



BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 2 | Juni 2018

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Editorial	03
Pharmakovigilanz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – eine Studie zum Therapeutischen Drug Monitoring erweitert die Datenlage bei Antidepressiva und Antipsychotika	04
Valproathaltige Arzneimittel: Neue Maßnahmen zur Verhinderung einer Valproatexposition während der Schwangerschaft	13
Verdachtsfälle von Nebenwirkungen unter Zinbryta® (Daclizumab) aus Deutschland	19
Evaluation des Sicherheitsprofils eines Meningokokken-B-Impfstoffs auf Basis von Daten der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung	25
Online-Befragung zur Sicherheit für Blutspendende	34
Meldungen aus BfArM und PEI	36
PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April 2018 bis Juni 2018	39
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen	43
Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	49

FORSCHUNG

NEUES IN KÜRZE

PRAC-MELDUNGEN

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln. Auch nach der Zulassung wertet das BfArM neue Hinweise auf Gesundheitsrisiken systematisch aus und koordiniert Maßnahmen zur Risikominimierung. Neben der kontinuierlichen Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Zulassung, Pharmakovigilanz und Forschung sind die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Risikobewertung von Medizinprodukten und die Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs weitere Aufgaben des BfArM.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen, Allergenen, Blutprodukten und Gewebezubereitungen, Antikörpern, Sera, Zell-/Gentherapeutika und Tissue-Engineering-Produkten für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung und Sicherheitsbewertung biomedizinischer Arzneimittel und von Hochrisiko-In-vitro-Diagnostika.

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. Impfkomplikationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (ärztlich 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. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1030
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

NACHDRUCK

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

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

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

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Impfkomplikationen 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 Gewebezubereitungen, 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 Standesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: amk@arzneimittelkommision.de).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplikationen (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 Impfkomplikation an die zuständige Landesbehörde übermittelt. Die zuständige Behörde leitet die Meldung unverzüglich an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

// Editorial //

Liebe Leserinnen und Leser,

in dieser Ausgabe des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit veröffentlichen wir neben Beiträgen zu weiteren wichtigen Themen eine Übersicht über die in Deutschland erhobenen Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Anwendung des Multiple-Sklerose-Arzneimittels Zinbryta® (Daclizumab), die im März 2018 wesentlich zum freiwilligen Verzicht von Biogen auf die weltweite Zulassung und Vermarktung geführt haben.

Das Paul-Ehrlich-Institut hatte zuvor einzelne umfangreich dokumentierte Meldungen über immunvermittelte Enzephalopathien von Ärzten erhalten, die sehr deutlich auf ein bisher nicht bekanntes, schwerwiegendes und lebensbedrohliches Arzneimittelrisiko hinwiesen. Diese Meldungen haben das Paul-Ehrlich-Institut veranlasst, innerhalb des EU-Netzwerkes und mit Hilfe der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zu handeln, was in der Folge den Zulassungsinhaber zu der oben genannten eigenverantwortlichen Maßnahme veranlasst hat.

Dies verdeutlicht einmal mehr, wie wichtig Spontanmeldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen durch Angehörige der Gesundheitsberufe sind. Dabei ist die direkte Kommunikation zwischen Meldenden und den für die jeweiligen Arzneimittel zuständigen Bundesoberbehörden (BfArM und Paul-Ehrlich-Institut) beziehungsweise den Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft und der deutschen Apotheker, mit denen die beiden Bundesoberbehörden Informationen austauschen, ganz besonders wichtig, um rasch risikominimierende Maßnahmen ergreifen zu können.

Ich möchte mich im Namen des Paul-Ehrlich-Instituts an dieser Stelle ganz ausdrücklich für die direkte und konstruktive Zusammenarbeit mit den meldenden Ärzten und Gutachtern sowie für die wertvolle Beratung und Unterstützung durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bedanken.

Spontanberichte über vermutete Nebenwirkungen, sowohl die von Seiten der Fachkreise als auch solche von Patientinnen und Patienten sowie ihren Angehörigen, sind essenziell für die Sicherheit von Arzneimitteln und damit für die Sicherheit von Patientinnen und Patienten. Bitte melden Sie: Jede einzelne Meldung ist wichtig!

Dr. Brigitte Keller-Stanislawska,

Leiterin der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten, Paul-Ehrlich-Institut

// Pharmakovigilanz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – eine Studie zum Therapeutischen Drug Monitoring erweitert die Datenlage bei Antidepressiva und Antipsychotika //

K. EGBERTS*

M. GERLACH*

P. PLENER**

M. ROMANOS*

*(Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg)

**(Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/ Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm)

Psychische Erkrankungen sind bereits im Kindes- und Jugendalter häufig und weisen eine hohe Chronizität auf. Abhängig von Art und Schweregrad kann neben psychotherapeutischen Verfahren eine psychopharmakologische Therapie indiziert sein. An dieser Stelle beginnt für den behandelnden Arzt häufig ein Dilemma: Zum einen ist nur eine sehr beschränkte Anzahl der gebräuchlichen Arzneimittel für Patienten unter 18 Jahren zugelassen. Zum anderen ist die evidenzbasierte Datenlage zum (langfristigen) Nutzen-Risiko-Verhältnis der meisten Psychopharmaka in dieser Altersgruppe gering. Schließlich ist der behandelnde Arzt jedoch verpflichtet, seinen Patienten eine wirksame und bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen, und ein Vorenthalten einer indizierten Behandlung stellt eine Diskriminierung Minderjähriger dar. Der Off-Label-Use von Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter ist daher mehr Regel als Ausnahme und Kenntnisse zur Sicherheit in dieser Patientengruppe sind meist begrenzt. Effektive Maßnahmen zur Therapieüberwachung, wie z. B. standardisiertes Therapeutisches Drug Monitoring (TDM), sind daher unabdingbar, um die Risiken von Nebenwirkungen zu vermindern und den individuellen Therapieerfolg zu optimieren. Seit 2014 wird ein multizentrisches Pharmakovigilanzprojekt (TDM-VIGIL) durch das BfArM gefördert, um die begrenzte Datenlage zur Sicherheit und Alltagseffektivität von Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter durch eine prospektive klinische Studie zu erweitern.

OFF-LABEL-USE – MEHR REGEL ALS AUSNAHME

„Pediatrics does not deal with miniature men and women, with reduced doses and the same class of disease in smaller bodies, but (...) has its own independent range and horizon.“

Der aus Deutschland emigrierte Begründer der Pädiatrie in Amerika, Dr. Abraham Jacobi, beschrieb in diesem Satz sehr treffend die Gefahr, Zusammenhänge, die bei Erwachsenen zutreffend sein können, unreflektiert auf Kinder zu übertragen und dadurch möglicherweise entstehende Risiken zu bagatellisieren. Dieses Vorgehen ist nicht nur fachlich unzulässig, sondern kann für Patienten im Kindes- und Jugendalter zu erheblichen Gefahren führen.

Zehn bis zwanzig Prozent der Kinder in Deutschland sind von einer psychischen Erkrankung oder Verhaltensstörung betroffen. Abhängig von der Art der Störung und dem Schweregrad kann eine medikamentöse Behandlung indiziert sein. In den letzten beiden Jahrzehnten sind die Verordnungen von vielen psychiatrisch eingesetzten Wirkstoffen im Kindes- und Jugendalter gestiegen.^{1,2} Allerdings ist die Mehrzahl der im deutschsprachigen Raum zur Behandlung von psychisch kranken Kindern und Jugendlichen angewandten Psychopharmaka nicht für die betroffenen Altersstufen oder die jeweilig behandelte Indikation zugelassen. Da auch jungen Patienten eine notwendige medikamentöse Therapie nicht vorenthalten werden kann, ist eine Anwendung der Arzneimittel außerhalb des Zulassungsreiches (Off-Label-Use) in der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (KJPP) eher die Regel

Tabelle 1: Typische Einsatzgebiete für TDM bei psychiatrischen Patienten

Obligatorisches TDM
<ul style="list-style-type: none"> • Dosisfindung bei der Einstellung oder Umstellung auf ein neues Medikament
Spezifische Gründe
<ul style="list-style-type: none"> • Unsichere Adhärenz/ Rückfallprophylaxe • Fehlende klinische Wirkung bei empfohlener Dosierung • Bestimmung der optimalen individuellen Arzneimittelkonzentration unter erwünschtem Therapieerfolg des Patienten • Nebenwirkungen (UAW) • Kombinationstherapien von Substanzen mit Wechselwirkungspotenzial • Verdacht auf genetische Besonderheiten bei der Arzneimittelmetabolisierung • Patienten mit extremem Über- oder Untergewicht • Schwangere oder stillende Frauen • Kinder und Jugendliche • Patienten über 65 Jahre • Patienten mit Intelligenzminderung • Patienten mit akuten oder chronischen Entzündungen oder pharmakokinetisch relevanten Erkrankungen (z.B. Leber- oder Niereninsuffizienz) • Patienten mit verminderter Resorption (z.B. nach bariatrischer Operation) • Probleme bei Umstellung auf ein Generikum • Forensische Patienten

Adaptiert nach den Leitlinien für TDM⁹

als die Ausnahme. In vielen Fällen entspricht dieses Vorgehen den Behandlungsleitlinien des Fachgebiets, wenn es durch empirische Studien gesichert ist.³ Allerdings sind bei Off-Label-Verordnungen für junge Patienten oft nur begrenzte Daten zur Sicherheit der Arzneimittel vorhanden, wobei hier insbesondere mögliche Unterschiede in der Pharmakokinetik, z.B. eine veränderte Aufnahme oder Elimination des Pharmakons, sowie der Pharmakodynamik, z.B. aufgrund zentralnervöser Entwicklungsprozesse, bei Kindern und Jugendlichen gegenüber Erwachsenen zum Tragen kommen können und zu berücksichtigen sind. Die Folgen solcher Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen können mangelnder Therapieeffekt oder das Auftreten von Nebenwirkungen (UAW) sein.^{4,5}

Die Datenlage zur Anwendung der meisten Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen ist sehr beschränkt. Kinder werden aus verschiedenen praktischen (z.B. hoher Kostenfaktor, schwierige Rekrutierung) und ethischen Gründen (z.B. Einwilligungsfähigkeit) von klinischen (Zulassungs-) Studien noch immer häufig ausgeschlossen. Gleches gilt für psychiatrische Patienten mit zum Teil kognitiven Einschränkungen, nicht auszuschließender Suizidalität oder selbstverletzenden Verhaltensweisen sowie bei Gebrauch weiterer psychotroper Medikamente (Polypharmazie). Dazu kommt, dass psychiatrische Erkrankungsbilder auch im Kindes- und Jugendalter oft eine lange oder mitunter sogar dauerhafte medikamentöse Therapie oder Prophylaxe erfordern, randomisierte klinische Arzneimittelstudien über längere Zeiträume jedoch ethische Limitationen aufweisen. Infolgedessen gibt es kaum Informationen

zur Langzeiteffektivität und möglichen negativen Langzeitwirkungen der Medikamente in der klinischen Praxis.

Proaktive Maßnahmen zur Verbesserung der Patientensicherheit werden essenziell in der psychopharmakologischen Behandlung von Kindern und Jugendlichen und in internationalen Behandlungsleitlinien besonders empfohlen.^{6, 7}

THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING FÜR MEHR THERAPIESICHERHEIT

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) ist im Kindes- und Jugendalter eine Maßnahme zur proaktiven Therapieüberwachung und vermag in der klinischen Routine die Psychopharmakotherapie zu individualisieren und zu optimieren. Unter TDM versteht man die Dosierung eines Arzneimittels unter systematischer Beobachtung der klinischen Effekte (positive Therapieeffekte sowie mögliche UAW) sowie gleichzeitiger Messung und Kontrolle der Konzentration im Serum zur Einstellung des therapeutischen Bereiches.⁸ Durch TDM lassen sich insbesondere Adhärenz und pharmakokinetische Faktoren kontrollieren und dadurch Über- und Unterdosierungen vermeiden (Tabelle 1, Seite 5). In der KJPP wird standardisiertes TDM aufgrund der in Tabelle 2 beschriebenen möglichen Probleme durch nationale und internationale Leitlinien in der klinischen Routine empfohlen.⁹

Für Erwachsene sind für die Hauptindikationen fast aller Psychopharmaka therapeutische Referenzbereiche definiert, d.h. Konzentrationsbereiche des Arzneimittels im Blut, bei denen eine ausreichende Wirkung bei möglichst geringer Wahrscheinlichkeit für UAW zu erwarten ist (vgl. Leitlinien zum TDM in der Psychiatrie, Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie [AGNP]).⁹ Für Kinder und Jugendliche liegen wenige Untersuchungen zu Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen vor und Daten zu möglichen alters- oder indikationsspezifischen therapeutischen Referenzbereichen fehlen für die meisten Substanzen gänzlich. Die Ergebnisse von TDM-Studien der eigenen Arbeitsgruppe zu ausgewählten Psychopharmaka legen diesbezüglich nahe, dass sich die therapeutischen Bereiche für Minderjährige von denen von Erwachsenen möglicherweise unterscheiden und dass eine Überprüfung für jede einzelne Substanz notwendig ist.^{7, 10, 11}

Tabelle 2: Gründe für die Notwendigkeit besonderer Pharmakovigilanzmaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen

- Das Wissen über das Wirkungs-Sicherheits-Profil von Arzneimitteln zum Zeitpunkt der Markteinführung ist limitiert (selektierte Patienten, kleine Stichproben, kurze Laufzeit von randomisierten kontrollierten Studien).
- Aufgrund körperlicher Wachstums- und Reifungsprozesse können Dosis-Wirkungs-Beziehungen aus Studien an erwachsenen Probanden nicht ohne Überprüfung auf Kinder und Jugendliche übertragen werden.
- Kombinationstherapien (Polypharmazie) sind in der Regel nicht systematisch hinsichtlich Effektivität und Sicherheit untersucht.
- Art, Intensität und Häufigkeit von UAW bei Kindern und Jugendlichen können sich von denen von Erwachsenen unterscheiden (z.B. höheres Risiko für bestimmte extrapyramidal-motorische und endokrine Störungen unter Antipsychotika) und haben möglicherweise größere körperliche (z.B. Längenwachstum) und psychosoziale Auswirkungen im jüngeren Lebensalter (z.B. schulische Leistungsfähigkeit, körperliche Fitness, Akzeptanz unter Gleichaltrigen).
- Nicht für das Alter zugeschnittene Darreichungsformen erhöhen das Risiko für Dosierungsfehler (z.B. beim Teilen oder Mörsern von Tabletten).

KOMPETENZNETZ UND ONLINE-PATIENTENREGISTER

Zur Verbesserung der Patientensicherheit und Etablierung des TDM in der KJPP als klinische Routine und Qualitätsstandard wurde Ende 2007 das Kompetenznetz TDM in der Kinder- und Jugendpsychiatrie e. V. gegründet.¹ Im Rahmen des mittlerweile von elf Gründungszentren auf 42 Kliniken und Institute in vier Ländern (Deutschland, Österreich, Schweiz und Portugal) gewachsenen Forschungsverbundes (Abbildung 1) wurde eine moderne, multizentrische Forschungsinfrastruktur in Form eines internetbasierten Patientenregisters geschaffen. In diesem Register können standardisiert naturalistische Beobachtungsdaten oder auch klinische Studiendaten großer Patientengruppen erfasst werden. Der Nutzen für die Pharmakovigilanz hat sich bei ähnlichen Dokumentationssystemen in anderen Ländern oder Fachgebieten bereits erwiesen.⁶

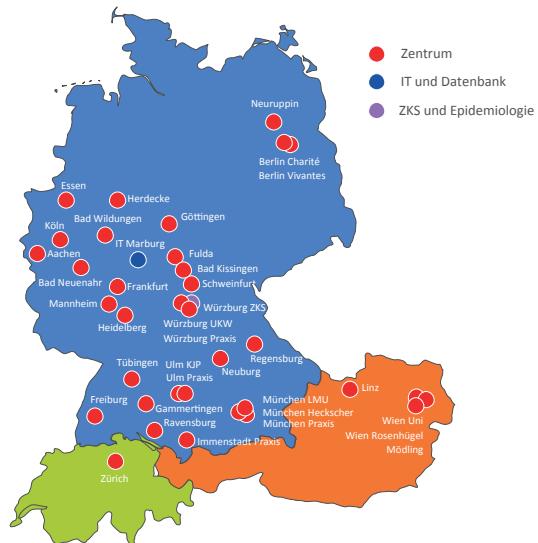


Abbildung 1: Zentren des Kompetenznetzes TDM-KJP e.V. (fehlend: Lissabon, Portugal)

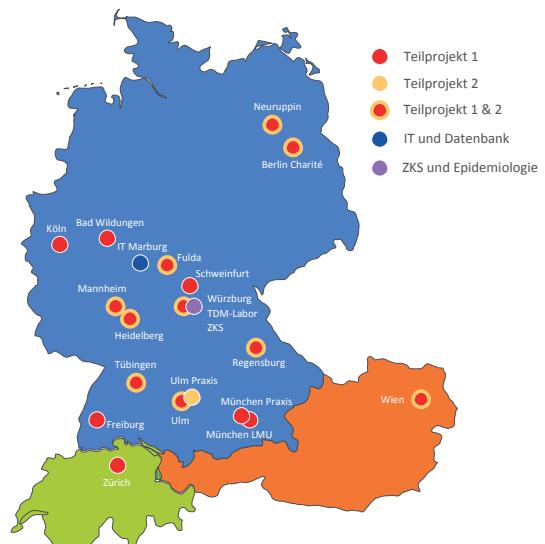


Abbildung 2: Prüfzentren TDM-VIGIL-Projekt

Aus vorausgehenden Studienprojekten des Kompetenznetzes TDM-KJP e.V. konnten bereits viele Erkenntnisse zu kinder- und jugendspezifischen Besonderheiten bei Serumkonzentrationen von Psychopharmaka generiert und daraus neue Empfehlungen abgeleitet werden. So wurde z. B. für Risperidon zur Behandlung impulsiv-aggressiven Verhaltens im Kindes- und Jugendalter erstmals ein indikations- und altersspezifischer therapeutischer Serumspiegelbereich vorgeschlagen.¹² Eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Vorstudien findet sich in der Übersichtsarbeit der eigenen Arbeitsgruppe von Gerlach et al., welche die Wichtigkeit altersspezifischer Initiativen und Maßnahmen bei der Psychopharmakotherapie und dem Monitoring von Kindern und Jugendlichen unterstreicht.⁷

TDM-VIGIL-PROJEKT – MULTIZENTRISCHE STUDIE ZUR PATIENTENSICHERHEIT IN DER KJPP

Um die Datenlage zur langfristigen Sicherheit und Alltagseffektivität von (Off-Label-gebrauchten) Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter durch qualitativ hochwertige epidemiologische Daten zu erweitern, wird seit 2014 das multizentrische Pharmakovigilanzprojekt (TDM-VIGIL), aufbauend auf dem Kompetenznetz TDM-KJP e.V., durch das BfArM gefördert. TDM-VIGIL besteht aus zwei Studienarmen, wobei Teilprojekt 1 eine groß angelegte, einfache, offene klinische Studie (Large Simple Trial, Phase IIIb, EudraCT 2013-004881-33) zur Pharmakotherapie mit verschiedenen Antidepressiva und Antipsy-

chotika darstellt. Teilprojekt 2 besteht in einer prospektiven Beobachtungsstudie an 500 Patienten, die mit verschiedenen Psychostimulanzien aufgrund einer Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (ADHS) behandelt werden.

Teilprojekt 2 wird in zehn ausgewählten Prüfzentren durchgeführt mit dem Ziel, die Sicherheit und Effektivität sowie die Langzeiteffekte einer Therapie mit Psychostimulanzien zu untersuchen. Im Folgenden soll das größere Teilprojekt 1 genauer beschrieben werden, das zum Ziel hat, in einem systematischen, prospektiven Ansatz Kenntnisse zum (Off-Label-) Einsatz von Antidepressiva und Antipsychotika in einem naturalistischen Setting mittels standardisiertem TDM zu gewinnen. Im Gegensatz zu dem

Tabelle 3: Datensammlung mittels elektronischer Case-Report-Form (eCRF)

Patientencharakteristika
<ul style="list-style-type: none"> • Alter, Geschlecht • Größe, Gewicht, BMI • Intelligenzniveau • Alkoholgebrauch, Drogen- und Nikotinkonsum • Puls, Blutdruck; Auffälligkeiten in EKG, Leber- oder Nierenfunktion • Psychiatrische und körperliche Diagnosen (Menü, ICD 10 Code) • Zielsymptomatik der Medikation
Behandlungsdaten
<ul style="list-style-type: none"> • Datum der Einwilligung und Aufnahmezeitpunkt in die Studie • Aufnahme in die Klinik, Datum der Entlassung • Studienende, ggf. Abbruch mit Begründung
Medikationsdaten
<ul style="list-style-type: none"> • Substanzname(n) (Menü, ATC-Code), Produktname(n) • Dosierungsschema(ta) • Medikationsbeginn / -ende • Begleitmedikationen • Einschätzung der Compliance
TDM-Daten
<ul style="list-style-type: none"> • Serumkonzentration • Indikation der TDM-Bestimmung • Datum und Zeitpunkt der Blutentnahme • Fachärztliche Befundbewertung
Therapeutische Effekte und UAW
<ul style="list-style-type: none"> • CGI (Clinical Global Impression scale), Global Assessment Functioning Scale (GAF) • Paediatric Adverse Event Rating Scale (PAERS) • UAW-Screening und UAW-Meldebogen (Datum des Auftretens, Symptome, ggf. Laborbefund, Schweregrad, Einschätzung des Zusammenhangs zur Medikation, Interventionsmaßnahmen, Dauer, Verlauf)

Prozedere des Kompetenznetzes im klinischen Alltag ermöglicht TDM-VIGIL eine genauere Phänotypisierung der Patienten und systematische Erfassung von klinischen Effekten sowie UAW im Längsschnitt. Hierzu sollen pseudonymisiert die Daten zur Demografie, zur Art und zum Verlauf der Erkrankung sowie den Medikationen einschließlich der gemessenen Arzneimittelkonzentrationen im Blut von 1.000 Kindern und Jugendlichen in 17 Zentren in Deutschland (Abbildung 2, Seite 7), Österreich und der Schweiz mittels des oben beschriebenen und internetbasierten Patientenregisters erhoben werden (Tabelle 3). Das Register ist zur Durchführung von klinischen Studien nach den gesetzlichen Kriterien der amerikanischen und Europäischen Arzneimittelbehörde (FDA, EMA), des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) sowie den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) zertifiziert (SecuTrial-System®) und durch die zuständige Datenschutzbehörde sowie die beteiligten Ethikkommissionen genehmigt. Es ermöglicht die standardisierte Erhebung, Dokumentation, Speicherung und strukturierte Auswertung einer großen Anzahl von Daten in hoher Qualität.

