

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1 | März 2019

EDITORIAL

WHO erklärt Vermeidung oder Verzögerung von Impfungen zur globalen Gefahr 03

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Depressionen und Suizidalität unter Anwendung hormonaler Kontrazeptiva 04

Pharmakovigilanz pflanzlicher Arzneimittel – Stellenwert der Spontanberichterfassung 11

Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2017 19

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial – eine Bestandsaufnahme 28

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI 37

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar 2019 bis März 2019 39

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 41

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 50

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. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 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 Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

// WHO erklärt Vermeidung oder Verzögerung von Impfungen zur globalen Gefahr //

Liebe Leserinnen und Leser,

wie in jeder ersten Ausgabe eines neuen Jahres haben die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Arzneimittelsicherheit im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wieder die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen eines Jahres, diesmal 2017, analysiert und bewertet. Wichtig ist, dass es sich um Verdachtsfälle und nicht um nachgewiesene Impfkomplicationen handelt. In vielen Fällen besteht kein ursächlicher, sondern nur ein mehr oder weniger enger zeitlicher Zusammenhang mit einer Impfung. Wenn eine größere Population geimpft wird, treten unerwünschte Ereignisse auch rein zufällig zeitlich nach Impfungen auf und können dann fälschlicherweise in einen kausalen Zusammenhang mit Impfungen gebracht werden. Eine niedrige Meldeschwelle ist aber wichtig, damit wir im PEI in Zusammenarbeit mit unseren EU-Schwesterbehörden und der Europäischen Arzneimittelagentur EMA neue Risikosignale zeitnah erkennen und, sofern erforderlich, Maßnahmen zur Risikominimierung einleiten können.

Mit der jährlichen Auswertung der Meldungen von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen möchte das PEI einen Beitrag leisten, die zum Teil emotional geführte, impfkritische Diskussion um die Sicherheit von Impfstoffen zu versachlichen und den Impfgedanken zu stärken.

Im Januar 2019 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Vermeidung oder Verzögerung von Impfungen („vaccine hesitancy“) neben Erkrankungen wie Ebola und solchen, die auf dem Klimawandel und der Luftverschmutzung sowie zunehmender Antibiotikaresistenz beruhen, zu einer von zehn globalen Gesundheitsbedrohungen erklärt. Laut WHO-Angaben werden heute jährlich durch Impfungen bereits zwei bis drei Millionen Menschenleben gerettet, eine globale Erhöhung der Durchimpfungsraten könnte weitere 1,5 Millionen Menschenleben retten. Zu den Maßnahmen der WHO für 2019 gehören verstärkte Anstrengungen, um die Humanes-Papillomvirus (HPV)-Durchimpfungsraten zu verbessern mit dem Ziel, das HPV-bedingte Zervixkarzinom zu eliminieren. Da in Deutschland auch in den öffentlichen Medien über vermeintliche Risiken der HPV-Impfung berichtet wird, hat das PEI die Erklärung der WHO zum Anlass genommen, erneut die Fakten zur Sicherheit der HPV-Impfstoffe in dieser Ausgabe des Bulletins zusammenzufassen.

Prof. Dr. Klaus Cichutek

// Depressionen und Suizidalität unter Anwendung hormonaler Kontrazeptiva //

B. SACHS

B. BÜCKER

N. BICK

(BfArM)

Hormonale Kontrazeptiva zählen zu den zuverlässigsten Methoden der reversiblen Empfängnisverhütung.¹ Sie enthalten, anders als nicht hormonale Kontrazeptiva wie z. B. die Kupferspirale, hormonartige Wirkstoffe, die die kontrazeptive Wirkung – meist durch Unterdrückung der Ovulation – vermitteln.¹⁻³ Schon vor 50 Jahren wurde publiziert, dass hormonale Kontrazeptiva Stimmungsveränderungen verursachen können.⁴⁻⁶ In den Fach- und Gebrauchsinformationen werden neben Stimmungsveränderungen auch Depressionen als Nebenwirkungen aufgeführt. Schwere Depressionen wiederum erhöhen das Risiko für Suizidalität.

Der folgende Artikel führt in diese Thematik ein und berichtet über die Ergebnisse einer großen aktuellen Studie, die das Suizidrisiko unter Anwendung hormonaler Kontrazeptiva untersuchte. Abschließend werden die regulatorischen Maßnahmen vorgestellt, die aufgrund der neuen Erkenntnisse angeordnet wurden.

HORMONALE KONTRAZEPTIVA: MONO- UND KOMBINATIONSPRÄPARATE

Es gibt eine Vielzahl zur Kontrazeption zugelassener hormonaler Kontrazeptiva. Diese lassen sich u. a. danach unterscheiden, ob sie zwei hormonale Wirkstoffe (Estrogen und Gestagen, *kombinierte* hormonale Kontrazeptiva) oder nur einen Wirkstoff (Gestagen-Monopräparate) enthalten. Innerhalb dieser Gruppen können sie weiter nach ihrer Anwendungsart unterteilt werden. So zählen zu den kombinierten hormonalen Kontrazeptiva vaginale (Ring) und transdermale (Pflaster) Anwendungsarten sowie die sehr weit verbreiteten oralen Darreichungsformen (sogenannte „Pille“). Diese können wiederum nach verschiedenen Kriterien unter Verwendung der Begriffe „Stufen“ und „Phasen“ weiter unterschieden werden.^{1,7,8} *Einphasenpräparate* sind beispielsweise fixe Kombinationen, bei denen die Dosierung der Estrogene und Gestagene über den Einnahmezeitraum konstant bleibt. *Zwei- oder dreistufige* Kombinationspräparate enthalten Estrogen und Gestagen in zwei bzw. drei verschiedenen Dosen. Gebräuchlich ist auch eine chronologische Einteilung in verschiedene Generationen. Allerdings wird die Zuordnung der Präparate zu den verschiedenen Generationen nicht immer einheitlich gehandhabt.⁷

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva enthalten als Estrogenkomponente meist Ethinylestradiol und in wenigen Fällen das auch endogen gebildete Estradiol. Als Gestagenkomponente werden unterschiedliche synthetische Gestagene, die auch kortikosteroide, androgene oder antiandrogene Partialwirkungen entfalten können, verwendet.^{1,7} Auch innerhalb der Gestagen-Monopräparate wird in Bezug auf die Anwendungsart differenziert. Hier gibt es neben oralen Präparaten (u. a. sogenannte „Minipille“) auch Depot- (z. B. die sogenannten Dreimonats-) Spritzen, Implantate und hormonhaltige intrauterine Freisetzungssysteme (intrauterine delivery system [IUS], sog. „Hormonspiralen“).

GROSSE EXPOSITION MIT HORMONALEN KONTRAZEPTIVA

Die „Pille“ ist nach einer Umfrage von 2011 mit 53 Prozent das am häufigsten verwendete Kontrazeptivum.⁹ Einer Publikation von 2011 zufolge wenden in Deutschland ca. 6,6 Millionen Frauen hormonale Kontrazeptiva an.¹ Nach dem Arzneiverordnungsreport, der allerdings nur auf Kassenrezept verordnete

Kontrazeptiva berücksichtigt,* wurden 2017 rund 230 Millionen Tagesdosen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva und rund zwölf Millionen Tagesdosen von Gestagen-Monopräparaten verordnet.¹⁰

Einige hormonale Kontrazeptiva besitzen neben der Kontrazeption noch weitere zugelassene Anwendungsgebiete. Die Kombination aus Dienogest und Ethinylestradiol ist neben der Kontrazeption auch zur Behandlung mittelschwerer Akne, wenn topische Therapien erfolglos waren, zugelassen. Levonorgestrelhaltige intrauterine Freisetzungssysteme sind teilweise auch zur Behandlung der Hypermenorrhö indiziert.¹¹ Hauptsächlich werden hormonale Kontrazeptiva aber nicht zur Behandlung einer Erkrankung, sondern zur Kontrazeption bei „gesunden“ Frauen eingesetzt. Dies kommt auch im Sprachgebrauch zum Ausdruck. So wird typischerweise von Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva und nicht von Patientinnen gesprochen.

WIRKMECHANISMEN HORMONALER KONTRAZEPTIVA

Hormonale Kontrazeptiva hemmen die Ovulation, bewirken eine zunehmende Viskosität des Zervixschleims und verändern das Endometrium sowie die Tubenfunktion. Je nach Art des Präparats tragen diese Wirkungen in unterschiedlichem Maße zur kontrazeptiven Wirksamkeit bei.^{1-3, 12}

Die Wirkstoffe der hormonalen Kontrazeptiva werden resorbiert und sind – abhängig von der Dosierung und Art der Anwendung – in unterschiedlichem Ausmaß im Organismus systemisch verfügbar. Dies bedeutet aber auch, dass sie den gesamten Organismus beeinflussen können.¹ Daher können bei der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva auch systemische Nebenwirkungen auftreten, wie z. B. die seltenen, aber gefürchteten venösen Thrombosen¹³ oder auch Stimmungsschwankungen.

DEPRESSIONEN SIND EINE BEKANNTE NEBENWIRKUNG (UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNG, UAW) HORMONALER KONTRAZEPTIVA

Das Auftreten von Stimmungsschwankungen und Depressionen unter Anwendung hormonaler Kontrazeptiva ist eine bekannte Nebenwirkung. So wurde schon Ende der 1960er und Anfang der 1970er Jahre über das Auftreten von Stimmungsveränderungen unter Anwendung hormonaler Kontrazeptiva berichtet.⁴⁻⁶ Daher wird in den Fach- und Gebrauchsinformationen hormonaler Kontrazeptiva auf das mögliche Auftreten dieser UAW hingewiesen.

Zuletzt wurde dieses Risiko u. a. in einer großen prospektiven Kohortenstudie aus Dänemark untersucht. Die Autoren analysierten die Daten von rund einer Millionen Frauen im Alter von 15–34 Jahren dahingehend, ob die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva mit einer folgenden Anwendung von Antidepressiva und einer ersten Diagnose von Depressionen assoziiert war. Tatsächlich war die Anwendung aller hormonalen Kontrazeptiva mit einem erhöhten Risiko verbunden; beispielsweise betrug das relative Risiko (RR) für die häufig angewendeten kombinierten oralen Kontrazeptiva im Vergleich zur Nichtanwendung 1,23 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,22–1,25).¹⁴

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Studie aus Schweden, die eine Assoziation zwischen der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva und der Verordnung psychotroper Substanzen fand (adjustiertes Odds Ratio [OR]: 1,34; 95%-KI: 1,30–1,37).¹⁵ Als psychotrope Substanzen wurden in der Studie Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa oder Antidepressiva definiert. Die Autoren schlossen aus ihren Daten, dass die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva unerwünschte psychische Nebenwirkungen haben kann.¹⁵

* Versicherte bis zum vollendeten 20. Lebensjahr haben Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen empfängnisverhütenden Mitteln (§ 24 a SGB V Absatz 2). Aber auch nach dem 20. Lebensjahr kann in bestimmten Fällen eine Verschreibung auf Kassenrezept erfolgen, beispielsweise, wenn die Verordnung aufgrund einer Zusatzindikation erfolgt. (www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/10arzneimittel/a_z/15_07_kontrazeptiva/index.html)

RISIKOGRUPPEN FÜR DIE ENTWICKLUNG VON DEPRESSIONEN UNTER ANWENDUNG HORMONALER KONTRAZEPTIVA

Stimmungsschwankungen und Depressionen treten nicht bei allen Anwenderinnen bzw. nicht bei allen Anwenderinnen in gleicher Ausprägung auf.¹⁶ Daher stellt sich gerade aus Sicht der Arzneimitteltherapiesicherheit die Frage, ob es Anwenderinnen gibt, die diese Nebenwirkungen unter Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva mit einer höheren Wahrscheinlichkeit entwickeln werden.¹⁶ Eine systematische Übersichtsarbeit kam diesbezüglich zu dem Schluss, dass sich eine Risikogruppe von Frauen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit Stimmungsschwankungen oder Depressionen bei Anwendung hormonaler Kontrazeptiva entwickeln, auch aufgrund methodischer Limitierungen der diesbezüglich vorhandenen Studien bis jetzt nicht konkreter charakterisieren lässt.¹⁶

In der o. g. großen prospektiven Kohortenstudie aus Dänemark, die in der systematischen Übersichtsarbeit noch nicht berücksichtigt war, fanden die Autoren insbesondere für Mädchen bzw. jüngere Frauen (15–19 Jahre) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Depressionen unter Anwendung hormonaler Kontrazeptiva.¹⁴ Als Einschränkung des Ergebnisses diskutierten die Autoren, dass jüngere Frauen möglicherweise empfänglicher für die Risikofaktoren einer Depression sein könnten. Darüber könnte das Ergebnis auch dadurch beeinflusst worden sein, dass besonders empfängliche Anwenderinnen in den älteren Anwendungsgruppen nicht mehr vorhanden sind, weil sie die hormonalen Kontrazeptiva bereits vorher abgesetzt hatten (attrition of susceptibles).¹⁴

In der anderen Studie aus Schweden wurde allerdings ebenfalls die stärkste Assoziation mit der Anwendung psychotroper Wirkstoffe für (sehr) junge Mädchen (12–14 Jahre; OR: 3,46; 95 %-KI: 3,04–4,94) beschrieben.¹⁵ Dies könnte darauf hinweisen, dass jüngere Frauen möglicherweise empfindlicher auf die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva reagieren.¹⁵ Die Autoren diskutierten aber auch den frühen Beginn einer sexuellen Aktivität als Ursache, da dieser mit einem erhöhten Risiko eines destruktiven Verhaltens und schlechterer seelischer Gesundheit verbunden sei.^{15, 17}

Zusammenfassend weisen Studiendaten darauf hin, dass für sehr junge Anwenderinnen ein höheres Risiko für die Entwicklung von Depressionen unter der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva bestehen könnte. Aufgrund allgemeiner Überlegung gilt dies möglicherweise auch für Frauen mit vorbestehenden Stimmungsveränderungen.¹⁶ Allerdings lässt sich diese Vermutung mit der aktuellen Datenlage auch aufgrund methodischer Einschränkungen der vorhandenen Studie nicht eindeutig belegen.¹⁶

WIRKUNG VON ESTROGENEN UND GESTAGENEN IM ZENTRALEN NERVENSYSTEM

Heute ist bekannt, dass Estrogene und Gestagene in physiologischen Konzentrationen eine wichtige Rolle im zentralen Nervensystem ausüben.^{18, 19} Insbesondere Fluktuationen ihrer Konzentrationen sollen Stimmungen und Verhalten beeinflussen können¹⁹ und auch für die Entwicklung depressiver Symptome von Bedeutung sein.^{14, 19–24} Auch bei der Entstehung postpartaler Depressionen können neben anderen Faktoren (biologisch oder psychosozial) Fluktuationen von Estrogenen und Gestagenen offenbar eine Rolle spielen. Es scheint, dass es unter Patientinnen mit postpartaler Depression eine Subgruppe gibt, die auf schwankende Spiegel von Sexualhormonen mit depressiven Symptomen reagiert.²⁵

In der Literatur wurden verschiedene Mechanismen diskutiert, wie Geschlechtshormone Stimmungsveränderungen induzieren können.¹⁵ So sollen Estrogene das serotoninerge System modulieren. Serotonin selbst spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Depression.^{20, 26} In anderen Publikationen wird insbesondere den Gestagenen wie Progesteron eine Rolle in der Ätiologie der Depression zugeschrieben. Progesteron soll über seine neuroaktiven Metaboliten wirken, die an GABA-Rezeptoren binden.^{14, 27}

REFERENZEN

1. Wiegatz I et al.: Hormonal contraception--what kind, when, and for whom? *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(28-29):495-506
2. Regidor P: The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget.* 2018;9(77):34628-34638
3. Bastianelli C et al.: Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives 3. Inhibition of ovulation. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(11):1085-1109
4. Goldzieher JW et al.: Nervousness and depression attributed to oral contraceptives: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;111(8):1013-1020
5. Dennis KJ et al.: Depression and oral contraceptives. *Lancet.* 1968;292(7565):454-455
6. Cullberg J: Mood changes and menstrual symptoms with different gestagen/estrogen combinations: A double blind comparison with a placebo. *Acta Psychiatr Scand.* 1972;Suppl 236:1-86
7. Hugon-Rodin J et al.: Epidemiology of hormonal contraceptives related venous thromboembolism. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R221-R230
8. DIMDI: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC) Klassifikation. 2019; www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/atc-klassifikation/
9. BZgA: Verhütungsverhalten Erwachsener. 2011; Seite 7; www.forschung.sexualaufklaerung.de/fileadmin/fileadmin-forschung/pdf/BZGA-11-00988_Verhuetungsverhalten_Erwachsener_DE_low.pdf
10. Arzneiverordnungs-Report 2018. Hrsg.: Schwabe et al. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2018
11. Fachinformation Mirena. Stand Dezember 2018
12. Stute P et al.: Hormonale Kontrazeption. *Gynäkolog Endokrinol.* 2014;12:233-248
13. de Bastos M et al.: Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD010813

SUIZIDALITÄT UNTER ANWENDUNG HORMONALER KONTRAZEPTIVA

Da Depressionen das Risiko für Suizidalität und Suizid erhöhen,²⁸ stellt sich die Frage, ob die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva auch mit einem erhöhten Risiko von Suizidalität bzw. Suizid verbunden ist.

In drei älteren Studien zeigte sich in Bezug auf Suizide kein statistisch signifikanter Zusammenhang im Vergleich zur Nichtanwendung. Allerdings lag der Punktschätzer für das Risiko über eins.²⁹⁻³² In einer anderen Studie, die 241 Suizide einschloss, wurde dahingegen ein statistisch signifikanter Zusammenhang beschrieben (Hazard Ratio [HR] 1,41; 95%-KI: 1,05–1,87).³³

In einer 2017 publizierten großen prospektiven Kohortenstudie zeigten Skovlund et al., dass die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva mit einem erhöhten Risiko für Suizide und Suizidversuche verbunden ist.²⁹ Suizidversuche waren in den vorherigen Studien nicht untersucht worden.

Die Studie basierte auf Daten einer nationalen Kohorte, die alle in Dänemark lebenden Frauen einschloss.²⁹ Die Studienpopulation umfasste ca. eine halbe Millionen Frauen ab dem Alter von 15 Jahren (Durchschnittsalter 21 Jahre) ohne vorherige Anwendung hormonaler Kontrazeptiva. Diese Frauen wurden im Mittel 8,3 Jahre lang nachverfolgt. Anwenderinnen mit vorherigen Suizidversuchen, psychiatrischen Diagnosen oder Antidepressiva-Einnahme wurden ausgeschlossen.

Aktuelle und frühere Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva zeigten im Vergleich zu Nichtanwenderinnen ein erhöhtes Risiko für einen erstmaligen Suizidversuch (RR: 1,97; 95%-KI: 1,85–2,10) und für Suizide (RR: 3,08; 95%-KI: 1,34–7,08; adjustiert für verschiedene Parameter [Adjustierung Nr. 2]; Abbildung 1 der Publikation²⁹). Jüngere Anwenderinnen hatten ein höheres Risiko als ältere Anwenderinnen (Altersgruppe 15–19: RR: 2,06; 95%-KI: 1,92–2,21; Altersgruppe 25–33: RR 1,64; 95%-KI: 1,14–2,36). Eine mögliche Erklärung könnte der bereits oben beschriebene Effekt – also das Fehlen der für dieses Risiko besonders empfänglichen Anwenderinnen in den höheren Altersgruppen – sein, da diese die Anwendung bereits in jüngeren Jahren abgebrochen hatten (attrition of susceptibles). Andererseits könnten junge Frauen auch besonders empfänglich für Faktoren sein, die einen Suizid begünstigen.²⁹

Das Risiko von Suizidversuchen stieg nach Beginn der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva bereits innerhalb der ersten Wochen an und lag im ersten Jahr der Anwendung etwa doppelt so hoch wie bei Frauen, die keine hormonalen Kontrazeptiva anwendeten. In den folgenden Jahren nahm das Risiko langsam ab, blieb aber auch nach sieben und mehr Jahren noch etwa 30 Prozent höher als bei Nichtanwenderinnen.²⁹

RISIKO FÜR ALLE HORMONALEN KONTRAZEPTIVA

Auch die Anwendung nicht oraler hormonaler Kontrazeptiva (Pflaster, Vaginalring) und verschiedener Gestagen-Monokontrazeptiva war in der Studie mit einem erhöhten Risiko für Suizidversuche verbunden (siehe Tabelle 1, Seite 8). Allerdings sahen die Studienautoren bei einigen Langzeitkontrazeptiva (Gestagen-Mono-Implantate, MPA-Depot-Formulierungen sowie levonorgestrelhaltige intrauterine Freisetzungssysteme) eine mögliche Verzerrung aufgrund einer antizipierten, häufigeren Anwendung bei psychiatrisch vorbelasteten Patientinnen (*confounding by indication). Deshalb wurden diese Kontrazeptiva von weiteren Interpretationen ausgeschlossen. Ähnliche Ergebnisse wie für Suizidalität fanden die Autoren auch für den Outcome Suizid.²⁹

14. Skovlund CW et al.: Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1154-1162

15. Zettermark S et al.: Hormonal contraception increases the risk of psychotropic drug use in adolescent girls but not in adults: A pharmacoepidemiological study on 800 000 Swedish women. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0194773

16. Schaffir J et al.: Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016; 21(5):347-355

17. Lara LAS et al.: Age at time of initial sexual intercourse and health of adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016; 29(5):417-423

18. Toffoletto S et al.: Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;50:28-52

19. Soares CN et al.: Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs Aging*. 2003;20(2):85-100

20. Joffe H et al.: Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry*. 1998;44(9):798-811

21. Schmidt PJ et al.: Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(4):209-216

22. McEwen BS: Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol*. 2001;91(6):2785-2780

23. Hall KS et al.: Influence of depressed mood and psychological stress symptoms on perceived oral contraceptive side effects and discontinuation in young minority women. *Contraception*. 2012;86(5):518-525

24. Inoue K et al.: Does research into contraceptive method discontinuation address women's own reasons? A critical review. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2015; 41(4):292-299

25. Schiller CE et al.: The role of reproductive hormones in post-

Tabelle 1: Relatives Risiko eines ersten Suizidversuches im Vergleich zur Nichtanwendung

Quelle: modifiziert nach Skovlund 2018 (adjustiert für verschiedene Parameter [Adjustierung Nr. 2])²⁹

Präparat	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)
kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva	1,91 (1,79–2,03)
alle oralen Gestagen-Monopräparate (Minipille)	2,29 (1,77–2,95)
orale Gestagen-Monopräparate (Minipille) mit Desogestrel	2,01 (1,44–2,81)
orale Gestagen-Monopräparate (Minipille) mit Norethisteron	2,77 (1,89–4,05)
transdermale Pflaster	3,28 (2,08–5,16)
Vaginalring	2,58 (2,06–3,22)
Gestagen-Mono-Implantate*	4,42 (3,63–5,39)
MPA-Depot-Formulierung*	6,52 (5,03–8,46)
levonorgestrelhaltige intrauterine Freisetzungssysteme*	2,86 (2,06–3,97)

*confounding by indication vermutet (siehe Text)

Innerhalb der Gruppe der oralen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva mit 20–40 Mikrogramm Ethinylestradiol lag der Punktschätzer für das Risiko eines ersten Suizidversuches im Vergleich zu Nichtanwenderinnen zwischen 1,81 und 2,05 (Tabelle 2). Keines dieser oralen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva mit unterschiedlicher Gestagenkomponente zeigte ein Risiko, das sich statistisch signifikant von dem Risiko oraler kombinierter hormonaler Kontrazeptiva mit Levonorgestrel als Gestagenkomponente unterschied.²⁹

Tabelle 2: Relatives Risiko eines ersten Suizidversuches für kombinierte orale Kontrazeptiva mit 20–40 Mikrogramm Ethinylestradiol und verschiedenen Gestagenen im Vergleich zur Nichtanwendung

Quelle: modifiziert nach Skovlund 2018 (adjustiert für verschiedene Parameter [Adjustierung Nr. 2])²⁹

Hormonale Kontrazeptiva (20–40 µg Ethinylestradiol)	Hazard Ratio** (95%-Konfidenzintervall)
+ Norethisteron	2,03 (1,42–2,90)
+ Levonorgestrel	1,81 (1,58–2,07)
+ Norgestimat	1,92 (1,70–2,17)
+ Desogestrel	1,89 (1,73–2,06)
+ Gestoden	1,88 (1,74–2,03)
+ Drospirenon	2,05 (1,85–2,27)
+ Cyproteronacetat	1,81 (1,52–2,16)

** In Fig. 4 der Publikation von Skovlund 2017 wird der Begriff „hazard ratio“, in der Überschrift zu Fig. 4 dagegen der Begriff „relatives Risiko“ verwendet.

partum depression. *CNS Spectr.* 2015;20(1):48-59

26. Yohn CN et al.: The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain.* 2017;24;10(1):28

27. Andréen L et al.: Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABA_A modulators. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(8):1121-1132

28. Bertolote JM et al.: Suicide and mental disorders: do we know enough? *Br J Psychiatry.* 2003;183:382-383

29. Skovlund CW et al.: Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides. *American Journal of Psychiatry.* 2018; 175(4):336-342

30. Beral V et al.: Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ.* 1999;318(7176):96-100

31. Colditz GA: Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med.* 1994;120(10):821-826

32. Hannaford PC et al.: Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ.* 2010;340:c927

33. Charlton BM et al.: Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ.* 2014;349:g6356

34. Dubrall D et al.: Frequent adverse drug reactions, and medication groups under suspicion. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(23):393-400

35. Hazell L et al.: Under-reporting of adverse drug reactions. *Drug Safety.* 2006;29(5):385-396

36. Hasford J et al.: Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:945-950

ERGEBNISSE EINER UAW-DATENBANKANALYSE

Im Rahmen einer orientierenden Recherche*** fanden sich für den Fünfjahreszeitraum (01.01.2013 bis 22.11.2017) unter Verwendung einer standardisierten Suchabfrage zu Depressionen und Suizidalität (SMQ Depression and Suicide / Self-injury [narrow]) rund 75 Verdachtsmeldungen aus dem Inland für hormonale Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung. In keinem der Berichte wurde ein tödlicher Ausgang gemeldet. Interessanterweise stammten 61 Prozent dieser Verdachtsmeldungen von Anwenderinnen und nur 15 Prozent von Ärzten.⁴ Nähere Hinweise zur Interpretation der Recherche finden sich am Ende des Artikels.

