapien

Behandlungskonzepte und Arzneimittel, die auf die individuelle Genetik der Patientinnen und Patienten abgestimmt sind – so sollen medizinische Therapien der Zukunft aussehen. Auch im BfArM wird auf dem Gebiet der Pharmakogenomik und der individualisierten Medizin geforscht.

In der Forschungsgruppe „Biostatistik“ entwickeln Expertinnen und Experten Methoden, um Risiken oder Behandlungsvorteile in Patientengruppen, die sich in ihrer Genetik unterscheiden, besser einschätzen und verstehen zu können.

Bevor Arzneimittel eine Zulassung erhalten, werden sie in umfangreichen Studien geprüft. Dabei wird unter anderem ihr Nutzen-Risiko-Verhältnis begutachtet. Es gibt Aufschluss darüber, ob die positive therapeutische Wirkung des Arzneimittels im angemessenen Verhältnis zu möglichen Risiken bei der Anwendung steht. Jedoch müssen solche potenziellen Nutzen und Risiken nicht notwendigerweise bei jedem Patienten identisch sein. Denn wie ein Mensch auf ein Arzneimittel reagiert, hängt auch von seiner

genetischen Veranlagung ab. Dieser Zusammenhang wird im Forschungsschwerpunkt Pharmakogenomik und individualisierte Medizin des BfArM untersucht. Die Forschungsgruppe unter der Leitung von Prof. Dr. Julia Stingl beschäftigt sich mit den individuellen Unterschieden von Arzneimittelwirkungen, die durch solche genetischen Unterschiede verursacht werden. Ziel ist es, Risiken besser zu erkennen und die Therapie individuell anpassen zu können.

Dabei spielt die Biostatistik eine besondere Rolle, in der effiziente Methoden der Biomarkeridentifikation entwickelt und untersucht werden. Leiter der Forschungsgruppe „Biostatistik“ ist Dr. Norbert Benda. Er beschreibt, welchen wichtigen Beitrag das BfArM hier für die Erhöhung von Arzneimittelwirksamkeit und -sicherheit leistet. Insbesondere Fortschritte in der Genforschung und DNA-Sequenzierung gäben Anlass zur Hoffnung, dass man durch bestimmte Merkmale beziehungsweise Gene solche Patientinnen und Patienten definieren könne, bei denen von der Therapie ein hoher Nutzen beziehungsweise ein niedriges Risiko zu erwarten sei. „Letztlich sollen dem Patienten auf diese Weise unnötige Therapieversuche erspart bleiben. Die zuverlässige Ermittlung solcher Patientengruppen ist allerdings wesentlich komplexer als landläufig angenommen“, so Dr. Benda.

Die sichere Bestimmung solcher Patientengruppen stellt nach wie vor besondere Herausforderungen an die Forschung. „Einer Vielzahl von Möglichkeiten, diese Patientengruppen zu definieren, steht eine begrenzte Anzahl von Patienten in klinischen Studien gegenüber“, so der Leiter der Forschungsgruppe. „Das macht Zufallsergebnisse wahrscheinlich.“ Um Patienten, die stärker von einer Therapie profitieren, von den anderen



abgrenzen zu können, müssten jedoch sehr viele Menschen an entsprechenden Studien teilnehmen. Studien in solchem Umfang, so erklärt der Experte, seien jedoch unrealistisch. „Insofern ist es äußerst wichtig, eine gute und valide Methodik zu entwickeln, um solche Abgrenzungen sicher ermitteln zu können. Daran arbeiten wir im BfArM.“

Das Bundesinstitut hat dazu ein Kooperationsprojekt mit der Universitätsmedizin Göttingen (Prof. Dr. Tim Friede und Prof. Dr. Jürgen Brockmöller) initiiert. In diesem Projekt werden statistische Methoden zur Identifikation von Patientengruppen entwickelt und in umfangreichen Simulationsstudien untersucht. Außerdem werden Möglichkeiten untersucht, unterschiedliche Datenquellen aus klinischen Entwicklungsprogrammen zu nutzen, um verlässliche Aussagen über die Personalisierung zu treffen. Dabei werden neue Modelle für die Subgruppenidentifikation aus mehreren, möglicherweise unterschiedlichen Studien entwickelt. Hierbei kann auch auf sogenannte Bayesianische Ansätze zurückgegriffen werden, bei denen die Heterogenität zwischen den Studien mit vorab angenommenen statistischen Verteilungen modelliert wird, um robuste Ergebnisse zu erhalten.

„Neben der Entwicklung innovativer Methoden zur Personalisierung müssen wir auch unsere Grenzen besser verstehen“, so Dr. Benda. „Diese ergeben sich aus der Tatsache, dass

leider oft nicht genügend Daten für relevante Wirksamkeitsparameter zur Verfügung stehen und Behandlungen meist nicht für dieselben Patienten miteinander verglichen werden können.“ Insofern sei es einerseits wichtig, zu verstehen, auf welchen Annahmen die Entwicklung personalisierter Behandlungen fußen, und andererseits neue, trennscharfe statistische Methoden zu entwickeln, die auf plausiblen Annahmen beruhen.

“
Die Identifikation von Biomarkern wird
in ihrer Bedeutung für eine zielgerichtete Versorgung der Patientinnen und Patienten künftig weiter zunehmen. Wir sind mit Blick auf diese Entwicklung gut aufgestellt und können hier sowohl auf die Expertise unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter als auch auf unsere breite Vernetzung zurückgreifen.

DR. NORBERT BENDA

Darüber hinaus ist das BfArM seit 2017 auch Projektpartner des großen europäischen Forschungsverbundes „HARMONY“. Hier arbeitet eine Vielzahl europäischer Forschungseinrichtungen an der vereinheitlichten Erstellung und verlässlichen Auswertung großer klinischer Datenbanken zu Therapien von Blutkreberkrankungen. Auch bei diesem Projekt steht die genauere Bewertung von Therapieoptionen im Vordergrund. Künftig soll auf diese Weise Patientinnen und Patienten, die an Leukämie und anderen Arten von Blutkrebs erkrankt sind, eine effizientere Therapie ermöglicht werden können.

„Die Identifikation von Biomarkern und eine fundierte Methodik hierfür werden in ihrer Bedeutung für eine zielgerichtete Versorgung der Patientinnen und Patienten künftig weiter zunehmen“, betont Dr. Benda. „Wir sind mit Blick auf diese Entwicklung gut aufgestellt und können hier sowohl auf die Expertise unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter als auch auf unsere breite Vernetzung zurückgreifen.“

BfArM entwickelt neue Methoden für mehr Medizinproduktesicherheit

Big Data: Steigende Datenmengen bieten dem BfArM die Möglichkeit, künftig schneller und mehr Erkenntnisse über Medizinprodukterisiken zu gewinnen. Dr. Robin Seidel aus dem Fachgebiet „Methodenforschung Medizinproduktesicherheit“ über neue Formen der Risikoidentifikation.

Die Anzahl der Medizinprodukte-Vorkommismeldungen, die das BfArM pro Jahr erhält, hat sich in den vergangenen zehn Jahren etwa verdreifacht. 2017 gingen im BfArM knapp 14.000 Meldungen ein – Tendenz weiter steigend. Das BfArM nutzt diese wertvollen Informationen für die Verbesserung der Anwendungssicherheit von Medizinprodukten, indem das Team um Dr. Robin Seidel neue Methoden zur risikobezogenen Auswertung großer Datenmengen entwickelt. Damit können die regulatorisch tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler künftig schneller und gezielter neue Erkenntnisse über Risikesignale gewinnen.