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen wird zentral im Speziallabor für TDM des Zentrums für Psychische Gesundheit des Universitätsklinikums Würzburg mittels Hochleistungschromatografie-Verfahren durchgeführt. Die Einsendung der Blutproben erfolgt auf dem Postweg. Das Ergebnis und die fachärztliche Befundbewertung werden anschließend innerhalb von drei Tagen über das Register mitgeteilt.

Eingeschlossen werden können alle kinder- und jugendpsychiatrischen Patienten zwischen vier und 18 Jahren, die neu auf ein Antidepressivum oder Antipsychotikum eingestellt werden. Einige Ausschlusskriterien sind die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie sowie das Vorliegen einer absoluten Kontraindikation in Bezug auf die geplante Medikation. Vorbestehende Arzneimitteltherapien, Kombinationstherapien mehrerer psychotroper Substanzen oder nicht auszuschließende Suizidalität stellen damit kein Ausschlusskriterium dar (Abbildung 3, Seite 10).

Primäre Outcome-Variable der klinischen Studie ist die Anzahl der im Beobachtungszeitraum bis zur ersten Follow-Up-Visite nach Entlassung aus der (teil-)stationären oder ambulanten Therapie erfassten schwerwiegenden UAW.

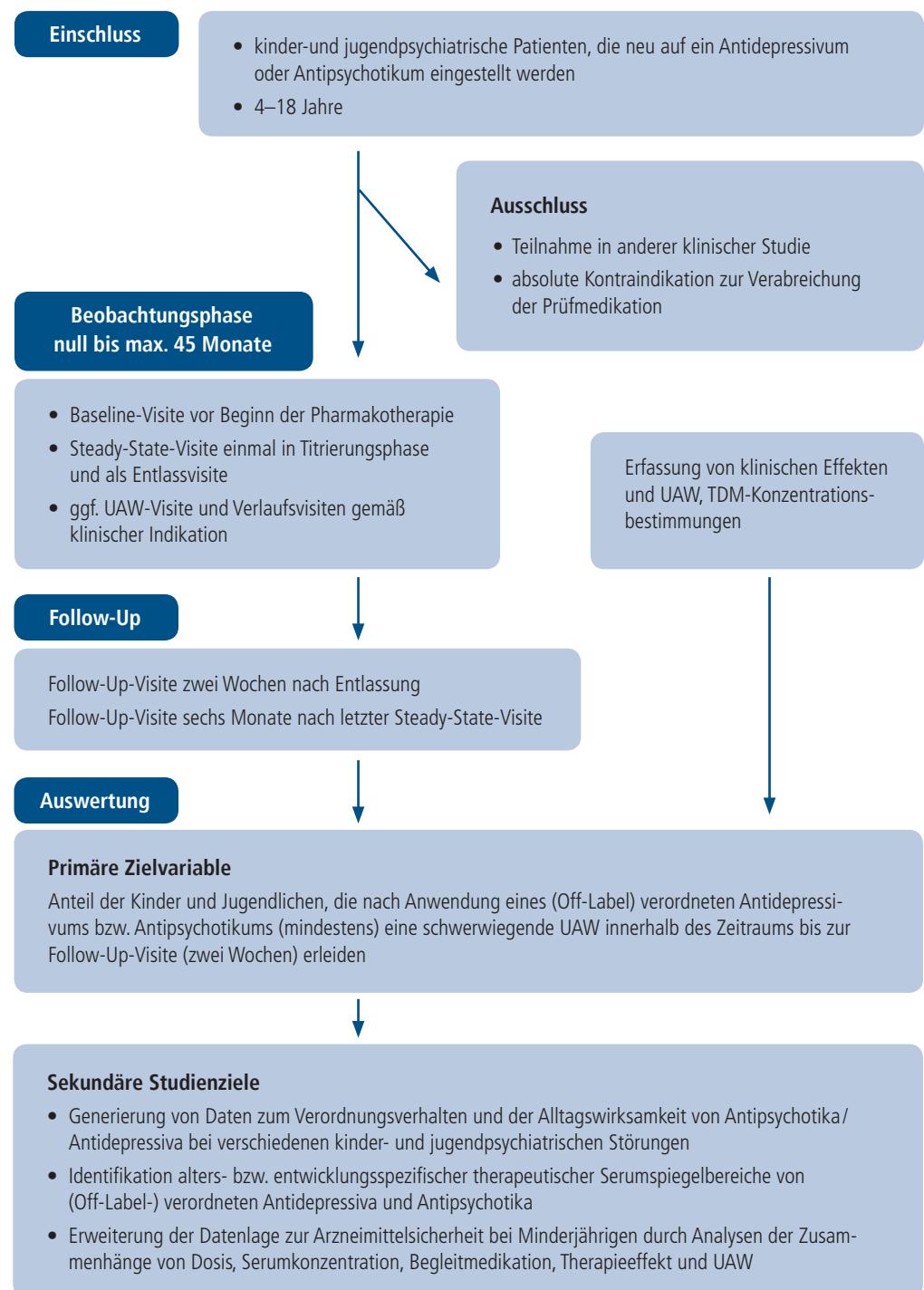
Zum Ablauf, dem Visitenplan und den weiteren Zielen der Studie vergleiche Abbildung 3 auf Seite 10.

Die Interpretation der Zielgrößen soll Risikokonstellationen im Hinblick auf die kinder- und jugendpsychiatrische Pharmakotherapie ermitteln und zu praktischen Anwendungsempfehlungen führen, z.B. für Checklisten zur UAW-Prävention für Fachpersonal und Familien sowie für Empfehlungen für Routine-Tests unter Pharmakotherapie.

AUSERGEWÖHNLICHES STUDIENFORMAT

Die Besonderheit von TDM-VIGIL, Teilprojekt 1, liegt sowohl in dem gewählten Studienformat (klinische [Langzeit-] Studie mit einem naturalistischen therapeutischen Setting) als auch in der Kombination von prospektivem, systematischem Patientenmonitoring mittels TDM und der direkten Datenerhebung in einer modernen Forschungsinfrastruktur (Online-Patientenregister). Indikationsstellung, Auswahl und Dosierung der Medikamente erfolgen durch den Behandler (keine Vorgabe durch das Studienprotokoll), sodass zahlreiche Prüfpräparate und mögliche Kombinationstherapien erfasst werden können. Auch folgen die Visiten und Konzentrationsbestimmungen keinem vorgegebenen zeitlichen Schema, sondern orientieren sich in ihrer Abfolge nach den klinischen Notwendigkeiten (z.B. als Steady-State-Visiten in der Titrationsphase bei Erreichen des Fließgleichgewichts aller Medikamente) und erfolgen zusätzlich immer bei besonderen Einsatzgebieten für TDM (z.B. zur Kontrolle der Einnahmecompliance, bei Verdacht auf UAW/Interaktion oder ausbleibender Wirkung bei ausreichender Dosierung).

Abbildung 3:
Ziele und Studienablauf



UMSETZUNG DER STUDIEN IN DER KJPP

Das besondere Studiendesign stellt gleichzeitig auch die größte Herausforderung bei der Etablierung und praktischen Umsetzung des Projekts dar. Eine prospektive Datenerhebung zu Psychopharmaka im Off-Label-Use ist rechtlich nur als klinische Studie nach AMG möglich. Insofern entsprechen die

formalen Rahmenbedingungen sowie Anforderungen an Prüfer und Prüfzentren denen einer klinischen Prüfung nach AMG, was einen erheblichen Mehraufwand bei der Integration der Studie in den klinischen Alltag mit sich bringt. Erschwerend für die Rekrutierung von Patienten kommen die generell kritische Haltung von Familien gegenüber der Teilnahme an klinischen Studien sowie die in vielen Fällen besondere Elternsituation (alleinerziehender Elternteil, psychische Erkrankung der Eltern, Fremdunterbringung, Migrationshintergrund) im kinder- und jugendpsychiatrischen Patientenklientel hinzu. Unter großem Einsatz aller Beteiligten gelang die Implementierung des Projekts in 18 kinder- und jugendpsychiatrischen Einrichtungen, sodass im bisherigen Verlauf mehr als 1.200 Kinder- und Jugendliche (über 700 unter antipsychotischer und/oder antidepressiver Pharmakotherapie sowie 500 Patienten mit ADHS) in das Patientenregister eingeschlossen werden konnten. Die deutschlandweite Implementierung von TDM-VIGIL in 16 Zentren mit aktuell rund 270 im Register registrierten Ratern konnte zudem die Voraussetzung für zukünftige klinische Studien auf nationaler Ebene erheblich verbessern und stellt damit eine strukturelle Qualitätssteigerung in der KJPP dar.

VORKENNTNISSE UND KLINISCHE ERFAHRUNGSWERTE BESTÄTIGT

Erste Zwischenergebnisse, basierend auf der ausgewählten Studienpopulation für das TDM-VIGIL-Projekt, spiegeln die bekannten Kenngrößen zur Epidemiologie verschiedener kinderpsychiatrischer Störungsbilder wider (z. B. eine typische Geschlechtsverteilung oder das Erkrankungs- und Behandlungsalter), sodass von einer hohen Repräsentativität der Stichprobe ausgegangen werden kann. Auch viele klinische Erfahrungswerte finden sich bestätigt. So ist z. B. Fluoxetin als das am häufigsten verordnete Antidepressivum dokumentiert und kommt, obwohl nur zur Behandlung einer Depression ab zwölf Jahren zugelassen, bei vielen verschiedenen anderen Erkrankungen Off-Label zum Einsatz, trotz des hohen Wechselwirkungspotenzials im Vergleich zu anderen SSRLs. Dies bestätigt die eigene klinische Erfahrung, dass Ärzte und Eltern das zumindest in einer Indikation für Kinder und Jugendliche zugelassene Medikament vor einer Substanz ohne eine Marktzulassung für diese Altersgruppe bevorzugen. Bestätigt hat sich auch eine hohe Zahl an Patienten, die mit mehr als einem Psychopharmakon gleichzeitig behandelt werden, obwohl im Kindes- und Jugendalter so gut wie keine kontrollierten Studien existieren, die eine Kombination verschiedener Psychopharmaka unter Kontrollbedingungen untersuchen, und obwohl gemäß den Vorgaben des Fachgebiets eine Monotherapie anzustreben ist. Dabei wurden auch zahlreiche Kombinationstherapien von Medikamenten mit potenziellem Wechselwirkungspotenzial erfasst (z. B. Fluoxetin und Aripiprazol), was die praktische Relevanz und Notwendigkeit eines TDM in diesem Setting unterstreicht. Eine Assoziation mit einer erhöhten Rate an schwerwiegenden unerwarteten Ereignissen (severe adverse events, SAE) konnte dabei nicht festgestellt werden. Insgesamt entspricht die Häufigkeit von SAE mit mindestens möglichem Zusammenhang zur Medikation einer Rate von ca. sechs Prozent und ist damit niedriger als zu Studienbeginn statistisch angenommen (7,5%). Es ist daher zu vermuten, dass sich die Teilnahme an dem Pharmakovigilanzprojekt mit standardgemäßem TDM (d. h. intensivem Monitoring der Patienten mit gezielter Abfrage und Dokumentation von UAW, Erfassung der klinischen Effekte und Bestimmung der Serumkonzentration) möglicherweise bereits präventiv auf die Häufigkeit des Auftretens von (schwerwiegenden) UAW bei den eingeschlossenen Patienten auswirkt oder dass in Bezug auf die Häufigkeit von UAW im Kindes- und Jugendalter grundsätzlich kein vermehrtes Auftreten zu beobachten ist. Ein weiterer Erkenntnisgewinn wäre daher, dass man auch Kinder und Jugendliche mit nicht auszuschließender Suizidalität – im Teilprojekt 1 wurden 179 Patienten (ca. 25 %) von den Behandlern bei Aufnahme in die Studie als suizidal eingeschätzt – mit Fluoxetin (bzw. anderen SSRI) unter einem engen klinischen, TDM-basierten Patientenmonitoring me-

REFERENZEN

1. Harrison JN et al.: Antipsychotic medication prescribing trends in children and adolescents. *J Ped Health Care.* 2013;26:139-145
2. Lehmkuhl G et al.: Psychotropic medication in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:23-24
3. Gerlach M et al.: Drug therapy in child and adolescent psychiatry in Germany between ethical as well as social and legal conflicts. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2016;44(4):249-255
4. Zito JM et al.: Off-label psychopharmacologic prescribing for children: history supports close clinical monitoring. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2008;2(1):24
5. Egberts K et al.: Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44:249-253
6. Egberts K et al.: Pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2015;43(1):21-28
7. Gerlach M et al.: Therapeutic drug monitoring as a measure of proactive pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(11):1477-1482
8. Baumann P et al.: The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(6):243-265
9. Hiemke C et al.: Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(01/02):9-62
10. Alcantaris L et al.: Relationship Between Daily Dose, Serum Concentration, and Clinical Response to Quetiapine in Children and Adolescents with Psychotic and Mood Disorders. *Pharmacopsychiatry.* 2017;50(6):248-255
11. Wohkittel C et al.: Relationship between clozapine dose, serum concentration, and clinical outcome in children and adolescents in clinical practice. *J Neural Transm.* 2016;123(8):1021-1031
12. www.TDM-KJP.de
13. Klampfl K et al.: Serum concentrations, therapeutic response and side effects in children and adolescents with impulsive-aggressive symptoms during risperidone therapy. *Pharmacopsychiatry.* 2010;43(2):58-65

dikamentös behandeln kann. Eine endgültige Aussage kann erst am Ende der Studie getroffen werden, wenn alle Patienten beobachtet und alle Untersuchungen abgeschlossen worden sind.

Das inzwischen hinsichtlich neuer Rekrutierung abgeschlossene Teilprojekt 2 bestätigt außerdem das bekannte Sicherheitsprofil von Stimulanzien. Während der bisher fünfjährigen Projektlaufzeit wurden keine Verdachtsfälle einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR) registriert.

REAL-LIFE DATA – MEDICINE BASED EVIDENCE

Naturalistische Studien sind eine essenzielle Ergänzung zu randomisiert kontrollierten klinischen Studien und bieten durch Vernetzung vieler Zentren die Möglichkeit zur Generierung von real-life data aus Langzeitverläufen großer, nicht selekterter Patientenpopulationen. Da das TDM-Patientenregister für weitere Studien erweiterbar ist, stellt es eine große Chance für das Fachgebiet und benachbarte Fächer dar, konkrete offene pharmakologische/pharmakoepidemiologische Fragestellungen im Verbund zu erforschen und damit wesentlich zur Verbesserung der Datenlage mit aus der Praxis generiertem Wissen im Sinne von medicine based evidence (als Ergänzung zur evidence based medicine) zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen beizutragen. Erst durch groß angelegte epidemiologische Studien können z.B. Häufigkeiten von UAW quantifiziert und mögliche seltene UAW erkannt werden. Erste Studienergebnisse unterstreichen die Relevanz von altersentsprechenden Initiativen zur Pharmakovigilanzforschung in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Durch das Kompetenznetz TDM-KJP e.V., die Etablierung eines internetbasierten Datenerfassungssystems (TDM-Patientenregister) und das TDM-VIGIL-Projekt konnte bereits ein wesentlicher Beitrag zur Förderung der Therapieüberwachung und Qualitätssicherung geleistet werden.

Wünschenswert für die Zukunft der Therapiebeobachtung und -forschung ist die feste Verankerung im klinischen Alltag durch einfach zu handhabende, in die Praxis- oder Kliniksoftware integrierbare Dokumentationsprogramme sowie durch noch benutzerfreundlichere Informationstechnologien für Behandler, Patienten und deren Sorgeberechtigte, um positive Effekte sowie ggf. UAW unter Psychopharmakotherapie noch direkter spontan (selbst) berichten zu können.

FÖRDERUNG UND DANK

Das Kompetenznetz Therapeutisches Drug Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie wurde im Rahmen der Förderung der Methodenentwicklung für die patientenorientierte Forschung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung entwickelt (BMBF-FKZ: 01EZ0937) sowie durch den Verein zur Durchführung Neurowissenschaftlicher Tagungen e.V., Berlin, finanziell unterstützt. Das TDM-VIGIL Projekt wird durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn (Förderkennzeichen V-15322/68605/2013–2018), gefördert. Besonderer Dank gilt allen am Projekt beteiligten Personen in teilnehmenden Instituten und in kooperierenden Prüfzentren sowie den teilnehmenden Familien.

// Valproathaltige Arzneimittel: Neue Maßnahmen zur Verhinderung einer Valproatexposition während der Schwangerschaft //

B. SACHS

A. KLEINAU

(BfArM)

Die Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft ist mit einem erheblichen Risiko für das Auftreten kongenitaler Missbildungen und Entwicklungsstörungen bei Neugeborenen verbunden. Daher wurden zuletzt 2014, im Rahmen eines früheren Risikobewertungsverfahrens, Maßnahmen beschlossen, um die Anwendung von Valproat in der Schwangerschaft zu verringern.¹ Das aktuelle Risikobewertungsverfahren wurde eingeleitet, weil es Hinweise gab, dass die 2014 beschlossenen Maßnahmen nicht ausreichend wirksam sein könnten.² Das BfArM hatte in der letzten Ausgabe bereits kurz zu der Empfehlung des PRAC zum Abschluss des Verfahrens informiert. Im folgenden Text wird das aktuelle Risikobewertungsverfahren zusammenfassend beschrieben. Weiterhin werden die beschlossenen Maßnahmen vorgestellt.

Valproat wurde vor über einhundert Jahren als Derivat der Valeriansäure, ein Bestandteil von Valeriana officinalis (Baldrian), hergestellt. Sie wurde zunächst als Lösungsmittel für organische Säuren verwendet, bis 1963 ihre antikonvulsive Potenz erkannt wurde.³* Valproat hat – anders als viele aromatische Antiepileptika wie z. B. Phenytoin – eine einfache aliphatische Grundstruktur.³

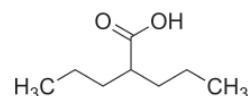


Abbildung 1: Strukturformel Valproinsäure

Valproat interferiert im zentralen Nervensystem mit unterschiedlichen Neurotransmittersystemen (u.a. GABA, serotonerge und dopaminerige Transmission) und Ionenkanälen (Natrium, Calcium, Kalium).³ Als Wirkmechanismen werden u.a. eine Erhöhung der GABA-vermittelten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die Ionenkanäle der neuronalen Membran angenommen.⁴ Durch die Vielfalt seiner Wirkmechanismen lässt sich auch die Wirksamkeit von Valproat in anderen, nicht antikonvulsiven Indikationen (Migräne, bipolaren Störungen) erklären. Dasselbe gilt allerdings auch für das breite Spektrum der Nebenwirkungen (UAW).³

ZUGELASSENE INDIKATIONEN VALPROATHALTIGER ARZNEIMITTEL IN DEUTSCHLAND

Valproat wird zur Behandlung einer Vielzahl von Epilepsieformen eingesetzt. Sein größter Stellenwert liegt in der Behandlung generalisierter Epilepsien. So wird Valproat in einem Cochrane Review zur Erstlinientherapie von Patienten mit generalisierter tonisch-klonischer Epilepsie empfohlen.⁵ Ein Teil der primär generalisierten Epilepsien ist nur mit Valproat ausreichend kontrollierbar.⁴

* Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in dem Artikel – anstelle die Originalpublikationen einzeln zu zitieren – oft auf die zusammenfassende Publikation von Tomson et al.³ verwiesen, in der die einzelnen Publikationen aufgeführt sind.



In Deutschland ist Valproat zur Behandlung von generalisierten Anfällen, fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen und zur Kombinationsbehandlung anderer Anfallsformen zugelassen.

Der Wirkstoff Valproat ist in Deutschland weiterhin zur Behandlung von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung zugelassen, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die Migräne-prophylaxe ist in einigen EU-Mitgliedstaaten, nicht aber in Deutschland, eine zugelassene Indikation.

Die jährlichen Gesamtverordnungen von Valproat liegen seit Jahren auf einem konstant hohen Niveau und betragen 2016 rund 56 Millionen DDD.⁶**

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN BEI ANWENDUNG VON VALPROAT IN DER SCHWANGERSCHAFT

Die ersten Berichte über ausgeprägte kongenitale Missbildungen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen hatten, stammen aus den 1980er Jahren.³ Neben kongenitalen Missbildungen wurden auch verminderte kognitive Fähigkeiten und Verhaltensauffälligkeiten für Kinder beschrieben, die in utero mit Valproat exponiert worden waren.^{3, 7–9}

Kongenitale Missbildungen

Im Vergleich zur Nichtanwendung von Antiepileptika war in einer großen Fall-Kontroll-Studie eine Anwendung von Valproat im ersten Schwangerschaftsdrittel mit einem erhöhten Risiko für Spina bifida (Odds Ratio [OR] 12,7; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: 7,7–20,7), Kraniosynostose (OR 6,8; 95 %-KI: 1,8–18,8), Gaumenspalte (OR 5,2; 95 %-KI: 2,8–9,9) und Hypospadie verbunden (OR 4,8; 95 %-KI: 2,9–8,1).⁷ Bei Monotherapie mit Valproat wird das Gesamtfehlbildungsrisiko mit bis zu 18 Prozent angegeben.¹⁰

Für eine typische Facies in Kombination mit anderen Defekten wird der Begriff Valproat-Syndrom verwendet.^{3, 4} Abbildung 2 zeigt die häufigsten kongenitalen Missbildungen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat angewendet hatten, im Vergleich zu Müttern, deren Kinder andere Antiepileptika angewendet hatten.³

Einer Metaanalyse von 2015 zufolge ist das Risiko für größere kongenitale Anomalien bei Anwendung von Valproat in der Schwangerschaft insgesamt ca. zwei- bis siebenmal höher als bei Anwendung anderer, häufig verwendeter Antiepileptika.¹¹

In prospektiven klinischen Studien fiel auf, dass die schwersten Fehlbildungen gehäuft bei höheren Dosierungen auftraten.^{12, 13} Allerdings lässt sich keine Schwellendosis festlegen, unterhalb derer kein Risiko besteht.³

Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten

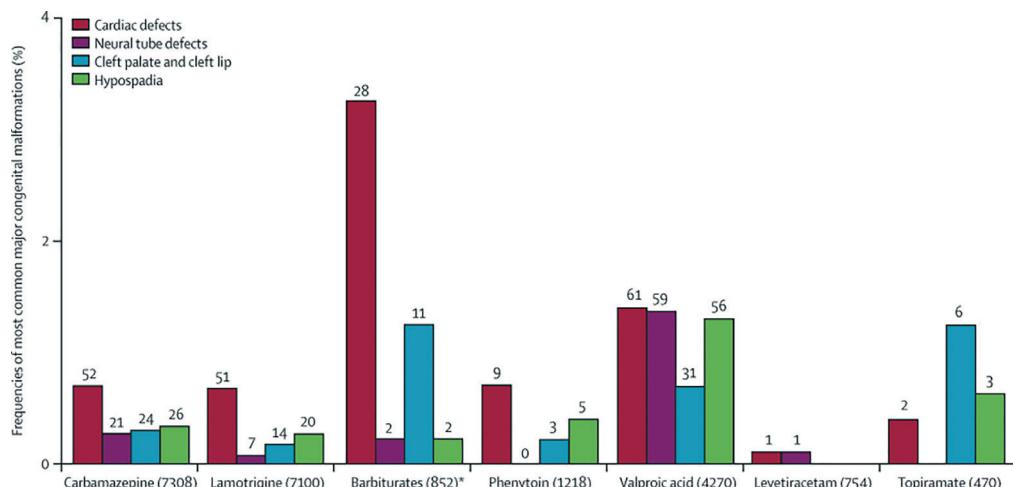
In verschiedenen Studien wurde eine Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten von Kindern beschrieben, deren Mütter Valproat in der Schwangerschaft angewendet hatten.³ So beschrieb beispielsweise eine Studie bereits 2004 einen signifikant niedrigeren durchschnittlichen verbalen Intelligenzquotienten (IQ) bei Schulkindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat angewendet hatten, im Vergleich zu Kindern, deren Mütter andere oder keine Antiepileptika eingenommen hatten. Eine Assozi-

** Es ist in der Referenz nicht explizit angegeben, ob in den Gesamtverordnungen (Seite 324; Abb. 16.1 in der Referenz) die Verordnungen in allen Indikationen oder nur in der antiepileptischen Indikation summiert sind. Auf Seite 326 werden in der Tab. 16.1 (Verordnungen traditioneller Antiepileptika) 53,8 Millionen DDD für Valproat aufgeführt.