In einer kürzlich publizierten Auswertung aller Spontanberichte der UAW-Datenbank lag der Anteil der Verdachtsmeldungen, die von Patienten stammten, bei zehn Prozent.³⁴ Der vergleichsweise hohe Anteil an Patientenberichten zu Depressionen und Suizidalität unter hormonalen Kontrazeptiva kann verschiedene Ursachen haben. So melden Patienten häufiger subjektiv wahrgenommene Nebenwirkungen, während Ärzte häufiger Befunde oder Diagnosen melden, die ärztliche Expertise voraussetzen.³⁴ Möglich ist auch, dass Anwenderinnen aus unterschiedlichen Gründen nicht mit ihrem Arzt über diese mögliche Nebenwirkung sprechen. Weiterhin könnten Ärzte ihnen berichtete Stimmungsschwankungen oder depressive Veränderungen nicht mit der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva in Verbindung setzen oder diese Nebenwirkungen weniger melden, sodass mit einem nicht genau bestimmbareren Underreporting zu rechnen ist. Das Underreporting als allgemeine methodenimmanente Limitierung des Spontanberichtsystems liegt einem systematischen Review zufolge bei 94 Prozent (Median des Underreportings aus 37 Studien; Interquartilenabstand 82–98 Prozent).³⁵ Es hängt allerdings deutlich von Art, Schwere und Bekanntheit der Nebenwirkung sowie des verdächtigten Arzneimittels (alt/neu) ab.³⁶

REGULATORISCHE MASSNAHMEN

Die Studie von Skovlund²⁹ wurde im Rahmen eines Signalverfahrens vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bewertet. Ein eindeutiger Kausalzusammenhang konnte auf Basis der Gesamtheit der Daten nicht ermittelt werden.³⁷ Da jedoch Suizid als Folge der mit der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva bekannten Nebenwirkung Depression auftreten kann, wird ein neuer Warnhinweis in die Fach- und Gebrauchsinformation hormonaler Kontrazeptiva aufgenommen.³⁸ In einem Rote-Hand-Brief wurde über dieses Risiko und den Warnhinweis informiert.³⁹

Der folgende Warnhinweis soll in die Fach- bzw. Gebrauchsinformation hormonaler Kontrazeptiva aufgenommen werden.

Fachinformation

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

*** Recherchestrategie: UAW-Datenbank des BfArM (Zeitraum 01.01.2013 bis 22.11.2017 [Schließung des nationalen Portals]), Spontanberichte, Inland, suspected/interacting: ATC G03a (Hormonale Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung), Standardized MedDRA Query (SMQ) Depression and Suicide / Self-injury (narrow). Näheres zu SMQs siehe www.meddra.org/how-to-use/support-documentation

37. PRAC: PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/689235/2018, 29 October 2018, Seite 6; www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-1-4-october-2018-prac-meeting_en.pdf

38. BfArM: Suizidalität als mögliche Folge einer Depression unter der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva. 15.11.2018; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2018/RI-hormonelle-kontrazeptiva.html

39. Rote-Hand-Brief. Hormonelle Kontrazeptiva: Neuer Warnhinweis zu Suizidalität als mögliche Folge einer Depression unter der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva. Januar 2019; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-hormonelle-kontrazeptiva.pdf

Gebrauchsinformation

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von {Bezeichnung des Arzneimittels} beachten?
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Psychiatrische Erkrankungen:

Manche Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel wie {Bezeichnung des Arzneimittels} anwenden, berichten über Depression oder depressive Verstimmung. Depressionen können schwerwiegend sein und gelegentlich zu Selbsttötungsgedanken führen. Wenn bei Ihnen Stimmungsschwankungen und depressive Symptome auftreten, lassen Sie sich so rasch wie möglich von Ihrem Arzt medizinisch beraten.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Hormonale Kontrazeptiva werden meist nicht zur Behandlung einer Erkrankung, sondern zur Kontrazeption in der Regel bei gesunden Frauen eingesetzt. Bei Anwendung aller hormonalen Kontrazeptiva kann es als Nebenwirkung zu Stimmungsveränderungen und Depressionen kommen, unabhängig von der Estrogen- bzw. Gestagenkomponente und der Darreichungsform (z. B. Tablette, Pflaster, Vaginalring, hormonhaltiges intrauterines Freisetzungssystem). Depressionen erhöhen ihrerseits das Risiko für Suizide und Suizidversuche. Daher sollten Ärzte Anwenderinnen über diese Nebenwirkungen und die damit verbundenen Risiken aufklären. Weiterhin sollten die Anwenderinnen darauf hingewiesen werden, dass sie sich bei Auftreten von Stimmungsveränderungen oder depressiven Symptomen rasch mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen sollen, um die Veränderungen abklären zu lassen.

Aufgrund allgemeiner Erwägungen könnte das Risiko zur Entwicklung dieser Nebenwirkungen bei Frauen mit einer entsprechenden Vorgeschichte möglicherweise erhöht sein. Darüber hinaus wurde insbesondere bei jüngeren Frauen ein erhöhtes Risiko beschrieben. Auch wenn sich diese Befunde aufgrund methodischer Einschränkungen der vorhandenen Studie nicht eindeutig belegen lassen, sollte das ärztliche Beratungsgespräch vor der Verordnung hormonaler Kontrazeptiva ebenso wie die Häufigkeit der Folgeuntersuchungen die individuelle Situation der Anwenderin berücksichtigen.

Hinweise zur Interpretation der UAW-Datenbankanalyse:

Es handelt sich bei den Berichten sowohl um Spontanmeldungen als auch um Berichte aus systematisierten Untersuchungen, aus Projekten oder aus der Literatur. Es muss beachtet werden, dass es sich um Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen handelt, dass also ein Kausalzusammenhang im Einzelfall nicht sicher belegt ist. Ferner lassen sich auf der Grundlage von Spontanberichten keine Aussagen darüber machen, wie häufig eine bestimmte unerwünschte Wirkung unter der Anwendung eines Arzneimittels vorkommt. Auch vergleichende Angaben darüber, wie viel häufiger eine bestimmte unerwünschte Wirkung bei einem Arzneimittel im Verhältnis zu einem anderen Medikament auftritt, sind anhand solcher Berichte kaum möglich.

Wir danken Diana Dubrall für die kompetente Recherche in der UAW-Datenbank und die Analyse der Ergebnisse.

// Pharmakovigilanz pflanzlicher Arzneimittel – Stellenwert der Spontanberichterfassung //

C. RÖMISCH

(Universität Bonn,
Pharmazeutische
Biologie/BfArM)

W. KNÖSS

(BfArM)

Die Sicherheit und Unbedenklichkeit pflanzlicher Arzneimittel in Deutschland waren das Thema einer Masterarbeit im Studiengang Arzneimittelforschung an der Universität Bonn. Ziel der Arbeit war es, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (unerwünschten Arzneimittelwirkungen, UAW) pflanzlicher Arzneimittel in der UAW-Datenbank des BfArM zu identifizieren und deskriptiv auszuwerten. Dabei wurde untersucht, welche Aussagekraft den UAW-Fällen zukommt und inwieweit die Spontanberichterstattung und insbesondere das Consumer-Reporting einen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leisten können.

Die Arbeit beschäftigte sich dabei vorrangig mit folgenden Fragen:

- Wie hoch sind die absoluten Fallzahlen der UAW-Berichte am Beispiel ausgewählter pflanzlicher Arzneimittel?
- Lassen sich den einzelnen pflanzlichen Arzneimitteln bestimmte UAW-Profile zuordnen?
- Steigt die Meldehäufigkeit durch das Consumer-Reporting?
- Unterscheiden sich die UAW-Meldungen der Consumer von denen der Angehörigen der Gesundheitsberufe?

DATENLAGE IN DEUTSCHLAND ZU AUSGEWÄHLTEN PFLANZEN

Analysiert wurden ausschließlich UAW-Meldungen pflanzlicher Arzneimittel innerhalb Deutschlands. So konnte für diese Arzneimittelgruppe der Informationsgehalt der nationalen BfArM-Datenbank (Vigilance Central) vor Ablösung durch die europäische Datenbank (EudraVigilance¹) dokumentiert werden. Eine vergleichende Untersuchung der Patientenberichte mit den Berichten von Angehörigen der Gesundheitsberufe zeigte dabei die Entwicklung des Consumer-Reporting seit Einführung der gemeinsamen Online-Meldeplattform im Oktober 2012 von PEI und BfArM.

Von 179 pflanzlichen Stoffen, die im Untersuchungszeitraum in Deutschland in zugelassenen pflanzlichen Arzneimitteln enthalten waren, wurden 32 pflanzliche Stoffe beziehungsweise feststehende Kombinationen aus pflanzlichen Stoffen eingehender untersucht. In diesen Kombinationen, wie in der Kombination Meerrettich-Kapuzinerkresse, kann nicht zugeordnet werden, welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen welchem Inhaltsstoff zukommen. Dabei schließen die im Text angeführten deutschen Pflanzennamen alle in den jeweiligen Arzneimitteln verwendeten Pflanzenteile oder durch verschiedene Herstellungsverfahren gewonnenen pflanzlichen Zubereitungen ein.

Die Auswahl der Pflanzen basierte auf der UAW-Meldehäufigkeit, bezogen auf die Anzahl der zugehörigen Spontanberichte innerhalb aller betroffenen Arzneimittel der UAW-Datenbank. Dadurch konnte auch ein Bezug zur Meldehäufigkeit chemisch-synthetischer Arzneistoffe hergestellt werden. Beispielsweise reihte sich Johanniskraut auf Platz 264 neben dem Wirkstoff Enalapril ein und Efeu belegte den Platz 513 zwischen Fenofibrat und Itraconazol. Aus diesem Zusammenhang wird ersichtlich, dass die Meldehäufigkeit für UAW, an denen pflanzliche Arzneimittel beteiligt sind, nicht immer hinter der Meldehäufigkeit unter Beteiligung chemisch-synthetischer Wirkstoffe liegt.

HERAUSFORDERUNGEN AN ANALYSE UND SELEKTION IN DER UAW-DATENBANK

Da pflanzliche Stoffe anders als chemisch-synthetische Stoffe nicht durch eine einzige Bezeichnung charakterisiert sind und zudem häufig unterschiedliche Pflanzenteile verwendet und weiterverarbeitet werden,² wurde diese Besonderheit auch in den einzelnen Suchschritten der Datenbankrecherchen berücksichtigt. Teilweise wurden die gemeldeten Arzneimittel noch mit ihren ursprünglichen Bestandteilen in der Datenbank geführt, auch wenn die Zusammensetzung mehrfach geändert worden war. Hier musste die korrekte pflanzliche Zusammensetzung im Untersuchungszeitraum recherchiert werden. Die anschließende Ermittlung der relevanten Fallzahlen erfolgte in einem mehrstufigen Selektionsprozess (Abbildung 1). Dabei wurde die Vollständigkeit der Daten und ihre Eignung durch mehrere Kontrollschritte überprüft, um eine hohe Reliabilität und Validität der Daten zu gewährleisten und die Gefahr von Verzerrungen weitgehend auszuschließen.

Ausschlusskriterien für UAW-Verdachtsfälle:

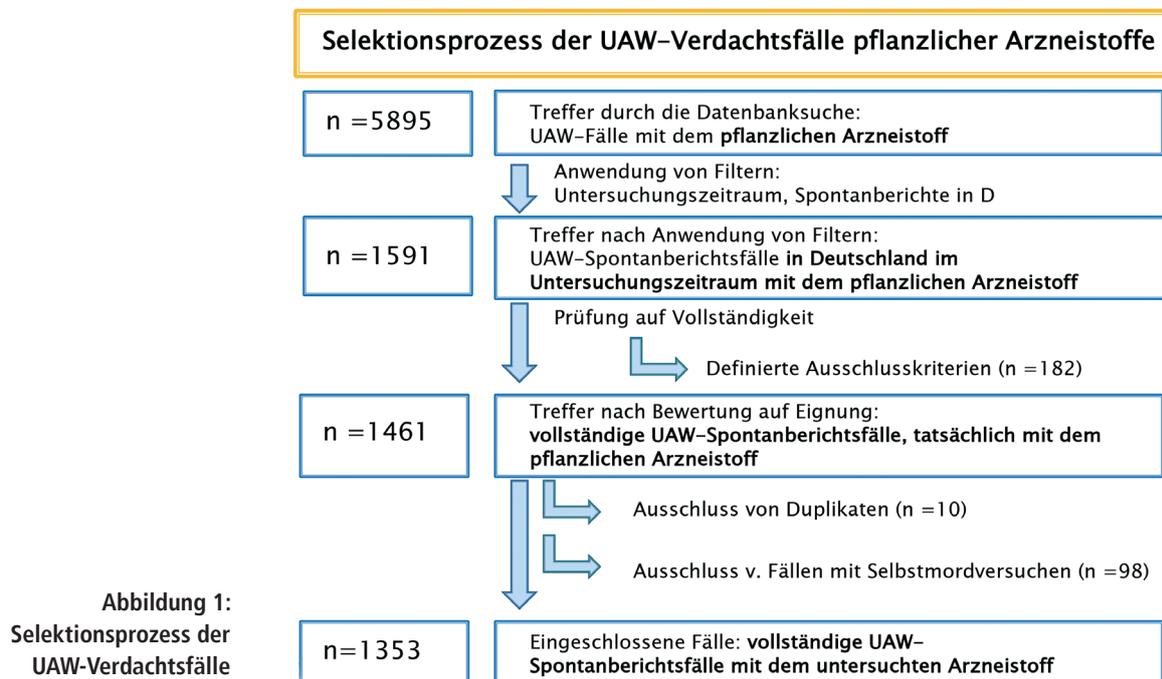
- Stoff rein chemisch-synthetisch
- pflanzlicher Stoff nur als Hilfsstoff enthalten
- Zusammensetzung auf Grund fehlender Angaben unklar
- pflanzliches Arzneimittel ohne den recherchierten Stoff
- Arzneimittel nicht rein pflanzlich
- widersprüchliche Angaben zur Zusammensetzung
- Erfassungsfehler: falscher WHO-DD-Code vergeben
- Homöopathika
- falsche Zuordnung zur Gruppe der „Homöopathic/Herbal NOS (not otherwise specified)“
- UAW-Fall mit mehreren Präparaten

Datenbankrecherchen im Bereich „pflanzliche Arzneimittel“, die lediglich Duplikate entfernen und keine weitere Fallbewertung vornehmen, haben aus den dargelegten Gründen eine geringere Aussagekraft. Die frühere Definition des Begriffs „Nebenwirkungen“ wurde durch die Richtlinie 2010/84/EU³ so erweitert, dass Nebenwirkungen bei Missbrauch eingeschlossen sind; diese Nebenwirkungen beziehen sich auf den jeweiligen Arzneistoff. In dieser Untersuchung wurden hingegen Fälle ausgeschlossen, bei denen neben pflanzlichen auch chemisch-synthetische Arzneistoffe in suizidaler Absicht eingenommen worden waren, da hier keine Zuordnung der UAW zu Stoffen vorgenommen werden kann.

ABSOLUTE FALLZAHLEN DER UAW-SPONTANBERICHTE

Insgesamt wurden über den Zeitraum von Oktober 2012 bis Dezember 2016 in 28 Recherchen 1.353 UAW-Verdachtsfälle aus der Spontanberichterfassung in Deutschland erfasst. Davon wurden 1.118 Fälle (Tabelle Seite 14) zur Auswertung herangezogen; die restlichen 235 Fälle (17 Prozent) entstammten Mehrfachnennungen bedingt durch Kombinationspräparate.

Die absoluten Fallzahlen der UAW-Spontanberichte waren für die untersuchten pflanzlichen Stoffe vergleichsweise gering. Sie bewegten sich für den Beobachtungszeitraum in einer Bandbreite von 2–168 Berichten je pflanzlichem Stoff. In diesen Meldungen besteht ein Verdacht auf eine Arzneimittelnebenwirkung durch ein pflanzliches Arzneimittel – es handelt sich also um eine „vermutete Nebenwirkung“ gemäß der Begriffsbestimmung durch die Richtlinie 2010/84/EU.



Die weitere Aufteilung der Meldungen innerhalb der Recherchen lieferte Erkenntnisse darüber, ob der jeweilige pflanzliche Stoff vorwiegend als Monopräparat, verstärkt in Kombinationen oder als Inhaltsstoff konkreter Präparate zu UAW-Verdachtsfällen führte. So entfielen bei Brennnessel und Sägepalme fast alle Meldungen auf die Kombination der beiden Pflanzen, die Monopräparate wurden nur in wenigen UAW-Berichten genannt, was aber auch durch die geringere Verwendung der jeweiligen Präparate bedingt sein könnte.

PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL: CHARAKTERISTISCHE UAW-PROFILE?

Spontanberichte zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen enthalten neben Aufzählungen von Symptomen unter anderem auch Angaben zu Krankheiten, Untersuchungsergebnissen, Diagnosen und medizinischen Eingriffen. Diese Daten der UAW-Datenbank wurden gemäß der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)⁴-Terminologie erfasst und einzelnen sogenannten Systemorganklassen (SOC) zugeordnet. Wegen ihrer kompakten Darstellungsweise wurden die englischen Abkürzungen der SOC-Liste verwendet; die nachfolgende Übersicht listet die wichtigsten Systemorganklassen auf:

- Blood: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
- Card: Herzerkrankungen
- Ear: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
- Endo: endokrine Erkrankungen
- Eye: Augenerkrankungen
- Gastr: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Genrl: allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
- Hepat: Leber- und Gallenerkrankungen
- Immun: Erkrankungen des Immunsystems
- Infect: Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Inj & P: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Tabelle: UAW-Spontanberichtsfälle ohne Mehrfachnennungen mit ihrer Zuordnung zu den jeweiligen Arzneipflanzen oder feststehenden Kombinationen

Gewertete UAW-Spontanberichtsfälle ohne Mehrfachnennungen im Untersuchungszeitraum 10/2012 bis 12/2016 in Deutschland		
in der Recherche	Spontanberichte	davon Patientenberichte
Ampfer, Eisenkraut, Enzian, Holunder, Schlüsselblume (5er-Kombination)	136	24
Ginkgo	122	22
Eukalyptus	100	43
Johanniskraut (Monopräparate)	95	33
Thymian	85	19
Baldrian	82	20
Lavendel	80	3
Traubensilberkerze	62	8
Pelargonie	43	10
Cannabis	40	14
Efeu (Monopräparate)	36	5
Beinwell	31	9
Kamille	31	13
Bärentraube	29	8
Meerrettich, Kapuzinerkresse (2er-Kombination)	25	5
Keuschlamm	20	10
Mariendistel	18	5
Sägepalme	14	3
Salbei	14	3
Artischocke	13	3
Bromelain	13	3
Teepflanze	8	5
Wegerich (Monopräparate)	6	5
Brennnessel	4	2
Arnika	3	1
Curcuma	3	2
Schlüsselblume (Monopräparate)	3	0
Rosenwurz	2	1
Summe der Fälle	1.118	279

Inv: Untersuchungen
 Metab: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
 Musc: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
 Nerv: Erkrankungen des Nervensystems
 Preg: Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen
 Psych: psychiatrische Erkrankungen
 Renal: Erkrankungen der Nieren und Harnwege
 Repro: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
 Resp: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum
 Skin: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
 Vasc: Gefäßerkrankungen

Die UAW-Verteilung der verschiedenen pflanzlichen Stoffe auf diese Organklassen wurde jeweils innerhalb einer Indikationsgruppe (gemäß ATC-Code⁵) untersucht. Zur Charakterisierung der aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden die SOC-Auswertungen der UAW-Datenbank herangezogen. Sie basieren generell auf folgender Vorgehensweise: Bei der Erfassung der Spontanberichte werden alle gemeldeten Symptome den verschiedenen Systemorganklassen zugeordnet. Bei der Auswertung ihrer Verteilung wird dann der prozentuale Anteil der Symptome in einer Organklasse von der Gesamtzahl der Berichte errechnet. Das heißt, der errechnete Wert der SOC-Auswertungen ist sowohl von der Anzahl der Berichte als auch von der Anzahl der gemeldeten Symptome abhängig. Liegen zu einem pflanzlichen Stoff nur wenige Meldungen vor, so wirkt sich die Angabe eines Symptoms stärker auf die prozentuale Angabe der SOC aus als bei einem pflanzlichen Stoff mit vielen Meldungen.

