

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

## EDITORIAL

## INHALT Ausgabe 2 | Juni 2019

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Risiko der Virusübertragung bei Blutprodukten	03
Natrium-Glukose-Co-Transporter-2(SGLT2)-Hemmer und das Auftreten einer Fournier-Gangrän	04
Panzytopenie durch Fingolimod: Hypothese eines neuen Mechanismus	11
Komplikationen nach Schutzimpfungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang	15
Kontraindikation von Crysvida® (Burosumab)	22

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Medikationsfehler in der Praxis: Die Bedeutung von Look- und Soundalikes als Mitursache von Medikationsfehlern	24
--	----

## FORSCHUNG

## NEUES IN KÜRZE

Untersuchung zum Nutzen zusätzlicher Testverfahren in Deutschland für die Sicherheit von Blutkomponenten und Blutprodukten	37
--	----

## PRAC-MELDUNGEN

Meldungen aus BfArM und PEI	41
PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2019	42
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen	48

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	56
--	----

### 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](mailto: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](mailto: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 auf der Homepage des BfArM ([www.bfarm.de/bulletin](http://www.bfarm.de/bulletin)) bestellt oder abonniert werden.

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

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](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [amk@arzneimittelkommission.de](mailto:amk@arzneimittelkommission.de)). Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication 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](http://www.bfarm.de/uaw-meldebogen)  
[www.pei.de/meldeformulare-human](http://www.pei.de/meldeformulare-human)

## // Risiko der Virusübertragung bei Blutprodukten //

Liebe Leserinnen und Leser,

seit dem vermehrten Auftreten von transfusionsbedingten Infektionen mit HIV (humanes Immundefizienzvirus) und HCV (Hepatitis-C-Virus) in den 1980er Jahren wurden vom Paul-Ehrlich-Institut eine Vielzahl von Maßnahmen zur Minimierung des HIV-, HBV- und HCV-Risikos eingeführt: Zum einen werden potenzielle Spender mit einem erhöhten Übertragungsrisiko von der Blutspende zurückgestellt beziehungsweise ausgeschlossen. Zum anderen wurden mit serologischen Testverfahren (anti-HIV 1/2, anti-HCV, anti-HBc) sowie mit molekulargenetischen Testverfahren (HIV-NAT, HCV-NAT, optional HBV-NAT) einander ergänzende Suchtests etabliert. Seither hat sich die Rate an bestätigten Übertragungsmeldungen für die drei klassischen Erreger HIV-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus auf unter einen Fall pro zwei Millionen verabreichter Blutkomponenten (Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentrate, Blutplasmen zur Transfusion) verringert. Das PEI beziffert im Hämovigilanzbericht (online auf [www.pei.de/haemovigilanzbericht](http://www.pei.de/haemovigilanzbericht)) regelmäßig die Häufigkeiten der bestätigten Meldungen für transfusionsbedingte Infektionen.

Hinsichtlich neu aufkommender viraler Erreger müssen weitere Maßnahmen diskutiert und ggf. festgelegt werden. Zur Reduktion einer transfusionsbedingten Hepatitis-E-Infektion wurde im letzten Jahr für alle ab 2020 hergestellten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate eine NAT (Nukleinsäureamplifizierungstechnik)-Testung vorgeschrieben. Für Blutspenderinnen und -spender, die aus Gebieten zurückkehren, in denen Malaria-, West-Nil-Virus- oder Chikungunya-Infektionen endemisch sind, gelten bereits definierte Rückstellungsfristen. Hierzu stellt das PEI den Blutspendediensten eine Datenbank zur Verfügung, die regelmäßig aktualisiert wird und in der das weltweit endemische Auftreten dieser Infektionen dargestellt wird ([www.pei.de/info-spenderrueckstellung](http://www.pei.de/info-spenderrueckstellung)).

Sollten auch in Deutschland West-Nil-Virus- oder Chikungunya-Virus-Infektionen auftreten, könnten zusätzliche Spendertestungen notwendig werden. Zur Verbesserung der Sicherheit von Thrombozyten- und Plasmapräparaten wäre die Einführung eines Verfahrens zur Pathogenreduktion eine weitere Option. In jedem Fall bleibt die Bewertung der Virussicherheit von Blutkomponenten ein Schwerpunkt der Hämovigilanz und wird auch in Zukunft Maßnahmen erforderlich machen, die wirksam, verhältnismäßig und praktikabel sind.

Prof. Dr. Klaus Cichutek

## // Natrium-Glukose-Co-Transporter-2 (SGLT2)-Hemmer und das Auftreten einer Fournier-Gangrän //

T. MEIER  
(BfArM)

**SGLT2-Hemmer sind eine neuere Klasse von Antidiabetika. Durch ihr insulinunabhängiges Wirkprinzip, Glukose durch die Nieren auszuschleiden und dadurch den Blutzuckerspiegel zu senken, sind sie eine wichtige Therapieoption und werden daher vielfach bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus eingesetzt. Obwohl der Diabetes mellitus selbst ein Risikofaktor für das Auftreten einer Fournier-Gangrän ist, fand die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA anhand von Nebenwirkungsmeldungen ein häufigeres Auftreten einer Fournier-Gangrän bei mit SGLT2-Hemmern behandelten Typ-2-Diabetikern im Vergleich zu mit anderen Antidiabetika behandelten Patienten. Die FDA veröffentlichte daraufhin eine Sicherheitswarnung. Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA hat aufgrund der FDA-Veröffentlichung den Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit SGLT2-Hemmern und dem Auftreten einer Fournier-Gangrän innerhalb eines Signalverfahrens untersucht. Der folgende Artikel beleuchtet das Thema und beschreibt die regulatorischen Maßnahmen, die durch die EMA aufgrund der Auswertung der Daten getroffen wurden.**

### **SGLT2-HEMMER**

SGLT2-Hemmer, auch Gliflozine genannt, sind eine Klasse von Arzneimitteln, die zu den oralen Antidiabetika zählen. Ihre Wirkung beruht auf einer Hemmung des Natrium-Glukose-Co-Transporters-2 in den proximalen Nierentubuli, der maßgeblich für die Wiederaufnahme von Glukose aus dem glomerulären Filtrat in den Blutkreislauf verantwortlich ist. Durch Hemmung des Transporters wird eine vermehrte Ausscheidung von Glukose durch die Nieren bewirkt und damit der Blutglukosespiegel gesenkt. Dieser Mechanismus ist abhängig von der Blutglukosekonzentration und der glomerulären Filtrationsrate, aber nicht von der Insulinmenge oder -sensitivität.<sup>1-4</sup>

Die Hemmung des SGLT2 ist außerdem mit einer Natriurese und damit einer osmotischen Diurese verbunden. Dadurch werden das intravaskuläre Volumen reduziert und der Blutdruck gesenkt.

Dapagliflozin wurde als erster Vertreter dieser Arzneimittelklasse in Europa Ende 2012 zugelassen. Mittlerweile sind in Europa für die Behandlung eines Typ-2-Diabetes mellitus neben Dapagliflozin die Wirkstoffe Canagliflozin, Empagliflozin und seit Kurzem auch Ertugliflozin verfügbar. Für Dapagliflozin besteht seit März dieses Jahres außerdem eine Zulassung für die Behandlung von übergewichtigen Typ-1-Diabetikern zusätzlich zu Insulin, wenn mit Insulin allein keine ausreichende Blutzuckerkontrolle möglich ist. Seit Ende April 2019 ist ferner Sotagliflozin zugelassen, aber ausschließlich für die Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus. Aufgrund einer negativen Zusatznutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wurde Canagliflozin 2014 vom Zulassungsinhaber aus dem Handel genommen und war Dapagliflozin für einige Monate nicht in Deutschland erhältlich.<sup>5</sup> SGLT2-Hemmer sind als Mono- oder Kombinationsprodukte, z. B. mit Metformin, zugelassen.

### **FOURNIER-GANGRÄN**

Eine Fournier-Gangrän (FG) wurde erstmals 1764 von Baurienne beschrieben. Der Name geht allerdings auf Jean Alfred Fournier, einen Pariser Dermatologen und Venerologen, zurück.<sup>6</sup> Dieser ordnete diese

Erkrankung 1883 erstmals einer bestimmten Körperregion zu, vornehmlich dem Skrotum. Die maßgeblichen Kennzeichen in seiner Beschreibung waren: plötzliches Auftreten in einem bis dahin gesunden jungen Mann, ein sehr schnelles Fortschreiten zu einer Gangrän und das Fehlen einer offensichtlichen Ursache.<sup>6</sup> Der Begriff des FG als einer nekrotisierenden Faszitis wurde erst 1952 durch Wilson geprägt.<sup>6,7</sup>

Heutzutage wird eine Fournier-Gangrän als eine nekrotisierende Faszitis der Genitalien, des Perineums, das heißt der Region zwischen After und Genitalien, oder der Perianalregion, also dem Bereich in der Umgebung des Anus, beschrieben.<sup>26</sup>

### Ursachen

Neuere Studien belegen zudem eine ihr zugrunde liegende urologische oder kolorektale Infektion,<sup>8</sup> meistens eine Mischinfektion von aeroben und anaeroben Bakterien.<sup>8</sup> Escherichia coli, Bacteroides-Arten, Streptokokken, Staphylokokken, Peptostreptokokken oder Clostridien sind häufig isolierte Spezies bei FG und damit Bakterien, die die Perinealregion und den unteren Gastrointestinaltrakt gewöhnlich besiedeln.<sup>7,8</sup> Im Hinblick auf die Ätiologie geht man davon aus, dass aerobe Erreger Thrombosen in subkutanen Blutgefäßen bewirken, was zu einer Ischämie führt. In diesem sauerstoffarmen Milieu, was durch den Sauerstoffverbrauch der Aerobier weiter gefördert wird, können Anaerobier siedeln. Dieser Synergismus verschiedener Bakterienspezies ist es, der dann zu einer Nekrose des betroffenen Weichteilgewebes und schließlich zur Gangrän führt.<sup>7,8</sup> Infektionen durch Pilze<sup>9-11</sup> oder Parasiten<sup>12</sup> sind berichtet worden.

Eintrittspforte ist häufig eine Minimalverletzung im beschriebenen Bereich, beispielsweise bei Legen eines Blasenkatheters, urethralen Strikturen oder Prostatabiopsien. Ursache ist oft auch ein perinealer, ischiorektaler, perianaler<sup>13</sup> oder aber Bartholinischer Abszess.<sup>8</sup> Die Infektion breitet sich rapide entlang der Faszienloggen aus.<sup>7,8</sup> Schließlich kann eine FG zu einem septischen Schock, Multiorganversagen und zum Tod führen.<sup>7,8</sup> Wenn sich der Prozess bis zur Abdominalwand ausbreitet, spricht man auch von Melenay's Gangrän.<sup>8</sup>

### Diagnose

Diagnostiziert wird meist klinisch,<sup>8</sup> bildgebende Verfahren sichern die Diagnose.<sup>8,14</sup> Klinisch imponiert eine FG zunächst häufig durch Juckreiz und Beschwerden an den äußeren Genitalien mit Fieber<sup>7</sup> oder aber durch Schmerz, Schwellung und Rötung des betroffenen Areals mit Fieber.<sup>8</sup> Im frühen Stadium zeigt sich eine FG oft nur mit sehr wenig kutanen Manifestationen bei einer darunterliegenden massiven Infektion, was eine frühe Diagnose erschwert.<sup>7</sup> Diese sichtbaren Hautzeichen wurden daher auch als „tip of the iceberg“ bezeichnet.<sup>15</sup> Mit zunehmender Nekrose wird das Gebiet oft gefühllos.<sup>8</sup> Es kommt zu Krepitationen durch gasbildende Bakterien.<sup>7</sup> Röntgenaufnahmen und Sonografie zeigen dann Luft im Weichteilgewebe oder entlang der Faszien,<sup>8</sup> ist Luft in diesem Zusammenhang auf einer einfachen Röntgenaufnahme zu sehen, darf dies als pathognomonisch für eine FG betrachtet werden.<sup>7</sup> Im Ultraschall wird eine Wandverdickung sichtbar.<sup>8</sup> Eine Computertomografie kann hilfreich sein, um den Ausgangspunkt der Infektion zu identifizieren und ihre Ausdehnung abzuschätzen.<sup>8</sup> Im Labor zeigen sich Thrombozytopenie, Hyperglykämie, Hypoproteinämie, Leukozytose und Anämie, die aber eher Zeichen einer Sepsis sind.<sup>7</sup>

Eine FG ist ein urologischer Notfall.<sup>8</sup> Sie wird häufig zu spät erkannt und schreitet rasant fort. Sie verlangt eine sofortige Therapie mit Breitbandantibiotika und ein chirurgisches Abtragen des befallenen Gewebes.<sup>8</sup> Aufgrund ihres fulminanten Verlaufs wurde sie auch als „flesh-eating microbes“ beschrieben.<sup>16</sup>

## Epidemiologie

Insgesamt handelt es sich um ein seltenes Ereignis. Die jährliche Inzidenz wird mit 1 : 750.000 bis 1 : 7.500<sup>17–19</sup> angegeben. Morbidität und Mortalität<sup>20</sup> sind allerdings hoch.<sup>8, 17</sup> In der Literatur werden Mortalitätsraten bis 67 Prozent genannt.<sup>8, 17</sup>

Ursprünglich wurde eine FG als Erkrankung junger Männer beschrieben.<sup>8</sup> Grundsätzlich kann eine FG aber in jedem Alter und bei Männern und Frauen auftreten.<sup>7, 8</sup> In vielen Publikationen wird allerdings ein genderspezifisches Ungleichgewicht mit einer Prädominanz des männlichen Geschlechts von 5 : 1<sup>8</sup> bzw. 10 : 1<sup>17</sup> und ein mittleres Alter (50–55 Jahre)<sup>7, 8</sup> genannt.

Eine FG tritt häufiger bei Patienten in unteren Einkommensverhältnissen auf.<sup>8</sup> Prädisponierende systemische Faktoren sind Diabetes mellitus,<sup>13</sup> chronischer Alkohol- oder Drogenabusus, Dialysepflicht, chronische Lebererkrankung,<sup>20</sup> HIV, Mangelernährung oder Langzeittherapie mit Steroiden.<sup>8</sup> Zu den lokalen prädisponierenden Faktoren gehören urologische Erkrankungen wie Harnröhrenstrikturen, anorektale Operationen wie eine Hämorrhoidenentfernung, ein Furunkel oder Karbunkel oder aber schlechte Hygiene.<sup>8</sup>

Immunsupprimierte Patienten beispielsweise nach Chemotherapie oder Transplantation oder Personen mit einer HIV-Infektion scheinen von einem besonders fulminanten Verlauf betroffen zu sein.<sup>8</sup>

Die Zeitspanne zwischen ersten Symptomen und der ersten Vorstellung beim Arzt lag in zwei Untersuchungen bei einem bis sieben Tagen.<sup>8, 21</sup> Häufig stellen sich Patienten erst spät bei einem Arzt vor – aufgrund von Armut, unterentwickeltem Krankheitsempfinden, einem defizitären Gesundheitssystem oder Scham.<sup>8</sup>

## Behandlung

Die grundsätzlichen Prinzipien der Behandlung beinhalten eine hämodynamische Stabilisation, parenterale Breitspektrum-Antibiose und sofortiges operatives Debridement.<sup>8</sup> Dabei stellt die großzügige chirurgische Abtragung des befallenen Gewebes die entscheidende Maßnahme dar, um die fortschreitende Infektion aufzuhalten.<sup>8</sup> Häufig sind mehrere Debridements notwendig.<sup>8, 21</sup> Eine plastische Deckung ist oft unumgänglich.<sup>21, 20</sup> Auch die Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters, eine Kolostomie oder Orchiektomie ist manchmal erforderlich.<sup>7, 20</sup>

Eine adjuvante hyperbare Sauerstofftherapie wird derzeit (noch) kontrovers diskutiert.<sup>22, 23</sup>

## FOURNIER-GANGRÄN UNTER SGLT2-INHIBITOREN

Entsprechend ihrem Wirkprinzip schaffen SGLT2-Hemmer durch die vermehrte Glukoseausscheidung ein Nährmedium für Krankheitserreger. Urogenitale Infektionen wie Vulvovaginitis oder Balanitis treten daher unter Therapie mit SGLT2-Hemmern häufig auf.<sup>1–4</sup> Sie werden insbesondere durch Pilze ausgelöst.<sup>1, 2</sup>

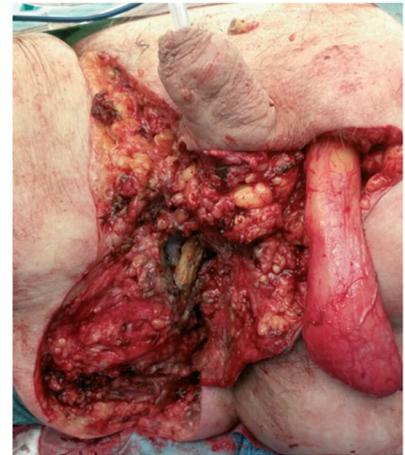
Am 29. August 2018 veröffentlichte die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA eine Sicherheitswarnung zu SGLT2-Hemmern, in der sie auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer nekrotisierenden Fasziiitis des Perineums, der FG, hinwies. Grundlage waren eine Recherche in der eigenen Nebenwirkungsdatenbank (FDA Adverse Event Reporting System – FAERS) sowie eine Literaturrecherche. Zwischen März 2013 und Mai 2018 wurden zwölf Fälle einer FG unter SGLT2-Hemmer-Therapie gefunden, bei einer geschätzten Exposition von 1,7 Millionen Patienten.<sup>18</sup>

Ungewöhnlich war bei den Fällen die Geschlechterverteilung. Während in veröffentlichten Fallserien eine FG insgesamt überwiegend bei Männern auftrat, wurde sie im Zusammenhang mit SGLT2-Hemmer nahezu gleich häufig bei Männern und Frauen (Männer/Frauen 7 : 5) gefunden. Nach den Datenbank-



**Abbildung 1:**  
Klinisch typisches Bild einer Fournier-Gangrän mit Schwellung des Skrotums und des Perineums, Druckschmerz und schlecht abgrenzbarem Erythem, noch keine sichtbare Nekrose der Haut

Quelle: C. Wetterauer<sup>17</sup>



**Abbildung 2:**  
Signifikanter Gewebsdefekt nach Resektion von nekrotischem Gewebe und Orchiektomie rechts, freiliegender Schambeinknochen

Quelle: C. Wetterauer<sup>17</sup>

berichten entwickelte sich die FG innerhalb von Tagen bis etwa zwei Jahren nach Therapiestart. Alle Patienten mussten stationär aufgenommen und chirurgisch versorgt werden. Etwa die Hälfte der Patienten benötigte mehr als ein Debridement. Bei einem Patienten musste die Wunde plastisch gedeckt werden, bei einigen Patienten traten Komplikationen wie diabetische Ketoazidose oder septischer Schock auf, ein Patient starb.<sup>18</sup>

Die Fallberichte betrafen alle Vertreter der SGLT2-Inhibitoren-Klasse mit Ausnahme von Ertugliflozin, was daran gelegen haben könnte, dass es das neueste Arzneimittel war und daher die Expositionszahlen zu klein waren, um ein seltenes Ereignis zu erfassen. Trotzdem wird von einem Klasseneffekt ausgegangen.<sup>18</sup>

Diabetes mellitus ist selbst ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten einer FG. Um abzuschätzen, ob das Auftreten einer FG eher seine Ursache in der zugrunde liegenden Erkrankung oder in der Arzneimitteltherapie hat, recherchierte die FDA in ihrer Datenbank zusätzlich Meldungen einer FG im Zusammenhang mit anderen Antidiabetika (Insulinen, Biguaniden, Sulfonylharnstoffen und Dipeptidylpeptidase 4 [DPP4]-Hemmern). Sie fand im Zeitraum von 34 Jahren (1984–2008) nur sechs Fälle einer FG bei Patienten, die mit diesen anderen Antidiabetika behandelt worden waren. Alle sechs Fälle betrafen Männer.<sup>18</sup> Durch die Häufung der FG-Berichte im Zusammenhang mit SGLT2-Hemmern im Vergleich zu anderen antidiabetischen Arzneimitteln war ein Kausalzusammenhang mit der SGLT2-Hemmer-Therapie wahrscheinlicher als ein Diabetes bedingtes Auftreten. Auch die geschlechtsneutrale Verteilung unter SGLT2-Hemmern im Gegensatz zu einem rein männlichen Auftreten unter anderen Antidiabetika erweckte den Eindruck, dass es sich hierbei um ein für SGLT2-Hemmer-spezifisches Problem handelt.

Auch der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) beschäftigte sich im Rahmen eines Signalverfahrens mit dem Zusammenhang von SGLT2-Hemmer-Behandlung und dem Auftreten einer FG. Eine Recherche in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EVDAS erbrachte 16 Einzelfallberichte (Stand 28. August 2018), die hinreichend

detailliert für eine Bewertung waren und in denen SGLT2-Hemmer verdächtigt wurden, eine nekrotisierende Faziitis bzw. eine Fournier-Gangrän ausgelöst zu haben oder an der Entwicklung beteiligt gewesen zu sein. Bei einigen Fällen wurde von einer lokalen Infektion oder einem Abszess bzw. einer Abszessdrainage berichtet, die der Entwicklung der Gangrän zeitlich unmittelbar vorausging. In zwei Fällen trugen neben dem Diabetes mellitus als Risikofaktor sicherlich Übergewicht und mangelnde Hygiene zur Entwicklung der Gangrän bei. Die Zeitspanne zwischen den ersten Symptomen und der Diagnose einer FG war bei den meisten Fallberichten nicht genau festzustellen, da die Daten zum Teil wenig detailliert in Bezug auf die zeitliche Abfolge waren. Allerdings sind Urogenitalinfektionen unter SGLT2-Hemmer-Therapie häufig und die Ausbreitung entlang der Faszienloggen zeigt sich in der Regel nicht entsprechend an der Hautoberfläche. Es ist daher möglich, dass der Startzeitpunkt oder die Auslöser unentdeckt blieben.

Wie auch in der FDA-Datenbank-Recherche wurden Fälle im Zusammenhang mit allen zum damaligen Zeitpunkt auf dem Markt befindlichen SGLT2-Hemmern (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin), aber nicht Ertugliflozin berichtet.

Das Geschlechterverhältnis von Männern und Frauen lag bei den EVDAS-Fällen allerdings bei 10:5 (bei einem Fall war das Geschlecht nicht angegeben).

In der Bewertung der Fälle wurde eine Beteiligung der SGLT2-Hemmer-Behandlung an der Entstehung einer FG für zumindest möglich erachtet. Die betroffenen Zulassungsinhaber wurden aufgefordert, entsprechende Warnhinweise in die Produktinformationen aufzunehmen sowie einen Rote-Hand-Brief<sup>f25</sup> zu versenden.

Folgende Änderungen der Produktinformationen wurden beschlossen:

#### *Fachinformation*

#### *4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

##### *Nekrotisierende Faziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)*

*Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Faziitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Hemmer 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 Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Faziitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist -/- abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.*

#### *4.8 Nebenwirkungen*

<i>Systemorgan- klasse</i>	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					<i>Nekrotisierende Faziitis des Perineums (Fournier- Gangrän)<sup>i</sup></i>

<sup>i</sup> Siehe Abschnitt 4.4

### Gebrauchsinformation

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie Schmerzen, Empfindlichkeit, Rötung oder Schwellungen der Genitalien bzw. im Bereich zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang) zusammen mit Fieber oder allgemeinem Unwohlsein auftreten. Diese Symptome können auf eine seltene, aber schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Infektion hindeuten. Bei dieser so genannten nekrotisierenden Fasiitis des Perineums, auch als Fournier-Gangrän bezeichnet, wird das Unterhautgewebe zerstört. Eine Fournier-Gangrän muss unverzüglich behandelt werden.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Nekrotisierende Fasiitis des Perineums (Fournier-Gangrän), eine schwerwiegende Weichteilinfektion der Geschlechtsorgane (Genitalien) oder des Bereichs zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang).

### DISKUSSION

SGLT2-Hemmer schaffen durch ihren Wirkmechanismus, der zu einer vermehrten renalen Ausscheidung von Glukose führt, einen idealen Nährboden für Mikroorganismen. Entsprechend sind urogenitale Infektionen eine häufige Nebenwirkung einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren. Eine juckende Erkrankung kann durch Kratzen des Patienten eine Minimalwunde schaffen, die eine Eintrittspforte für Erreger darstellt. Dass diese der Ausgangspunkt für eine sich ausbreitende Infektion – auch im Sinne einer FG – sein kann, ist vorstellbar. Allerdings enthielten die gemeldeten Fallberichte nicht genügend Details, um eine derartige Genese eindeutig zu belegen.

