



# Pharmakovigilanz – ein Thema für den Hausarzt!

## *Pharmacovigilance – a Subject for the Family Practitioner!*

Sigrid U. Hahn<sup>1</sup>, Kirsten L. Stoffers<sup>2</sup>

**Zusammenfassung:** Es gibt keinen Wirkstoff, der nicht gleichzeitig auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen kann. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) werden oftmals erst nach der Zulassung des Wirkstoffes bzw. Medikaments erkannt, da die Medikamentenprüfung an einem relativ kleinen, streng selektierten Kollektiv erfolgt. Für die Überwachung der Arzneimittel durch die Behörden ist es äußerst wichtig, dass Ärzte UAW-Verdachtsfälle oder auch das Versagen eines Medikamentes melden. Hierfür stehen z.B. auf den Homepages des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) Meldebögen zur Verfügung. Eine Verpflichtung des Arztes zur Meldung von UAW ist in der Berufsordnung verankert. Der Arzt ist erster Ansprechpartner für Patienten und damit für die Arzneimittelüberwachung die wichtigste Informationsquelle. Für die Meldung eines UAW-Verdachtsfalls muss seitens des Arztes keine Kausalitätsbewertung erfolgen. Es ist ausreichend, dass ein zeitlicher Zusammenhang zum verdächtigten Arzneimittel besteht oder keine anderen möglichen Ursachen bekannt sind. Die Meldung von UAW ist bei Medikamenten, die in ihrer Produktinformation mit dem schwarzen Dreieck  gekennzeichnet sind, von besonderer Bedeutung. Eingehende Meldungen werden zentral erfasst und ausgewertet, wobei die UAW aus der europäischen Wirtschaftsunion (EEA) – den Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen – in der zentralen EudraVigilance-Datenbank zusammengeführt werden. Anhand der gesammelten Daten wird das Nutzen-Risiko-Profil und damit die Voraussetzung für die Zulassung der Medikamente ständig überprüft. Um dieses System erfolgreich zu führen, ist die Zusammenarbeit von Pharmaunternehmen, Ärzten, Angehörigen von Gesundheitsberufen sowie Behörden unabdingbar.

*Schlüsselwörter: Pharmakovigilanz; unerwünschte Arzneimittelwirkungen; Arzneimittelsicherheit*

**Summary:** All active ingredients can also cause adverse events. As clinical trials are performed on a relatively small and strictly selected group of subjects, adverse drug reactions (ADR) are frequently detected after the active substance or drug has been approved. For drug monitoring authorities it is crucial that physicians report suspected ADR and/or ineffective drugs. As an example the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) and the Drug Commission of the German Medical Association (AKdÄ) have ADR reporting forms available on their homepages. In fact, physicians are obliged to report ADR by their professional code. As physicians are the first contact person for patients they are the most important source of information for drug monitoring. For reporting a suspected ADR a causality assessment is not required; it is sufficient, if the physician recognizes that a temporal relationship to the suspected drug exists or no other possible causes are known. It is of particular importance to report ADR of drugs which have the black triangle  in their product information. ADR from all over the European Economic Area (EEA) – EU member states and Island, Liechtenstein and Norway – are recorded and evaluated centrally in the EudraVigilance database. Based on the collected data, the risk-benefit profile and therefore the prerequisite for the approval of drugs, is constantly monitored. The success of this system depends essentially on the effective cooperation of pharmaceutical companies, physicians, health professionals and authorities.