Deshalb können die aus den SOC-Auswertungen übernommenen Prozentangaben nur als Richtwert verstanden werden, da sie sich ausschließlich auf die UAW-Berichte innerhalb der jeweiligen Pflanzenrecherche beziehen. So gaben die indikationsbezogenen Übersichten Hinweise darauf, wo verstärkt UAW auftraten – UAW-Profile mit charakteristischem Verteilungsmuster ließen sich daraus aus den vorgenannten Gründen nicht ableiten.

Beispielhaft wird hier die UAW-Verteilung in der Indikationsgruppe der Urologika wiedergegeben (Abbildung 2). Unter dem ATC-Code G04 werden Brennnessel und Sägepalme zur Behandlung von

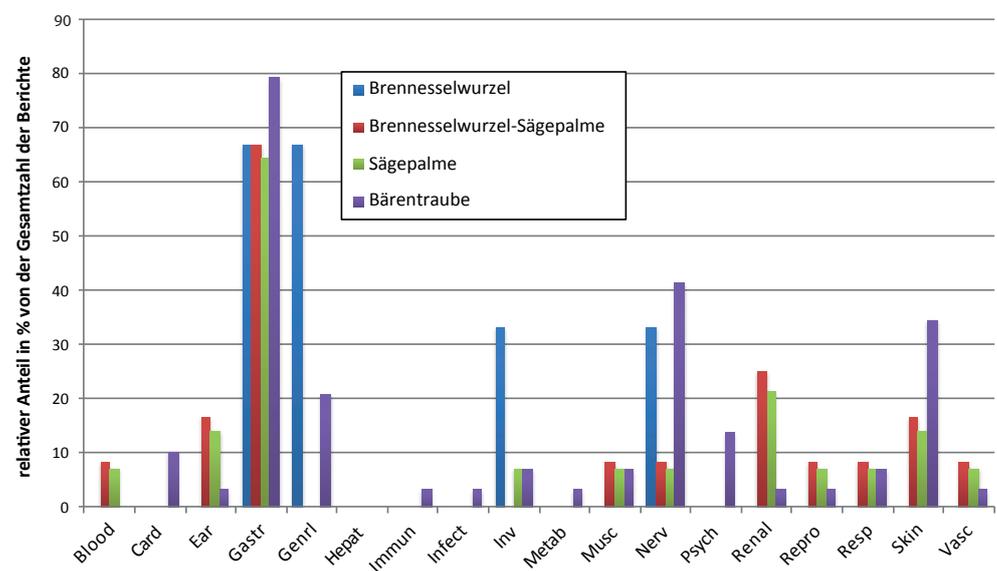


Abbildung 2:
UAW-Verteilung der Urologika
auf die Organklassen

Miktionsbeschwerden bei benigner Prostatahyperplasie Stadium I bis II sowie Bärentraube zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen der ableitenden Harnwege eingesetzt.

Bei der Verteilung der UAW auf die Organklassen standen Magen-Darm-Beschwerden im Vordergrund, seltener waren Erkrankungen der Haut. Im Consumer-Reporting wurde außerdem eine Wechselwirkung mit Phenprocoumon berichtet; Einzelfälle von Wechselwirkungen zwischen Sägepalme und Cumarinen sind bereits bekannt.⁶ Diese Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden in die Produktinformationen für pflanzliche Arzneimittel mit Sägepalme aufgenommen. Daneben wurden vereinzelt auch Fälle von sexuellen Funktionsstörungen unter Sägepalme berichtet; zu Erektionsstörungen lag eine Patientenmeldung vor. Fälle von pankreatotoxischen Reaktionen,⁷ mit denen Sägepalmenfrüchte in Verbindung gebracht werden, wurden im Untersuchungszeitraum nicht gemeldet.

Die in Zusammenhang mit Bärentraube gemeldeten UAW waren über viele Organklassen verteilt. An erster Stelle standen auch hier gastrointestinale Beschwerden mit den Leitsymptomen Übelkeit (vorwiegend von Patienten gemeldet) und Diarrhö/Oberbauchschmerzen (vorwiegend von Angehörigen der Gesundheitsberufe gemeldet). Neben Hauterkrankungen spielten Erkrankungen des Nervensystems, vor allem Schwindel und Kopfschmerzen, eine größere Rolle. Allerdings könnten diese Symptome auch in Zusammenhang mit Übelkeit und Erbrechen stehen.

BEITRAG DES CONSUMER-REPORTING

Der Anteil des Consumer-Reporting über den betrachteten Zeitraum bis Ende 2016 lag bei etwa 25 Prozent (279 von 1.118 gezählten Fällen, bereinigte Zahlen ohne Mehrfachnennungen). Er fiel damit für die untersuchten pflanzlichen Stoffe etwas niedriger aus als der Anteil an allen Spontanberichten insgesamt, der bei 28 Prozent lag. Da es für pflanzliche Arzneimittel bislang keine anderen nationalen Auswertungen des Consumer-Reporting gibt, konnte kein internationaler Vergleich der Meldezahlen vorgenommen werden. Innerhalb der einzelnen Pflanzenrecherchen bewegte sich der Anteil des Consumer-Reporting in einer großen Bandbreite von 3,8 Prozent für Lavendel bis 85,7 Prozent für Wegerich. Dabei korrelierte ein hoher Anteil an Patientenmeldungen bei den untersuchten Pflanzen mit einer geringen Fallzahl. So lagen zu „Teepflanze“ acht UAW-Verdachtsmeldungen vor, darunter fünf Patientenmeldungen, und von zwanzig UAW-Verdachtsmeldungen zu Keuschlamm entfielen zehn auf Patientenmeldungen. Demgegenüber fand sich bei pflanzlichen Stoffen mit hohen UAW-Fallzahlen ein Anteil des Consumer-Reporting von 18 Prozent. Dies betraf beispielsweise Ginkgo mit 122 UAW-Fällen und Schlüsselblume in verschiedenen Kombinationen mit 168 Fällen.

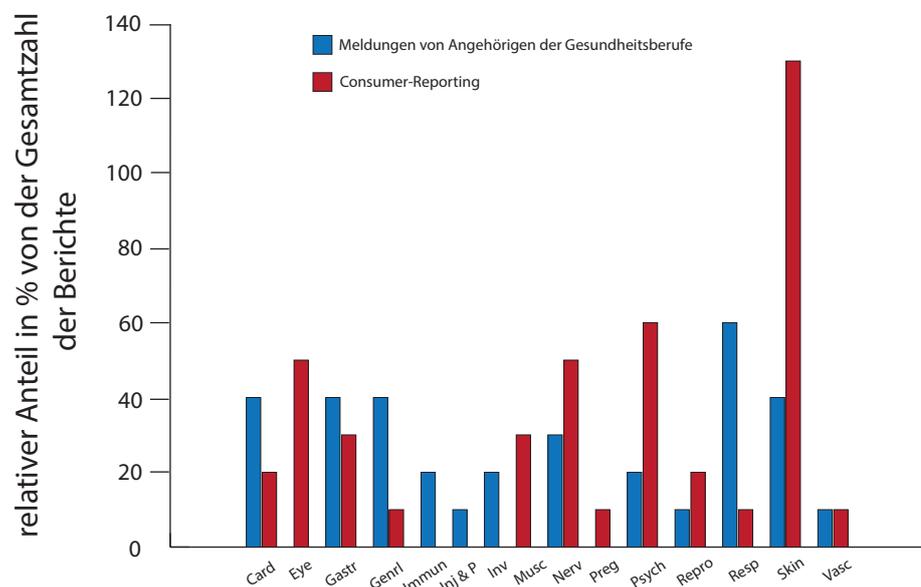
Patienten setzen in ihrer Berichterstattung andere Schwerpunkte als Angehörige der Gesundheitsberufe.⁸⁻¹¹ So fiel in dieser Untersuchung der vergleichsweise hohe Prozentsatz an UAW-Verdachtsmeldungen zu Erkrankungen des Nervensystems mit den Leitsymptomen Kopfschmerz und Schwindel auf. Die nervösen Beschwerden wurden besonders in Zusammenhang mit den Pflanzen Bärentraube und Cannabis gemeldet, aber auch Ginkgo, Keuschlamm und Baldrian waren von Meldungen betroffen. Diese vermuteten Nebenwirkungen wurden von den behandelten Personen als starke Beeinträchtigung der Lebensqualität empfunden und deshalb berichtet. Angehörige der Gesundheitsberufe hingegen nehmen UAW als klinische Symptome wahr und bewerten sie von ihrem medizinischen Standpunkt aus.

Daneben berichteten Patienten auch über Symptome wie unangenehmen Geschmack oder verminderten Appetit. Dies sind zwar keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, doch können sie die Patienten-Compliance beeinflussen und Hinweise geben, wo beispielsweise die Galenik einer Arzneiform noch zu verbessern ist.

Im nachfolgenden Beispiel Keuschlamm lagen jeweils zehn Meldungen aus dem Consumer-Reporting und von Angehörigen der Gesundheitsberufe vor (Abbildung 3). In beiden Gruppen wurde Keuschlamm überwiegend ohne Begleitmedikamente eingenommen. Ausschließlich aus dem Consumer-Reporting stammten drei Fallberichte zu Gelenkschmerzen und Muskelschwäche, weitere 50 Prozent der Meldungen bezogen sich auf Augenerkrankungen wie Augenschmerzen, Sehverschlechterung und Tränensekretion. Betrachtet man diese Augenerkrankungen näher, standen sie immer in Zusammenhang mit einer weiteren Symptomatik wie einer allergischen Reaktion oder Erbrechen – dennoch bleibt festzuhalten, dass die behandelten Personen ihnen in ihrer Berichterstattung diesen Stellenwert gaben.

In den übrigen Organklassen lagen sehr unterschiedliche Meldezahlen aus dem Consumer-Reporting und von Angehörigen der Gesundheitsberufe vor. So berichteten Patienten an erster Stelle von Hautreaktionen wie Ausschlag, Urtikaria und Pruritus (130 Prozent gegenüber 40 Prozent), während für die Angehörigen der Gesundheitsberufe die Erkrankungen des Respirationstraktes im Vordergrund standen (60 Prozent gegenüber 10 Prozent). Sie meldeten vorrangig Dyspnoe, begleitet von einer zusätzlichen Herzsymptomatik wie Tachykardie. Die nervösen Beschwerden Kopfschmerz und Schwindel wurden in beiden Gruppen berichtet (Consumer-Reporting 50 Prozent, Meldungen von Angehörigen der Gesundheitsberufe 30 Prozent), während Meldungen zu psychiatrischen Erkrankungen vor allem aus dem Consumer-Reporting stammten (60 Prozent). Insgesamt berichteten Patienten unter Keuschlammeneinnahme mehr UAW pro Fall (4,3) als Angehörige der Gesundheitsberufe (3,4).

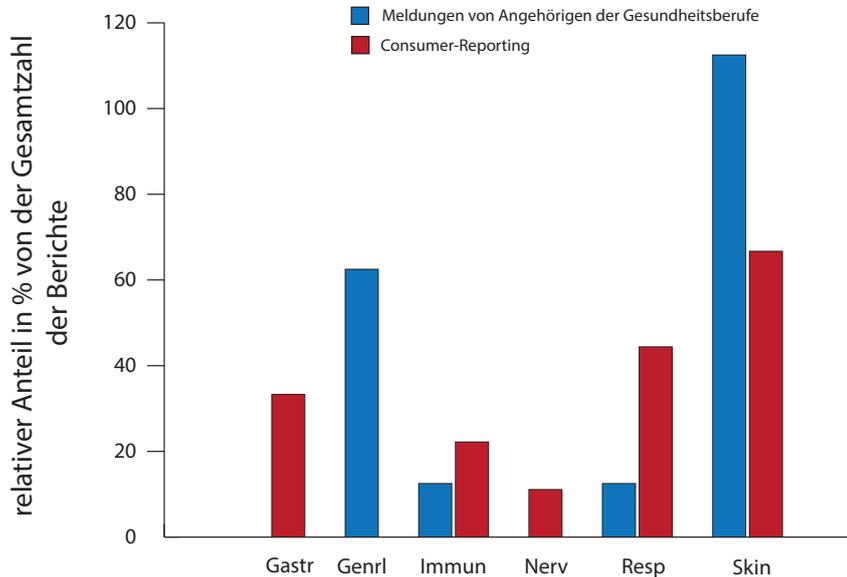
Abbildung 3:
UAW-Verteilung auf die Organklassen nach Anwendung von pflanzlichen Arzneimitteln mit Keuschlamm; Vergleich zwischen Meldungen der Angehörigen der Gesundheitsberufe und Meldungen aus dem Consumer-Reporting
Prozentangaben über 100 Prozent treten auf, wenn die Gesamtzahl der Symptome einer SOC größer ist als die Anzahl der Fallberichte.



Ein weiteres Beispiel aus dem Consumer-Reporting unterstreicht das unterschiedliche Meldeverhalten. So lagen zur äußerlichen Anwendung von Eukalyptusöl acht UAW-Meldungen von Angehörigen der Gesundheitsberufe vor und neun Berichte stammten aus dem Consumer-Reporting (Abbildung 4, Seite 18). Letztere berichteten nur über UAW bei Erwachsenen, während in der anderen Gruppe auch drei Berichte zur Anwendung von Erkältungssalben bei Kindern im Alter zwischen 29 Monaten und zehn Jahren vorlagen, die alle als UAW Ausschlag und teilweise Rötung anführten. Neben den Erkältungssalben mit Eukalyptusöl befanden sich in dieser Gruppe auch Erkältungsbäder und eine desinfizierende Salbe.

Abbildung 4:
UAW-Verteilung auf die Or-
ganklassen nach äußerlicher
Anwendung von pflanzlichen
Arzneimitteln mit Eukalyp-
tusöl; Vergleich zwischen
Meldungen der Angehörigen
der Gesundheitsberufe und
Meldungen aus dem
Consumer-Reporting

Prozentangaben über 100 Prozent
treten auf, wenn die Gesamtzahl
der Symptome einer SOC größer
ist als die Anzahl der Fallberichte.



Angehörige der Gesundheitsberufe berichteten zu 63 Prozent über allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – in Form von Ausschlag oder Erythem an der Applikationsstelle – und zu 113 Prozent über Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Die Patienten meldeten nur zu 67 Prozent Hauterkrankungen, dafür berichteten sie zu 44 Prozent über Beschwerden am Respirationstrakt und zu 33 Prozent über gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und geschwollene Zunge. Bei den Beschwerden am Respirationstrakt stellt sich die Frage, ob sie ursächlich der akuten Erkrankung oder den UAW zugeordnet werden können; doch laut Fachinformation können nach dermalen Anwendung Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Atemnot auftreten und vorwiegend nach Inhalation sind Bronchospasmen und Laryngospasmen möglich.

REFERENZEN

1. Homepage der EudraVigilance-Datenbank; <http://eudravigilance.ema.europa.eu/lowres.htm>
2. Shaw D et al.: Pharmacovigilance of herbal medicine. *J Ethnopharmacol.* 2012;140(3):513-518
3. RICHTLINIE 2010/84/EU DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 15. Dezember 2010, Straßburg; http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf
4. MedDRA MISO 2017; www.meddra.org/
5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology & Norwegian Institute of Public Health: ATC/DDD Index 2015; www.whocc.no/atc_ddd_index/
6. Mills S Y et al.: The essential guide to herbal safety. Elsevier Churchill Livingstone, St. Louis, Missouri 2005; S. 561
7. Jibrin I et al.: Saw Palmetto-induced Pancreatitis. *Southern Med J.* 2006;99(6):611-612

FAZIT

Die Ergebnisse der Arbeit belegen, dass die Spontanberichterfassung ein wichtiger Bestandteil der Pharmakovigilanz pflanzlicher Arzneimittel ist. Sie liefert umfangreiche Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen und unterstützt damit fundierte Therapieentscheidungen. Das Consumer-Reporting ergänzt die Meldungen der Angehörigen der Gesundheitsberufe und vermittelt eine zusätzliche Perspektive auf die patientenrelevanten UAW. Es leistet damit einen Beitrag zur Sicherheit pflanzlicher Arzneimittel und gewinnt durch wachsende Meldezahlen an Bedeutung.

8. Aagaard L et al.: Consumer reporting of adverse drug reactions: A retrospective analysis of the danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf.* 2009;32(11):1067-1074
9. van Grootheest AC et al.: Direct reporting of side effects by the

- patient: favourable experience in the first year. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149(10):529-533
10. van Hunsel F et al.: Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and

- risks of statins as an example. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(5):558-564
11. Vilhelmsson A: Consumer Narratives in ADR Reporting: An Important Aspect of Public Health? Experiences from Reports to a Swedish Consumer Organization. *Front Public Health.* 2015;3:211

// Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2017 //

D. MENTZER

D. OBERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Impfungen sind eine effektive Maßnahme zum Schutz vor Infektionskrankheiten und damit zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impflücken können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. Um den Impfgedanken zu stärken, ist es besonders wichtig, reale und vermeintliche Risiken von Impfungen zeitnah zu detektieren, zu untersuchen und transparent zu kommunizieren. Grundlage dafür ist, dass Verdachtsfälle von Impfkomplicationen möglichst zahlreich gemeldet werden. Im Folgenden wird eine Übersicht der dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Jahr 2017 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplicationen vorgestellt.

MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung hat nach § 63 c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldeverpflichtung, die sich mit der Umsetzung der EU-Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz geändert hat. Seit dem 22.11.2017 sind die Zulassungsinhaber verpflichtet, die Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in elektronischer Form direkt an die europäische Datenbank EudraVigilance zu senden. Zuvor waren die Zulassungsinhaber verpflichtet, der für das Arzneimittel zuständigen Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut, PEI, oder Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) zu melden. Die Meldungen wurden von der jeweiligen Bundesoberbehörde an die EudraVigilance-Datenbank gesendet. Alle Verdachtsfälle aus Deutschland werden jetzt automatisch von der EudraVigilance-Datenbank in elektronischer Form an BfArM und PEI weitergeleitet.

Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer Nebenwirkung (synonym für Nebenwirkung: unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW) an die jeweilige Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit BfArM beziehungsweise dem PEI Informationen zu UAW austauschen. BfArM und PEI leiten diese Meldungen elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank weiter. Darüber hinaus besteht nach § 6 Abs. 1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldeverpflichtung bei Verdacht auf eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung (Impfkomplication). Eine namentliche Meldeverpflichtung für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt besteht bereits dann, wenn der Verdacht existiert, dass nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und die gesundheitliche Schädigung das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreitet. Die Gesundheitsämter sind nach § 11 Abs. 2 IfSG verpflichtet, die gemeldeten Verdachtsfälle unverzüglich der zuständigen Landesbehörde und dem PEI in pseudonymisierter Form zu melden. BfArM und PEI leiten diese Meldungen elektronisch an die EudraVigilance weiter.

METHODIK

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Impfnebenwirkung/Impfkomplication, die dem PEI im Jahr 2017 aus Deutschland berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2017 an das PEI gemeldet und in die Auswertung einbezogen.

Das PEI bewertet Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen nach den Kriterien der WHO^{1,2} (siehe dazu auch Bulletin 1/2014³). Die Gesamtzahl der Einzelmeldungen kann die Zahl der Verdachtsfälle übersteigen, da der gleiche Verdachtsfall von mehr als einer Quelle gemeldet werden kann (beispielsweise Meldung durch Gesundheitsamt und gleichzeitig durch den Zulassungsinhaber). Die Auswertung der Meldungen umfasst außerdem sowohl fallbezogene Auswertungen (auf der Ebene einer betroffenen Person) als auch reaktionsbezogene Auswertungen (auf der Ebene der einzelnen unerwünschten Reaktionen zu einem Fall), da eine Meldung mehrere unerwünschte Reaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung bei einem Patienten enthalten kann.

Tabelle:

Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplikationen/ Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2017

* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung

** 166 Fälle ohne Angaben zum Alter

AUSWERTUNG

Im Jahr 2017 erhielt das PEI insgesamt 4.027 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 32 (0,8%) Meldungen das Impfdatum und bei 408 (10,1%) Meldungen das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2017 lagen. Bei 1.065 (26,4%) Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Bei 166 (4,1%) Verdachtsfallmeldungen wurde kein Alter der geimpften Person angegeben. Eine Übersicht der Meldungen und der prozentuale Anteil bezogen auf die Zahl der Meldungen pro Altersgruppe ist in der Tabelle dargestellt.

	gesamt	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥60 Jahre	Kinder 0–23 Monate	Kinder ≥2 <6 Jahre	Kinder ≥6 <18 Jahre
Fälle (gesamt)**	4.027	1.004	906	695	823	433
schwerwiegende Fälle	1.111 (27,6%)	284 (28,3%)	162 (17,9%)	344 (49,5%)	173 (21,8%)	118 (27,3%)
weiblich	58,4%	64,6%	65,3%	44,3%	49,2%	72,1%
männlich	35,0%	33,6%	29,2%	48,1%	40,2%	26,1%
Geschlecht unbekannt	6,6%	1,8%	5,4%	7,6%	14,4%	1,8%
Todesfälle	18 (0,5%)	3 (0,3%)	2 (0,2%)	10 (1,4%)	2 (0,2%)	1 (0,2%)
bleibender Schaden	46 (1,1%)	20 (2,0%)	0	11 (1,6%)	6 (0,7%)	8 (1,8%)
Allgemeinzustand verbessert*	163 (4,0%)	53 (5,3%)	33 (3,6%)	24 (3,5%)	29 (3,5%)	20 (4,6%)
wiederhergestellt	1.393 (34,6%)	333 (33,2%)	270 (29,8%)	328 (47,2%)	260 (31,8%)	160 (37,0%)
nicht wiederhergestellt*	755 (18,7%)	282 (28,1%)	169 (18,7%)	107 (15,4%)	73 (8,9%)	106 (24,5%)
unbekannt	1.652 (41,0%)	313 (31,1%)	432 (47,7%)	215 (30,9%)	453 (55,1%)	138 (31,9%)

Abbildung 1:
Nicht schwerwiegende und schwerwiegende Verdachtsfälle in den verschiedenen Altersgruppen von 2012–2017

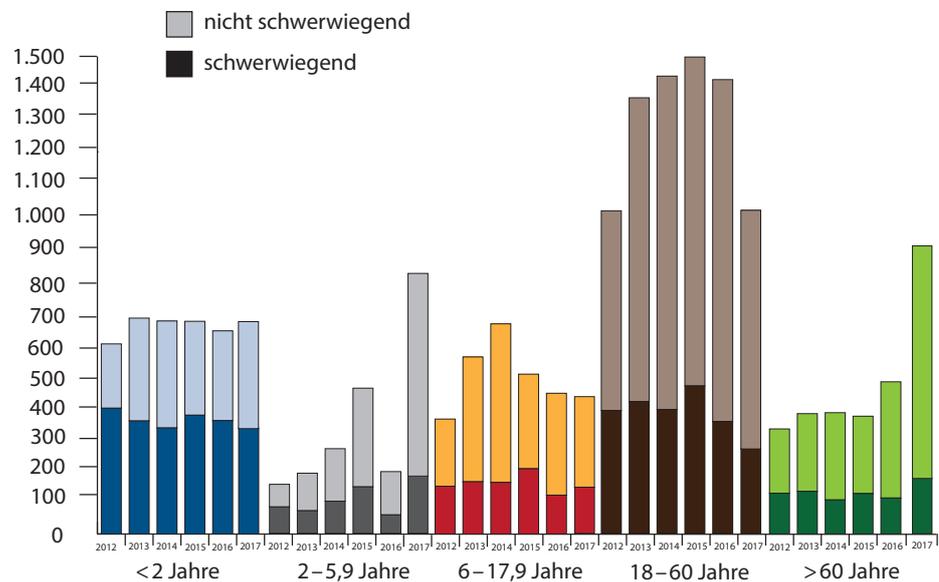


Abbildung 2:
Zahl der im Jahr 2017 erfolgten Verdachtsmeldungen von Impfkomplicationen durch Gesundheitsbehörden (n = 536)



20 Meldungen bezogen sich auf den pandemischen AS03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, davon betrafen fünf Meldungen nicht schwerwiegende und 15 schwerwiegende Verdachtsfälle. Ein Anstieg der Gesamtzahl der 2017 gemeldeten Verdachtsfälle im Vergleich zu Vorjahren ist festzustellen, allerdings hauptsächlich durch einen deutlichen Anstieg der als nicht schwerwiegend gemeldeten Verdachtsfälle. Das Verhältnis der schwerwiegenden zu den nicht schwerwiegenden Verdachtsfallmeldungen hat sich gegenüber dem Vorjahr mit Ausnahme der Altersgruppen der 2 bis 5,9 Jahre alten Kinder und der über 60-jährigen geimpften Personen nicht wesentlich verändert (Abbildung 1).