Auch war die Anzahl der Fallberichte so gering, dass es sich bei der auffälligen Geschlechterverteilung um einen Zufallsbefund halten könnte. Die Analyse der 16 EVDAS-Fälle erbrachte bereits eine Häufung männlicher Betroffener wie bei veröffentlichten Serien von FG-Fallberichten bekannt.

Die Tatsache aber, dass im Zusammenhang mit SGLT2-Hemmern in fünf Jahren wesentlich mehr Fälle berichtet wurden als in 34 Jahren im Zusammenhang mit diversen anderen Antidiabetika, macht einen Kausalzusammenhang mit den Arzneimitteln wahrscheinlicher als ein Kausalzusammenhang mit der zugrunde liegenden Erkrankung.

Nun hatte die FDA für ihre Datenbankrecherche unterschiedliche Zeiträume bei der Analyse der Daten der SGLT2-Hemmer und der Komparatorgruppe gewählt und fasste sehr unterschiedliche Substanzklassen für die Komparatorgruppe zusammen. Dies hätte die Berichtshäufigkeit beeinflussen können.

Um zu sehen, ob sich die Häufung der FG-Berichte unter SGLT2-Hemmern auch unter Minimierung von Störfaktoren reproduzieren lässt, wurde erneut in EVDAS recherchiert. Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch unterschiedlich neue Antidiabetika zu minimieren, wurde als Vergleichsgruppe die Klasse der DPP4-Hemmer mit den Wirkstoffen Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin gewählt. Sie zählen wie die SGLT2-Hemmer zu den neueren Antidiabetika und haben als Arzneimittelklasse eine ähnliche Exposition (nach Verkaufszahlen in den periodischen Sicherheitsberichten). Als Berichtszeitraum wurden kumulativ alle Fälle bis 16.05.2019 (SGLT2-Hemmer) bzw. 17.05.2019 (DPP4-Hemmer) gewählt. Die EVDAS Recherche\* zu dem Preferred Term (PT) „Fourniers gangrene“ und SGLT2-Hemmern erbrachte 186 Fälle; die Recherche zu „Fourniers gangrene“ und DPP4-Hemmern erbrachte keinen Treffer. Damit unterstützt diese Recherche die Auswertung der US-amerikanischen Kollegen.

\* Recherche Strategie: EVDAS, keine regionale Einschränkung, keine zeitliche Einschränkung (Datenbestand in EVDAS: 1995 ff), Dokumentenart (Spontanfälle, Studien vor/nach Zulassung, Literatur), Kausalität (suspected, interacting), Wirkstoffe: SGLT2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin) bzw. DPP4-Hemmer (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin); PT „fournier's gangrene“

## FAZIT

Eine Fournier-Gangrän ist eine seltene, aber potenziell lebensgefährliche und rasch fortschreitende Infektion im Bereich des Unterleibes. Sie wird häufig verkannt als einfache Hautentzündung, da die massive Infektion unterhalb der Haut, entlang der Faszien zunächst meist nicht sichtbar ist. Sie erfordert eine sofortige Intervention mit Breitbandantibiose und chirurgischem Debridement. Diabetes mellitus ist einer der größten Risikofaktoren für das Auftreten. Daten aus Nebenwirkungsdatenbanken zeigen allerdings ein darüber hinausgehendes Risiko bei Diabetespatienten, die mit sogenannten SGLT2-Hemmern behandelt werden. Dabei ist zu beachten, dass harmlose urogenitale Infektionen unter SGLT2-Hemmern häufig sind, was die Diagnose erschwert. Wichtig ist, dass Patienten und Ärzte eine Fournier-Gangrän in die Differenzialdiagnose einbeziehen, sobald bei einem scheinbar harmlosen urogenitalen Infekt systemische Symptome wie Fieber oder allgemeines Unwohlsein hinzukommen.

## REFERENZEN

1. Fachinformation Forxiga (Stand 8.4.2019)
2. Fachinformation Invokana (Stand 30.04.2019)
3. Fachinformation Jardiance (Stand 27.02.2019)
4. Fachinformation Steglatro (Stand 2.5.2019)
5. Arzneiverordnungs-Report 2018. Kap. 14.1.5; S. 359. Hrsg.: Schwabe et al. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2018
6. Eke N: Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg.* 2000;87(6):718-728
7. Atakan IH et al.: A life-threatening infection: Fournier's gangrene. *Int Urol Nephrol.* 2002;34(3):387-392
8. Ullah S et al.: Fournier's Gangrene: A Dreadful Disease. *Surgeon.* 2009;7(3):138-142
9. Durand CM et al.: Rapidly progressive cutaneous *Rhizopus microsporus* infection presenting as Fournier's gangrene in a patient with acute myelogenous leukemia. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(4):392-396
10. Crowell W et al.: Fungal Fourniers Gangrene in an immunocompromised patient. *Urol Case Rep.* 2015;4:1-3
11. Johnin K et al.: Fournier's Gangrene caused by candida species as the primary organism. *Urology.* 2000;56(1):153
12. Jeong HJ: Fournier's gangrene associated with sparganosis in the scrotum. *Urology.* 2004;63(1):176-177
13. Pehlivanli F et al.: Factors Affecting Mortality in Fournier Gangrene: a single Center Experience. *Surg Infect (Larchmt).* 2019;20(1):78-82
14. Morrison D et al.: Emergency diagnosis of Fournier's gangrene with bedside ultrasound. *Am J Emerg Med.* 2005;23(4):544-547
15. Laucks SS: Fournier's gangrene. *Surg Clin North Am.* 1994;74(6):1339-1352
16. Moses AE: Necrotizing fasciitis: flesh-eating microbes. *Isr J Med Sci.* 1996;32(9):781-784
17. Wetterauer C et al.: A contemporary case series of Fournier's gangrene at a Swiss tertiary care center- can scoring systems accurately predict mortality and morbidity? *World J Emerg Surg.* 2018;13(1):25
18. FDA: FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. 29.08.2018; [www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes](http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes)
19. Chernyadyev SA et al.: Fournier's Gangrene: Literature Review and Clinical Cases. *Urol Int.* 2018;101:91-97
20. Hong KS et al.: Prognostic factors and treatment outcomes for patients with Fournier's gangrene: a retrospective study. *Int Wound J.* 2017;14(6):1352-1358
21. Endorf FW et al.: The evolving characteristics and care of necrotizing soft-tissue infections. *Burns.* 2005;31(3):269-273
22. Anheuser P: Significance of Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Fournier's Gangrene: A Comparative Study. *Urol Int.* 2018;101:467-471
23. Mindrup SR et al.: Hyperbaric oxygen for the treatment of Fournier's gangrene. *J Urol.* 2005;173(6):1975-1977
24. Onder CE et al.: Fournier's gangrene in a patient on dapagliflozin treatment for type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2019;11:348-350
25. BfArM: Rote-Hand-Brief zu SGLT2-Inhibitoren („Sodium-Glucose-Co-Transporter 2 Inhibitoren“): Risiko einer Fournier Gangrän (nekrotisierende Faszitis des Perineums) bei der Anwendung. 21.01.2019; [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-sgl2.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-sgl2.html)
26. Aridogan IA et al.: Epidemiological Characteristics of Fournier's Gangrene: A Report of 71 Patients. *Urol Int.* 2012;89:457-461

## // Panzytopenie durch Fingolimod: Hypothese eines neuen Mechanismus //

T. HELD

(Helios Klinikum  
Berlin-Buch GmbH)

V. HICHERT

(BfArM)

**Der Wirkstoff Fingolimod ist in Deutschland als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei bestimmten Patienten zugelassen. Anlässlich eines Berichtes über eine schwere, mehrere Monate anhaltende Panzytopenie unter Behandlung mit Fingolimod ist es das Ziel dieses Artikels, einen möglichen Zusammenhang zwischen Fingolimod und der Hämatopoese darzustellen und Ärzte sowie Patienten über diese mögliche Nebenwirkung zu informieren und geeignete Überwachungsstrategien zu entwickeln.**

### FINGOLIMOD-INDUZIERTER PANZYTOPENIE?

#### FALLBERICHT

Die klinischen und laborchemischen Auffälligkeiten bei einer 38-jährigen Patientin führten zur Hypothese, dass Fingolimod einen Einfluss auf die Hämatopoese haben könnte. Die Patientin litt seit ihrem sechzehnten Lebensjahr an einer Multiplen Sklerose und wurde deswegen seit vier Jahren mit Fingolimod (Gilenya®) behandelt. Es kam plötzlich und ohne bekannte vorhergehende Erkrankungen oder sonstige bekannte prädisponierende Faktoren zu einer schweren Panzytopenie mit einer Hämoglobinkonzentration von 6,6 g/dl (Normbereich: 12,0–15,4), einer Leukozytenzahl von 1,1 Gpt/l (Normbereich: 3,9–10,2) und einer Thrombozytenzahl von 3 Gpt/l (Normbereich: 150–370) mit Hämatomen und vaginalen Blutungen. Die Behandlung mit Fingolimod wurde beendet und die Behandlung mit G-CSF, Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und Romiplostim sowie mit Immunglobulinen führte zur Erholung des Hämoglobinwertes innerhalb weniger Tage und zum verzögerten Anstieg der Leukozytenanzahl. Die Thrombozytopenie mit Hypermenorrhö persistierte jedoch und erforderte wiederholte Thrombozytengaben über einen Zeitraum von zehn Wochen und die fortgesetzte Behandlung mit Romiplostim über mehr als acht Monate.

Die initiale Knochenmarkdiagnostik zeigte eine Hypoplasie mit Speichereisenmangel und war vereinbar mit einem toxischen Knochenmarkschaden. Die zweite Knochenmarkpunktion ergab, etwa dreieinhalb Wochen später, reaktive Veränderungen. Die dritte Knochenmarkpunktion, durchgeführt vier Monate nach erster Symptomatik und bei Persistenz der Thrombozytopenie mit Werten < 10 Gpt/l, wies ein normozelluläres Knochenmark mit reaktiven Veränderungen, nur geringen Dysplasiezeichen und bizarren Formen der Megakaryopoese auf. Zusätzlich zu den Knochenmarkveränderungen konnten im ersten Monat nach erstmaligem Auftreten der klinischen Symptome einer Blutungsneigung serologisch mit Antikörpern beladene Thrombozytenfragmente nachgewiesen werden. Anlässlich der zweiten Knochenmarkpunktion, durchgeführt vier Wochen nach Erstsymptomatik, wurde auch eine umfangreiche Molekulargenetik veranlasst, die eine geringe Mutationslast im DNMT3A-Gen mit sechs Prozent mutierten Allelen ergab. Mutationen im ASXL1-, CBL-, EZH2-, JAK2-, RUNX1-, SF3B1-, SRSF2-, TET2-, TP53-, U2AF1- oder ZRSR2-Gen wurden nicht nachgewiesen.

Die primär vermutete autoimmunbedingte Genese der Panzytopenie lässt sich durch die Tatsache entkräften, dass auf die Gabe von Thrombozytenkonzentraten hin stets ein regelrechter Anstieg verzeichnet werden konnte. Eine Myelodysplasie ließ sich ebenfalls ausschließen, da bei der initialen Knochenmarkpunktion keine dysplastischen Veränderungen beschrieben worden waren, sich bei der dritten Knochen-

markpunkt ein normozelluläres Knochenmark gezeigt hatte und sich die dabei gesehenen bizarren Formen der Megakaryopoese durch die zu diesem Zeitpunkt seit drei Monaten verabreichte Gabe von Romiplostim erklären lassen.<sup>1</sup> Bei den von der Patientin zum Zeitpunkt der Panzytopenie zusätzlich eingenommenen Medikamenten Fampridin (Fampyra®), Omega-3-Fettsäuren (Omacor®), Vitamin D3 (Vigantoletten®), Natriumselenit (Cefasel®) und Distemperinum lassen sich in der Literatur keine Erwähnungen einer Panzytopenie als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung finden. Es besteht die Möglichkeit der Verursachung durch Fingolimod.

### WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN

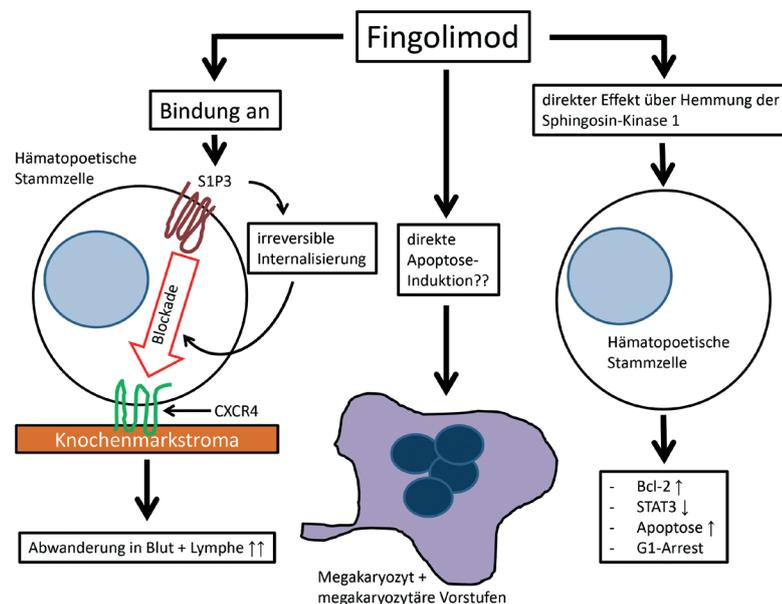
Fingolimod (FTY720, Gilenya®) ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator und zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose zugelassen. Gegenanzeigen sind ein Immundefizienzsyndrom, ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen, schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen, schwere Leberfunktionsstörungen, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA), Herzinsuffizienz des Schweregrades NYHA III/IV, Herzrhythmusstörungen mit Gabe von Antiarrhythmika der Klassen Ia oder III, ein AV-Block Grad II (Mobitz) oder höher, ein Sick-Sinus-Syndrom oder ein QTc-Intervall von  $\geq 500$  ms.<sup>2</sup> Fingolimod bindet an den Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor 1 (S1P<sub>1</sub>) auf Lymphozyten und auf Nervenzellen im ZNS. Nach initial agonistischer Wirkung bei der Bindung kommt es zu einer irreversiblen Internalisierung des S1P<sub>1</sub>-Rezeptors und somit zu einer verminderten Anzahl von S1P<sub>1</sub> auf der Zelloberfläche. Fingolimod wirkt also als funktioneller Antagonist der S1P-Rezeptoren und führt zu einer Blockade der Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten, zu deren Umverteilung und zu einer Reduktion der ZNS-Infiltration durch Lymphozyten.<sup>3-5</sup>

In mehreren klinischen Studien war Fingolimod hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Schubrate, dem Prozentsatz schubfreier Patienten nach 24 Monaten und der Anzahl neuer oder vergrößerter Läsionen im MRT dem Placebo oder Interferon beta-1a signifikant überlegen.<sup>6-8</sup> In der aktuellen Fachinformation (Stand Dezember 2018) zu Gilenya® werden mit „häufig“ ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) eine Lymphopenie und Leukopenie und mit „gelegentlich“ ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) eine Thrombozytopenie als Nebenwirkungen angegeben.<sup>2</sup> Empfohlen wird als Vorsichtsmaßnahme ein aktuelles großes Blutbild vor Therapiebeginn,

#### Abbildung: Mechanismen der Induktion einer Zytopenie durch Fingolimod

Hierbei ist die Wirkung über S1P3 und CXCR4 experimentell belegt, der direkte Effekt auf hämatopoetische Stammzellen von anderen Zelllinien abgeleitet und die Wirkung auf megakaryozytäre Zellen hypothetisch formuliert.

S1P3: Sphingosin 1 Phosphat-Rezeptor 3  
CXCR4: CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4



**Tabelle:**  
**Gemeldete Fälle bestimmter**  
**Zytopenien bei Patienten, die**  
**Fingolimod eingenommen**  
**haben, aus der europäischen**  
**Nebenwirkungsdatenbank**  
**EudraVigilance**  
 (Stand 25.04.2019)

Preferred Term (PT)	Fallzahl
Agranulocytosis	7
Anaemia	200
Bicytopenia	1
Cytopenia	1
Erythropenia	1
Full blood count decreased	34
Granulocytopenia	9
Leukopenia	1.067
Lymphopenia	2.300
Pancytopenia	32
Thrombocytopenia	117
<b>Total</b>	<b>3.769</b>

regelmäßig während der Behandlung, bei Monat drei und danach mindestens jährlich und bei Anzeichen einer Infektion. In einer aktuellen Recherche in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance (Stand 25.04.2019) wurden unter Therapie mit Fingolimod 32 Fälle von Pancytopenie und jeweils ein Fall von Zytopenie und Bicytopenie identifiziert sowie 34 Fälle, in denen der sog. Preferred Term (PT) „full blood count decreased“ (Zellzahl mehrerer Zelltypen, die in einem großen Blutbild erfasst werden, liegt unterhalb des Referenzbereichs) berichtet wurde. Des Weiteren wurden 16 Fälle einer Granulozytopenie oder Agranulozytose (9 Fälle/7 Fälle), 117 Fälle einer Thrombozytopenie, 201 Fälle einer Anämie oder Erythropenie (200 Fälle/1 Fall), 2.300 Fälle einer Lymphopenie und 1.067 Fälle einer Leukopenie be-

richtet. Die aktuelle Datenlage zu Zytopenien unter Behandlung mit Fingolimod, inklusive Auswertung relevanter Fallberichte, wird zurzeit auf europäischer Ebene im Rahmen der Bewertung des jährlichen periodischen Sicherheitsberichts zu Fingolimod analysiert und bewertet und eine mögliche Aufnahme von zusätzlichen Warnhinweisen/Nebenwirkungen in die Produktinformation diskutiert.

### MÖGLICHE MECHANISMEN

Sphingosin-1-Phosphat (S1P) ist ein Lipidmediator, der über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der zielgerichteten Bewegung von Lymphozyten spielt.<sup>9</sup> Zwischen den Gefäßen und dem Interstitium existiert ein deutliches Konzentrationsgefälle von S1P. Hohe Konzentrationen werden im Plasma und in der Lymphe gefunden, wohingegen enzymatische Degradation die Konzentration in Geweben wie lymphatischen Organen niedrig hält.<sup>9</sup> Dieser Gradient ist für die zielgerichtete Wanderung von Lymphozyten von lymphatischem Gewebe und Thymus ins Gefäßsystem entscheidend und scheint auch wichtig für die Wanderung von dendritischen Zellen, NK-Zellen und hämatopoetischen Stammzellen zu sein.<sup>9</sup>

Fingolimod wird durch die Sphingosin-Kinase phosphoryliert und ist danach ein Agonist bei vier von fünf Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren (S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub> und S1P<sub>5</sub>).<sup>5</sup> Hämatopoetische Stammzellen exprimieren jedoch vermehrt S1P<sub>3</sub> im Vergleich zu differenzierten Knochenmarkzellen.<sup>10</sup> S1P<sub>3</sub>-knockout-Mäuse weisen einen erhöhten Gehalt von hämatopoetischen Stammzellen im peripheren Blut auf, ein Effekt, der auch durch pharmakologische Antagonisierung erreicht werden konnte.<sup>10</sup> Die Antagonisierung von S1P<sub>3</sub> führt zur Supprimierung von stromal-derived factor-1 $\alpha$  in Knochenmark und Plasma und zu einer Migration von hämatopoetischen Stammzellen hin zu S1P-reichem Plasma.<sup>10</sup> S1P im Knochenmark hingegen ist für das Homing und Anwachsen von Stammzellen im Knochenmark wichtig. So haben Sphingosin-Kinase-1-knockout-Mäuse hochsignifikant weniger hämatopoetische Stammzellen im Knochenmark, wenn sie nach letaler Bestrahlung mit hämatopoetischen Stammzellen transplantiert wurden.<sup>11</sup> Die Aktivierung von S1P-Rezeptoren verstärkt die Wirkung von durch stromal cell-derived factor 1 induzierter CXCR4-vermittelter Signaltransduktion in hämatopoetischen Stammzellen und das dadurch vermittelte Homing.<sup>12</sup> Weil Fingolimod, wie andere S1P-Rezeptor-Agonisten auch, abhängig von Timing und Dosierung sowohl agonistisch als auch antagonistisch wirkt<sup>13</sup> und weil primitive multi-

## REFERENZEN

1. Fachinformation Nplate® (Stand Januar 2018)
2. Fachinformation Gilenya® (Stand Dezember 2018)
3. Chiba K et al.: Discovery of fingolimod, the sphingosine 1-phosphate receptor modulator and its application for the therapy of multiple sclerosis. *Future Medicinal Chem.* 2012;4(6):771-781
4. Hiestand PC et al.: Ascomycete derivative to MS therapeutic: S1P receptor modulator FTY720. *Prog Drug Res.* 2008;66:361-381
5. Brinkmann V et al.: The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem.* 2002;277(24):21453-21457
6. Kappos L et al.: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401
7. Cohen JA et al.: Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402-415
8. Calabresi PA et al.: Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545-556
9. Proia RL et al.: Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: Its role in pathogenesis and therapy. *J Clin Invest.* 2015;125(4):1379-1387
10. Ogle ME et al.: Sphingosine-1-phosphate receptor-3 supports hematopoietic stem and progenitor cell residence within the bone marrow niche. *Stem Cells.* 2017;35:1040-1052
11. Adamiak M et al.: Evidence for the involvement of sphingosine-1-phosphate in the homing and engraftment of hematopoietic stem cells to bone marrow. *Oncotarget.* 2015;6(22):18819-18828
12. Seitz G et al.: The role of sphingosine 1-phosphate receptors in the trafficking of hematopoietic progenitor cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1044:84-89
13. Bendall LJ et al.: Role of sphingosine 1-phosphate in trafficking and mo-

potente Blutstammzellen eine lange Lebensdauer von über einem Jahr aufweisen,<sup>14</sup> ist somit eine lang andauernde Beeinflussung der S1P-Effekte auf Blutstammzellen durch Fingolimod durchaus plausibel. Weiterhin führt Fingolimod bei malignen Mesotheliomzellen und bei Zelllinien des cholangiozellulären Karzinoms zu Proliferationshemmung durch Degradation von Bcl-2, Förderung der Apoptose, G1-Arrest der Tumorzellen und Dephosphorylierung von STAT3.<sup>15, 16</sup> Da frühe hämatopoetische Stammzellen in ihrem Verhalten undifferenzierten Tumorzellen ähneln, ist auch hierüber ein zweiter negativer Einfluss von Fingolimod über die Hemmung der Zellproliferation denkbar.

Eine spezielle Rolle kommt S1P<sub>1</sub> bei der Thrombopoese zu. Nach Positionierung von Megakaryozyten am Endothel über eine VCAM1/VLA4-vermittelte Adhäsion sowie über von Endothel exprimiertem CXCL12 und Bindung an auf Megakaryozyten vorhandenem CXCR4-G-Protein-gekoppeltem Rezeptor ist S1P<sub>1</sub> entscheidend für die Formierung von Mikrotubuli und die Freisetzung von Pro-Thrombozyten.<sup>17</sup> S1P stellt dabei einen Gradienten mit wesentlich höherer Konzentration im Plasma bereit, der letztendlich über die Bindung an S1P<sub>1</sub> G1-abhängig Rac aktiviert und hierüber zur Abschnürung der fertigen Plättchen führt.<sup>18, 19</sup> Zwar kam es nach intraperitonealer Gabe von FTY720 zu einem Anstieg von Thrombozyten, jedoch bekamen die Versuchstiere nur eine Dosis.<sup>17</sup> Entsprechende Untersuchungen bei Langzeitadministration von Fingolimod fehlen.

In den USA wurde im März 2019 mit Siponimod (Mayzent) ein weiterer S1P-Modulator (spezifisch für S1P<sub>1</sub> und S1P<sub>5</sub>) zur Behandlung von sekundär progredienter MS zugelassen.<sup>20</sup> Auch für diesen und ggf. zukünftig entwickelte S1P-Modulatoren könnten Panzytopenien ein mögliches Risiko darstellen.