Abbildung 2:

Die häufigsten größeren kongenitalen Missbildungen bei pränataler Monotherapie-Exposition mit häufig angewendeten Antiepileptika³

Die Anzahl der exponierten Föten oder Kinder ist hinter jedem Antiepileptikum in Klammern angegeben. Die Anzahl der exponierten Föten oder Kinder mit größeren kongenitalen Missbildungen steht über dem jeweiligen Balken. Auf der Y-Achse ist die Häufigkeit der größeren kongenitalen Missbildungen in Prozent angegeben, auf der X-Achse sind die einzelnen Antiepileptika aufgetragen. Die Darstellung basiert auf den Daten von 32 prospektiven Kohortenstudien oder nationalen Geburtsregistern.



*Die Barbiturate umfassen Phenobarbital, Methyl-Phenobarbital und Primidon.

ation mit einem verminderten verbalen IQ wurde in der Studie aber auch für häufige tonisch-klonische Krämpfe in der Schwangerschaft beschrieben.¹⁴

Die NEAD-Studie (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) zeigte für Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft Valproat angewendet hatten, im Alter von sechs Jahren einen niedrigeren IQ (Mittelwert 97; 95 %-KI: 94–101) im Vergleich zu Kindern, deren Mütter Carbamazepin (105; 95 %-KI: 102–108; $p=0,0015$), Lamotrigin (108; 95 %-KI: 105–110; $p=0,0003$) oder Phenytoin (108; 95 %-KI: 104–112; $p=0,0006$) eingenommen hatten.⁹ Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2014 kam zu dem Schluss, dass es bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Valproat angewendet hatten, zu einer Verminderung des IQ kommt, die ausreicht, die Ausbildungsergebnisse im späteren Leben zu beeinträchtigen.¹⁵

Verhaltensauffälligkeiten

Bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft Valproat eingenommen hatten, wurde ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom sowie Autismus-Spektrum-Störungen beschrieben.³ So zeigte eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie, die alle zwischen 1996 und 2006 in Dänemark geborenen Kinder einschloss (655.615 Kinder), dass für die Gruppe der 508 Kinder, die intrauterin mit Valproat exponiert worden waren, ein absolutes Risiko von 4,42 Prozent (95 %-KI: 2,59–7,46) für autistische Störungen (adjustiertes Hazard Ratio 2,9 [95 %-KI: 1,7–4,9]) sowie ein absolutes Risiko von 2,50 Prozent (95 %-KI: 1,30–4,81) für einen Autismus im engeren Sinn (adjustiertes Hazard Ratio 5,2 [95 %-KI: 2,7–10,0]) bestand. Für die Gruppe der 6.152 Kinder, die nicht intrauterin mit Valproat exponiert gewesen waren, betrug das absolute Risiko für eine autistische Störung 2,44 Prozent (95 %-KI: 1,88–3,16) sowie 1,02 Prozent (95 %-KI: 0,70–1,49) für einen Autismus.^{4, 16}

Ein erhöhtes Risiko für autistische Störungen konnte auch in einer weiteren prospektiven Kohortenstudie mit 528 zwischen 2000 und 2004 in England geborenen Kindern gezeigt werden. Im Alter von sechs Jahren wiesen die intrauterin mit Valproinsäure exponierten Kinder ein sechsfach höheres Risiko für Entwicklungsstörungen auf, wobei Autismus-Spektrum-Störungen die häufigste Diagnose darstellten.^{4, 17}

RISIKO EINER UNBEHANDELTEN EPILEPSIE WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Für die Anwendung von Antiepileptika in der Schwangerschaft gilt, dass die Notwendigkeit der Anfallskontrolle sorgfältig gegen das mögliche Therapierisiko für das ungeborene Kind abgewogen werden muss,⁴ da auch eine unbehandelte Epilepsie während der Schwangerschaft schwerwiegende Folgen für die Mutter und möglicherweise den Fetus haben kann. Eine registerbasierte Studie aus den USA fand 80 Todesfälle pro 100.000 Schwangerschaften bei Frauen mit Epilepsie im Vergleich zu sechs Todesfällen pro 100.000 Schwangerschaften bei Frauen ohne Epilepsie (adjustiertes OR 11,46; 95 %-KI: 8,64–15,19).¹⁸ In einer Untersuchung aus England wurden 14 mütterliche Todesfälle während der Schwangerschaft oder in den 42 postpartalen Tagen im Zeitraum 2009 bis 2012 auf Epilepsien zurückgeführt (0,40 Todesfälle pro 100.000 Mutterschaften [95 %-KI: 0,22–0,68]).¹⁹

In Bezug auf die Auswirkungen von Krampfanfällen während der Schwangerschaft ist die Datenlage in Bezug auf die kognitive Entwicklung oder Fehlbildungen weniger gut untersucht und nicht eindeutig. So wurde eine schlechtere kognitive Entwicklung für Kinder beschrieben, bei deren Müttern fünf oder mehr tonisch-klonische Krämpfe während der Schwangerschaft aufgetreten waren, im Vergleich zu Müttern mit weniger Krämpfen während der Schwangerschaft. Dieses Ergebnis wurde in einer anderen Studie nicht bestätigt.³

In Bezug auf Fehlgeburten oder größere kongenitale Missbildungen wurde in einer anderen Studie kein erhöhtes Risiko bei Frauen gefunden, bei denen tonisch-klonische Krämpfe während des ersten Trimesters aufgetreten waren.³

FRÜHERES RISIKOVERFAHREN UND HINTERGRUND DES AKTUELLEN RISIKOBEWERTUNGS-VERFAHRENS

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) hatte bereits 2014 in einem früheren Bewertungsverfahren Maßnahmen empfohlen, die zum Ziel hatten, Frauen besser über das teratogene Risiko von Valproat zu informieren.^{1,2} So wurden bereits bestehende Einschränkungen verstärkt und festgelegt, dass Valproat bei Mädchen (unabhängig vom Alter und der Art der Epilepsie) und bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht verschrieben werden sollte, es sei denn, dass andere Behandlungen unwirksam sind oder nicht toleriert werden.¹

In der Folge gab es aber Bedenken, dass diese Maßnahmen nicht ausreichend wirksam seien. So stellte der PRAC fest, dass Frauen weiterhin nicht immer rechtzeitig die erforderliche Information erhielten und dass weitere Maßnahmen notwendig sind, um eine Einnahme während der Schwangerschaft zu vermeiden. Andererseits wurde jedoch auch deutlich, dass für einige Frauen mit spezifischen Formen der Epilepsie Valproat die einzige optimale und unter Umständen lebensrettende Behandlung darstellt.²

AKTUELLES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN – SCHLUSSFOLGERUNGEN

Das aktuelle Risikobewertungsverfahren für Valproat wurde am 9. März 2017 auf Ersuchen der französischen Arzneimittelagentur eingeleitet. Das Verfahren schloss alle valproathaltigen Arzneimittel, unabhängig von der Darreichungsform, ein.²⁰

Im Rahmen des Verfahrens wurden alle verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse, einschließlich der Arzneimittelanwendungsstudien und klinischen Nachweise oder Labortests zu den Wirkungen von Valproat überprüft.²⁰ Während der Überprüfung beriet sich der PRAC auch umfassend mit Experten aus dem Bereich der Neurologie und Psychiatrie sowie mit Frauen und deren Kindern, die infolge einer

REFERENZEN

1. EMA: Valproate and related substances – CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls. 21 November 2014, EMA/709243/2014
2. Valproat enthaltende Arzneimittel: PRAC empfiehlt neue Maßnahmen, um eine Valproatexposition in der Schwangerschaft zu vermeiden. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2018;1:43-44
3. Tomson T et al.: Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *The Lancet Neurology*. 2016;15(2):210-218
4. Kleinau A: Auswirkung der Anwendung von Valproinsäure in der Schwangerschaft auf die Entwicklung von Kindern – neues Risikobewertungsverfahren. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2013;4:3-6
5. Nevitt SJ et al.: Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017(12);6:CD011412
6. Schwabe U: Antiepileptika. In: Schwabe U et al. (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2017*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2017
7. Jentink J et al.: Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations. *N Engl J Med*. 2010; 362(23):2185-2193
8. Meador KJ et al.: Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med*. 2009; 360(16):1597-1605
9. Meador KJ et al.: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-252
10. Vajda FJ et al.: The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia*. 2010;51(5):805-810
11. Tanoshima M et al.: Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 98(4):417-441
12. Samrén EB et al.: Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with

Valproatexposition während der Schwangerschaft geschädigt worden waren.²⁰ Neu im Vergleich zum vorherigen Verfahren ist, dass

- Valproat nicht mehr zur Behandlung bipolarer Erkrankungen oder einer Migräne während einer Schwangerschaft angewendet werden darf.
- Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter Valproat nur dann anwenden dürfen, wenn die Bedingungen eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt werden.
- Valproat nicht mehr zur Behandlung einer Epilepsie während der Schwangerschaft angewendet werden darf, es sei denn, es ist keine therapeutische Alternative vorhanden.

Weiterhin ist der PRAC zu dem Schluss gekommen, dass es notwendig ist, zu bestimmten Aspekten weitere Studien durchzuführen, z. B. in Bezug auf den Wechsel von Valproat zu einem anderen Antikonvulsivum.²⁰ Die Empfehlungen des PRAC wurden vom CMDh unterstützt. Da die CMDh-Position als Mehrheitsbeschluss erzielt worden war, wurde sie an die Europäische Kommission übermittelt. Die endgültige rechtlich bindende Entscheidung erfolgte durch die Europäische Kommission am 31.05.2018.²¹

AKTUELLES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN – MASSNAHMENBÜNDEL

Um die o. g. Schlussfolgerung umzusetzen und die sichere Anwendung von Valproat zu gewährleisten, hat der PRAC ein Bündel regulatorischer Maßnahmen beschlossen. Dazu zählen die Einführung von Kontraindikationen in den Fach- und Gebrauchsinformationen, die Aufnahme eines umrandeten Warnhinweises auf der äußeren Verpackung, die Überarbeitung der Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und Informationsbroschüren für Patienten, die Einführung eines Schwangerschaftsverhütungsprogrammes sowie die Empfehlung zur Durchführung weiterer Studien.^{2,20} Weiterhin hat der PRAC beschlossen, eine Patientenkarte einzuführen (in Deutschland bereits seit 2017 eingeführt).

Im Folgenden werden die Maßnahmen kurz vorgestellt:²⁰

1) Kontraindikationen*Indikation bipolare Störungen:*

Während der Schwangerschaft: Valproat darf nicht angewendet werden.

Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter: Valproat darf nicht angewendet werden, es sei denn, die Bedingungen des neu eingeführten Schwangerschaftsverhütungsprogramms (siehe unten) werden erfüllt.

Indikation Epilepsie:

Während der Schwangerschaft: Valproat darf nicht angewendet werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es bei einigen Patientinnen mit Epilepsie nicht möglich sein wird, die Valproattherapie abzubrechen, und dass die Behandlung (unter fachspezifischer Betreuung) während der Schwangerschaft fortgeführt werden soll.

Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter: Valproat darf nicht angewendet werden, es sei denn, die Bedingungen des neu eingeführten Schwangerschaftsverhütungsprogramms (siehe unten) werden erfüllt.

2) Umrandeter Warnhinweis auf der äußeren Verpackung

Die äußere Verpackung valproathaltiger Arzneimittel soll um einen umrandeten Warnhinweis zum Risiko der Anwendung in der Schwangerschaft ergänzt werden.



maternal epilepsy. Epilepsia. 1997; 38(9):981-990

13. Jäger-Roman E et al.: Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. J Pediatr. 1986;108(6):997-1004

14. Adab N et al.: The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(11):1575-1583

15. Bromley R et al.: Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2014;10:CD010236

16. Christensen J et al.: Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013;309(16):1696-1703

17. Bromley RL et al.: The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(6):637-643

18. MacDonald SC et al.: Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the united states. JAMA. 2015;32(9):981-988

19. Knight M et al. (Eds.) on behalf of MBRRACE-UK: Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–12. Learning from neurological complications. (S. 73) Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2014

20. BfArM: Valproat: Vertreter der Mitgliedsstaaten verstärken Warnungen für die Verwendung bei Frauen und Mädchen. CMDH-Position. 27.03.2018; www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/valproat-anwendungseinschraenkung.html

21. Europäische Kommission: DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 31.5.2018 über die Zulassungen für Humanarzneimittel, die mit „Valproat“ verwandte Stoffe (Natriumvalproat, Valproinsäure, Valproat-Sematinum, Valpromid, Magnesiumvalproat) enthalten, gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. 31.5.2018, C(2018) 3623 final; <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26572.htm>

3) Patientenerinnerungskarte

Eine Patientenerinnerungskarte wird der äußeren Verpackung beigefügt. Diese gibt es in Deutschland bereits seit 2017.

4) Schulungsmaterial und Patienteninformationsbroschüre

Pharmazeutische Unternehmer, die Valproat in den Verkehr bringen, müssen aktualisiertes Schulungsmaterial in Form eines Leitfadens für Angehörige der Heilberufe und die Patienteninformationsbroschüre zur Verfügung stellen.

5) Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Es wird ein neues Schwangerschaftsverhütungsprogramm eingeführt. Dieses umfasst die

- Bewertung der Patientinnen hinsichtlich ihrer Gebärfähigkeit. Hierzu ist es ratsam, die Patientin für eine fundierte Entscheidung in die Bewertung bezüglich ihrer individuellen Umstände mit einzubeziehen.
- Durchführung von Schwangerschaftstests vor Therapiebeginn und bei Bedarf während der Therapie.
- Beratung von Patientinnen über die Risiken einer Behandlung mit Valproat.
- Aufklärung über die Notwendigkeit einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung während der gesamten Behandlungsdauer.
- Durchführung von mindestens jährlichen fachärztlichen Kontrollen der Behandlung.
- Einführung eines neuen Bestätigungsformulars, auf dem dokumentiert wird, dass eine angemessene Beratung durch den verordnenden Arzt erfolgt ist und diese von der Patientin verstanden wurde.

6) Empfehlung zur Durchführung weiterer Studien

Darüber hinaus empfahl der PRAC, dass pharmazeutische Unternehmer, die valproathaltige Arzneimittel vertreiben, weitere Studien durchführen, um Art und Umfang der durch Valproat hervorgerufenen Risiken weiter zu charakterisieren, die weitere Verwendung von Valproat zu beobachten und dessen langfristige Wirkung im Falle einer Einnahme während der Schwangerschaft nachzuverfolgen.

FAZIT

Valproat ist ein bekanntes Teratogen. Weiterhin ist seine Anwendung mit verminderten kognitiven Fähigkeiten und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern verbunden, deren Mütter Valproat während der Schwangerschaft eingenommen hatten. Das aktuelle Risikobewertungsverfahren wurde eingeleitet, weil es Hinweise gab, dass die in dem vorherigen Risikoverfahren (2014) beschlossenen Maßnahmen¹ nicht ausreichend wirksam sein könnten.² Die wesentlichen Schlussfolgerungen des aktuellen Verfahrens sind, dass Valproat nicht mehr zur Behandlung bipolarer Erkrankungen während einer Schwangerschaft angewendet werden darf, dass Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter Valproat nur dann anwenden dürfen, wenn die Bedingungen eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt werden und dass Valproat nicht mehr zur Behandlung einer Epilepsie während der Schwangerschaft angewendet werden darf, es sei denn, es ist keine therapeutische Alternative vorhanden. Zur Umsetzung dieser Schlussfolgerungen wurde ein Bündel von Maßnahmen beschlossen, die im Text aufgeführt werden.

// Verdachtsfälle von Nebenwirkungen unter Zinbryta® (Daclizumab) aus Deutschland: eine Übersicht //

R. STREIT

L. HEYMANS

D. MENTZER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Am 27.3.2018 hat die EU-Kommission die Zulassung des Arzneimittels Zinbryta® (Daclizumab) zur Behandlung von Patienten mit multipler Sklerose (MS) zurückgenommen, nachdem der Zulassungsinhaber bereits am 01.03.2018 mitgeteilt hatte, dass er eigenverantwortlich auf die Zulassung von Zinbryta® verzichten und einen Rückruf des Arzneimittels initiieren wollte. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hatte ihrerseits das Ruhen der Zulassung und den Rückruf von Zinbryta® empfohlen, nachdem zumeist aus Deutschland stammende Berichte über schwere entzündliche Erkrankungen des Gehirns (wie z. B. Enzephalitis und Meningoenzephalitis, Enzephalopathie) bekannt geworden waren und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) entsprechende Maßnahmen gefordert hatte. Das PEI veröffentlicht nachfolgend eine Übersicht der aus Deutschland dem PEI bis einschließlich 16.04.2018 bekannt gewordenen Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen nach Zinbryta®-Gabe.

DAS ARZNEIMITTEL ZINBRYTA®

Zinbryta® (Daclizumab) ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der an CD25 (IL-2R α) bindet und dadurch die Bindung von IL-2 an CD25 verhindert. Zinbryta® moduliert die IL-2-Signalübertragung, indem es CD25-abhängige hochaffine IL-2-Rezeptorsignale blockiert. Dies führt zu höheren IL-2-Spiegeln, die dann für die Signalübertragung durch den intermediär affinen IL-2-Rezeptor zur Verfügung stehen. Die Haupteffekte dieser Modulation des IL-2-Signalwegs sind der selektive Antagonismus von aktivierten T-Zell-Antworten und die Expansion bestimmter immunmodulatorischer natürlicher Killerzellen (NK), die eine große Anzahl CD56-Moleküle exprimieren (CD56bright NK) und selektiv aktivierte T-Zellen reduzieren. Es wird angenommen, dass diese immunmodulatorischen Effekte von Zinbryta® die ZNS-Pathologie bei MS verringern und dadurch das Auftreten von Schüben und das Fortschreiten der Krankheit verringern.

Zinbryta® (Daclizumab) wurde 2016 von der EU-Kommission zur Behandlung schubförmiger Formen der MS zugelassen. Die EU-Kommission hat nach kurzer Zeit die Anwendung des Medikaments auf erwachsene Patienten mit schubförmiger MS (RMS) eingeschränkt, die auf mindestens zwei krankheitsmodifizierende Therapien (disease modifying therapy, DMT) nicht ausreichend angesprochen haben und bei denen eine Behandlung mit jeder anderen DMT kontraindiziert oder aus anderen Gründen ungeeignet ist. Grund für diese Indikationseinschränkung war eine 2017 durchgeführte Bewertung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmakovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der EMA nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Die Bewertung hatte ergeben, dass unvorhersehbare und potenziell tödliche immunvermittelte Leberschäden mit Zinbryta® bis zu sechs Monate nach Beendigung der Behandlung auftreten können.¹

Bis zur Rücknahme der Zulassung im März 2018 wurden weltweit über 8.000 Patienten mit Zinbryta® therapiert. Die Mehrheit der Patienten in der EU wurde in Deutschland behandelt.

AUSWERTUNG DER VERDACHTSFÄLLE VON UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN AUS DEUTSCHLAND

Methode

Das PEI hat in seiner Nebenwirkungsdatenbank eine Recherche aller Meldungen aus Deutschland zu Zinbryta® (Daclizumab) bis zum 16.04.2018 durchgeführt und diese mit den Daten der europäischen EudraVigilance-Datenbank bei der EMA verglichen. Die Auswertung erfolgte nach Meldequelle, d. h., Spontanberichte von Angehörigen der Gesundheitsberufe, Meldungen von Patienten und Angehörigen (auch im Rahmen eines vom Zulassungsinhaber implementierten Patientenunterstützungsprogramms; Patient Support Program, PSP) sowie Meldungen einer Anwendungsbeobachtung wurden berücksichtigt. Dabei wurden Duplikate zusammengeführt, z. B. Meldungen zu einem Patienten aus der Anwendungsbeobachtung und die separate Meldung des Patienten an den Zulassungsinhaber im Rahmen eines Patient-Support-Programmes. Außerdem wurde eine Auswertung potenzieller (Auto-) Immunreaktionen nach Zinbryta® durchgeführt.

Meldungen über Leberwerterhöhungen wurden vom PEI gemäß der Klassifikation des Schweregrades von arzneimittelinduzierter Lebertoxizität des National Cancer Institutes (NCI) des National Institutes of Health (NIH), USA, kategorisiert.² Nach dieser Klassifikation werden die Laborwerte Transaminasen, Serumbilirubin und alkalische Phosphatase auf einer Skala von 0 (Normwert) bis 4 (lebensbedrohlich) eingeteilt, wobei Grad 1 leichte, Grad 2 moderate und Grad 3 schwere Veränderungen bedeutet. Zusätzlich bedeutet Grad 5 ein Leberversagen, das eine Transplantation erfordert oder einen tödlichen Ausgang hat.

ERGEBNISSE

Übersicht

Die Datenbankabfrage ergab insgesamt 1.199 Meldungen bei 850 Patienten, wobei für einzelne Patienten mehr als einmal im Rahmen der Therapie mögliche Nebenwirkungen gemeldet wurden (Tabelle 1). Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Meldung 42,91 Jahre, wobei das Alter nur bei 731 Patienten angegeben war. Zudem wurden mehrere unterschiedliche Reaktionen pro Meldung mitgeteilt. Insgesamt wurden 2.267 unerwünschte Reaktionen berichtet, darunter auch die Verschlechterung der Grunderkrankung beziehungsweise ein erneuter MS-Schub.