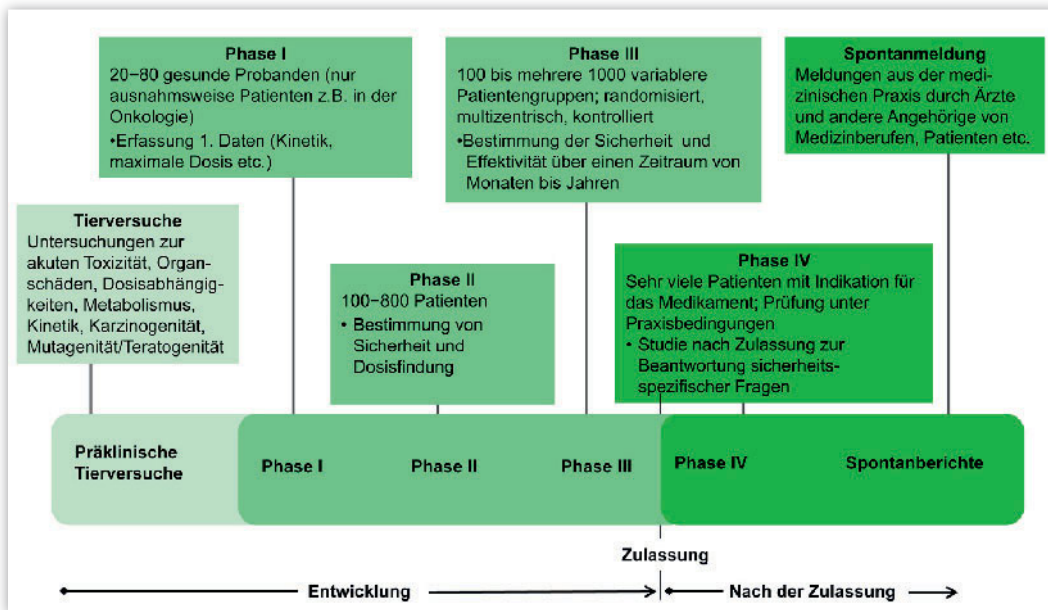
*Keywords: Pharmacovigilance; Adverse Drug Reaction; Drug Safety*

<sup>1</sup> SCRATCH Pharmacovigilance GmbH, Butzbach

<sup>2</sup> Abteilung Arzneimittelsicherheit, medac GmbH, Wedel

Peer reviewed article eingereicht: 12.09.2013, akzeptiert: 29.10.2013

DOI 10.3238/zfa.2014.0026-0030



**Abbildung 1**

Phasen der klinischen Prüfung

[modifiziert nach 1, 2]

## Einleitung

Wenn heute ein Arzneimittel die Zulassung erhält, hat es bereits eine lange Reihe von Tests und Studien durchlaufen, in denen es sowohl seine Wirksamkeit als auch seine Sicherheit unter Beweis stellen musste. Da in Zulassungsstudien immer nur an kleinen, genau definierten Patientengruppen von hunderten bis tausenden Patienten zeitlich begrenzt getestet wird, werden statistisch eher nur häufig auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) erkannt (Abb. 1).

Seltene UAW, Langzeitwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten werden häufig erst nach der Zulassung in der täglichen Praxis offensichtlich. Dies kann Jahre dauern und hängt teilweise vom medizinischen Fortschritt ab [3, 4]. Auch wird erst nach der Zulassung das Medikament bestimmten Patientengruppen, die selten in klinischen Studien vertreten sind, wie etwa alten und multimorbiden Menschen, Kindern oder Schwangeren, zugänglich. Die Therapie dieser Gruppen erfolgt dann nicht selten außerhalb der Zulassung als sogenannter off-label use. Um die UAW von zugelassenen Arzneimitteln festzustellen bzw. die Erfahrungen im Bereich des off-label use systematisch zu erfassen, bedarf es aufseiten des Pharmaunternehmens einer kompetenten Pharmakovigilanzabteilung und aufseiten der Mediziner und auch der Patienten der aufmerksamen Beobachtung der Medikamentenwirkung. Die Bedeutung dieser Aufmerksamkeit des

Arztes für die potenzielle Wirkung eines Medikamentes wurde auf tragische Weise Ende der 1950er-Jahre deutlich, als es nach der Einnahme von Thalidomid (Contergan) in der Frühschwangerschaft zu vermehrten Fehlgeburten und Missbildungen kam. Aufgrund der fehlenden systematischen Registrierung von Missbildungen und der überlagernden Diskussion um die Folgen der überirdischen Atomwaffenversuche der damaligen Zeit dauerte es Jahre, bis die embryoschädigende Wirkung von Thalidomid entdeckt wurde. Der Arzt Widukind Lenz erkannte den Zusammenhang zwischen Thalidomid und Geburtsanomalien und stellte seine Erkenntnisse öffentlich auf einer Kinderarzttagung vor. Nach einem Zeitungsartikel in der „Welt“ erfolgte Ende November 1961 die Marktrücknahme in Deutschland [5].

Ziel der modernen Arzneimittelüberwachung ist es, derartige Ereignisse zu verhindern, indem das Wissen über bekannte UAW erweitert und neue UAW identifiziert werden. Diese Informationen werden dann den medizinischen Fachkreisen und den Patienten zugänglich gemacht [6].