MELDUNGEN DURCH GESUNDHEITSÄMTER NACH INFECTI-ONSSCHUTZGESETZ UND ANDERE MELDEQUELLEN

536 der 4.027 Meldungen (13,3 %) wurden über die Gesundheitsämter bzw. die zuständigen Landesbehörden entsprechend den Vorgaben des IfSG mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfallmeldungen je Bundesland ist in Abbildung 2 dargestellt. Insgesamt 1.085 Meldungen (26,9 %) wurden durch Angehörige der Gesundheitsberufe direkt an das PEI gemeldet und 169 (4,2 %) erfolgten durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Patienten und Angehörige übermittelten dem PEI insgesamt 318 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung (7,9 %). Ungefähr die Hälfte der Meldungen erhielt das PEI, wie auch in den Jahren zuvor, durch die Zulassungsinhaber.

MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN VON NEBENWIRKUNGEN/IMPFKOMPLIKATIONEN MIT TÖDLICHEM VERLAUF

Das PEI erhielt 18 (0,4 %) Meldungen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelt sich um zwölf Kinder im Alter von zwei Monaten bis zwölf Jahren und fünf Erwachsene im Alter von 20 bis 77 Jahren. In

einem Fall war keine genaue Altersangabe verfügbar, die Meldung konnte jedoch aufgrund der weiteren Informationen in der Meldung der Altersgruppe „Kind“ zugeordnet werden. In keinem einzigen Fall war ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Impfung und der berichteten Todesursache festzustellen.

In acht der 18 Fälle wurde ein plötzlicher Kindstod bei Kindern im Alter von zwei bis 19 Monaten als Todesursache berichtet: bei zwei Kindern nach einer Kombination aus einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV- HBV/Hib) mit 13-valentem Pneumokokken- und Rotavirusimpfstoff, bei zwei Kindern nach einer Kombination aus einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) mit einem Rotavirusimpfstoff, bei zwei Kindern nach einer Kombination aus einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) mit 13-valentem Pneumokokkenimpfstoff und bei zwei Kindern nach einer Impfung mit einem Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfstoff. In der Literatur wurde bisher keine Assoziation zwischen plötzlichem Kindstod und Kinderimpfstoffen festgestellt.

Weitere fünf Kinder im Alter von zwölf Monaten bis zwölf Jahren starben an den Folgen verschiedener Komplikationen aufgrund von Erkrankungen, die nicht auf die Impfung zurückzuführen sind.

Ein zwölf Monate altes ehemals frühgeborenes Mädchen mit postnataler Hirnblutung und einer chronischen Lungenerkrankung war zwei Tage nach einer Varizellenimpfung an den Folgen einer Pneumonie gestorben. Ein zwölf Monate alter Junge mit bekanntem Immundefekt verstarb an einer Pneumokokkeninfektion mit einem nicht im Impfstoff vorhandenen Serotyp (Serotyp 16F) mit Lungenabszess zehn Monate nach einer Pneumokokkenimpfung. Ein dreijähriger Junge mit bekanntem Asthma verstarb 13 Tage nach DTaP-IPV-Hib-Impfung in der respiratorischen Insuffizienz während eines Asthmaanfalls. Ein zwölfjähriges Mädchen erkrankte acht Tage nach einer HPV-Impfung wegen eines Krampfanfalls beim Schwimmen.

In einem Fall waren die Informationen zum Alter der geimpften Person, dem Zeitpunkt der Impfung mit DTaP-IPV-HBV/Hib und einem 13-valenten Pneumokokkenimpfstoff und dem Zeitpunkt sowie den Umständen des Todes nicht zu ermitteln.

Des Weiteren verstarben drei Erwachsene im Alter von 59, 70 und 77 Jahren mit bekannter koronarer Herzkrankheit durch Herz-Kreislauf-Versagen nach Impfung mit einem saisonalen Grippeimpfstoff. Ein 20-jähriger junger Mann verstarb drei Wochen nach einer Hepatitis-A- und -B-Impfung an den Folgen einer viralen Sepsis. Eine 59-jährige Person ohne Angaben zum Geschlecht verstarb mehr als fünf Jahre nach einer Impfung mit dem pandemischen H1N1-Impfstoff an den Folgen eines Nierenkarzinoms. In all diesen Fällen besteht kein Zusammenhang mit der Impfung.

MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG

Insgesamt wurden dem PEI 46 Fälle mit einem bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. Das entspricht 1,1 Prozent aller im Jahr 2017 gemeldeten Fälle (4.027); darunter waren 22 Meldungen zu Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei Monaten bis 17 Jahren und 20 Meldungen zu Erwachsenen im Alter von 18 bis 58 Jahren. In vier Fällen wurden keine Angaben zum Alter berichtet, jedoch konnte in drei der vier Fälle aus der Fallbeschreibung entnommen werden, dass es sich bei den Personen um Kinder handelte.

- Sechs Fälle (drei Kinder im Alter zwischen zwei und 18 Monaten und drei Kinder ohne genaue Altersangabe) eines sterilen Abszesses und Abheilung unter Narbenbildung sind kausal auf die Impfungen (fünf Fälle nach Sechsfachimpfung DTaP-IPV-HBV/Hib- und Pneumokokkenimpfung, ein Fall nach einem DTaP-IPV-Vierfachimpfstoff und Pneumokokkenimpfung) zurückzuführen.

- Bei zwei Kindern, die beide drei Monate alt waren, wurde ein bis zwei Wochen nach einer Rotavirusimpfung eine Darminvagination diagnostiziert, die eine operative Entfernung des Invaginats erforderlich machte. Invagination ist eine bekannte Nebenwirkung der Rotavirusimpfung, die zumeist innerhalb von sieben Tagen nach der ersten Impfung auftritt und in der Fach- und Gebrauchsinformation beschrieben ist.
- Bei zwei Kindern im Alter von 17 und 23 Monaten wurde nach einer Masern-Mumps-Röteln-Varizellenimpfung sowie bei einem weiteren Kind im Alter von vier Jahren nach einer Masern-Mumps-Röteln-Impfung eine autistische Erkrankung diagnostiziert. Die wissenschaftliche Literatur zeigt, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Entwicklung von autistischen Krankheitsbildern und Impfungen gibt. Das PEI hatte im Bulletin 1/2017⁴ ausführlich dazu Stellung genommen.
- Bei drei Kindern im Alter von 14 und 29 Monaten sowie vier Jahren und bei einem erwachsenen Mann im Alter von 40 Jahren wurde ein Diabetes mellitus Typ 1 im Zeitabstand von fünf Tagen bis zu fünf Monaten nach Impfung festgestellt. Die Kinder wurden mit einem FSME-, Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff bzw. einem Meningokokken-B-Impfstoff geimpft. Der 40-jährige Mann wurde mit einem FSME-Impfstoff geimpft. In der Literatur gibt es keinen Hinweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 1 und Impfungen.^{5,6}
- Im Jahr 2017 wurden dem PEI sieben Fälle einer Narkolepsie bei vier Kindern beziehungsweise Jugendlichen im Alter zwischen elf und 17 Jahren und bei drei Erwachsenen im Alter von 18 bis 26 Jahren berichtet. Fünf der sieben betroffenen Personen wurden mit dem pandemischen Grippeimpfstoff Pandemrix® geimpft. Über eine Assoziation zwischen Narkolepsie und Impfung mit Pandemrix® wurde in mehreren Studien einschließlich der in Deutschland durchgeführten Fall-Kontroll-Studie berichtet.⁷ Folglich wurde vom PEI der Zusammenhang zwischen der Impfung mit Pandemrix® und Narkolepsie als „konsistent“ bewertet. In zwei weiteren Fällen wurden Symptome der Narkolepsie zwei Tage nach einer Impfung mit einem HPV-Impfstoff festgestellt. Einen Zusammenhang mit der Impfung sieht das PEI in diesen Fällen nicht, da der zeitliche Abstand zwischen Impfung und Auftreten erster Symptome im ersten Fall zu kurz war und im zweiten Fall die Informationen nicht ausreichten, um den Fall abschließend zu bewerten. Im Übrigen gibt es keinen Hinweis darauf, dass die HPV-Impfung mit Narkolepsie assoziiert sein könnte.
- Bei 13 Personen im Alter von 17 bis 44 Jahren wurde im zeitlichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Impfungen eine multiple Sklerose (MS) diagnostiziert. In einer der 13 Meldungen gab es keine Informationen zum genauen Alter. In vier Fällen wurde jeweils gegen Hepatitis A oder B bzw. in Kombination gegen Hepatitis A und B geimpft. Drei Personen wurden mit einem FSME-Impfstoff und zwei Personen mit einem HPV-Impfstoff geimpft. Weitere fünf Personen wurden jeweils mit einem Diphtherie-, Tetanus-, inaktivierten Polio-, Gelbfieber- bzw. Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff geimpft. Epidemiologische Studien weisen nicht auf einen Zusammenhang zwischen HBV-, HAV-, Tetanus- sowie HPV-Impfung und dem Entstehen einer MS hin.⁸⁻¹⁰ Das PEI sieht daher keinen ursächlichen, sondern einen zeitlich zufälligen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MS und den oben genannten Impfstoffen.
- In vier Fällen – drei Kinder im Alter von fünf, acht und zwölf Jahren und eine heute erwachsene Person – wurden motorische Entwicklungsverzögerungen berichtet. Bei der erwachsenen Person wird die Entwicklungsverzögerung retrospektive mit einer DTP-Impfung im Kindesalter in Verbindung gebracht. Die drei Kinder wurden mit verschiedenen Impfstoffkombinationen geimpft: ein Kind mit einem Rotavirusimpfstoff, ein Kind mit einem Sechsfach- (DTaP-IPV-HBV/Hib), Pneumokokken- und Rotavirusimpfstoff und ein Kind mit einem Sechsfach- (DTaP-IPV-HBV/Hib) und Meningokokken-C-Impf-

stoff. Entwicklungsverzögerungen fallen zumeist im Säuglingsalter auf, d. h. in einem Lebensalter, in dem auch die meisten Kinderimpfungen verabreicht werden. Es ist bei diesen Fällen zwar von einem gewissen zeitlichen, nicht aber von einem ursächlichen Zusammenhang auszugehen.

- Bei weiteren sieben Fällen (vier Erwachsene zwischen 26 und 58 Jahren und drei Jugendliche zwischen 15 und 17 Jahren) wurden verschiedene Diagnosen und Krankheitsbilder im zeitlichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Totimpfstoffen gemeldet: In zwei Fällen wurde das Auftreten einer rheumatoiden Arthritis (17-jährige Frau und 58-jähriger Mann) berichtet, in einem Fall ein systemischer Lupus erythematoses (15-jährige Jugendliche), ein Fall mit multifokaler motorischer Neuropathie (34-jähriger Mann), ein Fall mit chronischem Fatigue-Syndrom (52-jähriger Mann), ein Fall einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM, 26-jährige Frau) und ein Fall mit einer Polyarthritis bei bekannter Osteoarthrose (17-jähriger Mann). Bei keiner dieser Meldungen konnte unter Berücksichtigung aller verfügbaren Unterlagen ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den verabreichten Impfstoffen und den diagnostizierten Erkrankungen festgestellt werden.

HPV-Impfung

In den Medien einschließlich des deutschen Fernsehens wurden in den vergangenen Monaten impfkritische Beiträge hinsichtlich der HPV-Impfung veröffentlicht, die nicht den Fakten entsprachen. Aus diesem Grund möchte das PEI noch einmal zu den hypothetischen Signalen der HPV-Impfung Stellung nehmen, nachdem in Ausgabe 3/2018 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit bereits umfassend über das Sicherheitsprofil der Impfung berichtet worden war.¹¹

Im Jahr 2013 wurden mehrere Verdachtsfallmeldungen von komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS, complex regional pain syndrome) und posturalem Tachykardiesyndrom (POTS) im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung an die nationalen Überwachungsbehörden in Dänemark und Japan berichtet. Bei CRPS handelt es sich um ein posttraumatisches Schmerzsyndrom einer Extremität, bei dem die Schmerzen nicht wie erwartet abklingen. Ein POTS ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte orthostatische Tachykardie von ≥ 30 Schlägen/min Anstieg oder durch eine maximale Herzfrequenz von > 120 Schlägen/min innerhalb von zehn Minuten ohne bedeutsame Hypotension. Die EU-Kommission leitete auf Antrag der dänischen Zulassungsbehörde 2015 ein sogenanntes Artikel-20-Verfahren gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein. Daraufhin initiierte die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) im Juli 2015 eine zusätzliche Überprüfung des Sicherheitsprofils der HPV-Impfstoffe.¹²

Die Überprüfung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ergab keinen Hinweis darauf, dass sich die Inzidenzraten dieser beiden Syndrome bei geimpften Mädchen und jungen Frauen von den erwarteten Raten in dieser Altersgruppe unterscheiden: Pro Jahr entwickeln etwa 150 Mädchen und junge Frauen pro 1.000.000 im Alter von zehn bis 19 Jahren CRPS und mindestens 150 Mädchen und junge Frauen pro 1.000.000 POTS.¹³ Auch weitere Untersuchungen zu CRPS und POTS konnten keinen Zusammenhang mit der HPV-Impfung zeigen.^{14–17} Ein Expertengremium der WHO (Global Advisory Committee for Vaccine Safety) kam in einer Bewertung der wissenschaftlichen Datenlage 2017 zu dem Ergebnis, dass kein Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und POTS festgestellt werden kann.¹⁸ Auch eine in Finnland durchgeführte Kohortenstudie mit 240.605 Mädchen im Alter von elf bis 15 Jahren lieferte keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für CRPS (adjustiertes Hazard Ratio, aHR 0,34; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,11–1,05) oder POTS (aHR 0,99; 95 %-KI: 0,46–2,11) nach HPV-Impfung.¹⁹

Neueste Untersuchungen zum Sicherheitsprofil der Impfung mit dem tetravalenten HPV-Impfstoff auf Basis von 19.760 zwischen Januar 2009 und Dezember 2015 an die US-amerikanische UAW-Daten-

bank VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) gemeldeten Verdachtsfälle von UAW nach HPV-Impfung bei einer Exposition von etwa 60.000.000 Dosen gaben keinen Anlass zu neuen oder unerwarteten Sicherheitsbedenken und zeigten auch keine auffälligen Muster.²⁰ Das Gleiche gilt für eine Evaluation von VAERS-Daten (2009–2017) zur Sicherheit des bivalenten HPV-Impfstoffs.²¹ In Dänemark kam es 2014 zu einem dramatischen Abfall der HPV-Impfrate nach erfolgreicher Einführung der Impfung im Jahr 2009.²² Vor 2014 lag die Impfrate für Mädchen, die zwischen 1998 und 2000 geboren worden waren, bei 90 Prozent. Diese sank für Mädchen, die 2003 geboren wurden, auf 54 Prozent ab. Der starke Rückgang folgte der negativen Berichterstattung in den Medien in Dänemark ab 2013, nachdem vermehrt unerwünschte Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung, darunter mehrere Verdachtsfälle von CRPS und POTS (siehe oben), an die dänische Behörde gemeldet worden waren. Inzwischen steigt die Impfrate wieder an.

In Japan wurde die Empfehlung für die HPV-Impfung vom japanischen Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt im Zuge der gesteigerten Medienaufmerksamkeit und Berichterstattung über vermeintliche Fälle eines CRPS nach Impfung im Juni 2013 ausgesetzt, obwohl der Impfstoff weiterhin zugelassen war.²³ Ende 2013 war die Impfrate bei Mädchen im für die Impfung zugelassenen Alter in Sakai, Osaka, von vormals (2011 und 2012) 70 bis 80 Prozent auf nur noch 3,9 Prozent gefallen und bis 2014 in Sapporo, Hokkaido, auf 0,6 Prozent.²⁴

Die inadäquate Berichterstattung über Impfungen kann zur Verunsicherung der Bevölkerung führen und die Impfrate negativ beeinflussen. Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland 4.509 Frauen neu am Zervixkarzinom, damit lag die altersstandardisierte Inzidenzrate des Zervixkarzinoms bei 9,1 pro 100.000 Einwohner.²⁵ Etwa 50.000 Frauen pro Jahr müssen sich einem operativen Eingriff (Konisation) zur Therapie einer HPV-bedingten Krebsvorstufe unterziehen.²⁶ Im Jahr 2014 starben 1.506 Frauen an Gebärmutterhalskrebs²⁵; damit lag die altersstandardisierte Sterblichkeitsrate (Mortalitätsrate) bei 2,4 pro 100.000 Einwohner. Querschnittsergebnisse der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) für den Zeitraum 2014–2017 zeigen, dass 42,0 Prozent (95 %-KI: 39,1–45,1 %) der Mädchen bis zum Alter von 17 Jahren in Deutschland mindestens eine HPV-Impfung erhalten haben und lediglich 31,4 Prozent (95 %-KI: 28,9–33,9 %) vollständig gegen HPV geimpft sind.²⁷ Damit wird das präventive Potenzial der HPV-Impfung nicht optimal ausgeschöpft²⁷ und auch die für eine Herdenprotektion (Schutz nicht geimpfter Individuen vor einer impfpräventablen Krankheit in einer Gruppe von geimpften Personen) erforderliche HPV-Impfrate von 80 Prozent²⁸ wird bei Weitem nicht erreicht. Dabei zeigen Modellierungen, dass die HPV-Impfung von Mädchen und jungen Frauen sowie die neu von der STIKO empfohlene HPV-Impfung von Jungen zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitslast von HPV-assoziierten Tumoren bei beiden Geschlechtern führen können.²⁹

Die wissenschaftliche Datenlage zeigt, dass der Nutzen der HPV-Impfung die Risiken deutlich übersteigt.³⁰ In einer in Cincinnati im US-Bundesstaat Ohio, USA, durchgeführten Studie wurden in den Jahren 2016 und 2017, d. h. mehr als zehn Jahre nach Einführung der HPV-Impfung, in denen die Impfrate von 0 Prozent auf 84,3 Prozent angestiegen war, 6,7 Prozent der 13- bis 26-jährigen geimpften Mädchen und jungen Frauen positiv auf HPV-Typen getestet, die vom tetravalenten Impfstoff abgedeckt werden.³¹ In den Jahren 2006 und 2007 wurden noch 35 Prozent der geimpften jungen Frauen positiv auf HPV getestet, das entspricht einem Rückgang um 80,9 Prozent. Im gleichen Zeitraum sank die Rate der positiv auf HPV getesteten, nicht geimpften jungen Frauen von 32,4 Prozent auf 19,4 Prozent. Der Rückgang um 40 Prozent kann möglicherweise der Herdenprotektion zugeschrieben werden.

Unsachliche Kritik, die zu einem Vertrauensverlust und Rückgang der Impfrate führt, kann schwere gesundheitliche Konsequenzen haben, nämlich ein höheres Risiko für Zervixkarzinom. In einer nach der

REFERENZEN

1. Causality assessment of an adverse event following immunization – AEFI. User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. Publication date: MARCH 2013 Languages: English; ISBN: 978 92 4 150533 8; WHO reference number: WHO/HIS/ EMP/QSS; online: www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_manual.pdf
2. Keller-Stanislawski B: Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2014;1:31-35
3. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2012. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 1/2014
4. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2015. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 1/2017
5. DeStefano F et al.: Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2001;108(6):E112
6. Hviid A et al.: Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1398-13404
7. www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html
8. Farez MF et al.: Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011;258(7):1197-1206
9. Scheller NM et al.: Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015;313(1):54-61

Rücknahme der Empfehlung für die HPV-Impfung in Japan durchgeführten Kohortenstudie mit 22.743 Studienteilnehmerinnen im Alter von 20 bis 29 Jahren hatten geimpfte Frauen ein um 69 Prozent geringeres Risiko für eine Vorstufe des Zervixkarzinoms (CIN2+) als nicht geimpfte Frauen (relatives Risiko 0,31; 95%-KI: 0,11–0,83; p=0,013).³²

Abschließend sollte erwähnt werden, dass weder in Deutschland noch in einem anderen Land außer Dänemark und Japan Signale für CRPS und POTS detektiert wurden. Zum Zusammenhang zwischen der HPV-Impfung und bestimmten seltenen immunvermittelten Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen wurden große Beobachtungsstudien durchgeführt. Zusammenfassend weist der aktuelle Forschungsstand auf ein positives Sicherheitsprofil bei weiblichen wie männlichen Impfungen hin.

