

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 3 | September 2015

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Erythropoietin – zusätzliches Risiko einer Retinopathie bei Frühgeborenen nicht auszuschließen	03
Sicherheitsbewertung von Aluminium in Impfstoffen	07
Antibiotikaresistenz – wenn Antibiotika nicht mehr wirken	12

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Datenschutz in der Pharmakovigilanz aus Sicht der Behörden: Was geschieht mit den Patienteninitialen?	24
---	----

## FORSCHUNG

Hintergrund und Planung einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren für Invagination bei Kindern unter einem Jahr	29
---	----

## NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	37
-----------------------------	----

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	40
--	----

### Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

### Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

### ZIEL

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

### MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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

## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER

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

### REDAKTION

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

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

### LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

### DRUCK

Druckerei Eberwein oHG, 53343 Wachtberg-Villip

### VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

### NACHDRUCK

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

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

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

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

## AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: [www.akdae.de](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [amk@arzneimittelkommission.de](mailto:amk@arzneimittelkommission.de)).

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

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

## MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

## // Erythropoietin – zusätzliches Risiko einer Retinopathie bei Frühgeborenen nicht auszuschließen //

J. KRAPPWEIS  
D. SCHWABE  
(BfArM)

**Frühgeborene, die vor der 37. Gestationswoche geboren werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Retinopathie zu entwickeln. Erythropoietin, ein Glykoprotein, das die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments stimuliert, wird zur Vorbeugung der bei Frühgeborenen häufig auftretenden Anämie angewendet und trägt möglicherweise zur Entwicklung einer Retinopathie bei.**

**Nach der Publikation von Cochrane-Metaanalysen in den Jahren 2012 und 2014, deren Ergebnisse auf ein zusätzliches Risiko der Retinopathie durch die Anwendung von Erythropoietin hinweisen, wurde auf europäischer Ebene ein Signalverfahren durchgeführt, in dem das potenzielle Risiko bewertet wurde. Im Folgenden wird über die Ergebnisse des europäischen Verfahrens berichtet.**

Die Frühgeborenenretinopathie (retinopathy of prematurity; ROP) tritt bei Kindern auf, die vor der 37. Gestationswoche geboren wurden. Je unreifer das Frühgeborene ist, desto häufiger entwickelt sich eine ROP. Bis zu 40 Prozent der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g erleiden eine ROP. Etwa fünf bis zehn Prozent der vor der 32. Gestationswoche geborenen Kinder sind von einer behandlungsbedürftigen ROP betroffen.

Die ROP ist eine der Hauptursachen für bleibende Sehminderungen und kann in ausgeprägten Fällen zur Erblindung führen. Verursacht wird die ROP durch postnatale Störungen der Gefäßentwicklung in der Retina. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer ROP wurden, neben der Unreife des Frühgeborenen, unter anderem die postnatale Sauerstoffgabe, das Auftreten einer Anämie, einer Sepsis sowie niedrige Spiegel des Wachstumsfaktors IGF-1 im Serum identifiziert. Die Behandlung mit Erythropoietinen (EPO) und Bluttransfusionen werden als weitere Risikofaktoren für die ROP diskutiert.<sup>1</sup>

Erythropoietin ist ein Wachstumsfaktor, der in erster Linie die Produktion von Erythrozyten stimuliert. Für die Entwicklung einer Frühgeborenenanämie werden neben Blutungen und diagnostischen Blutentnahmen niedrige EPO-Spiegel im Serum als ursächlich angesehen. Frühgeborene werden daher mit EPO behandelt, um einer Anämie vorzubeugen und Transfusionen von Erythrozyten einzusparen, die ihrerseits neben anderen Risiken auch als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer ROP diskutiert werden.

NeoRecormon® mit dem Wirkstoff Epoetin beta ist zur Vorbeugung einer Frühgeborenenanämie bei Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 750 und 1.500 g, die vor der 34. Schwangerschaftswoche geboren wurden, zentral in Europa zugelassen.

### **ERYTHROPOIETIN-THERAPIE MIT ERHÖHTEM RISIKO EINER FRÜHGEBORENIEN-RETINOPATHIE ASSOZIIERT?**

Publikationen von Ohlsson und Aher 2012 und 2014 zum Thema frühe beziehungsweise späte Gabe von EPO zur Vermeidung von Erythrozytentransfusionen bei Frühgeborenen beziehungsweise Kindern mit einem niedrigem Geburtsgewicht<sup>2-4</sup> gaben Anlass, den Zusammenhang zwischen der Anwendung von EPO und dem Auftreten einer ROP zu evaluieren.

Bei den Publikationen handelt es sich um zwei Cochrane Reviews, die die Effektivität und Sicherheit der frühen Gabe von EPO (vor dem achten Lebenstag) und der späten EPO-Gabe (nach dem siebten Lebenstag) hinsichtlich einer Reduzierung von Erythrozytentransfusionen untersuchten.

Nach einer systematischen Studiensuche selektierten Ohlsson und Aher alle randomisierten oder quasi-randomisierten klinischen Prüfungen für ihre Metaanalysen, in denen Frühgeborene entweder EPO oder Placebo beziehungsweise keine EPO-Behandlung erhalten hatten. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Kinder, die eine oder mehrere Transfusionen von Erythrozyten erhielten, um die Effektivität der EPO-Gabe zu untersuchen. Daneben wurden weitere Variablen zu Effektivität und zur Bewertung möglicher Risikofaktoren als sekundäre Endpunkte analysiert. Die ROP war einer der sekundären Endpunkte, die im Rahmen der Studie untersucht wurden.

In die Metaanalyse von 2012 zur frühen EPO-Behandlung mit Beginn vor dem achten Lebenstag wurden 27 Studien mit 2.293 Kindern eingeschlossen.<sup>2</sup> Das relative Risiko (RR) bezüglich des Endpunktes ROP (alle Schweregrade) war mit 1,17 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,98–1,39) für die Gruppe der mit EPO behandelten Frühgeborenen gegenüber der Placebogruppe nicht signifikant erhöht. Ein mögliches Risiko wurde allerdings für die Gruppe der mit EPO behandelten Kinder identifiziert, die eine ROP Schweregrad 3 oder höher entwickelten. In dieser Subgruppe war das RR mit 1,65 (95%-KI: 1,12–2,43) signifikant erhöht im Vergleich zu Kindern, die Placebo beziehungsweise keine EPO-Behandlung erhalten hatten.

Zusätzlich führten die Autoren einen direkten Vergleich von frühem (vor dem achten Lebenstag) und spätem (nach dem siebten Lebenstag) Behandlungsbeginn mit EPO durch. In diese Auswertung wurden zwei Studien mit insgesamt 262 Kindern eingeschlossen. Für alle Schweregrade der ROP zeigte sich ein erhöhtes Risiko für den frühen Behandlungsbeginn mit einem RR von 1,40 (95%-KI: 1,05–1,86), während für eine ROP des Schweregrads 3 oder höher kein statistisch signifikantes Risiko beobachtet wurde (RR: 1,56; 95%-KI: 0,71–3,41).<sup>2</sup>

Im April 2014 wurde eine Aktualisierung der Cochrane-Metaanalyse zum frühen beziehungsweise späten Beginn der EPO-Behandlung bei Frühgeborenen vorgenommen.<sup>3,4</sup> Wiederum wurde neben anderen Endpunkten das möglicherweise erhöhte Risiko einer ROP untersucht.

Im Vergleich zur Cochrane-Metaanalyse von 2012 wurde in der aktualisierten Studie von 2014 die Studie von Romagnoli<sup>5</sup>, die zuvor der Analyse des frühen Beginns der EPO-Behandlung zugeordnet war, nun der Analyse von Kindern mit spätem Behandlungsbeginn zugewiesen, da festgestellt worden war, dass der mittlere Behandlungsbeginn in der Studie bei  $10 \pm 1$  Lebenstagen lag. Zusätzlich wurde eine Studie aufgenommen, die 2013 von Ohls et al. publiziert worden war.<sup>6</sup> Diese Aktualisierungen hatten zur Folge, dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ROP nicht mehr mit dem frühen, sondern nunmehr mit dem späten Beginn der EPO-Behandlung assoziiert war.

Dieser Trend zeigte sich sowohl in der Analyse der ROP aller Schweregrade als auch in der Untersuchung, in die nur Schweregrad 3 oder größer einbezogen wurde (vgl. Abbildungen 1 und 2).

Zusätzlich wurden alle Einzelstudien, in denen der Schweregrad der ROP in der Originalstudie angegeben war, unabhängig von einem frühen oder späten Beginn der EPO-Therapie analysiert. In dieser Post-hoc-Analyse wurde für ROP Schweregrad 3 oder höher eine signifikante Risikoerhöhung bei EPO-behandelten Kindern gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt (RR: 1,48; 95%-KI: 1,02–2,13; vgl. Abbildung 3).

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat in einem Signalverfahren die Ergebnisse der vorliegenden Studien diskutiert und bewertet.

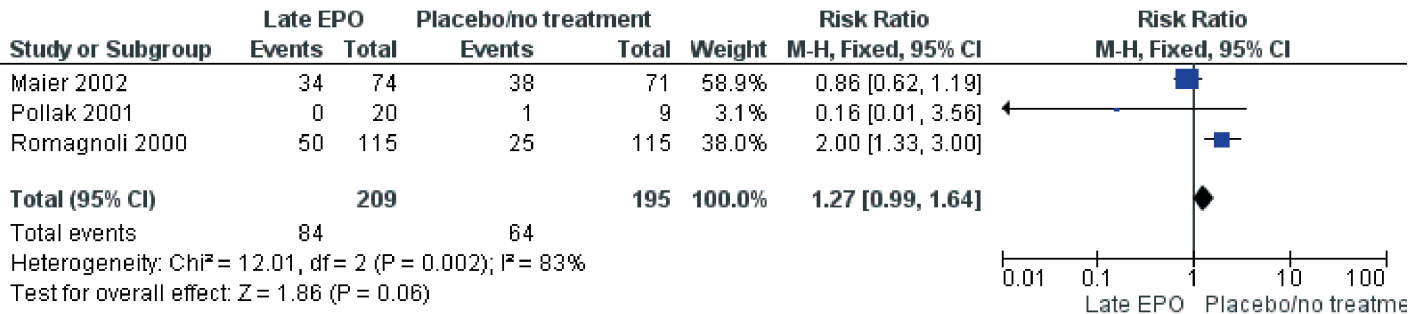


Abbildung 1: ROP (alle Schweregrade oder Schweregrad nicht berichtet) bei Kindern mit EPO-Therapie nach dem achten Lebensstag  
 Quelle: <sup>3</sup>

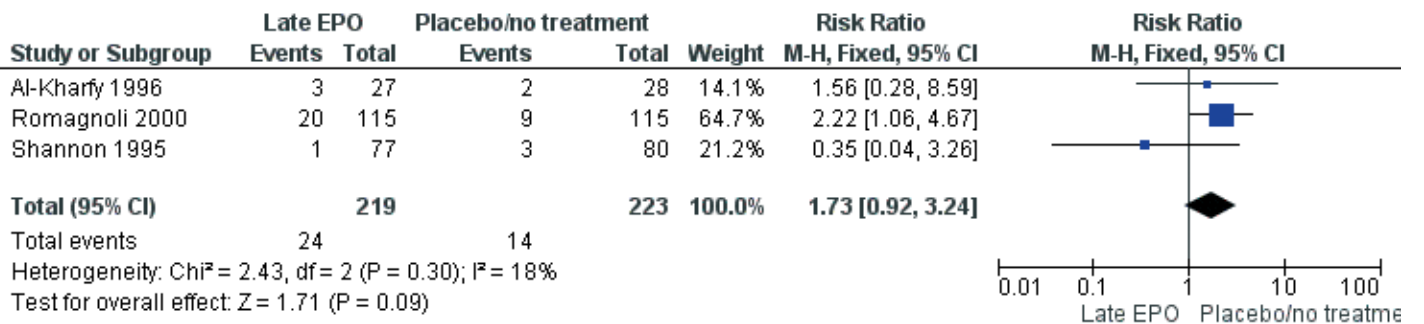


Abbildung 2: ROP (Schweregrad  $\geq 3$ ) bei Kindern mit EPO-Therapie nach dem achten Lebensstag  
 Quelle: <sup>3</sup>

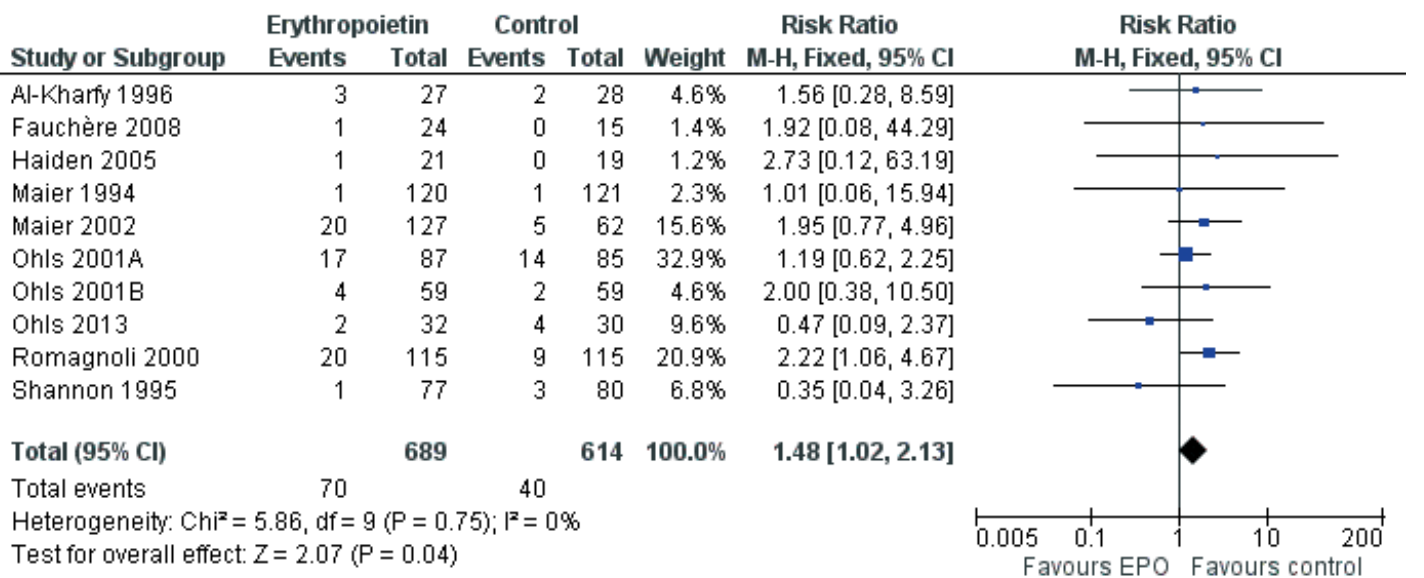


Abbildung 3: ROP (Schweregrad  $\geq 3$ ) bei Kindern mit EPO-Therapie vor oder nach dem achten Lebensstag  
 Quelle: <sup>4</sup>

## REFERENZEN

1. Jandek C et al.: Frühgeborenenretinopathie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2012;229(5):557-577
2. Aher SM et al.: Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD004865. doi: 10.1002/14651858.CD004865.pub3
3. Aher SM et al.: Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 23;4:CD004868. doi: 10.1002/14651858.CD004868.pub4
4. Ohlsson A et al.: Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 26;4:CD004863. doi: 10.1002/14651858.CD004863.pub4
5. Romagnoli C et al.: Do recombinant human erythropoietin and iron supplementation increase the risk of retinopathy of prematurity? *Eur J Pediatr.* 2000;159(8):627-628
6. Ohls RK et al.: A randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants. *Pediatrics.* 2013;132(1):e119-227
7. Jandek C et al.: Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen – Arbeitsgruppe der Retinologischen Gesellschaft zur Erstellung der Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2008;225(2):123-130

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass eine Assoziation zwischen der EPO-Gabe und einem vermehrten Auftreten einer ROP auf Grundlage der derzeitigen Datenlage nicht auszuschließen ist. Die Datenlage ist jedoch zu limitiert, um eine Aussage hinsichtlich des Therapiebeginns zu treffen (früher Beginn versus später Beginn einer EPO-Therapie). Die einzelnen klinischen Studien, die der Metaanalyse zugrunde liegen, haben zum Teil sehr wenige Frühgeborene eingeschlossen, sodass wenige große Studien einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse der Metaanalysen haben. Hier ist insbesondere die Studie von Romagnoli zu nennen, in der 230 Frühgeborene untersucht worden sind.<sup>5</sup>

Der Zulassungsinhaber von NeoRecormon® (Epoetin beta) wurde aufgefordert, die Produktinformationen zu ändern, um auf das mögliche zusätzliche Risiko der ROP durch EPO hinzuweisen.

## FAZIT

Die Mitglieder des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) kamen aufgrund der derzeitigen Datenlage zu dem Schluss, dass ein zusätzliches Risiko für das Auftreten einer Frühgeborenenretinopathie durch die Anwendung von EPO nicht auszuschließen ist. Welchen Einfluss der Zeitpunkt des Therapiebeginns, die Dauer der Behandlung oder die kumulative Dosis hat, konnte auf Grund der limitierten Datenlage nicht abschließend beurteilt werden.

Behandelnde Ärzte sind angesichts des möglichen zusätzlichen Risikos einer ROP durch die Anwendung von EPO aufgefordert, Nutzen und Risiko der EPO-Behandlung auf individueller Patientebasis sorgfältig abzuwägen. Im Vorfeld sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, einer Frühgeborenenanämie vorzubeugen.

Dabei sollte insbesondere auch darauf geachtet werden, diagnostische Blutentnahmen auf das unbedingt Notwendige zu beschränken.

Da Leitlinien zum ROP-Screening bei Frühgeborenen durch Ophthalmologen existieren,<sup>7</sup> wurde darauf verzichtet, einen entsprechenden Hinweis in die Produktinformation von NeoRecormon® aufzunehmen.



## // Sicherheitsbewertung von Aluminium in Impfstoffen //

K. WEISSER

L. HEYMANS

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

**Das Paul-Ehrlich-Institut erhält immer wieder Anfragen zur Sicherheit von Aluminium als Adjuvans in Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln. Das Paul-Ehrlich-Institut hatte bereits Anfang Januar 2014 eine Sicherheitsbewertung von Aluminium in Therapieallergenen<sup>1</sup> veröffentlicht. Im Folgenden werden die Sicherheitsaspekte von Aluminium in Impfstoffen vorgestellt und erläutert.**

### ALUMINIUMGEHALT IN IMPFSTOFFEN

Aluminiumsalze werden seit etwa 80 Jahren erfolgreich als Adjuvantien in inaktivierten Impfstoffen und Toxoidimpfstoffen zur Wirkungsverstärkung eingesetzt. Bei diesen Impfstoffen wäre eine effektive Impfung ohne die Unterstützung nur schlecht oder gar nicht möglich. Die Impfantigene (z. B. Diphtherie- oder Tetanustoxoide) sind dabei an schwerlösliches Aluminiumhydroxid oder -phosphat adsorbiert (Adsorbatimpfstoffe).

Das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) begrenzt in der Monografie „Impfstoffe für den Menschen“ den Aluminiumgehalt auf 1,25 mg pro Dosis. Die in Europa zugelassenen Impfstoffe liegen alle deutlich unter diesem Grenzwert (Bereich 0,125–0,82 mg Aluminium/Dosis). Für Impfstoffe besteht auf europäischer Ebene die Empfehlung, enthaltene Adjuvantien quantitativ in der Produktinformation anzugeben.<sup>2</sup> Die in der Zulassung festgelegte Aluminiummenge in einer Impfstoffdosis kann daher in den Fach- und Gebrauchsinformationen der einzelnen Impfstoffe nachgelesen werden.

### SICHERHEITSBETRACHTUNGEN

#### Lokale Verträglichkeit

Adsorbatimpfstoffe werden intramuskulär verabreicht. Bekannte lokale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Aluminiumadjuvans in Impfstoffen sind Verhärtungen (subkutane Knötchen, Zysten, Granulome) an der Injektionsstelle, die als Fremdkörperreaktion auf das Adsorbens gewertet werden.