Fünf Patienten waren verstorben. Eine junge Frau, die mit Zinbryta® behandelt worden war, entwickelte eine fulminante Autoimmunhepatitis und verstarb trotz Lebertransplantation. Der Fall war Auslöser für das Schiedsverfahren der EMA im Jahr 2017. Zwei weitere Patienten verstarben in der Folge einer immunvermittelten Enzephalopathie im Zusammenhang mit der Zinbryta®-Therapie. Bei den beiden anderen Patienten sah das das PEI keinen Zusammenhang mit Zinbryta®. Eine Patientin verstarb an einem Pankreaskarzinom und ein Patient erlitt einen plötzlichen ungeklärten Tod.

Meldungen über eine Enzephalopathie

Nach der Zulassung von Zinbryta® waren dem PEI bis zum 16.4.2018 Meldungen zu 13 Patienten mit einer Enzephalopathie berichtet worden. Ein zusätzlicher Fall wurde bereits im Rahmen einer klinischen Prüfung im Jahr 2011 mitgeteilt. Die Medikation war jedoch verblindet. Bei den 13 Patienten handelt es sich um zwei Männer und 11 Frauen im Alter von 26–51 Jahren (Tabelle 2, Seite 22). Die Patienten erlitten überwiegend eine schwere Dekompensation ihrer Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS), die nach unterschiedlicher Therapiedauer mit Zinbryta® auftrat, d. h. bereits nach der ersten Injektion bis zu mehreren Monaten nach Beginn der Therapie. Aufgrund der nicht erklärbaren und

Tabelle 1: Übersicht UAW-Meldungen zu Daclizumab (Datenbankrecherche vom 16.04.2018)

		Ø-Alter in Jahren	Meldequelle: AWB (N) ¹	Meldequelle: Patientenmeldungen (N) ^{1,2}	Meldequelle: Spontanmeldungen HCP (N) ²
Patienten (n=850)		42,91 (n=731)	275	384	210
	Männer (220)	44,33 (n=193)	79	88	56
	Frauen (623)	42,39 (n=537)	196	294	149
Meldungen (n=1.199)			458	548	240
Reaktionen (n=2.267)			640	1.085	617
	wiederhergestellt		348	405	108
	noch nicht wiederhergestellt		157	552	229
	bleibender Schaden		33	34	27
	Zustand verbessert		0	4	11
	fatal		6 ³	1	4 ⁴
	unbekannt		96	89	238

AWB: Anwendungsbeobachtung zu Zinbryta®

HCP (Health Care Professionals): Angehörige der Gesundheitsberufe

¹ Zu neun Patienten liegen Nebenwirkungsmeldungen vor, die sowohl im Rahmen der AWB als auch über das Patientenunterstützungsprogramm erfasst wurden.

² Zu zehn Patienten liegen Nebenwirkungsmeldungen vor, die sowohl im Rahmen des Patientenunterstützungsprogramms als auch spontan vom Arzt gemeldet wurden.

³ Bezieht sich auf einen Patienten mit Autoimmunhepatitis und fatalem Ausgang der gemeldeten UAW.

⁴ Bezieht sich auf drei Patienten.

therapeutisch schwer beherrschbaren Verschlechterung mit bis zu 50 neuen Herden im Gehirn in der radiologischen Bildgebung wurde bei sechs Patienten eine invasive Diagnostik mit einer Hirnbiopsie durchgeführt, die für die MS untypische Ergebnisse ergaben und auf eine immunvermittelte Reaktion hinwiesen. Nach bisherigem Stand verstarben zwei der betroffenen Patienten (siehe oben). Andere Patienten erlitten schwerste Behinderungen mit Pflegebedürftigkeit. Es wurden keine Faktoren identifiziert, die dazu hätten beitragen können, Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine überschießende Immunreaktion im ZNS frühzeitig zu identifizieren. Auch wenn bei einzelnen Patienten, wie zum Beispiel bei einem männlichen Patienten, der vor Beginn der Zinbryta®-Therapie aufgrund eines beidseitigen Optikusglioms eine Bestrahlung mit nachfolgender Plasmapherese erhielt, andere Faktoren zu diskutieren sind, die zum Krankheitsverlauf beigetragen haben könnten, so ergibt sich in der Gesamtschau der klinischen Daten bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten ein konsistentes Bild einer immunvermittelten Erkrankung unter der Anwendung von Zinbryta®.

Weitere Erkrankungen, die bei den Patienten mit Enzephalopathie berichtet worden waren und für ein Autoimmungeschehen sprechen, wurden bei fünf Patienten beschrieben, die Hautveränderungen entwickelten, die als DRESS-ähnliche Reaktionen (Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und sys-

Alter	Geschlecht	Vorbehandlung	Dauer der Dacizumab-behandlung	Diagnose	Therapie der unerwünschten Reaktion	Neuropathologie	Andere Symptome/ Organmanifestationen	Mögliches DRESS	UAW-Ausgang
30	f	Peginiferon beta-1a	ca. 3 Monate	DRESS, Anti-NMDA-Rezeptor-positive limbische Enzephalitis, MS Exazerbation	Plasmapherese, Kortikosteroide, Antihistaminika, Levitracetam, Cllobazam	ja	Haarausfall, Gesichtsschwellung Leberenzymanstieg	ja	weitgehend wiederhergestellt
33	f	Interferon beta-1b Dimethylfumarat	ca. 2–3 Monate	Dacizumab-induziertes DRESS-ähnliches Syndrom mit ZNS-Manifestation, generalisiertem Hirnodem, Rhombenzephalitis, Meningomyeloenzephalitis	Kraniotomie, Kortikosteroids, Plasmapherese, IVG	ja	Leukozytose	ja	Tetraparese
33	f	Interferon beta-1b	17 Monate	Lymphozytäre Meningoenzephalitis, Polyradikulitis mit Beteiligung von Hirnnerven, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schlucksstörung	Methylprednisolon, Immunadsorption, IVG	–	Fazialsparese	–	Tetraparese, Beatmung
38	f	Interferon beta-1a	7-9 Monate	Enzephalopathie, Status epilepticus	Kortikosteroids, Plasmapherese, Immunoabsorption, Beatmung, Tracheostomie, Rituximab	ja	Gesichtsschwellung, Leukozytose	ja	Tod
43	f	Betaferon Fingolimod	1 Monat	DRESS, Enzephalopathie, Exazerbation der Erkrankung	Plasmapherese, Immunadsorption, Kortikosteroids, Beatmung, Tracheostomie, Rituximab	ja	Leukozytose	ja	EDSS 9.5
47	f	Interferon beta-1a Glatirameracetat	ca. 8 Monate	Meningoenzephalitis	antibiotische und antimykotische Therapie	ja	Leukozytose, Anämie, Diarrhoe, Leberenzymanstieg	–	EDSS 8.0
51	m	Interferon beta-1a Betaferon, Fingolimod, Natalizumab	ca. 1 Monat	Autoimmunenzephalitis, ADEM, immunologische Interaktion mit hoch aktiver MS unter Dacizumab	Immunoadsorption, Methylprednisolon, IVG	ja	–	–	Tod
unbekannt	f	nicht berichtet	unbekannt	immunvermittelte Enzephalitis	nicht mitgeteilt	–	–	–	unbekannt
45	f	nicht berichtet	4 Dosen	DRESS, eosinophile Meningitis	Methylprednisolon	–	–	ja	noch nicht wiederhergestellt
32	m	nicht berichtet	unbekannt	Enzephalitis	Methylprednisolon	–	Depression, suizidale Gedanken	–	unbekannt
47	f	Glatirameracetat Natalizumab Tecfidera Peginiferon beta-1a	ca. 3 Monate	Vaskulitis, ischämischer zerebraler Infarkt	–	–	–	–	Aphäsie, Parese
26	f	keine	unbekannt	Enzephalitis	Methylprednisolon	–	–	–	unbekannt
30 ¹	f	Natalizumab	1 Injektion	schwere ZNS-Inflammation	Methylprednisolon, Plasmapherese, Alemtuzumab, IVG	–	–	–	wiederhergestellt

Tabelle 2: Übersicht von Meldungen einer Enzephalopathie unter Zinbryta® (Dacizumab) nach der Zulassung aus Deutschland (Stand: 16.04.2018)

UAW: unerwünschte Arzneimittewirkung

EDSS: Expanded Disability Status Scale als Beurteilungsskala für die Schwere der MS von 0–10, mit Grad 0= normale neurologische Funktion bis 10=Tod infolge der Krankheit

¹ Der Fall wurde zunächst als schwerer Relaps bei Umstellung von Natalizumab auf Dacizumab gesehen. Später wurde ein möglicher Zusammenhang einer immunvermittelten Reaktion von Dacizumab diskutiert.
Zu beachten: Bei einem weiteren Mann wurde in Rahmen einer klinischen Prüfung vor Zulassung eine aseptische Meningitis/Enzephalitis unter geblinderter Medikation (zwei Injektionen) festgestellt.

mischen Symptomen) bewertet wurden. In einem dieser Fälle wurden außerdem Leberwerterhöhung und Aloperie festgestellt.

Meldungen über Hautreaktionen

Bemerkenswert ist, dass dem PEI weitere sechs Fälle einer DRESS-ähnlichen Erkrankung ohne ZNS-Beteiligung gemeldet wurden. Das DRESS-Syndrom gehört zu den medikamentös induzierten schweren Hautreaktionen. Diagnosekriterien sind ein makulopapulöses Exanthem, Fieber, Gesichtsödem, Abgeschlagenheit, Hepatitis und Lymphadenopathie. Seltener kommen Karditis, Kolitis, Nephritis und Pancreatitis hinzu. Einzelfälle einer ZNS-Beteiligung sind in der Literatur berichtet worden. Laborchemisch zeigt sich neben unspezifischen Veränderungen wie Leukozytose eine charakteristische Eosinophilie. Die Letalität liegt bei bis zu zehn Prozent.³ Der genaue Pathomechanismus eines DRESS-Syndroms ist bisher unbekannt.

Außerdem wurde in 262 Meldungen über verschiedenste, unterschiedlich ausgeprägte Hautreaktionen (z.B. Ausschlag mit und ohne Juckreiz, pustulöser Ausschlag, Akne, generalisiertes Exanthem, makulopapulöses Exanthem, atopische Dermatitis, Urtikaria, Angioödem, Hautulzeration) beschrieben. Insgesamt 20 Meldungen berichteten eine Psoriasis.

Meldungen über Leberwerterhöhungen

122 Meldungen zu Leberwerterhöhungen wurden berichtet. Bei der Mehrzahl der Meldungen (n=88 Meldungen, 72,1 %) wurden keine Laborwerte mitgeteilt. Bei zwei dieser Berichte wurde eine Autoimmunhepatitis und in einem Fall ein Leberversagen ohne exakte Angabe von Laborwerten gemeldet. In 20 Meldungen wurde ein leichter bis moderater und in acht Meldungen ein schwerer Transaminasenanstieg beschrieben. Außerdem bereits erwähnten Fall einer letal verlaufenden Autoimmunhepatitis wurde ein weiterer Fall einer lebensbedrohlichen Autoimmunhepatitis (Grad 4) mit klinischen Zeichen eines Ikterus berichtet. Nach Absetzen von Zinbryta® und Behandlung mit Prednisolon verschwand der Ikterus.

Meldungen über andere immunvermittelte Reaktionen

Über eine Aloperie wurde bei zehn Patienten berichtet. Elf Meldungen bezogen sich auf weitere mögliche Autoimmunreaktionen: Myositis und Spondylitis; ankylosierende Spondylitis; Autoimmunuveitis; Erythema nodosum; Pemphigoid; Reiter-Syndrom; Autoimmunthyreoiditis; Morbus Basedow; Agranulozytose und Neutropenie; Thrombozytopenie (zweimal).

BEWERTUNG

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Zinbryta® mit potenziell tödlichen immunvermittelten Nebenwirkungen nicht nur der Leber, sondern auch des ZNS assoziiert ist, wobei eine Verbindung zwischen der MS und dem Auftreten anderer Autoimmunkrankheiten wie z.B. Psoriasis und Schilddrüsenerkrankungen bekannt ist.⁴

Risikofaktoren, biologische Marker oder ein bestimmtes Zeitfenster für das Entstehen lebensbedrohlich immunvermittelter Enzephalopathien/Enzephalitiden und Leberschädigungen wurden nicht identifiziert.

Experten, die von der EMA konsultiert wurden, haben als möglichen Pathomechanismus der immunvermittelten Leberschädigung eine durch Zinbryta® ausgelöste Dysregulation des IL-2-Signalwegs vermutet. Derselbe hypothetische Pathomechanismus könnte auch die immunvermittelten Enzephalitiden/Enzephalopathien und andere Autoimmunreaktionen erklären.⁵ Weitere wissenschaftliche Untersuchungen sind notwendig, um den möglichen Pathomechanismus weiter zu beleuchten. Diese Erkenntnisse könnten helfen, ähnliche unerwünschte Reaktionen bei der Entwicklung neuartiger Arzneimittel zu

REFERENZEN

1. EMA concludes review of Zinbryta and confirms further restrictions to reduce risk of liver damage, 10/11/2017; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/11/news_detail_002845.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
2. Severity grading in drug induced liver toxicity, CTCAEv4; <https://livertox.nih.gov/Severity.html>
3. Bocquet H M et al.: Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). Semin Cutan Med Surg. 1996;15(4):250-257
4. Marrie RA et al.: A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. 2015;21(3):282-293
5. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003862/WC500241256.pdf
6. Meldeformulare zur Arzneimittelsicherheit; www.pei.de/DE/ärzneimittelsicherheit-vigilanz/meldeformulare-online-meldung/meldeformulare-arzneimittelsicherheit-node.html
7. Meldebogen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW); www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.html

vermeiden.

Die Assoziation zwischen der Behandlung mit Zinbryta® und dramatischen unerwünschten Reaktionen macht deutlich, wie essenziell Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sind, damit auch bei selten auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen schnellstmöglich regulatorische Maßnahmen zur Risikoabwehr ergriffen werden können. Dabei ist es wichtig, dass detaillierte klinische Informationen übermittelt werden, die eine umfassende Einzelfallbewertung möglich machen. So war es möglich, dass das PEI auf der Basis weniger, aber gut dokumentierter Einzelfallmeldungen und dem direkten Kontakt mit den behandelnden beziehungsweise meldenden Ärzten Maßnahmen auf EU-Ebene anstoßen konnte. Gleichwohl sind die zahlreichen Meldungen mit unbekanntem Ausgang der unerwünschten Reaktion und fehlenden Leberwerten kritisch zu beurteilen, da vielfach wichtige Informationen für eine umfassende Bewertung fehlten.

Ärzte haben eine standesrechtliche Verpflichtung zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittellkommission der deutschen Ärzteschaft, mit der beide Bundesoberbehörden pseudonymisierte Meldungen austauschen. Apotheker sollten ihrer Arzneimittellkommission melden, die ebenfalls die Bundesoberbehörden informiert. Angehörige der Gesundheitsberufe können ebenso wie Patienten und Angehörige vermutete Nebenwirkungen auch über die Internetseiten des PEI⁶ oder bei Arzneimitteln in der Zuständigkeit des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über die Internetseiten des BfArM⁷ melden.

FAZIT

- Die Zulassung von Zinbryta® (Daclizumab) wurde im März 2018 widerrufen, nachdem bekannt geworden war, dass die Behandlung mit Zinbryta® mit immunvermittelten Reaktionen, manifestiert insbesondere in Leber und ZNS, assoziiert war.
- Das PEI hatte zuvor gut dokumentierte Meldungen über immunvermittelte Reaktionen erhalten und unverzüglich Maßnahmen auf EU-Ebene initiiert.
- Insbesondere bei neuen, immunologisch wirksamen Arzneimitteln ist eine erhöhte Aufmerksamkeit für potenzielle Nebenwirkungen geboten.
- Ob die immunvermittelten Reaktionen durch eine von Zinbryta® ausgelöste Dysregulation des IL-2-Signalweges bedingt sind, ist bislang nicht abschließend geklärt.

// Evaluation des Sicherheitsprofils eines Meningokokken-B-Impfstoffs auf Basis von Daten der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung //

D. OBERLE

D. MENTZER

B. KELLER-STANISLAWSKI
(PEI)

Im Januar 2013 wurde erstmalig ein Impfstoff gegen *Neisseria meningitidis* der Serogruppe B von der Europäischen Kommission zugelassen: Bexsero®. Im Rahmen einer Untersuchung wurde das Sicherheitsprofil des Impfstoffs auf Basis von Daten aus der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung evaluiert. In die Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse nach Impfung mit Bexsero® einbezogen, die dem Paul-Ehrlich-Institut seit Markteinführung im November 2013 bis Dezember 2016 gemeldet worden waren.

HINTERGRUND

Die Infektion mit aeroben bekapselten gramnegativen Diplokokken der Neisserienart *Neisseria meningitidis* kann lebensbedrohlich sein oder zu bleibenden Schäden führen. Im Rahmen eines vom Europäischen Zentrum für Prävention und Kontrolle von Krankheiten (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) koordinierten Arzneimittelüberwachungsprogramms nach der Markteinführung (Post-marketing Surveillance Programme) lag die Melderate invasiver Meningokokkenerkrankungen im Jahr 2015 im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) bei 0,6 Fällen pro 100.000 Einwohner (Spannweite: 0,1–2,0).¹ Besonders hoch waren die altersspezifischen Melderaten in der EU/im EWR bei Säuglingen unter einem Jahr mit 10,0 Fällen pro 100.000 Einwohner und bei Kindern zwischen einem und vier Jahren mit 2,8 Fällen pro 100.000 Einwohner.¹ Die Mehrheit der Fälle mit bekanntem Serotyp gehörte zur Serogruppe B (61%).¹

Bis 2012 waren keine Meningokokken-B-Impfstoffe mit akzeptablem Wirksamkeitsprofil verfügbar, was darauf zurückzuführen ist, dass die Kapselpolysaccharide von Meningokokken der Serogruppe B beim Menschen nur schwach immunogen sind.^{2,3} Deshalb konzentrierte sich in der Forschung die Suche nach potenziellen Impfantigenen auf Proteine in der äußeren Membran.^{2,3}

Der Meningokokken-B-Impfstoff Bexsero® (4CMenB, GSK Vaccines S.r.l., Siena, Italien) enthält vier Antigenkomponenten: rekombinantes fHbp (Faktor-H-bindendes Protein)-Fusionsprotein, rekombinantes NadA (*Neisseria*-Adhäsin A)-Protein, rekombinantes NHBA (*Neisseria*-Heparin-bindendes Antigen)-Fusionsprotein sowie Vesikel der äußeren Membran (outer membrane vesicles, OMV) mit PorA (Porin A).⁴

Ziele der Untersuchung waren die Evaluation und eventuelle Ergänzung des in der Fachinformation beschriebenen Sicherheitsprofils von Bexsero® auf Basis von Daten aus der Arzneimittelüberwachung nach der Markteinführung. Der Fokus lag auf immunvermittelten und schweren neurologischen Erkrankungen.

METHODEN

In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse nach Impfung (AEFI, adverse event[s] following immunization) mit Bexsero® ein, die seit der Markteinführung in Deutschland am 27. November 2013 bis einschließlich 31. Dezember 2016 an das PEI gemeldet worden waren.

Erfassung von Spontanmeldungen

Gemäß §6 (3) Infektionsschutzgesetz (IfSG)⁵ sind Angehörige von Gesundheitsberufen verpflichtet, Verdachtsfälle von Impfkomplikationen an das lokale Gesundheitsamt zu melden. Dieses ist seinerseits verpflichtet, die Verdachtsfallmeldungen an die für Impfstoffe zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), weiterzuleiten. Nach § 63c Arzneimittelgesetz (AMG)⁶ mussten Zulassungsinhaber bis 22. November 2017 Verdachtsfälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen an das PEI melden. Seit dem 23.11.2017 müssen die Meldungen direkt an die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) erfolgen. Bereits seit Oktober 2012 können zudem Impflinge selbst oder deren Angehörige über eine Online-Datenbank (sog. Verbraucherdatenbank) AEFI melden. Ob eine Verdachtsfallmeldung schwerwiegend ist, wird nach den Kriterien des § 3 Arzneimittelgesetz sowie nach der ICH (International Council for Harmonisation)-Topic-E2A-Guideline⁷ beurteilt.

Nach der Markteinführung von Bexsero® in Deutschland im November 2013 erklärte sich der Zulassungsinhaber bereit, nicht schwerwiegende Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen als Einzelfallberichte an das PEI weiterzuleiten.

Alle AEFI einer Verdachtsfallmeldung wurden von in MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)⁸ geschultem medizinischem Personal in Lowest Level Terms (LLT, Term niedrigster Ebene), der Ebene mit der höchsten Spezifität, kodiert. Die MedDRA-Terminologie ist so strukturiert, dass die Auswahl

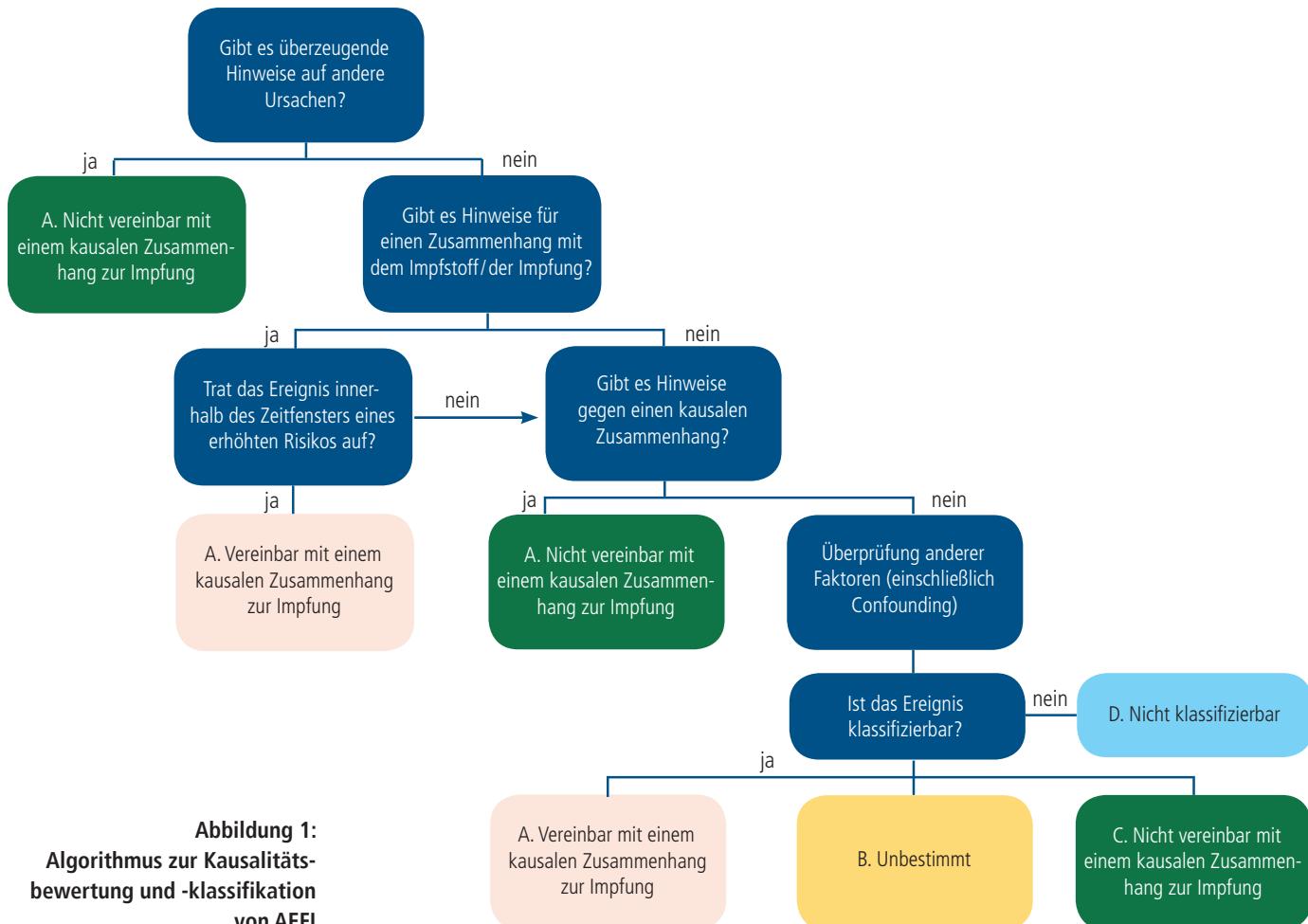


Abbildung 1:
Algorithmus zur Kausalitäts-
bewertung und -klassifikation
von AEFI

eines Dateneingabeterms (LLT) die automatische Zuweisung von in der Hierarchie höher liegenden Gruppierungsbegriffen zur Folge hat: Preferred Term (PT, bevorzugter Term), High Level Term (HLT, Term hoher Ebene), High Level Group Term (HLGT, Term für die Gruppe hoher Ebene) und System Organ Class (SOC, Systemorganklasse).