Welche Chancen für die Arbeit des BfArM – und damit auch für die Patientensicherheit – bieten neue Möglichkeiten der Risikoidentifikation?

Die Risikobewertung bei Medizinprodukten auf Basis von Vorkommismeldungen ist eine der tragenden Säulen im Bereich der Medizinproduktesicherheit. Die Arbeit unserer Assessorinnen und Assessoren zielt darauf ab, neue Risiken schnell zu erkennen und klare Empfehlungen zu geben, auf deren Basis die weiteren Akteure, wie Hersteller und Landesbehörden, rasch wirkungsvolle Maßnahmen für den Patientenschutz auf den Weg bringen können. Um dies auch bei zukünftig weiter steigenden Meldezahlen leisten zu können, brauchen unsere Fachleute neue Werkzeuge, die sie in ihrer Arbeit unterstützen. Letztlich geht es darum, möglichst schnell und zuverlässig nach Meldungseingang zu erkennen, um welche Risiken es sich handelt und welche Maßnahmen zur weiteren Klärung und ggfs. Risikominimierung erforderlich sind.

Aus denselben Daten können also letztlich mehr Erkenntnisse gewonnen werden?

Unser Ziel ist es, auf mehreren Ebenen Ansätze zu entwickeln, um unsere Daten intensiver zur Unterstützung der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nutzen zu können. Neben Analysen zum Herstellermeldeverhalten, z. B. bei der Einhaltung von Meldefristen, können wir auch Erkenntnisse darüber gewinnen, ob es zwischen verschiedenen Herstellern innerhalb derselben Produktgruppe Unterschiede gibt, z. B., wie intensiv dort Fehlerursachen identifiziert werden. Wir möchten zukünftig produktübergreifende Risiken, wie z. B. Probleme mit bestimmten Materialien oder häufig genutzten Komponenten wie Batterien, besser erkennen und für die Assessorinnen und Assessoren aufbereiten. Eine große Herausforderung liegt hier darin, dass Risikomeldungen bei Medizinprodukten vor allem freitextbasiert und damit aus datentechnischer Sicht wenig strukturiert erfolgen. Wir müssen die Informationen also möglichst automatisiert, aber gleichzeitig zuverlässig für die weitere Risikoidentifikation aufbereiten.

Was bedeutet das konkret? Wie gehen Sie die Herausforderungen an?

Da unsere Forschung z. B. zu entsprechenden Analysealgorithmen und Visualisierungsmöglichkeiten unmittelbar mit der regulatorischen Praxis vernetzt ist, findet sie vor allem auf Basis der realen Daten statt, mit denen unsere Kolleginnen und Kollegen tagtäglich arbeiten. Das bedeutet auf der anderen Seite auch, dass diese eine Menge Vorarbeit leisten und z. B. Vorkommismeldungen und Ergebnisberichte nach bestimmten Katalogen, z. B. für „Health Effect“, „Device Problem“ oder „Evaluation Result“, verschlagworten müssen. Diese nicht unerhebliche zeitliche Investition schafft erst die Basis, um unterschiedliche Ansätze zur Mustererkennung hinsichtlich ihrer Qualität zu testen, also z. B. mit der Expertenbewertung abzugleichen. So wird dann beispielsweise eine automatisierte Kategorisierung von Vor-



kommissionen möglich, basierend entweder auf spezifischen Ontologien oder anhand von Ähnlichkeits-/Distanzmaßen, oder auch ein reines Clustering von thematisch ähnlichen Meldungen. Auf dieser Basis können wir Analysealgorithmen entwickeln und sukzessive unterstützende IT-Systeme in die Arbeit einfließen lassen. Das geht nicht von heute auf morgen – aber wir sehen bereits anhand erster Ergebnisse, dass wir auf dem richtigen Weg sind, aus den vorhandenen Daten schneller mehr erkennen zu können. So können wir inzwischen auf einer experimentellen Ebene mit Textmining-Verfahren rasch ähnliche Meldungen bzw. risikobezogene Muster erkennen und visualisieren. Zukünftig wollen wir daraus Übersichten generieren, die schnell an aktuelle Fragen angepasst werden können: Wie ist das aktuelle Meldeverhalten bei einem bestimmten Medizinprodukt, wie sehen typische Fehlerbilder in einer bestimmten Produktgruppe aus, wie effektiv ist eine korrektive Maßnahme, liegt möglicherweise ein herstellerübergreifendes Problem vor? Dazu werden wir auch Methoden zur Klassifizierung aus anderen Bereichen, wie zum Beispiel künstliche neuronale Netze, integrieren.

Stößt das BfArM mit diesem Ansatz auch auf internationaler Ebene neue Lösungen an?

Mit unserem Ansatz gehen wir in Europa ganz neue Wege IT-unterstützter Risikobewertung bei Medizinprodukten. Deshalb stehen wir auch im engen Austausch mit den anderen europäischen Medizinproduktebehörden, um die nötigen Voraussetzungen und Harmonisierungen herbeizuführen. So geht es etwa darum, auf europäischer Ebene sowie über das International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) auf weltweiter Ebene Strukturen zu schaffen, die eine Signaldetektion erlauben, ohne zuvor erst unstrukturierte Daten in strukturierte Informationen überführen zu müssen. Davon versprechen wir uns enorme Vorteile für den schnellen weltweiten Austausch über Produktrisiken mit den anderen Behörden.

Wie können die Assessorinnen und Assessoren bei der Risikobewertung konkret von der Forschung profitieren?

Für uns ist wichtig, dass unsere Forschungsergebnisse und IT-Lösungen unsere Assessorinnen und Assessoren bei ihrer täglichen Arbeit konkret und spürbar – idealerweise sogar messbar – unterstützen. Letztlich geht es zukünftig darum, eingehende Risikomeldungen weitestmöglich automatisiert aufzubereiten, mit anderen Informationen oder Bewertungsergebnissen abzugleichen und das Ganze in hilfreicher, z. B. grafischer, Form zur Verfügung zu stellen. Der Vorteil für die Bewertung wird am Ende u. a. darin liegen, dass wir Risikoprofile und -zusammenhänge individuell visualisieren und damit einen umfassenderen Überblick und ein besseres Verständnis in kürzerer Zeit schaffen können. Die Bewertung der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wird dabei immer im Zentrum stehen und ausschlaggebend sein. Wir als Forscher möchten sie dabei allerdings so weit wie möglich unterstützen, damit sie auch vor dem Hintergrund stetig steigender Meldezahlen und zunehmender Informationsmenge und -komplexität weiter fundierte und zuverlässige Entscheidungen treffen können.

Zwischen Forschung und praktischer Risikominimierung – für Sie ein typisches Berufsbild in einer Medizinproduktebehörde?