Es wird davon ausgegangen, dass kleinste Mengen aluminiumadjuvantierter Impfstoffe beim Durchstechen der Haut in der Subkutis Granulome auslösen können. Im weiteren Verlauf können daraus sterile Abszesse oder Zysten entstehen, die in der Regel abheilen, in seltenen Fällen chirurgisch entfernt werden. Die Häufigkeit wird allgemein als selten eingestuft. Allerdings weist eine kürzlich publizierte Studie aus Schweden mit 4.758 Säuglingen, die mit einem DTaP-Kombinationsimpfstoff zur Grundimmunisierung allein oder zusammen mit einem Pneumokokkenimpfstoff (beide aluminiumadsorbiert) geimpft worden waren, auf eine höhere Häufigkeit von Granulomen hin: In dieser Studie wurde eine Häufigkeit von juckenden Granulomen von 0,83 Prozent festgestellt.<sup>3</sup> Das Risiko für eine Granulombildung stieg mit der Anzahl verabreichter Impfungen an. Die Granulome traten im Mittel etwa 2,5 Monate nach Impfung auf und dauerten 22 Monate an. Bei 85 Prozent der Impflinge mit Granulomen konnte eine Kontaktallergie gegen Aluminium nachgewiesen werden.

Auch wenn kontrovers diskutiert wird, ob die Injektionstechnik bei der Granulomentstehung die entscheidende Rolle spielt, ist die Empfehlung einer tiefen intramuskulären Applikation von Adsorbatimpfstoffen nach wie vor zu beachten.

Seit Ende der 90er Jahre wird als weitere lokale Reaktion ein spezielles histopathologisches Erscheinungsbild mit aluminiumhaltigen Impfungen in Zusammenhang gebracht, die makrophagische Myofasziitis.

### Makrophagische Myofasziitis

Bei der makrophagischen Myofasziitis (MMF) handelt es sich um eine entzündliche Veränderung in der Muskulatur, die 1998 erstmals in Muskelbiopsien aus dem Deltamuskel des Oberarms Erwachsener entdeckt und beschrieben wurde.<sup>4</sup> Inzwischen sind weltweit Fälle von MMF in allen Altersgruppen beschrieben, die überwiegende Mehrzahl mit etwa 1.000 Fällen (Stand 2012) in Frankreich (Übersicht siehe bei <sup>5-7</sup>).

MMF gehört nicht zu den bisher bekannten entzündlichen Myopathien, sondern stellt eine lokal eng umschriebene entzündliche Veränderung der Muskulatur in der Impfregion dar. Das typische histopathologische Bild umfasst geringe gemischte Infiltrate, hervorstechend sind Perjodsäure-Schiff-Reagenz (PAS)-positive Makrophagen. Mit Hilfe elektronenmikroskopischer Untersuchungen wurden in diesen Makrophagen (Fresszellen des Immunsystems) kristalline Einschlüsse gefunden, die als Aluminiumhydroxidkristalle identifiziert werden konnten.<sup>8</sup> Gewebnekrosen oder (Fremdkörper-)Riesenzellen sind typischerweise nicht vorhanden. Dass es sich bei den beschriebenen kristallinen Einschlüssen um persistierendes Aluminiumhydroxid aus einer intramuskulär an dieser Stelle applizierten Impfung handelt, ist unumstritten und tierexperimentell bestätigt.<sup>9</sup> Möglicherweise bildet sich MMF schon früh in den ersten drei Monaten nach Impfung aus und kann möglicherweise bis zu viele Jahre nach Impfung persistieren.<sup>5, 6, 8, 10</sup> Manche Autoren sprechen deshalb von einem Vaccine tattoo als Kennzeichen einer vorausgegangenen Impfung.<sup>11, 12</sup>

Ein eindeutiger wissenschaftlicher Beleg, dass das Aluminium in den Impfstoffen tatsächlich ein monokausaler Auslöser einer MMF ist, fehlt jedoch bisher. Es gibt Hinweise, dass die Persistenz beziehungsweise die Rückbildung von genetischen Determinanten abhängen.<sup>13</sup> So wurde eine erhöhte Häufigkeit von MMF bei Personen mit einem bestimmten HLA-Typ (HLA-DRB1\*01-Allele), der u. a. bei Zwillingen mit MMF identifiziert worden war, beobachtet.<sup>6</sup>

Klar differenziert werden muss in jedem Fall zwischen den lokal entzündlichen Veränderungen (MMF) und dem von einigen Autoren (vornehmlich aus Frankreich) postulierten Syndrom (MMFS), in dem ein kausaler Zusammenhang zwischen MMF und systemischen, klinischen Symptomen (wie z. B. Myalgien, chronische Müdigkeit, kognitive Dysfunktion) bis hin zu verschiedenen neurologischen Erkrankungen hergestellt wird.<sup>14</sup> Es gibt bisher keine Daten, die einen solchen kausalen Zusammenhang belegen.<sup>5, 12</sup> Ebenfalls fehlt eine Vorstellung für den pathophysiologischen Mechanismus eines solchen Zusammenhangs.

Das Global Advisory Committee for Vaccine Safety (GACVS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat anlässlich seiner Sitzung im Dezember 2003 die Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie aus Frankreich diskutiert, die den möglichen Zusammenhang zwischen lokalen MMF-Läsionen nach Impfung und systemischen Reaktionen untersucht hat. Das GACVS kam zu dem Ergebnis, dass eine Persistenz von aluminiumhaltigen Makrophagen an der Injektionsstelle nicht mit spezifischen klinischen Symptomen oder Krankheiten assoziiert ist.<sup>15</sup> In einer weiteren Stellungnahme 2008 hat das Gremium außerdem festgestellt, dass neuere Daten aus Untersuchungen an Tieren die Annahme stützen, dass MMF ein Marker für entzündliche Reaktionen als Folge des Persistierens von Aluminium an der Injektionsstelle darstellt, ohne weitere systemische Symptome auszulösen.<sup>16</sup>

Das PEI weist darauf hin, dass sich auch aus der regelmäßigen Auswertung der Verdachtsfälle von Impfkomplicationen im Rahmen der Pharmakovigilanz kein Risikosignal für MMF und systemische Reaktionen nach aluminiumhaltigen Impfstoffen aus Deutschland ergibt. Bisher ist dem PEI ein biopsiesicherer MMF-Verdachtsfall berichtet worden. Bei einem weiteren in der Literatur beschriebenen



Verdachtsfall aus Deutschland fehlen konkrete Hinweise auf vorangegangene Impfungen sowie das Schlüsselmerkmal des Aluminiumeinschlusses in den Makrophagen.<sup>17</sup>

In einzelnen Publikationen wird empfohlen, bei bestimmten Symptomen (z. B. Myalgie, Asthenie, Muskelschwäche) eine Biopsie zur Ermittlung einer MMF durchzuführen.<sup>8</sup> Dabei ist allerdings zu bedenken, dass die diagnostische Wertigkeit eingeschränkt ist, da ein negativer Befund eine MMF nicht ausschließt und keine therapeutischen Konsequenzen mit einer Diagnose verbunden sind, gleichzeitig aber auch Risiken mit dem Eingriff (chirurgische Komplikationen, Infektionen) einhergehen.

### Systemische Toxizität

Die für Therapieallergene beschriebenen Ausführungen zur akuten Toxizität und Langzeitbelastung<sup>1</sup> sind auch für Aluminium in Impfstoffen gültig: Neurotoxische Wirkungen sowie Effekte von Aluminium auf die Knochenentwicklung und die Fortpflanzung sind bekannt.<sup>18</sup> Aluminiumintoxikationen beim Menschen kommen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vor. Bei langjährigen Hämodialysepatienten wurden in den 70er Jahren durch übermäßige Aluminiumzufuhr verursachte Enzephalopathien, Osteomalazien sowie Anämien beschrieben (DES – Dialysis Encephalopathy Syndrome). Bei Patienten mit DES wurden Aluminium-Plasmakonzentrationen im Bereich von 200 bis über 800 µg/l beobachtet.<sup>18</sup> Als kritische Plasmakonzentrationen von Aluminium, die bei Patienten unter Langzeitdialyse mit ersten Anzeichen von Knochenerweichung (Osteomalazie) oder beginnenden zentralnervösen Beeinträchtigungen assoziiert waren, werden >30 µg/l bzw. >80 µg/l genannt.<sup>18</sup>

Der Mechanismus der toxischen Wirkung auf das Gehirn ist nicht vollständig aufgeklärt. Bei der Frage der möglichen systemischen Toxizität im Zusammenhang mit der Anwendung von Impfstoffen, die Aluminium als Adjuvans enthalten, muss bedacht werden, dass es sich nicht um eine intravenöse, sondern eine intramuskuläre Zufuhr von schwerlöslichen Aluminiumverbindungen handelt, sodass zu keinem Zeitpunkt das gesamte Aluminium gleichzeitig im Blut verfügbar ist.

Der Großteil des resorbierten Aluminiums wird vornehmlich über die Niere sehr schnell aus dem Plasma eliminiert. Langzeitbeobachtungen deuten aber an, dass ein kleiner Teil der aufgenommenen Menge mit so extrem langer Halbwertszeit wieder ausgeschieden wird, dass es zu einer Nettoakkumulation kommt. Modellschätzungen ergeben, dass etwa ein bis zwei Prozent einer resorbierten Dosis im Organismus akkumulieren. Die darüber lebenslang angehäuften Gesamtbelastung (body burden) mit Aluminium wird auf etwa 35 (5–60) mg Aluminium geschätzt.<sup>19</sup> Unter der Annahme von 20 Impfungen mit einem maximalen Aluminiumgehalt von 1,25 mg/Dosis und zweiprozentiger Retention ergibt sich eine Gesamtmenge von 0,5 mg Aluminium als Beitrag zur lebenslangen Aluminiumbelastung des Körpers. Der Beitrag von Impfungen zur geschätzten lebenslangen Nettoakkumulation von Aluminium im Organismus ist daher im Vergleich zur kontinuierlichen Aufnahme von Aluminium aus anderen Quellen gering und vor dem Hintergrund des Nutzens der Impfungen vertretbar.

Eine spezielle Betrachtung erfordert die Anwendung von Impfstoffen bei Säuglingen und Kleinkindern, die wegen ihrer noch nicht voll entwickelten Blut-Hirnschranken- sowie Nierenfunktion als besonders vulnerabel angesehen werden.<sup>18</sup> Dabei ist zu beachten, dass Neugeborene bereits mit Aluminiumionen im Blut (und damit auch in Geweben) zur Welt kommen, die (wahrscheinlich) aus dem mütterlichen Kreislauf stammen. Die Konzentrationen entsprechen in etwa den bei Erwachsenen beobachteten Werten (6–10 µg/l)<sup>20, 21</sup>, sie können bei mit Fertignahrung ernährten Säuglingen etwas höher liegen (15 µg/l)<sup>21</sup>. Es gibt bisher keine wissenschaftlichen Belege dafür, dass die Mengen von Aluminium, die aus der Verwendung von Säuglingsnahrung resultieren, gesundheitsschädliche Wirkungen haben. Dazu hat das Bundesinstitut für Risikobewertung zuletzt im Jahr 2012 Stellung genommen.<sup>22</sup> Dort wird

## REFERENZEN

1. „Sicherheitsbewertung von Aluminium in Therapieallergenen“ durch das Paul-Ehrlich-Institut; <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2014/ablage2014/2014-01-21-sicherheitsbewertung-von-aluminium-in-therapieallergenen.html>
2. EC-Guideline on summary of product characteristics (SmPC) (2009) and CHMP-Guideline on the pharmaceutical aspects of the product information for human vaccines (2003; EMEA/CPMP/BWP/2758/02)
3. Bergfors E et al. How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. Eur J Pediatr. 2014;173:1297-1307
4. Gherardi RK et al.: Macrophagic myofasciitis: An emerging entity. Lancet. 1998;352:347-352
5. Rivas E et al.: Macrophagic Myofasciitis in Childhood: A controversial Entity. Pediatr neurol. 2005;33:350-356
6. Israeli E et al.: Macrophagic Myofasciitis a Vaccine (alum) autoimmune-related Disease. Clinical Rev Allerg Immunol. 2011;41:163-168
7. Gherardi RK et al.: Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. Lupus. 2012; 21(2):184-189
8. Gherardi RK et al.: Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine derived aluminium hydroxide in muscle. Brain. 2001;124:1821-1831
9. Verdier F et al.: Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey. Vaccine. 2005;23(11):1359-1367

### Abbildung: Aluminiumexposition – Grenzwerte

Quelle: modifiziert nach  
K. Weisser, PEI  
Al = Aluminium

auch kritisch auf die begrenzte Aussagekraft der häufig zitierten Studie von Bishop et al. (1997)<sup>23</sup> über den Zusammenhang zwischen Aluminiumzufuhr und der neurologischen Entwicklung von Säuglingen verwiesen.

Das Aluminium im Blut steht im Gleichgewicht mit dem Aluminium in den Organen, in denen es sich verteilt, darunter auch dem Gehirn. Aus Daten zu Gewebekonzentrationen von gesunden Erwachsenen wurde abgeleitet, dass sich etwa ein Prozent der Aluminiummenge im Organismus im Gehirn befindet.<sup>19</sup> Diese Verteilungsprozesse gelten gleichermaßen für die täglich aus der Nahrung zugeführte sowie jede zusätzliche Dosis.

Es gibt keine Studien bei Menschen, in denen Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption von Aluminium nach einer Impfung direkt untersucht wurde. Solche Studien sind wegen der geringen zugeführten Mengen im Vergleich zu den endogenen Aluminiumkonzentrationen und durch das ubiquitäre Auftreten von Aluminium methodisch und analytisch schwierig durchzuführen. Der in Kaninchen nach Impfung mit einer Humandosis Aluminiumadjuvans beobachtete maximale Anstieg der Aluminiumkonzentration im Blut von 2 µg/l<sup>24</sup> (siehe auch <sup>1</sup>) ist im Vergleich zu den Normalwerten im Plasma von gesunden Säuglingen (6–15 µg/l, s. o.) als gering anzusehen.

Der von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) 2008 abgeleitete Wert für eine tolerierbare wöchentliche Aufnahme (tolerable weekly intake, TWI) von Aluminium aus allen Nahrungsquellen beträgt 1 mg Aluminium pro Kilogramm Körpergewicht pro Woche.<sup>25</sup> Der vom gemeinsamen Expertengremium für Lebensmittelzusatzstoffe der Welternährungsorganisation (FAO) und der WHO (JECFA) ermittelte Grenzwert (PTWI) wurde 2012 aktualisiert und auf den doppelten Wert von 2 mg/kg/Woche angehoben.<sup>26</sup>

Wie an anderer Stelle bereits ausgeführt,<sup>1</sup> sind solche Grenzwerte aus mehreren Gründen nicht direkt auf die Exposition von Aluminium aus Adjuvanzen in Impfstoffen anwendbar. Sie stellen Schätzungen für eine lebenslange sichere perorale Aufnahme von Aluminium aus allen Nahrungsquellen dar und sind



perorale Zufuhr

#### TWI (tolerable weekly intake, EFSA 2008):

1 mg Al/kg/Woche

#### WHO/JECFA (2012) PTWI:

2 mg/kg/Woche

#### USA (minimal risk level, MRL):

7 mg/kg/Woche

#### gültig für:

- perorale Aufnahme (Resorption 0,1–0,3%)
- lebenslange Aufnahme
- unbeabsichtigte Aufnahme

#### nicht direkt anwendbar für Exposition aus Impfungen:

- intramuskuläre Applikation schwerlöslicher Al-Verbindungen (langsame Resorption)
- einmalige Anwendung
- beabsichtigte Anwendung (benefit)



10. Ryan AM et al.: Atypical presentation of macrophagic myofasciitis 10 years post vaccination. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(12):867-869

11. Siegrist CA. [Vaccine adjuvants and macrophagic myofasciitis]. *Arch Pediatr.* 2005;12(1):96-101

12. Lach B et al.: Macrophagic myofasciitis in children is a localized reaction to vaccination. *J Child Neurol.* 2008;23:614-619

13. Authier F et al.: Al(OH)<sub>3</sub>-adjuvanted vaccine induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background. *Neuromuscular Disorders.* 2006;16:347-352

14. Authier FJ et al.: Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain.* 2001;124:974-983

15. <http://www.who.int/wer/2004/wer7903.pdf>

16. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/aluminium/statement\\_112002/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/statement_112002/en/)

17. Fischer D et al.: Macrophagic myofasciitis: inflammatory, vaccination-associated muscular disease. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003;128(44):2305-2308

18. Krewski D et al.: Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2007;10(1):1-269

19. Priest ND: The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update. *J Environ Monit.* 2004;6(5):375-403

20. Bougle D et al.: A cross-sectional study of plasma and urinary aluminum levels in term and preterm infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1992;16(2):157-159

21. Hawkins NM et al.: Potential aluminium toxicity in infants fed special infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19(4):377-381

22. Aluminiumgehalte in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung. Aktualisierte Stellungnahme Nr. 012/2012 des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) vom 20.4.2012

23. Bishop NJ et al.: Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving

nicht für eine Risikoabschätzung einer Kurzzeitexposition gedacht. Dennoch können sie als Richtgröße angesehen werden, zumal sie beide aus toxikologischen Endpunkten für das sich entwickelnde Nervensystem von Neugeborenen abgeleitet worden sind. In den USA liegt der entsprechend abgeleitete Grenzwert (minimum risk level, MRL) mit 7 mg/kg/Woche noch etwas höher (Abbildung).

Schätzungen, die die unterschiedlichen Resorptionsraten der Expositionswege berücksichtigen, ergeben, dass die kumulativ aufgenommene Aluminiummenge aus allen in Deutschland empfohlenen aluminiumhaltigen Impfungen<sup>27</sup> in den ersten zwei Lebensjahren (2–5,8 mg) im Bereich der systemischen Exposition liegt, die sich aus der tolerierbaren Aufnahme durch Nahrung anhand der europäischen beziehungsweise WHO-Grenzwerte (TWI/PTWI) für den gleichen Zeitraum abschätzen lässt.<sup>28</sup>

Die US-amerikanische Zulassungsagentur FDA kommt mit ähnlichen Vergleichsberechnungen zu dem Schluss, dass die Aluminiumbelastung durch Impfungen unter der Belastung durch die in den USA als toxikologisch unbedenklich angesehene kontinuierliche Exposition mit Aluminium liegt.<sup>29</sup> Das GACVS (Global Advisory Committee for Vaccine Safety der WHO) hat mehrfach, zuletzt 2012, die wissenschaftliche Datenlage zu aluminiumhaltigen Impfstoffen beurteilt und betont, dass die Vergleichsberechnungen der FDA die Evidenz der Sicherheit von aluminiumadjuvantierten Impfstoffen aus klinischen Prüfungen und epidemiologischen Studien unterstützen.<sup>30</sup>

## FAZIT

Aus klinischen Studien und aus der Spontanerfassung von Nebenwirkungen in Deutschland gibt es kein Signal zu aluminiumbedingter Toxizität nach Impfungen. Kumulative Vergleichsberechnungen zeigen, dass die systemische Exposition durch die in Deutschland empfohlenen aluminiumhaltigen Impfungen in den ersten beiden Lebensjahren im Bereich der tolerierbaren Aufnahme durch die Nahrung liegt. Der Beitrag von Impfungen zur geschätzten lebenslangen Nettoakkumulation von Aluminium im Organismus ist im Vergleich zur kontinuierlichen Aufnahme von Aluminium aus anderen Quellen gering und vor dem Hintergrund des Nutzens der Impfungen als vertretbar einzustufen. Es sind keine wissenschaftlichen Analysen bekannt, die eine Gefährdung von Kindern oder Erwachsenen durch Impfungen mit aluminiumhaltigen Adjuvanzen zeigen.

Die makrophagische Myofasziitis (MMF) stellt eine lokal eng umschriebene entzündliche Veränderung in der Muskulatur der Impfregion dar, die durch eine Muskelbiopsie festgestellt werden kann. Es handelt sich um eine Persistenz von aluminiumhaltigen Makrophagen an der Injektionsstelle und ist nicht mit spezifischen klinischen Symptomen oder Krankheiten assoziiert.

intravenous-feeding solutions. *N Engl J Med.* 1997;336(22):1557-1561

24. Flarend RE et al.: In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using <sup>26</sup>Al. *Vaccine.* 1997;15:1314-1318

25. <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/afc080715.htm>

26. WHO (2012) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.

Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 65.