Definition von Altersgruppen

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wurden nach der ICH-Guideline E11⁹ in folgende Altersgruppen unterteilt: Neugeborene (null bis 27 Lebenstage), Säuglinge und Kleinkinder (28 Lebenstage bis 23 Monate), Kinder (zwei bis elf Jahre) und Jugendliche (zwölf bis 17 Jahre). Erwachsene wurden in zwei Altersgruppen unterteilt: 18- bis 59-Jährige und Personen ab 60 Jahre.

Geschätzte Exposition

Da dem PEI keine präzisen Zahlen zu verimpften Dosen zur Verfügung stehen, wurde ein Surrogatparameter gewählt: Impfstoffe müssen eine Chargenprüfung durchlaufen, bevor sie vermarktet werden können. Die Anzahl der vom PEI bis Ende Dezember 2016 freigegebenen Dosen wurde als Surrogatparameter für die Anzahl der verimpften Dosen verwendet.

Deskriptive statistische Analyse und Melderate

Für qualitative Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet und für quantitative Variablen jeweils Median, Minimum und Maximum. Zusätzlich wurde eine Stratifizierung nach Alter durchgeführt. Die Melderate wurde als Division der Anzahl der berichteten AEFI durch die Anzahl der freigegebenen Dosen berechnet.

Ausreichende Informationen vorhanden

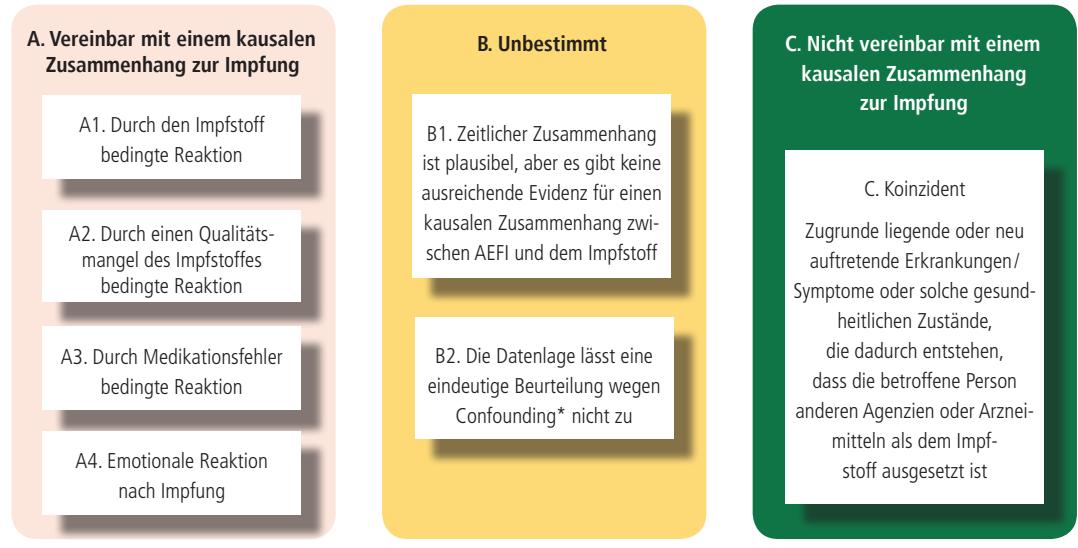


Abbildung 2:
WHO-Klassifikation des Zusammenhangs zwischen unerwünschtem Ereignis und Impfstoff beziehungsweise Impfung

* Confounding beschreibt in der evidenzbasierten Medizin den Sachverhalt, dass ein Faktor (Confounder), der nicht direkt Gegenstand der Untersuchung ist, sowohl mit der Intervention/Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist und dadurch bei Aussagen über die Beziehung zwischen Intervention/Exposition und Zielgröße „Verwirrung“ stiftet.

Keine ausreichenden Informationen vorhanden

D. Nicht klassifizierbar

Fälle, für die keine ausreichenden Informationen vorliegen, um eine mögliche Kausalität zu beurteilen, werden als nicht klassifizierbar eingestuft und es werden weitere Informationen für eine erneute Überprüfung einer möglichen Kausalität angefordert.

Screening von Verdachtsfallmeldungen nach immunvermittelten und neurologischen Erkrankungen

Um die Verdachtsfallmeldungen auf Sicherheitssignale für immunvermittelte und neurologische Erkrankungen zu screenen, wurde eine von Arnheim-Dahlström et al.¹⁰ publizierte Liste von 52 Diagnosen herangezogen und für jede dieser Diagnosen, falls als AEFI berichtet, die Proportional Reporting Ratio (PRR)¹¹ und das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) berechnet. Evans et al.¹¹ definieren drei Minimalkriterien für ein Sicherheitssignal: drei oder mehr Fälle, ein PRR von mindestens 2 und ein χ^2 von mindestens 4.

Falldefinitionen und Kausalitätsbewertung

Für immunvermittelte und neurologische Erkrankungen wurden zur Validierung der Diagnosen, falls vorhanden, die von der Brighton Collaboration¹² publizierten Falldefinitionen für diese spezifischen AEFI verwendet. Die Kausalität von Verdachtsfallmeldungen und AEFI wurde gemäß des in Abbildung 1 dargestellten Algorithmus nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in der überarbeiteten Fassung von 2013 bewertet¹³ (siehe Abbildung 2, Seite 27).

Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikpaket SAS, Version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt.

ERGEBNISSE

Bis Dezember 2016 erhielt das PEI insgesamt 664 Verdachtsfallmeldungen von Impfkomplikationen nach Gabe von Bexsero®, von denen 137 (20,6 %) als schwerwiegend eingestuft wurden. Bexsero® wurde überwiegend ($n=626$; 94,3 %) ohne gleichzeitige Gabe anderer Impfstoffe verabreicht. Die Mehrheit der Verdachtsfallmeldungen ($n=600$; 90,4 %) stammte vom Zulassungsinhaber, 49 (7,4 %) Verdachtsfälle wurden von Angehörigen der Gesundheitsberufe und 15 (2,3 %) von Verbrauchern gemeldet.

290 (43,7 %) Impflinge in Verdachtsfallmeldungen von Impfkomplikationen nach Verabreichung von Bexsero® waren männlich, 321 (48,3 %) weiblich und für 53 (8,0 %) war das Geschlecht nicht bekannt. Das mediane Alter lag bei fünf Jahren (Spannweite: 44 Tage bis 69 Jahre). Betroffen waren in der Mehrheit Kinder zwischen zwei und elf Jahren ($n=280$; 42,2 %), gefolgt von Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 28 Tagen bis 23 Monaten ($n=170$; 25,6 %).

Ausgang und Kausalitätsbewertung

Bei 358 Verdachtsfallmeldungen (53,9 %) war der Ausgang der möglichen Impfkomplikation nach Verabreichung von Bexsero® zum Zeitpunkt der Meldung „wiederhergestellt“, bei 25 (3,8 %) „gebessert“, bei 65 (9,8 %) „nicht wiederhergestellt“ und bei 214 (32,2 %) „unbekannt“. In einem Fall (0,2 %) erlitt der Impfling einen permanenten Schaden und in einem weiteren Fall (0,2 %) starb er (Tabelle 1). Von allen Verdachtsfallmeldungen wurden 452 (68,1 %) mit „vereinbar“ und 50 (7,5 %) als „nicht vereinbar“ mit einem kausalen Zusammenhang zur Impfung bewertet. Bei 17 Verdachtsfallmeldungen (2,6 %) wurde die Kausalität mit „unbestimmt“ und bei 145 (21,8 %) mit „nicht klassifizierbar“ bewertet (Tabelle 1).

Verdachtsfallmeldungen mit bleibendem Schaden oder tödlichem Ausgang

Auf die beiden Verdachtsfallmeldungen mit bleibendem Schaden und tödlichem Ausgang möchten wir hier näher eingehen: In der Verdachtsfallmeldung mit bleibendem Schaden wurde von einem fünf Monate alten Säugling berichtet, bei dem die erste Dosis Bexsero® in den linken M. vastus lateralis injiziert worden war. Noch am selben Tag entwickelte der Patient einen subkutanen Abszess an der In-



Tabelle 1: Ausgang und Kausalitätsbewertung von Verdachtsfallmeldungen von Impfkomplikationen nach Verabreichung des Meningokokken-B-Impfstoffs Bexsero® (4CMenB, GSK Vaccines S.r.l., Siena, Italien) nach Altersgruppe, Deutschland, 2013–2016 (n=664)

Ausgang und Kausalitätsbewertung	Altersgruppe												gesamt	
	28 Tage–23 Monate		2–11 Jahre		12–17 Jahre		18–59 Jahre		≥ 60 Jahre		k. A.			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausgang^a														
wiederhergestellt	94	55,3	151	53,9	34	57,6	53	57,0	1	50,0	25	41,7	358	53,9
gebessert	6	3,5	13	4,6	1	1,7	5	5,4	0	0,0	0	0,0	25	3,8
nicht wiederhergestellt	24	14,1	25	8,9	2	3,4	10	10,8	1	50,0	3	5,0	65	9,8
bleibender Schaden	1	0,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Tod	0	0,0	1	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
unbekannt	45	26,5	90	32,1	22	37,3	25	26,9	0	0,0	32	53,3	214	32,2
Kausalitätsbewertung^b														
vereinbar mit einem kausalen Zusammenhang zur Impfung	123	72,4	189	67,5	41	69,5	59	63,4	2	100	38	63,3	452	68,1
unbestimmt	5	2,9	9	3,2	0	0,0	2	2,2	0	0,0	1	1,7	17	2,6
nicht vereinbar mit einem kausalen Zusammenhang zur Impfung	11	6,5	21	7,5	2	3,4	13	14,0	0	0,0	3	5,0	50	7,5
nicht klassifizierbar	31	18,2	61	21,8	16	27,1	19	20,4	0	0,0	18	30,0	145	21,8
gesamt	170	100	280	100	59	100	93	100	2	100	60	100	664	100

k. A.: keine Angabe

^a zum Zeitpunkt der Meldung

^b Die Kausalitätsbewertung wurde nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in der überarbeiteten Fassung von 2013 durchgeführt.¹³

jektionsstelle, der im Verlauf chirurgisch behandelt werden musste, was mit Narbenbildung und Lipolyse auf einer Fläche von etwa 2 x 2,5 cm einherging. Dieser Fall wurde als vereinbar mit einem kausalen Zusammenhang zur Impfung bewertet.

In der Verdachtsfallmeldung mit tödlichem Ausgang war ein 28 Monate alter Junge mit einer positiven Familienanamnese für Long-QT-Syndrom (entfernte Verwandte mit einem heterozygoten Genotyp) betroffen. Die erste Dosis Bexsero®, die im Alter von ca. zwei Jahren verabreicht worden war, wurde gut vertragen. Siebzehn Tage nach i.m.-Gabe der zweiten Dosis klagte der Patient am frühen Morgen über Halsschmerzen. Am späten Vormittag wurde er leblos in seinem Bett mit dem Gesicht im Kissen aufgefunden. Im Rahmen der Autopsie konnte keine Todesursache ermittelt werden. Molekulargenetische Analysen eines kongenitalen Long-QT-Syndroms wurden dem PEI aber nicht übermittelt.

Auf der Basis des WHO-Algorithmus zur Kausalitätsbewertung und -klassifikation wurde dieser Fallbericht als „nicht vereinbar“ mit einem kausalen Zusammenhang zur Impfung bewertet.

Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn

Erste Symptome traten gemäß der Verdachtsfallmeldungen am Tag der Impfung bis 81 Tage nach der Impfung mit einem medianen Zeitintervall von null Tagen, d.h. weniger als 24 Stunden, auf. Hinsichtlich des Zeitintervalls zwischen Impfung und Symptombeginn waren die Unterschiede zwischen den Altersgruppen vernachlässigbar.

Unerwünschte Ereignisse nach Impfung (AEFI, adverse event[s] following immunization) im Überblick

In Tabelle 2 sind die 1.960 AEFI, die in den 664 Verdachtsfallmeldungen von Impfkomplikationen nach Verabreichung von Bexsero® berichtet wurden, nach Systemorganklasse und Altersgruppe stratifiziert dargestellt. „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ war die Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) mit den meisten gemeldeten AEFI ($n=977$; 49,8 %) gefolgt von „Erkrankungen des Nervensystems“ ($n=249$; 12,7 %) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ ($n=191$; 9,7 %). Die Verteilung der AEFI auf die SOCs war in allen Altersgruppen ähnlich. Die Stratifizierung nach SOC und Geschlecht zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Impflingen.

Die Melderate betrug 244,8 berichtete AEFI pro 100.000 freigegebene Dosen.

Screening von Verdachtsfallmeldungen von Impfkomplikationen auf Sicherheitssignale für immunvermittelte und neurologische Erkrankungen

In den 664 Verdachtsfallmeldungen wurden insgesamt sechs von 40 potenziell immunvermittelten und drei von zwölf neurologischen Erkrankungen auf der Liste von Arnheim-Dahlström et al.¹⁰ berichtet. Für keine der berichteten Erkrankungen waren die PRR erhöht. Betroffen waren zwölf Impflinge, sieben davon männlich und fünf weiblich, im Alter von fünf Monaten bis 45 Jahren. Für drei der Patienten waren Grund- bzw. Begleiterkrankungen dokumentiert. Eine Tabelle mit der Übersicht der Verdachtsfallmeldungen zu immunvermittelten und neurologischen Erkrankungen kann online in der Publikation von Mentzer D, Oberle D et al.¹⁴ eingesehen werden.

DISKUSSION

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind vereinbar mit Erkenntnissen zur Verträglichkeit von Bexsero® aus klinischen Prüfungen der Phasen 2 und 3, bei denen 8.776 Impflinge ab einem Alter von zwei Monaten mindestens eine Dosis Bexsero® erhalten hatten.^{15–21} Die gemeldeten unerwünschten Ereignisse nach Impfung (AEFI) mit Bexsero® entsprechen somit dem bekannten Sicherheitsprofil von Bexsero®. Wie in der Fachinformation beschrieben, werden sie von Lokalreaktionen dominiert. Nach Systemorganklasse (SOC) und Altersgruppe sowie SOC und Geschlecht stratifizierte Analysen ergaben keinen Anhalt auf alters- oder geschlechtsspezifische Sicherheitssignale.

Das Screening von Verdachtsfallmeldungen von Impfkomplikationen nach Verabreichung von Bexsero® auf immunvermittelte und neurologische Erkrankungen ergab kein Sicherheitssignal im Sinne von erhöhten PRR. Ein kontinuierliches Monitoring von unerwarteten AEFI, wie Henoch-Schönlein Purpura und Myositis, bei denen bisher kein kausaler Zusammenhang mit der Impfung gesehen werden kann, erscheint zum jetzigen Zeitpunkt ausreichend. Im ersten Fall von Myositis als berichtetem AEFI, der inzwischen publiziert worden ist,²² legte eine Magnetresonanztomografie einen Medikationsfehler nahe. Wird Impfstoff versehentlich in die Synovia des Schultergelenks oder in die Bursa subacromialis statt in den M. deltoideus injiziert, kann es zu einer schweren Entzündung mit anhaltenden Schmerzen und Bewegungseinschränkung im Schultergelenk kommen. Dies wird als SIRVA (shoulder injury related to vaccine administration) bezeichnet.²³ Dieser Fall ist zugleich ein Fall von Off-Label-Use, da der Impfstoff bei Säuglingen gemäß Fachinformation in den M. vastus lateralis injiziert werden sollte. Im zweiten Fall von Myositis als berichtetem AEFI könnte ein Hygieneproblem eine Rolle gespielt haben, denn ein Abstrich wurde positiv auf *Staphylococcus aureus* getestet.

Tabelle 2: AEFI (adverse events following immunization) stratifiziert nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Altersgruppe berichtet in Verdachtsfallmeldungen von Impfkomplikationen nach Verabreichung eines Meningokokken-B-Impfstoffs (Bexsero®, 4CMenB, GSK Vaccines S.r.l., Siena, Italien), Deutschland, 2013–2016 (n=1960)

SOC	Altersgruppe												gesamt	
	28 Tage–23 Monate		2–11 Jahre		12–17 Jahre		18–59 Jahre		≥ 60 Jahre		k. A.			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	195	41,6	442	53,9	85	48,0	173	53,2	2	66,7	80	48,2	977	49,8
Erkrankungen des Nervensystems	68	14,5	86	10,5	24	13,6	47	14,5	1	33,3	23	13,9	249	12,7
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	47	10,0	90	11,0	13	7,3	29	8,9	0	0,0	12	7,2	191	9,7
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	19	4,1	58	7,1	22	12,4	36	11,1	0	0,0	15	9,0	150	7,7
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	17	3,6	37	4,5	12	6,8	10	3,1	0	0,0	7	4,2	83	4,2
psychiatrische Erkrankungen	46	9,8	19	2,3	3	1,7	3	0,9	0	0,0	4	2,4	75	3,8
Untersuchungen	10	2,1	19	2,3	3	1,7	5	1,5	0	0,0	2	1,2	39	2,0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14	3,0	14	1,7	0	0,0	4	1,2	0	0,0	4	2,4	36	1,8
Gefäßerkrankungen	12	2,6	14	1,7	5	2,8	2	0,6	0	0,0	0	0,0	33	1,7
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5	1,1	11	1,3	2	1,1	4	1,2	0	0,0	5	3,0	27	1,4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11	2,3	6	0,7	2	1,1	0	0,0	0	0,0	6	3,6	25	1,3
Herzerkrankungen	8	1,7	4	0,5	3	1,7	3	0,9	0	0,0	0	0,0	18	0,9
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1	0,2	4	0,5	0	0,0	5	1,5	0	0,0	4	2,4	14	0,7
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8	1,7	5	0,6	0	0,0	1	0,3	0	0,0	0	0,0	14	0,7
Augenerkrankungen	3	0,6	6	0,7	1	0,6	1	0,3	0	0,0	0	0,0	11	0,6
Produktprobleme	0	0,0	0	0,0	2	1,1	2	0,6	0	0,0	1	0,6	5	0,3
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2	0,4	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	4	0,2
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	0,2	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	3	0,2
Erkrankungen des Immunsystems	0	0,0	2	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,1
soziale Umstände	0	0,0	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	2	0,1
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
gesamt	469	100	820	100	177	100	325	100	3	100	166	100	1960	100

k. A.: keine Angabe

Hinsichtlich der Verdachtsfallmeldung mit tödlichem Ausgang bei dem 28 Monate alten Jungen sollten folgende Aspekte in die Bewertung der Kausalität eingehen: Ionenkanalerkrankungen können eine bedeutende Ursache für plötzliche Todesfälle in der Kindheit sein.²⁴ Daneben sollten aber immer auch die Hintergrundinzidenzen berücksichtigt werden. Winkel et al.²⁵ schätzten die Inzidenzrate von SUD (sudden unexpected death) bei Personen im Alter von einem bis 18 Jahren in Dänemark auf 1,5 Fälle pro 100.000 Personenjahre und die Inzidenzrate für plötzlichen Herztod auf 1,1 Fälle pro 100.000 Personenjahre. Vor diesem Hintergrund ist zu erwarten, dass koinzidente Fälle von SUD ohne kausalen Zusammenhang zur Impfung gemeldet werden.

Stärken

Aufgrund der Meldepflicht der Angehörigen von Gesundheitsberufen und der Zulassungsinhaber stellt die Datenbasis, die dieser Untersuchung zugrunde liegt, die umfassendste Sammlung von berichteten AEFI in Deutschland dar. Um detailliertere Informationen zu erhalten, wurden bei fast allen schwerwiegenden Verdachtsfallmeldungen von Impfkomplikationen routinemäßig weitere Informationen (Krankenhausentlassbriefe, relevante Untersuchungsbefunde) angefordert. Die von der Brighton Collaboration entwickelten Falldefinitionen für einzelne AEFI, falls verfügbar, wurden eingesetzt, um die Diagnosen bei immunvermittelten und neurologischen Erkrankungen zu validieren. Dies macht die zur Verfügung gestellte Information objektivierbar und erlaubt einen Vergleich der Ergebnisse mit früheren und zukünftigen Untersuchungen des Sicherheitsprofils von Bexsero®. Des Weiteren wurde die Kausalitätsbewertung nach der Klassifikation der WHO in der überarbeiteten Fassung von 2013¹³ durchgeführt. Diese basiert auf einem Algorithmus, der impfstoffspezifisch ist und bei Einzelfallberichten auch die wissenschaftliche Evidenz berücksichtigt.