## Pharmakovigilanz – was ist das?

Die WHO definiert Pharmakovigilanz als „die Wissenschaft und Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder

anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen“.

## Die Rolle des Arztes

Damit pharmazeutische Unternehmen bzw. die verantwortlichen Behörden (auf europäischer Ebene: European Medicines Agency [EMA], in Deutschland: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM] und Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) ihr Pharmakovigilanzsystem erfolgreich führen können, sind sie auf die Unterstützung der Gesundheitsberufe – Ärzte, Apotheker, Pflegekräfte – und der Patienten angewiesen.

Eine Umfrage hat ergeben, dass über 90 % der Patienten sich mit UAW an ihren Arzt wenden [8]. Somit kommt den Ärzten eine besondere Rolle und Verantwortung bei der Wahrnehmung und Meldung von UAW zu.

Unter UAW werden nicht nur Nebenwirkungen verstanden, die durch die sachgerechte Anwendung eines Arzneimittels hervorgerufen werden. Es zählen auch Interaktionen mit anderen Medikamenten und UAW bei Überdosierung oder Missbrauch bzw. nichtbestimmungsgemäßen Gebrauch zu den Nebenwirkungen [9].

## Was soll gemeldet werden und wie?

Gemeldet werden sollten Ereignisse, bei denen vermutet wird, dass ein Zusam-

## Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## Packungsbeilage

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende des Abschnitts 4.

menhang zwischen einer Arzneimittelgabe und einer unerwünschten Wirkung besteht. Dabei ist für einen Verdacht ausreichend, dass ein zeitlicher Zusammenhang vorliegt oder keine andere Ursache bekannt ist. Eine eindeutige Kausalitätsbeurteilung muss vom Meldenden nicht erfolgen. Das Fehlen eines erwiesenen Kausalzusammenhangs sollte nicht vom Melden einer UAW abhalten, da häufig erst aus der Summe von Meldungen von verschiedenen Seiten Schlüsse gezogen werden können.

Besonders wichtig sind Meldungen [10,11, 12,]

- schwerwiegender UAW: Als schwerwiegend wird jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, bewertet, die eines der folgenden Kriterien erfüllt:
  - ist tödlich oder lebensbedrohend
  - macht eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich
  - führt zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität
  - hat eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge (teratogene Wirkung).
- UAW von neu eingeführten Substanzen und solchen Substanzen, die unter besonderer Überwachung stehen (s.u. Schwarzes Dreieck)
- unbekannter UAW (die noch nicht in der Fachinformation gelistet sind)
- alle UAW bei Kindern
- UAW, die nach längerer Anwendung oder mit zeitlicher Verzögerung nach

Absetzen eines Medikaments auftreten (Spätfolgen)

- beobachtete Häufung einer bestimmten UAW
- UAW bei Anwendung außerhalb der Zulassung (off-label use)
- UAW durch Überdosierungen
- Beobachtung fehlender Wirkung

Für eine Meldung müssen mindestens folgende Angaben vorliegen [12]:

- das verdächtige Arzneimittel (mindestens der Wirkstoff-, besser der Handelsname)
- eine vermutete unerwünschte Reaktion
- ein identifizierbarer Patient (d.h. Patienteninitialen *oder* Alter *oder* Geburtsdatum *oder* Geschlecht *oder* Patientennummer)
- ein identifizierbarer Berichtersteller

Grundsätzlich gilt: Je ausführlicher die Informationen, desto besser kann ein Fall beurteilt werden.

Vermutete UAW können an den pharmazeutischen Hersteller, an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) oder an die jeweils zuständige Bundesoberbehörde PEI bzw. BfArM gemeldet werden. Die Meldung kann grundsätzlich in mündlicher, schriftlicher oder elektronischer Form erfolgen. Um die Meldung zu vereinfachen, können UAW Meldebögen über folgende Links abgerufen werden:

- <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>

- [http://www.bfarm.de/DE/Service/Formulare/functions/Pharmakovigilanz/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Service/Formulare/functions/Pharmakovigilanz/_node.html)
- <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/meldefomulare-fach/meldefomulare-fach-node.html>

Auf der Internetplattform des Paul-Ehrlich-Instituts können Patienten auch unabhängig von ihrem Arzt selbst Meldungen von UAW durchführen. Die UAW-Meldebögen für Patienten sind unter folgendem Link aufrufbar:

- <http://verbraucher-uaw.pei.de/>

### Abbildung 2

Bedeutung des Symbols schwarzes Dreieck

## Das schwarze Dreieck

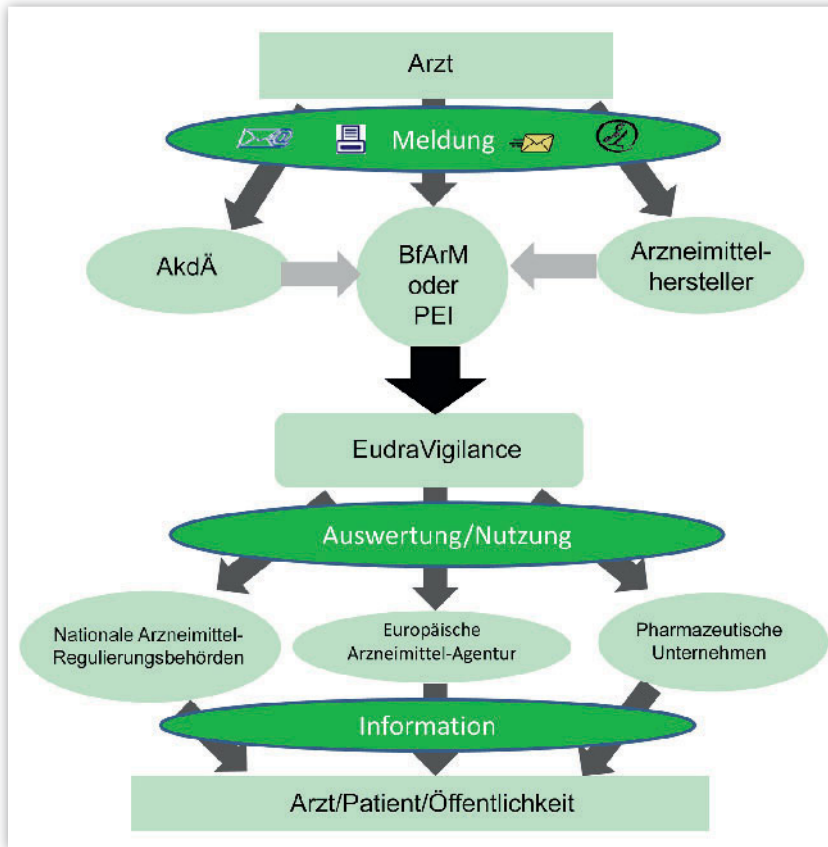
Ab September 2013 kennzeichnet ein schwarzes Dreieck in allen EU-Mitgliedstaaten Arzneimittel, die unter zusätzlicher Überwachung stehen. Die Kennzeichnung soll bis spätestens 31.12.2013 von den Zulassungsinhabern in die Packungsbeilage und Fachinformation implementiert werden [13]. Das schwarze Dreieck soll eine besonders engmaschige Überwachung durch die Regulierungsbehörden sicherstellen.

Die betroffenen Arzneimittel weisen in ihrer Packungsbeilage und in den Informationen für die Angehörigen der Gesundheitsberufe, den sogenannten Fachinformationen, einen Satz auf, in dem die Bedeutung des Symbols erläutert wird (Abb. 2).

Eine Kennzeichnung auf der äußeren Umhüllung oder dem Arzneimittel-Etikett ist nicht vorgesehen.

Entsprechend der Mitteilung des BfArM erfolgt grundsätzlich eine zusätzliche Überwachung mit entsprechender Kennzeichnung in folgenden Fällen [14]:

- wenn das Arzneimittel einen neuen Wirkstoff enthält, der in der EU nach dem 01.01.2011 zugelassen wurde;
- wenn es sich um ein biologisches Arzneimittel, wie einen Impfstoff oder ein aus Plasma (Blut) gewonnenes Arzneimittel handelt, für das begrenzte Daten zur Anwendungsbeobachtung vorliegen;
- wenn das Arzneimittel eine bedingte Zulassung (das Unternehmen, welches das Arzneimittel in Verkehr bringt, muss weitere Daten liefern) oder eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (es liegen



**Abbildung 3** Vereinfachte Darstellung des Meldeweges einer unerwünschten Arzneimittelwirkung

besondere Gründe vor, aus denen das Unternehmen keine umfassenden Daten vorlegen kann) erhalten hat;

- wenn das Unternehmen, welches das Arzneimittel in Verkehr bringt, die Auflage hat, weitere Studien durchzuführen, um z.B. weitere Daten zur Langzeitanwendung des Arzneimittels oder zu einer während der klinischen Prüfungen beobachteten seltenen Nebenwirkung zu liefern.

