

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2019

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Neuer Internetauftritt des Paul-Ehrlich-Instituts	03
Methotrexat und das Risiko für Medikationsfehler	04
Thyreostatische Behandlung des Morbus Basedow während der Schwangerschaft	14
PML-Risiko bei Behandlung der multiplen Sklerose mit Tysabri® bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten abhängig vom Dosierungsintervall	29

FORSCHUNG

Vorstellung der Versorgungsstudie EMPAR	36
---	----

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Oktober bis Dezember 2019	40
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen	48

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	54
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

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

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

Die Printversion kann auf der Homepage des BfArM (www.bfarm.de/bulletin) bestellt oder abonniert werden.

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen werden (www.bfarm.de/bulletin und 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, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: amk@arzneimittelkommission.de).

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

// Neuer Internetauftritt des Paul-Ehrlich-Instituts //

Liebe Leserinnen, lieber Leser,

ich freue mich, Ihnen mitteilen zu können, dass das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) am 21. November 2019 mit seiner neu gestalteten Website www.pei.de an den Start gegangen ist.

Die Internetpräsenz des PEI wird seit Jahren von Fachkreisen, der breiten Öffentlichkeit und den Medien als zentraler Ort für verlässliche Informationen zur Sicherheit, Wirksamkeit und Verfügbarkeit von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln geschätzt. Doch war der alte Auftritt in die Jahre gekommen und das Nutzerverhalten sowie die genutzten Endgeräte haben sich verändert.

Content und Struktur der neuen Website sind das Ergebnis umfangreicher Zielgruppen- und Umfeldanalysen und folgen den Best Practices digitaler Kommunikation. Komplexe Inhalte des PEI wurden übersichtlich strukturiert und zusätzlich für die breite Öffentlichkeit mittels FAQ, Glossar und Videos in verständlicher Sprache aufbereitet. Zudem ist die Website für die mobile Nutzung optimiert, um der steigenden Zahl der Zugriffe von Mobilgeräten Rechnung zu tragen.

Ein wichtiges Augenmerk lag bei der Entwicklung des neuen Auftritts auf der Arzneimittelsicherheit – die ihrer Bedeutung entsprechend direkt über die Startseite abrufbar ist. Alle wichtigen Informationen rund um die Arzneimittelsicherheit für Angehörige der Gesundheitsberufe, Zulassungsinhaber sowie Betroffene und ihre Angehörigen sind dort verfügbar.

Die neue Website ist die zentrale Informationsplattform des PEI für alle Stakeholder des Instituts und bietet inhaltliche Vertiefung zu den Social-Media-Aktivitäten des PEI auf Twitter, LinkedIn und YouTube. Pharmaunternehmen, Fachkreise aus Medizin, Pharmazie und Forschung finden ebenso wie Bürgerinnen und Bürger und die Medien relevante Inhalte, Services und Kontaktmöglichkeiten zu allen zentralen Institutsaufgaben. Daneben bietet die Website zusätzlich zu den Informationen zur Arzneimittelsicherheit umfassende Informationen zum Institut, zu den Arzneimittelgruppen sowie den Forschungsaktivitäten des PEI. Aktuelle Veröffentlichungen und Veranstaltungen, ergänzt um eine Archivfunktion, finden Nutzerinnen und Nutzer im Newsroom der PEI-Website.

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit finden Sie wie gewohnt unter www.pei.de/bulletin-sicherheit.

Prof. Dr. Klaus Cichutek

// Methotrexat und das Risiko für Medikationsfehler //

C. DIESINGER

K. SEIFERT

C. KAYSER

W. LÜTKEHERMÖLLE

(BfArM)

Im März 2018 wurde aufgrund von weiterhin eingehenden Fallmeldungen über Medikationsfehler im Zusammenhang mit der Anwendung von Methotrexat mit z. T. schwerwiegenden Folgen ein europäisches Risikobewertungsverfahren eingeleitet. Ziel des Verfahrens war es, Maßnahmen zur weiteren Minimierung von Anwendungsfehlern zu erarbeiten. Den berichteten Medikationsfehlern liegen insbesondere Dosierungsfehler zugrunde, welche die versehentlich tägliche statt wöchentliche Einnahme bei der Behandlung entzündlicher Autoimmunerkrankungen, wie Arthritis oder Psoriasis, zur Folge haben. In die Analysen sind umfangreiche Daten zu Fehlerursachen eingeflossen. Für die jetzt erarbeiteten Maßnahmen und Empfehlungen sind auch bereits existierende Vorgaben zur Risikominimierung in anderen Ländern ausgewertet worden, sowohl aus einzelnen EU-Mitgliedstaaten als auch aus Nicht-EU-Staaten. Darauf aufbauend sind neue einheitliche Maßnahmen auf EU-Ebene verabschiedet worden. Zusätzlich wurden aus den Daten hervorgehende Vorschläge zu Maßnahmen abgeleitet, die einzelne EU-Mitgliedstaaten auf nationaler Ebene umsetzen können.

METHOTREXAT – EIN HÄUFIG ANGEWENDETES ARZNEIMITTEL MIT VERSCHIEDENEN INDIKATIONEN

Methotrexat ist in der Europäischen Union seit den 1960er Jahren zugelassen und ursprünglich als Chemotherapeutikum entwickelt worden. Es ist bis heute zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen, einschließlich akuter lymphatischer Leukämie (ALL), angezeigt. Daneben ist es heute auch zur Therapie verschiedener entzündlicher Autoimmunerkrankungen, einschließlich rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis, zugelassen sowie als steroidsparende adjuvante Therapie bei Morbus Crohn.