Limitationen

Trotz der gesetzlichen Verpflichtung, AEFI zu melden, besteht natürlich das Problem des Underreporting, d.h., es werden nicht alle AEFI gemeldet. Die Gründe dafür sind vielfältig und nicht Gegenstand dieses Artikels. Unklar ist, wie groß das Ausmaß des Underreporting ist. Die Meningokokken-B-Impfung ist in Deutschland noch nicht als Standardimpfung in den Impfkalender aufgenommen worden und folglich können keine Schätzer für die Impfrate bzw. die Anzahl verimpfter Dosen auf Basis von anonymisierten Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen ermittelt werden. Als Surrogatparameter für die Anzahl der verimpften Dosen wurde daher die Anzahl der vom PEI freigegebenen Dosen herangezogen. Da anzunehmen ist, dass nicht alle freigegebenen Dosen verimpft wurden, kann es sein, dass die im Rahmen dieser Arbeit präsentierte Melderate unterschätzt wurde. Vor diesem Hintergrund wurde zum Zweck der Signaldetektion die Proportional Reporting Ratio verwendet, ein Disproportionalitätsmaß, das von der Exposition unabhängig ist.

REFERENZEN

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Annual epidemiological report for 2015. Invasive meningococcal disease. Stockholm: ECDC. 2017; https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-menengococcal-disease.pdf

2. Granoff DM: Review of meningococcal group B vaccines. *Clin Infect Dis.* 2010 Mar 1;50 Suppl 2:S54-65

3. Harrison LH: Vaccines for prevention of group B meningococcal disease: Not your father's vaccines. *Vaccine.* 2015;33(4):D32-38

4. Gorringe AR, Pajón R Bexsero: a multicomponent vaccine for prevention of meningococcal disease. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(2):174-183

5. Infektionsschutzgesetz (IfSG). Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen. 1 Jan 2001; [www.gesetze-im-internet.de/ifsg/index.html](http://gesetze-im-internet.de/ifsg/index.html)

6. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG)]. 24 Aug 1976. [www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/index.html](http://gesetze-im-internet.de/englisch_amg/index.html)

7. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. CPMP/ICH/377/95. London: EMA; 1995; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guide-line/2009/09/WC500002749.pdf

8. Introductory Guide. MedDRA Version 20.1. McLean, Virginia: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Maintenance and Support Services Organization (MSSO); Sep 2017 [Accessed 19 Apr 2018]; www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_20_1_english_0.pdf

9. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Expert Working Group. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11. Geneva: ICH; 20 Jul 2000; www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf

10. Arnheim-Dahlström L et al.: Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls

FAZIT

Die Impfung gegen bakterielle Meningitis, verursacht durch *Neisseria meningitidis* der Serogruppe B, mit Bexsero® ist im Allgemeinen gut verträglich. Wir analysierten Verdachtsfallmeldungen von Impfkomplikationen aus Deutschland mit den darin berichteten unerwünschten Ereignissen nach Impfung mit Bexsero® über eine Periode von drei Jahren. Dabei hielten wir uns eng an die Kriterien der WHO zur Kausalitätsbewertung und führten Disproportionalitätsanalysen durch. Die Ergebnisse waren vereinbar mit dem bekannten und in der Fachinformation beschriebenen Sicherheitsprofil von Bexsero®. Basierend auf Daten der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung von Bexsero® in Deutschland konnte kein Sicherheitssignal für immunvermittelte und neurologische Erkrankungen detektiert werden.

Anmerkungen

Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden im April 2018 in der Fachzeitschrift EUROSURVEILLANCE veröffentlicht.¹⁴ Seit 24.05.2017 ist ein zweiter Meningokokken-B-Impfstoff (Trumenba®, rLP2086 bivalent, Pfizer Limited, UK) in der EU zugelassen. Da dieser bis Ende 2016 in Deutschland nicht verfügbar war, waren unerwünschte Ereignisse nach Impfung mit Trumenba® nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ.* 2013 Oct 9;347:f5906

11. Evans SJ et al.: Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(6):483-486

12. World Health Organization (WHO). Module 5: Vaccine safety institutions and mechanisms. Brighton Collaboration – setting standards in vaccine safety. Geneva: WHO [Accessed 23 Apr 2018]; <http://vaccine-safety-training.org/brighton-collaboration.html>

13. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification. Geneva: World Health Organization. 2013; www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf

14. Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawska B: Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro Surveill.* 2018 Apr;23(17). doi: 10.2807/1560-7917

15. Findlow J et al.: Multicenter, open-label, randomized phase II

controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis.* 2010;51(10):1127-1137

16. Snape MD et al.: Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(11):e71-79

17. Gossger N et al.: Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(6):573-582

18. Vesikari T et al.: Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet.* 2013;381(9869):825-835

19. Esposito S et al.: A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine, 4CMenB, in infants (II). *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7):2005-2014

20. Findlow J et al.: Safety and immunogenicity of a four-component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group ACWY conjugate vaccine administered concomitantly in healthy laboratory workers. *Vaccine.* 2015;33(29):3322-3330

21. Lee HJ et al.: Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea--A randomised trial. *Vaccine.* 2016;34(9):1180-1186

22. Tenenbaum T et al.: Severe Upper Extremity Dysfunction After 4CMenB Vaccination in a Young Infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(1):94-96

23. Atanasoff S et al.: Shoulder injury related to vaccine administration (SIRVA). *Vaccine.* 2010;28(51):8049-8052

24. Hertz CL et al.: Genetic investigations of sudden unexpected deaths in infancy using next-generation sequencing of 100 genes associated with cardiac diseases. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(6):817-822

25. Winkel BG et al.: Sudden cardiac death in children (1-18 years): symptoms and causes of death in a nationwide setting. *Eur Heart J.* 2014;35(13):868-875

// Online-Befragung zur Sicherheit für Blutspendende //

K PÖTZSCH

D. OBERLE

M. HOFFELNER

H. STOLL

D. RUHALTINGER

M. HEIDEN

(PEI)

Blutspender erbringen für die Gesellschaft und insbesondere für die von Blutspenden abhängigen Patienten eine freiwillige und enorm wichtige Leistung. Für alle Beteiligten ist es daher ein großes Anliegen, den Spendevorgang so sicher wie möglich zu gestalten. Seit Beginn der Forschung im Blutspendebereich lag der Schwerpunkt auf der Herstellung von sicheren und qualitativ hochwertigen Blutkomponenten sowie der sicheren Anwendung von Blutprodukten beim Patienten. Die regulatorische Forschung beschäftigte sich dagegen kaum mit der Sicherheit bei der Blut- und Plasmaspende und dem Wohlergehen der Spender. Für Deutschland liegt bis heute kein umfassendes Sicherheitsprofil von Blut- und Plasmaspendern vor.

Zwar müssen Blutspendeeinrichtungen seit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG-Novelle) von 2012¹ dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) spendebedingte Reaktionen melden. Diese Meldeverpflichtung beschränkt sich jedoch auf schwerwiegende Reaktionen. Die Klassifizierung des Schweregrads stützt sich dabei auf die Vorgaben des AMG. Die Daten dieser Meldungen werden bereits regelmäßig gesammelt und in einem Bericht des PEI veröffentlicht (www.pei.de/haemovigilanzbericht). Bei der Auswertung zeigte sich, dass es große Unterschiede hinsichtlich der Bewertung des Schweregrades der Reaktionen in den Spendeeinrichtungen gibt. Um diese Unterschiede einzudämmen, soll ein einheitlicher, praktikabler Bewertungsmaßstab geschaffen werden, mit dem die Qualität zukünftiger Meldungen von Spendereaktionen verbessert werden kann.

ONLINE-BEFRAKUNG

Wegen der bestehenden Unterschiede bei der Bewertung des Schweregrades der Reaktionen in verschiedenen Spendeeinrichtungen und um ein umfassendes Bild aller während oder nach einer Blut- oder Plasmaspende auftretenden unerwünschten Reaktionen zu erhalten, führt das PEI seit 3. April 2018 eine Online-Befragung durch.² Spender können darin angeben, ob bei ihnen bereits Spendereaktionen aufgetreten sind und wie sie den Schweregrad dieser Reaktion(en) einschätzen.

Der Fragebogen gliedert sich in drei Bereiche auf. Um grundlegende Einteilungen vornehmen zu können, werden anonymisiert demografische Daten erhoben (Geschlecht und Altersgruppe). Im zweiten Teil

werden Daten zur zuletzt getätigten Spende erhoben: Spendeyahr, Art der Spende, aufgetretene Reaktionen, Behandlungsnotwendigkeit und die eigene Einschätzung des Schweregrads. In einem Klartextfeld können zusätzlich Angaben zu weiteren Reaktionen gemacht werden, die keiner vorgegebenen Kategorie angehören. Der dritte, allgemein gehaltene Teil beschäftigt sich mit der generellen Spendeverträglichkeit,



bisher aufgetretenen Reaktionen, der Dauer des Aufenthalts nach der Spende in der Blutspendeeinrichtung sowie der persönlichen Beurteilung der Qualität der Aufklärung durch das medizinische Personal.

AUSWERTUNG

Die durch die Befragung erhaltenen Daten sollen zum einen die bisher nach AMG erhobenen Daten ergänzen. Zum anderen sollen sie Grundlage für einen zu erarbeitenden praktischen Leitfaden zur Meldung von Spendereaktionen sein, der die Kategorisierung der Spendereaktionen für die meldenden Einrichtungen vereinfachen und somit die Datenqualität verbessern soll. Die Ergebnisse werden in eine Arbeitsgruppe der Competent Authorities on Substances of Human Origin Expert Group (CASoHO) der EU-Kommission eingebracht, die sich derzeit ebenfalls mit der Thematik Spendereaktionen befasst, u.a., um einheitliche Meldebogen für alle Mitgliedstaaten zu entwickeln.

Da Spendereaktionen grundsätzlich sehr seltene Ereignisse sind, wird die Umfrage sechs Monate laufen und endet am 30. September 2018. Mit der Laufzeit soll sichergestellt werden, eine ausreichend große Stichprobe zu erhalten. Während dieser Zeit können Spender mehrmals, das heißt, nach jeder neu getätigten Spende, teilnehmen. Alle Daten werden anonym, ohne Zuordnung zu den meldenden Personen, erfasst. Auswertung und Veröffentlichung der Ergebnisse erfolgen ausschließlich in aggregierter Form. Neben einer detaillierten deskriptiven statistischen Analyse soll im Rahmen von Sensitivitätsanalysen das Risiko für recall bias (Erinnerungsverzerrung) untersucht werden.

FAZIT

Mit Hilfe dieses ersten großen Surveys zur Sicherheit für Blutspendende soll der bereits sehr hohe Sicherheits- und Qualitätsstandard im deutschen Blutspendewesen weiter erhöht werden. Jeder einzelne Beitrag ist wichtig und trägt zu einer Verbesserung bei. Indem auch Sie selbst und Ihre Patienten beziehungsweise Spender teilnehmen, leisten Sie einen wichtigen Beitrag zur Sicherheit beim Blutspenden.

Hier geht es zur Umfrage: www.pei.de/spendesicherheit

REFERENZEN

1. Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften; Bundesgesetzblatt Jahrgang 2012 Teil I Nr. 50, ausgegeben zu Bonn am 25. Oktober 2012

2. Umfrage zur „Sicherheit für Blut-spenderinnen und Blutspender“; www.pei.de/spendesicherheit



NEUES IN KÜRZE

DOLUTEGRAVIR (TIVICAY®, TRIUMEQ®, JULUCA®)

BERICHTE ÜBER NEURALROHRDEFEKTE BEI NEUGEBORENEN VON FRAUEN, DIE ZUR ZEIT DER KONZEPTION DOLUTEGRAVIR EINGENOMMEN HABEN

Klassifikation und Wirkmechanismus

Dolutegravir ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der sogenannten Integrase-Inhibitoren, der in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Therapie der HIV-1-Infektion dient. Dolutegravir wirkt durch Hemmung der HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer und damit die Integration der retroviroalen Desoxyribonukleinsäure (DNA) unterbindet.¹ Dolutegravir ist als Monosubstanz (Tivicay[®]) verfügbar und für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab sechs Jahren zugelassen. Des Weiteren sind zwei Kombinationsprodukte zugelassen; zum einen Triumeq[®], eine Kombination der Wirkstoffe Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin, das für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab zwölf Jahren zur Verfügung steht, zum anderen die gerade neu zugelassene Wirkstoffkombination Dolutegravir und Rilpivirin (Juluca[®]), die ausschließlich für die Behandlung von Erwachsenen zugelassen ist.²

Aktuelle Studiendaten

Im Mai 2018 informierte die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) über vorläufige Studiendaten aus einer Studie in Botswana. Diese deuten auf einen möglichen Zusammenhang von Neuralrohrdefekten (z.B. Spina bifida) bei Kindern von Müttern hin, die zum Zeitpunkt der Konzeption mit dolutegravirhaltigen Regimen behandelt wurden. In dieser Studie wurden Säuglinge von 11.558 HIV-infizierten Frauen betrachtet. Es zeigte sich dabei, dass bei 0,9 Prozent der Säuglinge (4 von 426), deren Mütter während der Behandlung mit Dolutegravir schwanger geworden waren, Neuralrohrfehlbildungen auftraten. Im Gegensatz dazu traten Neuralrohrfehlbildungen nur bei 0,1 Prozent der Säuglinge auf (14

von 11.173), deren Mütter andere HIV-Medikamente erhalten hatten.³ Bei Frauen, die zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft dolutegravirhaltige Therapien erhalten hatten, wurden keine derartigen Fehlbildungen beschrieben. Weder Daten aus dem Zeitraum nach der Markteinführung noch Informationen aus dem Antiretroviralen Schwangerschaftsregister (Antiretroviral Pregnancy Register [APR]) oder aus klinischen Studien zeigten ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrfehlbildungen bei der Anwendung von dolutegravirhaltigen Behandlungsregimen in der Schwangerschaft. Bislang wird in den aktuellen Fachinformationen von Tivicay[®], Triumeq[®] und Juluca[®] darauf hingewiesen, dass nur begrenzte Daten zur Anwendung dieser Präparate in der Schwangerschaft vorliegen und dass Dolutegravir in tierexperimentellen Studien die Plazentaschranke passierte. Ein Hinweis auf reproduktionstoxische Eigenschaften ergab sich aus diesen tierexperimentellen Studien jedoch nicht.

Die Berichte zu Neuralrohrdefekte werden im Kontext anderer verfügbarer Daten betrachtet und die Fachinformationen von Tivicay[®], Triumeq[®] und Juluca[®] dementsprechend aktualisiert.

Vorläufige Empfehlungen

Für den Zeitraum bis zum Abschluss der wissenschaftlichen Bewertung hat die EMA derzeit u.a. folgende vorläufige Empfehlungen für Patienten und Angehörige der Heilberufe vorgeschlagen:

- Dolutegravir sollte nicht bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden.
- Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine sichere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, wenn sie mit Dolutegravir behandelt werden.

- Frauen, die unter einer Therapie mit Dolutegravir stehen, sollten diese nicht ohne Rücksprache mit ihrem behandelnden Arzt abbrechen.

Eine abschließende Empfehlung zur Anwendung von Dolutegravir in der Schwangerschaft wird nach Bewertung der finalen Studienergebnisse durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA erfolgen. Eine Bereitstellung der Studiendaten durch den pharmazeutischen Unternehmer wird in ca. einem Jahr erwartet.

REFERENZEN

1. EMA: Tivicay[®] (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002753/human_med_001720.jsp
2. EMA: European public assessment reports; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp
3. BfArM: Dolutegravir (Tivicay[®], Triumeq[®]): Neue Studie gibt Grund zu der Annahme, dass Geburtsfehler bei Kindern von Müttern auftreten können, die wegen einer HIV-Infektion behandelt wurden. www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2018/RI-dolutegravir.html
4. EMA: Tivicay[®] (Summary of Product Characteristics); www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002753/human_med_001720.jsp
5. EMA: Triumeq[®] (Summary of Product Characteristics); www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002754/human_med_001796.jsp
6. EMA: Juluca[®] (Summary of Product Characteristics); www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004427/human_med_002254.jsp
7. EMA: Press release 18.05.2018; New study suggests risk of birth defects in babies born to women on HIV medicine dolutegravir; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002956.jsp

NEUES IN KÜRZE

37

BLINCYTO®: ATAXIE ALS HÄUFIGE UNERWÜNSCHTE REAKTION IN DIE FACHINFORMATION IM ABSCHNITT NEBENWIRKUNGEN AUFGENOMMEN

Blincyto® (Blinatumomab) ist ein monoklonaler Antikörper und wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) beschloss im Januar 2018 die Aufnahme von Ataxie als „häufige“ unerwünschte Reaktion im Abschnitt Nebenwirkungen in die Fach- und Gebrauchsinformation, nachdem mehrere relevante Fälle von Ataxie ermittelt wurden.

OPDIVO®: TUMORLYSE-SYNDROM IN DIE FACHINFORMATION IM ABSCHNITT NEBENWIRKUNGEN AUFGENOMMEN

Opdivo® (Nivolumab) ist ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung von Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen: Melanom, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (RCC), klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL), Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (SCCHN) oder Urothelkarzinom.

Aufgrund weniger Meldungen eines Tumorlyse-Syndroms (TLS) soll die unerwünschte Reaktion in die Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen werden. Die Häufigkeit des TLS kann derzeit nicht zuverlässig ermittelt werden, da die Meldungen aus unterschiedlichen Meldequellen stammen und bekanntermaßen aus der Spontanerfassung keine Inzidenzen ermittelt werden können.

LEVETIRACETAMHALTIGE ARZNEIMITTEL – AKTUALISIERTE DATEN ZUR ANWENDUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT

Levetiracetam ist indiziert zur Monotherapie partieller Anfälle mit und ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie sowie zur Zusatzbehandlung bestimmter Epilepsieformen ab dem Kindes- und Jugendalter. Im Rahmen einer europäischen Änderungsanzeige (sog. Variationverfahren) für das levetiracetamhaltige Arzneimittel Keppra® wurden die Fach- und Gebrauchsinformationen hinsichtlich der Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft aktualisiert.

Eine kumulative Neubewertung der Daten zu Schwangeren, die Levetiracetam als Monotherapie erhalten haben (mehr als 1.800 Frauen, von denen mehr als 1.500 während des ersten Trimesters exponiert waren), legt keine Steigerung des Risikos für erhebliche angeborene Missbildungen nahe. Diese Daten reichen jedoch nicht aus, um ein teratogenes Risiko vollständig auszuschließen. In Bezug auf die Entwicklung des Nervensystems von Kindern, die Levetiracetam als Monotherapie im Mutterleib ausgesetzt waren, sind derzeit nur begrenzt Nachweise verfügbar. Verfügbare epidemiologische Studien (ca. 100 Kinder mit In-utero-Exposition) weisen jedoch nicht auf ein erhöhtes Risiko für Störungen oder Verzögerungen der Entwicklung des Nervensystems hin.

Die Behandlung mit Levetiracetam sollte immer von einem Spezialisten überprüft werden, wenn eine Patientin mit Epilepsie plant, schwanger zu werden. Die Patientinnen sollten zudem über die bekannten Risiken aufgeklärt werden.

Auf Grundlage der verfügbaren Daten kann Levetiracetam während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn es nach sorgfältiger Beurteilung als klinisch notwendig angesehen wird. Die folgenden Empfehlungen sollten bei einer Anwendung während der Schwangerschaft beachtet werden:

- Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis.
- Wenn möglich, sollte eine Monotherapie bevorzugt werden, da eine Therapie mit mehreren Antiepileptika mit einem höheren Risiko für angeborene Missbildungen assoziiert sein könnte als eine Monotherapie; abhängig von den jeweiligen Antiepileptika.
- Eine angemessene klinische Betreuung von Schwangeren, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte sichergestellt werden, da physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft die Levetiracetam-Konzentration beeinflussen können. Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentration wurde während der Schwangerschaft beobachtet. Diese Abnahme ist deutlich ausgeprägter im dritten Trimenon (bis zu 60 % der Anfangskonzentration vor Schwangerschaftsbeginn).

NEUES IN KÜRZE

MÖGLICHE ANWENDUNGSRISIKEN DURCH DEKLARATIONSPROBLEME BEI FERTIGSPRITZEN MIT DEM WIRKSTOFF METHOTREXAT (MTX)

Seit 2012 hat das BfArM 16 Berichte erhalten, welche die Deklarationsprobleme im Zusammenhang mit der Verordnung und dem Austausch von MTX-haltigen Fertigspritzen zur Dauermedikation in der Rheumatologie und Dermatologie beschreiben. Dies kann zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führen.

Bei Methotrexat handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der Immunsuppressiva und Zytostatika, der zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen sowie zur Behandlung verschiedener Krebsarten eingesetzt wird. Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Dihydrofolsäure-Reduktase, einem Schlüsselenzym in der Biosynthese der Folsäure, die für die RNA- und DNA-Synthese benötigt wird. Die Hauptursache dieser (potenziellen und/oder Beinahe-)Medikationsfehler, insbesondere einer möglichen unabsichtlichen Über- oder Unterdosierung, ergibt sich aus den unterschiedlichen Mengen an Wirkstoff, die in den verschiedenen Füllvolumina einer Fertigspritze (Packungsgrößen der jeweiligen Zulassung) eines Arzneimittels mit identischer Bezeichnung enthalten sein können. Nur bei der 1-ml-(Fertig-)Spritze entspricht dann die Angabe der Konzentration bei der Gesamtentnahme auch dem tatsächlichen Gesamtwirkstoffgehalt. So enthält das Arzneimittel „MTX Pharma 20 mg/ml 7,5 mg“ in 0,375 ml Füllvolumen 7,5 mg MTX und in einem Milliliter 20 mg. Die Bezeichnung aber enthält als Stärkeinformation ausschließlich die Konzentrationsangabe 20 mg/ml, z.B.: *MTX HEXAL 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze.*

Methotrexathaltige Arzneimittel unterschiedlicher Zulassungsinhaber, deren Gehalt/Wirkstoffmenge an MTX pro Fertigspritze gleich ist, sind über Rabattverträge austauschbar, obwohl sie in den Stärkenangaben in der Bezeichnung unterschiedlich sein können. Hier ist auf die jeweilige Packungsgröße bzw. Füllmenge zu achten.

Eine aktuelle Fallmeldung (Beinahe-Medikationsfehlermeldung) vom Mai dieses Jahres, die das BfArM über die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) erhalten hat, zeigt dieses Problem sehr deutlich sowie auch die Darstellung in der Verordnungs- bzw. Bestellsoftware, die mit zu diesem Beinahe-Fehler beigetragen hat.

Eine Verordnung enthält z.B. die folgenden Angaben:

– MTX Pharma 20 mg/ml 7,5 mg

Der angegebene Rabattpartner der entsprechenden Krankenkasse heißt:

– Lantarel FS® 7,5 mg 25 mg/ml

Diese beiden Arzneimittel zeigen in der Reihenfolge unterschiedliche Angaben zu Konzentration und Gehalt und dies sorgt zusätzlich für Irritation.

Was war passiert?