## FAZIT

Obgleich bekannt ist, dass eine Lymphopenie beim Einsatz von Fingolimod häufig und eine Thrombozytopenie gelegentlich auftritt, ist eine schwere, lebensbedrohliche Panzytopenie mit einer Persistenz der Thrombozytopenie von mehr als acht Monaten in den klinischen Studien nicht aufgetreten und in der Literatur bislang auch noch nicht beschrieben worden. Über S1P ist eine enge Verzahnung von Fingolimod mit der Biologie nicht nur von Thrombozyten und Lymphozyten, sondern auch von hämatopoetischen Stammzellen gegeben. Daher ist es durchaus möglich, dass der Wirkmechanismus auf die Hemmung der Lymphozytenmigration durch Fingolimod auch auf die Blutstammzellen übertragen werden kann. Ärzte sollten über diesen möglichen Einfluss unterrichtet werden und die Empfehlungen zur Häufigkeit von Blutbildkontrollen in der Produktinformation überprüft werden. Patienten sollten über Symptome einer Knochenmarkinsuffizienz mit Panzytopenie unterrichtet werden und bei entsprechenden Beschwerden umgehend einen Arzt aufsuchen.

bilization of hematopoietic stem cells. *Curr Opin Hematol.* 2013;20:281-288

14. Keller G et al.: Life span of multipotential hematopoietic stem cells in vivo. *J Exp Med.* 1990;171:1407-1418

15. Szymiczek A et al.: FTY720 inhibits mesothelioma growth in vitro and in a syngeneic mouse model. *J Transl Med.* 2017;15(1):58

16. Lu Z et al.: FTY720 inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal

transition in cholangiocarcinoma by inactivating STAT3 signaling. *BMC Cancer.* 2014;14:783

17. Zhang L et al.: A novel role of sphingosine 1-phosphate receptor S1pr1 in mouse thrombopoiesis. *J Exp Med.* 2012;209(12):2165-2181

18. Hla T et al.: S1P and the birth of platelets. *J Exp Med.* 2012a;209(12):2137-2140

19. Lee MJ et al.: Akt-mediated

phosphorylation of the G protein-coupled receptor EDG-1 is required for endothelial cell chemotaxis. *Mol Cell.* 2001;8:693-704

20. Press release (26 March 2019): FDA approves new oral drug to treat multiple sclerosis; [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

## // Komplikationen nach Schutzimpfungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang //

D. OBERLE

D. MENTZER

F. ROCHA

R. STREIT

K. WEISSER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Der aktuelle Impfkalender enthält eine Vielzahl von Impfungen, die von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Kinder und Erwachsene zur Grund- und Auffrischimpfung empfohlen werden. Gleichzeitig besteht bei einem Teil der Bevölkerung Impfskepsis (engl. vaccine hesitancy), d. h. die Zögerlichkeit, sich selbst, die eigenen Kinder oder andere Schutzbefohlene impfen zu lassen. Ein Grund dafür ist die Furcht vor Nebenwirkungen. Vor diesem Hintergrund möchten wir im vorliegenden Beitrag auf bekannte Komplikationen nach Schutzimpfungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang eingehen.

### IMPFKOMPLIKATIONEN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

#### Apnoe und kardiorespiratorische Ereignisse bei Frühgeborenen

Nach den aktuellen STIKO-Empfehlungen sollen Neugeborene ab einem Alter von zwei Monaten gegen Tetanus (T), Diphtherie (D), Pertussis mit azellulärem Toxoid (aP), *H. influenzae* Typ B (Hib), Poliomyelitis (IPV), Hepatitis B (HBV), Pneumokokken und Rotaviren geimpft werden. Bei Frühgeborenen geschieht dies häufig in der Klinik unter kardiorespiratorischem Monitoring. In einer in Deutschland durchgeführten monozentrischen prospektiven Beobachtungsstudie an 473 Frühgeborenen mit einem medianen Gestationsalter von 27,6 Schwangerschaftswochen (SSW) und einem medianen Geburtsgewicht von 910 g lag die Häufigkeit von Lokalreaktionen und Fieber nach Impfung bei jeweils 2,8 Prozent und für Apnoe sowie Bradykardie bei jeweils 10,8 Prozent.<sup>1</sup>

#### Hypoton-hyporesponsive Episode

Eine hypoton-hyporesponsive Episode (HHE) ist definiert als plötzliches Einsetzen von reduziertem Muskeltonus und verminderter Ansprechbarkeit mit Blässe oder Zyanose innerhalb von 48 Stunden nach Kinderimpfungen.<sup>2,3</sup> In der Regel findet man keine Auffälligkeiten im EKG oder EEG und auch nicht bei Blutzuckermessungen.<sup>4</sup> Die pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer HHE führen, sind unbekannt. Die HHE wurde zunächst vor allem mit der Ganzkeim-Pertussis (wP)-Impfung bei Kindern unter zwei Jahren in Verbindung gebracht. Einzelfallberichte und epidemiologische Studien weisen jedoch auf einen Zusammenhang auch mit anderen Impfungen hin,<sup>5-7</sup> insbesondere mit der Sechsfach (DTaP-HBV-IPV-Hib)-Impfung,<sup>7</sup> die kein wP-Antigen enthält.

#### Darminvagination

Darminvagination ist definiert als Einstülpung eines proximalen Darmanteils in den distalen Abschnitt. Die häufigste Lokalisation ist ileozäkal. Zu den Leitsymptomen gehören Blässe, plötzlich einsetzende krampfartige Bauchschmerzen, wiederkehrende Schreiepisoden sowie eine Schonhaltung mit Anziehen der Beine. Typisch ist auch das Absetzen blutig-schleimigen Stuhls („himbeergeleeartig“). Durch zunehmende Durchblutungsstörung kann es im Bereich des Invaginats infolge von Blutstauung und Ödemen zur Ausbildung der Symptomatik eines Darmverschlusses (Ileus) kommen. Aus Beobachtungsstudien nach der Zulassung von Rotavirusimpfstoffen geht hervor, dass ein erhöhtes Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung insbesondere in einem Zeitfenster von sieben Tagen nach der ersten Dosis besteht.<sup>8-12</sup>

### Chronische Infektion

Lebendimpfstoffe im Allgemeinen sind kontraindiziert bei Immunsuppression und Rotaviruslebendimpfstoffe im Besonderen bei schwerem kombiniertem Immundefekt (severe combined immunodeficiency, SCID). Bei Patienten mit SCID zeigt sich nach der Geburt eine deutlich reduzierte Lymphozytenzahl ( $< 2000/\mu\text{l}$ ). B-, T- und/oder NK (natural killer)-Zellen sind stark erniedrigt oder fehlen vollständig. SCID-Kinder fallen durch sehr schwere Infektionen, v. a. Atemwegsinfektionen mit *Pneumocystis jirovecii* und *Candida albicans*, sowie gastrointestinale Infekte, v. a. mit Rotaviren, auf. Typisch sind Infektionen mit mehreren Erregern gleichzeitig. Dabei werden Infektionen diagnostiziert, die bei immunkompetenten Menschen in der Regel asymptomatisch verlaufen. Bei Säuglingen mit SCID führt eine Impfung mit Rotaviruslebendimpfstoffen zu einer schweren chronischen Rotavirusgastroenteritis verbunden mit Virämie und Ausscheidung (shedding) des Impfvirus.<sup>13–15</sup> Da es in Deutschland kein routinemäßiges Screening auf Immundefekte gibt, kann es immer wieder vorkommen, dass Säuglinge, bei denen SCID noch nicht diagnostiziert wurde, Impfungen mit Lebendvakzinen erhalten.

### Transmission (Übertragung des Impfvirus auf andere Personen) über die Muttermilch

Im Jahr 2010 wurde der erste bestätigte Fall einer Übertragung des Gelbfieberimpfvirus über die Muttermilch publiziert.<sup>16</sup> Eine Mutter klagte über zwei Tage anhaltende Beschwerden mit Kopfschmerzen, Unwohlsein und leichtem Fieber fünf Tage nach Gelbfieberimpfung. Ihr Kind, das zu dem Zeitpunkt voll gestillt war, wurde acht Tage nach Impfung der Mutter im Alter von 23 Tagen mit Krampfanfällen stationär aufgenommen und erhielt Antikonvulsiva i. v. Es wurde eine Meningoenzephalitis diagnostiziert, die mit Antibiotika und Virostatika behandelt wurde. Mithilfe einer RT-PCR (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) wurde das 17DD-Gelbfieberimpfvirus im Liquor nachgewiesen; daneben wurden Gelbfieberantikörper (IgM) in Serum und Liquor gefunden. Das Kind erholte sich vollständig und wurde nach 24 Tagen Klinikaufenthalt entlassen. Im Alter von sechs Monaten zeigte es eine unauffällige neurologische Entwicklung und altersgemäßes Wachstum. In den letzten Jahren wurden weitere Fallberichte über potenzielle Transmissionen vom Gelbfieberimpfvirus über die Muttermilch veröffentlicht.<sup>17, 18</sup> In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass es bei weiteren Vertretern der Familie Flaviviridae (Zika-, Japanisches-Enzephalitis-, FSME-, Powassan-, West-Nil- und Dengue-Virus) zu Übertragungen über die Muttermilch kommt.<sup>19</sup>

In der Fachinformation von Stamaril® (Sanofi Pasteur Europe, Lyon, Frankreich) heißt es: „Da ein mögliches Übertragungsrisiko des Impfvirus-Stammes von stillenden Müttern auf die Säuglinge besteht, darf Gelbfieber-Lebendimpfstoff nicht an stillende Mütter verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig indiziert, wie z. B. während einer Ausbruchskontrolle, und eine Nutzen-Risiko-Abwägung ist erfolgt.“

### Fieberkrampf

Fieberkrämpfe sind Krampfanfälle, die bei hohem Fieber auftreten und in der Regel blande verlaufen. Wie bei fieberhaften Infekten können Fieberkrämpfe bei Kindern mit niedriger Krampfschwelle nach Impfungen bei Fieberanstieg auftreten. So untersuchten Duffy et al.<sup>20</sup> in den USA das Risiko für Fieberkrämpfe nach Impfung bei Kindern im Alter von einem bis fünf Monaten mithilfe des Self-Controlled-Case-Series (SCCS)-Designs und fanden ein Inzidenzratenverhältnis (IRR, incidence rate ratio) von 23,0 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 5,13–100,8) für Tag 0 (Impftag) und 1 nach Impfung verglichen mit Tag 14 bis 20 nach Impfung. Das attributable Risiko lag bei 3,93 Krampfanfällen (95%-KI: 1,68–6,17) pro 100.000 geimpfte Säuglinge. Während das sensible Zeitfenster für einen Fieberkrampf für Totimpfstoffe innerhalb von 72 Stunden nach Impfung liegt, erstreckt es sich für Lebendimpfstoffe vom fünften bis zwölften Tag nach Impfung.

Lebendimpfstoffe kommen im Gegensatz zu Totimpfstoffen ohne Adjuvanzen aus. Im Juli 2006 wurde Priorix-Tetra® (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, Deutschland), ein Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Kombinationsimpfstoff, in Deutschland zugelassen. Nachdem eine Postmarketing-Studie ein mehr als zweifach erhöhtes relatives Risiko (RR 2,20; 95%-KI: 1,04–4,65) für Fieberkrämpfe in den Tagen fünf bis zwölf nach Gabe der ersten Dosis des in den USA zugelassenen MMRV-Kombinationsimpfstoffs ProQuad® (Merck and Co., Inc., US) verglichen mit der gleichzeitigen, aber getrennten Immunisierung mit Masern-Mumps-Röteln (MMR)- und Varizellen (V)-Impfstoffen (MMR + V) gezeigt hatte,<sup>21</sup> forderte das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) eine Studie zum Risiko für Fieberkrämpfe nach Impfung mit dem in der EU zugelassenen MMRV-Kombinationsimpfstoff Priorix-Tetra®. Daraufhin untersuchten Schink et al.<sup>22</sup> in Deutschland bei Kindern unter fünf Jahren im Rahmen einer gematchten Kohortenstudie das Risiko für Fieberkrämpfe nach Verabreichung der ersten Dosis eines MMRV-Vierfachimpfstoffs im Vergleich zur gleichzeitigen, aber getrennten Gabe der ersten Dosen eines Dreifachimpfstoffs gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) und eines monovalenten Varizellenimpfstoffs (V). Die Untersuchung erfolgte im Auftrag des Zulassungsinhabers auf Basis von Abrechnungsdaten medizinischer Leistungen. In der Hauptrisikoperiode, vom fünften bis zwölften Tag nach Impfung, lag das adjustierte Odds Ratio (aOR) für Fieberkrämpfe nach MMRV verglichen mit MMR + V bei 3,5 (95 %-KI: 0,7–19,0). Dieses Ergebnis zog eine Änderung der STIKO-Empfehlung nach sich: Die erste Immunisierung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen sollte ab sofort in Form von zwei gleichzeitigen, aber getrennten Impfungen mit einem MMR-Dreifachimpfstoff und einem monovalenten Varizellenimpfstoff durchgeführt werden.

### **Immunthrombozytopenie**

Mit Immunthrombozytopenie (syn. idiopathische thrombozytopenische Purpura, ITP) wird eine Autoimmunerkrankung von unbekannter Ätiologie bezeichnet, die durch eine Thrombozytenzahl  $< 100.000/\mu\text{l}$  und durch das Vorkommen von kleinen Hauteinblutungen (Purpura) charakterisiert ist.<sup>23</sup> Eine Thrombozytopenie nach Immunisierung entsteht durch die Ausbildung von Autoantikörpern, die mit natürlich auf der Thrombozytenoberfläche vorhandenen Antigenen kreuzreagieren.<sup>24–26</sup> Für den MMR-Impfstoff wurde eine Inzidenz von ein bis drei Fällen von ITP pro 100.000 Impfdosen bei Kindern angegeben.<sup>27</sup> Das Zeitintervall zwischen MMR-Impfung und Symptombeginn beträgt bis zu sechs Wochen. ITP nach MMR-Impfung ist selbstlimitierend und heilt in 90 Prozent der Fälle innerhalb von sechs Monaten nach Diagnosestellung aus.<sup>28, 29</sup>

### **Anaphylaxie**

Bei Anaphylaxie handelt es sich um eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion auf einen äußeren Stimulus, die durch plötzlichen Beginn sowie Freisetzung von Zytokinen und Entzündungsmediatoren gekennzeichnet ist und schnell zu einem lebensbedrohlichen Multiorganversagen führen kann. Eine Anaphylaxie nach Impfung erfordert schnelles therapeutisches Eingreifen und kann in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Eine deutschlandweite Untersuchung des PEI in Kooperation mit der Universitätskinderklinik Mannheim und dem RKI zur Häufigkeit der Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen zeigte in Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur, dass Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen sehr selten ist.<sup>30</sup> So liegt die Häufigkeit einer Anaphylaxie nach Impfung mit dem hexavalenten Kombinationsimpfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ B (DTaP-HBV-IPV-Hib) bei etwa 0,65 Fällen pro 1.000.000 verimpfte Dosen.<sup>30</sup>

### **Verhärtungen (subkutane Knötchen, Zysten, Granulome) an der Injektionsstelle ggf. mit Entwicklung von sterilen Abszessen**

Adsorbatimpfstoffe werden intramuskulär verabreicht. Bekannte lokale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Aluminiumadjuvans in Impfstoffen sind Verhärtungen (subkutane Knötchen, Zysten, Granulome) an der Injektionsstelle, die als Fremdkörperreaktion auf das Adsorbens gewertet werden. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft können schon kleinste Mengen aluminiumadjuvantierter Impfstoffe beim Durchstechen der Haut in der Subkutis Granulome auslösen. Im weiteren Verlauf können daraus sterile Abszesse oder Zysten entstehen, die in der Regel abheilen oder, in seltenen Fällen, chirurgisch behandelt werden müssen. Bei 85 Prozent der Impfungen mit Granulomen konnte in einer Studie eine Kontaktallergie gegen Aluminium nachgewiesen werden.<sup>31</sup>

### **IMPFKOMPLIKATIONEN BEI ERWACHSENEN**

#### **Schulterverletzung nach Impfung**

In der Literatur wurde über Verletzungen der Bursa subdeltoidea/subacromialis<sup>32, 33</sup>, des vorderen Astes des N. axillaris<sup>34</sup> und des N. radialis<sup>35</sup> nach Impfung in den M. deltoideus berichtet. Darüber hinaus wurden als absolute Raritäten auch Fälle einer Osteonekrose des Humeruskopfes nach Impfung beschrieben.<sup>36, 37</sup> Sie werden heute überwiegend unter dem Begriff der Schulterverletzung nach Impfung (shoulder injury related to vaccine administration, SIRVA) zusammengefasst. In der Literatur findet man auch die Beschreibung dieser Komplikation als upper arm injury related to vaccine administration (UAIRVA).<sup>38</sup> Die Komplikation ist offenbar durch versehentliche Verletzung anatomischer Strukturen im Schulterbereich bei der intramuskulären Injektion in den M. deltoideus verursacht. Personen, die nach Verabreichung einer Impfung ohne vorherige Anamnese eines Traumas oder Krankheit in der Schulterregion persistierende Schmerzen mit konsekutiver Bewegungseinschränkung in der Schulter entwickeln, sollten einen Arzt aufsuchen. Im Rahmen der Differenzialdiagnose sollte SIRVA in Erwägung gezogen werden.<sup>35</sup> Die bildgebende Diagnostik erscheint als zuverlässigste Methode, um SIRVA gegenüber anderen neurologischen bzw. altersbedingten degenerativen muskuloskelettalen Erkrankungen abzugrenzen. Das Risiko für die Impfkomplication SIRVA soll mit der von Cross et al.<sup>35</sup> beschriebenen Injektionstechnik verringert werden. Hierbei sollte für die Injektion bei einem in 60 Grad abduzierten Arm der Bereich in der Mitte zwischen dem Acromion und Tuberositas deltoidea ausgewählt werden. Zusätzlich wird empfohlen, dass die zu impfende Person im Sitzen die Hand auf die Hüfte der gleichen Seite legen soll und der impfende Arzt den Zeigefinger auf dem Acromion platziert und den Daumen auf die Tuberositas deltoidea legt, um in der Mitte zwischen Zeigefinger und Daumen die Injektion zu setzen (Abbildung). Die Autoren vermuten, dass die Platzierung der Hand auf der Hüfte der gleichen Seite nicht nur den M. deltoideus entspannt, sondern auch bei adipösen Patienten dazu beiträgt, die Tuberositas deltoidea leichter zu erkennen.<sup>38</sup>



**Abbildung:**  
**Ermittlung der Injektionsstelle zu Vermeidung einer  
Schulterverletzung nach Impfung**  
(shoulder injury related to vaccine administration, SIRVA)

## REFERENZEN

1. Furck A et al.: Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. *J Perinatol.* 2010;30(2):118-121

2. Hopper JMH: Illness after whooping cough vaccination. *Med Officer.* 1961.106:241-244

3. Braun MM et al.: Report of a US public health service workshop on hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) after pertussis immunization. *Pediatrics.* 1998;102:E52

4. Vermeer-de Bondt PE et al.: Performance of the Brighton collaboration case definition for hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) on reported collapse reactions following infant vaccinations in the Netherlands. *Vaccine.* 2006;24(49-50):7066-7070

5. McPherson P, Powell KR: Hypotonic-hyporesponsive episode in a 7-month-old infant after receipt of multiple vaccinations. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11):1010-1011

6. Fotis L et al.: Hypotonic hyporesponsive episode and the 13-valent pneumococcal vaccine. *Turk J Pediatr.* 2014;56(4):427-429

7. Vigo A et al.: Hypotonic-hyporesponsive episodes after administration of hexavalent DTP-based combination vaccine: A description of 12 cases. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(6):1-4

8. Patel MM et al.: Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011;364(24):2283-2292

9. Buttery JP et al.: Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine.* 2011;29(16):3061-3066

10. Carlin JB et al.: Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis.* 2013;57(10):1427-1434

11. Weintraub ES et al.: Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med.* 2014;370(6):513-519

## Guillain-Barré-Syndrom

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akut oder subakut verlaufende Polyneuritis mit multifokaler Demyelinisierung und/oder axonaler Schädigung im Bereich der Rückenmarkswurzeln und der peripheren Nerven. Initial herrschen Parästhesien und/oder Schmerzen vor, im weiteren Verlauf kommt es zu progredienten, distal beginnenden Paresen, die meist erst die Beine, dann die Arme betreffen (aufsteigende Lähmung). Die Paresen treten meist symmetrisch auf und breiten sich im Verlauf nach proximal aus. Das Vollbild bildet sich meist innerhalb von wenigen Tagen, selten innerhalb von Stunden oder zwei bis drei Wochen, aus. In manchen Fällen kommt es zur Atembeteiligung durch Zwerchfellparese, Fazialisparese oder gelegentlich auch Tetraplegie. Beim akuten GBS sind Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität für die meisten Patienten hoch, in der Remissionsphase bilden sie sich nur langsam und bei Erwachsenen häufig unvollständig zurück. GBS kann in jedem Alter auftreten, besonders häufig aber zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr und im frühen Erwachsenenalter. Die Inzidenz wird auf ein bis zwei Fälle pro 100.000 Personenjahre und die Mortalität auf drei bis sieben Prozent geschätzt. Eine seltene Variante des GBS ist das Miller-Fisher-Syndrom (FS). Zum Krankheitsbild gehören Augenmuskellähmung, Verlust/Abschwächung der Muskeleigenreflexe und Ataxie (Störung der Bewegungskoordination).

Die Ursache des GBS ist unbekannt, vermutet wird eine Autoimmunerkrankung mit einer Kreuzreaktion im Rahmen einer molekularen Mimikry mit Oberflächen-Polysacchariden. Häufig treten erste Symptome ein bis vier Wochen nach einem Infekt der Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts auf. Auslösende Erreger sind z. B. *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr-Virus (EBV), Cytomegalie-Virus (CMV) und das Varizella-Zoster-Virus (VZV).

Bedenken hinsichtlich eines potenziell erhöhten Risikos für GBS nach Gripeschutzimpfung kamen während einer Massenimpfkampagne gegen die Schweinegrippe in den Jahren 1976–1977 in den USA auf.<sup>39–41</sup> Im Jahr 1976 kam es zu einem Ausbruch der Influenza A (H1N1) in Fort Dix, New Jersey, USA. Das Department of Health and Human Services der USA und andere Experten befürchteten eine Epidemie oder gar Pandemie und empfahlen, die US-amerikanische Bevölkerung zu immunisieren. So wurden in der kurzen Zeit von Oktober bis Dezember 1976 über 45 Millionen Amerikaner gegen die Schweinegrippe geimpft. Im gleichen Zeitraum wurden über 500 Fälle von GBS berichtet, darunter 25 Fälle mit tödlichem Ausgang. Ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für GBS wurde für Geimpfte vs. Nichtgeimpfte innerhalb von sechs bis acht Wochen nach Impfung gefunden. Schätzer für das relative Risiko bewegten sich zwischen 4,0 und 8,0. In kontrollierten Beobachtungsstudien wurde das attributable Risiko auf < 1 zusätzlichen Fall pro 100.000 Impflinge geschätzt.<sup>41</sup> In der Folge wurde in zahlreichen Studien auch das Risiko eines GBS nach saisonalen inaktivierten, trivalenten Grippeimpfstoffen untersucht. Mit der Ausnahme von zwei Studien, die ein leicht erhöhtes Risiko fanden, ergaben die Studien keinen Hinweis auf eine Assoziation zwischen GBS und saisonaler Influenzaimpfung.<sup>42</sup>

In einem kürzlich veröffentlichten Review gingen Principi et al.<sup>43</sup> detailliert auf den Zusammenhang zwischen Impfungen (MMR, HPV, Meningokokken<sub>A, C, Y, W-135</sub>, Influenza) und GBS ein. Die Autoren betonten, dass eine Assoziation zwischen Impfstoffgabe und GBS für die betrachteten Impfstoffe nie eindeutig nachgewiesen wurde, obwohl eine solche auch nicht definitiv ausgeschlossen werden kann. Die einzige Ausnahme sei ein Influenzaimpfstoff, der 1976 in den USA gegen die Schweinegrippe eingesetzt wurde (siehe oben). Weniger als ein zusätzlicher Fall von GBS pro 1.000.000 geimpfte Personen kann den betrachteten Impfungen (MMR, HPV, Meningokokken<sub>A, C, Y, W-135</sub>, Influenza) zugeschrieben werden. Das Risiko für GBS nach Gabe dieser Impfstoffe ist also, falls es denn überhaupt existiert, sehr gering.