Auch andere Arzneimittel können unter zusätzliche Überwachung gestellt werden, wenn der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur dies für erforderlich hält.

Ziel des Konzeptes des schwarzen Dreiecks ist die rasche Identifizierung von UAW der Arzneimittel, die unter zusätzlicher Überwachung stehen. Ein Link zur aktuellen Liste der unter zusätzlicher Überwachung stehenden Arzneimittel und Wirkstoffe der EMA (List of medicinal products under additional

monitoring) ist auf der Seite des BfArM zu finden [14].

### Was geschieht mit der Meldung?

Die bei der AkdÄ bzw. beim pharmazeutischen Hersteller eingegangenen UAW Meldungen werden in Datenbanken erfasst und an die zuständige Bundesoberbehörde (PEI oder BfArM) weitergeleitet. Dabei werden die Daten des Patienten pseudonymisiert weitergegeben. Die Daten des Meldenden werden zunächst für eventuelle Nachfragen gespeichert. PEI oder BfArM berichten wiederum an die zentrale Datenbank EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance) der EMA. Dort gehen alle schwerwiegenden UAW aus den EEA-Mitgliedstaaten ein. Die an EudraVigilance vermittelten Daten sind im Hinblick auf den Meldenden anonymisiert.

Die Bundesoberbehörden überwachen die eingehenden Meldungen

und stellen im Falle des Verdachtes auf UAW, welche die Bewertung des Produktes verändern können, Anfragen an die Pharmaunternehmen. Pharmaunternehmen müssen sich über Meldungen, die zu ihren Produkten bei den Behörden eingehen, auf der Seite der Bundesbehörden mindestens wöchentlich informieren und diese in ihre Datenbanken einpflegen.

Die Pharmaunternehmen überprüfen ihre Datenbanken regelmäßig, beispielsweise auf Häufungen von UAW oder das plötzlichen Auftreten von neuen schwerwiegenden UAW, die dann ein sogenanntes „Signal“ darstellen können. Aufgabe der Pharmakovigilanz ist es, diese Signale zu analysieren und gegebenenfalls zu agieren. Dies kann z.B. bei veränderter Risikobewertung, eine Ergänzung der Fachinformation oder sogar der Rückruf oder auch eine Entwarnung sein.

Auf europäischer Ebene ermöglicht die Datenbank EudraVigilance einen Zugriff der zuständigen Behörden der Mitgliedsländer der EU, Norwegens, Islands und Liechtensteins auf hier hinterlegte Nebenwirkungsverdachtsfälle.

Dass dieser Informationsaustausch auch bei potenziellen Risiken bzw. Qualitätsmängeln des Produktes greift, hat die rasche Information über das Auftreten von Ausflockungen im Grippeimpfstoff von Novartis im Herbst 2012 gezeigt. Die Stabilitätsprobleme, die in Italien beobachtet wurden, führten in kürzester Zeit zu einer Rückrufaktion in der ganzen EEA, die zumindest hier in Deutschland über die Medien auch für die Bevölkerung transparent war.

BfArM und PEI nehmen das Interesse der Verbraucher an Fragen der Arzneimittelsicherheit sehr ernst. Seit Ende April 2013 ist die Datenbank des BfArM über Verdachtsmeldungen von UAW daher unter <http://nebenwirkung.bfarm.de> für die Öffentlichkeit zugänglich. Hier können sich auch Ärzte und andere medizinische Fachkräfte informieren.

### Welchen Vorteil hat der meldende Arzt?

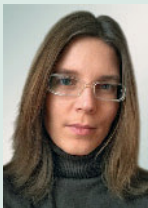
Nach §6 der Berufsordnung [15] für die deutschen Ärzte gilt: „Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit be-

#### Dr. oec.troph. Sigrid Ursula Hahn ...



... studierte Oecotrophologie an der Justus-Liebig Universität (JLU) Gießen, Dissertation im Bereich Humanernährung. Danach Tätigkeit als Clinical Monitor, wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Humanernährung der JLU Gießen, freiberufliche Tätigkeit als Dozentin mit Schwerpunkt klinische Ernährung / Ernährungsmedizin. Seit 2011 Scientific Manager bei SCRATCH Pharmacovigilance GmbH in Butzbach. Teilnehmerin am Zertifikatslehrgang „Pharmacovigilance-Manager“ der Akademie Heidelberg.