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241660655\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241660655_eng.pdf)

27. STIKO Impfkalendar 2015: <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalendar.html>

28. geschätzt unter Annahme einer Gewichtsentwicklung gemäß der 50.

Perzentilenkurve der WHO (Jungen) und einer peroralen Resorptionsquote von 0,3 %

29. <http://www.fda.gov/Biologics-BloodVaccines/ScienceResearch/ucm284520.htm>

30. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/Jun\\_2012/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Jun_2012/en/)

## // Antibiotikaresistenz – wenn Antibiotika nicht mehr wirken //

S. MATZ  
T. GRÜGER  
(BfArM)

Antibiotika stellen seit ihrer Einführung einen unverzichtbaren Grundpfeiler der modernen Medizin in der Behandlung von Infektionskrankheiten dar. Experten wie auch eine besorgte Öffentlichkeit nehmen aber weltweit und auch in Deutschland wahr, dass bakterielle Krankheitserreger zunehmend weniger empfindlich oder resistent gegen viele gängige Antibiotika sind, sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin. Während die Resistenzraten für grampositive Erreger wie Staphylokokken derzeit relativ stabil bleiben oder zurückgehen, nehmen die Resistenzraten bei gramnegativen Erregern wie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Pseudomonas aeruginosa* überall deutlich zu. Diese Problematik wird dadurch verschärft, dass in den letzten Jahren zwar einige neue Antibiotika zugelassen worden sind, die gegen grampositive resistente Keime wirksam sind, es aber an Wirkstoffen gegen gramnegative resistente Krankheitserreger fehlt. Dies ist eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit und führt auch zu erheblichen wirtschaftlichen Folgeschäden.

**Wichtig ist auf nationaler und internationaler Ebene eine gute Koordination der Aktivitäten von Forschern, unabhängigen Experten, Gesundheitsbehörden, pharmazeutischer Industrie und Patienten im Sinne eines effektiven Netzwerks, um die weitere Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen einzudämmen. Neben den Kernaufgaben von Zulassung und Überwachung von Antibiotika engagieren sich Experten des BfArM in verschiedenen Gremien und Aktivitäten innerhalb dieses Netzwerks, die wir im Folgenden darstellen.**

Mit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming im Jahre 1928 begann eine neue Ära in der Therapie bakterieller Infektionen und in der Medizinforschung. In der Folge wurden neben Penicillin zahlreiche weitere wirksame Antibiotika entwickelt und für die therapeutische Anwendung bei Menschen und Tieren zugelassen. In Deutschland sind aktuell – neben vielen anderen antiinfektiv wirkenden Arzneimitteln (wie zum Beispiel antimykobakteriellen, antiviralen, antimykotischen Arzneimitteln und Lokalanthibiotika) – ca. 2.000 Arzneimittel mit systemisch wirkenden Antibiotika zugelassen.

Jedoch stellt die Zunahme des Anteils von antibiotikaresistenten Erregern ein zunehmendes Problem für die Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten dar. So wurden in den letzten Jahren neben Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) vermehrt mehrfachresistente Enterobacteriaceae (zum Beispiel *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas* und *Acinetobacter* beobachtet. Das Problem wird dadurch verschärft, dass in den letzten Jahren zwar einige neue Antibiotika zugelassen worden sind, die gegen grampositive resistente Keime wirksam sind, es fehlen aber Wirkstoffe gegen gramnegative resistente Krankheitserreger (siehe Tabelle 1).

Man nimmt an, dass heute weltweit jährlich ca. 700.000 Menschen infolge einer Antibiotikaresistenz sterben. Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) geht von jährlich 25.000 Toten und 1,5 Milliarden Euro ökonomischem Schaden in der EU durch zusätzliche Kosten im Gesundheitssektor und durch Produktivitätsverlust aufgrund von Antibiotikaresistenzen aus.<sup>1</sup> Jährlich sterben in Deutschland ca. 10.000 bis 15.000 der 400.000 bis 600.000 Patienten, die sich im Zusammenhang mit einer stationären medizinischen Behandlung mit Krankheitserregern infizieren. Möglicherweise wären

**Tabelle 1: In der EU in den letzten zehn Jahren zugelassene neue Antibiotikawirkstoffe und bevorzugtes Wirkspektrum (grampositiv/gramnegativ/Mykobakterien)**

Wirkstoff	Wirkspektrum	Zulassung
Tigecyclin	grampositiv	2006
Daptomycin	grampositiv	2006
Retapamulin	grampositiv	2007
Doripenem*	grampositiv/gramnegativ	2008
Fidaxomicin	grampositiv	2011
Telavancin	grampositiv	2011
Ceftarolin	grampositiv	2012
Ceftobiprol	grampositiv	2014
Delamanid	Mykobakterien	2014
Bedaquilin	Mykobakterien	2014
Dalbavancin	grampositiv	2015
Oritavancin	grampositiv	2015
Tedizolid	grampositiv	2015

\* Rücknahme der Zulassung 2014

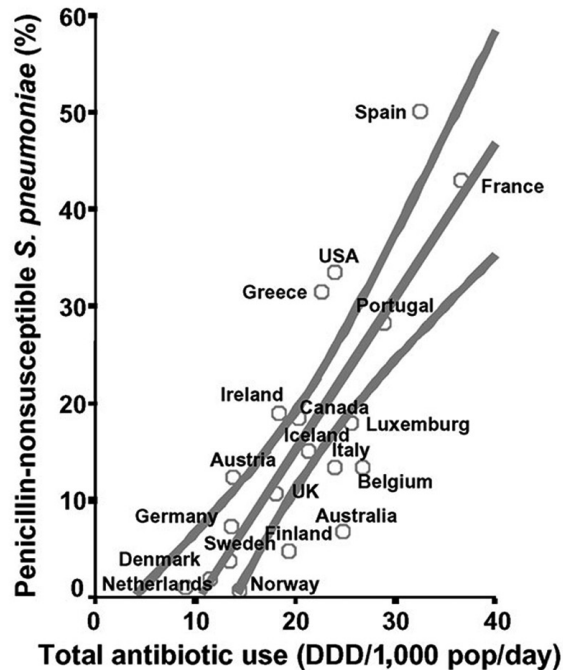
mindestens ein Drittel dieser Infektionen zu vermeiden, wenn insbesondere die Krankenhaushygiene durchgehend gesichert wäre und die Antibiotika sachgerecht eingesetzt würden.<sup>6</sup>

Die Selektion von antibiotikaresistenten Bakterien wird durch den übermäßigen und unsachgemäßen Gebrauch von Antibiotika beschleunigt, wie zum Beispiel durch die Anwendung bei falscher Indikation, zu geringer Dosierung und zu kurzer Anwendungsdauer (siehe Abbildung 1, Seite 14). Auch Hygienemängel in der Human- und Veterinärmedizin begünstigen die Ausbreitung von resistenten Erregern.

Dies war auch ein bestimmendes Thema beim G7-Gipfel am 7. und 8. Juni 2015 auf Schloss Elmau. Dort betonte Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe die Bedeutung der Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen und kündigte entsprechende Maßnahmen an. Die G7-Staaten unterstützen mit ihrer Gipfelerklärung den globalen Aktionsplan der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der neben Maßnahmen zum Erhalt der Wirksamkeit bestehender und künftiger Antibiotika auch die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika, Impfstoffe, von Behandlungsalternativen und Schnelltests vorsieht.<sup>2</sup>

Bereits mit der Empfehlung des Rates der Europäischen Union vom 15. November 2001 zur Verwendung antimikrobieller Mittel in der Humanmedizin (2002/77/EG) wurde den Mitgliedstaaten empfohlen sicherzustellen, dass spezifische Strategien für die umsichtige Verwendung antimikrobieller Mittel vorhanden sind und mit dem Ziel umgesetzt werden, die Zunahme der gegenüber diesen Mitteln resistenten Pathogene zu beschränken. Diese Strategien sollten Maßnahmen in den Bereichen Überwachung, Ausbildung, Aufklärung, Prävention und Kontrolle sowie Forschung umfassen. Die spezifischen Strategien und deren Ziele werden in dieser Empfehlung konkret vorgegeben.<sup>3</sup>

Seither werden die Situation und die nationale Umsetzung in den Mitgliedstaaten immer wieder evaluiert und die Maßnahmen in Europa abgestimmt und aktualisiert.<sup>4</sup> Am 17.03.2015 wurde dazu das Update der „Road Map Antimicrobial Resistance“ der Europäischen Kommission, der „Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance“ veröffentlicht<sup>5</sup>, der die aktuellen konkreten Aktionen für diese Antibiotikaresistenzstrategie aufführt.



**Abbildung 1:**  
 Korrelation zwischen Ausmaß des  
 Antibiotikaeinsatzes und dem Anteil  
 vermindert penicillinempfindlicher  
 Pneumokokken (minimale Hemmkon-  
 zentration [MHK]  $\geq 0,1$  mg/L)

Quelle: Albrich WC et al.<sup>33</sup>

## DIE SECHS ZIELE VON DART

Die nationale Umsetzung erfolgte in Deutschland durch die Bundesregierung (die Bundesministerien für Gesundheit, für Ernährung und Landwirtschaft sowie für Bildung und Forschung), die 2008 mit der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) ein umfangreiches Maßnahmenpaket vorlegte, um Antibiotikaresistenzen durch ein gemeinsames Vorgehen in der Medizin, der Tierhaltung und der Forschung zu reduzieren beziehungsweise zu bekämpfen. DART wurde im Juni 2015 aktualisiert. Die sechs Ziele der verschiedenen ressortübergreifenden Projekte und Maßnahmen von DART 2020<sup>6</sup> entsprechen den Bereichen, wie sie von der Europäischen Kommission in ihrem Aktionsplan zur Abwehr der steigenden Gefahr der Antibiotikaresistenz genannt sind.

### 1. One-Health-Ansatz national und international stärken:

Der Antibiotikaeinsatz in Veterinärmedizin und Landwirtschaft hat eine besondere Auswirkung auf die Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Humanmedizin. Es werden nicht nur die Therapieerfolge in der Humanmedizin, sondern auch zunehmend in der Veterinärmedizin durch antibiotikaresistente Bakterien negativ beeinflusst.

### 2. Resistenzentwicklungen frühzeitig erkennen:

Mit der Überwachung der Antibiotikaresistenz und deren Auswertung auf nationaler Ebene sollen die behandelnden Ärzte darüber informiert werden, ob sie infolge der geänderten Antibiotikaresistenzsituation gegebenenfalls ihr Ordnungsverhalten ändern müssen.

### 3. Therapieoptionen erhalten und verbessern:

Hier geht es insbesondere um die Erstellung und Aktualisierung von Empfehlungen und Leitlinien zur Antibiotikatherapie durch die zuständigen Fachgesellschaften.

### 4. Infektionsketten frühzeitig unterbrechen und Infektionen vermeiden:

Es sind Schritte zum Erreichen einer indikationsgerechten und schnellen Erregerdiagnostik, zur Kenntnis und zur Umsetzung geeigneter Hygienemaßnahmen und zur Vermeidung der Weiterverbreitung von (auch resistenten) Erregern einzuleiten.



### 5. Bewusstsein fördern und Kompetenzen stärken:

Hier geht es vor allem um die Vermittlung der für die sachgerechte Anwendung von Antibiotika notwendigen Informationen, um zum Beispiel die Aus-, Weiter- und Fortbildung der Ärzte und Tierärzte zu verbessern.

### 6. Forschung und Entwicklung unterstützen:

Die Forschung zur Reduzierung und Kontrolle der Antibiotikaresistenzen bis hin zur Entwicklung neuer Schnelltests und auch neuer Antibiotika ist zu unterstützen und zu fördern. Aktuelle Ansätze sind neben der Entwicklung völlig neuer Antibiotika auch die Evaluierung älterer, bekannter Antibiotika für neue Indikationen.

### BFARM – AKTIVE UNTERSTÜTZUNG VON DART

Das BfArM ist an allen genannten Maßnahmen beteiligt. Insbesondere setzt sich das BfArM im Rahmen der Zulassung und Überwachung von antibakteriell wirkenden Arzneimitteln dafür ein, dass die aktuelle Resistenzsituation in Deutschland sowie die Grenzwerte für die klinische Empfindlichkeit in den Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel adäquat abgebildet werden, dass Maßnahmen zur Überwachung der Resistenzsituation eingeführt werden und dass sowohl die Fachöffentlichkeit als auch die Patienten entsprechend informiert werden. Dieses Zusammenspiel bildet die Grundvoraussetzung, die Wirksamkeit von Antibiotika möglichst lange zu erhalten.

Zur Veranschaulichung (auch der notwendigen Komplexität der erforderlichen Maßnahmen) werden hier einige der bereits laufenden Projekte – auch wenn diese nicht alle in direkter Zusammenarbeit mit dem BfArM durchgeführt werden – ausführlicher beschrieben, die zur konkreten Umsetzung der oben genannten Ziele beitragen.

### One-Health-Ansatz national und international stärken

National arbeiten die für die Zulassung und Pharmakovigilanz von Antibiotika zuständigen Kollegen des BfArM und des für die Tierarzneimittel zuständigen Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zusammen und stimmen sich ab.

Die Arbeitsgruppe GERMAP erstellt seit 2008 auf Initiative des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Abteilung für Infektiologie an der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg regelmäßige Berichte (zuletzt GERMAP 2012, erschienen 2014) mit einer Zusammenstellung von Informationen über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin für Deutschland.<sup>7</sup> Diese Berichte sind ein wichtiger Schritt, um die Risiken bestehender und potenzieller Resistenzentwicklungen zu bewerten und Empfehlungen für die Behandlung von Menschen und Tieren mit Antibiotika zu entwickeln. Die Berichte werden von einer Arbeitsgruppe erstellt, der Wissenschaftler aus den Bereichen Human- und Veterinärmedizin von Akademien, Universitätsinstituten sowie Bundesministerien und Behörden angehören.

Die Auswirkungen des Antibiotikaeinsatzes in Veterinärmedizin und Landwirtschaft auf die Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Humanmedizin (und auch umgekehrt) sollen besser untersucht beziehungsweise eingedämmt werden. Aus diesem Grund ist die pharmazeutische Industrie seit 2011 verpflichtet, die Mengen an Tierarzneimitteln, insbesondere Antibiotika, die jährlich an Tierärzte abgegeben werden, zu erfassen und an ein zentrales Register beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zu melden. So wurden im Jahr 2014 zwar immer noch insgesamt 1.238 Tonnen (t) Antibiotika von pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern an

Tierärzte abgegeben. Das entspricht aber einer Reduktion von 214t (rund 15 %) im Vergleich zu 2013 und sogar einer Abnahme von ca. 468t (rund 27 %) gegenüber der ersten Erfassung im Jahr 2011. Allerdings wurden von den von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltorganisation der Tiergesundheit (OIE) als Wirkstoffe mit besonderer Bedeutung für die Therapie beim Menschen eingestuft Antibiotikaklassen (Highest Priority Critically Important Antimicrobials) im Vergleich zum Jahr 2013 weiterhin gleichbleibende Mengen abgegeben: ca. 12t Fluorchinolone und ca. 4t Cephalosporine der dritten und vierten Generation. Die Abgabe von Fluorchinolonen hat sogar weiter zugenommen und zeigt gegenüber dem ersten Erfassungsjahr 2011 eine Steigerung von ca. 50 Prozent.<sup>8</sup>

Im europäischen Rahmen sammelt und liefert auch das ECDC die Antimicrobial consumption interactive database (ESAC-Net). Das ESAC-Net ist ein europäisches Netzwerk der nationalen Überwachungssysteme, das in einer interaktiven Datenbank die europäischen Referenzdaten für den Antibiotikaverbrauch sowohl im ambulanten Bereich als auch im Krankenhaussektor zur Verfügung stellt.<sup>9</sup>

Im Januar 2015 veröffentlichten ECDC, die European Food Safety Authority (EFSA) und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) den ersten abgestimmten Bericht zum Antibiotikaverbrauch und zum Auftreten von Antibiotikaresistenzen beim Menschen und bei lebensmittelliefernden Tieren.<sup>10</sup>

„Global steigt der Einsatz von Antibiotika in Humanmedizin und Tierhaltung noch immer. Dies verstärkt die Gefahr der Entstehung von Bakterien mit übertragbaren Resistenzen gegen diese Wirkstoffe nicht nur in Krankenhäusern und Tierställen, sondern auch in der Umwelt“, so ist auch ein Fazit des dritten internationalen EDAR-Symposiums „The Environmental Dimension of Antibiotic Resistance“, das sich mit den Verbreitungswegen von Antibiotikaresistenzen und ihrem Vorkommen in der Umwelt beschäftigte und Ende Mai 2015 in Wernigerode im Harz stattfand. Hier berichtete Dr. Jan Siemens von der Universität Bonn zum Beispiel, dass an die Bodenmatrix gebundene Antibiotika aus der Gruppe der Sulfonamide über mehrere Monate in kleinen Mengen freigesetzt werden. Zudem zeigte er einen Zusammenhang zwischen der Antibiotikakonzentration im Boden und dem gehäuften Auftreten von Resistenzen und mobilen genetischen Elementen auf. Die enge Vernetzung unterschiedlicher Lebensräume sowie die globale Dimension der Problematik wurden von allen Referenten betont. Viele der Daten wiesen darauf hin, dass es verschiedene Übertragungswege zwischen Landwirtschaft, Veterinärmedizin und Humanmedizin gibt, die berücksichtigt werden müssen.<sup>8</sup>

### **Resistenzentwicklungen frühzeitig erkennen**

Da eine Hauptursache für die Zunahme von Antibiotikaresistenzen in der unsachgemäßen Verordnung und Anwendung von Antibiotika gesehen wird, ist es besonders wichtig, dass der behandelnde Arzt für den fachgerechten Gebrauch des jeweiligen Antibiotikums valide und aktuelle Informationen über die konkrete Resistenzsituation erhält. Diese Information ist gemäß der europäischen Leitlinie „Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections“ (CHMP/EWP/558/95 rev 1 und rev 2)<sup>11</sup> im Abschnitt 5.1 der Fachinformation des Antibiotikums aufzuführen. Seit 2005 werden in einem durch das BfArM initiierten Projekt Daten zur aktuellen Resistenzsituation gegenüber systemischen Antibiotika in Deutschland in den Fachinformationen dieser Arzneimittel angegeben. Dafür werden jährlich Daten der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des Robert Koch-Instituts, die Daten des Projektes SARI (Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) sowie des EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) ausgewertet. Das EARS-Net ist ein von der Europäischen Union gefördertes Netzwerk, das Resistenzdaten von Erregern invasiver Infektionen nationaler Surveillance-Systeme der EU-Mitgliedstaaten zusammenführt und

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Actinomyces israelii *
Corynebacterium diphtheriae *
Corynebacterium minutissimum *
Streptococcus pyogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Bordetella pertussis *
Campylobacter jejuni
Legionella pneumophila *
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae *
Anaerobe Mikroorganismen
Propionibacterium acnes *#
Anderer Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis *
Chlamydomphila pneumoniae *
Mycoplasma pneumoniae *
Ureaplasma urealyticum *
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) +
Streptococcus pneumoniae Ω
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Haemophilus influenzae #
Anderer Mikroorganismen
Treponema pallidum #
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Anderer Mikroorganismen
Mycoplasma hominis

analysiert. Weitere wichtige Quellen von resistenzepidemiologischen Daten sind regionale Netzwerke, zum Beispiel das Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen (ARMIN) und die Nationalen Referenzzentren (NRZ) zur Überwachung wichtiger Infektionserreger. Außerdem werden Kongressbeiträge und von pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellte Daten kritisch bewertet und in die Auswertung einbezogen.<sup>12</sup>

In der eigens zu diesem Zweck gegründeten Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten bei systemisch wirkenden Antibiotika (Z.A.R.S.) werden basierend auf den oben genannten Daten jährlich aktualisierte Übersichten zur Resistenzsituation der Krankheitserreger gegenüber derzeit ca. 60 systemischen Antibiotika erstellt. Die Daten werden nach der Bewertung durch das BfArM so aufbereitet, dass diese nach Aufnahme in die Fachinformationen den verschreibenden Ärzten in Form einer leicht lesbaren Tabelle zur Verfügung stehen. Tabelle 2 zeigt dies beispielhaft für den Wirkstoff Erythromycin. Diese im Abschnitt 5.1 der Fachinformation für die bekannten Antibiotika aufgeführten Resistenzangaben geben dem behandelnden Arzt im Zusammenhang mit anderen Informationen zum jeweiligen Arzneimittel einen wichtigen Hinweis auf die bei einer kalkulierten Antibiotikatherapie zu erwartende Wirksamkeit des Antibiotikums hinsichtlich der wichtigsten Erreger im jeweiligen Indikationsgebiet in Deutschland. Um die kalkulierte Antibiotikatherapie zu erleichtern, wird dabei in einer übersichtlichen Tabelle zwischen drei Kategorien unterschieden: „üblicherweise empfindliche Spezies“ (i. d. R. weniger als 10 % resistente Stämme), „Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können“ (i. d. R. mehr als 10 % resistente Stämme) und „von Natur aus resistente Spezies“ (Infektionen mit solchen Erregern sind nicht mit diesem Antibiotikum therapierbar). Diese aktuellen Informationen zur Resistenzsituation sind ein wichtiger Beitrag zur Verbesserung der sachgerechten Verordnung und Anwendung von Antibiotika.<sup>12</sup>

Das mögliche Risiko einer Resistenzentwicklung wird zudem als „bedeutendes potenzielles Risiko“ in den Risikomanagementplänen (RMP) neu zugelassener, systemisch angewandeter Antibiotika dargestellt. Zur Überwachung dieses Risikos und zur Früherkennung möglicher Resistenzentwicklungen werden entsprechende Surveillance-Studien beauftragt. In den regelmäßigen Zwischenberichten zu diesen Studien wird die aktuelle Resistenzsituation der für die zugelassenen Indikationen relevanten bakteriellen

**Tabelle 2: Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten fünf Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2015)**

\* Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, den Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

# Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 Prozent.

Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter zehn Prozent.

Erreger thematisiert und deren Relevanz für die Zulassung bewertet. Als Beispiele sind hier die Auszüge aus den veröffentlichten Zusammenfassungen der Risikomanagementpläne der kürzlich zugelassenen neuen Glycopeptidantibiotika Oritavancin (Orbactiv®) und Dalbavancin (Xydalba®) wiedergegeben:

**Oritavancin (Orbactiv®):<sup>13</sup> List of studies in post-authorisation development plan**

Study/activity (including study number)	Objectives	Safety concerns/ efficacy issue addressed	Status	Planned date for submission of (interim and) final results
14-TMC-01: International Oritavancin Surveillance Protocol	To monitor the activity of oritavancin compared to numerous broad- and narrow-spectrum (Gram-positive-targeted) anti-bacterial agents when tested against contemporary clinical samples collected in US and European medical centers for the years 2014 to 2019.	Development of drug-resistant bacteria	Protocol finalised on 2 July 2014	Annually for the first 5 years following approval

**Dalbavancin (Xydalba®):<sup>14</sup> List of studies in post-authorisation development plan**

Study/activity (including study number)	Objectives	Safety concerns/ efficacy issue addressed	Status	Planned date for submission of (interim and) final results
In vitro susceptibility surveillance studies with dalbavancin (surveillance programmes)	To monitor for the post-marketing occurrence of resistance to dalbavancin, including resistance patterns and trends.	Occurrence of resistance to dalbavancin.	Planned	Yearly reports to be supplied by laboratories conducting surveillance activities which the company will submit to health authorities.

Im Falle von erkannten Änderungen der Resistenzsituation, zum Beispiel aufgrund der im RMP festgelegten Surveillance-Studien, erfolgt eine Bewertung dieser Ergebnisse im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bezüglich der Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis in den betroffenen Indikationen.

**Therapieoptionen erhalten und verbessern**

Die Kommission ART (Antinfektiva, Resistenz und Therapie) am RKI hat die Aufgabe, Empfehlungen für Standards zu Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten anhand des aktuellen Stands der medizinischen Wissenschaft zu überprüfen und den Bedarf für aktuelle Leitlinien zu identifizieren. Die Kommission ART wird zudem in enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft der medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gegenüber Fachgesellschaften, anderen wissenschaftlichen Institutionen und Organen der Selbstverwaltung darauf hinwirken, dass Empfehlungen und Leitlinien die notwendigen Standards erfüllen und entsprechende Leitlinien erarbeitet beziehungsweise aktualisiert werden.<sup>15</sup> Eine wichtige Voraussetzung für den Erhalt und die Verbesserung von Therapieoptionen sowie für die Entwicklung von Leitlinien ist die Etablierung und Anwendung einheitlicher Definitionen von Grenzwerten zur Beurteilung der Sensitivität von bakteriellen Krankheitserregern gegen Antibiotika (empfindlich, intermediär empfindlich oder resistent). Auf europäischer Ebene befasst sich das European

Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) mit der Erarbeitung solcher Grenzwerte und ist wichtiger Kooperationspartner der EMA und des ECDC. Zur Verbreitung dieser von EUCAST festgelegten Grenzwerte und zur Evaluierung von Grenzwerten, die vom EUCAST nicht berücksichtigt werden, hat sich im Juni 2012 das nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee in Deutschland (NAK) gegründet. Das BfArM wie auch das RKI gehören zu den Gründungsmitgliedern und sind mit Experten aktiv in diesem Gremium vertreten.<sup>16</sup>

Um den Bezug zu den jeweils aktuell gültigen Leitlinien sicherzustellen, wird zudem in allen Fachinformationen von Antibiotika im Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete auch auf die leitlinienkonforme Anwendung verwiesen:

*„Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.“*

oder

*„Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.“*

Zudem sollen auch Hinweise in den Produktinformationen gegeben werden,

- dass das Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Infektionen nicht angewendet werden soll, um die Resistenzentwicklung nicht zu beschleunigen; siehe Produktinformation zu Quinsair®.<sup>17</sup>

*„... Resistenz gegenüber Antibiotika*

*Bakterien können mit der Zeit resistent gegenüber der Behandlung mit einem Antibiotikum werden. Das bedeutet, dass Quinsair nicht zur Vorbeugung gegen Lungeninfektionen angewendet werden sollte. Es sollte nur zur Behandlung von Lungeninfektionen angewendet werden, die durch Pseudomonas aeruginosa verursacht werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie diesbezüglich Bedenken oder Fragen haben.“*

oder

- dass bei Abbruch der Einnahme ohne Rücksprache mit dem Arzt sich die Wahrscheinlichkeit erhöhen kann, dass die Bakterien unempfindlich (resistent) gegen das Arzneimittel werden; siehe Produktinformation zu Sirturo®.<sup>18</sup>

*„... Brechen Sie die Einnahme von SIRTURO nicht ab, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.“*

*Das Auslassen von Dosen oder der Abbruch der Therapie kann*

- Ihre Behandlung unwirksam machen und Ihre Tuberkulose verschlimmern und
- die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass die Bakterien unempfindlich (resistent) gegen das Arzneimittel werden. Dies kann bedeuten, dass Ihre Krankheit nicht mehr mit SIRTURO oder anderen Arzneimitteln behandelt werden kann.“

### **Infektionsketten frühzeitig unterbrechen und Infektionen vermeiden**

Hier ist vor allem auf die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim RKI und deren stete Aktualisierungen zu verweisen.<sup>19</sup>

Aus Sicht der Zulassungsbehörde ist zudem auf die sachgerechte Anwendung von Desinfektionsmitteln zu achten. Bei der Zulassung von Desinfektionsmitteln zur Anwendung bei Patienten (zum Beispiel zur Wunddesinfektion) und Desinfektionsmitteln zur hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion (zur präoperativen Hautantiseptik) wird durch das BfArM geprüft, ob diese Desinfektionsmittel den Anforderungen an den Beleg der Wirksamkeit (gegenüber einem definierten Erregerspektrum), der Unbedenk-

**Abbildung 2:  
Hemmhofplatte**

Quelle: mauritius images/Science  
Photos Library<sup>34</sup>



lichkeit und der pharmazeutischen Qualität (inklusive der mikrobiologischen Reinheit) entsprechen. Im Rahmen der Zulassung von Arzneimitteln für die intravenöse Applikation, so auch für Antibiotika, werden vom BfArM, basierend auf entsprechenden Ergebnissen, die notwendigen Hinweise für die Fachinformation zur sachgerechten Herstellung, Aufbewahrung und

Anwendung der gebrauchsfertigen Lösungen, insbesondere zur Vermeidung von mikrobiellen Kontaminationen, festgelegt.

### **Bewusstsein fördern und Kompetenzen stärken**

Gegenstand jeder Arzneimittelzulassung, so auch von Antibiotika, sind die Fachinformation und die Gebrauchsinformation für das konkrete Arzneimittel. Der Zulassungsinhaber ist gemäß §§ 11 und 11a Arzneimittelgesetz verpflichtet, die Texte der Fachinformation und der Packungsbeilage jedes seiner zugelassenen Arzneimittel – auch nach der Zulassung – an den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Die Gebrauchsinformation beziehungsweise Packungsbeilage muss alle für den Patienten wichtigen Informationen enthalten, damit er weiß, wofür er dieses Arzneimittel erhält und wie er es richtig anwendet: Einnahme des Antibiotikums immer nach Anweisung des Arztes, Einhalten der vorgegebenen Dosierung, Einnahme mit oder ohne Mahlzeit, kein vorzeitiger Abbruch der Einnahme bei abklingender Symptomatik, auch um die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen nicht zu begünstigen, aber zum Beispiel auch Einhalten der Verwendbarkeitsfrist für hergestellte Suspensionen zum Einnehmen. Für die Anwendung von Antibiotika und zum Thema Antibiotikaresistenz hat die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) ein Merkblatt „Alle reden von Antibiotika-Resistenzen ... Aber was ist das eigentlich?“ herausgegeben.<sup>20</sup>

Die Fachinformation muss dem Arzt alle für die Anwendung dieses Arzneimittels notwendigen Informationen geben. Veröffentlicht sind die Fachinformationen für alle zugelassenen Arzneimittel unter PharmNet.BUND.<sup>21</sup> Bedauerlicherweise kennen viele Ärzte diese Fachinformationen nicht oder nutzen deren Informationen nicht ausreichend. Deshalb sollte die Nutzung der Fachinformationen sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich entsprechend gefördert werden.

Bei einer Änderung der aktuellen Resistenzsituation in Deutschland wird der entsprechende Abschnitt 5.1 der Fachinformation für den betreffenden Erreger aktualisiert, um den behandelnden Arzt zu informieren (s. o. Z.A.R.S-Projekt).

Zudem war das BfArM in den letzten Jahren auch aktiv an der Durchführung von europäischen Artikel-30-Verfahren gemäß Richtlinie 2001/83/EG beteiligt, in denen die informativen Texte (Fachinformation und Gebrauchsinformation) der Originatorzulassungen auch für Antibiotika, zum Beispiel Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim und Cefuroximaxetil, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Meropenem und Piperacillin/Tazobactam, europäisch harmonisiert wurden.<sup>22</sup> Dabei wurden insbesondere die zugelassenen Indikationen, Dosierungen, Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation evaluiert und europaweit dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur sachgerechten Anwendung der Antibiotika angepasst.



Auch auf nationaler Ebene wurden zum Beispiel die Zulassungsinhaber von Cotrimoxazol-haltigen Arzneimitteln im Jahr 2011 aufgefordert, die Produktinformationen an den wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen und die teilweise noch enthaltenen Indikationen gonorrhöische Urethritis (verursacht durch *Neisseria gonorrhoeae*) und Ulcus molle (verursacht durch *Haemophilus ducreyi*) wegen Resistenzbildung und daher unzureichender klinischer Wirksamkeit zu streichen.<sup>23</sup>

### Forschung und Entwicklung unterstützen

Für die Zulassung von Arzneimitteln werden gemäß der Richtlinie 2001/83/EG vom Komitee für Humanarzneimittel (CHMP) bei der EMA mit den Zulassungsbehörden der Mitgliedstaaten und fachlichen Arbeitsgruppen wissenschaftliche Leitlinien erarbeitet und veröffentlicht. Diese Leitlinien helfen den Antragstellern, Zulassungsunterlagen zur pharmazeutischen Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorzulegen, die den aktuell zu stellenden Anforderungen und dem Stand der Wissenschaft entsprechen.<sup>24</sup>

Zum Beleg der Wirksamkeit von Antibiotika sind zur Zulassung neuer Antibiotika Unterlagen vorzulegen, die den Empfehlungen der europäischen Leitlinie „Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections“<sup>11</sup> und dessen Addendum<sup>25</sup> entsprechen. Darin werden die aktuellen Anforderungen an Studien mit neuen Antibiotika und seltenen oder resistenten Erregern präzisiert und zusätzliche Anreize für die Entwicklung neuer Antibiotika gegeben.

Diese Leitlinien wurden von der Infectious Diseases Working Party (IDWP) erarbeitet. Die IDWP ist eine der temporären fachlichen Arbeitsgruppen bei der EMA, die sich aus klinischen Assessoren nationaler europäischer Zulassungsbehörden, auch des BfArM, zusammensetzt. Ihre Aufgabe ist es, den CHMP beratend zu unterstützen, indem sie zu speziellen Fragen der Infektiologie Stellung bezieht, wie sie sich beispielsweise während eines Zulassungsverfahrens oder auch bei der Anwendung bereits zugelassener Antiinfektiva ergeben. Darüber hinaus erarbeitet und aktualisiert die IDWP Leitlinien für die klinische Entwicklung von Arzneimitteln im Bereich der Infektiologie.

Generell unterstützt das BfArM die Antibiotikaforschung durch das Angebot von Beratungsgesprächen, in denen wissenschaftliche und auch verfahrenstechnische Aspekte zur Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten diskutiert werden können. Es werden pharmazeutische Unternehmer oder Sponsoren klinischer Prüfungen beraten, zum Beispiel zur Planung eines klinischen Studien-

**Abbildung 3:**  
Antibiogramm mittels  
Hemmhof- oder Plättchentest  
zur Bestimmung der Empfind-  
lichkeit gegenüber verschie-  
denen Antibiotika

Je größer der Hemmhof, desto  
empfindlicher ist der Bakterien-  
stamm gegenüber dem jeweiligen  
Antibiotikum.

Quelle: G. Beards<sup>35</sup>



## REFERENZEN

1. ECDC/EMA: JOINT TECHNICAL REPORT: The bacterial challenge: time to react. 2009; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf)
2. BMG: Pressemitteilung – G7-Gipfel setzt starkes gemeinsames Zeichen im Gesundheitsbereich. 08.06.2015; <http://www.bmg.bund.de/ministerium/meldungen/2015/abschluss-des-g7-gipfels-in-elmau.html>
3. Empfehlung des Rates vom 15. November 2001 zur umsichtigen Verwendung antimikrobieller Mittel in der Humanmedizin 1 (2002/77/EG); [https://beck-online.beck.de/?bcid=Y-100-G-EWG\\_32002H0077](https://beck-online.beck.de/?bcid=Y-100-G-EWG_32002H0077)
4. EC: MITTEILUNG DER KOMMISSION AN DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DEN RAT – Aktionsplan zur Abwehr der steigenden Gefahr der Antibiotikaresistenz. Verkündungsstand: 21.08.2015; <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2011/DE/1-2011-748-DE-F1-1.Pdf>
5. EC: Action Plan Against the rising threats from Antimicrobial Resistance: Road Map. updated 17/03/2015; [http://ec.europa.eu/health/antimicrobial\\_resistance/docs/roadmap\\_amr\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/roadmap_amr_en.pdf)
6. Bundesregierung: DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. Beschluss des Bundeskabinetts vom 13. Mai 2015; [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG\\_DART\\_2020\\_Bericht\\_dt.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf)
7. BVL, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg: GERMAP 2012 – Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. April 2014; [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08\\_PresseInfothek/Germap\\_2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PresseInfothek/Germap_2012.pdf?__blob=publicationFile&v=2)
8. BVL, Hyg Med 2015; 40-7/8: 288-289
9. ECDC: Antimicrobial consumption interactive database (ESAC-Net); [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/esac-net-database/Pages/database.aspx#sthash.g1st21sW.dpuf](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/database.aspx#sthash.g1st21sW.dpuf)
10. ECDC, EFSA, EMA: ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals.

programms für ein spezifisches Arzneimittel beziehungsweise Medizinprodukt oder zu den rechtlichen Rahmenbedingungen für einen konkret anstehenden Zulassungsantrag.<sup>26</sup>

Das BfArM hat zudem seit mehreren Jahren erfolgreich in verschiedenen translationalen Forschungsprojekten den Einfluss verschiedener Antibiotika auf die primäre menschliche Immunantwort (Granulozyten) und damit auch die mögliche Modulation der Pathogen-Wirt-Interaktion untersucht. Diese Untersuchungen dienen neben der Klärung von Bedenken hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit vor und nach der Zulassung auch der Evaluation von möglichen alternativen Ansätzen zur Therapie von Infektionen durch multiresistente bakterielle Erreger. Die Untersuchungen lieferten sowohl neue Erkenntnisse zum möglichen Versagen einer antibiotischen Therapie beim einzelnen Patienten als auch zur möglichen Beeinflussung der Selektion von resistenten Bakterien unter der Therapie.<sup>27–30</sup>

In Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) berät das BfArM in jüngster Zeit auch in der translationalen Phase, sodass bereits in der frühesten Entwicklungsphase die Forschung zu neuen Antiinfektiva zielgerichteter und effektiver erfolgen kann. Das DZIF wurde 2011 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gegründet, in welchem Universitäten, Universitätskliniken, Leibniz- und Max-Planck-Institute und Helmholtz-Zentren sowie Bundesforschungseinrichtungen mit ausgeprägtem Profil auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten zusammengeführt werden, um den wichtigsten infektiologischen Herausforderungen in Diagnostik, Prävention und Therapie mit einem integrativen Ansatz zu begegnen.<sup>31</sup>

## VERNETZUNG UND KOOPERATION

Um diese anspruchsvolle und sehr komplexe Aufgabe der Reduzierung beziehungsweise Bekämpfung der Antibiotikaresistenz sinnvoll und effektiv zu erfüllen, ist die Vernetzung aller an dieser Thematik beteiligten und jeweils in ihrer Zuständigkeit wirkenden verschiedenen Partner in den verschiedenen nationalen, europäischen und internationalen Gremien eine der entscheidenden Voraussetzungen.

### Kooperationen BfArM

Das BfArM als Zulassungs- und Überwachungsbehörde ist mit seinen Experten in den folgenden Gremien und Kooperationen vertreten:

- Infectious Diseases Working Party (IDWP) bei der EMA
- Kommission ART (Antiinfektiva, Resistenz und Therapie) am RKI
- Beirat der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG)
- Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee in Deutschland (NAK)
- Z.A.R.S.-Projekt
- Zusammenarbeit mit dem RKI im Bereich der Desinfektionsmittel, aber auch Influenzapandemie und Ebola
- Zusammenarbeit mit dem Bereich Tierarzneimittel im BVL
- Kooperation mit dem DZIF (unter Beteiligung des PEI)
- Zusammenarbeit mit der Universität Bonn
- Arbeitsgruppe Runder Tisch zur Antibiotika-Forschung bei der Akademie der Wissenschaften in Hamburg und der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina
- Pharma-Dialog der Bundesregierung und der AG Antibiotikaresistenz

30 January 2015; <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/anti-microbial-resistance-JIACRA-report.pdf>

11. EMA: Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. 15 December 2011; CHMP/EWP/558/95 rev 1 und rev 2; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003417.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf)

12. Kresken M et al.: Z.A.R.S. und GERMAP. Pharm Ind. 2014;12:1831-1838; [http://www.ecv.de/download/download/Zeitschriften/pharmind/volltext/PI7607\\_0961.pdf](http://www.ecv.de/download/download/Zeitschriften/pharmind/volltext/PI7607_0961.pdf)

13. EMA: Summary of the risk management plan (RMP) for Orbactiv (oritavancin). last updated in 02-2015; EMA/81390/2015; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk\\_management\\_plan\\_summary/human/003785/WC500180547.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk_management_plan_summary/human/003785/WC500180547.pdf)

14. EMA: Summary of the risk management plan (RMP) for Xydalba (dalbavacin). last updated in 02-2015; EMA/16882/2015; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk\\_management\\_plan\\_summary/human/002840/WC500179036.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk_management_plan_summary/human/002840/WC500179036.pdf)

15. RKI: Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie. [http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/ART\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/ART_node.html)

16. NAK: Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK). <http://www.nak-deutschland.org/>

17. EMA: Packungsbeilage – Quinsair 240 mg Lösung für einen Vernebler. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002789/WC500187845.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002789/WC500187845.pdf)

18. EMA: Packungsbeilage – SIRTURO 100 mg Tabletten. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002614/WC500163209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002614/WC500163209.pdf)

19. RKI: Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). [http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/KRINKO/krinko\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/KRINKO/krinko_node.html)

20. BZgA: Alle reden von Antibiotika-Resistenzen ... Aber was ist das eigentlich? <http://www.bzga.de/antibiotika/>

21. Pharm.Net.Bund; <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>

Die Kooperation der Bundesoberbehörden bei diesen gemeinsamen Aufgaben und Zielen, Projekten und Vorhaben zur Antibiotikaresistenz war einer der Themenschwerpunkte der BfArM-im-Dialog-Veranstaltung „Gemeinsam Gesundheit gestalten – Strategie BfArM 2025“<sup>32</sup>, die am 15. und 16. September 2015 in Bonn stattgefunden hat.