12. Yih WK et al.: Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med.* 2014;370(6):503-512

13. Kaplon J et al.: Rotavirus vaccine virus shedding, viremia and clearance in infants with severe combined immune deficiency. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(3):326-328

14. Klinkenberg D et al.: Risk of Rotavirus Vaccination for Children with SCID. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(1):114-115

15. Rosenfeld L et al.: Life-threatening systemic rotavirus infection after vaccination in severe combined immunodeficiency (SCID). *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):841-843

16. CDC: Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding – Brazil, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(5):130-132

17. Traiber C et al.: Infant meningoenzephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(3):269-272

18. Kuhn S et al.: Case report: Probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. *CMAJ.* 2011;183(4):E243-245

19. Mann TZ et al.: Breast milk transmission of flaviviruses in the context of Zika virus: A systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32(4):358-368

20. Duffy J et al.: Febrile Seizure Risk after Vaccination in Children One to Five Months of Age. *Pediatr Neurol.* 2017;76:72-78

21. Jacobsen SJ et al.: Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine.* 2009;27(34):4656-4661

22. Schink T et al.: Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine.* 2014;32(6):645-650

23. Rodeghiero F et al.: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-2393

### Gelbfieberimpfstoff-assoziierte neurotrope Erkrankung

Die Gelbfieberimpfstoff-assoziierte neurotrope Erkrankung (yellow fever vaccine-associated neurotropic disease, YEL-AND) manifestiert sich mit einem schweren neurologischen Krankheitsbild (Meningoenzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom oder akute disseminierte Enzephalomyelitis [ADEM]).<sup>44</sup> Laut Fachinformation von Stamaril® (Sanofi Pasteur Europe, Lyon, Frankreich), dem einzigen zurzeit in der EU zugelassenen Gelbfieberimpfstoff, führte YEL-AND in Einzelfällen zu einem bleibenden Schaden oder verlief tödlich. Die meisten Fälle wurden innerhalb von 60 Tagen nach Erstimpfung berichtet, wobei das Risiko bei Personen über 60 Jahren und bei Kindern im Alter unter neun Monaten (einschließlich Säuglinge, die das Impfvirus über die Muttermilch aufgenommen haben, siehe oben) höher zu sein scheint. Jedoch wurden Fälle jeden Alters beobachtet. Auch bei Immunkompromittierten ist das Risiko für YEL-AND offenbar erhöht. YEL-AND ist eine sehr seltene schwerwiegende Impfkomplication. Anhand einer Untersuchung im US-amerikanischen VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) von 2007 bis 2013 wurde die Melderate für YEL-AND nach Impfung mit YF-VAX® (Sanofi Pasteur, Swiftwater, Pennsylvania/USA) auf acht Fälle YEL-AND pro 1.000.000 in den Umlauf gebrachte Impfdosen geschätzt.<sup>45</sup>

### Gelbfieberimpfstoff-assoziierte viszerotrope Erkrankung

Die Gelbfieberimpfstoff-assoziierte viszerotrope Erkrankung (yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease, YEL-AVD) ähnelt der Wildvirusinfektion, deren klinisches Bild von einem leichten fieberhaften Infekt bis zu einer schweren Erkrankung mit Gelbsucht und hämorrhagischen Manifestationen reicht. Laut Fachinformation von Stamaril® wurden ähnlich fulminante Verläufe wie bei der natürlich erworbenen Infektion berichtet. Die Letalität lag bei etwa 60 Prozent. YEL-AVD trat bei den berichteten Fällen in einem kürzeren Zeitfenster (zehn Tage) nach Erstimpfung wie bei YEL-AND auf. Als Risikofaktoren sind höheres Lebensalter (>60 Jahre) und eine anamnestic bekannte Dysfunktion des Thymus zu nennen. Auch YEL-AVD ist eine sehr seltene schwerwiegende Impfkomplication. Die Melderate für YEL-AVD nach Impfung mit YF-VAX® wurde auf drei Fälle YEL-AVD pro 1.000.000 in den Umlauf gebrachte Impfdosen geschätzt.<sup>45</sup>

### Makrophagische Myofasziitis

Bei der makrophagischen Myofasziitis (MMF) handelt es sich um eine entzündliche Veränderung in der Muskulatur, die 1998 erstmals in Muskelbiopsien aus dem Deltamuskel des Oberarms Erwachsener entdeckt und beschrieben wurde.<sup>46</sup>

MMF gehört nicht zu den bisher bekannten entzündlichen Myopathien, sondern stellt eine lokal eng umschriebene entzündliche Veränderung der Muskulatur in der Impfreion dar. Das typische histopathologische Bild umfasst geringe gemischte Infiltrate, hervorstechend sind Perjodsäure-Schiff-Reagenz(PAS)-positive Makrophagen. Mithilfe elektronenmikroskopischer Untersuchungen wurden in diesen Makrophagen kristalline Einschlüsse gefunden, die als Aluminiumhydroxidkristalle identifiziert wurden.<sup>47</sup> Gewebsnekrosen oder (Fremdkörper-) Riesenzellen sind typischerweise nicht vorhanden. Dass es sich bei den beschriebenen kristallinen Einschlüssen um persistierendes Aluminiumhydroxid aus einer intramuskulär an dieser Stelle applizierten Impfung handelt, ist unumstritten und tierexperimentell bestätigt.<sup>48</sup> Möglicherweise bildet sich MMF schon früh in den ersten drei Monaten nach Impfung aus und kann möglicherweise noch viele Jahre nach Impfung persistieren.<sup>47, 49–51</sup> Manche Autoren sprechen deshalb von einem „vaccine tattoo“ als Kennzeichen einer vorausgegangenen Impfung.<sup>52, 53</sup>

Ein wissenschaftlicher Beleg, dass das Aluminium in den Impfstoffen tatsächlich ein monokausaler Auslöser einer MMF ist, fehlt jedoch bisher. Es gibt Hinweise, dass die Persistenz bzw. die Rückbildung von genetischen Determinanten abhängen.<sup>54</sup> So wurde eine erhöhte Häufigkeit von MMF bei Personen

24. Fujita H: Idiopathic thrombocytopenic purpura following viral infection. *Nihon Rinsho*. 2003;61(4):650-654

25. Johnsen J: Pathogenesis in immune thrombocytopenia: New insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:306-312

26. Okazaki N et al.: Detection of platelet-binding anti-measles and anti-rubella virus IgG antibodies in infants with vaccine-induced thrombocytopenic purpura. *Vaccine*. 2011;29(31):4878-4880

27. Cecinati V et al.: Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(5):1158-1162

28. France EK et al.: Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics*. 2008;121(3):e687-692

29. Black C et al.: MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(1):107-111

30. Oberle D et al.: Anaphylaxis After Immunization of Children and Adolescents in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(5):535-541

31. Bergfors E et al.: How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2014;173(10):1297-1307

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

33. Bodor M, Montalvo E: Vaccination-related shoulder dysfunction. *Vaccine*. 2007;25(4):585-587

34. Cook IF: Subdeltoid/subacromial bursitis associated with influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(3):605-606

35. Cross GB et al.: Don't aim too high: Avoiding shoulder injury related to vaccine administration. *Aust Fam Physician*. 2016;45(5):303-306

36. Messerschmitt PJ et al.: Progressive osteolysis and surface chondrolysis of the proximal humerus following

mit einem bestimmten HLA-Typ (HLA-DRB1\*01-Allele) beobachtet, der u. a. bei Zwillingen mit MMF identifiziert worden war.<sup>50</sup> Auch konnte kein ursächlicher Zusammenhang zwischen Aluminium und verschiedensten chronischen Krankheitsbildern hergestellt werden. Das Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) der WHO hat 2008 einen umfassenden Fragen- und Antwortkatalog zum Thema MMF veröffentlicht.<sup>55</sup>

## FAZIT

Die meisten Nebenwirkungen von Impfungen bei Kindern und Erwachsenen sind von milder und vorübergehender Natur. Daneben gibt es wenige Impfkomplicationen, bei denen ein Zusammenhang mit der Impfung als gesichert gilt. Hier sollte der behandelnde Arzt den Impflingen bzw. deren Sorgeberechtigten klare Anweisungen mit auf den Weg geben, was in einem solchen Falle zu tun ist (z. B. Aufsuchen einer Kinderklinik im Falle von Bauchschmerzen mit Schreiatteckungen nach Rotavirusimpfung).

Abschließend möchten wir festhalten, dass die Risiken impfpräventabler Erkrankungen die Risiken von Impfungen um ein Vielfaches übersteigen. Die zugelassenen Impfstoffe haben ein positives Nutzen-Risiko-Profil, d. h., sie sind gut wirksam bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.

influenza vaccination. *Orthopedics*. 2012;35(2):e283-286

37. Kuether G et al.: Atraumatic osteonecrosis of the humeral head after influenza A-(H1N1)v-2009 vaccination. *Vaccine*. 2011;29(40):6830-6833

38. Cook IF: An evidence based protocol for the prevention of upper arm injury related to vaccine administration (UAIRVA). *Hum Vaccin*. 2011;7(8):845-848

39. Langmuir AD: Guillain-Barré syndrome: The swine influenza virus vaccine incident in the United States of America, 1976-77: preliminary communication. *J R Soc Med*. 1979;72(9):660-669

40. Langmuir AD et al.: An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol*. 1984;119(6):841-879

41. Schonberger LB et al.: Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol*. 1979;110(2):105-123

42. Plotkin S et al.: Plotkin's Vaccines 7th Edition. Elsevier, Philadelphia 2017

43. Principi N, Esposito S: Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. *Vaccine*. 2018; pii: S0264-410X(18)30798-9

44. McMahon AW et al.: Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: A report of 15 cases. *Vaccine*. 2007;25(10):1727-1734

45. Lindsey NP et al.: Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-13. *J Travel Med*. 2016;23(5)

46. Gherardi RK, Chérin P: La myofasciite à macrophages: Une nouvelle entité. Groupe d'études et recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD) de l'association française contre les myopathies (AFM). *La Revue de médecine interne*. 1998;19:617-618

47. Gherardi RK et al.: Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001;124(Pt 9):1821-1831

48. Verdier F et al.: Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey. *Vaccine*. 2005;23(11):1359-1367

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

50. Israeli E et al.: Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(2):163-168

51. Rivas E et al.: Macrophagic myofasciitis in childhood: A controversial entity. *Pediatr Neurol*. 2005;33(5):350-356

52. Lach B, Cupler EJ: Macrophagic myofasciitis in children is a localized reaction to vaccination. *J Child Neurol*. 2008;23(6):614-619

53. Siegrist CA: Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages. *Archives de pédiatrie organe officiel de la Société française de pédiatrie*. 2005;12:96-101

54. Authier FJ et al.: AlOH<sub>3</sub>-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background. *Neuromuscul Disord*. 2006;16(5):347-352

55. World Health Organization, Questions and Answers about macrophagic fasciitis (MMF). [www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/aluminium/questions/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/questions/en/). Accessed 29 October 2018

## // Kontraindikation von Crysvida® (Burosumab) //

I. BARTH

(PEI)

**Crysvida® ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch den bei Kindern mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) im Übermaß gebildeten Fibroblasten-Wachstumsfaktor FGF23 blockiert, was zu einer Erhöhung der Serumphosphatwerte führt. Crysvida® ist von der EU-Kommission seit Februar 2018 zur Behandlung von Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenkrankung zugelassen. Im folgenden Beitrag wird auf eine wichtige Kontraindikation hingewiesen.**

Die X-chromosomale Hypophosphatämie (X-linked, dominant hypophosphatemia, XLH) wurde erstmals von Albright F et al.<sup>1</sup> beschrieben und beruht auf einer genetischen Veränderung im PHEX(Phosphate-regulating endopeptidase homolog X-linked)-Gen, die zur vermehrten Bildung des Hormons Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23, Fibroblast growth factor 23) führt. FGF23 ist ein in den Osteozyten gebildetes Proteohormon und neben dem Parathormon und Calcitriol ein wichtiger Regulator des Phosphat- und Vitamin-D-Haushalts. Bei erhöhten Phosphat- und Calciumspiegeln bewirkt FGF23 eine gesteigerte renale Phosphatausscheidung.

Klinisch werden Kinder zumeist nach Beginn des freien Laufens im zweiten Lebensjahr mit zunehmender Varusstellung (Genua vara, O-Beine) auffällig. Später werden neben Skelettdeformierungen, Minderwuchs und breitbeinigem Gang auch eine gestörte Zahnentwicklung und, bei fehlender Therapie, eine Mittelohrschwerhörigkeit aufgrund mangelnder Gehörknöchelchen-Entwicklung beobachtet. Eine weitere Folgeerkrankung ist die Nephrokalzinose.<sup>2</sup>

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

##### 4.1 Anwendungsgebiete

CRYSVIDA wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenkrankung.

[...]

##### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Burosumab mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten ist kontraindiziert, da dies das Risiko von Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der Kombination von Burosumab mit kalzिमimetischen Arzneimitteln (d. h. Wirkstoffe, welche durch Aktivierung der Kalziumrezeptoren die Wirkung von Kalzium auf Gewebe imitieren) ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wurde nicht in klinischen Studien untersucht und kann eine Hypokalzämie potenziell verstärken.

*Auszug aus dem EPAR (European Public Assessment Report, öffentlicher Beurteilungsreport) von Crysvida® – [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180219139885/annx\\_139885\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180219139885/annx_139885_de.pdf)*

### BEI THERAPIE MIT CRYSVITA® – KONTRAINDIKATION DER GLEICHZEITIGEN BEHANDLUNG MIT PHOSPHAT UND VITAMIN D BEACHTEN

Bisher erfolgte die Therapie supplementär mit mehrfach täglichen Phosphatgaben und aktivem Vitamin D. Die Anwendung des im vergangenen Jahr zentral für den europäischen Wirtschaftsraum zugelassenen Therapeutikums Crystvita® (Burosumab) sieht eine subkutane Gabe alle zwei Wochen vor. Diese Therapie kann anstatt der konservativen Therapie erfolgen. Eine gleichzeitige Gabe von Burosumab mit der bisherigen Therapie bestehend aus Phosphat und aktivem Vitamin D ist jedoch, wie in der Produktinformation<sup>3</sup> ausdrücklich beschrieben, kontraindiziert. Die gemeinsame Gabe kann zu Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie und damit verbunden Risiken wie Muskelkrämpfen, Herzrhythmusstörungen und ektooper Mineralisierung in Blutgefäßen und Geweben bei chronischer Hyperphosphatämie führen. Diese Arzneimittel (Phosphat und aktives Vitamin D) müssen daher mindestens eine Woche vor Einleitung der Crystvita®-Behandlung abgesetzt werden.

Gleichwohl hat das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) seit der Zulassung am 19.02.2018 bis Juni 2019 sieben Meldungen aus Deutschland über die gleichzeitige Gabe von Crystvita® und oralen Phosphatpräparaten sowie Vitamin-D-Derivaten erhalten. Auch wenn in diesen sieben Fällen ausschließlich nicht schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet wurden, sollten Patienten und deren Eltern eindringlich über die Kontraindikationen von Crystvita® informiert werden.

#### FAZIT

Der Hinweis der Fachinformation auf eine Kontraindikation der gleichzeitigen Therapie mit Crystvita® und Phosphat-/Calcitriol-Supplementierung ist zu beachten, um mögliche chronische und/oder akute klinische Folgen einer Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie zu vermeiden. Patienten und deren Erziehungsberechtigte sollten ausführlich über die Kontraindikation von Crystvita® und die gesundheitlichen Risiken bei gleichzeitiger Gabe von Phosphatpräparaten und aktiviertem Vitamin D informiert werden.

#### REFERENZEN

1. Albright F et al.: Rickets resistant to vitamin D therapy. Am J Dis Child. 1937;54:529-547
2. Beck-Nielsen SS et al.: FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity (Review). Orphanet J Rare Diseases. 2019;14:58
3. Produktinformation (EPAR) Crystvita® (Burosumab)

## // Medikationsfehler in der Praxis: Die Bedeutung von Look- und Soundalikes als Mitursache von Medikationsfehlern //

A. SAID

M. GANSO

N. PARRAU

M. SCHULZ

(Arzneimittelkommission  
der Deutschen Apotheker,  
AMK)

C. KAYSER

(BfArM)

Die Verwechslung ähnlich klingender Arzneimittelnamen oder ähnlich aussehender Verpackungen/Verpackungsdesigns beziehungsweise Schriftbilder (sog. Lookalikes und Soundalikes, LASA) kann zu Medikationsfehlern aufgrund einer falschen Wirkstoff- bzw. Arzneimittelanwendung oder aufgrund von Dosierungsfehlern führen und somit ein ernstes, sogar potenziell lebensbedrohendes Risiko für Patienten darstellen.

Medikationsfehler sind grundsätzlich vermeidbar. Umso wichtiger ist es, Arzneimittel mit ähnlich klingenden Namen und/oder ähnlich aussehenden Schriftbildern oder Verpackungen zu identifizieren. Das BfArM hat dazu eine Liste aller diesbezüglichen Meldungen ab 2012 zusammengestellt, die auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden kann.

Falls Medikationsfehler durch Kennzeichnungen bzw. Aufmachungen mitverursacht werden, kann das BfArM, idealerweise zusammen mit den Zulassungsinhabern und den Meldenden, Lösungen erarbeiten, um solchen fehlerbeitragenden Faktoren entgegenzutreten. Im Folgenden werden einige Beispiele von Medikationsfehlern beschrieben, die sowohl dem BfArM als auch der AMK berichtet worden sind und die Notwendigkeit eindeutiger Angaben in der Arzneimittelbezeichnung bzw. der Packmittelaufmachung unterstreichen.

Aber nicht allen potenziellen Verwechslungsgefahren kann regulatorisch entgegenge wirkt werden. Hierbei sind zwingend die Evidenz der Verwechslungsgefahr, der Zulassungs- und Verschreibungsstatus des Arzneimittels (u. a. Verfahrensart, Alter und die Hauptverantwortung für die Zulassungserteilung), die Verhältnismäßigkeit der anzustößenden Maßnahme sowie das Zusammenwirken mit der pharmazeutischen Industrie zu berücksichtigende Faktoren, die den Erfolg einer regulatorischen Maßnahme maßgeblich mitbestimmen.

Ein Medikationsfehler umschließt laut EU-Definition ein unabsichtliches Handeln im Medikationsprozess, das zu einer Schädigung der Patienten führt oder aber führen könnte.<sup>1</sup> (A medication error is an unintended failure in the drug treatment process that leads to, or has the potential to lead to, harm to the patient.)

Medikationsfehler können allen am Medikationsprozess Beteiligten, also Ärzten, Apothekern oder anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufes sowie Patienten, deren Angehörigen oder Dritten, unterlaufen. Die entsprechenden zum Fehler beitragenden Umstände bzw. Faktoren (Missverständnisse, fehlende Kommunikation, Lichtverhältnisse, Zeitdruck etc.) stehen dabei stets im Fokus der Bewertung und präventiven Strategien. Diese Faktoren gehen dem Fehler voran, können (latent) vorhanden sein und bei der Fehlerentstehung eine (Mit-) Ursache darstellen.<sup>2</sup> Jeder am Medikationsprozess Beteiligte sollte somit prüfen, welche Ursachen den Medikationsfehlern zugrunde liegen und wie diesen mittels geeigneter Fehlerbarrieren (Checklisten, Packungsdesign, Vieraugenprinzip etc.) begegnet werden kann.

Sollten dabei Maßnahmen sinnvoll sein, die durch den pharmazeutischen Unternehmer oder eine zuständige Behörde veranlasst werden müssen, sind ein (potenzieller) Medikationsfehler sowie die konkreten fehlerbeitragenden Faktoren entsprechend an die zuständigen Stellen zu berichten (siehe Kasten). Hierzu gehören die Bundesoberbehörden (BfArM und PEI) sowie die Pharmakovigilanzzentren der Heilberufe, wie die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) bzw. die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).

### Angaben bei der Meldung von Medikationsfehlern

(Potenzielle) Medikationsfehler sollten als Arzneimittelrisiko dokumentiert und gemeldet werden. Die Meldung sollte nach Möglichkeit folgende Angaben enthalten:<sup>1</sup>

- Art des Medikationsfehlers:
  - Fehler mit/ohne Schaden, verhinderter Fehler oder potenzieller Fehler
- Stufe im Medikationsprozess, bei dem der Fehler aufgetreten ist
  - Verschreibung, Abgabe, Zubereitung, Verabreichung etc.
- beitragende(r) Faktor(en)
- die unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) bei Schädigung des Patienten
- bei verhinderten Fehlern oder Medikationsfehler ohne Schaden: das potenzielle Risiko für den Patienten/den Verbraucher
- das/die involvierte(n) Arzneimittel
- Chargennummer, wenn der Fehler durch einen Qualitätsmangel mitbedingt ist

Seit 2012 bewertet und analysiert das BfArM eingehende Berichte zu (potenziellen) Medikationsfehlern durch die Fachkreise, Arzneimittelkommissionen der Heilberufe und andere Personengruppen, einschließlich Patienten, sowie zu Verdachtsmeldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit Medikationsfehlern in der UAW-Spontanberichtsdatenbank. Häufig werden dabei Verwechslungen von Arzneimitteln beschrieben, die ihre Ursache in einem ähnlich klingenden Arzneimittelnamen (sog. Soundalikes) oder in einer ähnlichen Aufmachung der Arzneimittel (sog. Lookalikes) haben.

Nur wenige Studien von begrenzter Aussagekraft geben Auskunft über den Anteil von Medikationsfehlern, die durch Look- und Soundalikes (LASA) mitverursacht wurden. In der stationären Versorgung von Patienten und hierbei im Prozess der Abgabe von Arzneimitteln durch Apotheken betrug deren Anteil an der Gesamtzahl der Abgabefehler fünf bis 23 Prozent.<sup>3</sup> Eine Untersuchung aus dem Jahre 2012 zeigte, dass ähnlich aussehende Arzneimittel, ähnlich aussehende Verpackungen und ähnliche Arzneimittelnamen die am zweithäufigsten berichteten ursächlichen Faktoren für Medikationsfehler in der ambulanten Versorgung darstellen.<sup>4</sup>

Folgt man einer Untersuchung der U.S. Pharmacopeia (USP) in Zusammenarbeit mit dem Institute for Safe Medication Practices (ISMP), sollen in bis zu 25 Prozent aller Berichte zu Medikationsfehlern ähnliche Arzneimittelnamen am Fehlerhergang beteiligt sein.<sup>5</sup> Im Fehlerberichtssystem der Schweiz sind sieben Prozent aller Meldungen auf Verwechslungen von Arzneimitteln aufgrund ähnlich klingender Namen und ähnlich aussehender Verpackungen zurückzuführen.<sup>6</sup>

Auch im europäischen Spontanerfassungssystem werden seit 2012 Medikationsfehler in der Datenbank EudraVigilance erfasst, wenn diese zu einem Schaden geführt haben. In Deutschland nimmt das BfArM auch solche Berichte entgegen, die nicht zu einer UAW führten. An die AMK wurden von 2013 bis 2017 ca. elf Prozent aller Verdachtsfälle von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit einer LASA-Problematik gemeldet. Nach Angaben des Bundesverbands deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA) stehen etwa 20 Prozent der mitgeteilten Medikationsfehler im Berichtssystem DokuPIK (Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus – Online-Datenbank der ADKA) im Zusammenhang mit LASA. Die Auswertungen der Fallberichte des BfArM bestätigen diese Angaben. Je nach Auswertungsjahr von 2012 bis einschließlich 2018 schwanken diese Zahlen und erreichen im Mittel einen Wert von ca. 20 Prozent.

Verwechslungen im Rahmen des Verpackungsprozesses durch die pharmazeutische Industrie (v. a. Re- und Parallelimporte) basieren prinzipiell auf den gleichen Fehlerursachen, sind aber nicht Gegenstand dieses Beitrages.<sup>7</sup>

### SOUNDALIKES

Medikationsfehler durch Soundalikes können im Rahmen des Medikationsprozesses beispielsweise bei der mündlichen oder schriftlichen Informationsübertragung, im Sinne einer missverstandenen Äußerung oder bei der fehlerhaften Übernahme handschriftlicher Notizen auftreten und unter Umständen fatale Folgen für den Patienten haben.

Die Bezeichnung eines Arzneimittels stellt ein wesentliches Identifikations- und Unterscheidungsmerkmal dar. Eine Verwechslung aufgrund zu ähnlicher Bezeichnungen muss ungeachtet der jeweiligen optischen „Aufmachung“ ausgeschlossen werden. (Fantasie-) Bezeichnungen (bzw. Zusätze) mit beschreibenden Inhalten sollten die Eigenschaften eines Arzneimittels widerspiegeln und keine falschen Vorstellungen über Anwendungsgebiete, -orte oder die Art der Anwendung erwecken.

Bei dem vom BfArM bearbeiteten Zulassungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG) hatten sich in den Jahren um 2010 zunehmend Schwierigkeiten mit der Verwendung sog. Dachmarken, also der Verwendung eines einheitlichen Markennamens für Arzneimittel mit verschiedenen Wirkstoffen, ergeben. Des Weiteren gab es bei Neuzulassungen und Änderungsanzeigen vielfach Probleme mit der Struktur der Namensgebung für Arzneimittel, der Art der Wirkstoffangabe, der korrekten Stärkeangabe sowie bei beschreibenden Zusatzangaben in Arzneimittelnamen, die gerade im apothekenpflichtigen OTC-Bereich immer mehr zunahmen. Immer häufiger wurden z. B. verharmlosende Arzneimittelnamen und verwirrende Namenszusätze wie „super“ oder „express“ beantragt.

Im Rahmen der Maßnahme 24 des 1. Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) 2008/2009 erhielt ein Projektteam von Apotheken und Krankenhausapotheken durch einen Aufruf in verschiedenen Fachzeitschriften etwa 400 Hinweise zu LASA aus der Praxis, die durch das ehemalige Zentrum für Arzneimittelinformation und Pharmazeutische Praxis (ZAPP) der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA) qualitativ analysiert wurden.