Jede Gruppe von Indikationen hat unterschiedliche Anwendungsschemata:

- Zur Behandlung von Krebserkrankungen gibt es verschiedene Anwendungsschemata, die eine tägliche Anwendung von Methotrexat und den Einsatz von mittleren (Einzeldosis 100–1.000 mg/m²) und hohen Dosen (Einzeldosis >1.000 mg/m²) beinhalten können. Die Dosierung wird individuell über die Körperoberfläche bzw. im Rahmen von Therapieprotokollen bestimmt.
- Zur Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis, Psoriasis und Morbus Crohn, ist eine einmal wöchentliche Gabe in einer niedrigen Einzeldosis vorgesehen. Die üblichen Dosierungen liegen im Allgemeinen bei initial 10 bis 25 mg, keinesfalls über 30 mg (Psoriasis), zwischen 7,5 und 25 mg (rheumatoide Arthritis) oder 25 mg (M. Crohn) einmal wöchentlich. Je nach Krankheitsaktivität und Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses wird die Dosis im weiteren Therapieverlauf weiter angepasst.

Niedrig dosiertes Methotrexat gehört zur Gruppe der konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika. Unter diesen gilt es als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis.^{1,2} Im Jahr 2018 wurden in Deutschland rund 80 Millionen definierte Tagesdosen (Defined Daily Doses – DDD) von Methotrexat zur Therapie rheumatischer Erkrankungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet.³ Niedrig dosiertes Methotrexat ist auch ein wichtiger Pfeiler in der Psoriasisstherapie.⁴ Bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum niedrig dosiertes Methotrexat

einnehmen, wird zusätzlich eine Behandlung mit Folsäure empfohlen, um das Risiko für toxische Nebenwirkungen zu senken und einem Behandlungsabbruch vorzubeugen.

Methotrexathaltige Arzneimittel sind in Deutschland in oraler und parenteraler Darreichungsform erhältlich.

Methotrexat wirkt als Folat-Antimetabolit hemmend auf die Synthese von Purinen und daher auf die DNA. Dies führt zur Hemmung zellulärer Replikation und erklärt die zytotoxischen Effekte von Methotrexat auf aktive proliferative Zellen und Gewebe (z. B. maligne Zellen, Knochenmark, Mund- und Darmschleimhaut). Bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen ist der Wirkmechanismus allerdings nicht vollständig geklärt. Verschiedene Signalwege und Mechanismen, wie z. B. die Potenzierung von Adenosin-Signalwegen, scheinen eine Rolle zu spielen. Es ist denkbar, dass Methotrexat mehrere therapeutische Effekte auf verschiedene Immunzellen und Mediatoren hat, was zu einer herabgesetzten Entzündungsreaktion führt.⁵

HINTERGRUND DES AKTUELLEN RISIKOBEWERTUNGSVERFAHRENS

Medikationsfehler sind seit Jahrzehnten ein weltweites Problem beim Gebrauch von niedrig dosiertem Methotrexat in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, insbesondere Überdosierungen durch eine einmal tägliche anstatt der ungewöhnlichen, nur einmal wöchentlichen Anwendung. Symptome einer Überdosierung beinhalten Hautrötung, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Mukositis, Stomatitis, Ösophagitis, Fieber, erhöhte Leberenzymwerte, Blutdruckabfall, Nierenversagen, Myelosuppression (Leukopenie, Panzytopenie, Thrombozytopenie), akute Lungenerkrankungen und neurologische Dysfunktionen. Über schwerwiegende Nebenwirkungen wurde bereits nach wenigen Tagen mit täglicher Anwendung von niedrig dosiertem Methotrexat berichtet.⁶

Die Risiken, die mit der unsachgemäßen Anwendung von Methotrexat verbunden sind, inklusive der versehentlich täglichen statt wöchentlichen Anwendung, machen Methotrexat zu einem der bekanntesten Hochrisikoarzneimittel, bei dessen Gebrauch Medikationsfehler auftreten können. Eine systematische Übersichtsarbeit von Saedder und Kollegen (2014)⁷ zeigte, dass 47 Prozent aller schwerwiegenden Medikationsfehler durch nur sieben Arzneimittel oder Arzneimittelklassen verursacht wurden, wobei Methotrexat im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Fälle die Liste anführte. Die Autoren dieser Arbeit diskutierten auch, dass die geringe therapeutische Breite von Methotrexat und die ausschließlich über die Nieren erfolgende Ausscheidung des Wirkstoffs das Risiko eines schwerwiegenden Ausgangs von Medikationsfehlern erhöht.