Auf den ersten Blick sicher nicht. Im BfArM sind jedoch die Nutzung und auch Schaffung neuer methodischer Ansätze und IT-Werkzeuge in allen Bereichen ein hochaktuelles Thema. Da ist es nur folgerichtig, dass ich als Biologe/Biomaterialwissenschaftler und Entwickler wissenschaftlicher Software in meiner Funktion als Projektleiter interessante Gestaltungsmöglichkeiten habe, wenn es z. B. um neue Lösungen für ontologiebasierte Software zur Unterstützung bei der Risikobewertung geht. Mit der Einrichtung des neuen Fachgebietes „Methodenforschung Medizinproduktesicherheit“ in der Abteilung Medizinprodukte hat das BfArM insofern nicht nur den Startschuss für die Entwicklung neuer Formen der Identifikation von Medizinprodukterisiken gegeben, sondern auch ganz neue berufliche Perspektiven für Fachleute an der Schnittstelle Programmierung und Naturwissenschaft in direkter Verknüpfung mit der regulatorischen Praxis geschaffen.

Anästhesiologische Geräte: Bedienfehlern auf den Grund gehen

Die Risikobewertung bei Medizinprodukten zielt auf die Beseitigung systematischer Produktmängel ab. Aber auch darüber hinaus trägt das BfArM mit engagierten Fachleuten zur sicheren Anwendung von Medizinprodukten bei. Dr. Andrea Brinker und PD Dr. Kathrin Lange über Risikominimierung in der Intensivmedizin.

Vorkommismeldungen sind für das BfArM eine sehr wichtige Informationsquelle. So kann das BfArM Risiken bewerten und Herstellern, Anwendern sowie den Überwachungsbehörden der Bundesländer konkrete Empfehlungen zur Risikominimierung geben. Oft liegt allerdings trotz gemeldeter Verdachtsfälle kein systematischer Produktmangel vor. Dennoch werden Risiken in Verbindung mit Medizinprodukten deutlich, denen es zu begegnen gilt. Beispiel OP und Intensivmedizin: Dr. Andrea Brinker, Fachärztin für Anästhesiologie aus dem Fachgebiet „Aktive Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika“, und PD Dr. Kathrin Lange, Leiterin des Fachgebiets „Methodenforschung Medizinproduktesicherheit“ und Psychologin mit Schwerpunkt Aufmerksamkeit und Wahrnehmung, setzen sich im engen Austausch mit Kliniken engagiert dafür ein, Risiken bei der Bedienung unterschiedlicher anästhesiologischer und intensivmedizinischer Gerätemodelle zu verringern.

Frau Dr. Brinker, welche Risiken zeigen die Vorkommismeldungen, die Sie zu anästhesiologischen und intensivmedizinischen Geräten erhalten und prüfen?

Wir sehen zum Beispiel immer wieder, dass es bei der Bedienung anästhesiologischer und intensivmedizinischer Geräte zu ernststen Problemen kommen kann. Dies kann durch einen systematischen Produktmangel bestimmter Geräte bedingt sein. In diesen Fällen können wir eine produktspezifische Empfehlung an den Hersteller aussprechen. Anwendungsrisiken können jedoch verschiedene Ursachen haben – auch solche, die nicht unmittelbar mit einem einzelnen Produkt zu tun haben. Das ist beispielsweise dann der Fall, wenn in einer Klinik für dieselbe Funktion unterschiedliche Gerätemodelle verwendet werden. In einem Fall wurde uns geschildert, dass die Beatmung eines Patienten mit einem bestimmten Beatmungsgerät nicht möglich war. Der Beatmungsdruck des Gerätes lag unterhalb der vom Anwen-

der eingestellten Werte. Grund dafür war, dass der gewählte Beatmungsdruck durch die voreingestellte Alarmgrenze des Gerätes begrenzt wurde. Der Anwender war solche Geräte gewohnt, bei denen bereits bei der Eingabe keine Beatmungseinstellung gewählt werden kann, die anschließend von den Alarmeinstellungen begrenzt wird.

Ein Risiko für Patientinnen und Patienten kann sich also auch aus der spezifischen Konstellation von Medizinprodukten ergeben?

Dr. Andrea Brinker: Ob ein Medizinprodukt sicher angewendet werden kann, hängt immer von dem Zusammenspiel zwischen Produkt, Anwendungskontext und Anwender ab. Wenn kein systematischer Produktmangel vorliegt, können wir im eigentlichen Sinne unserer Risikobewertung keine Maßnahmenempfehlung gegenüber einem Hersteller aussprechen. Natürlich können wir uns damit nicht zufriedengeben und sehen Handlungsbedarf im Sinne des vorbeugenden Gesundheitsschutzes.



PD Dr. Kathrin Lange: Im genannten Fall deutete sich an, dass das Vorhandensein unterschiedlicher Beatmungsgeräte in der Klinik zu Fehlbedienungen beiträgt. Wenn wir berücksichtigen, wie Gedächtnis, Aufmerksamkeitslenkung und Handlungssteuerung funktionieren, ist ein solcher Einfluss auch aus kognitionspsychologischer Sicht zu erwarten. Für die Praxis stellte sich unter anderem die Frage, ob das Vorhandensein verschiedener Gerätemodelle die Ausnahme oder die Regel ist und inwiefern sich diese Modelle unterscheiden.

Frau Dr. Lange, wie sind Sie vorgegangen, um weitere Erkenntnisse aus der Praxis zu gewinnen?

Wir haben zusammen mit Kliniken ermittelt, wie typisch solche Situationen für den klinischen Alltag sind. Im Rahmen einer Fragebogenstudie unter Medizintechnikern in deutschen Kliniken mit Intensivstationen haben wir gefragt, wie viele unterschiedliche Modelle derselben Gerätegruppe dort zur Anwendung kommen. Darüber hinaus haben wir die ärztlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie einer Universitätsklinik befragt, welche Erfahrungen sie gemacht haben, wenn sie unterschiedliche Gerätemodelle nutzen.

Was hat sich dabei gezeigt, Frau Dr. Lange?

In vielen Kliniken werden parallel unterschiedliche Modelle von Beatmungsgeräten, Spritzenpumpen und Patientenmonitoren verwendet, oft auch Geräte unterschiedlicher Hersteller. Fast alle Anwender haben bereits mit unterschiedlichen Gerätemodellen gearbeitet. Dabei haben viele von Fehlern oder Unsicherheiten im Umgang mit Geräten berichtet, die sie auf Erfahrungen mit unterschiedlichen Geräten zurückführten. Unsere Befragungen von Medizintechnikern und Anwendern lassen also auf ein erhebliches Potenzial für solche Bedienprobleme schließen.

Die Arbeit von Dr. Andrea Brinker und PD Dr. Kathrin Lange spiegelt den Anspruch des BfArM und zugleich das breite Tätigkeitsspektrum sowie die Gestaltungsmöglichkeiten seiner Fachleute für mehr Patientenschutz wider.

Dr. Andrea Brinker: „Mir hilft meine praktische Erfahrung als Fachärztin für Anästhesiologie ganz wesentlich dabei, in diesem komplexen Zusammenspiel aus Technik, regulatorischen Rahmenbedingungen und Anwendungskontext der Kliniken alle Facetten im Blick zu haben. Für den praktischen Blick arbeite ich übrigens auch immer wieder im OP. Das bringt Vorteile für die Behörde, Kliniken und Patienten.“

PD Dr. Kathrin Lange: „Als habilitierte Psychologin habe ich in den Bereichen Aufmerksamkeit, Wahrnehmung und Gedächtnis geforscht und gelehrt. Die Frage, wie Menschen Informationen aufnehmen und sie zur Verhaltenssteuerung nutzen, ist neben technischen und medizinischen Aspekten ein wichtiger Faktor, um Bedienfehler angemessen zu beurteilen und die Systematiken dahinter zu erkennen. An der Forschungsarbeit im BfArM reizt mich vor allem die enge Verbindung zur praktischen Anwendung für die Patientensicherheit.“

Wie können Risiken, die sich aus der Gerätevielfalt ergeben, in Zukunft minimiert werden, Frau Dr. Brinker?