## FAZIT

Die Wirksamkeit bestehender und künftiger Antibiotika muss erhalten werden. Hierfür ist es wichtig, auf nationaler und internationaler Ebene eine gute Koordination der Aktivitäten von Forschern, unabhängigen Experten, Gesundheitsbehörden, pharmazeutischer Industrie und Patienten im Sinne eines effektiven Netzwerks zu schaffen, um die weitere Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen einzudämmen und die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika, Impfstoffe, von Behandlungsalternativen und Schnelltests zu fördern.

Um dieses Ziel zu erreichen und Antibiotikaresistenzen durch ein gemeinsames Vorgehen in der Medizin, der Tierhaltung und der Forschung zu reduzieren beziehungsweise zu bekämpfen, hat die Bundesregierung im Jahr 2008 die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) entwickelt, die im Juni 2015 aktualisiert wurde.

Das BfArM als Zulassungs- und Überwachungsbehörde ist mit seinen Experten aktiv in nationalen und internationalen Gremien und Kooperationen vertreten und fördert somit die Erfüllung der sechs Kernziele von DART. Dabei steht das BfArM im engen Dialog mit Forschern, unabhängigen Experten, Gesundheitsbehörden, pharmazeutischer Industrie und Patienten, um in einem Netzwerk das Ziel zu erreichen, die Wirksamkeit bestehender und künftiger Antibiotika langfristig zu erhalten.

22. HMA: Information on applications referred in accordance with Article 30 of Directive 2001/83/EC – Article 30 Tracking table (February 2015); <http://www.hma.eu/261.html>

23. BfArM: Risikobewertungsverfahren – Cotrimoxazol: Mangelnde Wirksamkeit bei den Indikationen „gonorrhöische Urethritis“ und „Ulcus molle“ wegen Resistenzbildung. 27.06.2011; [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/a-f/cotrimoxazol.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/cotrimoxazol.html)

24. EMA: Scientific guidelines. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000043.jsp&mid=WC-0b01ac05800240cb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&mid=WC-0b01ac05800240cb)

25. EMA: Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. 24 October 2013; (EMA/CHMP/351889/2013); [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500153953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf)

26. BfArM: Beratungsverfahren. [http://www.bfarm.de/DE/Service/Beratungsverfahren/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Service/Beratungsverfahren/_node.html)

27. Grüger T et al.: Garenoxacin-induced increase of CD11b expression on human polymorphonuclear neutrophils does not affect phagocytosis and killing of Staphylococcus aureus. J Infect Chemother. 2011;17(2):291-296

28. Grüger T et al: Negative Impact of Linezolid on Human Neutrophil Functions in vitro. Chemotherapy. 2012;58:206-211

29. Schmidt T et al.: CD66b overexpression and homotypic aggregation of human peripheral blood neutrophils after activation by a gram-positive stimulus. J Leukoc Biol. 2012;91(5):791-802

30. Schmidt T et al.: CD66b Overexpression and Loss of C5a Receptors as Surface Markers for Staphylococcus aureus-Induced Neutrophil Dysfunction. PLoS One. 2015;10(7):e0132703

31. Deutsches Zentrum für Infektionsforschung. [www.dzif.de](http://www.dzif.de)

32. BfArM: BfArM im Dialog: Gemeinsam Gesundheit gestalten – Strategie BfArM 2025. [www.bfarm.de/DE/Service/Veranstaltungen/Dialogveranstaltungen/2015/BfArM2025/BfArM2025.html](http://www.bfarm.de/DE/Service/Veranstaltungen/Dialogveranstaltungen/2015/BfArM2025/BfArM2025.html)

33. Albrich WC et al.: Antibiotic Selection Pressure and Resistance in Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes. Emerg Infect Dis. 2004;10(3):514-517

34. <http://www.bundesregierung.de/Content/DE/Artikel/2015/06/2015-06-05-antibiotika-resistenz-broschuere-g7.html>

35. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Antibiotic\\_sensitivity\\_and\\_resistance.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Antibiotic_sensitivity_and_resistance.JPG)

## // Datenschutz in der Pharmakovigilanz aus Sicht der Behörden: Was geschieht mit den Patienteninitialen? //

F. DEXEL

A. MEHRPUYAN

(BfArM)

**Die Sammlung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen (UAW) in Deutschland stützt sich zu einem erheblichen Teil auf sogenannte Spontanmeldungen, d.h. die Meldung von UAW-Verdachtsfällen außerhalb systematisierter Untersuchungen wie Studien oder klinischen Prüfungen. Dabei können identische Meldungen desselben Patienten aus unterschiedlichen Quellen bei den Behörden oder pharmazeutischen Unternehmen eingehen. Im Rahmen der Erfassung von Spontanmeldungen ist es daher nach wie vor unerlässlich, zusätzliche personenbezogene Daten so weit zu erheben und zu speichern, dass neue Eingänge im Einzelfall den bereits vorhandenen Informationen zugeordnet werden können und Mehrfachregistrierungen – die voneinander unabhängige und irrtümliche Speicherung identischer Fälle – möglichst ausgeschlossen werden. Behörden und pharmazeutische Unternehmer haben aus Gründen der Arzneimittelsicherheit und Therapiequalität ein starkes Interesse daran, dass nicht irrtümlicherweise mehr UAW-Verdachtsfälle gezählt werden, als tatsächlich berichtet worden sind.**

### **KLINISCHE ARZNEIMITTELPRÜFUNGEN**

Eine vergleichbare Problematik existiert beim Umgang mit personenbezogenen Daten und insbesondere Gesundheitsdaten von Probanden und Patienten, welche an klinischen Arzneimittelprüfungen teilnehmen. Gesundheitsdaten sind besondere Arten personenbezogener Daten im Sinne des § 3 Abs. 9 Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) und erfordern daher einen stärkeren Schutz. Vor dem Hintergrund, dass diese Daten im wissenschaftlichen Kontext vielfältig genutzt, gespeichert, verarbeitet und an Dritte weitergegeben werden, ist in § 40 Abs. 2a AMG eine bereichsspezifische Datenschutzregelung geschaffen worden. Der § 40 Abs. 2a Nr. 1 lit. d AMG sieht vor, dass die Probanden einer klinischen Prüfung im Rahmen der Einwilligung zu dieser darüber zu informieren sind, dass im Falle unerwünschter Ereignisse des zu prüfenden Arzneimittels ihre Daten pseudonymisiert an den Sponsor und die zuständige Bundesoberbehörde sowie von dieser an die europäische Datenbank, European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT)<sup>1</sup>, weitergegeben werden. Der Begriff der Pseudonymisierung wird im Zusammenhang mit dieser Datenschutznorm nicht näher definiert. Eine Legaldefinition der Pseudonymisierung enthält das allgemeine Datenschutzrecht in § 3 Abs. 6a BDSG. Hiernach ist Pseudonymisierung das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Die Frage der Erhebung, Verarbeitung und Weitergabe der Initialen und des Geburtsdatums eines Patienten ist im Zusammenhang mit § 40 Abs. 2a Nr. 1 lit. d AMG nicht ausdrücklich geregelt. Fraglich ist, ob die Initialen eines Patienten ggf. in Kombination mit dem Geburtsdatum grundsätzlich als ausreichende Pseudonymisierung angesehen werden können.

In einem Beschluss der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer<sup>2</sup> verweist diese auf ein Schreiben des Bayerischen Landesbeauftragten für den Datenschutz an die Ethikkommission der Universität Würzburg vom 07.05.2008, Az DSB/4–437–12/2: „Im Allgemeinen besteht seitens der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder Konsens, dass die Verwendung von Initialen und/

oder des vollständigen Geburtsdatums nicht als hinreichende Pseudonymisierung angesehen werden kann, weil sowohl die Initialen als auch das vollständige Geburtsdatum zusammen mit anderen Daten eine Identifizierung ermöglichen können.“

Bei den Ethikkommissionen der Landesärztekammern und der Universitätsklinika herrscht insgesamt ein restriktives, doch nicht ganz einheitliches Meinungsbild zur Frage, wie dem Datenschutz genügt wird. Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg verlangt etwa den vollständigen Verzicht auf Initialen und Geburtsdatum. Die Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen, die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München sowie die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln halten die gemeinsame Verwendung von Geburtsdatum und/oder Initialen zusammen mit anderen Daten für unzulässig. Teile des Geburtsdatums werden von der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg und der Ethikkommission der Charité Berlin akzeptiert. Die Ethikkommission des Landes Berlin hält die Dokumentation des Geburtsjahres, des Alters und des Geschlechts der betroffenen Person zusammen mit den medizinischen Angaben und der Teilnehmernummer für rechtlich unbedenklich.<sup>3</sup> Das vollständige Geburtsdatum ohne Angabe der Initialen wird vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller für erforderlich erachtet.

### AUSSERHALB KLINISCHER PRÜFUNGEN

Der Zulassungsinhaber eines Humanarzneimittels wird außerhalb klinischer Prüfungen mit § 63c AMG verpflichtet, ihm bekannt gewordene Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu dokumentieren und zu melden. Problematisch ist auch hier, inwieweit vor dem Hintergrund der Arzneimittelsicherheit personenbezogene Daten zu erheben, zu verarbeiten und zu nutzen sind.

Besteht der Verdacht, dass ein für die Anwendung beim Menschen bestimmtes Arzneimittel unerwünschte Nebenwirkungen hervorruft, so wird der betroffene Patient gemäß § 11 Abs. 5 AMG mit dem Text der Packungsbeilage aufgefordert, diesen Verdacht Ärzten, Apothekern, anderen Angehörigen von Gesundheitsberufen oder unmittelbar der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden.

Grundsätzlich ergibt sich aus § 11 Abs. 5 AMG aber keine Verpflichtung für den Patienten, Nebenwirkungen zu melden. Jede Meldung geschieht demnach auf freiwilliger Basis. Diese Freiwilligkeit auf Seiten des Betroffenen ist auch maßgeblich für Meldungen durch Zulassungsinhaber. Denn § 63c AMG schafft Zulassungsinhabern keine weitergehende Ermächtigungsgrundlage zur Datenerhebung beim Betroffenen.

Sinn und Zweck des § 63c AMG ist es, die Einschätzung der von einem Humanarzneimittel ausgehenden Gefahren zu ermöglichen. Die Wahrscheinlichkeit einer Gefahr lässt sich aber nur ermes sen, indem man die Häufigkeit ihres Auftretens mit einbezieht. Dafür spricht auch der Wortlaut des § 63c Abs. 1 AMG. Danach sind vom Zulassungsinhaber Angaben über die abgegebenen Mengen des Arzneimittels zu machen. Die Erfassung der Abgabemenge ergibt jedoch einzig vor dem Hintergrund Sinn, dass man die Abgabemenge mit der Zahl der aufgetretenen Nebenwirkungen vergleichen will, um so deren relative Häufigkeit zu ermitteln. Daraus lässt sich schließen, dass nach dem Willen des Gesetzgebers nicht nur die bloße Anzahl von Nebenwirkungen, sondern gerade auch die relative Nebenwirkungshäufigkeit von besonderer Bedeutung ist und erfasst werden soll. Gerade im Falle seltener und/oder schwerwiegender Nebenwirkungen kommt dieser eine ganz ausschlaggebende Bedeutung bei der Risikoeinschätzung zu.

Um in der Lage zu sein, die Zahl der Verdachtsmeldungen sicher festzustellen, müssen diese zweifelsfrei voneinander unterschieden werden können. Schwierigkeiten bei der Unterscheidung ergeben sich



beispielsweise, wenn der Betroffene den Verdacht auf eine Nebenwirkung über unterschiedliche Wege kommuniziert. Denkbar ist, dass er seinen Verdacht zuerst bei einem Arzt, anschließend dem Zulassungsinhaber und schließlich gegenüber einer Behörde meldet. Auch bei Behandlung eines Patienten durch verschiedene Ärzte ist denkbar, dass von den involvierten Ärzten jeweils unabhängige Meldungen für denselben Patienten erzeugt werden.

Gehen diese Verdachtsmeldungen anschließend etwa bei den zuständigen Bundesoberbehörden ein, muss in Zweifelsfällen ermittelbar sein, ob unterschiedliche Anzeigen mehrfach dieselbe Person betreffen oder ob sie sich auf verschiedene Betroffene beziehen.

Folglich ist an die Erfassung einer Meldung der Anspruch zu stellen, dass diese nach Möglichkeit nicht nur individualisiert, also von anderen unterschieden, sondern auch mit inhaltsgleichen Meldungen desselben Betroffenen identifiziert werden kann.

Dies ließe sich am leichtesten bewerkstelligen, wenn bei jeder Meldung ausreichend personenbezogene Daten wie Name, Anschrift, Geschlecht und Alter oder Geburtsdatum des Betroffenen miterfasst würden. Manche personenbezogenen Daten, etwa das Alter des Betroffenen, sind zudem für die Beurteilung der Nebenwirkung von Bedeutung.

Dem stehen aber die Prinzipien des Verbots mit Erlaubnisvorbehalt sowie der Datenvermeidung und -sparsamkeit im deutschen Datenschutzrecht entgegen.

Eine gesetzliche Ermächtigung zum Umgang mit personenbezogenen Daten könnte sich aus § 63c AMG ergeben. Die aktuelle Fassung des § 63c AMG beruht auf Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG sowie der Umsetzung der Übergangsbestimmung von Artikel 2 Absätze 4 und 5 der Richtlinie 2010/84/EU.

In der Vorbemerkung der Richtlinie 2010/84/EU unter Absatz 5 werden die Mitgliedstaaten angewiesen sicherzustellen, dass Meldungen und Verarbeitungen personenbezogener Daten im Zusammenhang mit vermuteten Nebenwirkungen vertraulich erfolgen.

Daraus ergibt sich im Gegenschluss, dass im Zusammenhang mit der Dokumentation von Nebenwirkungen die Erfassung und Speicherung personenbezogener Daten möglich ist. Indirekt wird damit bereits auf die Möglichkeit der Pseudonymisierung verwiesen, da eine Anonymisierung den Personenbezug vollständig ausschließen und den Hinweis obsolet machen würde.

Eine gesetzliche Ermächtigungsgrundlage, die den Anforderungen des § 4 BDSG genügt, muss hinreichend konkret die Art der Daten und den Zweck der Verarbeitung nennen. § 63c AMG macht keine Ausführungen dazu, welche Daten erhoben werden dürfen. Er kann daher nicht als Ermächtigungsgrundlage genügen.

Andere Normen, die eine Erhebung beziehungsweise Verarbeitung personenbezogener Daten durch den dokumentationspflichtigen Zulassungsinhaber außerhalb von Studien gestatten würden, sind nicht ersichtlich.

### **NOTWENDIGKEIT DER EINWILLIGUNG DER BETROFFENEN**

Da es an einer gesetzlichen Ermächtigungsgrundlage fehlt, ist folglich die Einwilligung des Betroffenen für den Umgang mit seinen personenbezogenen Daten erforderlich.

Einer Einwilligung bedarf es lediglich dann nicht, wenn Daten anonym sind und darum keinen Personenbezug aufweisen. Gegen die Verwendung einer Anonymisierung im Meldeverfahren spricht in praktischer Hinsicht, dass die Berichte der Betroffenen von unterschiedlichen Stellen aufgenommen werden,



bevor sie bei der zuständigen Bundesoberbehörde eingehen. Um hier Mehrfachmeldungen ausschließen zu können, muss bei ansonsten inhaltlicher Übereinstimmung erkennbar bleiben, wenn sich Meldungen auf unterschiedliche Personen beziehen. Fehlt jedweder Personenbezug, kann dies unter den genannten Umständen nicht gelingen. Bei Verwendung anonymisierter Daten kann daher ein wesentlicher Zweck der Regelung gar nicht erreicht werden.

Hinsichtlich der nach § 40 Abs. 1 Nr. 3 lit. c AMG erforderlichen Einwilligung wird teilweise die Freiwilligkeit in Zweifel gezogen, da nur bei deren Erteilung der Zugang zu neuen, erfolgversprechenden Therapien eröffnet wird.<sup>4</sup> Da die UAW-Meldungen keinerlei Vorteil für den Betroffenen mit sich bringen, sind vergleichbare Bedenken dort ausgeschlossen.

Liegt die Einwilligung vor, gibt es die Möglichkeit einer Pseudonymisierung der Daten, wie sie auch im Rahmen klinischer Studien von § 40 Abs. 2a Nr. 1 lit. d AMG vorgesehen ist. Die ausreichende Pseudonymisierung ist eine Frage des Einzelfalles<sup>5</sup> und hängt schlussendlich davon ab, ob die Herstellung eines Personenbezuges, gegebenenfalls unter Heranziehung weiterer Daten, möglich ist. Entscheidend ist dabei schon, wer die Pseudonymisierung vornimmt. Wird ein Pseudonym direkt vom Betroffenen selbst gebildet, etwa nach einem festen Schlüssel, kann ohne weitere Daten regelmäßig kein anderer, weder Zulassungsinhaber noch Arzt, den Personenbezug wieder herstellen.<sup>6</sup> Da nur der Betroffene weiß, wer hinter dem Pseudonym steckt, ist ihm allein die Zuordnung noch möglich. Dadurch wird eine Kontaktaufnahme mit dem Betroffenen in der Theorie deutlich schwieriger und in der Praxis nahezu unmöglich. Eine Vermeidung von Mehrfachmeldungen ist nach diesem Prinzip darum kaum praktikierbar. Daneben stünde zu befürchten, dass mit dem Mehraufwand einer weiteren Verschlüsselung bei der Meldung eine abschreckende Wirkung einhergeht, welche kontraproduktiv für die Steigerung der Arzneimittelsicherheit ist. Werden die personenbezogenen Daten des Betroffenen dagegen mit entsprechender Einwilligung des Betroffenen bei der Erfassung nach § 63c AMG vom Zulassungsinhaber pseudonymisiert, so ist zwar eine Wiederherstellung des Personenbezuges für den Zulassungsinhaber anhand seiner Referenzdatei möglich. Dies ist beabsichtigt und zum Schutz des Betroffenen erforderlich. Denn Zweck der Pseudonymisierung ist es, in bestimmten Ausnahmesituationen, hier zum Schutz des Betroffenen, eine spätere Identifikation zu ermöglichen.<sup>7</sup>

Wird die ausreichend pseudonymisierte Meldung anschließend an die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben, so ist diesem als Empfänger die Herstellung eines Personenbezuges hingegen nicht möglich, da die Referenzdatei nicht vorliegt. Insbesondere ist dem BfArM auch keine Identifizierung über Zusatzwissen möglich. Solches der Identifikation dienliche Zusatzwissen könnte sich theoretisch aus der Zusammenführung verschiedener Meldungen ergeben. Faktisch enthalten die übermittelten Meldungen jedoch keine Daten, welche eine Identifizierung signifikant erleichtern würden, gleich, ob die Daten zusammengeführt werden oder nicht. Die so erhaltenen Meldungsdaten führen daher zu keiner erhöhten Bestimmbarkeit des Betroffenen.