In einer 2017 vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) durchgeführten Bewertung eines periodischen Sicherheitsberichtes (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706) zeigte sich, dass trotz bereits eingeführter zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung auch in der EU immer wieder schwerwiegende Fälle von Überdosierungen durch eine versehentlich tägliche statt wöchentliche Einnahme von Methotrexat gemeldet wurden, manche davon mit tödlichem Verlauf. In der Folge wurde im März 2018 ein Risikobewertungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für orale methotrexathaltige Darreichungsformen angestoßen. Das Ziel des Risikobewertungsverfahrens war es, die Ursachen dieser Art von Medikationsfehlern zu spezifizieren und entsprechende geeignete Maßnahmen, die EU-weit Anwendung finden sollten, wissenschaftlich zu bewerten. Der PRAC erweiterte das Verfahren in seiner Sitzung im April 2018 auf parenterale Darreichungsformen, da auch Fälle im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Darreichungsform gemeldet worden waren bzw. in vielen Fallmeldungen die Art der Anwendung nicht angegeben worden war. Das Risikobewertungsverfahren wurde im April 2018 mit Deutschland in der Federführung gestartet.

AUSWERTUNG DER DATEN UND SUCHE NACH FEHLERQUELLEN

Der PRAC führte eine umfassende Bewertung von Daten aus verschiedenen Quellen durch, um die Ursachen des Medikationsfehlers einer versehentlich täglichen anstatt wöchentlichen Anwendung von Methotrexat besser charakterisieren zu können.

Dazu wurden aus der EudraVigilance-Datenbank für den Zeitraum 1. Januar 2013 bis 31. März 2018 Berichte aus dem europäischen Wirtschaftsraum (EWG) hinsichtlich des Medikationsfehlers „tägliche anstatt einmal wöchentliche Einnahme/Anwendung“ identifiziert und ausgewertet. Die Analyse ergab insgesamt 146 Fälle mit diesem Medikationsfehler, wovon 144 als schwerwiegend einzustufen waren und 29 tödlich endeten. Die Ursachenanalyse wurde mit Hilfe von Fällen aus der Literatur, die eine ausführlichere Beschreibung solcher Methotrexatmedikationsfehler beinhalteten, erweitert.

Zusätzlich wurden Daten und weitere Informationen zu Fehlerursachen und bereits etablierten bzw. in Frage kommenden risikominimierenden Maßnahmen von verschiedenen Betroffenenengruppen, wie Zulassungsinhabern methotrexathaltiger Arzneimittel, EU-Mitgliedstaaten, nationalen und internationalen medizinischen Fachgesellschaften, vorgelegt und ausgewertet. Schließlich erörterte der PRAC diverse Fragestellungen zu risikominimierenden Maßnahmen und zur Risikokommunikation im Rahmen eines Treffens mit Patientenvertretern und Angehörigen der Heilberufe.

URSACHEN FÜR DEN MEDIKATIONSFEHLER „VERSEHENTLICH TÄGLICHE ANSTATT EINMAL WÖCHENTLICHE ANWENDUNG“

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten wurde festgestellt, dass das Risiko für diese Art von Medikationsfehler in allen Phasen des Medikationsprozesses besteht, von der Verschreibung bis zur Anwendung. Unterschiedliche Ursachen für den Medikationsfehler wurden identifiziert. Einige der Ursachen waren:

- Unzureichende Kenntnisse⁸ und Unklarheiten bezüglich des wöchentlichen Dosierungsschemas in der Behandlung betreffender entzündlicher Autoimmunerkrankungen; dies betrifft sowohl Patienten als auch Angehörige der Heilberufe.
- Fehlende eindeutige Warnhinweise auf der Verpackung, die auf das einmal wöchentliche Dosierungsschema hinweisen.
- Die Verwendung von nicht abgeteilten größeren Behältnissen; eine Nachverfolgung der Menge an verbliebenen Tabletten z. B. in Flaschen ist erschwert und ein Dosierungsfehler ist dadurch sowohl für Patienten als auch für Pflegekräfte schwer zu bemerken.
- Fehler bei der Verschreibung,⁸ Arzneimittelabgabe oder Einnahme; Letzteres betrifft auch Dosierungsfehler durch Pflegepersonal oder Familienmitglieder; Verwechslung mit einem anderen, täglich einzunehmenden Arzneimittel; Selbstmedikation oder eigenmächtige Dosiserhöhung, z. B. Überkompensation einer/mehrerer verpasster Einnahmen,⁹ Verwirrung durch Aufteilung der wöchentlichen Dosis auf drei Gaben im Abstand von je zwölf Stunden.¹⁰
- Verschreibungen mit unklaren oder unvollständigen Anweisungen (z. B. Angabe „einmal wöchentlich“ fehlt) und Gebrauch von Abkürzungen (z. B. Abkürzung MO als „Morgen“ anstatt „Montag“ gelesen).¹⁰
- Mangelnde oder fehlende Kommunikation zwischen Patient und Arzt, zwischen Arzt und Arzt oder zwischen Arzt und Pflegekraft (z. B. bei Einweisung ins Krankenhaus oder Änderungen bei der Pflege); Schnittstellen mit Wechsel zwischen verschiedenen Dokumenten/Systemen oder Pflegebereichen (z. B. Krankenhaus/Altenheim) sind besonders fehleranfällig.

Aus den Analysen der in Datenbanken identifizierten Fallberichte geht auch hervor, dass die Mehrheit der Fälle ältere Patienten betraf (65 Jahre oder älter). Weitere gefährdete Patientengruppen waren z. B. Patienten mit Gedächtnisstörungen und eingeschränkten kognitiven Funktionen, Patienten mit eingeschränktem Sehvermögen, Patienten, die Schwierigkeiten mit der Einhaltung schriftlicher Anweisungen haben, und Patienten mit Begleiterkrankungen und Komedikationen.