Darauf gibt es keine einfache Antwort. Wir diskutieren derzeit Optimierungsmöglichkeiten bei der Standardisierung der Geräte über die entsprechenden Normen. Auch eine Vereinheitlichung des Geräteparks kann innerhalb einer Klinik eine Möglichkeit zur Risikoreduzierung sein. Allerdings kann es auch Gründe für die Nutzung unterschiedlicher Gerätemodelle geben, d. h., jede Klinik muss sehr genau abwägen. Ein weiterer wichtiger Aspekt sind Geräteeinweisungen: Diese müssen für alle vorhandenen Geräte erfolgen und – ganz wichtig – regelmäßig aufgefrischt werden, damit auch selten genutzte Geräte sicher bedient werden können. Insofern sind wir in diesem Thema nicht nur in der Risikobewertung aktiv, sondern auch im Dialog mit medizinischen Fachgesellschaften, Kliniken und Normungsgremien, um dort Lösungen anzustoßen.

Publikationen 2017

Aartsma-Rus A, Balabanov P, Binetti L, Haas M, **Haberkamp M**, Mitchell J, Rosa MM, Muntoni F, Finkel R, Mercuri E (2017) Stakeholder collaboration for spinal muscular atrophy therapy development [Correspondence]. *Lancet Neurol* 16(4):264

Aartsma-Rus A, Straub V, Hemmings R, Haas M, **Schlosser-Weber G**, Stoyanova-Beninska V, Mercuri E, Muntoni F, Sepodes B, Vroom E, Balabanov P (2017) Development of Exon Skipping Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy: A Critical Review and a Perspective on the Outstanding Issues. *Nucleic Acid Ther* 27(5):251-259

Adkins AE, Hack LM, Bigdeli TB, Williamson VS, McMichael GO, Mamdani M, Edwards AC, Aliev F, Chan RF, Bhandari P, Raabe RC, Alaimo JT, Blackwell GG, Moscatti A, Poland RS, Rood B, Patterson DG, Walsh D, Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism Consortium, Whitfield JB, Zhu G, Montgomery GW, Henders AK, Martin NG, Heath AC, Madden PAF, Frank J, Ridinger M, Wodarz N, Soyka M, Zill P, Ising M, Nöthen MM, Kiefer F, Rietschel M, **Steffens M** (German Study of the Genetics of Addiction Consortium) et al. (2017) Genomewide Association Study of Alcohol Dependence Identifies Risk Loci Altering Ethanol-Response Behaviors in Model Organisms. *Alcohol Clin Exp Res* 41(5):911-928

Anton R, Haas M, Arlett P, **Weise M**, Balabanov P, Mazzaglia G, Prieto L, Keller-Stanislawski B, Raine J (2017) Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: European regulators' perspective. *Clin Pharmacol Ther* 102(2):283-289

Argentine M, Barnett K, Buhse L, Burgess C, Ermer J, Jackson P, Kovacs E, **Limberg J**, Martin G, McDowall B, McGregor P, Pappa H, Pound J, Weitzel M (2017) Stimuli to the Revision Process: Proceedings of the Workshop on Lifecycle Approach of Analytical Procedures. *Pharmacoepial Forum* 43(6):1-16

Baranova EV, Verhoef TI, Ragia G, le Cessie S, Asselbergs FW, de Boer A, Manolopoulos VG, Maitland-van der Zee AH, **Stingl JC**, EU-PACT group (2017) Dosing algorithms for vitamin K antagonists across VKORC1 and CYP2C9 genotypes. *J Thromb Haemost* 15(3):465-472

Becker S (2017) Entwicklung der Verordnungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva mit noch unbestimmtem Thromboserisiko. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 2:3-12

Benda N (2017) Book Review: Modern Adaptive Randomized Clinical Trials. O. Sverdlov (ed.) (2016). Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC Press. 515 pages, ISBN: 978-1-4822-3988-1 (Hardback). *Biom J* 59(6):1402-1403

Benda N, Brandt A (2017) Regulatory issues with multiplicity in drug approval: Principles and controversies in a changing landscape. *J Biopharm Stat Epub ahead of print*:1-7

Benda N, Bürkner PC, Freise F, Holling H, Schwabe R (2017) Adaptive designs for quantal dose-response experiments with false answers. *J Stat Theory Pract* 11(3):361-374

Breitfeld J, Scholl C, Steffens M, Laje G, Stingl JC (2017) Gene expression and proliferation biomarkers for antidepressant treatment resistance. *Transl Psychiatry* 7(3):e1061

Breithaupt-Groegler K, Coch C, Coenen M, Donath F, Erb-Zohar K, Francke K, Goehler K, Iovino M, Kammerer KP, Mikus G, Rengelshausen J, Sourgens H, Schinzel R, **Sudhop T**, Wensing G (2017) Who is a 'healthy subject'?-consensus results on pivotal eligibility criteria for clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 73(4):409-416

Brockmöller J, **Stingl JC** (2017) Multimorbidity, polypharmacy and pharmacogenomics in old age [Editorial]. *Pharmacogenomics* 18(6):515-517

Brosteanu O, **Schwarz G**, Houben P, Paulus U, Strenge-Hesse A, Zettelmeyer U, Schneider A, Hasenclever D (2017) Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: Results of the ADAMON cluster-randomised study. *Clin Trials* 14(6):584-596

Cremer-Schaeffer P, Greve H, Knöss W (2017) Cannabis als Medizin - Ein Gesetz und seine Herausforderungen für Apotheker und Ärzte. *Dtsch Apoth Ztg* 10:22

Cremer-Schaeffer P, Sudhop T, Broich K (2017) Begleiterhebung zu Medizinischem Cannabis: Grundlage für die klinische Forschung. *Dtsch Arztebl* 114(14):A-677 / B-583 / C-569

de Bekker-Grob EW, Berlin C, Levitan B, Raza K, Christoforidi K, Cleemput I, Pelouchova J, **Enzmann H**, Cook N, Hansson MG (2017) Giving Patients' Preferences a Voice in Medical Treatment Life Cycle: The PREFER Public-Private Project [Editorial]. *Patient* 10(3):263-266

Diesinger C, Schriever J (2017) Colchicin - gut informieren, vorsichtig dosieren. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 4:15-23

Ecker A, Mariz S, **Naumann-Winter F**, Norga K, Barisic I, Girard T, Tomasi P, Mentzer D, Sepodes B (2017) Comparative analysis of the scope of European Union paediatric investigation plans with corresponding orphan designations. *Arch Dis Child* Epub ahead of print

Fregonese L, Greene L, Hofer M, Magrelli A, **Naumann-Winter F**, Larsson K, Sheean M, Stoyanova-Beninska V, Tsigkos S, Westermarck K, Spodes B (2017) Demonstrating significant benefit of orphan medicines: analysis of 15 years of experience in Europe. *Drug Discov Today* Epub ahead of print