Daher ist die Pseudonymisierung beim Zulassungsinhaber auch unter den Gesichtspunkten der Datenvermeidung und -sparsamkeit das richtige Instrument.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Anforderungen an die Pseudonymisierung bei der Datenverarbeitung im Bereich klinischer Prüfungen und im Bereich der Pharmakovigilanz sind aus Behördensicht nicht deckungsgleich.

Bei UAW-Meldungen werden die Daten von den Zulassungs- und Überwachungsbehörden zur Gewährleistung einer ausreichenden Arzneimittelsicherheit und frei von kommerziellen Interessen verwendet.

## REFERENZEN

1. <https://eudract.ema.europa.eu/>
2. <http://ethikkommission.blaek.de/ueber-uns/beschluesse-der-ek>
3. von Dewitz C: Verschlüsselung personenbezogener Daten in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln. *Arzneimittel & Recht.* 2007;5:212-219
4. <http://ethikkommission.blaek.de/docs/beschluesse-der-ek/pseudonymisierung.pdf>
5. [http://www.bfdi.bund.de/bfdi\\_wiki/index.php/3\\_BDSG\\_Kommentar\\_Absatz\\_6](http://www.bfdi.bund.de/bfdi_wiki/index.php/3_BDSG_Kommentar_Absatz_6)
6. Es handelt sich um ein selbst generiertes, sog. anonymes Pseudonym.
7. Simitis/Scholz, BDSG, § 3 Rn. 216
8. Vgl. auch Dechamps C: Datenschutz bei pharmazeutischen Daten – Verwendung pharmazeutischer Daten im Ausland. *Arzneimittel & Recht.* 2014;4:156-167

Bei Spontanmeldungen der Fachkreise für die Behörden sind aus den oben dargestellten Gründen der Pharmakovigilanz die Daten in einer differenzierten, eindeutig unterscheidungsfähigen Form erforderlich. Die notwendige Unterscheidungskraft wird erreicht, indem Patienteninitialen und Geburtsdatum erfasst und an die Behörde übermittelt werden.

Nach Übermittlung ist es den zuständigen Bundesoberbehörden anhand dieser Daten nahezu unmöglich, einen Personenbezug herzustellen. Eine weitere Reduzierung der Merkmale, etwa eine Kürzung des Geburtsdatums, würde die Unterscheidungskraft von Meldungen erheblich absenken, führt aber gegenüber dem BfArM aus den bereits besprochenen Gründen auch nicht zu einer Verbesserung des Datenschutzes. Überdies ist das Alter eines Betroffenen für die Beurteilung vieler Nebenwirkungen von erheblicher Bedeutung.

Bei Spontanmeldungen stößt die Pseudonymisierung unter Reduzierung des Namens auf die Initialen bei Beibehaltung des vollen Geburtsdatums darum hier auf keine Bedenken. Für diese Vorgehensweise spricht im Übrigen, dass sie sich in der Praxis seit 1984 bewährt hat und noch keine Meldungen zu Datenschutzverletzungen vorliegen.

Sofern Meldungen mit Initialen und Geburtsdatum sowie entsprechender Einwilligung den pharmazeutischen Unternehmern vorliegen, können sie diese folglich an die zuständigen Bundesoberbehörden weitergeben. Hier werden sie für die beschriebenen Zwecke genutzt. Eine Weitergabe der Initialen durch das BfArM an andere Behörden oder an die Behörden anderer Mitgliedstaaten der EU, die EMA oder die WHO findet in ständiger Verwaltungspraxis jedoch nicht statt.<sup>8</sup>

Auch bei der Veröffentlichung der UAW-Datenbank im Internet werden die Initialen und das Geburtsdatum entfernt. Aufgrund der oben dargestellten Empfehlungen der Ethikkommissionen sind diese Daten bei den Meldungen der pharmazeutischen Unternehmer zudem in vielen Fällen nicht vorhanden.

Ergänzend ist anzuführen, dass die Behörden bei der Datenerhebung und -nutzung im zweiten Abschnitt des Bundesdatenschutzgesetzes gegenüber den nicht öffentlichen Stellen und öffentlich-rechtlichen Wettbewerbsunternehmen privilegiert sind. Die zuständigen Bundesoberbehörden verfolgen mit ihrer Tätigkeit keine kommerziellen Zwecke, sondern oberstes Ziel ist die Erhöhung der Arzneimittel- und damit der Patientensicherheit.

## // Hintergrund und Planung einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren für Invagination bei Kindern unter einem Jahr //

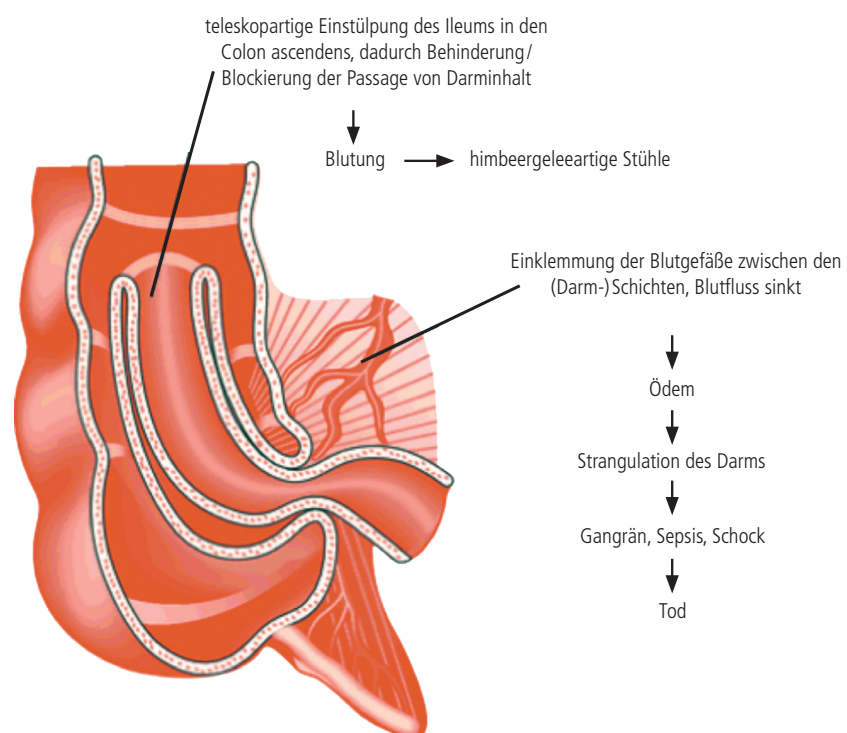
D. OBERLE

(PEI)

### KRANKHEITSBILD

Invagination ist definiert als Einstülpung eines proximalen Darmanteils in den distalen Abschnitt. Die häufigste Lokalisation ist ileozökal (Abbildung). Zu den Leitsymptomen gehören Blässe, plötzlich einsetzende, krampfartige Bauchschmerzen, wiederkehrende Schreiepisoden sowie eine Schonhaltung mit Anziehen der Beine. Bei der klinischen Untersuchung ist eventuell eine walzenförmige Struktur tastbar, möglicherweise findet sich bei der rektalen Untersuchung Blut am Fingerling. Im Rahmen der Auskultation fallen hochgestellte Darmgeräusche auf. Es kommt zur Dehydratation bei rezidivierendem, teilweise auch galligem Erbrechen. Typisch ist auch das Absetzen blutig-schleimigen Stuhls („himbeer-geleeartig“). Durch zunehmende Durchblutungsstörung kann es im Bereich des Invaginats infolge von Blutstauung und Ödemen zur Ausbildung der Symptomatik eines Darmverschlusses (Ileus) kommen (Abbildung). Der Verdacht auf eine Darminvagination ist immer als pädiatrischer/kinderchirurgischer Notfall einzustufen.

Untersuchungsmethode der Wahl ist der Ultraschall. Bei der Sonografie des Abdomens ist auf das sogenannte Kokardenphänomen (Target-Zeichen)<sup>1,2</sup>, Pendelperistaltik, Zeichen einer Enteritis und freie Flüssigkeit zu achten. Eine rasche Reposition ist unabdingbar zur Vermeidung schwerer Komplikationen wie Darmischämie oder -perforation. Die konservative Therapie ist bei typischer Anamnese, fehlendem Peritonismus, ggf. nach Ausschluss freier Luft und bei Fehlen einer ursächlich auslösenden Raumfor-



**Abbildung:**  
**Ileozökale Invagination**

Quelle: modifiziert nach McKinney et al., 2000

derung indiziert.<sup>3–5</sup> Sie wird unter Operationsbereitschaft und in Analgosedierung durchgeführt. Dabei erfolgt eine sonografisch kontrollierte rektale Instillation von physiologischer Kochsalzlösung mit einem Druck von etwa 100 cm H<sub>2</sub>O-Säule (sog. hydrostatische Desinvagination oder Reposition). Bei Rezidiven ist auch eine wiederholte Anwendung möglich.<sup>1</sup> Nach erfolgreicher hydrostatischer Desinvagination sollte der Patient für mindestens 24 Stunden stationär überwacht werden. Eine operative Therapie ist bei Peritonismus, freier Luft, bekannter ursächlicher Raumforderung/Fehlbildung, rezidivierenden Invaginationen (hohe Wahrscheinlichkeit einer ursächlichen Raumforderung/Fehlbildung)<sup>2</sup> sowie bei pneumatisch oder hydrostatisch erfolglosem Repositionsversuch indiziert.<sup>6</sup> Beim offen chirurgischen Vorgehen wird der invaginierte Darmabschnitt manuell aus dem distalen Darmabschnitt herausgedrückt (Hutchinson-Handgriff). Die Fixation des Darmabschnitts ist optional (Pexie über drei bis vier Zentimeter). Bei Darmnekrose oder nicht möglicher Reposition erfolgen die Resektion des Invaginatums und eine End-zu-End-Anastomose. Die Laparoskopie ist bei guter Erfahrung des Chirurgen eine Alternative.<sup>7</sup> Auch hier ist eine Pexie möglich. In manchen Fällen ist der Umstieg auf ein offen chirurgisches Vorgehen erforderlich.

#### EPIDEMIOLOGIE

In einer bundesweiten Erhebung lag die Inzidenz von Invaginationen bei Kindern unter einem Jahr bei 61,7/100.000 Personenjahre<sup>8</sup>. In Australien wurden vergleichsweise höhere (81,0/100.000 Personenjahre<sup>9</sup>) und in den USA niedrigere (47,0/100.000 Personenjahre<sup>10</sup>) Schätzer ermittelt.

Etwa 80 Prozent der Invaginationen treten bei Kindern innerhalb des ersten Lebensjahres auf; einen Häufigkeitsgipfel beobachtet man in einem Alter von 6,4 bis 12,5 Monaten. In 90 Prozent der Fälle tritt die Invagination idiopathisch auf. Zu den bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Invagination gehören aber auch Virusinfektionen mit Hyperplasie der Peyer-Plaques, vermehrte Darmmotilität und vergrößerte mesenteriale Lymphknoten, z. B. im Rahmen einer Enteritis.<sup>11</sup> Andere anatomische Führungspunkte (lead points) sind Meckel-Divertikel<sup>11</sup>, Kolonpolypen<sup>12</sup>, Darmduplikaturen, Appendix oder Adhäsionen.

Auch männliches Geschlecht zählt zu den bekannten Risikofaktoren für Invagination.<sup>13</sup> Eine Wildtyp-Rotavirus-Infektion scheint nicht mit einem erhöhten Risiko für Invagination verbunden zu sein.<sup>14</sup>

#### IMPfung GEGEN ROTAVIRUS-GASTROENTERITIS – EIN RISIKOFAKTOR FÜR INVAGINATION?

Das Krankheitsbild Darminvagination hat neue Aufmerksamkeit erlangt, als die Assoziation zwischen der Impfung mit dem ersten zugelassenen Lebendimpfstoff gegen Rotavirus-Gastroenteritis (RotaShield<sup>®</sup>, Wyeth Lederle Vaccines, Philadelphia, PA/USA), der im August 1998 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurde, kurz nach der Markteinführung in den USA bekannt wurde. Ein erhöhtes Risiko für Invagination drei bis 14 Tage nach der ersten Dosis wurde im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie beobachtet: Das adjustierte Odds Ratio (aOR) lag bei 21,7 (95%-KI: 9,6–48,9).<sup>15</sup> In einer sogenannten Case-series-Analyse betrug das Inzidenzratenverhältnis (IRR, Incidence Rate Ratio) in den Tagen drei bis 14 nach der ersten Dosis 29,4 (95%-KI: 16,1–53,6). Zu beobachten war auch ein erhöhtes Risiko für Invagination nach der zweiten Dosis, dieses war allerdings geringer als das Risiko nach der ersten Dosis. Daraufhin hat der Zulassungsinhaber das Präparat im Oktober 1999 vom US-Markt genommen.

Am 07.05.1999 wurde RotaShield<sup>®</sup> von der Europäischen Kommission zugelassen. Am 02.11.2000 informierte der Zulassungsinhaber die Europäische Kommission über seine Entscheidung, die Zulassung

für RotaShield® zurückzuziehen. Am 22.01.2001 akzeptierte die Europäische Kommission die Entscheidung des Zulassungsinhabers.<sup>16</sup> RotaShield® wurde in der EU nie vermarktet. Rotaviruslebendimpfstoffe der zweiten Generation, RotaTeq® (Sanofi Pasteur MSD, Lyon, Frankreich) und Rotarix® (GlaxoSmith-Kline, Rixensart, Belgien) sind seit 2006 in der EU zugelassen. Beide Impfstoffe werden seitdem in Deutschland eingesetzt.

Auch aus Beobachtungsstudien nach der Zulassung von Rotavirusimpfstoffen der zweiten Generation geht hervor, dass ein erhöhtes Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung besteht<sup>17–21</sup>, insbesondere in einem Zeitfenster von sieben Tagen nach der ersten Dosis, wobei das Risiko altersabhängig ist.<sup>13, 22</sup>

Hinsichtlich der Höhe des Risikos wurden unterschiedliche Zahlen veröffentlicht: In Mexiko wurde ein 5,3-fach erhöhtes Risiko für Invagination ein bis sieben Tage nach der ersten Dosis Rotarix® mithilfe der Case-series-Methode gefunden (Incidence Ratio [IR] 5,3; 95 %-KI: 3,0–9,3) und mithilfe der Fall-Kontroll-Methode ein 5,8-fach erhöhtes Risiko (Odds Ratio [OR] 5,8; 95 %-KI: 2,6–13).<sup>17</sup> In Brasilien wurde nach der ersten Dosis kein erhöhtes Risiko, allerdings ein 1,9- bis 2,6-fach erhöhtes Risiko ein bis sieben Tage nach der zweiten Dosis beobachtet.<sup>17</sup>

In Australien gab es im Rahmen einer Beobachtungsstudie nach der Zulassung über alle Dosen gerechnet bis zum Alter von neun Monaten keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Invagination nach Impfung mit Rotarix® oder RotaTeq®. Dennoch lagen bei ein bis unter drei Monate alten Kindern Hinweise auf eine höhere Zahl an Fällen von Invagination als erwartet in den Tagen 1–7 und 1–21 nach der ersten Dosis vor (1–7 Tage: RotaTeq® relatives Risiko [RR] 5,3; 95 %-KI: 1,1–15,4; Rotarix®: RR 3,5; 95 %-KI: 0,7–10,1; 1–21 Tage: RotaTeq® RR 3,5, 95 %-KI 1,3–7,6; Rotarix® RR 1,5; 95 %-KI: 0,4–3,9).<sup>18</sup>

Im Rahmen einer in Australien durchgeführten Self-controlled-case-series (SCCS)-Analyse betrug die relative Inzidenz (RI) für die Tage 1–7 nach der ersten Dosis 6,8 (95 %-KI: 2,4–19,0) für Rotarix® und 9,9 (95 %-KI: 3,7–26,4) für RotaTeq®. Zudem war bei beiden Impfstoffen auch eine leichte Risikoerhöhung in den Tagen 1–7 nach der zweiten Dosis zu beobachten.<sup>14</sup>

In den USA hatten Studien nach der Zulassung von RotaTeq® dagegen zunächst kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Invagination gezeigt. Eine Kohortenstudie, die im Rahmen des VSD (Vaccine Safety Datalink)-Projekts durchgeführt wurde und 309.844 erste Dosen sowie insgesamt 786.725 verimpfte Dosen RotaTeq® umfasste, ergab für die Tage 1–30 nach allen Dosen ein Standardized Incidence Ratio (SIR) von 1,01 (95 %-KI: 0,62–1,54) und nach der ersten Dosis ein SIR von 1,23 (95 %-KI: 0,50–2,54).<sup>10</sup> Für das Zeitfenster 1–7 Tage nach allen Dosen wurde ein SIR von 0,92 (95 %-KI: 0,25–2,36) gefunden und nach der ersten Dosis ein SIR von 1,21 (95 %-KI: 0,03–6,75).

Zuvor war basierend auf einer Analyse der VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System)-Daten<sup>23</sup> geschlussfolgert worden, dass es keine Hinweise auf eine Assoziation zwischen der Impfung mit RotaTeq® und Invagination gibt. In den USA wurde und wird überwiegend RotaTeq® eingesetzt; Studien zu Rotarix® und Invagination waren in den USA daher bis 2013 nicht veröffentlicht worden.

Weintraub et al.<sup>20</sup> fanden in einer weiteren Vaccine-Safety-Datalink (VSD)-Studie erneut kein erhöhtes Risiko in den Tagen 1–7 nach Impfung mit RotaTeq®, aber ein signifikant erhöhtes Risiko in den Tagen 1–7 nach Impfung mit Rotarix® (8,82-fach für die erste Dosis und 8,17-fach für die zweite Dosis). Das Risiko für eine Invagination in den Tagen 1–7 nach der ersten Dosis war nach Rotarix® neunmal und in den Tagen 1–7 nach der zweiten Dosis dreimal höher verglichen mit RotaTeq® (relatives Risiko [RR] 9,10 [95 %-KI: 1,42–98,93] für die erste Dosis und 3,07 [95 %-KI: 0,22–42,37] für die zweite Dosis). Aufgrund der neuen Hinweise auf eine Assoziation zwischen der Impfung mit Rotavirusimpfstoffen

und Invagination aus Mexiko, Brasilien und Australien initiierte das Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) der Food And Drug Administration (FDA) eine Studie zur Sicherheit der Rotavirusimpfstoffe der zweiten Generation im Rahmen des PRISM (Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring)-Programms.<sup>21</sup> Berücksichtigt wurden 1,277.556 Impfungen mit RotaTeq® (davon 507.874 erste Dosen) und 103.098 Impfungen mit Rotarix® (davon 53.638 erste Dosen). Die Mini-Sentinel-PRISM-Studie zeigte für RotaTeq® ein signifikant erhöhtes Risiko für Invagination im Zeitfenster von 1–21 Tagen nach der ersten Dosis (RR 2,6 [95%-KI: 1,2–5,8]). Für Rotarix® wurde auch ein erhöhtes, aber nicht signifikantes Risiko für Invagination im Zeitfenster von 1–21 Tagen nach der ersten Dosis (RR 2,9 [95%-KI: 0,4–21,8]) und ein statistisch erhöhtes Risiko nach der zweiten Dosis beobachtet [RR 5,1 (95%-KI: 1,6–16,4)], wobei die Autoren berichteten, dass die Analyse für Rotarix® underpowered gewesen sei.<sup>21</sup>

In der neuesten Vaccine-Safety-Datalink (VSD)-Studie fanden Haber et al. wieder ein signifikant erhöhtes Risiko für Invagination drei bis sechs Tage nach Gabe der ersten Dosis Rotarix® (Daily Reporting Ratio [DRR] 7,5 [95%-KI: 2,3–24,6]).<sup>24</sup> Nach der zweiten Dosis war das DRR ebenfalls erhöht, wenn auch nicht signifikant (DRR 2,4 [95%-KI: 0,8–7,5]).