FALLBEISPIELE

Verschreibungs- bzw. Anwendungsfehler kamen auch in Kliniken (z. B. in nicht internistischen Abteilungen wie Chirurgie, Orthopädie, Geriatrie) sowie Rehabilitationskliniken und in Pflegeheimen vor, in denen das medizinische Fachpersonal nicht routinemäßig Methotrexat für Autoimmunerkrankungen und entsprechende Indikationen verschreibt bzw. anwendet.

Die Fälle 1 und 2 sind Beispiele für solche Fehler, wobei in beiden Fällen die Überdosierung von Fachärzten (Hämatonkologen, Rheumatologen) sofort erkannt wurde. Der dritte Fall ist ein Beispiel dafür, dass die einmal wöchentliche Dosierung ungewöhnlich ist und es daher zu Verwechslungen kommen kann.

Fallbeispiel 1: Sinicina et al. beschreiben u. a. den Fall einer 74-jährigen Patientin mit rheumatoider Arthritis, die in ein Lehrkrankenhaus für Gefäßchirurgie aufgenommen wurde. Ihr Internist hatte ihre Medikation einer beabsichtigten wöchentlichen Dosierung mit „derzeit Methotrexat 10 mg“ für die Krankenhausärzte aufgeschrieben. Eine staatlich geprüfte Krankenschwester in der chirurgischen Abteilung, unerfahren mit der Anwendung von Methotrexat zur Therapie der rheumatoiden Arthritis, interpretierte diese Anweisung als „Methotrexat 10 mg 1-0-0“. Die behandelnden Chirurgen hatten nur gelegentlich mit Patienten unter Methotrexatbehandlung zu tun und stellten die Dosierung nicht infrage. Die Patientin ihrerseits vertraute den Ärzten und vermutete, dass der Wechsel in der Methotrexatmedikation notwendig wäre, da fast ihre gesamte Medikation auf Generika umgestellt worden war und sie auch noch zusätzliche Medikamente bekommen hatte. In der Folge erhielt sie die vorgesehene wöchentliche Dosis von 10 mg täglich über neun Tage (Gesamtdosis 90 mg über neun Tage; vorgesehene Dosis 10 mg wöchentlich). Trotz Verschlechterung des Zustandes wurde die Dosierung von Methotrexat nicht infrage gestellt, sondern eine allergische Reaktion vermutet. Erst nach Überweisung in die Hämatonkologie aufgrund einer schweren Panzytopenie wurde die Methotrexatüberdosierung diagnostiziert. Die Patientin verstarb eine Woche nach der letzten Methotrexatdosis an Lungenentzündung.¹¹

Fallbeispiel 2: Ein 65-jähriger Mann mit rheumatoider Arthritis wurde von seinem Orthopäden angewiesen, Methotrexat 10 mg täglich einzunehmen. Er bekam keine weiteren Therapieanweisungen. Das Arzneimittel wurde von einer Einzelhandelsapotheke abgegeben. Der Patient konsultierte am 18., 19. und 20. Tag nach Beginn der Methotrexattherapie wegen umfangreicher schmerzhafter Erosionen in der Mundhöhle seinen Hausarzt. Der Arzt diagnostizierte eine Herpes simplex Stomatitis und verschrieb eine antivirale Therapie. Am nächsten Tag wurden die Beschwerden schlimmer und der Patient konsultierte einen HNO-Arzt. Er erhielt nicht weiter spezifizierte Sprays, aber der Zustand des Patienten verschlimmerte sich weiter. Weitere zwei Tage später wurde er vom Hausarzt in eine rheumatologische Abteilung eingewiesen, wo sofort eine Methotrexatintoxikation vermutet wurde. Insgesamt waren 23 Tage vergangen und 230 mg Methotrexat verabreicht worden. Methotrexat wurde sofort abgesetzt und eine Leucovorintherapie eingeleitet. Trotzdem verstarb der Patient fünf Tage nach Einnahme der letzten Dosis an Sepsis.¹¹

Fallbeispiel 3: Eine 82-jährige Demenzpatientin erhielt über Jahre eine Low-dose-Therapie, die auch während einer stationären Behandlung wegen Verschlechterung ihres Allgemeinzustands beibehal-

ten wurde. Anschließend wurde die Patientin aus dem Krankenhaus in eine Kurzzeitpflegeeinrichtung verlegt. Im Entlassungsbrief des Krankenhauses wurde der Hausärztin die notwendige Medikation, u. a. Methotrexat 7,5 mg 1 x wöchentlich, korrekt übermittelt. Die Hausärztin, die einen Brief an die Kurzzeitpflegeeinrichtung erstellte, gab irrtümlicherweise unter der Vielzahl von täglich einzunehmenden Medikamenten auch die Wochendosis des Methotrexat als Tagesdosierung an, die im Medikationsplan der Pflegeeinrichtung übernommen wurde.¹²

RISIKOMINIMIERENDE MASSNAHMEN ZUR EU-WEITEN IMPLEMENTIERUNG

Auf Basis der umfangreichen Analyse von aufgetretenen Fehlerquellen und bereits etablierter risikominimierender Maßnahmen sowie unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von Mitgliedstaaten und Interessengruppen empfahl der PRAC in seiner Sitzung im Mai 2019 folgende EU-weite risikominimierende Maßnahmen:

Warnhinweis auf der Verpackung

Mit Abschluss des o. g. PSUSA-Verfahrens (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706) im Mai 2018 waren die Zulassungsinhaber oraler methotrexathaltiger Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die nur eine einmal wöchentliche Anwendung erfordert, ersucht worden, einen visuellen Warnhinweis auf der äußeren Umhüllung und auf dem inneren Behältnis anzubringen. Dieser sollte die Aufmerksamkeit der Patienten für das wöchentliche Dosierungsschema in diesen Indikationen erhöhen. Angesichts großer Unterschiede bei der Umsetzung (Farbe, Größe des Hinweises, Platzierung etc.) erachtete der PRAC es allerdings für erforderlich, eine einheitliche Umsetzung dieser Maßnahme mit einem definierten, kurzgefassten und eindeutigen Warnhinweis für die äußere und innere Verpackung dieser Arzneimittel im Rahmen des Risikobewertungsverfahrens zu etablieren. Der PRAC definierte einen gerahmten, kurzen, aber ausreichend lesbaren Warnhinweis mit einem vorgesehenen freien Platz für die Eintragung des ausgeschriebenen Wochentages der Einnahme auf der Vorderseite der Verpackung. Die Farbgebung ist mit Rot auf weißem Grund vorgegeben, in jedem Fall muss aber ein Kontrast zum Hintergrund sichergestellt werden.

Die Anzahl der Fälle, die im Zusammenhang mit parenteralen Darreichungsformen gemeldet wurden, war zwar niedriger als die Anzahl der Fälle im Zusammenhang mit oralen Darreichungsformen, dennoch zeigte sich ein Risiko für Medikationsfehler durch tägliche anstatt einmal wöchentliche Anwendung als generelles Problem bei allen methotrexathaltigen Arzneimitteln, bei denen in mindestens einer Indikation nur eine einmal wöchentliche Gabe vorgesehen ist. Aufgrund dessen wurde beschlossen, ebenfalls einen visuellen Warnhinweis auf die äußere Verpackung der parenteralen Darreichungsformen von Methotrexat mit diesen Indikationen zu implementieren. Gleichmaßen soll der für die innere Verpackung der oralen Darreichungsform vereinbarte kürzere Warnhinweis auch auf der inneren Verpackung (wo aus Platzgründen machbar) und der Zwischenverpackung parenteraler Darreichungsformen angebracht werden.

Verpackung der Tabletten in Blister

Medikationsfehler standen auch im Zusammenhang mit der Verpackung der Tabletten in nicht abgeteilten größeren Behältnissen. Insbesondere bei Behältnissen wie Flaschen oder Röhrchen ist die Nachverfolgung der Anzahl der darin noch enthaltenen Tabletten erschwert; eine Fehlentnahme ist damit sowohl für Patienten als auch für Pflegekräfte schwer zu bemerken. Darüber hinaus bergen nicht abgeteilte, größere Behältnisse das Risiko, dass beim Umpacken, wie es z. B. in medizinischen Zentren/Krankenhäusern übliche Praxis ist, Warnhinweise verloren gehen. Um diesem Problem Rechnung zu

tragen, empfahl der PRAC, für methotrexathaltige Tabletten nicht abgeteilte, größere Behältnisse, wie z. B. Flaschen oder Röhrchen, durch Blister-Packungen zu ersetzen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass ein solcher Austausch unter Umständen umfangreiche technische Änderungen im Produktionsprozess erfordert, und um die Verfügbarkeit oraler methotrexathaltiger Darreichungsformen nicht zu gefährden, empfahl der PRAC in diesem Fall eine Umsetzungsfrist von bis zu vier Jahren nach Abschluss des Verfahrens.

Änderungen der Produktinformation

Der PRAC schlussfolgerte, dass Methotrexat nur von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Methotrexat und einem vollumfänglichen Verständnis der Risiken einer Methotrexattherapie verschrieben werden sollte, um das Risiko für Verschreibungsfehler aufgrund unzureichender Kenntnis des wöchentlichen Dosierungsschemas von Methotrexat zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen zu minimieren. Entsprechend wurde eine Aktualisierung der Produktinformation aller methotrexathaltigen Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die ein einmal wöchentliches Dosierungsschema erfordert, empfohlen.

Für Patienten oder ihre Pflegekräfte ist die Fähigkeit zur Einhaltung dieses besonderen, einmal wöchentlichen Dosierungsschemas von Methotrexat zur Vermeidung von Dosierungsfehlern wesentlich. Auch dahingehend wurde eine Aktualisierung der Produktinformation von methotrexathaltigen Arzneimitteln mit mindestens einer Indikation, die ein einmal wöchentliches Dosierungsschema erfordert, als notwendig angesehen. Angehörige der Heilberufe werden nun darauf hingewiesen, die Anwendung von oralen methotrexathaltigen Darreichungsformen auf Patienten zu beschränken, bei denen die Patienten oder deren Pflegekräfte in der Lage sind, das einmal wöchentliche Dosierungsschema zu befolgen.

Zusätzlich soll ein eingerahmter Warnhinweis, der bereits gemäß Vereinbarung im Ergebnis des PSUSA in die Produktinformation der oralen Darreichungsformen aufzunehmen war, auch in der Produktinformation der parenteralen methotrexathaltigen Darreichungsformen aufgenommen werden.