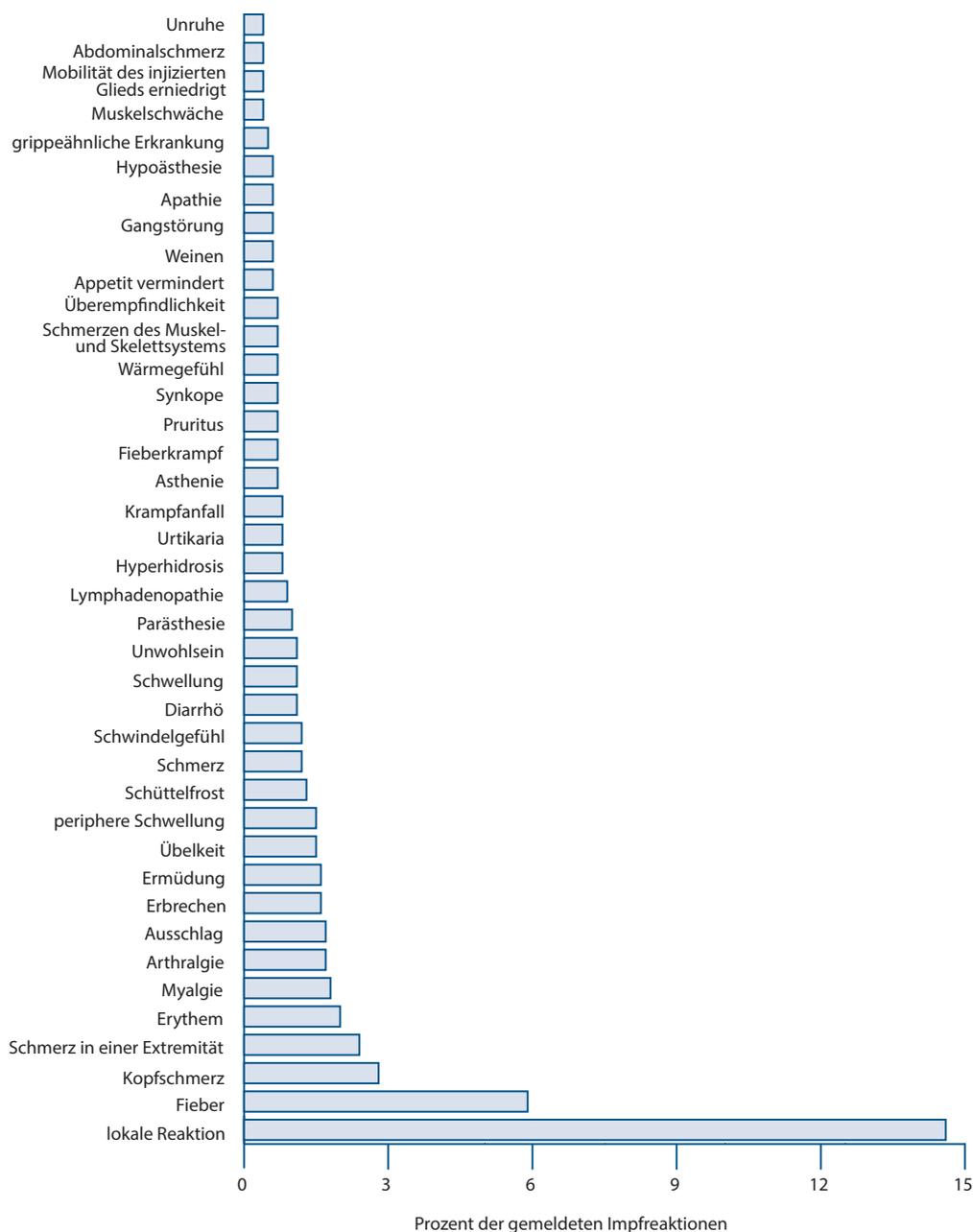


Abbildung 3:
Die 40 häufigsten gemeldeten Reaktionen im Berichtszeitraum 2017

10. DeStefano F et al.: Vaccinations and risk of central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. Arch Neurol. 2003;60(4):504-509

11. Oberle et al.: Sicherheit der Impfung gegen humane Papillomviren (HPV). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, 3/2018

12. European Medicines Agency (2015): EMA to further clarify safety profile of human papillomavirus (HPV) vaccines. Online verfügbar unter www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002365.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c1, zuletzt geprüft am 05.09.2018.

13. European Medicines Agency (2015): HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. Reports after HPV vaccination consistent with what would be expected in this age group. Online verfügbar unter www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196762.pdf, zuletzt aktualisiert am 20.11.2015, zuletzt geprüft am 11.10.2018.

14. Huygen F et al.: Investigating Reports of Complex Regional Pain Syndrome. An Analysis of HPV-16/18-Adjuvanted Vaccine Post-Licensure Data. EBioMedicine. 2015;2(9):1114-1121

15. Cramon C et al.: Possible adverse effects of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Region of Southern Denmark. A retrospective, descriptive cohort study. Dan Med J. 2017;64(7). pii: A5398

16. Chandler RE et al.: Current Safety Concerns with Human Papillomavirus Vaccine. A Cluster Analysis of Reports in VigiBase®. Drug Saf. 2017;40(1):81-90

17. Arana J et al.: Reports of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome After Human Papillomavirus Vaccination in the Vaccine Adverse Event Reporting System. J Adolesc Health. 2017;61(5):577-582

18. WHO www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/june_2017/en

19. Skufca J et al.: The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination. A nationwide register-based cohort study in Finland. Vaccine. 2018;36(39):5926-5933

DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2017 wurden dem PEI insgesamt 11.844 unerwünschte Reaktionen gemeldet. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/Symptome zu einem Fall berichtet werden können. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind in Abbildung 3 dargestellt. Insgesamt wurden 1.216 verschiedene Reaktionen gemeldet, wobei sich mehr als die Hälfte dieser Reaktionen in den häufigsten 40 Reaktionen zusammenfassen lassen. Die Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach dem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Katalog auf der „Preferred Term“-Ebene. Am häufigsten wurden bekannte, in der Regel vorübergehende und blande Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber und Lokalreaktionen berichtet.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2017 wurden 4.027 Verdachtsfälle einer Impfkomplication gemeldet. Im Vergleich zum Vorjahr (3.673) ist ein Anstieg der Zahl der Verdachtsfallmeldungen zu verzeichnen.

Nur etwa zehn Prozent der Meldungen erhielt das PEI von Gesundheitsämtern. Der Anteil ist damit deutlich geringer als der Anteil der Meldungen durch die Zulassungsinhaber oder der durch die Fachkreise.

Ein neues Risikosignal für bisher unbekannte Nebenwirkungen durch die in Deutschland angewandten Impfstoffe ergab sich im Jahr 2017 nicht.

20. Arana JE et al.: Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015; Vaccine. 2018;36(13):1781-1788

21. Suragh TA et al.: Safety of bivalent human papillomavirus vaccine in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2009-2017; Br J Clin Pharmacol. 2018;84(12):2928-2932

22. Suppli CH et al.: Decline in HPV-vaccination uptake in Denmark – the association between HPV-related media coverage and HPV-vaccination. BMC Public Health. 2018 Dec 10;18(1):1360

23. Larson HJ et al.: Tracking the global spread of vaccine sentiments: the global response to Japan's suspension of its HPV vaccine recommendation. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(9):2543-2550

24. Ueda Y et al.: Japan's failure to vaccinate girls against human papillomavirus. Am J Obstet Gynecol. 2015;212:405-406

25. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). 2019; Online verfügbar: www.gekid.de, abgerufen am 05.03.2019

26. Müller H: Effekte des Screenings auf Zervix-Karzinom in Deutschland: Häufigkeit und Verteilung von Konisationen. 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, 18. GAA-Jahrestagung 20.-22.10.2011. German Medical Science GMS Publishing House, Köln 2011

27. Poethko-Müller C et al.: Impfung gegen Humane Papillomviren (HPV) von Mädchen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring. 2018;3(4):86-93

28. Brisson M et al.: Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papilloma-virus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. Lancet Public Health. 2016;1(1):e8-e17

29. Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für

Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Epidemiologisches Bulletin 26/2018; www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/26/Art_01.html?nn=2375548

30. Oberle D et al.: Impfkomplicationen und der Umgang mit Verdachtsfällen. Bundesgesundheitsbl. 2019; <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02913-1>

31. Spinner et al.: Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women. Pediatrics. 2019;143(2):pii:e20181902

32. Konno R et al.: Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical lesions in Japan. Vaccine. 2018;36(52):7913-7915

// Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial – eine Bestandsaufnahme //

J. GASSEN

T. LEUTENANTSMEYER

J. SCHAEFER

H. PALISSA

(BfArM)

Schulungsmaterial ist als zusätzliche risikominimierende Maßnahme zur Vermeidung von Arzneimittelrisiken ein möglicher Bestandteil des Risikomanagementplans (RMP), der seit dem 26.10.2012¹ mit jedem Zulassungsantrag verpflichtend eingereicht werden muss.² Aktuell ist für 195 Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen im Zuständigkeitsbereich des BfArM Schulungsmaterial angeordnet. Hierzu stehen insgesamt 372 im „Register Schulungsmaterial“ veröffentlichte Materialien für Fachkreise und Patienten zur Verfügung.³

In der vorliegenden Arbeit werden regulatorische Grundlagen und Zielsetzungen von Schulungsmaterial sowie zusätzliche risikominimierende Aspekte, die den Arzneimittelverkehr betreffen, zusammenfassend dargestellt. Um Aussagen über inhaltliche Schwerpunkte, die Art des Schulungsmaterials oder über dessen Bezug zu verschiedenen Anwendungsarten treffen zu können, wurden Schulungsmaterialien, die dem Zuständigkeitsbereich des BfArM zugeordnet waren, von November 2017 bis April 2018 auf inhaltliche Kriterien geprüft und analysiert. Dabei konnten Aussagen über die Verteilung der verschiedenen Arten von Schulungsmaterial, die Häufigkeit bestimmter Anwendungsrisiken und arzneimittelbezogener Probleme⁴ in Bezug auf unterschiedliche Darreichungsformen getroffen werden.

GRUNDLAGEN UND RECHTLICHER HINTERGRUND

Schulungsmaterial kann im Rahmen unterschiedlicher Verfahren, in denen eine Bewertung der Sicherheitsbedenken von Arzneimitteln erfolgt, von den Zulassungsbehörden angeordnet werden. Die Anordnung erfolgt im Kontext von Zulassungsverfahren, Risikobewertungsverfahren (z. B. Verweisungsverfahren [Referrals] gem. Art. 31 oder 107i der Richtlinie 2001/83/EG⁵), PSUSA⁶ (PSUR Single Assessment: wirkstoffbezogene Verfahren zur zusammenfassenden Bewertung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten [Periodic Safety update Reports – PSUR] gem. Art. 107e der RL 2001/83/EG) oder im Rahmen von Änderungen von Arzneimittelzulassungen (Variations gem. Verordnung [EG] Nr. 1234/2008⁷). Schulungsmaterial soll dabei als zusätzliche risikominimierende Maßnahme über Packungsbeilage und Fachinformation hinaus der Gewährleistung einer sicheren Anwendung des jeweiligen Arzneimittels dienen. Dabei muss es in seiner Ausprägung an das jeweilige nationale Gesundheitssystem angepasst und somit von der zuständigen nationalen Behörde genehmigt werden.⁸ Ob und welche Art von Schulungsmaterial angeordnet wird, ist in den sogenannten Kernelementen (key elements) des für die Zulassung eines Arzneimittels relevanten Risikomanagementplans (RMP) wiederzufinden, bei zentral zugelassenen Arzneimitteln auch in Anhang II.D des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission.

Die gesetzlichen Grundlagen für die Anordnung von Schulungsmaterial sind basierend auf EU-Recht (vgl. Artikel 21 der Verordnung [EG] Nr. 726/2004⁹ in Verbindung mit Artikel 104 der Richtlinie 2001/83/EG) sowie im § 63b in Verbindung mit § 28 Absatz 3a und 3b des Arzneimittelgesetzes (AMG)¹⁰ verankert und damit gültig für zentral und national zugelassene Arzneimittel sowie für Zulassungen in einem dezentralen Verfahren (DCP) bzw. einem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP). Der strukturelle Aufbau und die Zweckbestimmung des einzureichenden Schulungsmaterials

richtet sich nach der Ergänzung (Addendum) I des Moduls XVI des Leitfadens für Gute Pharmakovigilanzpraxis (Good Pharmacovigilance Practice, GVP)¹¹. Die Prinzipien der geeigneten Maßnahmen zur Risikominimierung auf der Grundlage der im RMP beschriebenen Sicherheitsbedenken (siehe GVP-Modul V¹²) sind im GVP-Modul XVI (Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators)¹³ dargelegt.

STANDARDHINWEIS AUF DEM SCHULUNGSMATERIAL

Um eine Hilfestellung für die Rahmenstruktur bei der Erstellung von behördlich angeordnetem Schulungsmaterial zu geben, wurde durch das BfArM auf seiner Internetseite „Schulungsmaterial (Educational Material)“ unter anderem eine Checkliste¹⁴ veröffentlicht, die sowohl inhaltliche als auch formale Vorgaben für die Antragsteller von Arzneimittelzulassungen festlegt. Diese sollen durch den Zulassungsinhaber bei Erstellung des Materials umgesetzt werden. Zu den Vorgaben gehört gemäß der ebenfalls dort veröffentlichten Bekanntmachung des BfArM vom 16. Mai 2013¹⁵ auch ein Standardhinweis, dass es sich bei dem Material um behördlich genehmigtes Schulungsmaterial handelt. Dieser zuletzt mit der Checkliste aktualisierte Hinweis sollte gut sichtbar zu Beginn des Schulungsmaterials aufgeführt werden. Beispielhaft ist hier der Standardhinweis aufgeführt, der in Schulungsmaterial für Fachkreise aufgenommen werden soll:

„<Diese/r Leitfaden/Informationsbroschüre/etc.> ist verpflichtender Teil der Zulassung von <WIRKSTOFF, ggf. Wirkstärke, ggf. Darreichungsform, ggf. Indikation> und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um das Risiko des Auftretens von <schwerwiegenden Nebenwirkungen> <bedeutendem Risiko xyz> zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von <WIRKSTOFF, ggf. Wirkstärke, ggf. Darreichungsform, ggf. Indikation > zu erhöhen. Mit diese/m/r Leitfaden/Informationsbroschüre/etc.> soll daher sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die <WIRKSTOFF, ggf. Wirkstärke, ggf. Darreichungsform, ggf. Indikation> verschreiben und zur Anwendung bringen, und Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.“³

Schulungsmaterial soll prägnante und klar fokussierte Aussagen zu Maßnahmen der Risikominimierung enthalten und diese für die jeweilige Zielgruppe in verständlicher Formulierung und in einem übersichtlichen Layout darstellen. Bei der Erstellung ist gemäß GVP-Modul XVI darauf zu achten, dass es keine bloße Wiederholung der Fach- und Gebrauchsinformation darstellt. Es soll besondere Aspekte herausarbeiten, damit es nicht seine Sonderstellung als Instrument für eine knappe, aber prägnante Informationsquelle für besonders zu minimierende Anwendungsrisiken verliert und als weitere „Packungsbeilage“ unbeachtet bleibt. Dabei richtet sich die Gestaltung des Schulungsmaterials an den unterschiedlichen Bedürfnissen der Zielgruppe (Angehörige der Gesundheitsberufe oder Patienten/Angehörige) aus. Im Artikel „Schulungsmaterial zur Minimierung von Arzneimittelrisiken“ des Bundesgesundheitsblatts vom 06.08.2018 wird diese Differenzierung verdeutlicht.¹⁶

HARMONISIERTES SCHULUNGSMATERIAL

Werden von mehreren pharmazeutischen Unternehmen Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff (in der gleichen Indikation, Stärke sowie Darreichungsform) in Verkehr gebracht, sollte sich das Schulungsmaterial nach Möglichkeit nicht oder nur geringfügig unterscheiden, damit die zu vermittelnden Inhalte unabhängig vom individuellen Arzneimittel gleichermaßen wahrgenommen werden und keine Verwirrung oder mangelnde Akzeptanz von inhaltlich gleichem, aber verschieden formuliertem oder gestaltetem Schulungsmaterial entstehen kann.¹⁷ Allerdings kann auf Schulungsmaterial Urheberrechtsschutz

beansprucht werden, da die Ausformulierung der behördlich im RMP vorgegebenen Kernelemente und insbesondere grafische Elemente als geistiges Eigentum gelten können.¹⁸ Daher kann Schulungsmaterial nicht in gleicher Weise übernommen werden, wie das bei Texten für Fach- und Gebrauchsinformationen von bereits bestehenden Arzneimittelzulassungen der Fall ist, sondern muss gegebenenfalls in geeigneter Weise abgeändert werden, falls für die Verwendung keine Erlaubnis durch den Urheber des Schulungsmaterials vorliegt. Das BfArM initiiert daher bei Bedarf Verfahren zur Harmonisierung von Schulungsmaterial, das dann nach Genehmigung unverändert (abgesehen von firmenspezifischen Angaben in dafür vorgesehenen Feldern) übernommen werden muss. Im „Register Schulungsmaterial“ des BfArM ist harmonisiertes Schulungsmaterial mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Derzeit liegt für 24 Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen harmonisiertes Schulungsmaterial vor. Auch auf Seiten der Verbände der pharmazeutischen Industrie oder von einzelnen Firmen werden Vorschläge zur Harmonisierung von Schulungsmaterial eingebracht.¹⁹

LOGO DER BLAUEN HAND

Zu den festgelegten regulatorischen Vorgaben gehört seit dem 01.12.2016 in Deutschland das Logo der Blauen Hand^{20, 21}, das bei neu beantragtem oder aktualisiertem, bereits genehmigtem Schulungsmaterial an geeigneten Stellen enthalten sein muss. Analog zu den Rote-Hand-Briefen für wichtige Mitteilungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit soll dieses Logo den Wiedererkennungswert steigern, eine erhöhte Aufmerksamkeit erzielen und den Stellenwert des behördlich angeordneten Materials verdeutlichen. Hintergrund für die Entstehung des Blau-Hand-Symbols war, dass es sich bei der Implementierung von Schulungsmaterial anfangs als problematisch erwies, das veröffentlichte und zugestellte Material von Werbemaßnahmen der pharmazeutischen Unternehmer zu differenzieren. Um die Unterscheidung von Werbematerial zu erleichtern, wurde mit der Blauen Hand ein Symbol eingeführt, das den Sachverhalt einer wichtigen Information zur Minimierung von Arzneimittelrisiken auf einen Blick für die Arzneimittelanwender verdeutlicht. Das Logo wird seitdem nicht nur auf das Schulungsmaterial selbst, sondern auch auf den äußeren Umschlag bei der erstmaligen Versendung an die Zielgruppen aufgebracht. Durch die Blaue Hand wird dabei analog zum Symbol der Roten Hand die Aufmerksamkeit für Schulungsmaterial als wichtige Information zum Arzneimittel erhöht.



Im Rahmen der im BfArM von November 2017 bis April 2018 durchgeführten Analyse des bisher beauftragten Schulungsmaterials wurden Schwerpunkte wie die Anzahl der Schulungsmaterialien mit dem Logo der Blauen Hand, die Häufigkeit bestimmter zu minimierender Anwendungsrisiken und arzneimittelbezogener Probleme sowie deren möglichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Darreichungsformen untersucht.

Im April 2018 war für 188 Wirkstoffe von Zulassungen im Zuständigkeitsbereich des BfArM Schulungsmaterial angeordnet. Etwa die Hälfte (49 %) des Schulungsmaterials war zu diesem Zeitpunkt mit dem Logo der Blauen Hand versehen. Aufgrund von Neuanträgen und Aktualisierungen enthält heute fast das gesamte veröffentlichte Schulungsmaterial die Blaue Hand als aufmerksamkeitsstarkes Symbol zur Wiedererkennung zusätzlicher zu beachtender risikominimierender Maßnahmen.

VERTEILUNG DER ARTEN DER VERSCHIEDENEN SCHULUNGSMATERIALIEN

Das in Abbildung 1 aufgeführte Balkendiagramm gibt einen Überblick über die verschiedenen Arten von Schulungsmaterialien, die je nach zu vermittelndem Inhalt, Zielgruppe oder Einbindung in den Medikationsprozess in unterschiedlicher Form ausgestaltet sind. Bei kombinierten hormonellen oralen

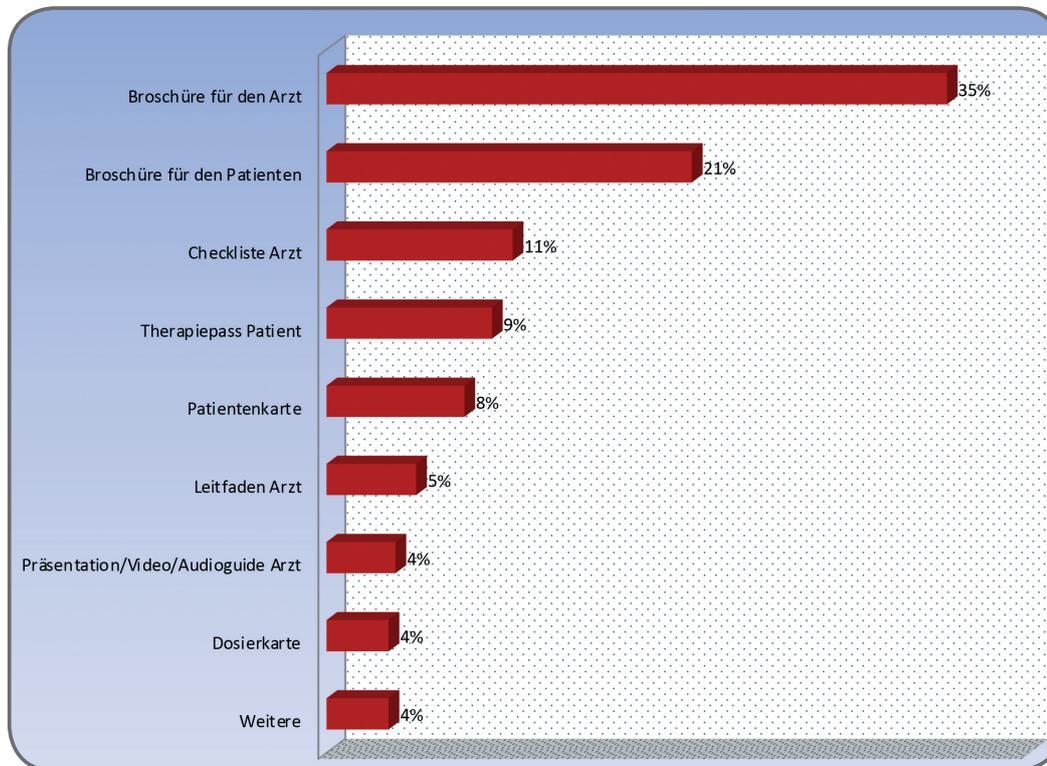


Abbildung 1:
Arten von Schulungsmaterial
im Zuständigkeitsbereich des
BfArM

(11%), Therapiepässe (9%) und Patientenkarten (8%) weitere häufig gewählte Informationsquellen dar, um dem zu minimierenden Risiko zu begegnen.¹⁶

INHALTLICHE SCHWERPUNKTE VON SCHULUNGSMATERIAL

Inhaltliche Schwerpunkte, die in Schulungsmaterial zur Minimierung von Anwendungsrisiken thematisiert werden, fächern sich wie in Abbildung 2 (Seite 31) erkennbar breit auf und adressieren sowohl Nebenwirkungen als auch Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit. Den größten Anteil stellen dabei mit 58 Prozent Medikationsfehler (nicht angemessen beachtete Dosierungs-, Anwendungs-, Verordnungs-, Therapiemonitoring-, Umstellungs-, Rekonstitutionshinweise)^{4, 22} dar. Unter „Medikationsfehler“ ist das „Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte, zu verstehen. Medikationsfehler können jeden Schritt des Medikationsprozesses betreffen und von jedem des am Medikationsprozess Beteiligten verursacht werden. Aufgrund der prinzipiellen Vermeidbarkeit von Schädigungen für Patienten ist die Beachtung und Minimierung von Medikationsfehlern geboten.“²³ Bei einem im Schulungsmaterial thematisierten Verordnungsfehler kann es sich um die fehlerhafte Verordnung eines Arzneimittels z. B. der mangelnden Berücksichtigung von jeweiligen Kontraindikationen oder zu beachtenden Warnhinweisen handeln. Davon abzugrenzen sind in Schulungsmaterial thematisierte Anwendungsfehler oder auch arzneimittelbezogene Probleme, bei denen eine fehlerhafte Applikation am Patienten durch entsprechende Schulung vermieden werden kann. Das betrifft beispielsweise die Vermeidung einer fehlerhaften Injektion (i. v. statt i. m. / s. c.) oder die fehlerhafte Anwendung eines transdermalen Pflasters. Auch die fehlerhafte intravitale Injektion ohne Beachtung von vorzubereitenden Maßnahmen (z. B. Desinfektion der Injektionsstelle) oder die fehlerhafte Applikation eines Arzneimittels mit besonderem Applikationssystem (z. B. Inhalationssysteme bei Antiasthmatica) kann durch gesonderte Beachtung der Nutzungshinweise in Schulungsmaterial vermieden werden.