Eine spanische Studie zeigte ein erhöhtes, wenn auch nicht signifikantes Incidence Rate Ratio (IRR) von 9,0 (95%-KI: 0,9–86,5) und 4,7 (95%-KI: 0,3–74,1 nach Altersadjustierung) für Invagination innerhalb von sieben Tagen nach Rotavirusimpfung, wobei angemerkt sei, dass die Berechnungen auf insgesamt nur drei beobachteten Invaginationen nach Rotavirusimpfung beruhen und die Studie underpowered war.<sup>25</sup>

Im Rahmen einer Metaanalyse zum Thema Invagination nach Rotavirusimpfung ermittelten Rosillon et al.<sup>26</sup> einen gemeinsamen Schätzer für das relative Risiko einer Invagination innerhalb von sieben Tagen nach der ersten Dosis von Rotarix® von 5,4 (95%-KI: 3,9–7,4 basierend auf Daten von drei Studien). Für RotaTeq® ermittelten sie einen Schätzer von 5,5 (95%-KI: 3,3–9,3 basierend auf Daten von drei Studien). Der gemeinsame Schätzer für das relative Risiko für Invagination innerhalb von sieben Tagen nach der zweiten Dosis lag für Rotarix® bei 1,8 (95%-KI: 1,3–2,5 basierend auf Daten von vier Studien) und für RotaTeq® bei 1,7 (95%-KI: 1,1–2,6 basierend auf Daten von drei Studien).

**Tabelle: Impfrate (%) von Kindern in Deutschland gegen Rotavirus-Gastroenteritis (Punktschätzer und 95%-Konfidenzintervall)<sup>27</sup>**

Jahr	alte Bundesländer	neue Bundesländer	gesamtes Bundesgebiet
2006	2,51 (1,41–3,61)	3,78 (0,74–6,82)	2,72 (1,67–3,76)
2007	4,76 (3,28–6,25)	7,24 (2,72–11,76)	5,11 (3,68–6,53)
2008	14,56 (12,12–17,01)	39,45 (30,93–47,97)	17,95 (15,48–20,42)
2009	22,44 (19,51–25,37)	58,94 (50,90–66,97)	28,14 (25,24–31,04)
2010	27,93 (23,53–32,33)	56,26 (44,52–68,00)	32,09 (27,86–36,32)



### DATEN AUS DEUTSCHLAND

Im Jahr 2010 führte das Paul-Ehrlich-Institut einen repräsentativen Survey zur Impfrate gegen Rotavirus-Gastroenteritis in deutschen Haushalten mit Kindern durch. Daraus ging hervor, dass es hinsichtlich der Impfrate zumindest bis 2010 große Unterschiede zwischen den alten und den neuen Bundesländern gab (siehe Tabelle<sup>27</sup>). Für den Zeitraum 2011 bis 2015 liegen keine Daten zur Impfrate gegen Rotavirus-Gastroenteritis vor.

Eine Impactanalyse des Robert Koch-Instituts in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut zeigte, dass die Rotavirusimpfung in Deutschland mit einem signifikanten Rückgang der Rotavirus-assoziierten Hospitalisationen bei sechs bis 23 Monate alten Kindern assoziiert ist. Es wurde geschätzt, dass – unabhängig von der geografischen Region – eine Impfrate von 50 Prozent bei Kindern im Alter von sechs bis elf Monaten zu einem Rückgang der Hospitalisationen wegen Rotavirus-Gastroenteritis um 42 Prozent führen würde.<sup>27</sup>

Aufgrund der vermuteten Assoziation zwischen den zurzeit zugelassenen Rotavirusimpfstoffen und Invagination hat das Paul-Ehrlich-Institut untersucht, ob es in Deutschland mehr Fälle von Invagination bei Rotavirusimpfungen gibt, als aufgrund der Hintergrundinzidenz vor Marktzulassung im Jahr 2006 zu erwarten wäre. Die dem Paul-Ehrlich-Institut zwischen 2006 und 2010 gemeldeten Verdachtsfälle von Invagination nach Rotavirusimpfung wurden analysiert und gemäß der Falldefinition zu Invagination der Brighton Collaboration validiert. Basierend auf Standardized-morbidity-ratio (SMR)-Methoden wurde eine Observed-versus-expected (OvE)-Analyse durchgeführt.<sup>22</sup> Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt insgesamt 27 Verdachtsfallmeldungen von Invagination nach Rotavirusimpfung. Für beide Impfstoffe zeigte sich bei drei bis fünf Monate alten Kindern ein signifikant erhöhtes SMR für Invagination in einem Risikofenster von ein bis sieben Tagen nach der ersten Dosis (SMR: Rotarix<sup>®</sup> 4,6 [95%-KI: 1,5–10,7]; RotaTeq<sup>®</sup> 5,8 [95%-KI: 1,2–17,1]). Über alle Altersgruppen gerechnet ergab sich für beide Impfstoffe ein erhöhtes, aber statistisch nicht signifikantes SMR für Invagination in einem Risikofenster von ein bis sieben Tagen nach der ersten Dosis (SMR: Rotarix<sup>®</sup> 1,9 [95%-KI: 0,8–4,0]; RotaTeq<sup>®</sup> 1,6 [95%-KI: 0,5–3,7]). Über alle Altersgruppen und alle Dosen gerechnet wurde kein erhöhtes SMR für Invagination nach Impfung mit Rotarix<sup>®</sup> oder RotaTeq<sup>®</sup> beobachtet. Da diese OvE auf Spontanmeldungen beruht, könnten die SMRs aufgrund des vermuteten Underreporting deutlich höher liegen. Ein Indiz für Underreporting ist die vergleichsweise hohe Rate chirurgischer Desinvaginationen (50 %) unter den spontan gemeldeten Verdachtsfällen von Invagination<sup>22</sup>, während diese im Rahmen der ESPED-Studie zur Hintergrundinzidenz bei etwa 30 Prozent lag (nicht publiziert). Dies spricht für ein besseres Melden operativ versorgter Invaginationen und damit ernsterer Fälle an die zuständige Bundesoberbehörde.

### EMPFEHLUNG DURCH DIE STÄNDIGE IMPFKOMMISSION

Im Juli 2013 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) den routinemäßigen Einsatz von Rotavirusimpfstoffen der zweiten Generation als Standardimpfung empfohlen.<sup>28,29</sup> Zuvor hatten Sachsen, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Thüringen sowie Schleswig-Holstein die Rotavirusimpfung bereits in die jeweiligen Impfkalender aufgenommen. Nach der Empfehlung der Immunisierung gegen Rotavirus-Gastroenteritis als Standardimpfung durch die Ständige Impfkommission (STIKO) im Sommer 2013 war ein kontinuierlicher Anstieg der Impfrate zu erwarten, da die Kosten von Routineimpfungen von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden. Die Akzeptanz der Impfung in der Bevölkerung wurde auch deshalb als hoch eingeschätzt, weil es sich bei beiden auf dem Markt angebotenen Produkten um oral zu verabreichende Präparate (Schluckimpfung) handelt.

## AKTUELLE ENTWICKLUNGEN

Am 07.05.2015 hat der Haut Conseil de la Santé Publique die Empfehlung zur Impfung gegen Rotavirus-Gastroenteritis im Rahmen der Grundimmunisierung von Kindern in Frankreich zurückgenommen.<sup>30</sup> Dieser Entscheidung war eine Information auf der Homepage der französischen Zulassungsbehörde (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) vom 31. März 2015 zu aus Frankreich gemeldeten Verdachtsfällen von Darminvagination nach Rotavirusimpfung mit tödlichem Ausgang vorausgegangen.<sup>31</sup>

Am 11.05.2015 informierte das Paul-Ehrlich-Institut auf seinen Internetseiten über die Rücknahme der Impfpflicht in Frankreich.<sup>32</sup> Bis zu diesem Zeitpunkt waren dem Paul-Ehrlich-Institut aus Deutschland 82 Meldungen einer bestätigten Invagination in unterschiedlichem zeitlichem Zusammenhang mit einer Rotavirusimpfung berichtet worden. In 68 Fällen konnte der Gesundheitszustand wiederhergestellt werden. Bei zwölf Kindern (neun männlich, drei weiblich) musste im Rahmen einer Operation eine partielle Darmresektion vorgenommen werden. Bei fünf dieser Kinder lagen neben der vorausgegangenen Rotavirusimpfung bekannte Risikofaktoren für eine Invagination vor: zweimal ein Meckel-Divertikel, einmal eine kongenitale mesenteriale Lücke, einmal ein Lymphom und einmal ein Tumor an der Bauhin-Klappe. Sieben Patienten entwickelten typische Zeichen und Symptome einer Invagination innerhalb von sieben Tagen nach der Impfung, zwei Kinder zwischen dem achten und dem 14. Tag nach der Impfung und je ein Kind 29, 37 und 48 Tage nach der Impfung. In zwei weiteren Fällen war zum Zeitpunkt der Meldung der Gesundheitszustand noch nicht wiederhergestellt bzw. lagen keine Informationen über den Ausgang vor. Eine Invagination mit tödlichem Ausgang wurde nicht berichtet.

## STUDIENZIELE

Vor diesem Hintergrund erschien es notwendig, im Rahmen einer gut gepowerten epidemiologischen Studie für Deutschland eine valide, für bekannte Confounder (Störfaktoren) adjustierte Risikoquantifizierung durchzuführen und Risikogruppen (z. B. Kinder über einem bestimmten Alter) zu identifizieren, um geeignete Risikominimierungsmaßnahmen vorschlagen und initiieren zu können. Neben den bekannten Risikofaktoren für Invagination und der Impfung gegen Rotavirus-Gastroenteritis könnte es weitere, bisher unbekannte Faktoren geben, die die Entstehung einer Invagination begünstigen. Auch Interaktionen, d.h. das Zusammenwirken zweier oder mehrerer Faktoren, könnten eine Rolle spielen. Ziel der vom Paul-Ehrlich-Institut initiierten Studie ist es, die Ursachen für Invagination im ersten Lebensjahr weiter zu erforschen. Insbesondere soll untersucht werden, welche Rolle Infektionen und Impfungen im ersten Lebensjahr spielen, die einer Invagination vorausgehen.

## METHODEN

In einer retrospektiven gematchten Fall-Kontroll-Studie sollen die Risikofaktoren für Darminvagination bei Kindern unter einem Jahr ermittelt werden. Die Rekrutierung der Verdachtsfälle von Invagination erfolgt multizentrisch in deutschen Kinderkliniken.

Eingeschlossen werden Kinder mit Geburtsort und Wohnsitz in Deutschland, die wegen Verdachts auf Invagination in einer deutschen Kinderklinik im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2014 behandelt wurden und zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme jünger als ein Jahr waren. Pro Fall werden zwei Kontrollpersonen ohne Invagination in die Studie einbezogen, die das gleiche Alter (Geburtsdatum  $\pm$  30 Kalendertage) und Geschlecht wie der Fall haben und im Beobachtungszeitraum im gleichen Bundesland in der gleichen Postleitzone (erste Ziffer der Postleitzahl) gelebt haben.

Folgende Risikofaktoren werden erhoben: Infekte im zeitlichen Zusammenhang mit der Invagination, vorausgegangene Invagination(en), das Vorliegen von anatomischen Besonderheiten (z. B. Meckel-Divertikel), Daten zu akuten und chronischen Erkrankungen, Auffälligkeiten bei Vorsorgeuntersuchungen, Impfungen sowie regelmäßig verabreichten Medikamenten während des ersten Lebensjahres.

Mithilfe einer logistischen Regression werden Faktoren analysiert, die mit Invagination assoziiert sind. Dabei ist Invagination die abhängige Variable. Um die Stärke der Assoziationen zu quantifizieren, werden rohe und adjustierte Odds Ratios (ORs) und 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Mithilfe einer ersten logistischen Regression wird getestet, ob bestimmte Faktoren als Risikofaktoren für Invagination infrage kommen. Dabei werden nur Faktoren ins Modell eingeschlossen, die in der univariaten Analyse mit Invagination assoziiert sind ( $p < 0,25$ ). Zudem werden Interaktionen zwischen den verschiedenen Variablen sowie potenzielle Confounder untersucht.

Im Rahmen einer sogenannten Capture-Recapture-Untersuchung, d. h. dem Vergleich der Erhebung durch die Kliniken mit einer unabhängigen Zweiterhebung durch einen Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts, wird die Vollständigkeit der Fallerfassung in zwei großen pädiatrischen Zentren untersucht. Die Capture-Recapture-Untersuchung soll zur Einschätzung eines potenziellen selection bias durchgeführt werden. Für die Studie liegt ein positives Ethikvotum der Landesärztekammer Hessen vor.

Die Studie wird aus Mitteln des Paul-Ehrlich-Instituts finanziert. Der Erhebungszeitraum erstreckt sich von Mai 2015 bis Ende April 2017. Mit ersten Ergebnissen ist Ende 2017/Anfang 2018 zu rechnen.

#### LIMITATIONEN

- Die Rekrutierung von Kindern unter sechs Jahren für eine epidemiologische Studie stellt eine besondere Herausforderung dar. Die Teilnahmebereitschaft der Eltern der betroffenen Kinder und vielmehr noch der potenziellen Kontrollen (gesunde Kinder) ist schwer einzuschätzen. Dadurch können große Verzögerungen in der Projektdurchführung entstehen.
- Bei einer gematchten Studie ist es nicht sicher, ob zu jedem eingeschlossenen Fall passende Kontrollen gefunden werden können. Dies kann zu einer Reduktion der Anzahl auswertbarer Patienten führen.
- Da die vermutete Assoziation zwischen der Rotavirusimpfung und Invagination bei Kindern mittlerweile vielen Kinderärzten bekannt ist, besteht die Gefahr von selection bias: Damit ist gemeint, dass von den teilnehmenden Ärzten bevorzugt Patienten eingeschlossen werden, die im Vorfeld der Erkrankung eine Rotavirusimpfung erhalten haben. Um dieser Gefahr zu begegnen, soll der Impfstatus nicht über den Klinikarzt, sondern über die Eltern im Rahmen eines standardisierten Telefoninterviews, das von Mitarbeitern des Paul-Ehrlich-Instituts durchgeführt wird, erhoben werden. Zudem soll möglichst allen Eltern von Kindern mit Invagination im Beobachtungszeitraum eine Teilnahme an der Studie angeboten werden. Die Vollständigkeit der Fallerfassung soll im Rahmen einer Capture-Recapture-Analyse überprüft werden.
- Auch vielen Eltern ist die potenzielle Assoziation zwischen der Rotavirusimpfung und Invagination bewusst, besonders wenn sie bei der Krankenhausaufnahme des Säuglings von den behandelnden Ärzten darauf angesprochen wurden. Auch hier besteht die Gefahr von selection bias durch Teilnahme insbesondere der Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter von Kindern, bei denen der Invagination eine Rotavirusimpfung vorausging. Daher sollen, wenn möglich, Gründe für Nichtteilnahme erhoben werden. Das gilt auch für Eltern bzw. gesetzliche Vertreter von Kontrollen.

## REFERENZEN

1. Bai YZ et al.: Ultrasound-guided hydrostatic reduction of intussusceptions by saline enema: a review of 5218 cases in 17 years. *Am J Surg.* 2006;192(3):273-275
2. Sandler AD et al.: Unsuccessful air-enema reduction of intussusception: is a second attempt worthwhile? *Pediatr Surg Int.* 1999;15(3-4):214-216
3. Mateen MA et al.: Transient small bowel intussusceptions: ultrasound findings and clinical significance. *Abdom Imaging.* 2006;31(4):410-416
4. Munden MM et al.: Sonography of pediatric small-bowel intussusception: differentiating surgical from nonsurgical cases. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(1):275-279
5. Shapkina AN et al.: Intussusception in children: 11-year experience in Vladivostok. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(11):901-904
6. Koh CC et al.: Recurrent ileocolic intussusception after different surgical procedures in children. *Pediatr.Surg.Int.* 2006;22(9):725-728
7. Hay SA et al.: Idiopathic intussusception: the role of laparoscopy. *J Pediatr Surg.* 1999;34(4):577-578
8. Weiß S et al.: Incidence of intussusception in early infancy: a capture-recapture estimate for Germany. *Klin.Padiatr.* 2011;223(7):419-423
9. Justice F et al.: Changing epidemiology of intussusception in Australia. *J Paediatr Child Health* 2005;41(9-10):475-478
10. Shui IM et al.: Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA.* 2012;307(6):598-604
11. Milbrandt K et al.: Intussusception associated with a Meckel's diverticulum and a duplication cyst. *J.Pediatr. Surg.* 2008;43(12):e21
12. Lai WP et al.: Clinico-pathological features of intussusception in children beyond five years old. *Acta Paediatr Taiwan.* 2007;48(5):267-271
13. Wehlmiller SN et al.: Risk stratification of children being evaluated for intussusception. *Pediatrics.* 2011;127(2):e296

## NUTZEN UND VERWENDUNG DER ERGEBNISSE

- Deutschland ist das größte europäische Land, das die Rotavirusimpfung als Standardimpfung empfohlen hat. Die Studie soll erstmals valide Daten zu Risikofaktoren einer Invagination bei Kindern unter einem Jahr in Europa liefern. Insbesondere soll untersucht werden, welche Rolle Infektionen sowie Impfungen im Allgemeinen und die Rotavirusimpfung im Besonderen dabei spielen.
- Die neu gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse werden gegebenenfalls verwendet, um geeignete Risikominimierungsmaßnahmen implementieren zu können.
- Die Studienergebnisse werden zeitnah der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Verfügung gestellt.

14. Mansour AM et al.: Enteric viral infections as potential risk factors for intussusception. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7(1):28-35
15. Murphy TV et al.: Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2001;344(8):564-572
16. Wathion N: Withdrawal of the marketing authorisation for the medicinal product „Rotashield-rotavirus vaccine“. 2001; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/12/WC500018332.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018332.pdf)
17. Patel MM et al.: Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011;364(24):2283-2292
18. Buttery JP et al.: Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine.* 2011;29(16):3061-3066
19. Carlin JB et al.: Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis.* 2013;57(10):1427-1434
20. Weintraub ES et al.: Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med.* 2014;370(6):513-519
21. Yih WK et al.: Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med.* 2014;370(6):503-512

22. Oberle D et al.: Rotavirus vaccination. A risk factor for intussusception? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2014;57(2):234-241
23. Haber P et al.: Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics.* 2008;121(6):1206-1212
24. Haber P et al.: Intussusception after monovalent rotavirus vaccine-United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2008-2014. *Vaccine.* 2015 Aug 11. pii: S0264-410X(15)01015-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.054
25. Pérez-Vilar S et al.: Intussusception following rotavirus vaccination in the Valencia Region, Spain. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(7):1848-1852
26. Rosillon D et al.: Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies. *The Pediatric infectious disease journal.* 2015;34(7):763-768
27. Dudareva-Vizule S et al.: Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany. *Hum.Vaccin.Immunother.* 2012;8(10):1407-1415
28. Mitteilungen der Ständigen Impfkommission: Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56:955-956

29. Koch J et al.: Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56:957-984
30. Haut Conseil de la Santé Publique (2015): Infections à rotavirus : suspension des recommandations de vaccination des nourrissons. Online verfügbar unter <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Vaccins-contre-les-rotavirus-et-risque-d-invagination-intestinale-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
31. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (2015): Vaccins contre les rotavirus et risque d'invagination intestinale – Lettre aux professionnels de santé. Online verfügbar unter <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Vaccins-contre-les-rotavirus-et-risque-d-invagination-intestinale-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
32. Information des Paul-Ehrlich-Instituts zu Fällen von Darminvagination nach Impfung gegen Rotavirus-Gastroenteritis; <http://www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2015/ablage2015/2015-05-11-sicherheitsinformation-rotavirus-darminvagination.html>

## NEUES IN KÜRZE

37

### **INHALATIVE KORTIKOSTEROIDE (ICS): EUROPÄISCHE UNTERSUCHUNG ZUM ERHÖHTEN RISIKO EINER PNEUMONIE BEI PATIENTEN MIT CHRONISCH OBSTRUKTIVER LUNGENERKRANKUNG (COPD)**

Das Verfahren zur Risikobewertung von Pneumonien bei der Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung wurde durch die Europäische Kommission im Mai 2015 eingeleitet. Inhalative Kortikosteroide als Monopräparat oder in Kombination mit langwirksamen Bronchodilatoren, zum Beispiel langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA) werden zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt. Das Verfahren umfasst die Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen Fluticasonpropionat, Fluticasonpropionat/Salmeterol, Fluticasonfuroat/Vilanterol, Budesonid, Budesonid/Formoterol, Beclomethason, Beclomethason/Formoterol und Flunisolid/Salbutamol.