Einige Produktinformationen enthielten bisher Angaben, die auf die Möglichkeit zur Aufteilung der verschriebenen wöchentlichen Gesamtdosis auf mehrere Einzelgaben (z. B. drei Gaben im Abstand von je zwölf Stunden) hinwiesen. Auch dieses gesonderte Dosierungsschema wurde umfassend diskutiert, da diese Aufteilung zu Verwirrung führen kann und dem Warnhinweis auf der Verpackung widerspricht. Bei der Bewertung der verfügbaren Daten konnte keine belastbare Evidenz gefunden werden, die eine bessere Wirksamkeit dieses Schemas gegenüber einer Einzeldosis belegte oder zur Identifizierung von Patientengruppen führte, bei denen der Nutzen einer Aufteilung der Dosis gegenüber dem Risiko dieses Medikationsfehlers überwiegen würde. Auch in aktuellen europäischen Richtlinien ist die Möglichkeit einer Aufteilung der Dosis nicht vorgesehen. Insgesamt gelangte man zu dem Schluss, dass eine derartige Praxis zu mehr Verwirrung und zu mehr Medikationsfehlern führen kann, als sie Nutzen hat, und daher nicht empfohlen werden sollte. Jeder etwaige Hinweis auf eine Aufteilung der Dosis in der Produktinformation soll daher entfernt werden.

Einführung von Schulungsmaterial

... für Angehörige der Heilberufe

Um die regelmäßige Aufmerksamkeit für diese Art des Medikationsfehlers und dessen mögliche Folgen zu erhöhen, wurde die Einführung von Schulungsmaterialien für orale Darreichungsformen für Angehörige der Heilberufe beziehungsweise, falls bereits vorhanden, deren Aktualisierung beauftragt. Ziel dieser Maßnahme ist:

- Information über das Potenzial einer tödlichen Überdosierung aufgrund von Medikationsfehlern, einschließlich der täglichen statt einmal wöchentlichen Anwendung
- Hinweis auf die Notwendigkeit, Patienten und Angehörige bzw. Pflegekräfte über die einmal wöchentliche Gabe regelmäßig aufzuklären
- Informationen über die Wichtigkeit, dass eine eindeutige Verordnung auf dem Rezept dezidiert Hinweis auf die einmal wöchentliche Gabe gibt und dass der Wochentag der Einnahme vollständig ausgeschrieben festgelegt sein muss, sowie die Vermeidung von Abkürzungen jeglicher Art
- Erinnerung für den Apotheker, den Patienten über die versehentliche tägliche statt einmal wöchentliche Anwendung eingehend zu informieren

... für Patienten

Zum Paket der risikominimierenden Maßnahmen gehört auch die Einführung einer sogenannten Patientenkarte, die dem Patienten mit jeder Arzneimittelpackung zur Verfügung gestellt wird (in der Verpackung oder außen in fester Verbindung mit der Umverpackung). Ziel der Patientenkarte ist, dass Patienten regelmäßig daran erinnert werden, dass dieses Arzneimittel nur einmal wöchentlich anzuwenden ist. Der Patient soll den Wochentag, an dem er plant, Methotrexat regelmäßig anzuwenden, auf der Patientenkarte eintragen. Die Patientenkarte muss nur einmal ausgefüllt werden und soll dann im Idealfall, z. B. im Portemonnaie, mitgeführt werden. Die Patientenkarte kann aber bei Verlust einer neuen Packung entnommen werden. Zusätzlich informiert die Patientenkarte über schwerwiegende, mitunter tödlich verlaufende Nebenwirkungen durch eine erfolgte Überdosierung. Die Symptome einer Überdosierung werden beschrieben und es wird darauf hingewiesen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn der Patient vermutet, eine höhere als die verschriebene Dosis eingenommen zu haben. Außerdem soll die Patientenkarte allen Angehörigen der Heilberufe, die nicht mit der Methotrexatbehandlung des Patienten vertraut sind, vorgezeigt werden, um diese auf das einmal wöchentliche Dosierungsschema aufmerksam zu machen (z. B. bei Aufnahme ins Krankenhaus oder bei Wechsel der Pflegekräfte).

Kommunikation und Management der Risikominimierung

Ein Rote-Hand-Brief soll die Angehörigen der Heilberufe über die neuen Empfehlungen und die vereinbarten risikominimierenden Maßnahmen informieren.

Darüber hinaus werden alle vereinbarten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung in einen aktualisierten Risikomanagementplan (RMP) aufgenommen. Dazu gehört auch ein vom PRAC abgestimmter Follow-up-Fragebogen für die gezielte Nachverfolgung aller mit Methotrexat gemeldeten Medikationsfehler, die zu einer Überdosierung geführt hatten. Der spezifische Fragebogen soll von allen Zulassungsinhabern verwendet werden, um weitere Erkenntnisse über die Ursachen für Medikationsfehler zu gewinnen und diesen angemessen vorbeugen zu können. Er soll auch die Überprüfung der Effektivität der vereinbarten risikominimierenden Maßnahmen unterstützen. Um den Aufwand für meldende Ärzte so gering wie möglich zu halten, aber gleichzeitig wichtige Aspekte zur Effektivitätsmessung der neu etablierten Risikomaßnahmen zu erhalten, soll der Fragebogen nur für dezidierte Nachfragen zu Informationen, die im Erstbericht des Meldenden noch nicht vorgelegt worden waren, verwendet werden.