Darauf folgend wurde im Rahmen der Maßnahme 32 des 2. Aktionsplans AMTS (2010 bis 2012) ein Workshop durchgeführt, infolgedessen eine „Leitlinie zur Bezeichnung von Arzneimitteln“ verabschiedet wurde, welche die Namensgebung von Arzneimitteln vereinheitlichen sowie irreführende bzw. verwirrende und verwechselbare Arzneimittelbezeichnungen verhindern sollte.<sup>8</sup> Von Seiten der ADKA wurde ein Statement erarbeitet, das Krankenhäusern Hinweise für die Vermeidung von u. a. Soundalikes

für den Arzneimitteleinkauf gibt.<sup>9</sup> Mit der genannten Leitlinie der Bundesoberbehörden wurde national eine neue Entscheidungshilfe geschaffen und eingeführt. Der pharmazeutischen Industrie wurden somit bereits im Vorfeld des Zulassungsantrags deutlich engere Grenzen bei der Auswahl von Arzneimittelnamen und ihren Zusätzen gesetzt. Im Sinne der Patientensicherheit und des vorbeugenden Gesundheitsschutzes sollen eindeutige und verwechslungssichere Bezeichnungen von Arzneimitteln verstärkt als Identifikations- und Unterscheidungsmerkmal erkannt und damit die Sicherheit im Arzneimittelverkehr erhöht werden.

In diesem Artikel soll daher explizit auf die Änderung **von etablierten Arzneimittelbezeichnungen** eingegangen werden, um die Zulassungsinhaber in den Vordergrund zu stellen, die eine hohe Bereitschaft gezeigt haben, auf markenspezifische Vorteile zugunsten der Patienten- und Anwendersicherheit zu verzichten.

### MASSNAHME 24 DES 1. AKTIONSPANS ZUR VERBESSERUNG DER AMTS

Wie beschrieben, wurden zur Ermittlung von potenziellen Verwechslungsrisiken im Rahmen der Maßnahme 24 des Aktionsplans AMTS eine Liste von etwa 400 Fällen sog. LASA ermittelt, die nach mehreren Sichtungsrunden durch Teilnehmer des ehemaligen „Industrieforums zum Aktionsplan AMTS“ bei der AkdÄ auf sieben Verwechslungspaare reduziert wurde, für die nach Auswertung aller Rückmeldungen insgesamt ein deutlich erhöhtes Verwechslungs- und Schadensrisiko aufgrund der Buchstabenähnlichkeit ermittelt wurde. Verwechslungen beim Aussprechen bzw. beim Verständnis des Arzneimittelnamens, z. B. bei der ärztlichen Anamnese, im Krankenhausalltag oder auch bei der Bitte eines Patienten an ein Familienmitglied, der Hausapotheke ein Arzneimittel zu entnehmen, konnten nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Der hierdurch mögliche Schaden für den fehlbehandelten Patienten wurde im Falle einer Verwechslung als hoch eingestuft, da es sich um unterschiedliche Wirkstoffe und Anwendungsgebiete bei verschiedenen Patientengruppen handelte.

Die in der Tabelle aufgeführten Bezeichnungen gehörten zu den so ermittelten, als besonders kritisch beurteilten Namenspaaren. Die Kriterien der „Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure“,<sup>10</sup> später auch der im März 2013 veröffentlichten Leitlinie der Bundesoberbehörden zur Bezeichnung von Arzneimitteln,<sup>8</sup> wurden bei der Bewertung des möglichen Verwechslungs- und Schadensrisikos herangezogen. Die Bewertungsergebnisse wurden anschließend konstruktiv mit den betroffenen Zulassungsinhabern diskutiert, was im Ergebnis zu den in der Tabelle aufgeführten Bezeichnungsänderungen führte. Bisher wurden dem BfArM diesbezüglich keine weiteren Fälle von Verwechslungen berichtet.

#### Tabelle: Beispiele für Soundalikes

Quelle: BfArM

Bezeichnungen	Problemlösung/Sachstand
1. Emestar plus/Emesan	Vertrieb von Emestar plus wurde eingestellt
2. Lemocin/Lenoxin	neue Bezeichnung für <u>Lemocin</u> : Lemocin gegen Halsschmerzen
3. Zolim/Zodin	neue Bezeichnung für <u>Zodin</u> : Zodin Omega-3 1.000 mg Weichkapseln
4. Faustan/Favistan	neue Bezeichnung für <u>Faustan</u> : Diazepam Temmler
5. Fem7 Combi/Fem7 Conti	neue Bezeichnung für <u>Fem7 Combi</u> : Fem7 Sequi

## BEISPIELE ZU SOUNDALIKES AUS DER PRAXIS

Die Ursachen und auch die Auswirkungen der Verwechslungsgefahr durch Soundalikes bestimmen noch immer den medizinischen/pharmazeutischen Alltag. Dies geht unter anderem aus einer im Jahr 2015 durchgeführten Umfrage der AMK unter 871 öffentlichen und 54 Krankenhaus-Referenzapotheken zum Thema Verwechslungsgefahr von Arzneimitteln hervor<sup>11</sup> und spiegelt sich auch in den Einzelfallmeldungen aus Apotheken wider, welche die fehlerbegleitenden Umstände darlegen, die zum Auftreten eines (potenziellen) Medikationsfehlers beigetragen haben.

Nachfolgend werden daher drei Fallbeispiele aus der AMK-Datenbank exemplarisch vorgestellt sowie entsprechende Problemlösungen. Zur Begründung nachträglicher regulatorischer Maßnahmen im Hinblick auf § 8 AMG ist auf die Gefahr abzustellen, dass ein Anwender die beiden betroffenen Arzneimittel verwechseln kann. Die Verwechslungsgefahr sowie die Gefahr für einen gesundheitlichen Schaden bei einer Verwechslung sind herauszustellen und fachlich zu begründen. Eine Recherche über bereits erfolgte Schadensfälle in diesem Zusammenhang ist zudem zwingend erforderlich.

### Beispiel 1: Norflex® versus Norfloxx

#### Fallbeschreibung

Bei der Belieferung einer handschriftlich ausgefüllten Norflex®-Verordnung wurde dieses mit Norfloxx verwechselt. Ersteres ist ein zentral angreifendes Muskelrelaxans mit dem Wirkstoff Orphenadrinitrat. Unter dem Namen Norfloxx wurden dem Abgebenden durch die Apothekensoftware Präparate mehrerer Generikafirmen angeboten, die den Gyrasehemmer Norfloxxacin als Wirkstoff enthalten. Der betroffenen Patientin fiel die Verwechslung noch vor Anwendung auf, da sie Norflex® schon länger eingenommen hatte.

#### Problemlösung

Die Firma 1A Pharma GmbH, als einer der betroffenen Zulassungsinhaber, hat die Bezeichnung von Norfloxx-1A Pharma in Norfloxxacin-1A Pharma umbenannt und entsprach somit einer Maßgabe des BfArM. Weitere norfloxxacinhaltige Arzneimittel anderer Zulassungsinhaber, die ebenfalls mit Norfloxx bezeichnet wurden, sind mittlerweile nicht mehr im Handel.

### Beispiel 2: Levodopa-neuraxpharm® versus Levodopa/Benserazid-neuraxpharm®

#### Fallbeschreibung

Im Jahr 2017 erreichten die AMK mehrere voneinander unabhängige Meldungen zu einer möglichen Verwechslungsgefahr von Levodopa-neuraxpharm® mit Levodopa/Benserazid-neuraxpharm®. Beide Präparate waren bzw. sind in verschiedenen Stärken und Darreichungsformen, sowohl als Tabletten als auch als Retardtabletten, erhältlich. Levodopa-neuraxpharm® enthielt neben Levodopa den Decarboxylasehemmer Carbidopa, was aus der Arzneimittelbezeichnung jedoch nicht hervorging.

#### Problemlösung

Um das bestehende Risiko für Falschabgaben zu minimieren, wurde angeregt, die Bezeichnung des Fertigarzneimittelnamens anzupassen und den Wirkstoff Carbidopa ebenfalls kenntlich zu machen. Die Namensänderung durch den Hersteller zu Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm® erfolgte im darauffolgenden Jahr.

### Beispiel 3: Oxycodon beta 1 x täglich versus Oxycodon beta

#### Fallbeschreibung

Zum Präparat Oxycodon beta 1 x täglich erhielt die AMK mehrere Spontanmeldungen bezüglich einer Verwechslungsgefahr mit Oxycodon beta, jeweils in verschiedenen Stärken. Beide Fertigarzneimittel

unterschieden sich in ihrem Namen lediglich hinsichtlich des Zusatzes „1 x täglich“, was die jeweilige Wirkdauer von entweder 12 oder 24 Stunden widerspiegeln soll. Dies kann jedoch zu einer Verwechslung mit der u. U. gleichlautenden Dosierungsanweisung des Arztes führen, die aufgrund § 9 (1) BtMVV gefordert ist.

### Problemlösung

Die AMK sensibilisierte Apotheken mittels einer Risikoinformation und empfahl, bei der Abgabe von Präparaten mit dem Namenszusatz „1 x täglich“ sicherzustellen, dass Patienten über eine aktuelle und genaue Dosierungsanleitung verfügen und diese nicht irrtümlich aus dem Namenszusatz abgeleitet wird.<sup>12</sup> Der pharmazeutische Unternehmer führte verschiedene Maßnahmen durch. In Absprache mit dem BfArM wurde eine zusätzliche Kennzeichnung der Packungen mit einem pinkfarbenen Aufkleber vereinbart. Dieser weist auf die ein- bzw. zweimalige Einnahme hin, je nach Wirkdauer des Präparates. Seither liegen der AMK diesbezüglich keine weiteren Meldungen über Verwechslungen vor.

### LOOKALIKES

Die Packmittelgestaltung eines Arzneimittels trägt als Identifizierungs- und Unterscheidungsmerkmal zur Sicherheit im Verkehr und Umgang mit Arzneimitteln bei. Die Aufmachung (Packdesign) soll u. a. dazu beitragen, Fehlanwendungen durch Verwechslung, Unklarheiten oder Verharmlosungen zu verhindern. Um diesem Ziel der AMTS gerecht zu werden, sollen entsprechende Empfehlungen für Antragsteller und Zulassungsinhaber von Humanarzneimitteln eine Arbeits- und Entscheidungshilfe im Sinne eines „Best-Practice Guide“ bei der Erstellung eines sicheren Packdesigns von äußerer und innerer Verpackung von Arzneimitteln darstellen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Notwendigkeit einer Arbeitshilfe bzw. eines Leitfadens zur Vermeidung von Lookalikes unterstreichen.

Im Rahmen der Analyse der zuvor genannten, im Jahr 2008/2009 zugesandten Berichte von 400 Hinweisen zu LASA aus der Praxis von Apotheken und Krankenhausapotheken wurden Empfehlungen des ZAPP zu Packungsbeschriftungen erarbeitet und in einem anschließenden Industrieforum diskutiert. Hier wurden Anforderungen an Schriftart, Farbgebung und Angaben über Wirkstoffmenge, Darreichungsform und Teilbarkeit konkretisiert (Auswahl siehe Kasten Seite 30).

Stark ähnelnde Sekundärverpackungen (äußere Umhüllungen) sind häufig dem Corporate Design eines pharmazeutischen Unternehmens geschuldet. Schlecht erkennbare Unterscheidungsmerkmale bergen dabei ein großes Risiko für Verwechslungen durch medizinisches/pharmazeutisches Personal, wie auch durch Patienten. Durch die Empfehlung, dass unterschiedliche Wirkstoffe mit unterschiedlichen Handelsnamen von ein und demselben Hersteller über Packungsgröße und Packungsbeschriftung (mit Farbgebung) deutlich unterscheidbar sein müssen, soll dieser Problematik entsprechend begegnet werden. Nach dem aktuellen Aktionsplan AMTS 2016–2019 ist in Maßnahme 17 die Erarbeitung entsprechender Leitlinien zur Verbesserung der AMTS durch geeignete Packmittelgestaltung vorgesehen. Bei dieser Maßnahme sind die nationalen Bundesoberbehörden hauptverantwortlich mit der Umsetzung beauftragt worden.

In Europa leisten verschiedene Empfehlungen einen wesentlichen Beitrag bei der Beurteilung der Packmittelgestaltung. Dazu gehören die im Entwurfsstadium befindliche Empfehlung für zentral zugelassene Arzneimittel („QRD recommendations on pack design and labelling for centrally authorised non-prescription human medicinal products“)<sup>13</sup>, die „Guideline on the readability of the labelling and the package leaflet of medicinal products for human use (Readability Guideline)“<sup>14</sup> sowie die „Guideline on

### Klare Schriftart

- Packungen sollen immer über die Längsachse beschriftet werden.
- Es soll auf eine verschnörkelte Schrift und auf „Designbuchstaben“ verzichtet werden.
- Der Handelsname soll in einer Zeile stehen.
- Die Breite des Handelsnamens soll 85 % der Packungsbreite einnehmen oder die Höhe der Buchstaben soll mindesten 7 mm betragen. [...]

### Angabe der Wirkstoffmenge

- Die Wirkstoffmenge (feste orale Arzneiformen) muss in einer Typengröße geschrieben werden, in der auch der Handelsname geschrieben ist.
- Bei verschiedenen Wirkstoffmengen beim selben Handelsnamen sollen die Wirkstoffmengen in unterschiedlichen Farben geschrieben werden oder die Wirkstoffmenge mit unterschiedlichen Farben hinterlegt werden.
- Bei flüssigen Arzneiformen muss die Gesamtwirkstoffmenge in der Gesamtlösungsmittelmenge UND die Konzentration des Wirkstoffs bezogen auf das Volumen (z. B. mg/ml) angegeben werden. [...]

### Angabe der Darreichungsform

Die Darreichungsform soll entsprechend der Deklaration des Europäischen Arzneibuchs gewählt werden. [...]

### Abbildung zur Teilbarkeit

Auf dem Umkarton sollte eine realistische Abbildung der enthaltenen Darreichungsform (Tablette, Kapsel, Dragée) angebracht werden. Vermieden werden sollten symbolische Darstellungen, die in der Sache nicht begründete Schlussfolgerungen provozieren können (z. B. Symbol einer Tablette mit Bruchkerbe bei Präparaten, die für eine Teilung nicht vorgesehen sind bzw. in der Praxis nicht oder nur schwer geteilt werden können). [...]

the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union“<sup>15</sup>. Darüber hinaus gibt es noch andere Fundstellen, Leitlinien und Empfehlungen, die sich mit diesem Problem befassen, z. B. auch der im November 2015 veröffentlichte Leitfaden „Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors“<sup>16</sup>.

## BEISPIELE ZU LOOKALIKES AUS DER PRAXIS

Im Rahmen der erwähnten AMK-Referenzapothekenumfrage bestätigten Krankenhausapotheken Lookalikes der Sekundärverpackung von Fertigarzneimitteln als häufigste Ursache für Verwechslungen. Bei öffentlichen Apotheken wurden diese als zweithäufigster Verwechslungsgrund genannt. Nachfolgend werden erneut Fallbeispiele aus der AMK-Datenbank exemplarisch vorgestellt sowie entsprechende Problemlösungen.

### Beispiel 1: Digimerck® 0,1 mg/ml Injektionslösung, Füllvolumen: 1 ml versus Digimerck® 0,1 mg/ml Injektionslösung, Füllvolumen: 2,5 ml

#### Fallbeschreibung

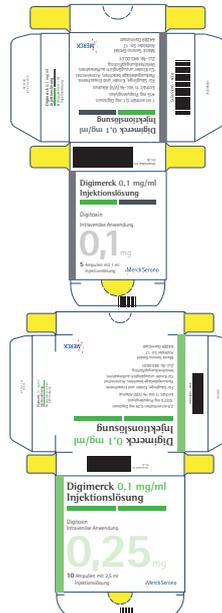
Es wurde beanstandet, dass die Konzentration, Bezeichnung und Aufmachung von Digimerck®-Ampullen trotz unterschiedlicher Füllmengen identisch sei. Somit bestand die latente Gefahr einer 2,5-fachen Digitoxinüberdosierung, mitbedingt durch die verwechselbare Bezeichnung der Arzneimittel. Zu hohe

Digitoxinwirkspiegel können zu Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Seh- und Sprechstörungen, Farbsehen oder Halluzinationen führen.

### Problemlösung

Die Faltschachtel und das Etikett der Ampulle wurden nach einer zielorientierten Diskussion mit dem BfArM durch den Hersteller abgeändert (siehe Abbildungen): Auf den 2,5-ml-Ampullen erfolgte eine deutliche Hervorhebung der Digitoxingestammte in Rot. Die Angabe wurde prominent auf der Packung platziert.

*vorher*



*nachher*



Quelle: Merck Serono GmbH

## Beispiel 2: MILNAnauraX® 25 mg Hartkapseln versus MILNAnauraX® 50 mg Hartkapseln

### Fallbeschreibung

Der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Milnacipran lag bei beiden vorliegenden Stärken in einer identisch aussehenden Packung vor. Bei Betrachtung des Umkartons fiel zudem auf, dass die Angabe der Stärke bei den 25-mg-Packungen nur leicht heller erschien als die der 50-mg-Packungen.

### Problemlösung

Nach Meldung an die AMK und Kontaktaufnahme durch das BfArM mit dem Hersteller wurde ein neues Design der Sekundärverpackung umgesetzt. Die Stärkeangabe von Milnaneurax® 50 mg ist nun durch eine deutlichere Markierung in Pink hervorgehoben (siehe Abbildung).

*vorher*



*nachher*



Quelle: neuraxpharm Arzneimittel GmbH & Co. KG

### Beispiel 3: GLUCOSE-Lösung 5 % BC Infusionslösung versus GLUCOSE-Lösung 10 % BC Infusionslösung

#### Fallbeschreibung

Eine Krankenhausapotheke meldete, dass es aufgrund der identischen Farbgebung der verschiedenen konzentrierten Glucose-Infusionslösungen auf mehreren Stationen zu Verwechslungen gekommen war. Die Verwechslungen wurden jeweils vor der Applikation bemerkt.

#### Problemlösung

Der Hersteller einigte sich mit dem BfArM darauf, die Aufmachung der gesamten Palette von Glucose-Lösungen zu überarbeiten. Die jeweiligen Etiketten unterscheiden sich nun durch unterschiedliche Rottöne in ihrer Farbgebung (siehe Abbildung).

vorher



nachher



Quelle: BERLIN-CHEMIE AG

### Beispiel 4: Tizanidin-TEVA 2 mg Tabletten versus Tizanidin-TEVA 4 mg Tabletten

#### Fallbeschreibung

Eine Krankenhausapotheke meldete eine potenzielle Verwechslung der unterschiedlichen Stärken von Tizanidin, einem zentral wirkenden Muskelrelaxans. Die Angaben der Stärken befinden sich jeweils in einem liegenden Oval auf leicht unterschiedlich grauem Hintergrund.

#### Problemlösung

Nach Meldung durch die AMK und im Einvernehmen mit dem BfArM leitete der Hersteller Maßnahmen ein, wodurch einer möglichen Verwechslungsgefahr begegnet werden soll. Die Angaben der Stärken werden nun durch unterschiedliche Farben hervorgehoben (siehe Abbildung).

vorher



nachher



Quelle: Teva GmbH

### Beispiel 5: Oxycodon-HCL HEXAL 10 mg Retardtabletten versus Oxycodon-HCL HEXAL 20 mg Retardtabletten

#### Fallbeschreibung

Nach einer Umstellung des Packungsdesigns entfiel eine vormals vorhandene Farbcodierung der oxycodonhaltigen Präparate der Firma Hexal AG. Bei dieser waren die Angaben der Stärke und des Wirkstoffes farblich aufeinander abgestimmt. Mit dem neuen Design gab es weniger optische Unterscheidungshilfen. Gerade bei Betäubungsmitteln ist die Lagersituation unter Umständen beengter und bezüglich der Lichtverhältnisse schlechter als bei Arzneimitteln, die nicht gesondert und alphabetisch gelagert werden können. Diese Situation könnte zusätzlich Verwechslungen begünstigen. Überdosierungen mit Opiaten sind klinisch relevant und damit möglichst auf ein Minimum zu reduzieren.

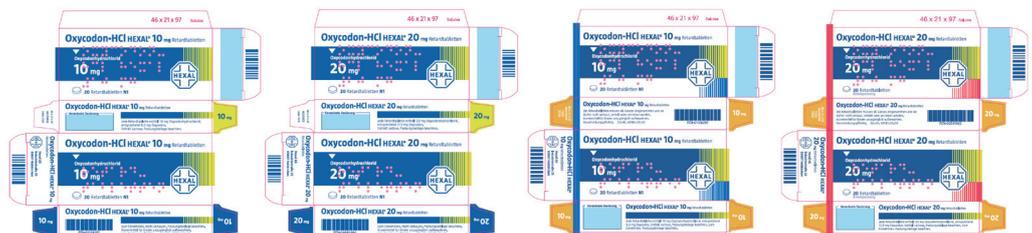
#### Problemlösung

Der pharmazeutische Unternehmer entschied sich nach einem konstruktiven Austausch mit dem BfArM und der ADKA dazu, einen farblichen Balken zur Kontrastierung der unterschiedlichen Stärken auf den Packungen einzufügen (siehe Abbildung).

Neue Designumstellung

*vorher*

*nachher*



Quelle: Hexal AG

### PRÄVENTIONSSTRATEGIEN

Um einen sicheren Einsatz von Arzneimitteln zu gewährleisten, ist ein interdisziplinärer Ansatz essenziell. Der Umgang mit Arzneimitteln ist – analog zur Flugsicherheit – stets zu einem Hochrisikoprozess zu erklären, damit bei allen Beteiligten das Bewusstsein für das Auftreten von Fehlern im Medikationsprozess geschärft wird.<sup>17</sup> Medikationsprozesse sind häufig eine Abfolge von hoch komplexen Tätigkeiten in einem sich stetig ändernden Gesundheitssystem. LASA können dabei fehlerbeitragende Faktoren in Medikationsprozessen darstellen.

Präventionsstrategien zur Vermeidung dieser Ursachen sind daher von besonderer Bedeutung. Grundsätzlich können diese Strategien bereits vor der Zulassung von Arzneimitteln implementiert werden,<sup>18</sup> wenn dafür gesorgt wird, dass neue Bezeichnungen, die bereits existierenden Marken- oder Wirkstoffnamen ähneln (auch nach INN, International Nonproprietary Name), möglichst vermieden werden. Aktuell überwiegen jedoch die Strategien, fehlerbeitragenden Faktoren erst während bzw. auch nach der Zulassung entgegenzutreten, wenn ein Risiko gemeldet, als solches bewertet und damit erkannt worden ist. Durch die im März 2013 veröffentlichte Leitlinie der Bundesoberbehörden zur Bezeichnung von Arzneimitteln<sup>8</sup> und der „Guideline on the acceptability of names for human medicinal products

processed through the centralised procedure“<sup>10</sup> konnten durch die zahlreichen und evidenzbasierten Fallberichte regulatorisch wirksame Dokumente geschaffen werden, die diesen Verwechslungsgefahren und auch verharmlosenden Aussagen in den Arzneimittelbezeichnungen entgegenwirken.

Nichtsdestotrotz sind Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des AMG verpflichtet, unabhängig von den einschränkenden Entscheidungen der Bundesoberbehörden im Rahmen ihrer Eigenverantwortung ihre Produkte nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen und mit diesem aktuellen Standard in den Verkehr zu bringen sowie eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen schnellstmöglich umzusetzen.

### **MÖGLICHE PRÄVENTIVMASSNAHMEN DER PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMER (AUSWAHL)**

- Bei generischen Produkten mit ähnlichen Wirkstoffnamen sollten unterschiedliche Wirkstoffe eindeutig zu unterscheiden sein, z. B. durch Großschreibung von Buchstaben, sog. Tall-Man-Lettering (siehe Kasten)
- Eindeutige Unterschiede der Sekundär(äußere Umhüllung)- und Primärverpackungen (innere Umhüllung) durch individuelle Farbcodierung (unterschiedliche Etikettenfarben für unterschiedliche Konzentrationen einer Wirkstoffzubereitung und Einsatz von Farben zur Hervorhebung von Texten) oder durch farbliche bzw. grafische Elemente (Eyecatcher)
- Abkürzungen nur in Ausnahmefällen (wie HCT statt Hydrochlorothiazid)

#### **Das Prinzip des Tall-Man-Lettering**

Das Tall-Man-Lettering verwendet Großbuchstaben für ähnlich lautende und leicht verwechselbare Arzneimittelnamen, um deren Unterschied hervorzuheben. Folgende Beispiele sollen dieses Prinzip verdeutlichen (modifiziert nach<sup>19</sup>):

ALPAZolam – LORazepam; amLODIPine – aMILorid; chlorproMAZIN – chlordiazePOXID;  
CISplatin – CARBOplatin; diazePAM – diltiazem; FLUoxetin – DULoxetin – PARoxetin;  
guanFACIN – guaifENSin; HYDRcodon – oxyCODON; ISOTretinoin – tretinoin; miFEPRISton – miSOPROStol; SUMATriptan – SAXagliptin – SITagliptin; tiZANidin – tiaGABin; valACYclovir – valGANciclovir

Markennamen (hier aus dem US-amerikanischen Raum) beginnen immer mit einem Großbuchstaben.