Ziel des Verfahrens ist eine aktuelle Nutzen-Risiko-Bewertung vor dem Hintergrund des bekannten Risikos einer Pneumonie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Schon im Jahr 2010 wurde ein solches Signal aus der TORCH-Studie von der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bewertet. Derzeit werden durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) neuere klinische Studien, Publikationen und Metaanalysen im Rahmen des Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83 ausgewertet. Die weitere Diskussion im PRAC wird voraussichtlich im November stattfinden.

### **SGLT2-HEMMER: EUROPÄISCHE UNTERSUCHUNG ZUM RISIKO EINER DIABETISCHEN KETOAZIDOSE**

Das Verfahren zur Risikobewertung diabetischer Ketoazidosen (DKA) unter der Therapie mit Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT2, sodium dependent glucose transporter) wurde durch die Europäische Kommission im Juni 2015 eingeleitet. Zuvor hatte die US-amerikanische Zulassungsagentur FDA vor DKA, Ketoazidosen oder Ketosen, die Klinikaufnahmen erfordern, im Zusammenhang mit der SGLT2-Inhibitoren-Therapie gewarnt [INVOKANA® (Canagliflozin), VOKANAMET® (Canagliflozin/Metformin), FORXIGA® (Dapagliflozin), XIGDUO® (Dapagliflozin/Metformin), JARDIANCE® (Empagliflozin), SYNJARDY® (Empagliflozin/Metformin)]. Eine Recherche in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance, bei der mehr als hundert Fälle (Preferred MedDRA-Terms: DKA, Ketoazidose oder Ketose) gefunden wurden, führte zu der Bestätigung eines Signals. Als unmittelbare Maßnahme wurde Anfang Juli von den betroffenen Firmen ein Informationsbrief an die Angehörigen der Heilberufe zum aktuellen Erkenntnisstand versendet.

Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin sind Inhibitoren von SGLT2, der in den proximalen Nierentubuli den Großteil der filtrierten Glukose reabsorbiert. Damit verringern sie die Rückresorption von Glukose, steigern die renale Ausscheidung und verringern insulinunabhängig die Plasmaglukosekonzentration. SGLT2-Inhibitoren sind als Monopräparat oder in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Ein Drittel der gemeldeten Ketoazidosefälle betraf allerdings die Anwendung außerhalb der Zulassung (Off-Label) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. Eine DKA ist eine schwere lebensbedrohliche Erkrankung. Sie tritt auf, wenn Glukose aufgrund eines Insulinmangels nicht aus der Blutbahn in die Zelle aufgenommen und zur Energiegewinnung herangezogen werden kann. Der Körper baut dann alternativ Fette unter Erzeugung von Ketonkörpern ab. Ungewöhnlich an einigen dieser Fälle war, dass die Blutglukosewerte nicht oder nur mäßig (< 250 mg/dl) erhöht waren. In einem Fall wurde gar eine Hypoglykämie berichtet.

Diese untypischen Blutwerte können die Diagnose beeinträchtigen und eine notwendige Behandlung verzögern. Ärzte sollten eine Ketoazidose deshalb auch bei mäßig erhöhtem Blutglukosespiegel in Erwägung ziehen. Anzeichen einer Ketoazidose können zum Beispiel Atembeschwerden, Verwirrung, extremes Durstgefühl, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Schwindel sowie ungewöhnliche Müdigkeit oder Erschöpfung sein. Ein zugrunde liegender Mechanismus einer mit SGLT2-Inhibitoren assoziierten DKA ist bisher nicht bekannt. Gewöhnlich treten Ketoazidosen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 auf und gehen in der Regel mit massiv erhöhten Blutglukosespiegeln (> 250 mg/dl) einher. Derzeit wird durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) die aktuelle Datenlage innerhalb des Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ausgewertet und voraussichtlich im Oktober innerhalb des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA diskutiert.

## NEUES IN KÜRZE

### 10. DEUTSCHER PHARMAKOVIGILANZ-TAG

Am Freitag, 23. Oktober 2015, findet im Paul-Ehrlich-Institut der 10. Deutsche Pharmakovigilanz-Tag statt. Im Mittelpunkt der Veranstaltung stehen die drei Themen „Pharmakoepidemiologische Datenbanken“, „Medizinprodukte-Vigilanz“ und „Arzneimitteltherapiesicherheit“. Auf diesem Gebiet tätige Wissenschaftler, Vertreter aus Behörden, Industrie und Krankenkassen sind herzlich eingeladen, neue Ergebnisse vorzustellen und gemeinsam zu diskutieren. Die Veranstaltung soll darüber hinaus dem Erfahrungsaustausch der Experten aus den verschiedenen Bereichen dienen.

Die Tagungsgebühr beträgt 120 Euro, für Teilnehmer aus der Industrie und 70 Euro für Teilnehmer von Universitäten beziehungsweise Behörden.

Ort der Veranstaltung: Paul-Ehrlich-Institut; Paul-Ehrlich-Straße 51–59; 63225 Langen

Anmeldung: Andrea Stüven, Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie; Ludwig-Maximilians-Universität München; Tel.: +49 89 44 00 77 481; Fax: +49 89 44 00 77 482; E-Mail: [stueven@ibe.med.uni-muenchen.de](mailto:stueven@ibe.med.uni-muenchen.de)

Weitere Infos unter [www.pei.de/Veranstaltungen](http://www.pei.de/Veranstaltungen).

### INFORMATIONEN ZU ANWENDUNGSBEOBACHTUNGEN VON ARZNEIMITTELN ÖFFENTLICH ZUGÄNGLICH

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bieten gemäß den Transparenzregelungen des § 67 Absatz 6 des Arzneimittelgesetzes jeweils eine Online-Datenbank zu Anwendungsbeobachtungen (AWB) zu Arzneimitteln in ihrer Zuständigkeit an (PEI: [www.pei.de/db-awb](http://www.pei.de/db-awb); BfArM: [awbdb.bfarm.de](http://awbdb.bfarm.de)).

AWB sind eine Untergruppe der nicht interventionellen Prüfungen im Sinne von § 4 Absatz 23 Satz 3 des Arzneimittelgesetzes (AMG). Es sind Untersuchungen, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln analysiert werden. Die Behandlung, einschließlich der Diagnose und Überwachung, erfolgt hierbei nicht nach einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern folgt ausschließlich der ärztlichen Praxis. Es handelt sich nicht um klinische Prüfungen im Sinne von § 4 Absatz 23 Satz 1 AMG.

Umfangreiche Informationen zu klinischen Prüfungen stehen bereits über recherchierbare Datenbanken (z. B. EU-Register zu klinischen Prüfungen, PharmNet.Bund oder [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov)) zur Verfügung.

Weitere Informationen: [www.pei.de/db-awb](http://www.pei.de/db-awb); [awbdb.bfarm.de](http://awbdb.bfarm.de)

### PEI/BFARM IM DIALOG: ERFAHRUNGSAUSTAUSCH ZUM THEMA PARALLELHANDEL

Vor dem Hintergrund der 2014 bekannt gewordenen Arzneimittelfälschungen und der zunehmenden Anzahl von Anfragen an die Zulassungsbehörden führen PEI und BfArM am 13. November 2015 im Paul-Ehrlich-Institut eine Dialog-Veranstaltung zum Thema „Erfahrungsaustausch zum Thema Parallelhandel“ durch. Themengebiete der Veranstaltung sind die Sicherheit beim Parallelhandel, praktische Aspekte des Zulassungsverfahrens und der staatlichen Chargenfreigabe sowie Anforderungen an das Pharmakovigilanzsystem.

Die Dialog-Veranstaltung richtet sich an Unternehmen und Industrieverbände sowie die Länderbehörden, Inspektorate und die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG).

Eine Teilnahmegebühr wird nicht erhoben. Es wird jedoch aufgrund der räumlichen Begrenzung darum gebeten, pro Unternehmen/Institution nur einen, maximal zwei Teilnehmende bis spätestens 15. Oktober 2015 anzumelden. Die Platzvergabe erfolgt in der Reihenfolge der eingehenden Anmeldungen.

Ort der Veranstaltung: Paul-Ehrlich-Institut; Paul-Ehrlich-Straße 51–59; 63225 Langen

Kontakt: Paul-Ehrlich-Institut, Tel.: +49 6103 77 -3907 oder -2101

E-Mail: [eu-cooperation@pei.de](mailto:eu-cooperation@pei.de)

Weitere Infos unter [www.pei.de/Veranstaltungen](http://www.pei.de/Veranstaltungen).



## NEUES IN KÜRZE

## EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE AUS FRANKREICH ZU AUTOIMMUNERKRANKUNGEN UND HPV-IMPFUNG

Die französische Zulassungsbehörde ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) hat am 13.9.2015 mitgeteilt, dass sie in Zusammenarbeit mit einem Versicherungsträger eine Kohortenstudie zur möglichen Assoziation von 14 verschiedenen Autoimmunerkrankungen mit der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) durchgeführt hat, darunter z. B. zentralnervöse demyelinisierende Erkrankungen, Guillain-Barré-Syndrom, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Myositis, Typ-1-Diabetes, Thyreoiditis und entzündliche Darmerkrankungen.<sup>1</sup> Dabei wurden die Daten von mehr als zwei Millionen Mädchen im Alter zwischen 13 und 16 Jahren ausgewertet. 93 Prozent der Impfungen erfolgten mit Gardasil®.

Nach Angaben der französischen Behörde fand sich insgesamt kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen nach HPV-Impfung (hazard rate [HR] 1,07 in der multivariaten Analyse für alle 14 Autoimmunkrankheiten gemeinsam; 95 %-KI: 0,99–1,16). Für zwölf Autoimmunerkrankungen wurde ebenfalls in der Einzelanalyse kein erhöhtes Risiko nach HPV-Impfung festgestellt. Für entzündliche Darmerkrankungen war das HR zwar leicht erhöht, weitere Sensitivitätsanalysen weisen allerdings darauf hin, dass es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um einen Zufallsbefund handelt. Ein signifikant erhöhtes Risiko wurde jedoch für das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) gesehen (HR in der multivariaten Analyse 4,0; 95 %-KI: 1,84–8,69). Dabei erhöhte sich die standardisierte Inzidenz von 0,4 pro 100.000 Personenjahre bei ungeimpften Mädchen auf

1,4 pro 100.000 Personenjahre bei Mädchen, die gegen HPV geimpft waren. Nach Kalkulationen der französischen Behörde ist demnach mit ca. ein bis zwei zusätzlichen GBS-Fällen pro 100.000 geimpfter Mädchen zu rechnen.

Wegen der geringen Zahl von GBS-Fällen (im gesamten Nachbeobachtungszeitraum n=19, innerhalb von 3 Monaten nach Impfung n=6) sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten. In der Literatur wird für periphere demyelinisierende Erkrankungen wie Guillain-Barré-Syndrom ein plausibles Zeitintervall zwischen Impfungen und Symptombeginn von bis zu 6–8 Wochen angegeben.<sup>2</sup> Außerdem wurde keine Adjustierung des p-Wertes für eine multiple Testung durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie der französischen Behörde stehen im Einklang mit anderen Untersuchungen, die keine Assoziation zwischen Autoimmunität insgesamt und HPV-Impfung feststellten. Sie ist jedoch die erste Studie, in der ein erhöhtes Risiko für GBS nach HPV-Impfung gefunden wurde. So war in einer zuvor in Frankreich durchgeführten Fall-Kontroll-Studie kein Fall eines GBS mit Gardasil geimpft worden.<sup>3</sup> Eine epidemiologische Studie in den USA mit historischer Kontrollgruppe zeigte ebenfalls kein erhöhtes Risiko für GBS bei neun- bis 26-jährigen Mädchen und Frauen, die insgesamt 600.558 Dosen (Gardasil®) erhalten hatten.<sup>4</sup> In der Studienpopulation war kein einziger Fall eines GBS in der Altersgruppe der Neun- bis 17-Jährigen und ein Fall bei den 18–26-Jährigen aufgetreten. Auch in weiteren Sicherheitsstudien in den USA bei 189.629 mit Gardasil

geimpften Frauen<sup>5</sup> sowie einer in Dänemark und Schweden durchgeführten registerbasierten Kohortenstudie bei 296.826 geimpften Mädchen und jungen Frauen<sup>6</sup> wurde kein GBS-Fall beobachtet.

Dem Paul-Ehrlich-Institut sind von Januar 2007 bis zum 11.09.2015 insgesamt 14 Verdachtsfälle eines GBS bzw. eines Fisher-Syndroms nach HPV-Impfung bei Mädchen im Alter von 12–18 Jahren aus Deutschland berichtet worden. Bei vier Fällen bestätigte sich im weiteren Verlauf der Verdacht eines GBS und in einem Fall wurde ein Fisher-Syndrom diagnostiziert. In zwei Fällen sind die Informationen nicht ausreichend, um die Diagnose eines GBS zu verifizieren. Bei sieben Meldungen wurden im Verlauf der medizinischen Abklärung andere Erkrankungen diagnostiziert. Der zeitliche Abstand war in vier Fällen eines bestätigten GBS/Fisher-Syndroms mit drei Tagen nach der zweiten HPV-Impfung, vier, acht und zehn Monaten nach der dritten HPV-Impfung nicht plausibel. In einem Fall mit einem plausiblen zeitlichen Abstand von 39 Tagen war ein gastrointestinaler Infekt eine Woche vor Beginn der GBS-Symptome anamnestisch berichtet worden. Es ist bekannt, dass bronchopulmonale oder gastrointestinale Infekte Ausgangspunkt eines GBS sein können. Insgesamt ist bisher aus Deutschland kein Fall eines GBS bzw. Fisher-Syndroms berichtet worden, der vom PEI gemäß den Kriterien der WHO als vereinbar mit einem kausalen Zusammenhang zur HPV-Impfung beurteilt wurde (Kriterien siehe<sup>7</sup>). Die Melderate eines bestätigten GBS/Fisher-Syndroms unabhängig vom kausalen Zusammenhang ist für

Deutschland mit ca. einem Fall auf 3,4 Millionen vom PEI freigegebenen Impfstoffdosen gering.

Eine Disproportionalitätsanalyse (Proportional Reporting Ratio PRR) der dem PEI aus Deutschland spontan gemeldeten Verdachtsfälle eines GBS/Fisher-Syndroms nach HPV-Impfung im Vergleich zu allen anderen Impfungen ergab ein alters- und geschlechtsstratifiziertes PRR von 0,9 (95 %-KI: 0,5–1,7) und einen Chi-Quadratwert von 0,1. Die PRR-Schätzer für HPV-Impfung und GBS lagen somit unterhalb der Grenzwerte, die als Signal aufgefasst werden (zu Signal siehe<sup>8</sup>). Daher ergab sich kein Hinweis darauf, das GBS-Verdachtsfälle nach HPV-Impfung häufiger berichtet wurden als nach anderen Impfungen. Die Daten des PEI stehen im Einklang mit Auswertungen anderer passiver Surveillance-systeme wie z. B. dem der USA, die ebenfalls kein Signal aus der Spontanerfassung für eine Assoziation zwischen GBS und HPV-Impfung ergaben.<sup>9</sup>

## LITERATUR

- [1. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actalite/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>](http://ansm.sante.fr/S-informer/Actalite/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information)
- Langmuir AD et al. *Am J Epidemiol* 1984;119:841-879
- Grimaldi-Bensouda L et al. *J Intern Med*. 2014;275(4):398-408
- Gee J et al. *Vaccine*. 2011;29(46):8279-8284
- Chao C et al. *J Intern Med*. 2012;271(2):193-203
- Arnheim-Dahlström L et al. *BMJ*. 2013 Oct 9;347:f5906. doi: 10.1136/bmj.f5906.
- Keller-Stanislawski B. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 1/2014:31-35; [www.pei.de/bulletin-sicherheit](http://www.pei.de/bulletin-sicherheit)
- Keller-Stanislawski B et al. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 4/2012:24-29; [www.pei.de/bulletin-sicherheit](http://www.pei.de/bulletin-sicherheit)
- Ojha RP et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(1):232-237

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

### 07.09.2015 **BETMIGA® (MIRABEGRON): NEUE EMPFEHLUNGEN ZUM RISIKO EINES BLUTDRUCKANSTIEGS**

Die Firma Astellas Pharma GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass unter Mirabegrontherapie schwerwiegende Fälle von Hypertonie berichtet wurden. Mirabegron ist jetzt kontraindiziert bei Patienten mit schwerer, nicht ausreichend eingestellter Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck  $\geq 180$  mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 110$  mmHg. Der Blutdruck ist vor Beginn der Behandlung zu messen und regelmäßig während der Behandlung zu kontrollieren, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 04.09.2015 **FUMADERM® (FUMARSÄUREESTER): PROGRESSIVE MULTIFOKALE LEUKENZEPHALOPATHIE (PML), STUFENPLANVERFAHREN STUFE II**

Dem BfArM liegen aktuell neun Verdachtsfälle von Nebenwirkungen vor, in denen über das Auftreten einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) im Zusammenhang mit der Anwendung von Fumaderm® berichtet wird. Das BfArM hält daher Ergänzungen des Abschnittes Nebenwirkungen der Produktinformationen für erforderlich, um auf diese mögliche Nebenwirkung hinzuweisen. Am 03.09.2015 erfolgte eine schriftliche Anhörung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers nach dem Stufenplanverfahren Stufe II.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 31.08.2015 **KAVA-KAVA-HALTIGE ARZNEIMITTEL: RISIKO FÜR DAS AUFTRETEN SCHWERER LEBERREAKTIONEN, ÄNDERUNG DER BETROFFENEN ZULASSUNGEN**

Das Oberverwaltungsgericht für das Land Nordrhein-Westfalen hat den Ende 2007 vom BfArM ausgesprochenen Widerruf der Zulassungen dieser Arzneimittel aufgehoben (25.02.2015). Gleichzeitig hat das Gericht festgestellt, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der betroffenen Arzneimittel derzeit ungünstig ist. Es sind deshalb Maßnahmen erforderlich, die die Anwendungsrisiken verringern. Dem Nutzen dieser Kava-Kava-haltigen Arzneimittel stehen nach den Feststellungen des Gerichts Anwendungsrisiken in Form von hepatotoxischen Ereignissen gegenüber. Nach der Anhörung der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer ordnet das BfArM mit Bescheid vom 27.08.2015 entsprechende Maßnahmen zur Abänderung der betroffenen Zulassungen an, die die Verkehrsfähigkeit der Produkte ohne unvermeidbare Gefahren für die öffentliche Gesundheit gewährleisten.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 21.08.2015 **OLYSIO® (SIMEPREVIR) IN KOMBINATION MIT SOVALDI® (SOFOSBUVIR): RISIKO VON SCHWEREN HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN BEI GLEICHZEITIGER GABE VON AMIODARON**

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) hat in Anlehnung an die Bewertung der kardialen Sicherheit bei der Anwendung von Harvoni® (Sofosbuvir + Ledipasvir), Daklinza® (Daclatasvir) und Sovaldi® (Sofosbuvir) und gleichzeitiger Therapie mit Amiodaron auch das Arzneimittel Olysio® bezüglich des Risikos von Bradykardien überprüft. Dabei wurden zwei Fälle von Bradykardien bei der Anwendung von Simeprevir mit Sofosbuvir und begleitender Amiodaronmedikation identifiziert. Aufgrund des Risikos von schweren Bradykardien und Herzblock sollte die gleichzeitige Gabe von Amiodaron bei der Anwendung von Simeprevir mit Sofosbuvir in der Kombinationstherapie vermieden werden, es sei denn, andere Antiarrhythmika können nicht gegeben werden. Die Anwendungs- und Überwachungshinweise aus dem Rote-Hand-Brief vom Mai 2015 sind auch für die Therapie mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir zu beachten.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 13.08.2015 **INDUCTOS 1,5 MG/ML PULVER, LÖSUNGSMITTEL UND MATRIX FÜR MATRIX ZUR IMPLANTATION: MÖGLICHER ARZNEIMITTELENGPASS**

Die Firma Medtronic BioPharma B.V. informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass die Bestände von InductOs vermutlich bis Ende Oktober 2015 zur Neige gehen werden. Alle Produkte, die sich derzeit in Ihrem Besitz befinden oder die Sie noch erhalten werden, können weiterhin verwendet werden. Derzeit können auf Grund von Herstellungsproblemen beim Lieferanten der resorbierbaren Kollagenmatrix keine neuen Chargen von InductOs für die Europäische Union hergestellt werden.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

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

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

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