Der Patient sollte aber 20 mg Methotrexat erhalten, die er wöchentlich applizieren sollte. Wir nehmen an, dass der Verordnende die Zeile in der Verordnungssoftware nicht richtig oder nicht vollständig gelesen hatte und es so zur Fehlverordnung gekommen war. In der Folge wären ggf. sowohl die Verordnung als auch die Abgabe des Arzneimittels falsch gewesen.

Verordnung: MTX Pharma 20mg/ml 7,5 mg

Zusätzlich wurde der angegebene Rabatt-

partner in der Apotheken-Bestellsoftware, wie beschrieben, in seiner Schreibweise auch gänzlich anders dargestellt. Hier sind die Angaben genau andersherum, erst kommt die Gehalts- (Wirkstoffmengen-) und dann die Konzentrationsangabe:

Rabattpartner: Lantarel FS® 7,5 mg 25 mg/ml

Die austauschbaren Präparate im Rahmen von Aut-idem-Regelungen haben *trotz unterschiedlicher Konzentrationsangaben (hier: 20 mg/ml und 25 mg/ml)* einen gemeinsamen Gehalt von 7,5 mg pro Fertigspritze aufgrund der unterschiedlichen Füllvolumina in den Fertigspritzen, einmal 7,5 mg in 0,375 ml Lösung und einmal 7,5 mg in 0,3 ml Lösung).

In oben genanntem Beispiel wären 7,5 mg MTX abgegeben worden, obwohl 20 mg notwendig waren. In der Folge wäre es zur Unterdosierung gekommen, wenn der Apotheker nicht noch einmal Rücksprache mit dem Patienten gehalten hätte. Das BfArM ist hier bereits tätig geworden und steht in Kontakt mit den beteiligten Stellen und den Zulassungsinhabern. Es soll an der Änderung der Darstellung der Konzentration (=Stärkeangabe) und des Gehaltes (=Wirkstoffmenge) der jeweiligen Fertigspritzen in der Verordnungs- und Bestellsoftware gearbeitet werden, um für die Anzuwendenden eine deutliche und auch einheitliche Schreibweise zu entwickeln. Das BfArM bittet darüber hinaus jedoch um verstärkte Aufmerksamkeit bei der Verordnung und beim Austausch von MTX-haltigen Fertigspritzen in den genannten Indikationen aufgrund der dargestellten Problematik.

Nachtrag zum Beitrag: MEDIKATIONSFEHLER IN DER PRAXIS: STÄRKEANGABEN IN DEN BEZEICHNUNGEN VON ARZNEIMITTELN ALS URSCHE VON MEDIKATIONSFEHLMERN der letzten Ausgabe dieser Zeitschrift

Als letzter Satz steht auf Seite 30: Alle austauschbaren Präparate im Rahmen von Aut-idem-Regelungen haben trotz unterschiedlicher Stärkeangaben eine gemeinsame Konzentration von 25 mg pro ml. Dieser muss lauten: Alle austauschbaren Präparate im Rahmen von Aut-idem-Regelungen haben trotz unterschiedlicher Stärkeangaben einen gemeinsamen Gehalt von 25 mg pro Fertigspritze.

Wir bedanken uns bei den aufmerksamen und interessierten Lesern, die uns auf die fehlerhafte Formulierung zur Darstellung der Lauer-Taxe aufmerksam gemacht haben.

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April 2018 bis Juni 2018 //

(STAND 20.06.2018)

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Aufschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist zuständig für die Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit von Humanarzneimitteln. Neben Vertretern der 28 EU-Mitgliedstaaten (darunter Vertreter des BfArM und PEI) sowie von Island und Norwegen gehören dem PRAC unabhängige wissenschaftliche Experten, Vertreter von Angehörigen der Heilberufe und Patientenvertreter an. Die Sitzungen des PRAC finden monatlich bei der EMA in London statt.

Die Informationen ergeben sich meist aus den von der EMA veröffentlichten Informationen. Andere Quellen sind explizit im Text angegeben.

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

HYDROXYETHYLSTARKE(HES)-HALTIGE ARZNEIMITTEL: PRAC BESTÄTIGT SEINE EMPFEHLUNG, DIE ZULASSUNGEN IN DER EU RUHEN ZU LASSEN

(abgeschlossene PRAC-Bewertung – Abschluss am 12.01.2018, Bestätigung am 17.05.2018, EMEA/H/A-107i/1457)

Nachdem der PRAC von der Europäischen Kommission aufgefordert worden war, einige Aspekte in Bezug auf das Ruhen der Zulassungen HES-haltiger Arzneimittel zur Infusion zu prüfen, hat er seine Empfehlung zum Ruhen dieser Zulassungen in der EU bestätigt.

Im Januar 2018 hatte der PRAC das Ruhen der Zulassungen HES-haltiger Arzneimittel zur Infusion empfohlen, da diese weiterhin bei kritisch kranken Patienten und solchen mit Sepsis angewendet wurden, obwohl im Jahr 2013 Anwendungsbeschränkungen zur Reduzierung des Risikos von Nierenschädigungen und der Sterblichkeit bei solchen Patienten eingeführt worden waren.

Diese Empfehlung hatte die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren für Humanarzneimittel (CMDh) bestätigt und an die Europäische Kommission weitergeleitet. Im April 2018 hatte die Kommission den PRAC aufgefordert, zu prüfen, ob durch Ruhen dieser Zulassungen Behandlungsmöglichkeiten für bestimmte Indikationen fehlen könnten. Der PRAC war außerdem aufgefordert worden, die Durchführbarkeit und die wahrscheinliche Effektivität zusätzlicher Risikominimierungsmaßnahmen zu prüfen.

Nachdem der PRAC alle relevanten Daten im Hinblick auf diese Aspekte bewertet hat, bestätigte er seine vorherige Empfehlung, die Zulassungen HES-haltiger Arzneimittel zur Infusion ruhen zu lassen. Der PRAC hat seine Empfehlung an die CMDh zur weiteren Erörterung gesandt.

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002954.jsp

ESMYA® (ULIPRISTALACETAT) ZUR BEHANDLUNG VON UTERUSMYOMEN: PRAC EMPFIEHLT NEUE MASSNAHMEN ZUR MINIMIERUNG DES SELTENEN, ABER SCHWERWIEGENDEN RISIKOS FÜR LEBERSCHÄDIGUNGEN

(abgeschlossene PRAC-Bewertung – Abschluss am 17.05.2018, EMEA/H/A-20/1460)

Der PRAC hat das Risikobewertungsverfahren zu Esmya® abgeschlossen, das aufgrund von Berichten zu schweren Leberschäden eingeleitet worden war. Nach Berücksichtigung aller verfügbaren Daten schlussfolgert der PRAC, dass das Arzneimittel nicht bei Frauen mit Leberbeschwerden angewendet werden darf und Patientinnen ohne bekannte Leberschäden einen neuen Behandlungszyklus nur dann beginnen dürfen, wenn bei ihnen regelmäßige Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Esmya® wird zur Behandlung von mittleren bis schweren Symptomen von Uterusmyomen (gutartigen Tumoren der Gebärmutter) angewendet. Das Arzneimittel hat sich im Hinblick auf eine Verringerung von Blutungen, Anämie sowie zur Reduktion der Myomgröße als wirksam erwiesen.

Der PRAC schlussfolgerte, dass Esmya® einen Beitrag zur Entwicklung von einigen Fällen schwerer Leberschädigungen geleistet haben könnte. In acht Fallberichten mit schweren Leberschädigungen wird der Beitrag von Esmya® als möglich bewertet. Es wird geschätzt, dass bis heute ca. 765.000 Patientinnen mit Esmya® behandelt wurden. Der Ausschuss hat deshalb folgende Empfehlungen zur Risikominimierung abgegeben:

- Esmya® darf nicht bei Frauen mit bekannten Lebererkrankungen angewendet werden.
Vor jedem Behandlungszyklus sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt und die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Leberenzymspiegel den oberen Normwert um mehr als das Zweifache überschreiten.
- Leberfunktionstests sollten einmal monatlich während der ersten beiden Behandlungszyklen und zwei bis vier Wochen nach Beendigung der Behandlung durchgeführt werden. Bei auffälligen Befunden (Leberenzymspiegel mehr als das Dreifache der oberen Normwerte) sollte der Arzt die Behandlung abbrechen und die Patientin engmaschig überwachen.
- Esmya® sollte nur bei Frauen, die nicht für eine Operation infrage kommen, für mehr als einen Behandlungszyklus angewendet werden. Frauen, die sich einer Operation unterziehen werden, sollten weiterhin nur einen Behandlungszyklus durchführen.
- Dem Arzneimittel wird eine Patientenkarte beiliegen, um die Patientinnen darauf hinzuweisen, dass eine Überwachung der Leberwerte notwendig ist und dass sie ihren Arzt kontaktieren müssen, falls sie Symptome einer Leberschädigung (z.B. Müdigkeit, Gelbfärbung der Haut, dunkler Urin, Schwindel und Erbrechen) entwickeln.
- Es sollten Studien durchgeführt werden, um die Wirkung von Esmya® auf die Leber zu bestimmen und um zu prüfen, ob die oben aufgeführten Maßnahmen die Risiken wirksam minimieren.

Noch während des laufenden Risikobewertungsverfahrens im Februar 2018 hatte der PRAC als vorläufige Maßnahme empfohlen, dass keine neuen Patientinnen mehr auf Esmya® eingestellt werden sollen. Mit Abschluss des Risikobewertungsverfahrens zog der PRAC die Schlussfolgerung, dass neue Patientinnen die Behandlung beginnen können, wenn sie in Übereinstimmung mit den oben aufgeführten Empfehlungen zur Minimierung des Risikos von Leberschädigungen erfolgt.

Die PRAC-Empfehlung wurde dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) zur Stellungnahme übermittelt, der diese Empfehlung bestätigt hat. Sie wurde nun an die Europäische Kommission weitergeleitet, um eine rechtlich bindende Entscheidung für alle EU-Mitgliedstaaten zu treffen. Die empfohlenen neuen Anwendungseinschränkungen für Esmya® werden daher erst nach der Veröffentlichung der Kommissionsentscheidung in Kraft treten.

Bis dahin behalten die temporären Maßnahmen ihre Gültigkeit (siehe auch Artikel „ESMYA® [ULIPRISTALACETAT] ZUR BEHANDLUNG VON UTERUSMYOMEN: PRAC VERABSCHIEDET VORLÄUFIGE MASSNAHMEN ZUM SCHUTZ DER PATIENTINNEN“, Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2018, Seite 40).

Ein Rote-Hand-Brief wird die Angehörigen von Gesundheitsberufen über die nach der Veröffentlichung der Kommissionsentscheidung gültigen Anwendungseinschränkungen informieren.

Ulipristalacetat ist auch der Wirkstoff von ellaOne®, einem zugelassenen Notfallkontrazeptivum zur Einmalgabe. Es sind bislang keine schwerwiegenden Fälle von Leberschäden unter ellaOne® gemeldet worden und es gibt derzeit keine diesbezüglichen Bedenken zu diesem Arzneimittel.

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Esmya/human_referral_prac_000070.jsp

PRAC-ÜBERPRÜFUNG VON ZINBRYTA® BESTÄTIGT NEGATIVES NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNIS

(abgeschlossene PRAC-Bewertung – Abschluss am 17.05.2018, EMEA/H/A-20/1462/C/003862/0018)

Der PRAC hat die Ergebnisse seiner vorangegangenen Bewertung bestätigt, dass das Arzneimittel Zinbryta® das Risiko schwerer und potenziell lebensbedrohlicher Nebenwirkungen birgt. Diese schweren Nebenwirkungen können das Gehirn, Leber und andere Organe betreffen (siehe auch Artikel „Verdachtsfälle von Nebenwirkungen unter Zinbryta® [Daclizumab] aus Deutschland“ auf den Seiten 19 bis 24 in dieser Ausgabe).

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zinbryta/human_referral_prac_000074.jsp

FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (NOCH OHNE EMPFEHLUNG)

METHOTREXAT: EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN WEGEN DES MÖGLICHEN RISIKOS VON DOSIERUNGSFEHLERN

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1463, gestartet am 13.04.2018)

Die EMA hat ein Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zur Überprüfung des Risikos von Dosierungsfehlern mit Methotrexat gestartet.

Für die Anwendung bei entzündlichen Erkrankungen, wie Arthritis oder Psoriasis, wird Methotrexat einmal pro Woche eingenommen, wohingegen die Dosierung bei einigen Krebsarten höher ist und das Arzneimittel häufiger angewendet wird. Fehldosierungen haben dazu geführt, dass einige Patienten fälschlicherweise jeden Tag, statt einmal pro Woche, eine Dosis erhalten haben. Infolgedessen erhielten diese Patienten zu viel des Arzneimittels, in einigen Fällen mit schwerwiegenden Konsequenzen.

Das Risiko von Dosierungsfehlern mit Methotrexat ist seit vielen Jahren bekannt und verschiedene Maßnahmen, um das Risiko zu minimieren, einschließlich der Aufbringung eines visuellen Warnhinweises auf der Umverpackung des Arzneimittels, wurden bereits in vielen EU-Ländern eingeführt. Dennoch hat eine kürzlich im Rahmen einer Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) durchgeführte Bewertung gezeigt, dass immer noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich Todesfällen, bedingt durch Überdosierungen auftreten. Der PRAC wird die verfügbaren Daten untersuchen und prüfen, ob weitergehende Risikominimierungsmaßnahmen zur Vermeidung von Dosierungsfehlern notwendig sind. Der PRAC wird dabei auch die Arbeit von Institutionen, die auf die Patientensicherheit spezialisiert sind, berücksichtigen.

Das Risikobewertungsverfahren wurde auf Ersuchen der spanischen Arzneimittelagentur (AEMPS) gem. Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC eingeleitet. Das Risikobewertungsverfahren wird vom PRAC durchgeführt, der eine Empfehlung abgeben wird. Diese Empfehlung wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) gesandt, der auf dieser Grundlage ein Gutachten verabschieden und dieses an die Europäische Kommission weiterleiten wird. Das Verfahren wird dann durch einen für alle Mitgliedstaaten rechtsverbindlichen Beschluss der Europäischen Kommission abgeschlossen werden.

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/MethotrexateContainingMedicinalProducts/human_referral_prac_000075.jsp

XOFIGO®: KONTRAINDIKATION FÜR ANWENDUNG ZUSAMMEN MIT ZYTIGA® UND PREDNISON/PREDNISOLON

(laufende PRAC-Bewertung, gestartet am 30.11.2017, vorläufige PRAC-Empfehlung am 09.03.2018, EMEA/H/A-20/1459/C/002653/0028)

Der PRAC hat eine Liste von noch durch den Zulassungsinhaber zu beantwortenden Fragen verabschiedet.

Weitere Informationen auf Seite 44 ff. des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2018 (www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/1-2018.pdf).

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Xofigo/human_referral_prac_000071.jsp

FLUORCHINOLONE UND CHINOLONE ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG ODER INHALATION: EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN WEGEN LANG ANHALTENDER NEBENWIRKUNGEN INSBESONDRE IM BEREICH DES BEWEGUNGSSAPPARATES UND DES NERVENSYSTEMS

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1452, gestartet am 09.02.2017)

Der PRAC hat am 13.06.2018 eine öffentliche Anhörung durchgeführt, um Meinungen und Erkenntnisse der europäischen Bürger direkt in Erfahrung zu bringen (youtu.be/1vao8o5NGUc).

Weitere Informationen auf Seite 46 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2018 (www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/1-2018.pdf).

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones_and_fluoroquinolones-containing_medicinal_products/human_referral_prac_000065.jsp

// Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen //

EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. bis zum 17. Mai 2018. 11.06.2018, EMA/PRAC/348760/2018

PRAC-SITZUNG VOM 14. BIS 17. MAI 2018

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. bis 17. Mai 2018

Apixaban; Edoxaban – Arzneimittelwechselwirkung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und/oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt (EPITT-Nr. 19139)

Der PRAC hat die verfügbaren Informationen aus EudraVigilance und der Literatur, einschließlich der Antworten der Firmen Bristol-Myers Squibb und Daiichi Sankyo Europe GmbH, sowie die biologische Plausibilität eines erhöhten Blutungsrisikos durch Wechselwirkung zwischen Apixaban oder Edoxaban und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und/oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) geprüft. Unter Berücksichtigung dieser Informationen ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber von Apixaban und Edoxaban enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen bezüglich der Aufnahme dieses Risikos in die Produktinformationen einreichen sollen.

Lenalidomid – progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (EPITT-Nr. 19130)

Nach Prüfung der verfügbaren Informationen von EudraVigilance und der Literatur hinsichtlich des Risikos für das Auftreten einer PML stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Revlimid (Lenalidomid) innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in den Produktinformationen auf dieses Risiko und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung hinzuweisen.

Im Zusammenhang mit Lenalidomid wurden Fälle von PML, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, mitgeteilt. Es wurde über PML mehrere Monate bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Lenalidomid berichtet. Die Fälle wurden generell bei Patienten beschrieben, die gleichzeitig mit Dexamethason behandelt wurden oder zuvor mit einer immunsuppressiven Chemotherapie behandelt worden waren. Ärzte sollten die Patienten in regelmäßigen Abständen überwachen und PML bei der Differenzialdiagnose bei Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen berücksichtigen. Patienten sollte außerdem geraten werden, ihre Partner oder Pflegepersonen über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome bemerken könnten, die dem Patienten nicht bewusst sind.

Die Bewertung in Bezug auf PML sollte auf einer neurologischen Untersuchung, einer Kernspintomografie des Gehirns sowie einer Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit im Hinblick auf DNS des JC-Virus (JCV) mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder einer Biopsie des Gehirns mit Untersuchung auf JCV beruhen. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Eine zusätzliche Nachbeobachtung und Bewertung kann notwendig sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann. Wenn PML vermutet wird, muss eine weitere Dosierung bis zum Ausschluss von PML ausgesetzt werden. Nachdem PML bestätigt wurde, ist Lenalidomid dauerhaft abzusetzen.

Lenograstim; Lipegfilgrastim; Pegfilgrastim – Lungenhämmorrhagie (EPITT-Nr. 19181)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance, der Möglichkeit eines Klasseneffekts und von Antworten der Zulassungsinhaber empfiehlt der PRAC, dass die Zulassungsinhaber von

Pegfilgrastim, Lenograstim und Lipegfilgrastim enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von 60 Tagen Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen zusätzlich auf das Risiko für Hämoptysen und Lungenhämmorrhagien hinzuweisen.

Pembrolizumab – aseptische Meningitis (EPITT-Nr. 19115)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance sowie der Literatur ist der PRAC übereingekommen, dass der Zulassungsinhaber von Keytruda® (Merck Sharp & Dohme Limited) innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in der Produktinformation auf das seltene Auftreten einer aseptischen Meningitis hinzuweisen. Diese Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute kann sich mit Nackensteife, Kopfschmerzen, Fieber, Lichtempfindlichkeit der Augen, Übelkeit und Erbrechen äußern.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. bis 17. Mai 2018)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Apixaban	19187	Neutropenie
direkt wirkende antiretrovirale Arzneimittel gegen Hepatitis C*	19234	Dysglykämie
Dolutegravir	19244	Auswertung vorläufiger Daten einer Beobachtungsstudie bzgl. Fehlbildungen bei Neugeborenen von HIV-infizierten Müttern
Dulaglutide	19204	akutes Nierenversagen
hormonelle Kontrazeptiva	19144	Bewertung einer Publikation zur Suizidalität
Hydroxycarbamid	19210	progressive multifokale Leukoenzephalopathie
Ipilimumab	19207	Cytomegalovirus-Infektion mit gastrointestinaler Manifestation
Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe B (rDNA, Komponenten, adsorbiert)	19224	Meningismus
Niraparib	19206	mögliche Auftreten von Thromboembolien
Nivolumab	19203	sklerosierende Cholangitis
Oxybutynin; Carbamazepin		Wechselwirkung zwischen Oxybutynin und Carbamazepin – epileptische Anfälle und Carbamazepin-Überdosierung infolge von Plasmaspiegelveränderungen
Teriflunomid	19227	Dyslipidämie
Tocilizumab	19197	nicht infektiöse Meningitis
Trastuzumab; Trastuzumab Emtansin; Pertuzumab	19208	Multiple-Sklerose-Rückfall

* Liste der Wirkstoffe: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 5-8 March 2018 PRAC meeting. 3. April 2018, EMA/PRAC/136563/2018, Seite 5

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. Bis 17. Mai 2018

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Apixaban	19127	tubulo-interstitielle Nephritis	Beobachtung im Rahmen der Routinepharmakovigilanz

EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis zum 12. April 2018. 07.05.2018, EMA/PRAC/262527/2018

PRAC-SITZUNG VOM 09. BIS 12. APRIL 2018

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. April 2018

Amitriptylin – trockenes Auge (EPITT-Nr. 19173)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance und der Literatur hinsichtlich des Risikos für trockene Augen unter der Anwendung von Amitriptylin hat der PRAC beschlossen, dass die Zulassungsinhaber amitriptylinhaltiger Arzneimittel innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um die Nebenwirkung trockenes Auge bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Dasatinib – Cytomegalovirus(CMV)-Reaktivierung (EPITT-Nr. 19111)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance und der Literatur hinsichtlich des Risikos für CMV-Infektionen hat der PRAC beschlossen, dass der Zulassungsinhaber von Sprycel® (Wirkstoff Dasatinib) innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen um diese Nebenwirkung zu ergänzen.

Lapatinib – pulmonale Hypertonie (EPITT-Nr. 19089)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance und der Literatur hinsichtlich des Risikos für das Auftreten einer pulmonalen arteriellen Hypertonie hat der PRAC beschlossen, dass der Zulassungsinhaber von Tyverb® (Wirkstoff Lapatinib) innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen um diese Nebenwirkung bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Phenprocoumon – Risiko von Geburtsfehlern und Fetal tod bei Exposition während des ersten Trimenons in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Absetzens (EPITT-Nr. 18902)

Unter Berücksichtigung von Informationen einer jüngst veröffentlichten Beobachtungsstudie hat der PRAC beschlossen, dass die Zulassungsinhaber von Phenprocoumon enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu aktualisieren. Da sich die Formulierungen der Fachinformationen unterscheiden, sollen für die Umsetzung sowohl der gesamte Abschnitt 4.6 der SmPC als auch die relevanten Stellen des Abschnitts 2 der Packungsbeilage entsprechend aktualisiert werden.