Kontrazeptiva (KHK) beispielsweise müssen Angehörige der Heilberufe die besonderen Sicherheitsanforderungen, die in einer „Checkliste für den Arzt“ zusammengestellt sind, bei jeder Beratung zur Verordnung von KHK berücksichtigen. Patienten erhalten von ihrem behandelnden Arzt parallel zur Beratung eine „Patientenkarte“, die über die Sicherheitsanforderungen noch einmal gesondert informiert. Broschüren für Ärzte und Patienten (56%) sind dabei die vorwiegend gewählte Art zur Übermittlung von Informationen zur Minimierung von Anwendungsrisiken. Daneben stellen Checklisten

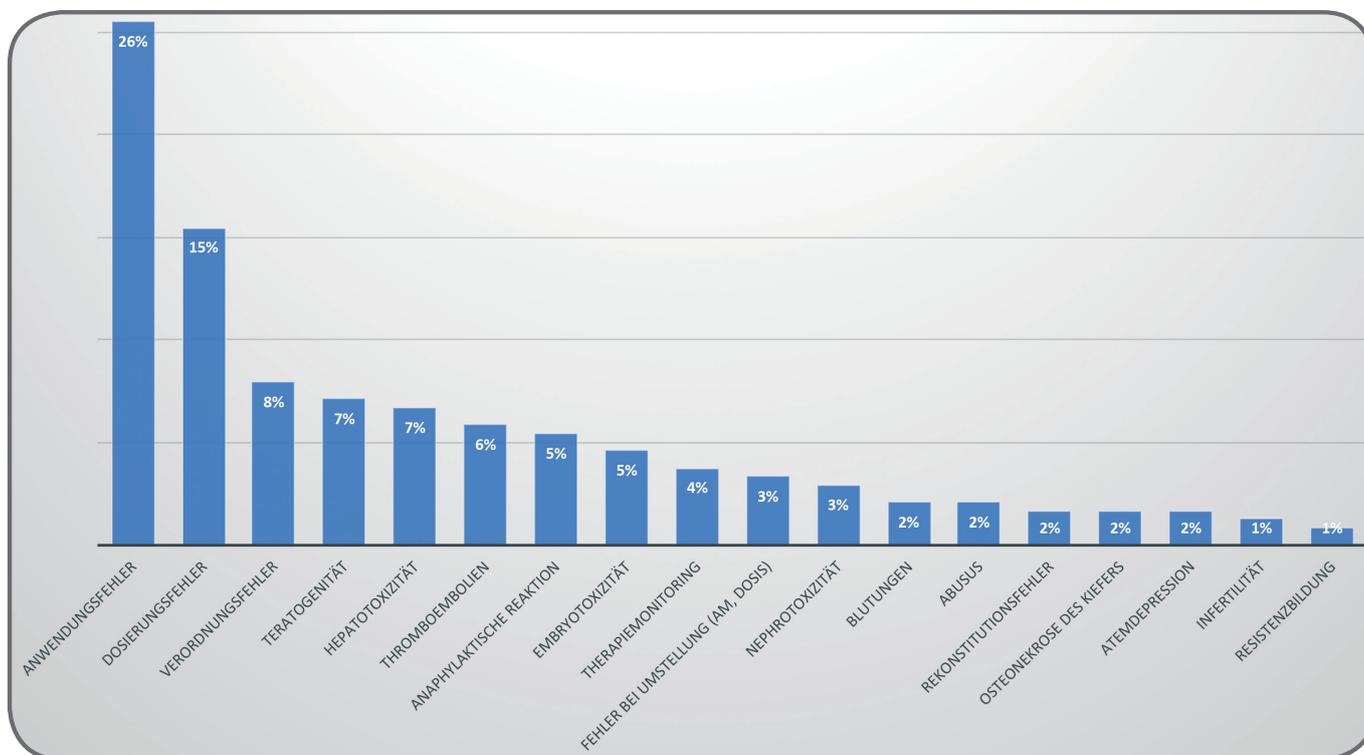


Abbildung 2:
Inhaltliche Schwerpunkte des
Schulungsmaterials

Dosierungsfehler werden in Schulungsmaterialien vor allem bei Arzneimitteln thematisiert, bei denen sich die Dosierung oder das Applikationssystem für die Verabreichung der vorgesehenen Dosis verändert hat. Gleiches gilt für die Umstellung bzw. Anpassung der Medikation von Patienten, wie beispielsweise bei Insulinanaloga. Daraus ist abzuleiten, dass bereits ein großer Anteil an möglichen Fehlerquellen bzw. Anwendungsrisiken durch erhöhte Aufmerksamkeit des Patienten sowie entsprechend professionelle Schulung des medizinischen Fachpersonals anhand von Schulungsmaterial optimiert werden kann. Das dafür zur Verfügung gestellte Schulungsmaterial soll das Erlernen der korrekten Anwendung unterstützen und sowohl durch die zu schulenden Aspekte als auch durch Warnhinweise und Aufzeigen der äußerlichen Unterschiede der Arzneimittel, bei denen auf ein anderes Arzneimittel umgestellt wird (z. B. bei der Umstellung von Fertipens für die Insulinanwendung) die Aufmerksamkeit des Patienten auf ein anderes Applikationssystem erhöhen. Neben diesen vermeidbaren Fehlern im Bereich der Dosierung und Anwendung kann im Schulungsmaterial auf die Minimierung von Risiken im Zusammenhang mit den Eigenschaften des Wirkstoffes oder der Wirkstoffgruppe hingewiesen werden.

Dazu zählen unter anderem die Risiken der Teratogenität/Embryotoxizität (12 %) und die oftmals im gleichen Schulungsmaterial thematisierte Hepatotoxizität (7 %). Mit insgesamt 19 Prozent stellen diese Risiken einen weiteren wichtigen Schwerpunkt von zu minimierenden Anwendungsrisiken dar. Durch Schulungsmaterial werden entsprechende im Hinblick auf die im Medikationsprozess zu beachtende Informationen zur Verfügung gestellt und notwendige Vorsichtsmaßnahmen im Medikationsprozess unterstützt. Bei teratogenen und embryotoxischen Substanzen, wie z. B. Valproat oder den Retinoiden, stehen Schwangerschaftsverhütungsprogramme im Fokus, die u. a. der Aufklärung der Patientin über die möglichen Folgen für das ungeborene Kind bei der Exposition mit solchen Arzneimitteln während der Schwangerschaft dienen.

Mehrere der teratogen oder hepatotoxisch wirkenden Substanzen unterliegen dabei neben dem informativen Schulungsaspekt einer den Arzneimittelverkehr betreffenden Risikominimierungsmaßnahme wie dem ergänzenden kontrollierten Distributionssystem. Da der Schweregrad dieser Risiken als sehr

hoch einzustufen ist, soll das Anwendungsrisiko auf diese Weise zusätzlich reduziert werden. So unterliegen die als besonders teratogen eingestuft Substanzen Lenalidomid, Thalidomid und Pomalidomid nach § 3a der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV)²⁴ einer besonderen Überwachung und dürfen nur auf Sonderrezepten verschrieben werden (T-Register des BfArM).²⁵ Bei einigen anderen Wirkstoffen (z. B. Bosentan, Macitentan, Ponatinib) wurden kontrollierte Distributionssysteme auf der Basis von Kernelementen des RMP zur Minimierung von teratogenen/embryotoxischen, leberschädigenden und weiteren schwerwiegenden Anwendungsrisiken angeordnet.

Besondere Anwendungsrisiken, denen in bestimmten Fällen über Packungsbeilage und Fachinformation hinaus risikominimierend begegnet werden soll, wie z.B. Thromboembolien, Nephrotoxizität und Blutungen, sind mögliche Nebenwirkungen des jeweiligen Wirkstoffs, auf die durch explizite Beschreibung der Anwendungsrisiken im Schulungsmaterial aufmerksam gemacht werden soll (Abbildung 2).

Es kann festgehalten werden, dass angeordnetes Schulungsmaterial je nach Stoffeigenschaft oder Arzneimittelzubereitung oder Anwendungsart unterschiedliche Risiken thematisiert und passend zu den einzelnen Aspekten eine entsprechende Herangehensweise in Inhalt und Form des Materials gewählt wird.

VERTEILUNG DER MIT SCHULUNGSMATERIAL BEAUFLAGTEN ARZNEIMITTEL BEI UNTERSCHIEDLICHEN DARREICHUNGSFORMEN

Es wurde ferner untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen den durch Schulungsmaterial vermeidbaren Anwendungsrisiken und der jeweiligen Darreichungsform, in welcher der Wirkstoff in der Arzneimittelzubereitung vorliegt, gibt.

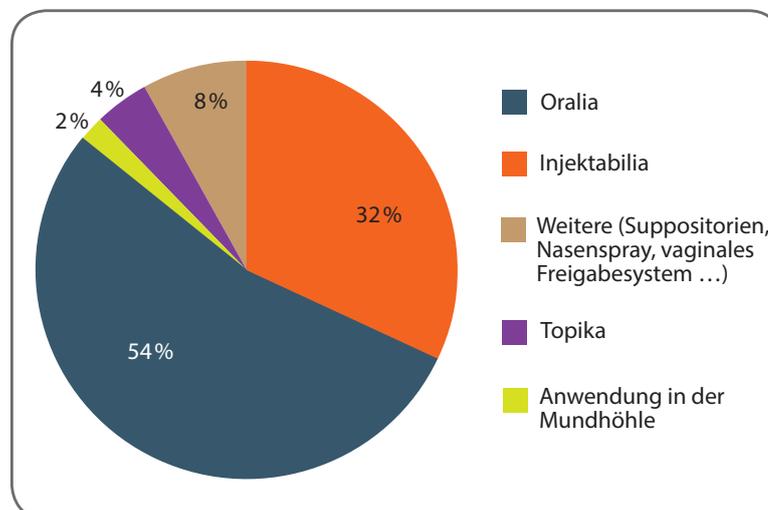


Abbildung 3:
Anteile der unterschiedlichen von Schulungsmaterial betroffenen Anwendungsarten

Um eine Antwort auf diese Fragestellung zu erhalten, wurden, wie in Abbildung 3 dargestellt, die unterschiedlichen Anwendungsarten der Arzneimittel, für die Schulungsmaterial angeordnet ist, erfasst. Dabei betrifft mehr als die Hälfte (54%) des bisher angeordneten Schulungsmaterials peroral angewendete Arzneimittel. Das sind neben Tabletten, Dragees und Kapseln

unter anderem auch Lösungen oder Pulver bzw. Granulate zur Herstellung einer Lösung oder Suspension zum Einnehmen.

32 Prozent der Arzneimittel, für die Schulungsmaterial angeordnet wurde, umfassen hingegen Injektabilia. Neben diesen zwei großen Blöcken von Peroralia und Injektabilia findet man vereinzelt Applikationsformen wie Suppositorien, Nasensprays, Topika und Arzneimittel zur Anwendung in der Mundhöhle, für die Schulungsmaterial angeordnet wurde.

REFERENZEN

1. Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, BGBl. I, S. 2192
2. EMA: Risk management plan (RMP): questions and answers. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-procedural-qa/risk-management-plan-rmp-questions-answers
3. BfArM: Register Schulungsmaterial auf der Internetseite „Schulungsmaterial (Educational Material)“. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html, letzter Zugriff: 14.02.2019
4. Aly AF: Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS), Arzneiverordnung in der Praxis. 2015;42(3):99; www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201503/099h/index.php
5. Richtlinie 2001/83/EG, ABl. L 311, 28.11.2001S. 67, zuletzt geändert durch Verordnung (EU) 2019/5 ABl. L 4, 7.1.2019, S. 24
6. EMA: Periodic safety update reports: Questions and answers. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-procedural-qa/periodic-safety-update-reports-questions-answers
7. Verordnung (EG) Nr. 1234/2008, zuletzt geändert durch Verordnung (EU) Nr. 712/2012, ABl. L 209, 4.8.2012, S. 4
8. Palissa H: „Educational Material“ – Von der Einreichung zur Genehmigung (Präsentation). Februar 2016; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Termine-und-Veranstaltungen/dialogveranstaltungen/dialog_2016/160226/10_Folien_Palissa.pdf
9. Verordnung (EG) Nr. 726/2004, die zuletzt durch Verordnung (EU) 2019/5 ABl. L 4, 7.1.2019, S. 24 geändert worden ist
10. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG, BGBl. I S. 3394, das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes zur Fortschreibung der Vorschriften für Blut- und Gewebezubereitungen und zur Änderung anderer Vorschriften vom 18. Juli 2017, BGBl. I, S. 2757, geändert worden ist

DURCH SCHULUNGSMATERIAL ZU MINIMIERENDE ANWENDUNGSRISEN BEI ORALIA

In Abbildung 4 ist die Verteilung der Anwendungsrisiken dargestellt, die sich als relevant für die Anordnung von Schulungsmaterial bei Oralien gezeigt haben. Die Inhalte der Schulungsmaterialien konzentrieren sich bei Oralien auf

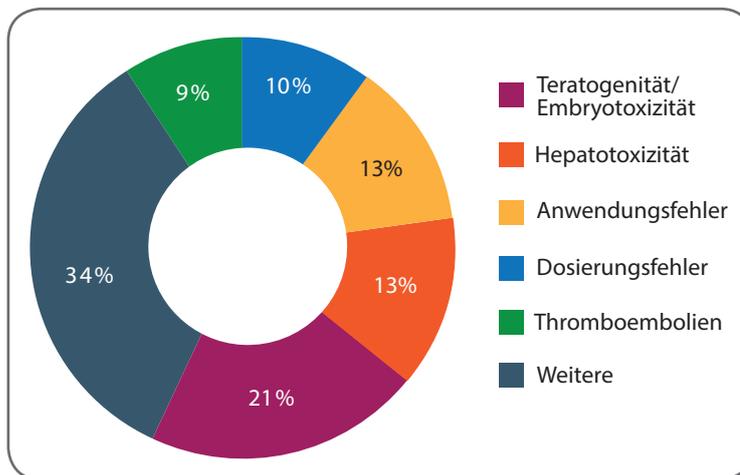


Abbildung 4:
Durch Schulungsmaterial zu minimierende Risiken bei Oralien

dem Punkt „Weiteres“ zusammengefasst. Anwendungsrisiken, die im Schulungsmaterial thematisiert werden, konzentrieren sich u. a. auf Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die auf die kompetitive Blockade von bestimmten Bestandteilen des Cytochrom-P-450-Enzymsystems zurückzuführen sind und damit die Wirkungsdauer der einzelnen Arzneimittel verlängern. Daneben sind Blutbildveränderungen (z. B. Thrombozytopenie), Hypersensitivitätsstörungen (z. B. schwerwiegende Hautreaktionen), Photosensibilität und -toxizität zu erwähnen. Der Schwerpunkt von Schulungsmaterial von Oralien fällt damit zu 77 Prozent auf die zu beachtenden, möglicherweise toxischen Eigenschaften des Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination im verordneten Therapieschema. Bei Oralien wird im Schulungsmaterial auf mögliche Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen hingewiesen und dadurch eine erhöhte Aufmerksamkeit in der Nutzen-Risiko-Abwägung erzeugt. Der Arzt wird durch die Anwendung von Schulungsmaterial vor der Verschreibung durch Checklisten bei der Anamneseerhebung und der Einschätzung von individuellen Risikofaktoren und Ausschlusskriterien unterstützt (z. B. die harmonisierte Checkliste für die Verschreibung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva). Darüber hinaus kann der Arzt mit dem Patienten Materialien zur Aufklärung über die Risiken besprechen (z. B. harmonisiertes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung bei Valproinsäure).

ren sich bei Oralien auf mögliche Risiken einer teratogenen oder leberschädigenden Wirkung (34 %) und auf weitere in den Eigenschaften des Wirkstoffs gründende Gegenanzeigen, Warnhinweise und Nebenwirkungen. Neben Thromboembolien (9 %), die vor allem bei hormonalen Kontrazeptiva eine Rolle spielen, werden weitere Nebenwirkungen und andere Risiken unter

DURCH SCHULUNGSMATERIAL ZU MINIMIERENDE RISIKEN BEI INJEKTABILIA

Etwa ein Drittel (61 von 188) des angeordneten Schulungsmaterials betrifft unter den zugelassenen Darreichungsformen die Gruppe der Injektabilia, von der 43 Prozent als Infusion intravenös (i. v.) verabreicht wird.

Die Abbildung 5 zu Arzneimitteln, die i. v. als Infusionen verabreicht werden und für die Schulungsmaterial angeordnet wurde, zeigt, dass der Schwerpunkt bei Infusionen mit 48 Prozent bei Dosierungs- und Anwendungsfehlern liegt, während Anwendungs- und Dosierungsfehler bei Oralien lediglich 23 Prozent die Anordnung von Schulungsmaterial begründen. Bei Infusionen, die zur Anwendung durch Fachpersonal zugelassen sind, wird eine intensive Information von Fachpersonal und Patienten für notwendig

11. EMA: Guideline on good pharmacovigilance practices: Module XVI Addendum I – Educational materials. 8. Dezember 2015, EMA/61341/2015; www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-xvi-addendum-i-educational-materials_en.pdf, letzter Zugriff: 14.02.2019

12. EMA: Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module V Risk management systems (Rev. 2). 28. März 2017, EMA/838713/20011 Rev 2; www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf, letzter Zugriff: 14.02.2019

13. EMA: Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module XVI Risk minimization measures – Selection of tools and effectiveness indicators (Rev. 2). 28. März 2017, EMA/204715/2012 Rev 2; www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimization-measures-selection-tools_en-3.pdf, letzter Zugriff 14.02.2019

14. BfArM: Checkliste Erstellung Educational Material/Schulungsmaterial (Printmaterialien). www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Checkliste.pdf, letzter Zugriff: 14.02.2019

15. BfArM: Bekanntmachung über die Modalitäten der elektronischen Erst- und Folgeeinreichung sowie über die Bearbeitung von Schulungs- und Informationsmaterialien (sog. Educational Material) als Teil eines Risikomanagement-Plans im Sinne von § 4 Absätze 36 und 37 AMG. 16. Mai 2013; www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Pharmakovigilanz/RMP/bm-phvig-rmp-20130516-educat-matneu.pdf, letzter Zugriff: 14.02.2019

16. Heymans L et al.: Schulungsmaterial zur Minimierung von Arzneimittelrisiken. Bundesgesundheitsblatt 2018; online publiziert am 06.08.2018; <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00103-018-2795-y>

17. BfArM: Fragen und Antworten (Q&A) zur Erstellung, Einreichung und Implementierung von angeordnetem Schulungsmaterial (Educational Material). www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Educati

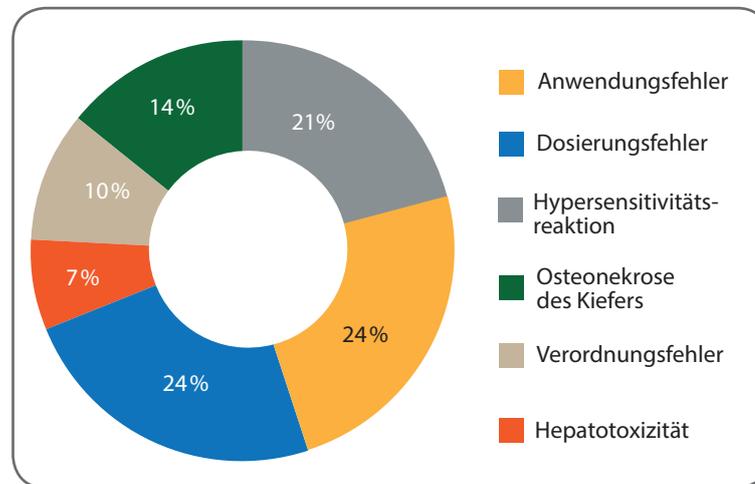


Abbildung 5:
Durch Schulungsmaterial zu minimierende Risiken bei Infusionen (i. v.)

stehen Hypersensitivitätsreaktionen bei Infusionen an dritter Stelle. Vergleichend zu Oralia, bei denen Hypersensitivitätsreaktionen lediglich in drei Prozent des Schulungsmaterials thematisiert wird, ist dieses Risiko bei den i. v. zu verabreichenden Arzneimitteln mit 21 Prozent deutlich häufiger zu finden.

Betrachtet man neben der Gruppe der als Infusion anzuwendenden Arzneimittel die deutlich kleinere Gruppe von Arzneimitteln, die als intravenöse Injektionen verabreicht werden, zeigt sich eine deutlich geringere Streuung der im Schulungsmaterial adressierten Anwendungsrisiken (Abbildung 6). Bei Injektionen nehmen Anwendungs- und Dosierungsfehler mit 83 Prozent den Hauptanteil an zu minimierenden Risiken im Schulungsmaterial ein, deutlich mehr als bei den Infusionen i. v. (48%). Hinsichtlich der wirkstoffbezogenen Anwendungsrisiken werden bei Injektionen in 17 Prozent der Fälle Hypersensitivitätsreaktionen adressiert. Das ist ein zu Injektionen i. v. vergleichbarer Wert (14%).