Die Tabelle auf Seite 11 zeigt die Verknüpfung von Ursachen, risikominimierenden Maßnahmen auf europäischer Ebene und angesprochenen Personengruppen.

Risikominimierende Maßnahmen (RMMs)/Pharmakovigilanzmaßnahmen	Grund für die Maßnahme	Angesprochene Personengruppe
Warnhinweis auf der Verpackung	fehlende eindeutige Warnhinweise auf Verpackung	Patienten und deren Pflegekräfte
Verpackung der Tabletten in Blister	Verwendung von nicht abgeteilten größeren Behältnissen	Patienten und deren Pflegekräfte, Apotheker und Pflegepersonal in Krankenhäusern
Änderung der Produktinformation	unzureichende Kenntnisse und Unklarheiten bezüglich des wöchentlichen Dosierungsschemas	Ärzte, Patienten und deren Pflegekräfte
Schulungsmaterial für Angehörige der Heilberufe	unzureichende Kenntnisse und Unklarheiten bezüglich des wöchentlichen Dosierungsschemas; Verschreibungen mit unklaren oder unvollständigen Anweisungen	Ärzte, Apotheker und Pflegepersonal
Schulungsmaterial für Patienten (Patientenkarte)	unzureichende Kenntnisse und Unklarheiten bezüglich des wöchentlichen Dosierungsschemas	Patienten, deren Angehörige und Pflegekräfte
Rote-Hand-Brief	Information zu neuen Empfehlungen und Maßnahmen	Ärzte und Apotheker
Follow-up-Fragebogen	fehlende Informationen in Fallmeldungen im post-marketing-setting; Beitrag zur Effektivitätsmessung der RMMs	Zulassungsinhaber, Ärzte und Apotheker

VORSCHLÄGE FÜR WEITERE MASSNAHMEN, DIE ZUR VERMEIDUNG DES MEDIKATIONSFEHLERS BEITRAGEN KÖNNEN

Neben den EU-weiten Maßnahmen wurden zusätzliche Maßnahmen zur Vorbeugung des Medikationsfehlers „tägliche anstatt einmal wöchentliche Anwendung“ identifiziert, deren Umsetzung auf nationaler Ebene und entsprechend nationaler Vorgaben und unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Gesundheitssystems der einzelnen Mitgliedstaaten erfolgen sollte, wie z. B. der Aspekt von therapiegerechten Packungsgrößen und die Zurverfügungstellung von Methotrexattabletten, die sich in ihrem Erscheinungsbild von den meist gleichzeitig verwendeten Folsäuretabletten hinreichend deutlich unterscheiden. Aufgrund des potenziell hohen Stellenwertes für die Arzneimittelsicherheit wird auf folgende Maßnahmen detaillierter eingegangen:

Bezeichnungen der Arzneimittel

Der PRAC empfiehlt, die Produktnamen der Arzneimittel mit den Indikationen, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordern, mit einem Zusatz „wöchentlich“ zu versehen. Das allerdings wäre nur möglich, wenn Zulassungen zu Arzneimitteln, die noch beide Indikationsspektren mit unterschiedlichen Dosierungsschemata (z. B. wöchentliches versus tägliches Therapieregime) gemeinsam haben, ge-

trennt werden würden. Die Bezeichnung eines Arzneimittels stellt ein wesentliches Identifikations- und Unterscheidungsmerkmal dar und sollte mit ihren beschreibenden Inhalten die Eigenschaften eines Arzneimittels widerspiegeln und keine falschen Vorstellungen über die Anwendungsgebiete, -orte oder die Art der Anwendung erwecken. So können Namenszusätze sogar auf bestimmte Eigenschaften eines Arzneimittels hinweisen, um die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen.

Auf diese Weise würde bei der Verordnung, Bestellung und Abgabe dieser Arzneimittel durch die klaren Arzneimittelbezeichnungen das Dosierungsregime schon klar erkennbar werden. Darüber hinaus könnten fehlerhafte Verordnungen und/oder Bestellungen rechtzeitig bemerkt und bei Bedarf korrigiert werden. Separate Zulassungen mit getrennten Indikationsspektren könnten in ihren Produktinformationen auch einfacher, kürzer und verständlicher gestaltet werden, weil jeweils nur die Angaben und Warnhinweise der spezifischen Indikationen in die Texte einfließen würden, sodass auch auf diesem Wege Medikationsfehlern Einhalt geboten werden könnte bzw. die Häufigkeit des Auftretens verringert wird. Das BfArM unterstützt ausdrücklich diese Empfehlung und fordert die betroffenen Zulassungsinhaber in Deutschland im Sinne der Patientensicherheit dazu auf, dieser Empfehlung zu folgen.

Elektronische Verschreibungs- und Abgabesysteme

Einige in der Fehleranalyse identifizierten Medikationsfehler waren auch auf Unzulänglichkeiten in elektronischen Verschreibungs- und Abgabesystemen zurückzuführen. Gleichzeitig könnten diese Systeme allerdings auch eine effektive Unterstützung bei der Vermeidung des Medikationsfehlers bieten, wenn sie mit den nötigen Warnhinweisen, Alarmfunktionen und/oder Standardvoreinstellungen ausgestattet würden. Daher sollten solche Funktionen für die Verschreibung und Abgabe von Methotrexat für die einmal wöchentliche Anwendung in bestehende Informationssysteme eingefügt werden. Gerade Ärzte und Apotheker würden durch ein Alarmsignal (high alert pop-up), das Methotrexat als Hochrisikomittel ausweist, gewarnt und auf die Verordnungsmodalitäten bei den Indikationen zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen schnell und gezielt hingewiesen (siehe Abbildung links).