Vortioxetin – Angioödem und Urtikaria (EPITT-Nr. 19099)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance und Lundbeck's safety database hinsichtlich des Risikos für Angioödeme und Urtikaria unter der Anwendung von Vortioxetin hat der PRAC beschlossen, dass die Zulassungsinhaber vortioxetinhaltiger Arzneimittel innerhalb von zwei Monaten

Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um die Nebenwirkungen Angioödeme und Urtikaria bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. April 2018)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Alemtuzumab	19193	Cytomegalovirus (CMV)-Infektion
Azithromycin	18907	erhöhte Rezidivrate für hämatologische Malignome und Mortalität bei Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT)
Belimumab	19174	Lupus-Nephritis
Daratumumab	19176	Enzephalopathie
Dimethyl-fumarat	19192	idiopathische thrombozytopenische Purpura, Thrombozytopenie
Duloxetin	19175	interstitielle Lungenerkrankung
Emicizumab	19214	neue Informationen bzgl. des bekannten Blutungsrisikos
Olanzapin	19202	Schlafwandeln
Parathormon	19177	Nephrolithiasis
Sitagliptin, Metformin	17608	mögliche Wechselwirkung zwischen Sitagliptin und Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer mit erhöhtem Risiko für Angioödeme
Tocilizumab	19179	Hypofibrinogenämie
Vortioxetin	19099	Angioödem und Urtikaria

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. April 2018

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Adalimumab; Infliximab	19121	Risiko für Lymphome bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung	zurzeit keine Maßnahmen
Dienogest, Ethinylestradiol	17409	neue Informationen bzgl. des bekannten Risikos für venöse Thromboembolien bei Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva mit den Wirkstoffen Dienogest und Ethinylestradiol	Bearbeitung im Rahmen der laufenden Änderungsanzeige
normales Immunglobulin vom Menschen	19098	medikamenteninduziertes Lupussyndrom und ähnliche Krankheitsbilder	zur Zeit keine Maßnahmen
Pegfilgrastim; Lenograstim; Lipegfilgrastim	19181	pulmonale Hämorrhagie	Kommentierung der vorgeschlagenen aktualisierten Produktinformation (Vorlage am 27. April 2018)

EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis zum 08. März 2018. 03.04.2018, EMA/PRAC/165787/2018

PRAC-SITZUNG VOM 05. BIS 08. MÄRZ 2018

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. März 2018

Cefalexin – akute generalisierte exanthematische Pustulose (EPITT-Nr. 18911)

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Cefalexin wurde die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) als Nebenwirkung berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig im Hinblick auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Nebenwirkungen hinweisen, auftreten, sollte die Behandlung mit Cefalexin unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Die meisten dieser Reaktionen traten in der ersten Behandlungswoche auf. Der PRAC empfiehlt daher, in den Produktinformationen cefalexinhaltiger Arzneimittel auf dieses Risiko hinzuweisen und sie innerhalb von zwei Monaten entsprechend zu ändern.

Norepinephrin – Stress-Kardiomyopathie (EPITT Nr. 19172)

Daten aus EudraVigilance und der Literatur berichten über ein Auftreten von Stress-Kardiomyopathien bei der Anwendung von norepinephrhinhaltigen Arzneimitteln. Der PRAC empfiehlt daher, in den Produktinformationen auf dieses Risiko hinzuweisen und sie innerhalb von zwei Monaten entsprechend zu ändern.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. März 2018)

Wirkstoff	EPITT	Signal
antiretrovirale Arzneimittel*	18956	autoimmune Hepatitis
Clopidogrel	19155	Insulin-Autoimmun-Syndrom
Pembrolizumab	19154	sklerosierende Cholangitis

* Liste der Wirkstoffe: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 5-8 March 2018 PRAC meeting. 3. April 2018, EMA/PRAC/136563/2018, Seite 5

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. März 2018

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Amitriptylin	19173	trockenes Auge	Kommentierung der vorgeschlagenen aktualisierten Produktinformation (Vorlage am 27. März 2018)
hormonale Kontrazeptiva	19143	bekannter Zusammenhang zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und einer geringen Zunahme von Brustkrebs – Hinweise einer aktuellen Publikation	zurzeit keine weiteren Maßnahmen

**Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Juni 2018
(aus Tagesordnung)**

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus den EU Spontaneous Reporting Systems)	
Dulaglutide (EPITT19237)	diabetische Ketoazidose
Nivolumab (EPITT 19250)	Keratoakanthom
Rivaroxaban (EPITT 19240)	erworbene Hämophilie
Tacrolimus (nur systemische Anwendung) (EPITT 19246)	Hepatitis-E-Infektion
Xylometazolin (EPITT 19242)	schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit Long-QT-Syndrom
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Carbamazol; Thiamazol (EPITT19238)	neue Informationen über das bekannte Risiko von Geburtsfehlern und angeborene Fehlbildungen in Expositionsfällen während der Schwangerschaft
Nabumeton (EPITT 19241)	DRESS-Syndrom
laufende Signalverfahren	
Hydrochlorothiazid (EPITT 19138)	Hautkrebs
Biotin (EPITT 19156)	Störung klinischer Labortests
Vareniclin (EPITT 19146)	Bewusstlosigkeit
Dolutegravir (EPITT 19244)	Auswertung vorläufiger Daten einer Beobachtungsstudie bzgl. des Risiko von Geburtsfehlern und angeborene Fehlbildungen in Expositionsfällen während Schwangerschaft bei mit Humanem Immundefizienz-Virus(HIV)-infizierten Frauen

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum 05. bis 08. März 2018, 09. bis 12. April 2018, 14. bis 17. Mai 2018 und 11. bis 14. Juni 2018 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp.

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

49

25.06.2018 DARUNAVIR/COBICISTAT: ERHÖHTES RISIKO FÜR EIN THERAPIEVERSAGEN UND EINE MUTTER-KIND-ÜBERTRAGUNG DER HIV-INFektION

Die Firma Janssen-Cilag GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass eine Therapie mit Darunavir/Cobicistat nicht während der Schwangerschaft begonnen werden soll. Frauen, die während der Therapie mit Darunavir/Cobicistat schwanger werden, sollten auf eine alternative Therapie umgestellt werden: Darunavir/Ritonavir kann als Alternative in Erwägung gezogen werden. Pharmakokinetische Daten zeigten geringe Plasmaspiegel von Darunavir und Cobicistat während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft. Ein verminderter Darunavirplasmaspiegel kann mit einem erhöhten Risiko für ein Therapiever sagen und einem erhöhten Risiko einer Mutter-Kind-Übertragung einer HIV-Infektion verbunden sein.

LINK
ZUM BEITRAG

25.06.2018 FILGRASTIM, PEGFILGRASTIM, LIPEGFILGRASTIM UND LENOGRASTIM: NEUE WARNHINWEISE BEZÜGLICH AORTITIS BEI ANWENDUNG EINES GRANULOZYTEN-KOLONIESTIMULIERENDEN FAKTORES (G-CSF)

Die Zulassungsinhaber informieren in einem Rote-Hand-Brief, dass in seltenen Fällen über Aortitis in Zusammenhang mit G-CSF-haltigen Produkten berichtet worden ist. Betroffen waren sowohl Tumopatienten als auch gesunde Spender von Blutstammzellen. Zu den Symptomen einer Aortitis zählen Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker. In den meisten Fällen wurde eine Aortitis durch CT-Scan diagnostiziert und klang nach Absetzen von dem G-CSF-haltigen Arzneimittel wieder ab. Wenn in Betracht gezogen wird, dass die Aortitis medikamentös verursacht wurde, sollte G-CSF als ein dafür ursächlicher Wirkstoff in Erwägung gezogen werden. Ärzte sollten Patienten über die Anzeichen und Symptome einer Aortitis aufklären und sie anweisen, ihren Arzt zu informieren, wenn Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein oder Rückenschmerzen auftreten.

LINK
ZUM BEITRAG

22.06.2018 ACTILYSE® PULVER UND LÖSUNGSMITTEL ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONS- BZW. INFUSIONSLÖSUNG (ALTEPLASE) BEI AKUTEM ISCHÄMISCHEM SCHLAGANFALL: WICHTIGE ANWENDUNGSERWEITERUNG BEI JUGENDLICHEN ≥16 JAHREN

Die Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG informiert, dass die Zulassung von Actilyse® zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls bei jugendlichen Patienten ≥16 Jahren am 02.05.2018 erteilt wurde. Grundlage für die Zulassung sind Daten aus einer Registerstudie ohne Vergleichsgruppe zu Schlaganfallpatienten im Alter von 16–17 Jahren mit bestätigter Alteplasetherapie, die aus dem SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register, ein unabhängiges internationales Register) stammen. Da Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Actilyse® bei der Behandlung von jugendlichen Patienten ≥16 Jahren mit akutem ischämischem Schlaganfall zurzeit noch immer begrenzt sind, wird empfohlen, sich unter www.sitsinternational.org zu registrieren und Daten an das SITS-Register zu übermitteln. Actilyse® ist bei Kindern unter 16 Jahren zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls kontraindiziert.

LINK
ZUM BEITRAG

20.06.2018 79. SITZUNG DES SACHVERSTÄNDIGEN-AUSSCHUSSES FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT NACH § 53 ABSATZ 2 AMG (03.07.2018) – TAGESORDNUNG (AUSZUG)

- Ampronil: Antrag auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht „zur Anwendung bei Tieren – ausgenommen zur Anwendung bei Brieftauben“
- Zubereitung aus Natriumbituminosulfonat und Hydrocortisonacetat: Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht
- Acitretin, Altretinoin, Isotretinoin zur oralen Anwendung: Antrag auf Änderung der AMVV zur Regelung von Verschreibungs- und Abgabeeinschränkungen für Frauen im gebärfähigen Alter
- Distickstoffmonoxid: Antrag auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht
- Levocetirizin zur oralen Anwendung: Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht
- Diclofenac zum äußeren Gebrauch als Pflaster: Antrag auf Erweiterung der bestehenden Ausnahme von der Verschreibungspflicht
- Methocarbamol zur oralen Anwendung: Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht
- Verschiedenes: Sachstand zu den Antihistaminika Dimenhydrinat, Diphenhydramin und Doxylamin

LINK
ZUM BEITRAG



AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

20.06.2018 VALPROAT: RISIKO ANGEBORENER MISSBILDUNGEN UND ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN BEI ANWENDUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT

Das BfArM setzt mit Bescheid vom 20. Juni 2018 den entsprechenden Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission C (2018) 3623 final vom 31. Mai 2018 um. Damit wird das europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu „Valproat und verwandte Stoffe“ abgeschlossen. Das Gutachten der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA/CMDh/103373/2018 Corr 1) vom 13. April 2018 wird damit rechtsverbindlich.

Weitere Informationen siehe Seite 13 ff.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

19.06.2018 UMSETZUNG DES BESCHLUSSES DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION ZUM PSUR SINGLE ASSESSMENT BETREFFEND DIE ZULASSUNGEN FÜR HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF METHOTREXAT

Basierend auf der Empfehlung des PRAC der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Europäische Kommission im Verfahren nach Art. 107g) i. V. m. Art. 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG am 16.05.2018 einen Durchführungsbeschluss erlassen. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen sowie die Beschriftung von äußerer Umhüllung und Behältnis der o. g. Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II und III an den im Anhang I des Durchführungsbeschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Mit Bescheid vom 18.06.2018 setzt das BfArM den Kommissionsbeschluss um.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

18.06.2018 MAXIPIME® (CEFEPIM): RISIKO SCHWERWIEGENDER NEUROLOGISCHER NEBENWIRKUNGEN BEI PATIENTEN MIT EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Die Firma Bristol-Myers Squibb informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass bei Patienten mit Nierenfunktions einschränkung (Kreatinin-Clearance $\leq 50 \text{ ml/min}$) das Risiko schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen, insbesondere das Risiko einer Enzephalopathie besteht.

Die meisten Fälle traten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die Cefepim in einer höheren als der empfohlenen Dosis erhielten, auf. Betroffen waren insbesondere ältere Patienten. Im Allgemeinen sind die neurotoxischen Symptome, einschließlich der Enzephalopathie, nach dem Absetzen von Cefepim und/ oder nach Hämodialyse reversibel, jedoch gab es einige Fälle mit tödlichem Ausgang. Daher muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $\leq 50 \text{ ml/min}$) eine Dosisanpassung erfolgen. Bei Kombination von Cefepim mit potenziell nephrotoxischen Antibiotika (wie Aminoglykosiden) oder stark wirksamen Diuretika muss die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden. Bei Neuauftreten oder Verschlechterung von neurologischen Beeinträchtigungen muss die Möglichkeit einer Cefepimüberdosierung in Betracht gezogen werden. Die Diagnose kann durch eine Bestimmung der Cefepimplasmakonzentration bestätigt werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

08.06.2018 BAYOTENSIN® AKUT 5 MG/1 ML (NITRENDIPIN): CHARGENRÜCKRUF WEGEN SCHWER ZU ÖFFNEN- DER PHIOLEN/VORAUSSICHTLICHER LIEFERENGPASS

Die Firma Bayer Vital GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über vereinzelte in den Packungen enthaltene Phiolen, die sich ohne zusätzliche Hilfsmittel, wie zum Beispiel einer Schere, nicht öffnen lassen. Aus diesem Grund führt die Firma einen Chargenrückruf durch, der zu einem Lieferengpass bei dem Arzneimittel Bayotensin® akut 5 mg/1 ml führen wird. Das Arzneimittel ist zur Behandlung des hypertensiven Notfalls vorgesehen. Betroffen sind die im Schreiben genannten Chargen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

07.06.2018 BEI BESTIMMTEN ELEKTROLYT- UND/ODER KOHLENHYDRATHALTIGEN INTRAVENÖSEN FLÜSSIGKEITEN: RISIKO EINER SCHWEREN HYponatriämIE

In Abstimmung mit dem BfArM informieren die pharmazeutischen Unternehmer in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko einer schweren Hyponatriämie während der Therapie mit bestimmten elektrolyt- und/oder kohlenhydrathaltigen intravenösen (i.v.) Flüssigkeiten. Eine schwere Hyponatriämie (definitionsgemäß Serumnatrium $< 130 \text{ mmol/l}$) kann aufgrund der Entwicklung einer akuten hyponatriämischen Enzephalopathie zu irreversiblen Hirnschädigungen und zum Tod führen. Es ist auf eine korrekte Indikationsstellung zu achten. Das Flüssigkeitsgleichgewicht, die Serumglukose, das Serumnatrium und andere Elektrolyte müssen im Bedarfsfall vor und während der Gabe von elektrolyt- und/oder kohlenhydrathaltigen intravenösen (i.v.) Flüssigkeiten überwacht werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

51

05.06.2018 ESMYA® (ULIPRISTALACETAT) ZUR BEHANDLUNG VON UTERUSMYOMEN: RISIKO FÜR LEBERSCHÄDIGUNGEN – NEUE MASSNAHMEN ZUR RISIKOMINIMIERUNG

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die Umsetzung mehrerer Maßnahmen zur Minimierung des Risikos seltener, aber schwerer Leberschäden unter Esmya® (Ulipristalacetat) empfohlen. Bestimmte Frauen können eine Behandlung mit Esmya® beginnen, sobald die neuen Maßnahmen umgesetzt sind. Die Maßnahmen beinhalten: Kontraindikation für Frauen mit vorhandenen Leberproblemen; Leberfunktionstests vor, während und nach Beendigung der Behandlung; eine Patientenkarte zwecks Aufklärung über die Notwendigkeit zur Leberüberwachung und zur Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Arzt, wenn Symptome einer Leberschädigung auftreten. Zudem wurde die Anwendung mit mehr als einem Behandlungszyklus auf Frauen eingeschränkt, die nicht für eine Operation infrage kommen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

04.06.2018 DOLUTEGRAVIRHALTIGE ARZNEIMITTEL (TIVICAY®, TRIUMEQ®, JULUCA®): NEURALROHDEFekte BEI NEUGEBORENEN VON FRAUEN, DIE ZUR ZEIT DER KONZEPTION DOLUTEGRAVIR EINGENOMMEN HABEN

Die Firma ViiV Healthcare informiert in Übereinkunft mit der Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko für Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen von Frauen, die zur Zeit der Konzeption Dolutegravir eingenommen haben.

Weitere Informationen auf Seite 36.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

04.06.2018 FLUPIRTIN: RÜCKRUF UND WIDERRUF DER ZULASSUNG

Die betroffenen Zulassungsinhaber informieren über die europäische Entscheidung zum Widerruf der Zulassung flupirtinhaltiger Arzneimittel. Die wiederholte europäische Nutzen-Risiko-Bewertung wurde aufgrund des beobachteten Risikos für Leberschäden erforderlich. Da die in der ersten Stufe eingeführten Anwendungsbeschränkungen in der klinischen Praxis nicht ausreichend befolgt wurden und weiterhin Fälle schwerwiegender Leberschäden, einschließlich Leberversagen, auftraten, wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis flupirtinhaltiger Arzneimittel als ungünstig bewertet, zumal keine Maßnahmen identifiziert werden konnten, die die Beachtung der Einschränkungen verbessern und das Risiko für Leberschäden ausreichend verringern würden.

Weitere Informationen im Bulletin für Arzneimittelsicherheit Ausgabe 1/2018, Seite 40.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)
[LINK
ZUM BEITRAG](#)

04.06.2018 METAMIZOL – UNEINHEITLICHE ANGABEN ZU DOSIERUNG UND KONTRAINDIKATIONEN

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat ein Risikobewertungsverfahren zu metamizolhaltigen Schmerzmitteln eingeleitet, die in zahlreichen Mitgliedstaaten zur Behandlung von starken Schmerzen und Fieber, die auf andere Maßnahmen nicht ansprechen, eingesetzt werden. Die Bewertung wurde auf Antrag der polnischen Arzneimittelbehörde, aufgrund erheblicher Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten bei den Angaben zu den empfohlenen Tageshöchstdosen und den Kontraindikationen bei Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit, eingeleitet. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA wird daher alle verfügbaren Daten bewerten und eine Empfehlung aussprechen, ob die Zulassungen metamizolhaltiger Arzneimittel EU-weit geändert werden sollten.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

04.06.2018 INFORMATIONSBRiEF DER AMGEN GMBH ZU VECTiBiX® (PANiTUMUMAB) – DEFekte DURCHSTeCH-FLASCHEN

Amgen informiert darüber, dass Produktbeschwerden eingegangen sind, die darüber berichten, dass es beim Entfernen der abnehmbaren Plastikkappe zum gleichzeitigen und unbeabsichtigten Entfernen des Aluminiumverschlusses (Bördelkappe) und des Elastomerstopfens gekommen ist. Untersuchungen der Unversehrtheit des Behälters ergaben, dass die Unversehrtheit trotz dieses Problems mit dem Verschluss gewahrt bleibt. Aus der Beurteilung der Sicherheit ergaben sich keinerlei Bedenken hinsichtlich eines Risikos für Patienten. Apotheker sollen Vectibix®-Durchstechflaschen der definierten Chargennummern auf lockere Aluminiumverschlüsse oder schiefsitzende Elastomerstopfen und Aluminiumverschlüsse überprüfen. Defekte Durchstechflaschen sollen an Amgen zurückgeschickt werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)



AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

29.05.2018 LYNPARZA® (OLAPARIB): RISIKO VON MEDIKATIONSFEHLERN AUFGRUND EINER NEUEN DARREICHUNGSFORM

Die Firma AstraZeneca informiert in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko von Medikationsfehlern aufgrund einer neuen Darreichungsform. Lynparza® Tabletten wurden am 08. Mai 2018 von der Europäischen Kommission zugelassen. Aufgrund von Unterschieden in der Dosierung und der Bioverfügbarkeit der jeweiligen Darreichungsform dürfen Lynparza® Kapseln und Lynparza® Tabletten weder 1:1 noch auf Milligrammbasis ausgetauscht werden. Um Medikationsfehler zu vermeiden, sollten Ärzte bei jeder Verschreibung die Darreichungsform und die Dosierung von Lynparza® genau festlegen. Apotheker sollten sicherstellen, dass die korrekte Darreichungsform und Dosierung an die Patientinnen abgegeben wird. Die Patientinnen müssen über die richtige Dosierung und Darreichungsform informiert werden. Alle Patientinnen, die von Kapseln auf Tabletten (oder umgekehrt) umgestellt werden, müssen aufgeklärt werden, wie sich die Dosierungen in Milligramm bei den beiden Darreichungsformen unterscheiden.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

22.05.2018 HYDROXYETHYLSTÄRKE(HES)-HALTIGE ARZNEIMITTEL: PRAC BESTÄTIGT SEINE EMPFEHLUNG, DIE ZULASSUNGEN IN DER EU RUHEN ZU LASSEN

Nachdem der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC) von der Europäischen Kommission aufgefordert worden war, einige Aspekte in Bezug auf das Ruhen der Zulassungen HES-haltiger Arzneimittel zur Infusion zu prüfen, hat er seine Empfehlung zum Ruhen dieser Zulassungen in der EU bestätigt.

Weitere Informationen auf Seite 39.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

17.05.2018 XGEVA® 120 MG INJEKTIONSLÖSUNG (DENOSUMAB) UND DAS RISIKO EINES NEUEN PRIMÄREN MALIGNOMS

Die Firma Amgen informiert darüber, dass in klinischen Studien bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, die mit XGEVA® (Denosumab) behandelt wurden, häufiger über neue primäre Malignome berichtet wurde als unter Zoledronsäure. Die kumulative Inzidenz neuer primärer Malignome nach einem Jahr betrug 1,1 % bei Patienten unter Denosumab im Vergleich zu 0,6 % bei Patienten, die mit Zoledronsäure behandelt wurden. Es war für einzelne oder Gruppen von Krebserkrankungen kein behandlungsbedingtes Muster zu erkennen. Die Fachinformation für XGEVA® wird zur Aufnahme dieser Informationen aktualisiert.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

03.05.2018 AZITHROMYCIN: ERHÖhte REZIDIVRATE FÜR HÄMATOLOGISCHE MALIGNOME UND MORTALITÄT BEI PATIENTEN NACH HÄMATOPOETISCHER STAMMZELLTRANSPLANTATION (HSZT) UNTER AZITHROMYCIN

Die Firma Pfizer Pharma PFE informiert in einem Rote-Hand-Brief über ein möglicherweise erhöhtes Risiko für hämatologische Malignome und Mortalität bei Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) unter Azithromycin. Die klinische Studie ALLOZITHRO (Langzeitbehandlung mit Azithromycin zur Prävention des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms [BOS] bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation [HSZT] zur Behandlung hämatologischer Malignome) wurde vorzeitig abgebrochen, da eine erhöhte Rezidivrate bei mit Azithromycin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo festgestellt worden war. Es ist nicht klar, wie Azithromycin zur der in der Studie beobachteten erhöhten Rate für hämatologische Malignome beigetragen haben könnte. Die Langzeitbehandlung mit Azithromycin nach einer HSZT kann Risiken bergen, die den erwarteten Nutzen übersteigen. Die Sicherheit einer prophylaktischen Langzeitbehandlung mit Azithromycin ist in dieser Patientengruppe in Frage gestellt. Azithromycin ist nicht für die prophylaktische Behandlung des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS) bei Patienten nach einer HSZT zugelassen.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

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

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

PEI: www.pei.de/rhb