CeleXA – CeleBREX; LamISIL – LaMICtal; NexAVAR – NexIUM; SEROquel – SINEquan;  
ZyPREXA – ZyrTEC

Bezüglich der Wirksamkeit dieser Präventivmaßnahmen ist die Datenlage derzeit sehr begrenzt.<sup>20</sup> Aufgrund fehlender Untersuchungen erscheint derzeit nur die Strategie des Tall-Man-Letterings nützlich, um Verwechslungen von Arzneimittelnamen zu vermeiden.<sup>21</sup> Hier stehen verschiedene Formen der Umsetzung zur Verfügung. Neben der Großschreibung des gesamten Arzneimittelnamens sind z. B. auch gefettete oder farblich hinterlegte Großschreibung einzelner Silben erfolgreich untersucht worden. Dennoch sind mehr Untersuchungen nötig, vor allem jene unter Alltagsbedingungen, um konkrete Empfehlungen für Präventionsstrategien vor oder nach der Zulassung aussprechen zu können.

**REFERENZEN**

1. European Medicines Agency (EMA): Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. 2015; [www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf), zuletzt geprüft am 27.05.2019.
2. Building a safer system. A national integrated strategy for improving patient safety in Canadian health care. Hrsg.: Wade J. National Steering Committee on Patient Safety, Ottawa 2002
3. Aldhwaihi K et al.: A systematic review of the nature of dispensing errors in hospital pharmacies. *Integr Pharm Res Pract.* 2016;5:1-10
4. Sears K et al.: The incidence, prevalence and contributing factors associated with the occurrence of medication errors for children and adults in the community setting. A systematic review. *JBI Libr Syst Rev.* 2012;10(35):2350-2464
5. Preventing Medication Errors. Hrsg.: Institute of Medicine. National Academies Press, Washington, D.C. 2007
6. Schweizer Stiftung Patientensicherheit: CIRNET Quick-Alert Nr. 14. Verwechslungsproblematik bei Arzneimitteln. 2010; [www.patientensicherheit.ch/fileadmin/user\\_upload/Publikationen/Quick-Alert/Quick-Alert\\_Nr14\\_sound-alike\\_look-alike\\_20100701\\_dt.pdf](http://www.patientensicherheit.ch/fileadmin/user_upload/Publikationen/Quick-Alert/Quick-Alert_Nr14_sound-alike_look-alike_20100701_dt.pdf), zuletzt geprüft am 27.05.2019
7. AMK: Elontril® (Bupropion)-Importe: Mehrfach falsche Stärkeangaben. *Pharm. Ztg.* 2015;160(47):122
8. BfArM und PEI: Leitlinie des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Bezeichnung von Arzneimitteln. 2013, erste Revision: 2016; [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/leitlinie.pdf;jsessionid=AC28B650B-4F8DBF715C9F1D1C2304D49.1\\_cid354?\\_\\_blob=publicationFile&v=6](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/leitlinie.pdf;jsessionid=AC28B650B-4F8DBF715C9F1D1C2304D49.1_cid354?__blob=publicationFile&v=6), zuletzt geprüft am 27.05.2019
9. ADKA e. V.: Sicherer Arzneimittelkauf für das Krankenhaus. Statement des ADKA-Ausschusses Arzneimitteltherapiesicherheit. *Krankenhauspharmazie.* 2014;35(1):8-9

In Deutschland finden sich bereits Präparate mit Tall-Man-Lettering diverser pharmazeutischer Unternehmer, beispielsweise für systemische Antiinfektiva zur Injektion/Infusion (CeftAZIDIM – CephAZOLIN – CefUROXIM).

**PRÄVENTIVMASSNAHMEN FÜR HEILBERUFE (AUSWAHL)**

Die hier gelisteten Empfehlungen umfassen Maßnahmen, die das Bewusstsein und die Sensibilität gegenüber LASA adressieren (siehe auch<sup>20</sup>). Aber es werden auch ganz bewusst die am Medikationsprozess beteiligten Personen in den Fokus des Präventionsansatzes gestellt. Ganz im Sinne eines interdisziplinären Ansatzes zur Wahrung der Patientensicherheit kann hierdurch auch dem Risiko menschlicher Fehler, z. B. durch Unaufmerksamkeit, Stress oder Ablenkung, begegnet werden.

- Bewusstseinschärfung, Sensibilisierung und Schulung aller am Medikationsprozess beteiligten Mitarbeitenden bzgl. LASA:
  - Verordnungen idealerweise nicht handschriftlich ausstellen
  - Verordnungen sollten zusätzlich Darreichungsform, Dosierung, Konzentration und idealerweise die Zweckbestimmung des Arzneimittels beinhalten
  - Verordnungen nur im Ausnahmefall mündlich kommunizieren
  - aufmerksames Lesen der Verordnung, Notizen, Arzneimittelpackungen etc.
  - Etablierung eines Vieraugenprinzips bei Zubereitung und Abgabe von Arzneimitteln
  - interne Risikobeurteilung von Arzneimitteln hinsichtlich potenzieller LASA-Problematiken und betriebsinterne Auflistung bekannter LASA
  - aktives Einbinden der Patienten und Aufklärung, dass es zu Verwechslungen im Medikationsprozess kommen kann
- konsequentes Melden und Kommunizieren bekannt gewordener (potenzieller) Medikationsfehler, die durch LASA mitverursacht wurden, an die zuständigen Bundesoberbehörden bzw. Arzneimittelkommissionen der Heilberufe
- getrennte Lagerung und/oder Blickfänger/Warnhinweise am Lagerort und zusätzliche Kennzeichnung oder interne Umbenennung bekannter, verwechslungsanfälliger LASA
- interdisziplinäre Zusammenarbeit und Integration von IT-basierter Unterstützung des Medikationsprozesses, inkl. Pop-up-Warnungen
- ggf. Einkaufsstrategien anpassen (v. a. bei krankenhaus- und klinikversorgenden Apotheken):
  - Bevorzugung von unterscheidbaren Produkten gegenüber Produkten mit schlecht zu unterscheidendem Corporate Design
  - keine häufige bzw. routinemäßige Umstellung von Produkten aufgrund geringfügiger Preisunterschiede

Neben einer präventiven Erarbeitung von fehlerreduzierenden Strategien ist ein positiver Umgang mit Fehlern (sog. Fehlerkultur) im Medikationsprozess einzufordern. Nicht die Frage nach der/dem Schuldigen bzw. Verantwortlichen hilft, die Auftretens- und Entdeckungswahrscheinlichkeit eines Fehlers zu vermindern, sondern die Offenlegung der konkreten fehlerbeitragenden Faktoren. Wie die AMK-Referenzapothekenumfrage zum Thema Verwechslungsgefahr gezeigt hat, ist eine positive Fehlerkultur essenziell, damit Medikationsfehler an die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe und Bundesober-

10. EMA: Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure. 2014; [www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-acceptability-names-human-medicinal-products-processed-through-centralised-procedure\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-acceptability-names-human-medicinal-products-processed-through-centralised-procedure_en.pdf), zuletzt geprüft am 27.05.2019

11. AMK: AMK-Umfrage. Verwechslungsgefahr von Arzneimitteln. Pharm. Ztg. 2016;161(19):1394-1396

12. AMK: Verwechslungsgefahr von Oxycodon-HCl beta 1xtäglich Retardtabletten mit Oxycodon-HCl beta Retardtabletten. Pharm. Ztg. 2014;159(8):110

13. EMA: QRD recommendations on pack design and labelling for centrally authorised non-prescription human medicinal products. Draft. 2011; [www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-quality-review-documents-recommendations-pack-design-labelling-centrally-authorized-non\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-quality-review-documents-recommendations-pack-design-labelling-centrally-authorized-non_en.pdf), zuletzt geprüft am 27.05.2019

14. EMA: Guideline on the readability of the labelling and the package leaflet of medicinal products for human use. 2009; [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-2/c/2009\\_01\\_12\\_readability\\_guideline\\_final\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf), zuletzt geprüft am 27.05.2019

15. EMA: Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union. 2018; [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-2/2018\\_packaging\\_guidelines\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-2/2018_packaging_guidelines_en.pdf), zuletzt geprüft am 27.05.2019

16. EMA: Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors. 2015; [www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-risk-minimisation-prevention-medication-errors\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-risk-minimisation-prevention-medication-errors_en.pdf), zuletzt geprüft am 27.05.2019.

17. Müller M: Risiko- und Fehlermanagement in der Luftfahrt. Kann die Medizin davon profitieren? Bundesgesundheitsblatt. 2015;58(1):95-99

18. Lambert BL et al.: Detection and prediction limits for identifying highly confusable drug names from experimental data. J Biopharm Stat. 2016;26(2):365-385

behörden gemeldet werden. Daher ist hier nochmals die Bedeutung hervorzuheben, die das nationale Spontanberichtswesen zur Ableitung von verhältnismäßigen Gegenmaßnahmen hinsichtlich des Risikos von Verwechslungen von Arzneimitteln besitzt.<sup>22</sup> Die Berichterstattung von Medikationsfehlern an die Kommissionen der Heilberufe ermöglicht zudem die Anonymisierung der Meldenden.

### FAZIT

Die Analyse und Bewertung von Spontanberichten über Medikationsfehler leistet als Teil der Pharmakovigilanz einen wichtigen Beitrag zur Minimierung von Fehlern im Medikationsprozess nach der Zulassung und trägt damit zur Wahrung der Patientensicherheit bei. Vorliegende Berichte über Medikationsfehler haben gezeigt, dass die Nennung des eindeutigen Arzneimittelnamens sowie eine eindeutige Kennzeichnung und ein eindeutiges Layout, insbesondere der Umverpackung, aus Sicht der Heilberufe eine besondere Rolle im Medikationsprozess spielen.

Seit 2012 erfassen und bewerten das BfArM und die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe Spontanberichte und Mitteilungen zu Medikationsfehlern, auch wenn diese (noch) nicht zu UAW geführt haben. Durch die Kooperation von nationalen Pharmakovigilanzzentren und Bundesoberbehörden werden fehlerbeitragende Faktoren von Arzneimitteln erkannt. Diese können zur Einnahme eines falschen Arzneimittels inklusive Falschanwendungen und unbeabsichtigten Über- und Unterdosierungen führen und stellen eine der häufigsten Ursachen für Medikationsfehler im Medikationsprozess dar. Die hier aufgeführten Beispiele zeigen anschaulich, dass gerade auch kleinste Veränderungen in der Arzneimittelbezeichnung bzw. im Layout der Arzneimittelpackung die Patientensicherheit beeinflussen können. Die Gestaltung der äußeren und inneren Verpackungen ist daher eine wesentliche Barriere, um Fehler in verschiedensten Prozessschritten im Umgang mit der Medikation zu verhindern.

Die Zusammenarbeit aller Akteure im Medikationsprozess sowie die Bereitschaft der pharmazeutischen Industrie, eigenverantwortlich tätig zu werden, bleiben dabei wichtige Bausteine zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit, um die Häufigkeit vermeidbarer Medikationsfehler und daraus resultierender Risiken für Patienten zu verringern.

19. Institute for Safe Medication Practices: FDA and ISMP Lists of Look-Alike Drug Names with Recommended Tall Man Letters. 2016; [www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2017-11/tallmanletters.pdf](http://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2017-11/tallmanletters.pdf), zuletzt geprüft am 27.05.2019

20. Ostini R et al.: Quality Use of Medicines – medication safety issues in naming; look-alike, sound-alike medicine names. Int J Pharm Pract. 2012;20(6):349-357

21. Larmené-Beld KHM et al.: A systematic literature review on strategies to avoid look-alike errors of labels. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74(8):985-993

22. AMK: Medikationsfehler in der Apotheke. Pharm. Ztg. 2016;161(10):117

## // Untersuchung zum Nutzen zusätzlicher Testverfahren in Deutschland für die Sicherheit von Blutkomponenten und Blutprodukten //

S.A. FIEDLER

D. OBERLE

M. HEIDEN

M. FUNK

(PEI)

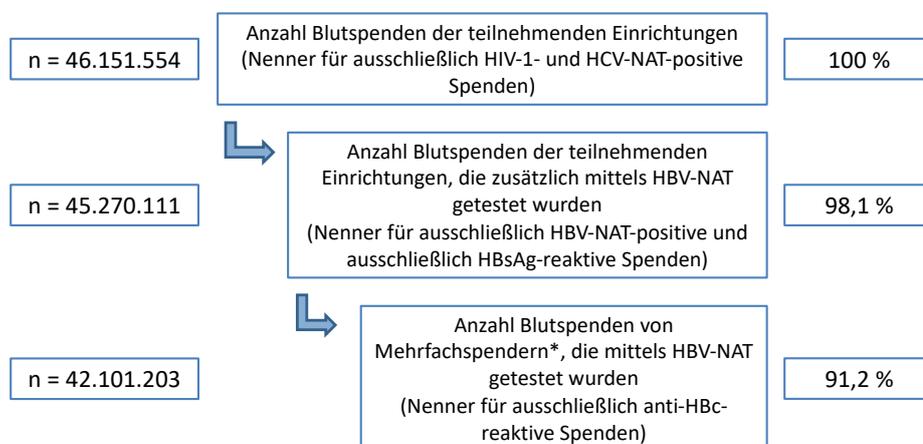
**Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat zwischen 1999 und 2006 in Deutschland ergänzend zu den Standardtestverfahren von Blutspenden drei weitere Suchtests (auf HCV- und HIV-1-Genom, anti-HBc-Antikörper) verpflichtend eingeführt. Um den Nutzen der Einführung der einzelnen Suchtests zu bewerten, wurde eine Umfrage bei allen Blutspendeeinrichtungen durchgeführt und anschließend wurden die Ergebnisse der Suchtests für den Zeitraum 2008 bis 2015 ausgewertet.<sup>1</sup> Im folgenden Beitrag werden die wichtigsten Ergebnisse vorgestellt.**

Um das Infektionsrisiko durch Bluttransfusionen weiter zu verringern, hat das PEI als weitere Screeningtests von Blutspenden im Jahr 1999 die Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT) zum molekulargenetischen Nachweis des Hepatitis-C-Virus (HCV-NAT), im Jahr 2004 die NAT zum molekulargenetischen Nachweis von HIV-1 (HIV-1-NAT) und im Jahr 2006 die Testung auf Antikörper gegen das Hepatitis-B-core-Antigen (anti-HBc) zum serologischen Nachweis einer HBV-Infektion angeordnet. Auf freiwilliger Basis haben von 2008 bis 2010 rund 98 Prozent aller Blutspendeeinrichtungen zudem eine NAT als Screeningtest auf das HBV-Genom eingeführt. Um den Nutzen der einzelnen Screeningtests zu bewerten, führten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des PEI eine Befragung bei allen deutschen Blutspendeeinrichtungen (BE) durch. Folgende Daten wurden für den Zeitraum 2008 bis 2015 abgefragt:

1. Anzahl der abgenommenen und auf HIV-, HCV- und HBV-getesteten Spenden.
2. Anzahl der ausschließlich HIV-1-, HCV- und HBV-NAT-positiv getesteten Spenden mit zusätzlichen Angaben zum verwendeten Screeningtest, dem Detektionslimit (Limit of Detection, LoD), der Poolgröße für die NAT-Testung und der gemessenen Viruslast. Im Falle einer ausschließlich HBV-NAT-positiv getesteten Spende wurden weitere Informationen zum HBsAg-Screeningtest und dem Virus-Genotyp erfragt.
3. Anzahl der ausschließlich anti-HBc-reaktiven Spenden, die zusätzlich in einer zur Abklärung des Infektionsstatus verwendeten NAT-Einzeltestung (ID-NAT) positiv getestet wurden, was einer okkulten HBV-Infektion entspricht. Die Angaben der BE bezogen sich hier ausschließlich auf Spenden von Mehrfachspendern, da die BE nicht verpflichtet sind, bei Erstspendern ein reaktives anti-HBc-Testergebnis mit einer ID-NAT abzuklären.
4. Anzahl der ausschließlich HBsAg-reaktiv getesteten Spenden mit weiteren Angaben zum Impfstatus der Spender und der LoD der zusätzlich durchgeführten HBV-ID-NAT.

Im Untersuchungszeitraum wurden in Deutschland gemäß § 21 des Transfusionsgesetzes (TFG) 48.784.544 Blut- und Plasmaspenden zur Herstellung von Blutprodukten und -komponenten gewonnen. Das PEI erhielt durch die teilnehmenden Einrichtungen Daten zu 46.151.554 Spenden, die mittels HIV-1- und HCV-NAT getestet worden sind (Abbildung Seite 38). Bei 45.270.111 Blutspenden (98,1 % der gemeldeten Daten) erfolgte zusätzlich eine Minipool-HBV-NAT (MP-NAT) oder in einzelnen Fällen eine HBV-ID-NAT-Testung der Spenden von Erst- und Mehrfachspendern. 42.101.203 der mittels HBV-NAT getesteten Spenden stammten von Mehrfachspendern.

**Abbildung:**  
Angaben der teilnehmenden  
Einrichtungen zu HIV-1-,  
HCV- und HBV-getesteten  
Blutspenden in Deutschland  
(2008–2015)



\* 45.270.111 abzüglich des Anteils an Erstspendern (7 %) nach § 22 TFG

Für den Zeitraum von 2008 bis 2015 lagen dem PEI somit die Daten zur HIV-1-NAT von 46.151.554 Blutspenden vor. Bei 20 Spenden mit einer HIV-Infektion der Spender war nur das HIV-1-NAT-Testergebnis positiv, während das Ergebnis der serologischen Testung nicht reaktiv war (Tabelle Seite 39). Das entspricht einer Rate von 0,43 nur HIV-1-NAT-positiven Fällen pro einer Million Spenden. Bei 14 der 20 Fälle (70 %) konnte eine HIV-1-RNA-Konzentration zwischen 100 und 1.000.000 IU/ml bestimmt werden. Bei acht der 14 Fälle lag die angegebene Viruslast unterhalb 10.000 IU/ml bezogen auf die Einzelspende. Verglichen mit den Daten einer Vorstudie, die für den Zeitraum 1999 bis 2007 von Nübling et al.<sup>2</sup> erhoben wurden, verringerte sich die Rate der ausschließlich HIV-1-NAT-positiven Fälle von 0,64 auf 0,43 pro Million getestete Spenden. Bei der aktuellen Untersuchung fanden sich somit 2,5 HIV-infektiöse Spenden pro Jahr, die ausschließlich durch einen positiven HIV-1-NAT-Screeningtest erkannt wurden. Im gleichen Zeitraum wurde dem PEI eine HIV-1-Übertragung durch eine Spende gemeldet. Dabei handelte es sich um einen Spender, der sich in der Phase der Prä-Serokonversion, dem sogenannten diagnostischen Fenster, befand.

Von 2008 bis 2015 wurden dem PEI 61 nur HCV-NAT-positive Fälle gemeldet (Tabelle). Das entspricht einer Rate von 1,32 nur HCV-NAT-positiven Fällen pro einer Million Spenden. Eine Viruslast konnte bei 13 Fällen (21 %) bestimmt werden. Bei einem Fall lag die angegebene Viruslast, bezogen auf die Einzelspende, unter 50 IU/ml. Die HCV-RNA-Konzentration der anderen zwölf Fälle bewegte sich zwischen 12.283 und 100.000.000 IU/ml. Verglichen mit den Daten der vorangegangenen Befragung<sup>2</sup> verringerte sich die Rate der ausschließlich HCV-NAT-positiven Fälle von 2,25 auf 1,32 pro Million getestete Spenden. Dies entspricht im Mittel 7,6 HCV-infektiösen Spenden pro Jahr, die ausschließlich durch einen positiven HCV-NAT-Screeningtest erkannt wurden.

Auf der Basis freiwilliger Testung wurden 29 nur HBV-NAT-positive Fälle im gleichen Zeitraum gemeldet (Tabelle), was einer Rate von 0,64 nur HBV-NAT-positiven Fällen pro einer Million Spenden entspricht. Pro Jahr fanden sich somit 3,6 HBV-infektiöse Spenden, die ausschließlich durch einen positiven HBV-NAT-Screeningtest erkannt wurden. Für den Zeitraum von 2008 bis 2015 wurden dem PEI vier HBV-Übertragungen gemeldet. Bei allen Fällen waren Spender involviert, die sich in der frühen Phase der Infektion befanden.

Verglichen mit der Vorstudie<sup>2</sup> ist die Rate der ausschließlich HIV-1-NAT-positiven Spenden von 0,64 auf 0,43 pro Million getestete Spenden gesunken. Die Reduktion der Raten kann auf die vermehrte

**Tabelle: Testergebnisse des Blutspendesc screenings – ausschließlich HIV-1-, HCV-, HBV-NAT-positive bzw. anti-HBc- und HBsAg-reaktive Fälle im Zeitraum 2008 bis 2015<sup>1</sup>**

Screening-test	Getestete Spenden	Exklusiv positive bzw. reaktive Fälle	Exklusiv positive bzw. reaktive Fälle bezogen auf die Anzahl der getesteten Spenden	Frequenz der exklusiv positiven bzw. reaktiven Fälle (Fälle pro 10 <sup>6</sup> getesteter Spenden) 95 % CI	bestätigte Übertragung
HIV-1-NAT	46.151.554	20	1:2.307.578	0,43 (0,26–0,67)	1
HCV-NAT	46.151.554	61	1:756.583	1,32 (1,01–1,70)	0
HBV-NAT	45.270.111 <sup>5)</sup>	29 <sup>2)</sup>	1:1.561.038	0,64 (0,43–0,92)	4
anti-HBc	42.101.203 <sup>6)</sup>	23 <sup>3)</sup>	1:1.830.487	0,55 (0,35–0,82)	
HBsAg	45.270.111 <sup>5)</sup>	1 <sup>4)</sup>	1:45.270.11	0,02 (0,01–0,12)	

95 % CI = 95 %-Konfidenzintervall; anti-HBc = Antikörper gegen Hepatitis-B-core-Antigen; HBV = Hepatitis-B-Virus; HCV = Hepatitis-C-Virus; HIV = humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NAT = nukleare Amplifikationstechnik

<sup>1)</sup> NAT-Screening erfolgte meistens in Minipools (MP)

<sup>2)</sup> Screening: HBV-NAT positiv, HBsAg negativ, anti-HBc negativ

<sup>3)</sup> Screening: anti-HBc wiederholt reaktiv, HBV-NAT negativ, HBsAg negativ; positiv im HBV-ID-NAT-Bestätigungstest

<sup>4)</sup> Screening: HBsAg wiederholt reaktiv, HBV-NAT negativ, anti-HBc negativ; positiv im HBV-ID-NAT-Bestätigungstest

<sup>5)</sup> Anzahl der HBV-NAT-getesteten Spenden

<sup>6)</sup> Anzahl der Folgespender bestimmt auf der Basis von 93 % der Gesamtspendenzahl von 45.270.111<sup>5)</sup>

zusätzliche serologische Testung, insbesondere mit den hoch sensitiven HIV-Antigen/-Antikörper-Kombinationstests, zurückgeführt werden. Ebenfalls fiel die Rate der ausschließlich HCV-NAT-positiven Spenden von 2,25 auf 1,32 pro Million getestete Spenden. Dies steht im Einklang mit den Meldedaten des Robert Koch-Instituts (RKI), die einen Rückgang der HCV-Infektionen in der Spenderepidemiologie zeigen.<sup>3</sup>

Der seit 2006 verbindliche Anti-HBc-Screeningtest entdeckte zusätzlich 0,55 Fälle einer okkulten HBV-Infektion pro Million getestete Spenden. Damit ergab die Kombination von HBV-NAT und Anti-HBc mehr als eine infektiöse Spende pro Million getestete Spenden. In dem Untersuchungszeitraum von acht Jahren wurden keine HCV-, eine HIV-1- und vier HBV-transfusionsbedingte Übertragungen erfasst. Alle Übertragungen waren auf Blutspenden während der Prä-Serokonversionsphase zurückzuführen.