Fritze J, **Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T** (2017) Antidementiva: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 24(3):107-118

Fritze J, **Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T** (2017) Antidepressiva: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 24(5):211-229

Fritze J, **Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T** (2017) Psychostimulantien: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 24(2):56-62

Fritze J, **Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T** (2017) Spektren der Verordnung und Morbidität von Thrombozytenaggregationshemmern, Psychostimulantien, Antidementiva. *Psychopharmakotherapie* 24(4):166-168

Fritze J, **Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T** (2017) Thrombozytenaggregationshemmer: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 24(1):8-20

Fruhner K, Hartmann G, **Sudhop T** (2017) Analysis of integrated clinical trial protocols in early phases of medicinal product development. *Eur J Clin Pharmacol* 73(12):1565-1577

Gwaza L, Gordon J, Welink J, **Potthast H**, Leufkens H, Stahl M, Garcia-Arieta A (2017) Interchangeability between first-line generic antiretroviral products prequalified by WHO using adjusted indirect comparisons. *Antivir Ther* 22(2):135-144

Hampel H, O'Bryant SE, Durrleman S, Younesi E, Rojkova K, Es-cott-Price V, Corvol JC, **Broich K**, Dubois B, Lista S, Alzheimer Precision Medicine Initiative (2017) A Precision Medicine Initiative for Alzheimer's disease: the road ahead to biomarker-guided integrative disease modeling. *Climacteric* 20(2):107-118

Henzel KS, Ryan DP, Schröder S, **Weiergräber M**, Ehninger D (2017) High-dose maternal folic acid supplementation before conception impairs reversal learning in offspring mice. *Sci Rep* 7(1):3098

Hichert V, Scholl C, Steffens M, Paul T, Schumann C, Rüdiger S, Boeck S, Heinemann V, Kächele V, Seufferlein T, **Stingl JC** (2017) Predictive blood plasma biomarkers for EGFR inhibitor-induced skin rash. *Oncotarget* 8(21):35193- 35204

Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, Bishop JR, Kharasch ED, Skaar TC, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Caudle KE, **Stingl JC** (2017) Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther* 102(1):37-44

Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, **Greiner C**, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, **Stingl JC**, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P (2017) Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* Epub ahead of print

Holme JA, **Frötschl R**, Knudsen LE (2017) The European Environmental Mutagenesis and Genomics Society Annual Meeting, 14-18 August 2016, Copenhagen, Denmark [Editorial]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 121 Suppl 3:3-7

Huber M, Blumberg A, Chatterjee S (2017) Verschreibungspflicht. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 3:13-20

Jobski K, Schmedt N, Kollhorst B, **Krappweis J**, Schink T, Garbe E (2017) Characteristics and drug use patterns of older antidepressant initiators in Germany. *Eur J Clin Pharmacol* 73(1):105-113

Just KS, Brockmöller J, **Stingl JC** (2017) Der Sturz als unerwünschte Arzneimittelwirkung im Alter - Bedeutung pharmakogenetischer Risikofaktoren. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 4:40-43

Just KS, Schneider KL, Schurig M, Stingl JC, Brockmöller J (2017) Falls: the adverse drug reaction of the elderly and the impact of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 18(13):1281-1297

Just KS, Steffens M, Swen JJ, Patrinos GP, Guchelaar HJ, **Stingl JC** (2017) Medical education in pharmacogenomics - results from a survey on pharmacogenetic knowledge in healthcare professionals within the European pharmacogenomics clinical implementation project Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx). *Eur J Clin Pharmacol* 73(10):1247-1252

Kästner B, Spicher K, Jaehde U, **Enzmann H** (2017) Effects of sorafenib and cisplatin on preneoplastic foci of altered hepatocytes in fetal turkey liver. *Toxicol Res* 6(1):54-62

Keller-Stanislawski B, Krafft H, Szalay G, Volkens P, Wolff-Holz E, **Sudhop T, Riedel C, Stahl E** (2017) Umbrella-, Basket-Studien und adaptive Studienansätze - Aspekte des Genehmigungsverfahrens der klinischen Prüfung. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 2:28-31

Keller-Stanislawski B, **Paeschke N** (2017) Arzneimittelfälschungen [Editorial]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(11):1185-1187

Klaus V, Bastek H, Damme K, Collins LB, **Frötschl R, Benda N**, Lutter D, Ellinger-Ziegelbauer H, Swenberg JA, Dietrich DR, Stemmer K (2017) Time-matched analysis of DNA adduct formation and early gene expression as predictive tool for renal carcinogenesis in methylazoxymethanol acetate treated Eker rats. *Arch Toxicol* 91(10):3427-3438

Knöss W (2017) Toxicity of Herbal Medicines: From Past to Present to Future. In: Pelkonen O, Duez P, Vuorela PM (Hrsg) Toxicology of Herbal Products. Springer International Publishing AG, Schweiz, 1-9

Knöss W, Merz B, Wiesner J (2017) Klinische Prüfungen mit pflanzlichen Arzneimitteln - was ist aus regulatorischer Sicht zu beachten? *Z Phytother* 38(S 01):V32

Knöss W, Reh K, Norwig J, Cremer-Schaeffer P (2017) Cannabis for medical use - the regulatory framework in Germany. *Pharmakon* 5(2):148-151

Knöss W, Wiesner J (2017) Der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC, Committee on Herbal Medicinal Products). *Z Phytother* 38(1):11-14

Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, **Weise M** (2017) Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs* 31(2):83-91

Labek K, Berger S, Buchheim A, Bosch J, Spohrs J, Dommes L, Beschoner P, **Stingl JC**, Viviani R (2017) The iconography of mourning and its neural correlates: A functional neuroimaging study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 12(8):1303-1313

Lamkemeyer T, Lilienthal N, Lütkehermölle W (2017) Gadoliniumhaltige Kontrastmittel - Neueinschätzung des Sicherheitsprofils im Risikobewertungsverfahren aufgrund von Ablagerungen im Gewebe. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 1:12-16

Lange K, Nowak M, Neudörfl C, Lauer W (2017) Umgang mit Patientenmonitoren und ihren Alarmen: Vorkommismeldungen liefern Hinweise auf Probleme mit Gerätewissen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 125:14-22

Leuchs AK, Brandt A, Zinserling J, Benda N (2017) Disentangling estimands and the intention-to-treat principle. *Pharm Stat* 16(1):12-19

Li HH, Chen R, Hyduke DR, Williams A, **Frötschl R**, Ellinger-Ziegelbauer H, O'Lone R, Yauk CL, Aubrecht J, Fornace AJ Jr. (2017) Development and validation of a high-throughput transcriptomic biomarker to address 21st century genetic toxicology needs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(51):E10881-E10889

Manolis E, Brogren J, Cole S, Hay JL, Nordmark A, Karlsson KE, **Lentz F, Benda N**, Wangorsch G, Pons G, Zhao W, Gigante V, Serone F, Standing JF, Dokoumetzidis A, Vakkilainen J, van den Heuvel M, Mangas Sanjuan V, Taminiua J, Kerwash E, Khan D, Musuamba FT, Skottheim Rusten I, on behalf of the EMA Modelling and Simulation Working Group (2017) Commentary on the MID3 Good Practices Paper. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 6(7):416-417