#### Dr. phil. nat. Kirsten Luisa Stoffers ...



... studierte Pharmazie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt; Approbation zur Apothekerin; Dissertation im Bereich Pharmazeutischer Chemie. Danach Tätigkeit als Apothekerin in England und Deutschland und in einer Contract Research Organisation. Seit 2013 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Arzneimittelsicherheit der medac GmbH in Wedel. Teilnehmerin am Zertifikatslehrgang „Pharmacovigilance-Manager“ der Akademie Heidelberg.

kannt werdenden unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und bei Medizinprodukten auftretende Vorkommnisse der zuständigen Behörde mitzuteilen.“ Somit handelt es sich bei der Meldung durch den Arzt nicht um eine freiwillige Leistung,

sondern um die Erfüllung der ärztlichen Berufsordnung.

Eine verantwortungsbewusste Meldung von UAW kann das Arzt-Patienten-Verhältnis stärken, insbesondere wenn der Patient über die Meldung informiert wird und sich dadurch mit seinen Problemen ernst genommen fühlt.

#### Fazit

Von einer verantwortungsbewussten Meldung der UAW profitieren alle.

Nach Schätzungen des BfArM werden nur ungefähr fünf bis zehn Prozent aller UAW gemeldet [16]. Im Sinne der Arzneimittel- und damit Patientensicherheit ist zu hoffen, dass sich die Ärzte ungeachtet ihrer allgemeinen bürokratischen Belastung die Zeit nehmen, UAW zu melden. Gelingt eine umfassende Meldung von UAW, so ist die Basis für die Arzneimittelsicherheit gelegt.

**Interessenkonflikte:** keine angegeben.

#### Korrespondenzadresse

Dr. oec. troph. Sigrid U. Hahn  
Am Hombiegel 11, 35415 Pohlheim  
Tel.: 06033 745355-15  
Fax: 06033 745355-9  
s.hahn@scratch-pv.com

#### Literatur

1. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_EDM\\_2004.8.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf) (letzter Zugriff am 24.08.2013)
2. Heinzl S. Klinische Studien: Wie Humanarzneimittel geprüft werden. Pharm Ztg 2011; 156: 2580–2584
3. Schott G, Berthold HK. Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. Z Allg Med 2005; 81: 327–334
4. [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/_node.html) (letzter Zugriff am 27.11.2013)
5. Thomann K-D. Die trügerische Sicherheit der „harten“ Daten. Dtsch Arztebl 2007; 104: A2778–2782
6. Levy G, Caduff P; Stoller R. Pharmacovigilance und Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen 10 Jahre nach Inkrafttreten des Heilmittelgesetzes. Schweiz Arzteztg 2013; 94: 101–104
7. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en) (letzter Zugriff am 05.10.2013)
8. Fischer O, Schader S. UAW-Meldungen durch Patienten (1): Erfahrungen aus der Praxis und Ergebnisse einer Umfrage. Pharmaz Med 2012; 14: 238–243
9. Bräutigam K. Arzneimittelgesetz: Zu Risiken der Nebenwirkungen. Dtsch Arztebl 2013; 110: A206–A207
10. [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg\\_1976/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf) (letzter Zugriff am 24.08.2013)
11. Gundert-Remy U, Stammschulte T. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Jetzt einfach und schnell zu melden. Dtsch Arztebl 2010; 107: A1434
12. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf) (letzter Zugriff am 24.08.2013)
13. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004704.pdf) (letzter Zugriff am 24.08.2013)
14. [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/AM\\_zusUeb/blackSymbol-inhalt.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/AM_zusUeb/blackSymbol-inhalt.html) (letzter Zugriff am 27.11.2013)
15. [http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/MBO\\_08\\_20111.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/MBO_08_20111.pdf) (letzter Zugriff am 24.08.2013)
16. <http://www.dradio.de/dlf/sendungen/sprechstunde/2030627/> (letzter Zugriff am 24.08.2013)