Die aktuellen Ergebnisse der Befragung zur Effektivität der molekulargenetischen Screeningtests HIV-, HCV-, HBV-NAT sowie der serologischen Screeningtests auf HBsAg und anti-HBc-Antikörper in der Blut- und Plasmaspende in Deutschland (2008–2015) stimmen mit den Ergebnissen von Untersuchungen in Europa<sup>4,5</sup> überein. Laperche et al.<sup>5</sup> präsentierten in ihrer Studie Daten von 40 Millionen Spenden in Frankreich, die mit NAT-Screeningtests von Juli 2001 bis Dezember 2015 untersucht worden waren. Die Etablierung der NAT-Screeningtests führte zur Identifikation von 0,88 HBV-positiven Spenden pro Million getesteter Spenden, gefolgt von 0,50 HIV-positiven Spenden und 0,33 HCV-positiven Spenden pro Million Spenden. Soldan und Kollegen untersuchten die Rate von HBV-, HCV- und HIV-Infektionen bei Blutspendern in Großbritannien von 1996 bis 2003.<sup>6</sup> Im Beobachtungszeitraum fanden sie 1,66 HBV-, 0,80 HCV- und 0,14 HIV-infektiöse Spenden pro Million getestete Spenden.

## REFERENZEN

1. Fiedler SA et al.: Effectiveness of blood donor screening by HIV, HCV, HBV-NAT assays, as well as HBsAg and anti-HBc immunoassays in Germany (2008–2015). *Vox Sang.* 2019; doi: 10.1111/vox.12770
2. Nübling CM et al.: Experience of mandatory nucleic acid test (NAT) screening across all blood organizations in Germany: NAT yield versus breakthrough transmissions. *Transfusion.* 2009;49(9):1850-1858
3. Offergeld R et al.: HIV-, HCV-, HBV- und Syphilis surveillance unter Blutspendern in Deutschland 2008-2010. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz.* 2012;55(8):907-913
4. Offergeld R et al.: Infektionsepidemiologische Daten von Blutspendern 2003–2004. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz.* 2005;48:1273-1288
5. Laperche S et al.: Fifteen years of Nucleic Acid Testing in France: Results and lessons. *Transfus Clin Biol.* 2017;24(3):182-188
6. Soldan K et al.: Estimates of the frequency of HBV, HCV, and HIV infectious donations entering the blood supply in the United Kingdom, 1996 to 2003. *Euro Surveill.* 2005;10(2):9-10
7. Roth WK et al.: International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang.* 2012;102(1):82-90
8. Kiely P et al.: Hepatitis B virus nucleic acid amplification testing of Australian blood donors highlights the complexity of confirming occult hepatitis B virus infection. *Transfusion.* 2014;54(8):2084-2091

Eine internationale Studie beschreibt die Einführung der HBV-, HCV- und HIV-NAT-Testung von Blutspenden in Afrika, Asien, Europa und Amerika von 1999 bis 2009.<sup>6</sup> Große Unterschiede fanden sich zwischen Ländern und Kontinenten, wie z. B. bezüglich der Rate der ausschließlich HIV-NAT-positiven Mehrfachspenden, die sich zwischen 0,2 und 0,6 für Asien, Europa und Nordamerika und 36,3 Fälle pro Million Spenden in Afrika bewegte. Die Rate der ausschließlich HCV-NAT-positiven Spenden lag zwischen 0,8 und 1,54 Fällen für Europa, Asien und Afrika, jedoch bei 2,05 Fällen pro Million Spenden in Nordamerika. Für die ausschließlich HBV-NAT-positiven Spenden waren die Raten in Nordamerika und Europa niedrig (2,19 und 2,76 Fälle pro Million Spenden) und in Asien und Afrika hoch (22,1 und 35,5 Fälle pro Million Spenden). Diese regionalen Unterschiede sollten bei der Bewertung der einzelnen risikominimierenden Maßnahmen berücksichtigt werden.

Eine Analyse von 2,6 Millionen mit HBV-NAT bzw. auf anti-HBc-Antikörper und HBsAg getestete Spenden in Österreich von 2010 bis 2012 zeigte eine erheblich höhere Prävalenz für eine okkulte Hepatitis-B-Infektion (OBI) verglichen mit der Prävalenz für akute HBV-Infektionen, ausgelöst durch eine Spende in der serologischen Fensterphase.<sup>7</sup> Die präsentierten Daten stehen im Einklang mit den aufgeführten Studien. Die geringe Rate der ausschließlich HBsAg-reaktiven Spenden (ein Fall pro 45 Millionen Spenden) und die deutlich höheren Raten für ausschließlich HBV-NAT-positiv Spenden (ein Fall pro 1,6 Millionen Spenden) und die ausschließlich anti-HBc-Antikörper-reaktiven Spenden (ein Fall pro 1,8 Millionen Spenden) belegen, dass mit einer Kombination aus HBV-NAT- und anti-HBc-Testung sowohl die frühe Phase der Infektion als auch Fälle von okkulten HBV-Infektion (OBI) effektiv erkannt werden.

## FAZIT

Basierend auf Daten von rund 46 Millionen Blutspenden konnte gezeigt werden, dass die Rate ausschließlich HIV-1- und HCV-NAT-positiver Spenden zurückgegangen ist. Der von den meisten Einrichtungen auf freiwilliger Basis eingeführte HBV-NAT-Screeningtest führte zum Nachweis von 0,64 ausschließlich HBV-NAT-positiven Fällen pro einer Million getestete Spenden. Insbesondere der Nachweis von okkulten HBV-Infektionen durch die anti-HBc-Testung wird effektiv gewährleistet. Die Auswertung belegt den Nutzen der Einführung dieser zusätzlichen Screeningtests zum Nachweis einer HIV-, HCV- und HBV-Infektion für die Sicherheit von Blutkomponenten und -produkten in Deutschland.

# NEUES IN KÜRZE

## EINGESCHRÄNKTE ANWENDUNG DES MULTIPLE-SKLEROSE-ARZNEIMITTELS LEMTRADA® WÄHREND DER ÜBERPRÜFUNG DURCH DIE EMA

Die Europäische Kommission hat am 12. April 2019 eine Überprüfung von Nutzen und Risiko des Multiple-Sklerose-Arzneimittels Lemtrada® (Alemtuzumab) eingeleitet, nachdem neue Berichte über immunvermittelte Erkrankungen sowie über schwerwiegende Herz-Kreislauf-Probleme nach Arzneimitteltherapie, darunter auch Meldungen mit tödlichem Ausgang, eingegangen waren. Ärzte wurden am 24.04.2019 vom Zulassungsinhaber in einem Rote-Hand-Brief informiert. Als vorübergehende Maßnahme – bis das Bewertungsverfahren abgeschlossen sein wird – sollte eine Behandlung mit Lemtrada® nur bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose begonnen werden, bei denen die Erkrankung zuvor mit mindestens zwei den Krankheitsverlauf modifizierenden Therapien behandelt worden ist oder bei denen andere Therapien nicht verwendet

werden können. Bei Patienten, die bereits mit Lemtrada® behandelt werden und davon profitieren, kann die Behandlung fortgesetzt werden. Zusätzlich zu dieser Einschränkung hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA eine Aktualisierung der Produktinformationen für Lemtrada® empfohlen, um Patienten, Ärzte und Apotheker über Fälle von

- immunvermittelten Erkrankungen, einschließlich Autoimmunhepatitis (mit Leberschäden) und hämophagozytärer Lymphohistiozytose,
- Herz-Kreislauf-Problemen, die innerhalb von ein bis drei Tagen nach der Einnahme des Arzneimittels auftraten, einschließlich Blutungen in der Lunge, Herzinfarkt, Schlaganfall, zervikozepale Arterienrissektion und
- schwerer Neutropenie

zu informieren. Ärzte sollten in Erwägung ziehen, die Behandlung bei Patienten zu beenden, bei denen Anzeichen dieser Zustände auftreten. Patienten sollten sofort medizinische Hilfe suchen, wenn Symptome auftreten. Die EU-Behörden werten nun alle verfügbaren Daten zu den Sicherheitsbedenken des Arzneimittels aus und prüfen, ob zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind, um die Patienten zu schützen und ob die zugelassene Verwendung geändert werden sollte.

### WEITERE INFORMATIONEN

<https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2019/2019-node.html>  
12.04.2019 und 24.04.2019

## MODAFINILHALTIGE ARZNEIMITTEL – AKTUALISIERTE DATEN ZUR ANWENDUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT

Modafinil gehört zur Gruppe der zentral wirksamen wachhaltenden Psychostimulanzien und ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Der exakte Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Im Rahmen eines europäischen Signalverfahrens für das modafinilhaltige Arzneimittel Vigil® wurde die Anwendung in der Schwangerschaft neu bewertet. Im Rahmen der Auswertung eines US-amerikanischen Schwangerschaftsregisters zu Modafinil und Armodafinil ([R]-Enantiomer, in der EU nicht zugelassen) sowie von weiteren Spontanmeldungen wurden Fälle schwerer angeborener Fehlbildungen berichtet, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit Modafinil als möglich angesehen wird. Es ist jedoch derzeit nicht abschließend geklärt, ob die gemeldeten Fehlbildungen tatsächlich mit der Anwendung von Modafinil zusammenhängen. Es wurde kein spezifisches Fehlbildungsmuster beobachtet.

Die folgenden Empfehlungen sollten daher beachtet werden:

- Modafinil sollte nicht in der Schwangerschaft angewendet werden.
- Es ist sicherzustellen, dass alle Patientinnen im gebärfähigen Alter, die mit Modafinil behandelt werden, wissen und verstanden haben, dass
  - ein mögliches Risiko für Fehlbildungen bei Anwendung von Modafinil während der Schwangerschaft besteht und Modafinil daher in der Schwangerschaft nicht verwendet werden sollte,
  - während der Anwendung eine wirksame Methode der Schwangerschaftsverhütung benutzt werden muss,
  - Modafinil die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva beeinträchtigen kann und deshalb alternative oder zusätzliche sichere Verhütungsmethoden erforderlich sind.

Die neuen Erkenntnisse und Hinweise werden kurzfristig in die Fach- und Gebrauchsinformationen modafinilhaltiger Arzneimittel aufgenommen.

## // PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2019 //

(STAND 24.06.2019)

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: EMPFEHLUNG ZUM WIDERRUF DER ZULASSUNG AUFGRUND DES POTENZIELLEN RISIKOS VON HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN**

**(abgeschlossene PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel-107i [Dringlichkeitsverfahren der Union], gestartet am 14.02.2019, Abschluss am 17.05.2019, EMEA/H/A-107i/1480)**

Der PRAC hat empfohlen, die Zulassungen für fenspiridhaltige Arzneimittel zu widerrufen, sodass sie in der EU nicht mehr vermarktet werden dürfen. Die wissenschaftliche Neubewertung hat bestätigt, dass diese Hustenmittel Herzrhythmusstörungen verursachen können. Fenspiridhaltige Arzneimittel sind in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten, nicht aber in Deutschland, zugelassen.

Der PRAC hat bei seiner Überprüfung alle verfügbaren Daten berücksichtigt. Dazu gehörten Fälle von QT-Verlängerung und Torsades de pointes (Anomalien der elektrischen Aktivität des Herzens, die zu Herzrhythmusstörungen führen können) bei Patienten, die diese Arzneimittel verwenden, Ergebnisse von Laborstudien (einschließlich hERG-Kanalbindung), Daten aus der veröffentlichten Literatur und Informationen von Interessenvertretern. Fenspiridhaltige Arzneimittel werden bei nicht schwerem Husten eingesetzt. Herzrhythmusstörungen dagegen können schwerwiegend sein und plötzlich auftreten, und es ist nicht möglich, im Voraus die Patienten zu identifizieren, die durch dieses Problem bei der Anwendung von Fenspirid gefährdet sein könnten. Daher war der PRAC der Ansicht, dass fenspiridhaltige Arzneimittel nicht mehr verfügbar sein sollten.

Die PRAC-Empfehlung wird nun an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, um eine Entscheidung über ihre Umsetzung zu treffen. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt.

Die Überprüfung von Fenspirid wurde am 14. Februar 2019 auf Antrag Frankreichs gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Der PRAC empfahl, die Abgabe fenspiridhaltiger Arzneimittel während der laufenden Überprüfung vorsorglich auszusetzen. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der seine Empfehlung abgegeben hat.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fenspiride-containing-medicinal-products](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fenspiride-containing-medicinal-products)

### **FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (MIT VORLÄUFIGER EMPFEHLUNG)**

#### **LEUPRORELINHALTIGE ARZNEIMITTEL: EUROPÄISCHES BEWERTUNGSVERFAHREN ZUR ÜBERPRÜFUNG VON MEDIKATIONSFEHLERN BEI DEPOTZUBEREITUNGEN EINGELEITET**

**(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1486, gestartet am 14.06.2019)**

Die EMA überprüft leuprorelinhaltige Arzneimittel aufgrund von Berichten zu Medikationsfehlern, die auf Zubereitungs- und Applikationsfehler zurückzuführen waren. Dadurch wurde bei einigen Patienten eine zu geringe Menge des Arzneimittels appliziert, was den Behandlungserfolg beeinträchtigte. Diese

Überprüfung umfasst Depotformulierungen, die als Injektion unter die Haut oder in den Muskel appliziert werden und die den Wirkstoff langsam über einen bis sechs Monate freisetzen. Darunter fallen Implantate sowie Pulver und Lösungsmittel für die Zubereitung von Injektionen.

Bei vielen dieser Formulierungen sind komplexe Schritte zur Zubereitung der Injektion erforderlich. Es wurde berichtet, dass Handhabungsfehler mit diesen Darreichungsformen zu Problemen wie Undichtigkeit der Spritze oder beeinträchtigter Freisetzung der Implantate aus dem Applikator geführt haben.

Der PRAC wird nun alle verfügbaren Daten auswerten und festlegen, ob Maßnahmen zur Sicherstellung der korrekten Zubereitung und Anwendung erforderlich sind. Während der laufenden Überprüfung sollen Angehörige der Gesundheitsberufe die Anwendungshinweise leuprorelinhaltiger Arzneimittel sorgfältig beachten. Patienten, denen leuprorelinhaltige Arzneimittel verschrieben werden, sollen Bedenken mit ihrem Arzt oder Apotheker besprechen.

Depotzubereitungen leuprorelinhaltiger Arzneimittel geben den Wirkstoff retardiert frei. Diese Zubereitungen werden zur Behandlung von Prostatakrebs, Brustkrebs und Krankheitsbildern, die das weibliche Fortpflanzungssystem betreffen (z. B. Endometriose, symptomatischer Uterus myomatosus, Uterusfibrose und verfrühte Pubertät) eingesetzt. Sie umfassen sowohl Implantate als auch Pulver und Lösungsmittel für die Zubereitung von Injektionen.

Leuprorelinhaltige Arzneimittel sind auch zur täglichen Injektion verfügbar. Diese Zubereitungen unterliegen aber nicht der Überprüfung, da keine Berichte zu Medikationsfehlern mit diesen Zubereitungen vorliegen.

Leuprorelinhaltige Arzneimittel sind national zugelassen. Sie werden in vielen Staaten der EU unter zahlreichen Handelsnamen (einschließlich Eligard, Eliprogel, Enantone, Ginecrin, Lupron, Lutrate, Plitrate und Procren) in Verkehr gebracht.

Die Überprüfung leuprorelinhaltiger Depotzubereitungen gemäß Art. 31 der RL 2001/83/EG wurde auf Antrag von Deutschland gestartet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und seine Empfehlungen abgeben wird. Da leuprorelinhaltige Arzneimittel alle national zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dann eine Position abgibt.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden:

[www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/leuprorelin-containing-depot-medicinal-products](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/leuprorelin-containing-depot-medicinal-products)

**ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®): EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN ZU IMMUNVERMITTELTEN ERKRANKUNGEN SOWIE HERZ-KREISLAUF-PROBLEMEN, EINSCHLIESSLICH TODESFÄLLEN – EINSCHRÄNKUNG DER ANWENDUNG WÄHREND DER ÜBERPRÜFUNG (laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-20/1483/C/3718/0028, gestartet am 12.04.2019, siehe Neues in Kürze, Seite 41)**

**TOFACITINIB (XELJANZ®): EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN ZU BLUTGERINNSeln IN DER LUNGE – EINSCHRÄNKUNGEN DER ANWENDUNG (laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-20/1485, gestartet am 17.05.2019)**

Der PRAC hat empfohlen, dass Ärzte die zweimal täglich zu verabreichende Dosis von 10 mg Xeljanz® (Tofacitinib) nicht bei Patienten verschreiben dürfen, die einem hohen Risiko für Blutgerinnsel in der Lunge ausgesetzt sind. Dazu gehören Patienten mit Herzinsuffizienz, Krebs, vererbten Blutgerinnungsstörungen oder einer Vorgeschichte von Blutgerinnseln sowie Patienten, die kombinierte hormonelle

Verhütungsmittel einnehmen, eine Hormonersatztherapie erhalten oder sich einer großen Operation unterziehen. Darüber hinaus sollten Ärzte andere Faktoren berücksichtigen, die das Risiko von Blutgerinnseln in der Lunge erhöhen können, wie Alter, Fettleibigkeit, Rauchen oder Immobilisation. Xeljanz® ist derzeit zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, psoriatischer Arthritis und schwerer Colitis ulcerosa zugelassen.

Die Empfehlung des PRAC folgt den Ergebnissen einer laufenden Studie (Studie A3921133) an Patienten mit rheumatoider Arthritis, die ein erhöhtes Risiko von Blutgerinnseln in der Lunge und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko zeigte, wenn die 10-mg-Dosis zweimal täglich verwendet wurde, was der doppelten empfohlenen Dosis für rheumatoide Arthritis entspricht. Da 10 mg Xeljanz® die einzige empfohlene Anfangsdosis bei Colitis ulcerosa ist, dürfen Patienten mit einem hohen Risiko für Blutgerinnsel in dieser Indikation nicht auf Xeljanz® neu eingestellt werden. Hochrisikopatienten, die diese Dosis, unabhängig von der Grunderkrankung, aktuell einnehmen, sollen auf alternative Behandlungen umgestellt werden.

Die Patienten sollten ihre Dosierung von Xeljanz® nicht absetzen oder verändern, ohne mit ihrem Arzt gesprochen zu haben. Sie sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie Symptome wie Atembeschwerden, Brustschmerzen oder Schmerzen im oberen Rücken oder Aushusten von Blut bemerken, die auf das Vorhandensein eines Blutgerinnsels in der Lunge hinweisen könnten.

Die neuen Empfehlungen sind vorläufig und folgen den bisherigen PRAC-Ratschlägen, die empfohlene Dosis von 5 mg zweimal täglich bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis nicht zu überschreiten. Der PRAC wird nun eine Überprüfung aller verfügbaren Evidenz durchführen und nach Abschluss der Bewertung werden Patienten und medizinischem Fachpersonal aktualisierte Leitlinien zur Verfügung gestellt.

In einer Studie mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich wurde ein erhöhtes Risiko für Lungenembolie und Gesamtmortalität bei rheumatoider Arthritis festgestellt. Diese Ergebnisse stammen aus der Studie A3921133, einer laufenden Open-Label-Studie, in der die Sicherheit von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich im Vergleich zu einem Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitor bei Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht wird. Die Patienten in der Studie sind 50 Jahre oder älter und haben mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Die vorläufigen Ergebnisse der Studie zeigten, dass es 19 Fälle von Lungenembolie aus 3.883 Patientenjahren im „Tofacitinib 10 mg zweimal täglich“-Arm der Studie gab, verglichen mit drei Fällen aus 3.982 im TNF-Inhibitor-Arm. Zusätzlich gab es 45 Todesfälle mit unterschiedlichen Ursachen aus 3.897 Patientenjahren im „10 mg zweimal täglich“-Arm im Vergleich zu 25 Fällen aus 3.982 Patientenjahren in der TNF-Inhibitor-Gruppe.

Während der Dauer der eingehenden Überprüfung dieser Risiken dürfen Ärzte die hohe Dosierung (zweimal täglich 10 mg) nicht verschreiben für Patienten

- mit Herzinsuffizienz,
- mit vererbten Gerinnungsstörungen,
- mit früheren venösen Thromboembolien, sowohl tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie,
- die kombinierte hormonelle Verhütungsmittel oder eine Hormonersatztherapie anwenden,
- mit bösartigen Erkrankungen,
- die sich einer größeren Operation unterziehen.

Weitere Risikofaktoren, die bei der Verschreibung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich berücksichtigt werden müssen, sind Alter, Fettleibigkeit (BMI >30), Rauchen und Immobilisation.

Patienten, die bereits zweimal täglich mit der 10-mg-Dosis behandelt werden und ein hohes Lungenembolierisiko haben, sollen auf alternative Behandlungen umgestellt werden.

Während die weitere Auswertung der Studienergebnisse fortgesetzt wird, sollten sich die Verschreibenden weiterhin an die zulässige Dosis von 5 mg zweimal täglich zur Behandlung von rheumatoider Arthritis und psoriatischer Arthritis halten.

Patienten, die Tofacitinib erhalten, sollten unabhängig von der Indikation auf die Anzeichen und Symptome einer Lungenembolie überwacht werden, und es wird empfohlen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sie diese feststellen.

Ein Brief wird an alle Angehörigen der Gesundheitsberufe verschickt, von denen erwartet wird, dass sie das Medikament verschreiben, um sie über die vorläufigen Behandlungsempfehlungen zu informieren.

Xeljanz® wurde am 22. März 2017 erstmals in der EU zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis (einer Krankheit, die Gelenkentzündungen verursacht) zugelassen. Im Jahr 2018 wurde der Einsatz auf die Behandlung von Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis (rote, schuppige Hautpartien mit Gelenkentzündung) und schwerer Colitis ulcerosa (einer Erkrankung, die Entzündungen und Geschwüre der Darmschleimhaut verursacht) ausgedehnt. Der Wirkstoff in Xeljanz®, Tofacitinib, blockiert die Wirkung von Enzymen, den sogenannten Januskinasen. Diese Enzyme spielen eine wichtige Rolle im Entzündungsprozess bei rheumatoider und psoriatischer Arthritis sowie bei Colitis ulcerosa. Durch die Blockade der Enzyme hilft Tofacitinib, die Entzündung und andere Symptome dieser Krankheiten zu reduzieren.

Diese Überprüfung von Xeljanz® wurde auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet. Sie folgt einer früheren Begutachtung von Xeljanz®, die im Rahmen eines Signalbewertungsverfahrens durchgeführt wurde. Die Untersuchung wird vom PRAC durchgeführt, der eine Reihe von Empfehlungen abgeben wird. Die PRAC-Empfehlungen werden dann an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Stellungnahme abgeben wird. Die letzte Phase des Überprüfungsverfahrens ist die Annahme durch die Europäische Kommission, deren Entscheidung in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindlich ist.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz)

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

### **HOCHDOSIERTE, ESTRADIOLHALTIGE CREMES: EUROPÄISCHES BEWERTUNGSVERFAHREN ZUR ÜBERPRÜFUNG DER RISIKEN**

**(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1482, gestartet am 11.04.2019)**

Die EMA überprüft erneut hochdosierte, estradiolhaltige Cremes (0,01 % Gew./Gew.), die vaginal zur Behandlung von Frauen mit Vaginalatrophie nach der Menopause angewendet werden. Die Risikoüberprüfung dient der Bewertung des Risikos der systemischen Aufnahme (d. h. in den gesamten Körper) von Estradiol aus diesen Cremes, da diese zu ähnlichen Nebenwirkungen führen kann wie die systemische Anwendung von Estradiol in der Hormonersatztherapie.

Zu diesen Nebenwirkungen gehören:

- venöse Thromboembolien (Bildung von Blutgerinnseln in den Venen),
- Schlaganfall und
- Endometriumkarzinom (Krebs der Gebärmutter Schleimhaut).

Im Jahr 2014 schloss die EMA eine Überprüfung des Risikos zur systemischen Aufnahme von Estradiol im Zusammenhang mit der Anwendung hochdosierter estradiolhaltiger Cremes ab und empfahl Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos, einschließlich einer Begrenzung der Anwendungsdauer der Cremes auf maximal vier Wochen. Im März 2019 hat der Europäische Gerichtshof jedoch die Schlussfolgerungen der Überprüfung aus verfahrensrechtlichen Gründen teilweise für nichtig erklärt. Obwohl der Gerichtshof die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen nicht in Frage gestellt hat, bedeutet die teilweise Nichtigerklärung, dass einige der Maßnahmen zur Risikominimierung außer Kraft gesetzt wurden.

Die Europäische Kommission hat die EMA daher gebeten, dieses Risiko erneut zu bewerten und dabei sowohl die Originaldaten als auch alle neuen Daten zu berücksichtigen, die seit der letzten Überprüfung verfügbar geworden sind, und Maßnahmen zum Schutz der Patientinnen zu empfehlen. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt.

Während der laufenden Überprüfung sollten Frauen, die Fragen oder Bedenken bezüglich ihrer Behandlung haben, mit ihrem Arzt oder Apotheker sprechen.