Bei anderen besonderen Darreichungsformen, wie der intravitrealen Injektion, werden die zu berücksichtigenden risikominimierenden Aspekte im Schulungsmaterial nicht nur in schriftlicher Form für

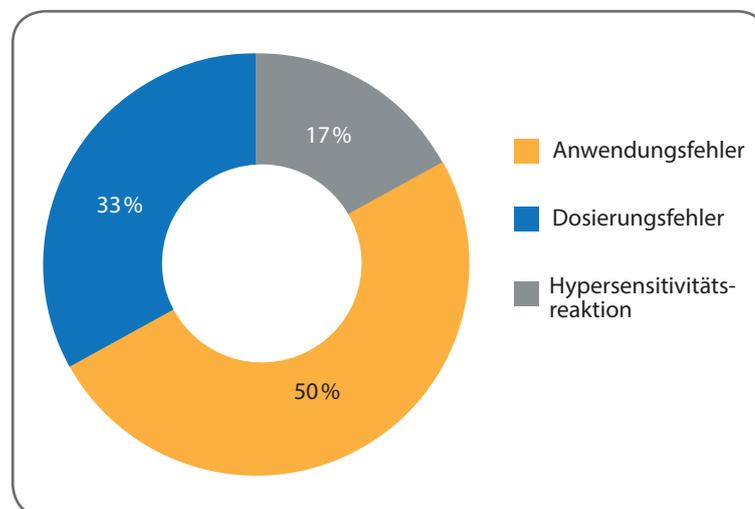


Abbildung 6:
Durch Schulungsmaterial zu minimierende Risiken bei Injektionen

erachtet. So werden beispielsweise im Schulungsmaterial zum Arzneimittel mit dem Wirkstoff Agalsidase Beta die notwendigen Voraussetzungen aufgelistet, die für die Infusion durch medizinisches Pflegepersonal unter häuslichen Bedingungen zu erfüllen sind.

Neben Anwendungs- und Dosierungsfehlern

den Arzt dargestellt, sondern zum Teil mit Videos unterstützt (z. B. Aflibercept).

Eine weitere Gruppe von Injektabilia stellen Arzneimittel zur Selbstmedikation dar, beispielsweise Fertigspritzen und Pens (z. B. Romiplostim, Etanercept, Adrenalin), die nicht i. v., sondern subkutan oder intramuskulär angewendet werden.

[onMaterial/faq-pdf.pdf](#), letzter Zugriff: 14.02.2019

18. Sträter B: Blaue Hand – Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial. Pharm Ind. 2017;79(12):1600-1601

19. Thurisch B et al.: Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial – Status Quo. Pharm. Ind. 2018;80(6):796-800

20. BfArM: Neues in Kürze – Neue Kennzeichnung von angeordnetem und behördlich genehmigtem Schulungsmaterial. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2016;4:42; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/4-2016.pdf, letzter Zugriff: 14.02.2019

21. Flyer des BfArM und PEI: Blaue Hand – Neues Logo zur Kennzeichnung von angeordnetem und behördlich genehmigtem Schulungsmaterial. www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Flyer_BlaueHand.pdf, letzter Zugriff: 14.02.2019

22. EMA: Good practice guide on recording, coding reporting and assessment of medication errors. 23. Oktober 2015, EMA/762563/2014; www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf, letzter Zugriff: 14.02.2019

23. Kaumanns K et al.: Medikationsfehler im Fokus der Forschung und Pharmakovigilanz. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2015;2:27-35; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2015/2-2015.pdf

24. AMVV – Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 21. Dezember 2005, BGBl. I S. 3632, zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 26. September 2018 (BGBl. I S. 1386)

25. www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/T-Rezept/_node.html

Wenn Schulungsmaterial angeordnet ist, werden damit Angehörige der Gesundheitsberufe bei der Einweisung der Patienten in die Selbstmedikation unterstützt und den Patienten Anleitungen über die richtige Anwendung und die einzuhaltenden Vorsichtsmaßnahmen zur Verfügung gestellt.

FAZIT

Seit der Einführung von zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen in Form von Schulungsmaterial wurde für ca. elf Prozent (195) der aktuell verkehrsfähigen Wirkstoffe im Zuständigkeitsbereich des BfArM (ohne Homöopathika, Anthroposophika, Phytopharmaka) Schulungsmaterial angeordnet. Die Informationen, die zusätzlich zu Packungsbeilage und Fachinformation in Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt werden, stehen je nach Inhalt und Einsatz im Medikationsprozess in unterschiedlichen Formaten zur Verfügung. Anwendungsrisiken, die durch Schulungsmaterial minimiert werden sollen, sind dabei auf besonders zu beachtende Wirkstoffeigenschaften oder zu berücksichtigende Besonderheiten der korrekten Anwendung und Dosierung der Arzneimittel fokussiert. Wesentliche inhaltliche Schwerpunkte von Schulungsmaterial adressieren insbesondere Medikationsfehler (insgesamt 58 %). Bei intravenösen Injektionen nehmen allein Anwendungs- und Dosierungsfehler (83 %) den größten Anteil ein. Bei Oralien werden überwiegend schwerwiegende wirkstoffspezifische Eigenschaften wie Teratogenität/Embryotoxizität, Hepatotoxizität oder andere risikorelevante Wirkstoffeigenschaften im Schulungsmaterial thematisiert. Einen hohen Anteil für angeordnete Schulungsmaterialien nehmen bei Injektabilien des Weiteren Medikationsfehler für komplexere Anwendungsarten ein, wie beispielsweise Darreichungsformen zur intravitrealen Injektion oder On-Body-Injektoren. Von weiteren innovativen und komplexen Darreichungsformen bis hin zu neuen Therapieschemata gibt es eine immer größere Bandbreite an zu beachtenden Einzelaspekten, für die Fachkreise und Patienten im Interesse der Arzneimitteltherapiesicherheit sensibilisiert werden müssen.

Schulungsmaterial wird den Zielgruppen in geeigneter Form, über ein geeignetes Medium und insgesamt nicht im Übermaß übermittelt, um einen Verlust seiner beabsichtigten Wirkung zu vermeiden. Das betrifft neben der wachsenden Anzahl an Schulungsmaterialien auch den auszugestaltenden Inhalt. Dieser soll knapp und prägnant auf die zu minimierenden Sicherheitsbedenken fokussiert und dabei gleichzeitig gut verständlich für die Zielgruppe sein und keine bloße Wiederholung von Packungsbeilage und Fachinformation darstellen, damit es vom Empfänger bewusst als zusätzliche Information zur Minimierung von Anwendungsrisiken wahrgenommen werden kann. Die behördliche Prüfung und Genehmigung von Schulungsmaterial orientiert sich daher an Verständlichkeit und Lesbarkeit der Inhalte mit dem Ziel, den Medikationsprozess im Sinne der Patientensicherheit zu unterstützen und zu verbessern.

Wir danken Johanna Gassen, von November 2017 bis April 2018 Pharmazeutin im Praktikum im BfArM, für die Mitarbeit an diesem Beitrag.

NEUES IN KÜRZE

KONTROLLIERTES ZUGANGSSYSTEM HYDROXYETHYL(HES)HALTIGER ARZNEIMITTEL: INKRAFTTRETEN AM 17. APRIL 2019

Mit Abschluss des europäischen Risikobewertungsverfahrens (EMA/H/A-107i/1457) wurde europaweit die Einführung eines kontrollierten Zugangssystems für HES-haltige Arzneimittel angeordnet. Dazu gehört die Durchführung von Schulungen anhand von behördlich genehmigtem Schulungsmaterial für alle in Frage kommenden Angehörigen der Gesundheitsberufe, die HES-haltige Infusionslösungen verordnen oder anwenden. Zu den Kernelementen des Schulungsmaterials gehören u. a. die Risiken der Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen außerhalb der Zulassungsbedingungen, die Hinweise auf Indikation, Dosis, Dauer der Behandlung und Kontraindikationen, neue zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung sowie die Er-

gebnisse der Studien zur Arzneimittelanwendung. Damit soll sichergestellt werden, dass HES-haltige Infusionslösungen zukünftig nur noch von entsprechend geschulten Angehörigen der Heilberufe verordnet und angewendet und nur Einrichtungen beliefert werden, in denen diese Schulungen erfolgten.

Gemäß den europäischen Festlegungen werden mit Inkrafttreten des kontrollierten Zugangssystems am 17. April 2019 nur noch solche Einrichtungen mit HES-haltigen Arzneimitteln beliefert, die akkreditiert sind. Die Akkreditierung erfolgt durch die pharmazeutischen Unternehmer mit Zulassungen für HES-haltige Arzneimittel und setzt voraus, dass in Deutschland alle Angehörigen der Heilberufe, die diese Arzneimittel in der je-

weiligen Einrichtung verordnen oder anwenden, eine etwa 15-minütige Schulung (Online- oder Präsenzschiung) mit entsprechender Lernerfolgskontrolle durchlaufen haben. Die Einrichtungen müssen sich nach einem Jahr reakkreditieren lassen. Die Bestellung von HES-haltigen Arzneimitteln erfolgt ab dem 17.04.2019 ausschließlich direkt bei den pharmazeutischen Unternehmern. Dort wird geprüft, ob die bestellende Einrichtung akkreditiert ist, und nur in diesem Fall erfolgt eine Belieferung der Bestellung.

Weitere Informationen zum Risikobewertungsverfahren finden Sie unter dem folgenden Link: www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-ll/hes-neu2017.html

GLIADEL® (CARMUSTINHALTIGES IMPLANTAT): ZEREBRALES ANEURYSMA AN DER IMPLANTATIONSSTELLE

Gliadel®-Implantate sind carmustinhaltige Polymerplättchen, die nach der Tumorsektion in die Tumorphöhle eingebracht werden und dort lokal den Wirkstoff freisetzen. Gliadel® ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierten, hochgradig malignen Gliomen zusätzlich zur chirurgischen Behandlung und der Strahlentherapie und zur Zusatzbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem histologisch nachgewiesenen Rezidiv eines multiformen Glioblastoms, bei denen eine chirurgische Resektion angezeigt ist.

Im Juni 2018 wurde der Fall einer 76-jährigen Patientin berichtet, bei der ein zerebrales Aneurysma an der Implantationsstelle von Gliadel® diagnostiziert wurde. Der Patientin wurden nach Resektion eines rezidivierten Glioblastoms acht Carmustinimplantate in die Resektionshöhle eingesetzt. Ein Jahr nach der Operation traten bei der Patientin eine Hemiparese und eine verwaschene Sprache auf. Im CT zeigte sich eine Subarachnoidalblutung im Bereich der Resektionshöhle, deren Ursache ein Aneurysma war. Die Blutung wurde operativ gestillt. Während des Abpräparierens des Aneurysmas riss das Gefäß ein. Die Wand des Gefäßes wurde als sehr mürbe und als klinisch deutlich verändert beschrieben. Als Ursache für die Gefäßwandveränderung und das Aneurysma wurden die vorausgegangene Strahlentherapie und die Carmustinimplantate vermutet.

Bereits 2015 wurde der Fall eines Pseudoaneurysmas nach Gliadel®-Implantation publiziert.¹ Einem 42-jährigen Patienten wurden nach Tumorsektion zur Behandlung eines anaplastischen Astrozytoms acht Carmustinimplantate eingesetzt. Zusätzlich wurde der Patient mit Nimustin und Strahlentherapie behandelt. Sechs Monate nach dem Einsetzen der Implantate kam es zu einer subarachnoidalen Blutung, als deren Ursache ein Pseudoaneurysma an der Stelle der Implantation der Carmustinplättchen diagnostiziert wurde. Zusätzlich wurde eine Dissektion der Intima des betroffenen Gefäßes in der Nähe des Aneurysmas festgestellt. Die Autoren schlussfolgerten, dass das Pseudoaneurysma auf Grund einer Entzündungsreaktion induziert durch Carmustin entstanden ist, und empfahlen, Carmustinimplantate nicht in unmittelbarer Nähe zu intrakraniellen Stammgefäßen einzusetzen.

Der mögliche Einfluss von Gliadel® auf lokale Blutgefäße, einschließlich der Ausbildung von Aneurysmen, wird vom Zulassungsinhaber im aktuellen Sicherheitsbericht diskutiert. Die vorliegenden Daten werden zurzeit bewertet und die Notwendigkeit einer Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation diskutiert.

1. Sato K et al.: Chronic Phase Intracranial Hemorrhage Caused by Ruptured Pseudoaneurysm Induced by Carmustine Wafer Implantation for Insulo-opercular Anaplastic Astrocytoma: A Case Report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(11):848-851

NEUES IN KÜRZE

FLUORCHINOLONE: SCHWERE UND LANG ANHALTENDE NEBENWIRKUNGEN IM BEREICH MUSKELN, GELENKE UND NERVENSYSTEM: EU-KOMMISSION BESTÄTIGT ANWENDUNGSEINSCHRÄNKUNGEN AUFGRUND VON NEBENWIRKUNGEN, DIE DIE LEBENSQUALITÄT EINSCHRÄNKEN UND MÖGLICHERWEISE LANG ANHALTEND SIND

Im Oktober 2018 hatte der PRAC bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) empfohlen, den Gebrauch von Fluorchinolonen, die entweder oral eingenommen, injiziert oder inhaliert werden, einzuschränken. Nachdem Nebenwirkungen, die die Lebensqualität einschränken und möglicherweise lange anhalten, im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln berichtet wurden, hatte der PRAC diese Nebenwirkungen und deren Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis neu bewertet.

Nach Zustimmung durch den CHMP hat am 11.03.2019 die Europäische Kommission nun diese Empfehlung bestätigt.

Dementsprechend werden ab dem 08. April 2019 alle Ärzte, die Fluorchinolone verordnen, sowie Apotheker über die neuen Anwendungsbeschränkungen und geänderten Warnhinweise mittels eines Rote-Hand-Briefs informiert, damit sie diese bei ihren Verordnungen und der Aufklärung ihrer Patienten berücksichtigen können.

Gemäß PRAC-Empfehlung sollten die weiterhin zugelassenen Fluorchinolone

- nicht angewendet werden:
 - bei Infektionen, die auch ohne Behandlung abklingen oder die nicht schwer sind (z. B. Entzündungen des Halses)
 - zur Vorbeugung der Reisediarrhö oder wiederkehrender Infektionen der unteren Harnwege (sofern sie nicht über die Blase hinausgehen)
 - zur Behandlung von Patienten, bei denen vormals schwere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Fluorchinolonen oder Chinolonen aufgetreten sind
 - um leichte bis mittelschwere Infektionen (inklusive unkomplizierte Zystitis, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis und chronische obstruktive Lungenerkrankung [COPD], akute bakterielle Rhinosinusitis und akute Mittelohrentzündung) zu behandeln; es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, können nicht angewendet werden
- mit Vorsicht angewendet werden speziell bei älteren Patienten, bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Patienten, die eine Organtransplantation hatten oder Patienten, die mit systemisch anzuwendenden Kortikosteroiden behandelt werden. Diese Patientengruppen weisen ein höheres Risiko für durch fluorchinolon- oder chinolonhaltige Antibiotika verursachte Schäden an den Sehnen auf.

Der PRAC hat zudem die Behandlung einiger Entzündungen, die auch nicht bakterieller Genese sein können, wie z. B. Prostatitiden (chronisches Beckenschmerzsyndrom [CBSS]/chronische [abakterielle] Prostatitis), auf entsprechende bakterielle Entzündungen eingeschränkt.

Der PRAC hat außerdem empfohlen, dass Angehörige der Gesundheitsberufe die Patienten anweisen sollten, die Behandlung mit einem fluorchinolonhaltigen Antibiotikum zu beenden, wenn erste Anzeichen von Nebenwirkungen auftreten, die Muskeln, Sehnen oder Knochen (wie zum Beispiel Entzündungen oder Risse der Sehnen, Muskelschmerzen oder -schlaffheit, Gelenkschmerzen oder -schwellungen) oder das Nervensystem (wie Kribbeln, Müdigkeit, Depression, Verwirrtheit, Suizidgedanken, Schlafstörungen, Probleme beim Sehen oder Hören, veränderter Geschmacks- oder Geruchssinn) betreffen.

Die Fach- und Gebrauchsinformationen der einzelnen Fluorchinolone werden jetzt geändert, um die Anwendungseinschränkungen wiederzugeben.

Ergänzende Informationen finden sich auf der Website des BfArM:

www.bfarm.de/flourchinolone

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar 2019 bis März 2019 //

(STAND 20.03.2019)

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss 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

FENSPIRIDHALTIGE ARZNEIMITTEL: RUHEN DER ZULASSUNG AUFGRUND DES POTENZIELLEN RISIKOS VON HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN

(laufende PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel-107i [Dringlichkeitsverfahren der Union], gestartet am 14.02.2019, vorläufige PRAC-Empfehlung am 14.02.2019, EMEA/H/A-107i/1480)

Der PRAC hat ein EU-weites Ruhen der Zulassung von fenspiridhaltigen Arzneimitteln empfohlen, die bei Kindern und Erwachsenen zur Linderung von Husten infolge von Lungenerkrankungen eingesetzt werden. Das Ruhen der Zulassung ist eine Vorsichtsmaßnahme zum Schutz der Patienten, während der PRAC das Risiko einer QT-Verlängerung und der Torsades de pointes (Abweichungen der Erregungsdauer des Herzens, die zu Herzrhythmusstörungen führen können) überprüft.

Es wurden Fälle von Herzrhythmusstörungen bei Patienten berichtet, die diese Arzneimittel in der Vergangenheit angewendet haben. Um den möglichen Zusammenhang zwischen Fenspirid und diesen Herzrhythmusproblemen zu untersuchen, wurden Tierversuche durchgeführt, die darauf hinweisen, dass Fenspirid zu einer QT-Verlängerung beim Menschen führen kann.

Der PRAC wird nun alle verfügbaren Erkenntnisse prüfen und Empfehlungen zu den Maßnahmen abgeben, die bei der Zulassung von fenspiridhaltigen Arzneimitteln in der gesamten EU zu ergreifen sind.

Fenspiridhaltige Arzneimittel sind in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten, nicht aber in Deutschland, zugelassen.

Weitere Informationen zu diesen Arzneimitteln finden Sie auf der EMA-Website: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fenspiride-containing-medicinal-products

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

FLUOROURACIL UND VERWANDTE WIRKSTOFFE: EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN ZUM SCREENING VON PATIENTEN VOR DER BEHANDLUNG

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1481, gestartet am 15.03.2019)

Die EMA hat ein Verfahren zur Überprüfung von fluorouracilhaltigen Arzneimitteln (auch bekannt als 5-Fluorouracil oder 5-FU) sowie den verwandten Wirkstoffen Capecitabin, Tegafur und Flucytosin, die im Körper in 5-Fluorouracil umgewandelt werden, gestartet. Im Rahmen des Verfahrens werden verfügbare Screeningmethoden und ihr Stellenwert bei der Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Nebenwirkungen untersucht.

Es ist bekannt, dass einige Patienten über keine oder eine nicht ausreichende Aktivität eines Enzyms namens Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) verfügen, das für den Abbau von 5-Fluorouracil benötigt wird. Verschreibenden Ärzten ist möglicherweise nicht bekannt, dass einigen ihrer Patienten die Aktivität des Enzyms DPD fehlt. Wenn sie diesen Patienten 5-Fluorouracil oder eine der verwandten

Substanzen verabreichen, können diese im Körper nicht abgebaut werden, was zum Anstieg der 5-Fluorouracil-Konzentrationen im Blut führt.

Die Entstehung eines hohen Fluorouracil-Blutspiegels, die bei einigen dieser Arzneimittel beobachtet wurde, kann zu schweren und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie Neutropenie (Verminderung der neutrophilen Granulozyten, das sind bestimmte weiße Blutkörperchen zur Bekämpfung von Infektionen), Neurotoxizität (Schädigung des Nervensystems), schwerem Durchfall und Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut) führen. Patienten mit einem vollständigen DPD-Mangel sollten daher nicht mit Fluorouracil oder Arzneimitteln, die im Körper zu Fluorouracil umgewandelt werden, behandelt werden.

Die Produktinformationen zu den meisten dieser Arzneimittel enthalten bereits einen Hinweis, dass sie nicht bei Patienten mit vollständigem DPD-Mangel angewendet werden sollten. Genetische Tests auf DPD werden für die meisten dieser Arzneimittel zur Krebsbehandlung empfohlen, aber ein systematisches Screening auf einen DPD-Mangel vor Behandlungsbeginn ist nicht verpflichtend vorgeschrieben. Darüber hinaus wurden kürzlich neue Daten zu Gentests und anderen DPD-Screeningmethoden veröffentlicht, die einen Einfluss auf die aktuellen Empfehlungen haben könnten.

Die EMA wird nun die verfügbaren Daten in Bezug auf die verfügbaren Screeningmethoden zur Feststellung von DPD-Mängeln auswerten und bewerten, ob Änderungen erforderlich sind, um die sichere Anwendung dieser Arzneimittel zu gewährleisten.

Patienten, die Bedenken bezüglich ihrer Arzneimittel haben, sollten ihren Arzt konsultieren und die Anwendung beziehungsweise Einnahme nicht ohne ärztlichen Rat beenden.

Weitere Informationen zu diesen Arzneimitteln finden Sie auf der EMA-Website: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal

METHOTREXAT: EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN WEGEN DES MÖGLICHEN RISIKOS VON DOSIERUNGSFEHLERN

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1463, gestartet am 12.04.2018)

Die EMA setzt das Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zur Überprüfung des Risikos von Dosierungsfehlern mit Methotrexat fort.

Weitere Informationen auf Seite 41 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 2/2018 (www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/2-2018.pdf).

www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11–14 February 2019 PRAC meeting, 11.03.2019, EMA/PRAC/97587/2019

PRAC-SITZUNG VOM 11. BIS 14. FEBRUAR 2019

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Februar 2019

– keine

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Februar 2019)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Armodafinil; Modafinil	19367	Auswertung von Daten einer US-amerikanischen Beobachtungsstudie bzgl. des Auftretens kongenitaler Missbildungen und Entwicklungsstörungen bei Neugeborenen
Bevacizumab	19344	Milzinfarkt
Olanzapin	19357	Hypersalivation
Propylthiouracil	19358	erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien
Secukinumab	19354	generalisierte Dermatitis exfoliativa
Sulfasalazin	19351	Störung von NADH/NADP-Assays
Tocilizumab	19295	Fazialisparese

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Februar 2019

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
ACE-Hemmer ¹	19346	Bewertung der Daten zum Lungenkarzinomrisiko einer populationsbasierten Kohortenstudie	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz
Olanzapin	19306	Gestationsdiabetes	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz

¹ Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril, Zofenopril

EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. bis 17. Januar 2019. 11.02.2019, EMA/PRAC/36999/2019

PRAC-SITZUNG VOM 14. BIS 17. JANUAR 2019

11.02.2019, EMA/PRAC/36999/2019

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. bis 17. Januar 2019

Biotin – Auswirkung auf klinische Laboruntersuchungen (EPITT-Nr. 19156)

Basierend auf der Bewertung der verfügbaren Informationen (d.h. Literatur, EudraVigilance-Datenbank) sowie ergänzender Informationen der Zulassungsinhaber, erachtet der PRAC, dass ausreichend Evidenz für eine mögliche Beeinflussung von klinischen Labortests durch orale Biotinpräparate mit einem Gehalt ≥ 150 Mikrogramm Biotin pro Doseinheit und durch parenterale Biotinpräparate mit einem Gehalt ≥ 60 Mikrogramm pro Doseinheit vorliegt. Der PRAC stimmt daher überein, dass die Zulassungsinhaber von Arzneimitteln zum Einnehmen, die ≥ 150 Mikrogramm Biotin pro Doseinheit enthalten, und Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung, die ≥ 60 Mikrogramm Biotin pro Doseinheit enthalten, innerhalb von drei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Biotin kann Auswirkungen auf Laboruntersuchungen haben, die auf einer Wechselwirkung zwischen Biotin und Streptavidin beruhen und die in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode entweder zu falsch erniedrigten oder falsch erhöhten Untersuchungsergebnissen führen können. Das Risiko von Auswirkungen ist bei Kindern und Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht und steigt mit höheren Dosen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Laboruntersuchungen muss eine mögliche Auswirkung des Biotins berücksichtigt werden, insbesondere wenn eine Unstimmigkeit mit dem klinischen Bild beobachtet wird (z. B. Ergebnisse von Schilddrüsenuntersuchungen, die scheinbar auf Morbus Basedow hinweisen, bei asymptomatischen Patienten, die Biotin einnehmen, oder falsch negative Troponintestergebnisse bei Patienten mit Herzinfarkt, die Biotin einnehmen). Sofern der Verdacht auf eine Beeinflussung durch Biotin besteht, sollten – sofern verfügbar – alternative Untersuchungen, die für Auswirkungen des Biotins nicht anfällig sind, verwendet werden. Bei der Anforderung von Laboruntersuchungen bei Patienten, die Biotin einnehmen, sollte das Laborpersonal konsultiert werden.