Meier T, Sachs B (2017) Drug-induced liver injury: Ein kurzer Überblick. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 3:21-25

Mende A, Frech M, Riedel C (2017) Grundzüge der EU-Verordnung 536/2014 - Was wird sich ändern? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(8):795-803

Müller R, **Papazoglou A, Soos J, Lundt A, Wormuth C, Henseler C, Ehninger D, Broich K, Weiergräber M** (2017) Automatic detection of highly organized theta oscillations in the murine EEG. *J Vis Exp* 121:e55089

Musuamba F, Manolis E, Holford N, Cheung S, Friberg LE, Ogungbenro K, Posch M, Yates J, Berry S, Thomas N, Corriol-Rohou S, Bornkamp B, Bretz F, Hooker A, Van der Graaf P, Standing J, Hay J, Cole S, Gigante V, Karlsson K, Dumortier T, **Benda N**, Serone F, Das S, Brochot A, Ehmann F, Hemmings R, Skottheim-Rusten I (2017) Advanced Methods for Dose and Regimen Finding During Drug Development: Summary of the EMA/EFPIA Workshop on Dose Finding (London 4-5 December 2014). *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 6(7):418-429

Napolitano G, **Stingl JC**, Schmid M, Viviani R (2017) Predicting CYP2D6 phenotype from resting brain perfusion images by gradient boosting. *Psychiatry Res* 259:16-24

Nickel L, Seibel Y, Frech M, **Sudhop T** (2017) Änderungen des Arzneimittelgesetzes durch die EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(8):804-811

Papazoglou A, Henseler C, Lundt A, Wormuth C, Soos J, Broich K, Ehninger D, Weiergräber M (2017) Gender specific hippocampal whole genome transcriptome data from mice lacking the Cav2.3 R-type or Cav3.2 T-type voltage-gated calcium channel. *Data in Brief* 12:81-86

Papazoglou A, Soos J, Lundt A, Wormuth C, Ginde VR, Müller R, Henseler C, Broich K, Xie K, Hänisch B, Ehninger D, Weiergräber M (2017) Motor Cortex Theta and Gamma Architecture in Young Adult APP^{swe}PS1^{dE9} Alzheimer Mice. *PLoS One* 12(1):e0169654

Paulzen M, Goecke TW, **Stingl JC**, Janssen G, Stickeler E, Gründer G, Schoretsanitis G (2017) Pregnancy exposure to citalopram - Therapeutic drug monitoring in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 79(Pt B):213-219

Polsinelli B, Tsigkos S, **Naumann-Winter F**, Mariz S, Sepodes B (2017) Evolving prevalence of haematological malignancies in orphan designation procedures in the European Union. *Orphanet J Rare Dis* 12(1):17

Ponzano S, Blake K, Bonelli M, **Enzmann H** (2017) on behalf of the European Medicines Agency Committee for Human Medicinal Products „First-in-Human Guideline Drafting Group“: Promoting Safe Early Clinical Research of Novel Drug Candidates: A European Union Regulatory Perspective [Commentary]. *Clin Pharmacol Ther* 1-3

Ryan DP, Henzel KS, Pearson BL, **Siwek ME, Papazoglou A**, Guo L, Paesler K, Yu M, Müller R, Xie K, Schröder S, Becker L, Garrett L, Hölter SM, Neff F, Racz I, Rathkolb B, Rozman J, Ehninger G, Klingenspor M, Klopstock T, Wolf E, Wurst W, Zimmer A, Fuchs H, Gailus-Durner V, Hrabe de Angelis M, Sidiropoulou K, **Weiergräber M**, Zhou Y, Ehninger D (2017) A paternal methyl donor-rich diet altered cognitive and neural functions in offspring mice. *Mol Psychiatry* doi: 10.1038/mp.2017.53.

Sachs B, Meier T (2017) Arzneimittel-assoziierte Angioödem: Bradykinin im Fokus. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 2:13-22

Sachs B, Steffens M, Stingl JC, Nöthen M, Stieber C (2017) Forschungsprojekt zu Arzneimittel-assoziierten Bradykinin-vermittelten Angioödem. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 2:32-35

Sachs B, Stingl JC, Paeschke N, Dubrall D, Schmid M (2017) Forschung im Bereich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 1:29-32

Sarin N, **Engel F**, Kalayda GV, **Frötschl R**, Cinatl J Jr., Rothweiler F, Michaelis M, Fröhlich H, Jaehde U (2017) Knowledge-based approach to identify key determinants of cisplatin sensitivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 55(8):686-689

Sarin N, **Engel F**, Kalayda GV, Mannewitz M, Cinatl J Jr., Rothweiler F, Michaelis M, Saafan H, Ritter CA, Jaehde U, **Frötschl R** (2017) Cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells is associated with an abrogation of cisplatin-induced G2/M cell cycle arrest. *PLoS One* 12(7):e0181081

Schröder C, Leitao E, Wallner S, Schmitz G, Klein-Hitpass L, Sinha A, Jöckel KH, Heilmann-Heimbach S, Hoffmann P, Nöthen MM, **Steffens M**, Ebert P, Rahmann S, Horsthemke B (2017) Regions of common inter-individual DNA methylation differences in human monocytes: genetic basis and potential function. *Epigenetics Chromatin* 10(1):37

Seemann W, **Löschcke K**, **Strassmann V** (2017) Bewertung des Risikos von thromboembolischen Ereignissen unter der Gabe von GnRH-Agonisten bei Patienten mit Prostatakarzinom. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 4:3-14

Seemann W, **Strassmann V**, **Grüger T** (2017) Neue Daten zum Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen unter der Gabe von Fluorchinolonen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 1:3-11

Stahl E (2017) Vorbereitungsstand zur EU Verordnung 536/2014 in den Mitgliedstaaten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(8):836-840

Stephan K (2017) Pharmakologische Wirkung als Abgrenzungskriterium. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(3):286-291

Sudhop T, Grass G, Wessler I (2017) Gemeinsames Pilotprojekt von Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen zur Umsetzung der EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(8):817-825

Sudhop T, Krafft H (2017) Klinische Prüfung von Arzneimitteln: Änderungen durch die kommende EU-Verordnung [Editorial]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(8):793-794

Tam ZY, Ng SP, Tan LQ, Lin CH, Rothenbacher D, Klenk J, Boehm BO, Team S, **Stingl JC**, ActiFE Study Group (2017) Metabolite profiling in identifying metabolic biomarkers in older people with late-onset type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep* 7(1):4392

Tsigkos S, Hofer MP, Sheean ME, Mariz S, Larsson K, **Nauermann-Winter F**, Fregonese L, Sepodes B (2017) Establishing rarity in the context of orphan medicinal product designation in the European Union. *Drug Discov Today Epub ahead of print*

Uciteli A, Kropf S, Weiland T, Meese S, Graef K, Rohrer S, Schurr M, Bartussek W, Goller C, Blohm B, **Seidel R**, **Bayer C**, **Kernbach M**, **Lauer W**, Meyer J, Witte M, Herre H (2017) Search Ontology Generator (SONG): Ontology-based specification and generation of search queries. *Proc. 8th Workshop Ontologies and Data in Life Sciences (ODLS/JOWO)*, Bolzano, Italy, 2017