Die von diesem Bericht betroffenen estradiolhaltigen Cremes enthalten 100 Mikrogramm Estradiol pro Gramm (0,01 % Gew./Gew.). Sie stellen eine Art topische „Hormonersatztherapie“ dar: Sie enthalten ein weibliches Hormon, Estradiol, welches das körpereigene Estradiolhormon ersetzt, das der Körper nach der Menopause nicht mehr produziert. Diese hochdosierten, estradiolhaltigen Cremes sind in der EU seit über 40 Jahren zur Behandlung der Vaginalatrophie bei Frauen nach der Menopause durch nationale Verfahren zugelassen. Sie werden in Österreich, Bulgarien, Kroatien, Tschechien, Estland, Deutschland, Ungarn, Lettland, Litauen und der Slowakei unter den folgenden Markennamen vertrieben: Linoladiol<sup>®</sup>, Linoladiol N<sup>®</sup>, Linoladiol Estradiol<sup>®</sup>, Estradiol Wolff<sup>®</sup> und Montadiol<sup>®</sup>.

Die Überprüfung von hochdosierten estradiolhaltigen Cremes (0,01 % Gew./Gew.) wurde auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der eine Reihe von Empfehlungen abgeben wird. Da diese Arzneimittel alle auf nationaler Ebene zugelassen sind, werden die PRAC-Empfehlungen an die Koordinierungsgruppe für gegenseitige Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die hierzu Stellung nehmen wird.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden:

[www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medicinal-products-topical-use](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medicinal-products-topical-use)

## **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.

Weitere Informationen auf Seite 40 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2019 ([www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2019/1-2019.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2019/1-2019.pdf)).

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medicinal-products-topical-use](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medicinal-products-topical-use)

### **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](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/2-2018.pdf)) und [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products](http://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 13–16 May 2019 PRAC meeting. 11.06.2019, EMA/PRAC/265212/2019

### **PRAC-SITZUNG VOM 13. BIS 16. MAI 2019**

#### **Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Mai 2019**

#### **Clopidogrel; Clopidogrel, Acetylsalicylsäure – Wechselwirkungen mit einer geboosterten antiviralen Therapie des humanen Immundefizienzvirus (HIV), die zu einer unzureichenden Hemmung der Thrombozytenaggregation führen (EPITT Nr. 19325)**

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance und der Literatur stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Clopidogrel enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von drei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen. Eine signifikant niedrigere Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel und eine reduzierte Thrombozytenhemmung wurden bei HIV-infizierten Patienten beobachtet, die mit durch Ritonavir oder Cobicistat geboosterten antiretroviralen Therapien (ART) behandelt wurden. Obwohl die klinische Relevanz dieser Ergebnisse unbekannt ist, gab es spontane Berichte von HIV-infizierten Patienten, die mit geboosterten ART behandelt wurden und unter Clopidogrelbehandlung nach der Beseitigung eines Verschlusses erneut einen Verschluss oder thrombotische Ereignisse erlitten. Die Exposition gegenüber Clopidogrel und eine durchschnittliche Thrombozytenhemmung können durch eine gleichzeitige Anwendung von Ritonavir herabgesetzt werden. Daher sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Clopidogrel mit geboosterten ART abgeraten werden.

#### **Pantoprazol – mikroskopische Kolitis (EPITT Nr. 19342)**

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance, Literatur und einem kumulativen Review der Firma Takeda sowie dem Sachverhalt, dass mikroskopische Kolitis in den Produktinformationen anderer Protonenpumpen-Inhibitoren aufgeführt wird und es sich um einen Klasseneffekt handelt, ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber von Pantoprazol enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von drei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieses möglichen Risikos bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

#### **Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)<sup>1</sup>; selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)<sup>2,3</sup> – persistierende sexuelle Funktionsstörung nach Absetzen von Arzneimitteln (EPITT Nr. 19277)**

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance, Literatur, sozialen Medien und von den Zulassungsinhabern bereitgestellten kumulativen Reviews für die Wirkstoffe Duloxetin, Fluoxetin (Eli Lilly), Citalopram, Vortioxetin, Escitalopram (Lundbeck), Fluvoxamin (Mylan), Sertralin, Desvenlafaxin (Pfizer), Paroxetin (GSK), Venlafaxin (Almirall), Milnacipram (Pierre Fabre) und Clomipramin (Alfasigma) ist der PRAC übereingekommen, dass alle Zulassungsinhaber von Arzneimitteln, die Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin enthalten (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRIs]), und von Arzneimitteln, die Duloxetin, Venlafaxin, Desvenlafaxin und Milnacipram enthalten (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRIs]), innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen,<sup>3</sup> um die Produktinformationen hinsichtlich dieses möglichen Risikos zu ergänzen.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden lang anhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SSRI/SNRI bestehen blieben.

### Sertralin – Makulopathie (EPITT Nr. 19341)

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Informationen bezüglich des Risikos des Auftretens einer Makulopathie unter einer Therapie mit Sertralin ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber von Sertralin enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieses möglichen Risikos bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Mai 2019)

Wirkstoff	EPITT	Signal
direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAV) <sup>4</sup>	19395	Autoimmunhepatitis
Febuxostat	19412	Gynäkomastie
Eisencarboxymaltose; Eisen; Eisendextran; Eisen(III)-Isomaltose; Eisensucrose; Eisen-III-Natrium-Gluconat-Komplex	19408	Spasmen der Koronararterien
Ibuprofen	19409	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Ibuprofen; Ketoprofen	19415	schwerwiegende Exazerbation von Infektionen
Lithium	19389	arzneimittelinduzierte lichenoidale Hautreaktion
Sebelipase alfa	19410	nephrotisches Syndrom
Tigecyclin	19394	Bradykardie

<sup>1</sup> Desvenlafaxin; Duloxetin; Milnacipran; Venlafaxin

<sup>2</sup> Citalopram; Escitalopram; Fluoxetin; Fluvoxamin; Paroxetin; Sertralin

<sup>3</sup> Clomipramin und Vortioxetin waren Bestandteil der Signalbewertung, sind jedoch nicht von der Empfehlung zur Aktualisierung der Produktinformation betroffen.

<sup>4</sup> Daclatasvir; Dasabuvir; Elbasvir; Grazoprevir; Glecaprevir; Pibrentasvir; Ledipasvir; Sofosbuvir; Ombitasvir; Paritaprevir; Ritonavir; Sofosbuvir; Sofosbuvir; Velpatasvir; Sofosbuvir; Velpatasvir; Voxilaprevir

### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13.–16. Mai 2019

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
5 $\alpha$ -Redukta- se-Hemmer (5ARI): Finasterid; Dutasterid	19424	Typ-2-Diabetes	keine Maßnahmen zur Zeit notwendig
Aminosäuren und/oder Lipide mit oder ohne Zusatz von Vitaminen oder Spurenelementen im Rahmen der parenteralen Ernährung	19423	Nebenwirkungen bei mit nicht lichtgeschützten Lösungen behandelten Neugeborenen	Kommentierung der vorge- schlagenen Aktualisierung der Produktinformationen (Vorlage bis 07. Juni 2019) Erstellung eines einheitlichen Rote-Hand-Briefes (DHPC) und Kommunikationsplans (Vorlage bis 07. Juni 2019)
Mesalazin	19405	Nephrolithiasis	Kommentierung der vorge- schlagenen Aktualisierung der Produktinformationen (Vorlage bis 07. Juni 2019)
Tocilizumab	19295	Fazialisparese	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanzmaß- nahmen (PSUR)
Tofacitinib	19382	erhöhtes Risiko für Lungen- embolie und erhöhte Gesamt- mortalität (Daten aus einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung [PASS] bei Patienten mit kardiovaskulären Risiko- faktoren, die mit Tofacitinib 10 mg zweimal pro Tag wegen rheumatoider Arthritis behandelt worden waren)	Einleitung eines Risikobewertungs- verfahrens nach Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004
vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)-Hemmer <sup>5</sup>	19330	Aortenaneurysmen und -dissektionen	Zulassungsinhaber von systemisch anzuwendenden VEGF-Hemmern: Kommentierung der vorge- schlagenen Aktualisierung der Produktinformationen (Vorlage bis 07. Juni 2019) Zulassungsinhaber von intravitreal anzuwendenden VEGF-Hemmern: weitere Informationen angefordert (Vorlage bis 31. Juli 2019)

<sup>5</sup> Aflibercept; Axitinib; Bevacizumab; Cabozantinib; Lenvatinib; Nintedanib; Pazopanib; Pegaptanib; Ponatinib; Ramucirumab; Ranibizumab; Sorafenib; Sunitinib; Tivozanib; Vandetanib

EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis zum 11. April 2019. 06.05.2019, EMA/PRAC/234253/2019

### **PRAC-SITZUNG VOM 08. BIS ZUM 11. APRIL 2019**

#### **Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08.–11. April 2019**

#### **Direkt wirkende orale Antikoagulanzen: Apixaban; Dabigatranetexilat; Edoxaban; Rivaroxaban – rezidivierende Thrombosen bei Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom (EPITT-Nr. 19320)**

In einer kontrollierten randomisierten, offenen multizentrischen Studie mit einer verblindeten Beurteilung der Endpunkte wurde Rivaroxaban bei Patienten mit einer Thrombose in der Krankheitsgeschichte, einem diagnostizierten Antiphospholipid-Syndrom und einem hohen Risiko bezüglich thromboembolischer Ereignisse (positiv im Hinblick auf alle drei Antiphospholipidtests: Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper) mit Warfarin verglichen. Die Studie wurde nach der Aufnahme von 120 Patienten aufgrund einer Häufung von Ereignissen bei Patienten im Rivaroxaban-Arm vorzeitig beendet. Die mittlere Nachbeobachtung betrug 569 Tage. 59 Patienten wurden zufällig einer Gruppe mit Rivaroxaban 20 mg (15 mg für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance [CrCl] < 50 ml/min) und 61 einer Gruppe mit Warfarin (INR 2,0–3,0) zugeteilt.

Thromboembolische Ereignisse traten bei zwölf Prozent der dem Rivaroxaban-Arm zugeteilten Patienten auf (vier ischämische Schlaganfälle und drei Myokardinfarkte). Bei den dem Warfarin-Arm zugeteilten Patienten wurden keine Ereignisse berichtet. Schwere Blutungen traten bei vier Patienten (7 %) in der Rivaroxaban-Gruppe und bei zwei Patienten (3 %) in der Warfarin-Gruppe auf.

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Informationen aus der Literatur, klinischen Studien und Fallberichten nach der Zulassung stimmt der PRAC überein, dass direkt wirkende orale Antikoagulanzen, einschließlich Rivaroxaban/Apixaban/Edoxaban/Dabigatranetexilat nicht für Patienten mit einer Thrombose in der Krankheitsgeschichte, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom diagnostiziert wurde, empfohlen werden. Insbesondere bei dreifach positiven Patienten (für Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper) könnte eine Behandlung mit direkt wirkenden oralen Koagulanzen im Vergleich mit einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einer erhöhten Rate rezidivierender thrombotischer Ereignisse verbunden sein. Daher sollen die Zulassungsinhaber der Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Dabigatranetexilat enthaltenden Arzneimittel innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

#### **Modafinil – Beurteilung von Daten zu fötalen Ergebnissen, einschließlich kongenitaler Anomalien aus einer einzigen Beobachtungsstudie in den Vereinigten Staaten (EPITT-Nr. 19367)**

Der PRAC beschließt, dass Modafinil enthaltende Arzneimittel nicht während der Schwangerschaft angewendet werden sollen und Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Verhütung vornehmen müssen. Zulassungsinhaber von Modafinil enthaltenden Arzneimitteln sollen aus diesem Grund innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Weitere Informationen siehe Seite 41.

#### **Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer: Citalopram; Escitalopram – Arzneimittelwechselwirkung mit Fluconazol (EPITT-Nr. 19327)**

Der PRAC stellt fest, dass zusätzliche, durch die Zulassungsinhaber bereitgestellte Informationen keine weiteren Hinweise für eine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zwischen Citalopram/Escita-

lopram und Fluconazol erbrachten. Angesichts der häufigen Anwendung von Citalopram/Escitalopram wurden nur wenige Fälle möglicher Arzneimittelwechselwirkung identifiziert. Dennoch ist Fluconazol ein potenter Hemmer von CYP2C19 und ein moderater Inhibitor von CYP3A4. Beide Isoenzyme sind am Metabolismus von Citalopram und Escitalopram beteiligt. Es gibt daher eine mechanistische Rationale für eine pharmakokinetische Interaktion, die eine entsprechende Aktualisierung der Produktinformationen rechtfertigt. Der PRAC stimmt überein, dass die Zulassungsinhaber von Citalopram und Escitalopram enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

**Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis zum 11. April 2019)**

Wirkstoff	EPITT	Signal
Benralizumab	19368	Pneumonie
Ibrutinib	19369	ischämische Schlaganfälle
Ivacaftor; Ivacaftor, Tezacaftor	19316	CPK-Anstieg
Omalizumab	19385	erworbene Hämophilie
Pembrolizumab	19381	Optikusneuritis
Perampanel	19383	Hepatotoxizität
Teriflunomid	19366	Psoriasis
Ticagrelor	19375	schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR)

**Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis zum 11. April 2019**

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
direkt wirkende Antikoagulanzen	19320	rezidivierende Thrombosen bei Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom	s. Seite 51, Information mittels Rote-Hand-Brief
Idelalisib	19312	Arthritis und Arthralgie	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz
inaktivierter Polio-myelitisimpfstoff (einschließlich Kombinationsimpfstoff)	19336	idiopathische thrombozytopenische Purpura (außereuropäische Fallberichte)	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz
Loperamid	19379	Brugada-Syndrom im Zusammenhang mit einem Missbrauch von Loperamid	Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformationen (Einreichung am 11.05.2019)

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Modafinil	19367	Auswertung von Daten einer US-amerikanischen Beobachtungsstudie bzgl. des Auftretens kongenitaler Missbildungen und Entwicklungsstörungen bei Neugeborenen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• s. Seiten 41 und 51</li> <li>• Einreichung einer Änderungsanzeige (Abschnitt 5.3 der SPC; TEVA) und Anpassung der SPC der anderen Zulassungsinhaber</li> <li>• Aktualisierung des Risikomanagement-Plans (RMP) (Zulassungsinhaber mit aktivem RMP)</li> <li>• Einreichung eines Studienplans</li> <li>• Erhöhung der PSUR-Frequenz (1 pro Jahr für alle Zulassungsinhaber)</li> <li>• Bereitstellung von Zwischenberichten des NUVIGIL/PROVIGIL-Geburtsregisters inkünftigen PSUR (Teva)</li> <li>• Vereinbarung zur nationalen Kommunikation mit den zuständigen nationalen Behörden (Teva)</li> </ul>
Sorafenib	18109	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz

EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 12. bis 15. März 2019. 08.04.2019, EMA/PRAC/189298/2019

### PRAC-SITZUNG VOM 12. BIS 15. MÄRZ 2019

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 12. bis 15. März 2019

##### Nivolumab – Hypoparathyroidismus (EPITT-Nr. 19310)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus dem vom Zulassungsinhaber von Opdivo (Bristol-Myers Squibb Pharma) bereitgestellten kumulativen Review und dessen aktuellen Bewertungen durch den Zulassungsinhaber stimmt der PRAC überein, dass ein begründeter Verdacht für einen Kausalzusammenhang zwischen einer Therapie mit Nivolumab und dem Auftreten eines Hypoparathyroidismus besteht und die behandelnden Ärzte sich des möglichen Risikos für das Auftreten von Hypokalzämie und anderer Symptome des Hypoparathyroidismus bewusst sein sollten. Der PRAC stimmt daher überein, dass der Zulassungsinhaber innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen soll, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

##### Paracetamol – Anwendung von Paracetamol in der Schwangerschaft und Neuroentwicklung und Auswirkungen auf den urogenitalen Apparat (EPITT Nr. 17796)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus der Literatur, einschließlich toxikologischer und epidemiologischer Studien bezüglich des Signals für den Zusammenhang einer pränatalen Paracetamolexposition und der Beeinflussung des Urogenitalapparats oder der Störung der Neuroentwicklung bei Neugeborenen, und den Bewertungen der Zulassungsinhaber hat der PRAC festgestellt, dass die Studienergebnisse nicht eindeutig sind, aber dennoch die Produktinformationen angepasst werden sollten, um den aktuellen Wissensstand wiederzugeben.

Konkret soll mitgeteilt werden, dass eine große Datenmenge zu Schwangeren weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität hinweist. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzestmöglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden. Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

Die Aktualisierung der Produktinformationen soll für alle Paracetamol enthaltenden Arzneimittel erfolgen, unabhängig vom Verabreichungsweg oder der Formulierung, und den bisherigen Wortlaut zu diesem Thema ersetzen. Die Textänderung soll auch bei Paracetamol enthaltenden Kombinationsarzneimitteln erfolgen, es sei denn, es besteht bereits eine stärkere Einschränkung der Anwendung aufgrund eines anderen Wirkstoffs mit Anwendungseinschränkungen in der Schwangerschaft..

Die Zulassungsinhaber sollten die entsprechenden Produktinformationen innerhalb von drei Monaten einreichen.

#### **Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 12. bis 15. März 2019)**

Wirkstoff	EPITT	Signal
Levomethadon; Methadon	19372	Opioidtoxizität bei Kindern, die mittels Muttermilch mit Levomethadon und/oder Methadon exponiert waren
Natalizumab	19365	Psoriasis
Ondansetron	19353	Geburtsfehler nach In-utero-Exposition während des ersten Trimesters der Schwangerschaft (Hinweise aktueller Publikationen)
Pirfenidon	19374	Herpesvirusinfektionen
Pirfenidon	19373	Hyponatriämie
Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT2)-Hemmer <sup>6</sup>	19355	neue Informationen bzgl. des bekannten Zusammenhangs zwischen SGLT2-Hemmern und der diabetischen Ketoazidose bei chirurgischen Patienten
Tocilizumab	19360	Eosinophilie und systemische Symptome
Tofacitinib	19382	erhöhtes Risiko für Lungenembolien und erhöhte Gesamtmortalität (Hinweise einer Post-authorisation Safety Study [PASS]) bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Behandlung einer rheumatoiden Arthritis mit Tofacitinib 10 mg zweimal pro Tag

<sup>6</sup> Canagliflozin; Canagliflozin, Metformin; Dapagliflozin; Dapagliflozin, Metformin; Empagliflozin; Empagliflozin, Metformin; Ertugliflozin; Ertugliflozin, Metformin

**Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 12.–15. März 2019**

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Apixaban	19265	Pankreatitis	Überwachung im Rahmen des PSUR
Belimumab	19174	Lupus-Nephritis	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz
Paracetamol	19297	vorzeitiger Verschluss des kindlichen Ductus arteriosus bei maternem Gebrauch von Paracetamol während der Schwangerschaft	Überwachung im Rahmen des PSUR
Tocilizumab	19273	Psoriasis	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz

**Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 11.–14. Juni 2019 (aus Tagesordnung)**

Wirkstoff	Signal
<b>neue Signalverfahren (aus den EU Spontaneous Reporting Systems)</b>	
Azacitidin (EPITT 19422)	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Durvalumab (EPITT 19416)	Pemphigoid
Pembrolizumab (EPITT 19427)	gastrointestinale Ulzera
<b>neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)</b>	
keine	
<b>laufende Signalverfahren</b>	
Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren; <sup>7</sup> Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)- Rezeptoragonisten <sup>8</sup> (EPITT 19343)	erhöhtes Risiko für Cholangiokarzinome bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2
Loperamid (EPITT 19379)	Brugada-Syndrom bei missbräuchlicher Anwendung
Propylthiouracil (EPITT 19358)	kongenitale Anomalien
Rivaroxaban (EPITT 19294)	Studienabbruch der GALILEO-Studie bei Patienten, die eine künstliche Herzklappe mittels Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVR) erhalten hatten
Secukinumab (EPITT 19354)	generalisierte exfoliative Dermatitis
Sulfasalazin (EPITT 19351)	Störung von NADH/NADP-Assays
Temozolomid (EPITT 19332)	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Topiramamat (EPITT 19345)	Uveitis

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 11. bis 15. März, 08. bis 11. April, 13. bis 16. Mai sowie 11. bis 14. Juni 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](http://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights)

<sup>7</sup> Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin

<sup>8</sup> Albiglutid, Dulaglutid, Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Semaglutid

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

### 27.06.2019 FEBUXOSTAT (ADENURIC®) UND ANDERE FEBUXOSTATHALTIGE ARZNEIMITTEL: ERHÖHTES RISIKO FÜR KARDIOVASKULÄR BEDINGTE MORTALITÄT UND GESAMTMORTALITÄT

Die Zulassungsinhaber von febuxostathaltigen Arzneimitteln möchten in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einem Rote-Hand-Brief darüber informieren, dass in einer klinischen Phase-IV-Studie (der CARES-Studie), bei der Patienten mit Gicht und einer schweren kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte untersucht wurden, bei Patienten, die mit Febuxostat behandelt worden waren, ein signifikant höheres Risiko für Gesamtmortalität und für kardiovaskulär bedingte Todesfälle beobachtet wurde als bei Patienten, die mit Allopurinol behandelt worden waren. Die Behandlung von Patienten mit bestehender schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder instabile Angina Pectoris) mit Febuxostat sollte vermieden werden, es sei denn, es bestehen keine anderen Therapiemöglichkeiten.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 18.06.2019 RISIKO DER ÜBERTRAGUNG VON MULTIRESISTENTEN ERREGERN DURCH FÄKALE MIKROBIOTA-TRANSPLANTATION (FMT, STUHLTRANSPLANTATION)

Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat eine Warnung veröffentlicht zum möglichen Risiko von schwerwiegenden bakteriellen Infektionen durch Übertragung von multiresistenten Erregern im Rahmen von sog. fäkalen Mikrobiota-Transplantationen (FMT, Stuhltransplantation). Die FDA berichtet, dass im Rahmen der klinischen FMT-Anwendungen multiresistente Bakterien übertragen worden sind. Zwei Empfänger von FMT entwickelten invasive bakterielle Infektionen, in deren Folge einer der Empfänger verstarb und ein weiterer Proband schwer erkrankte. Es hat sich gezeigt, dass das bei diesen beiden Empfängern verwendete FMT-Präparat aus Stuhl desselben Spenders hergestellt wurde. Der Spenderstuhl bzw. das aufbereitete FMT-Präparat wurde vor der Verwendung nicht auf multiresistente Erreger getestet. Das BfArM weist darauf hin, dass in Deutschland Stuhltransplantate (FMT) zum therapeutischen Einsatz in der Humanmedizin nach § 2 Abs. 1 AMG Arzneimittel sind und dass die Herstellung, die in der unmittelbaren fachlichen Verantwortung der anwendenden Ärzte liegt, nach § 67 Abs. 1 und 2 AMG bei den zuständigen Überwachungsbehörden der Länder angezeigt werden muss. Die Anwendung von FMT birgt prinzipiell das potenzielle Risiko der Übertragung von Infektionserregern über den Stuhl sowie der Aktivierung unerwünschter immunologischer, metabolischer oder neoplastischer Prozesse im Empfänger. Um das Risiko einer durch FMT übertragenen Erkrankung möglichst gering zu halten, kommt der Spenderauswahl und -testung daher eine besondere Bedeutung zu. Die Spenderauswahl muss in mehreren Stufen erfolgen, die neben einer ausführlichen Anamnese auch umfangreiche und wiederholte Untersuchungen des Spenders (Blut/Stuhl) und der Stuhlspende beinhaltet. Bei den Testungen sind relevante Bakterien, Viren, Parasiten und Pilze zu berücksichtigen. Die in den USA aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen machen es zwingend erforderlich, dass ein Ausschluss von Spendern mit einem erhöhten Risiko für die Besiedlung mit multiresistenten Erregern erfolgt und der Spenderstuhl vor Anwendung am Patienten auf multiresistente Erreger untersucht wird.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 18.06.2019 OMEGA-3-FETTSÄUREN: NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNIS – UMSETZUNG DES DURCHFÜHRUNGS-BESCHLUSSES DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION

Das BfArM setzt mit Bescheid vom 14. Juni 2019 den entsprechenden Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission (2019) 4336 vom 06.06.2019 um. Damit wird das europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu „Omega-3-Säurenethylester“ (EMA/H/A-31/1464) abgeschlossen. Das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur wird damit rechtsverbindlich. Im Ergebnis erachtete der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln zum Einnehmen bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt als nicht positiv und empfahl eine entsprechende Anpassung der Fach- und Gebrauchsinformation. Neben dem Bescheid zur Aufforderung an die pharmazeutischen Unternehmer, die Produktinformation zu aktualisieren, wurde auch ein Feststellungsbescheid bei gelöschten Zulassungen zur Beendigung der Verkehrsfähigkeit versendet.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

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

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

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