Gabapentin – Dysphagie (EPITT-Nr. 19296)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus der Literatur, klinischen Studien und Fallberichten nach der Zulassung stimmt der PRAC überein, dass Dysphagie als Nebenwirkung in den Produktinformationen von Gabapentin enthaltenden Arzneimitteln ergänzt werden soll. Basierend auf den Daten der klinischen Studien soll die Häufigkeit für das Auftreten der Dysphagie mit „Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)“ angegeben werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. bis 17. Januar 2019)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Acetylsalicylsäure	19317	Datenauswertung einer Studie mit älteren Erwachsenen bzgl. krebserkrankter Mortalität
Apixaban	19265	Pankreatitis
Atezolizumab	19335	anaphylaktische Reaktionen
Dabigatran	19337	Alopezie
Dimethylfumarat	19338	Arthritis und Gelenkschmerzen
Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren; ² Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten ³	19343	erhöhtes Risiko für Cholangiokarzinome bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2
Pantoprazol	19342	mikroskopische Kolitis
Pregabalin	19339	Atemdepression mit und ohne begleitende Anwendung von Opioiden
Sertralin	19341	Makulopathie
Temozolomid	19332	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Topiramid	19345	Uveitis

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. bis 17. Januar 2019

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Biotin	19156	Beeinflussung klinischer Labortests	s. o. S. 42; Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz; Bereitstellung weiterer Informationen in künftigen PSUR
Dolutegravir; Abacavirsulfat, Dolutegravir-Natrium, Lamivudin; Dolutegravir, Ralpivirin	19244	Auswertung vorläufiger Daten einer Beobachtungsstudie bzgl. Fehlbildungen bei Neugeborenen von HIV-infizierten Müttern	keine weiteren Maßnahmen des Zulassungsinhabers
Nivolumab	19282	Sklerodermie	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz

² Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin

³ Albiglutid, Dulaglutid, Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Semaglutid

EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. November 2018. 04.01.2019, EMA/PRAC/855005/2018

PRAC-SITZUNG VOM 26. BIS 29. NOVEMBER 2018

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. November 2018

Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin – Fournier-Gangrän (EPITT-Nr. 19308)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen erachtet der PRAC, dass die neuesten Daten auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Fournier-Gangrän und der Einnahme von SGLT2-Inhibitoren hinweisen. Daher stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von SGLT2-Inhibitoren innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Inhibitoren einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineum gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis ist zu beachten, dass Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist das Arzneimittel abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Carbimazol, Thiamazol – neue Informationen zu dem bekannten Risiko von Geburtsfehlern und Erkrankungen bei Neugeborenen im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft (EPITT-Nr. 19238)

Basierend auf der Bewertung der verfügbaren Informationen erachtet der PRAC, dass Daten aus epidemiologischen Studien und Fallberichten die Evidenz dahingehend verstärken, dass carbimazol- und thiamazolhaltige Arzneimittel Geburtsfehler und Erkrankungen bei Neugeborenen im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft verursachen können. Aus diesem Grund ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber von carbimazol- und thiamazolhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Anwendung von Carbimazol und Thiamazol bei Schwangeren muss auf der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung beruhen. Werden diese Wirkstoffe während der Schwangerschaft angewendet, ist die niedrigste effektive Dosis ohne zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen zu verabreichen. Eine engmaschige Überwachung der Mutter sowie des Fetus bzw. Neugeborenen ist geboten.

Carbimazol, Thiamazol – Pankreatitis (EPITT-Nr. 19274)

Basierend auf der Bewertung der verfügbaren Informationen (u. a. Literatur und die EudraVigilance-Datenbank) zieht der PRAC in Erwägung, dass aktuelle Daten auf einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von carbimazol- oder thiamazolhaltigen Arzneimitteln und dem Auftreten einer Pankreatitis

hinweisen. Aus diesem Grund ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber von carbimazol- und thiamazolhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Es liegen Berichte nach dem Inverkehrbringen über akute Pankreatitis bei Patienten vor, die Carbimazol oder dessen aktiven Metaboliten Thiamazol erhalten haben. Im Falle einer akuten Pankreatitis sind diese Arzneimittel unverzüglich abzusetzen. Diese Arzneimittel dürfen nicht an Patienten mit akuter Pankreatitis nach Verabreichung von Carbimazol oder seinem aktiven Metaboliten Thiamazol in der Vorgeschichte verabreicht werden. Eine erneute Exposition kann zu einem akuten Pankreatitis-Rezidiv mit verkürzter Zeitspanne bis zum Auftreten von Symptomen führen.

Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab – lichenoid Hautreaktionen (EPITT-Nr. 19128)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus einer kumulativen Auswertung der Zulassungsinhaber und des bekannten Zusammenhangs von Anwendungen mit TNF-Inhibitoren und des Auftretens von Hautreaktionen stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Arzneimitteln, die Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab sowie Infliximab enthalten, innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich der Nebenwirkung „lichenoid Reaktionen“ mit der Häufigkeit „selten“ zu ergänzen.

Dulaglutid, Exenatid, Liraglutid – diabetische Ketoazidose (EPITT-Nr. 19237)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus Spontanberichten für Dulaglutid, Exenatid und Liraglutid enthaltende Arzneimittel stimmt der PRAC überein, dass das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose mit einer abrupten Dosisreduktion oder Unterbrechung der Insulintherapie bei gleichzeitigem Therapiebeginn mit GLP-1-Rezeptoragonisten und einer dabei auftretenden schlechten Blutzuckerkontrolle in Zusammenhang gebracht werden kann. Den Patienten und Angehörigen der Heilberufe sollen weitere Handlungsempfehlungen zur Verfügung gestellt werden, die die schrittweise Reduktion der Insulindosis und/oder eine enge Blutzuckerkontrolle beinhalten. Die Zulassungsinhaber der Arzneimittel Trulicity, Byetta, Bydureon, Victoza und Saxenda sollen innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Perindopril – Raynaud-Phänomen (EPITT-Nr. 19248)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen bezüglich des Auftretens des Raynaud-Phänomens sowie der von der Firma Les Laboratoires Servier (Innovator) übermittelten Daten stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Perindopril enthaltenden Arznei- und Kombinationsarzneimitteln innerhalb von drei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich der Nebenwirkung „Raynaud-Phänomen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. November 2018)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Alectinib	19321	Erythema multiforme
Benralizumab	19319	anaphylaktische Reaktionen
Clopidogrel; Clopidogrel, Acetylsalicylsäure	19325	Wechselwirkung mit pharmakokinetisch verstärkter HIV-Therapie mit Verminderung der Thrombozytenaggregationshemmung
Idelalisib	19312	Arthritis und Gelenkschmerzen
inaktivierter Poliomyelitisimpfstoff, einschließlich Kombinationsimpfstoffen	19336	außereuropäische Fallberichte über immunthrombozytopenische Purpura
Ivacaftor; Ivacaftor, Tezacaftor	19316	Creatin-Kinase (CPK)-Erhöhung
Natalizumab	19329	Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) und Komplikationen
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Citalopram; Escitalopram	19327	Wechselwirkung mit Fluconazol
Sorafenib	18109	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Trastuzumab Emtansin	19326	Sepsis

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. November 2018

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Canagliflozin; Dapagliflozin; Empagliflozin; Ertugliflozin	19308	Fournier-Gangrän	s. o. Seite 44; Information durch Rote-Hand-Brief; Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz
Carbimazol; Thiamazol	19238	neue Informationen über das bekannte Risiko von Geburtsfehlern und angeborenen Fehlbildungen in Expositionsfällen während der Schwangerschaft	s. o. Seite 44; Information durch Rote-Hand-Brief
Carbimazol; Thiamazol	19274	Pankreatitis	s. o. Seite 44/45; Information durch Rote-Hand-Brief
Dasabuvir; Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir	19257	interstitielle Lungenerkrankungen	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz
Olmesartan	19258	autoimmune Hepatitis	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz
Propranolol	19223	erhöhtes Risiko für Parkinson-Syndrom	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz; dreijähriger PSUR-Zyklus
Ranibizumab	19245	Angioödem	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz
Vemurafenib	19268	Herzversagen	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz
vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)-Hemmer ⁴	19330	Aortenaneurysmen und -dissektionen	keine Maßnahmen zurzeit notwendig

⁴ Aflibercept; Axitinib; Bevacizumab; Cabozantinib; Lenvatinib; Nintedanib; Pazopanib; Pegaptanib; Ponatinib; Ramucirumab; Ranibizumab; Sorafenib; Sunitinib; Tivozanib; Vandetanib

**Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 12. bis 15. März 2019
(aus Tagesordnung)**

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus den EU Spontaneous Reporting Systems)	
keine	
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Levomethadon, Methadon (EPITT 19372)	Opioidtoxizität bei Kindern, die über die Muttermilch mit diesen Substanzen exponiert sind
Natalizumab – Tysabri® (EPITT 19365)	Psoriasis
Ondansetron (EPITT 19353)	Geburtsfehler nach In-utero-Exposition während des ersten Trimesters der Schwangerschaft in aktueller Publikation erwähnt
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Pirfenidon – Esbriet® (EPITT 19373)	Hyponatriämie
Pirfenidon – Esbriet® (EPITT 19374)	Herpesinfektionen
SGLT2-Inhibitoren (betroffene Arzneimittel siehe Tagesordnung der PRAC-Sitzung) (EPITT 19355)	diabetische Ketoazidose bei chirurgischen Patienten (neue Informationen)
Tocilizumab – RoActemra® (EPITT 19360)	Arzneimittlexantheme mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Tofacitinib – XELJANZ® (EPITT 19382)	erhöhtes Risiko für Lungenembolie und erhöhte Gesamtmortalität (Daten aus einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung [PASS] bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die mit Tofacitinib 10 mg zweimal pro Tag wegen rheumatoider Arthritis behandelt worden waren)

Wirkstoff	Signal
laufende Signalverfahren	
Apixaban – Eliquis® (EPITT 19265)	Pankreatitis
Belimumab – Benlysta® (EPITT 19174)	Lupus-Nephritis
Nivolumab – Opdivo® (EPITT 19310)	Hypoparathyreoidismus
Paracetamol (EPITT 17796)	Einnahme in der Schwangerschaft und Störungen der kindlichen neurologischen Entwicklung sowie Auswirkungen auf den Urogenitalapparat
Paracetamol (EPITT 19297)	vorzeitiger Verschluss des kindlichen Ductus arteriosus bei maternem Gebrauch von Paracetamol während der Schwangerschaft
Tocilizumab – Roactemra® (EPITT 19273)	Psoriasis

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 26. bis 29. November 2018 sowie 14. bis 17. Januar, 11. bis 14. Februar, 11. bis 15. März 2019 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA: www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

08.03.2019 **OXALIPLATIN: VERZÖGERTE HYPERSENSITIVÄTSREAKTIONEN, HYPERSENSITIVÄTSVASKULITIS, IMMUNVERMITTELTE PANZYTOPENIE – UMSETZUNG DER EINSTIMMIGEN BESCHLÜSSE DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/46887/2016 VOM 27.01.2016 UND EMA/CMDH/852733/2018 VOM 13.12.2018**

Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid für den Wirkstoff Oxaliplatin der europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahren nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG. Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Oxaliplatin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: In der Literatur wurden im Zusammenhang mit Oxaliplatin mehrere Fälle von verzögerten Hypersensitivitätsreaktionen berichtet. Die Fallberichte liefern überzeugende Belege für einen kausalen Zusammenhang zwischen dieser verzögerten Hypersensitivitätsreaktion und Oxaliplatin (z. B. Informationen über positive Rechallenge, Abwesenheit einer anderen Medikation etc.).

Eine kumulative Suche in der EudraVigilance-Datenbank nach Hypersensitivitätsvaskulitis unter Oxaliplatin lieferte acht Fälle. Die Bewertungen dieser Fälle führen zu dem Schluss, dass aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs und des plausiblen Mechanismus einer arzneimittelbedingten Immunkomplexerkrankung ein Zusammenhang zwischen Oxaliplatin und Hypersensitivitätsvaskulitis möglich sein könnte. In der Literatur wurden Fallberichte von immunvermittelter Panzytopenie, induziert durch Oxaliplatin, beschrieben. In jedem der Fälle waren die serologischen Nachweise positiv auf oxaliplatinabhängige Antikörper gegen Blutplättchen, rote Blutkörperchen und neutrophile Granulozyten. In Anbetracht der verfügbaren Daten erachtet der PRAC daher eine Anpassung der Produktinformationen von oxaliplatinhaltigen Arzneimitteln als berechtigt. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

08.03.2019 **OXYCODON: SEROTONIN-SYNDROM – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/850991/2018 VOM 12.12.2018**

Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid für den Wirkstoff Oxycodon infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG. Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Oxycodon wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Im Rahmen einer Sicherheitsmitteilung der FDA im Jahr 2016 bezüglich des Serotonin-Syndroms bei der Anwendung von Opioidschmerzmitteln konnte eine signifikant erhöhte Anzahl von Serotonin-Syndrom-Fällen auch im Zusammenhang mit Oxycodon und Co-Medikationen identifiziert werden. Zeitgleich war eine Häufung von Fachartikeln zum Serotonin-Syndrom bei Anwendung von Oxycodon feststellbar. Eine von Mundipharma durchgeführte kumulative Analyse lieferte Evidenz für ein Wechselwirkungsrisiko zwischen Oxycodon und serotonerg wirkenden Arzneimitteln, was zu einem Serotonin-Syndrom führen könnte. Daher ist eine Aktualisierung der Produktinformation gerechtfertigt. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

07.03.2019 **DEOXYCHOLSÄURE: NEKROSEN AN DER INJEKTIONSSTELLE – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/848776/2018 VOM 12.12.2018**

Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid für den Wirkstoff Deoxycholsäure infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG. Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Deoxycholsäure wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Während des Berichtszeitraums wurde ein Signal im Hinblick auf Nekrosen an der Injektionsstelle identifiziert. Eine kumulative Auswertung (bis 29. April 2018) erfasste 39 Fälle, darunter 19 Fälle (acht schwerwiegend) von Hautnekrosen sowie 23 Fälle (vier schwerwiegend), in denen über Hautulzerationen berichtet worden war. Angesichts der Lokalisation der Nekrosen im oder nahe dem submentalen Bereich (zwischen Dermis und Platysma), des zeitlichen Zusammenhangs und des plausiblen Mechanismus ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Deoxycholsäure und Nekrosen an der Injektionsstelle sowie einer Arteriennekrose an der Injektionsstelle zumindest nachvollziehbar. Aus diesem Grund empfiehlt der PRAC eine Aktualisierung der Produktinformationen, eine Überarbeitung des Schulungsmaterials sowie eine direkte Information der Fachkreise, um das betroffene medizinische Fachpersonal über das Risiko einer Nekrose an der Injektionsstelle zu informieren. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

51

07.03.2019 DEXMEDETOMIDIN: HYPERTHERMIE – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/835435/2018 VOM 12.12.2018

Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid für den Wirkstoff Dexmedetomidin infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG. Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Dexmedetomidin zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Während des aktuellen Berichtszeitraums vom 16. März 2017 bis 15. März 2018 hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Orion Pharma eine zusammenfassende Auswertung aller Nebenwirkungsmeldungen von Hyperthermie vorgenommen. Im Rahmen der Auswertung wurden 172 Fallberichte identifiziert, von denen 91 schwerwiegend und 81 nicht schwerwiegend waren. Ein positiver Zusammenhang wurde bei Absetzen des Arzneimittels in etwa 50 Prozent der Fälle berichtet. Die Zeit bis zur Wiederherstellung nach Absetzen von Dexmedetomidin reichte von einer kurzen Dauer bis hin zu mehreren Tagen, lag jedoch in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von zwölf Stunden. In einer kleinen Anzahl von Fällen wurde über sehr hohe Temperatur bzw. ein Nichtansprechen auf Antipyretika oder äußerliche Kühlung berichtet. Die Nebenwirkung Hyperthermie ist bereits in der Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC) ausgewiesen und daher Gegenstand von routinemäßiger Pharmakovigilanz und Risikominimierung; jedoch erwähnt der gegenwärtige Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der SmPC nicht die mangelnde Wirksamkeit einer Kühlung oder anderer Maßnahmen. Daher empfiehlt der PRAC eine deutlichere Warnung, dass Dexmedetomidin bei Patienten mit einer Prädisposition für maligne Hyperthermie nicht angewendet werden sollte. Orion Pharma stellte fest, dass Fallberichte zu einer Überdosierung häufig mit dem Auftreten von Bradykardie, Hypotonie, Übersiedlerung, Asystolie, Atemdepression und Hypertonie als Nebenwirkungen assoziiert waren, und hat daher vorgeschlagen, die bestehenden Warnungen in Abschnitt 4.9 der SmPC zu verstärken, die Nebenwirkung Hypertonie zu ergänzen und Somnolenz neu als Atemdepression zu definieren. Das PRAC hat dieser Überarbeitung zugestimmt. Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

07.03.2019 NORTRIPTYLIN: WECHSELWIRKUNG MIT VALPROINSÄURE – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/835435/2018 VOM 12.12.2018

Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid für den Wirkstoff Nortriptylin infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG. Unter Berücksichtigung des PRAC-Bewertungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Nortriptylin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Daten aus der Literatur deuten auf eine klinisch hochrelevante Wechselwirkung zwischen Amitriptylin/Nortriptylin und Valproinsäure hin, aufgrund derer es zu einem Anstieg des Serumspiegels von Amitriptylin/Nortriptylin kommt. Diese Wechselwirkung wird darüber hinaus bereits in einigen Datenbanken zu Wechselwirkungen und in den Produktinformationen einiger valproinsäurehaltiger Arzneimittel erwähnt. Auf der Grundlage der vorgenannten Angaben sollte die Produktinformation nortriptylinhaltiger Arzneimittel aktualisiert werden, um die Wechselwirkung zwischen Nortriptylin und Valproinsäure einzubeziehen. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

05.03.2019 INOVELON® (RUFINAMID): INKORREKTE ZAHL AUF DER BEIGEFÜGTEN SPRITZE

Die Firma Eisai GmbH informiert in Absprache mit der zuständigen Landesüberwachungsbehörde, dem Regierungspräsidium Darmstadt, über den Aufdruck einer inkorrekten Zahl auf der Skala der Spritzen, die der Suspension Inovelon 40 mg/ml (460-ml-Flasche) beiliegen. Bei den betroffenen Spritzen fehlt die 12-ml-Skaleneinheit. Stattdessen ist dort „10 ml“ aufgedruckt. Für eine Dosis von 12 ml sollte der Anwender die Spritze bis zur zweiten aufgedruckten „10“, die sich zwischen der „11“ und der „13“ befindet, aufziehen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

01.03.2019 DANTROLEN I. V. 20 MG PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG: NEUE FILTRATIONSVORRICHTUNG

Die Firma Norgine informiert in Abstimmung mit dem BfArM über eine neue Filtrationsvorrichtung (BBraun Mini-Spike), um das Risiko von Reaktionen an der Injektionsstelle zu reduzieren.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

01.03.2019 SACHVERSTÄNDIGENAUSSCHUSS FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT NACH § 53 ABSATZ 2 – 80. SITZUNG (22. JANUAR 2019) (AUSZÜGE)

TOP 4 Desfesoterodin: Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht (SAV) empfiehlt einstimmig, dem Antrag auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht zuzustimmen.

TOP 5 Zubereitung aus Ibuprofen und Phenylephrinhydrochlorid: Der SAV empfiehlt mehrheitlich, den Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht abzulehnen.

TOP 7 Hydrocortison 1 % zum äußeren Gebrauch: Der SAV empfiehlt mehrheitlich, den Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht abzulehnen.

Weitere Informationen können dem WEB-Angebot des BfArM entnommen werden (siehe Link).

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

22.02.2019 BIMATOPROST SOWIE WIRKSTOFFKOMBINATION BIMATOPROST/TIMOLOL: AUFNAHME VERSCHIEDENER NEBENWIRKUNGEN IN DIE PRODUKTINFORMATIONEN –UMSETZUNG DES DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSSES DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION ZUM PSUR SINGLE ASSESSMENT VOM 18.01.2019

Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG. Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Bimatoprost zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Während des Berichtszeitraums dieses PSUR wurde eine Reihe von Fällen aus routinemäßigen Arzneimittelüberwachungstätigkeiten mit positiver Dechallenge (Reaktion auf das Absetzen des Arzneimittels) und/oder Rechallenge (Reaktion nach erneuter Anwendung des Arzneimittels) in Verbindung mit einer plausiblen Wirkungsweise gemeldet. Diese Fälle lassen auf einen Kausalzusammenhang bei der Verwendung von bimatoprosthaltigen Arzneimitteln schließen.

Auf der Basis der verfügbaren Daten, die in diesem PSUR präsentiert wurden, kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Abschnitt 4.8) und die Packungsbeilage entsprechend für folgende Produkte zu ändern sind, um die angegebenen Nebenwirkungen widerzuspiegeln:

- Bimatoprost 0,01 %: Schwindel, Hypertonie, Photophobie, Hautverfärbung (periokulär) und Augenbeschwerden
- Bimatoprost 0,03 %: Augenbeschwerden und Hautverfärbung (periokulär)
- Bimatoprost 0,03 % PF: Schwindel, Hypertonie, Hautverfärbung (periokulär), Augenbeschwerden und Ausfluss aus dem Auge

Die Häufigkeit kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht berechnet werden und wird daher mit „nicht bekannt“ angegeben.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

22.02.2019 NADROPARIN: KOPFSCHMERZ – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/846726/2018 VOM 12.12.2018

Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG. Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Nadroparin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: Auf Grundlage der Überprüfung von Literatur und Spontanmeldungen war der PRAC der Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Kopfschmerz und Nadroparin nicht ausgeschlossen werden kann. Daher empfiehlt der PRAC, dass Kopfschmerz in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) mit einer Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt wird. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

[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