Ursino M, Zohar S, **Lentz F**, Alberti C, Friede T, Stallard N, Comets E (2017) Dose-finding methods for Phase I clinical trials using pharmacokinetics in small populations. *Biom J* 59(4):804-825

van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Davila-Fajardo CL, Deneer VH, Dolzan V, Ingelman-Sundberg M, Jönsson S, Karlsson MO, Kriek M, Mitropoulou C, Patrinos GP, Pirmohamed M, Samwald M, Schaeffeler E, Schwab M, Steinberger D, **Stingl JC**, Sunder-Plassmann G, Toffoli G, Turner RM, van Rhenen MH, Swen JJ, Guchelaar HJ, Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium (2017) Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther* 101(3):341-358

Viviani R, Pracht ED, Brenner D, Beschoner P, **Stingl JC**, Stöcker T (2017) Multimodal MEMPRAGE, FLAIR, and R2* Segmentation to Resolve Dura and Vessels from Cortical Gray Matter. *Front Neurosci* 11:258

Viviani R, Stöcker T, **Stingl JC** (2017) Multimodal FLAIR/MPRAGE segmentation of cerebral cortex and cortical myelin. *NeuroImage* 152:130-141

von Aschen H, Krafft H (2017) Das EU-Portal: Aufgaben, Bedeutung, Funktion. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(8):812-816

Weiergräber M (2017) Radiotelemetric EEG recordings in mice - Critical role of transmitter bandwidth and nominal sampling rate in frequency analysis [Letter]. *Epilepsy Res* 132:116

Weiergräber M, Ehninger D, Broich K (2017) Hirndoping - Neuroenhancement, Pharmakodynamik des Neuroenhancement und physiologische Grundlagen. *Med Monatsschr Pharm* 40(4)

Weiergräber M, Ehninger D, Broich K (2017) Spannungsgesteuerte Ca²⁺- Kanäle - Struktur, Funktion und Pharmakologie. *Med Monatsschr Pharm* in press

Weiergräber M, Papazoglou A, Broich K, Müller R, Ehninger D (2017) Generationsübergreifende diätetische Effekte auf die Kognition - Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten des Nachwuchses durch väterliche Ernährungsgewohnheiten im Mausmodell. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 3:30-34

Wiesner J (2017) Sensitization and Allergies of Herbal Products. In: Pelkonen O, Duez P, Vuorela PM (Hrsg) *Toxicology of Herbal Products*. Springer International Publishing AG, Schweiz, 237-269

Wiesner J, Knöss W (2017) Herbal medicinal products in pregnancy - which data are available? *Reprod Toxicol* 72:142-152

Wittstock M, Paeschke N (2017) Aktuelle Fälschungsfälle bei Arzneimitteln in der Zuständigkeit des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) - Fallbeispiele und Ausmaß. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(11):1196-1202

Xie K, Neff F, Markert A, Rozman J, Aguilar-Pimentel JA, Amarie OV, Becker L, Brommage R, Garrett L, Henzel KS, Hölter SM, Janik D, Lehmann I, Moreth K, Pearson BL, Racz I, Rathkolb B, Ryan DP, Schröder S, Treise I, Bekeredjian R, Busch DH, Graw J, Ehninger G, Klingenspor M, Klopstock T, Ollert M, Sandholzer M, Schmidt-Weber C, **Weiergräber M**, Wolf E, Wurst W, Zimmer A, Gailus-Durner V, Fuchs H, Hrabe de Angelis M, Ehninger D (2017) Every-other-day feeding extends lifespan but fails to delay many symptoms of aging in mice. *Nat Commun* 8(1):155

Zhang Y, de Boer A, Verhoef TI, van der Meer FJ, Le Cessie S, Manolopoulos VG, Maitland-van der Zee AH, **Stingl JC**, EU-PACT group (2017) Age-stratified outcome of a genotype-guided dosing algorithm for acenocoumarol and phenprocoumon. *J Thromb Haemost* 15(3):454-464

Publikationen 2018 (Stand: 06.06.2018)

Ackermann I, **Buhre K** (2018) Überschreitung des in den Produktinformationen angegebenen Füllvolumens bei kleinvolumigen Parenteralia. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 1:33-34

Amare AT, Schubert KO, Tekola-Ayele F, Hsu YH, Sangkuhl K, Jenkins G, Whaley RM, Barman P, Batzler A, Altman RB, Arolt V, Brockmöller J, Chen CH, Domschke K, Hall-Flavin DK, Hong CJ, Illi A, Ji Y, Kampman O, Kinoshita T, Leinonen E, Liou YJ, Mushiroda T, Nonen S, Skime MK, Wang L, Kato M, Liu YL, Praphanphoj V, **Stingl JC**, Bobo WV, Tsai SJ, Kubo M, Klein TE, Weinshilboum RM, Biernacka JM, Baune BT (2018) Association of the Polygenic Scores for Personality Traits and Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients with Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry* 9:65

Barth U (2018) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in klinischen Prüfungen mit TAVR und SAVR. *Herz Epub ahead of print*

Benda N, Brandt A (2018) Regulatory issues with multiplicity in drug approval: Principles and controversies in a changing landscape. *J Biopharm Stat* 28(1):3-9

Boland M, Stirnberg R, Pracht ED, Kramme J, Viviani R, **Stingl J**, Stöcker T (2018) Accelerated 3D-GRASE imaging improves quantitative multiple post labeling delay arterial spin labeling. *Magn Reson Med Epub ahead of print* 16.05.2018

Chen ML, Blume H, Beuerle G, Davit B, Mehta M, **Potthast H**, Schug B, Tsang YC, Wedemeyer RS, Weitschies W, Welink J (2018) The Global Bioequivalence Harmonization Initiative: Summary report for EUFEPS international conference. *Eur J Pharm Sci* 111:153-157

Fregonese L, Greene L, Hofer M, Magrelli A, **Naumann-Winter F**, Larsson K, Sheean M, Stoyanova-Beninska V, Tsigkos S, Westermarck K, Spodes B (2018) Demonstrating significant benefit of orphan medicines: analysis of 15 years of experience in Europe. *Drug Discov Today* 23(1):90-100

Fritze J, **Riedel C**, **Escherich A**, **Beinlich P**, **Broich K**, **Sudhop T** (2018) Neuroleptika und Lithium: Spektrum der Verordnung und Morbidität. Explorative Analyse anhand einer Vollerfassung der Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung. *Psychopharmakotherapie* 25:58-68

Grüger T, **Sachs B** (2018) Aktuelles Risikobewertungsverfahren zu Fluorchinolonen und Chinolonen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 1:11-16

Haas B, **Klinger V**, **Keksel C**, **Bonigut V**, **Kiefer D**, **Caspers J**, **Walther J**, **Wos-Maganga M**, **Weickhardt S**, Röhn G, Timmer M, **Frötschl R**, Eckstein N (2018) Inhibition of the PI3K but not the MEK/ERK pathway sensitizes human glioma cells to alkylating drugs. *Cancer Cell Int* 18(1):69

Hänisch B, Molderings GJ (2018) White matter abnormalities are also repeatedly present in patients with systemic mast cell activation syndrome [correspondence]. *Transl Psychiatry* 8(1):95

Hagen J, **Lauer W** (2018) Reiseführer gesucht - Ergebnisse einer Umfrage bei E-Health-Start-ups. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61(3):291-297

Hampel H, Vergallo A, Aguilar LF, **Benda N**, **Broich K**, Cuello AC, Cummings J, Dubois B, Federoff HJ, Fiandaca M, Genthon R, **Haberkamp M**, Karran E, Mapstone M, Perry G, Schneider LS, Welikovitsh LA, Woodcock J, Baldacci F, Lista S (2018) Precision pharmacology for Alzheimer's disease. *Pharmacol Res* 130:331-365

Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, **Greiner C**, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, **Stingl JC**, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P (2018) Consensus Guidelines for

Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 51(01/02):9-62

Kayser C (2018) Medikationsfehler in der Praxis: Stärkeangaben in den Bezeichnungen von Arzneimitteln als Ursache von Medikationsfehlern. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 1:25-32

Lange K, **Brinker A**, **Nowak M**, Zöllner C, **Lauer W** (2018) Patientengefährdung durch Gerätediversität? *Anaesthesist* published online 25.05.2018

Lauer W, **Sudhop T**, **Broich K** (2018) E-Health und Medizinprodukte - Bundesgesundheitsblatt Schwerpunkttheft [Editorial]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61(3):249-251

Pita R, Ehmann F, **Thürmer R** (2018) Regulation of Biomedical Applications of Functionalized Nanomaterials in the European Union. In: Sarmiento B, Das Neves J (Hrsg) *Biomedical Applications of Functionalized Nanomaterials - Concepts, Development and Clinical Translation*. Elsevier, 653-679

Ponzano S, Blake K, Bonelli M, **Enzmann H** (2018) on behalf of the European Medicines Agency Committee for Human Medical Products, „First-in-Human Guideline Drafting Group“: Promoting Safe Early Clinical Research of Novel Drug Candidates: A European Union Regulatory Perspective [commentary]. *Clin Pharmacol Ther* 103(4):564-566

Rämsch-Günther N, **Stern S**, **Lauer W** (2018) Abgrenzung und Klassifizierung von Medical Apps - Was ist zu beachten und welche Unterstützung bietet das BfArM? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61(3):304-313

Sachs B, **Grüger T**, **Pantke E** (2018) Diskrepanzen zwischen berichteter und verifizierter Penicillinallergie: Mögliche Implikationen für den Patienten und das Gesundheitssystem. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI* 1:4-10

Sachs B, **Meier T**, Nöthen MM, Stieber C, **Stingl JC** (2018) Arzneimittelassozierte Angioödem: Bradykinin im Fokus. *Hautarzt* 69(4):298-305

- Sachs B, Merk HF** (2018) Akute Überempfindlichkeitsreaktionen auf monoklonale Antikörper zur zielgerichteten Therapie. *Hautarzt* 69(4):268-277
- Sarin N, **Engel F**, Rothweiler F, Cinatl J, Michaelis M, **Frötschl R**, Fröhlich H, Kalayda GV (2018) Key Players of Cisplatin Resistance: Towards a Systems Pharmacology Approach. *Int J Mol Sci* 19(3):767
- Schneider KL**, Kastenmüller K, Weckbecker K, Bleckwenn M, **Böhme M, Stingl JC** (2018) Potential Drug-Drug Interactions in a Cohort of Elderly, Polymedicated Primary Care Patients on Antithrombotic Treatment. *Drugs Aging* published online 08.05.2018
- Schnorr J, Fütterer S, **Spicher K, Catarinolo M**, Schlösser C, **Enzmann H**, Langguth P (2018) Bioequivalence decision for nanoparticulate iron complex drugs for parenteral administration based on their disposition. *Regul Toxicol Pharmacol* 94:293-298
- Scholl C**, Lepper A, Lehr T, Hanke N, **Schneider KL**, Brockmüller J, Seufferlein T, **Stingl JC** (2018) Population nutrkinetics of green tea extract. *PLoS One* 13(2):e0193074
- Schoretsanitis G, Paulzen M, Unterecker S, Schwarz M, Conca A, Zernig G, Gründer G, Haen E, Baumann P, Bergemann N, Clement HW, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, **Greiner C**, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud-Sirot E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Silva Gracia M, Stegmann B, Steimer W, **Stingl JC**, Uhr M, Ulrich S, Waschgler R, Zurek G, Hiemke C (2018) TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians. *World J Biol Psychiatry* 19(3):162-174
- Schulte A, Löbker W, Broich K** (2018) Arzneimittelversorgung. In: Thielscher C (Hrsg) Handbuch Medizinökonomie I: System der medizinischen Versorgung. Springer Reference Wirtschaft, Wiesbaden, 1-24
- Schurig M, Böhme M, Just K, Scholl C**, Dormann H, Plank-Kiegele B, Seufferlein T, Gräff I, Schwab M, **Stingl J** (2018) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Krankenhausnotaufnahme - Prävalenz von UAW-Verdachtsfällen in vier Notaufnahmezentren in Deutschland. *Dtsch Arztebl* 115(15):251-258
- Spoehrs J, Bosch JE, Dommes L, Beschoner P, **Stingl JC**, Geiser F, **Schneider K, Breitfeld J**, Viviani R (2018) Repeated fMRI in measuring the activation of the amygdala without habituation when viewing faces displaying negative emotions. *PLoS One* 13(6):e0198244
- Stingl JC** (2018) Mindful Pharmacogenetics: Drug Dosing for Mental Health [Editorial]. *Am J Psychiatry* 175(5):395-397
- Taipale H, Gomm W, **Broich K**, Maier W, Tolppanen AM, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, **Hänisch B** (2018) Use of Antiepileptic Drugs and Dementia Risk - an Analysis of Finnish Health Register and German Health Insurance Data. *J Am Geriatr Society* published online 22.03.2018
- Teipel SJ, Fritze T, Ellenrieder M, **Hänisch B**, Mittelmeier W, Doblhammer G (2018) Association of joint replacement surgery with incident dementia diagnosis in German claims data. *Int Psychogeriatr* published online 21.03.2018
- Viviani R, Dommes L, Bosch JE, **Stingl JC**, Beschoner P (2018) A Computerized Version of the Scrambled Sentences Test. *Front Psychol* 8:2310
- Weiergräber M**, Ehninger D, **Broich K** (2018) Spannungsge- steuerte Ca²⁺-Kanäle - Struktur, Funktion und Pharmakologie. *Med Monatsschr Pharm* 41(1):15-20
- Wieler LH, **Broich K** (2018) Antibiotikaresistenzen: Große Herausforderungen erfordern komplexe Lösungen [Editorial]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 61(5):495-498
- Xie K, Ryan DP, Pearson BL, Henzel KS, Neff F, Vidal RO, Hen- nion M, Lehmann I, Schleif M, Schröder S, Adler T, Rathkolb B, Rozman J, Schütz AL, Prehn C, Mickael ME, **Weiergräber M**, Adamski J, Busch DH, Ehninger G, Matynia A, Jackson WS, Wolf E, Fuchs H, Gailus-Durner V, Bonn S, Hrabe de Angelis M, Ehninger D (2018) Epigenetic alterations in longevity re- gulators, reduced life span, and exacerbated aging-related pa- thology in old father offspring mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(10):E2348-E2357