Hier wären weitere technisch unterstützte Lösungen denkbar, z. B. der zwingende Zusatz „einmal wöchentlich“ als standardmäßig vorgegebenes Dosierungsregime methotrexathaltiger Arzneimittel in der Software. Dies könnte nur dann abgeändert werden, wenn es klinisch begründet werden würde, z. B. mit einem Eintrag einer entsprechenden onkologischen Indikation bei Auswahl einer täglichen Dosierung. In Kliniken könnten die elektronischen Arzneimittel-Administrations-Systeme mit bestimmten Labordaten oder anderen Überwachungsinformationen der mit Methotrexat behandelten Patienten verlinkt werden.

Das BfArM steht im Austausch mit den betreffenden Institutionen, um die Erarbeitung effizienter technischer Lösungen zu unterstützen.

Management von Methotrexat in Kliniken

Medikationsfehler waren ebenfalls im Zusammenhang mit Verschreibungs-, Abgabe- oder Anwendungsfehlern in Krankenhäusern gemeldet worden. Aus den vorgelegten Daten und Informationen können folgende Vorschläge zum Umgang mit Methotrexat für die einmal wöchentliche Anwendung in Kliniken abgeleitet werden:

Wie bereits in den Handlungsempfehlungen des Aktionsbündnisses Patientensicherheit beschrieben, sollte niedrig dosiertes Methotrexat mit einmal wöchentlicher Anwendung als Hochrisikoarzneimittel klassifiziert und der Medikationsprozess so gestaltet werden, dass Anwendungsfehler vermieden werden.¹³ Im Sinne der Patientensicherheit wäre es sinnvoll, Methotrexat nur als personalisierte Einzeldosis nach einem festgelegten Prozessablauf zu verschreiben und abzugeben. Die Einzeldosen sollten als Risikoarzneimittel

REFERENZEN

1. Fiehn C et al.: S2e-Leitlinie Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. AWMF Registernummer:060-004, überarbeitete Fassung 04/2018; www.awmf.org/leitlinien/detail/II/060-004.html

2. Smolen JS et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:960-977

3. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2019. S. 567. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2019

4. Nast A et al.: S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. AWMF Registernummer: 013-001, 10/2017, überarbeitete Fassung 2017; www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-001.html

5. Brown PM et al.: Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:731-742

6. Cairns R et al.: A decade of Australian methotrexate dosing errors. *Med J Aust.* 2016;204(10):384

7. Saedder EA et al.: Identifying high-risk medication: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(6):637-745

8. Perregaard H et al.: Medication errors detected in non-traditional databases: types of errors in methotrexate dosing as listed in four different Danish registers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(11):1375-1379. DOI 10.1007/s00228-015-1910-3

9. Troeltzsch M et al.: Oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: report of 2 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(5):e28-33

10. Blinova E et al.: Oral Methotrexate: Preventing Inadvertent Daily Administration. *CJHP.* 2008;61(4):275-277

11. Sinicina I et al.: Deaths following methotrexate overdoses by medical staff. *J Rheumatol.* 2005;32(10):2009-2011

12. Sinicina I et al.: Fehler bei der Verordnung – so kann Methotrexat tödlich wirken. Auch im Low-Dose-Bereich lauert Gefahr. *MMW-Fortschr. Med.* 2011;40:S.43

13. Handlungsempfehlungen bei Einsatz von Hochrisikoarzneimitteln. Oral appliziertes Methotrexat. Aktionsbündnis Patientensicherheit; www.aktionsbuenndnis-patientensicherheit.de

und mit der Angabe „nur einmal wöchentlich“ gekennzeichnet werden. Alle Methotrexatverschreibungen sollten täglich durch den Klinikapotheker überprüft und die Überprüfung bestätigt werden. Nicht verwendetes Methotrexat sollte von der Station an die Klinikapotheke zurückgeschickt werden.

Beim Wechsel zwischen verschiedenen Dokumenten/Systemen oder Pflegebereichen (z. B. Krankenhaus/Altenheim) sollten klare Verantwortlichkeiten mit Kontrolle und Überprüfung der Übertragungen einer Methotrexatverschreibung unter Beachtung des Vieraugenprinzips festgelegt werden, besonders im Rahmen des Aufnahme- und Entlassungsmanagements.

Bei Methotrexatverschreibungen sollte die „einmal wöchentliche Anwendung“ in der Patientenakte hervorgehoben werden. Die Medikation sollte vor Anwendung nach dem Vieraugenprinzip überprüft werden (Krankenschwester/Krankenschwester, Krankenschwester/Arzt, Scan-Vorrichtung am Bett, falls vorhanden).

Im Rahmen eines strukturierten Entlassungsmanagements sollten Ärzte und Apotheker eine angemessene Aufklärung des Patienten sicherstellen. Zusätzlich sollte der Patient eine geschriebene Anweisung, z. B. einen Medikationsplan, mit allen wichtigen Angaben zum einmal wöchentlichen Dosierungsintervall von Methotrexat bekommen.

Informationen sollten dem weiterbehandelnden Arzt, der die Therapie mit Methotrexat fortsetzt und überwacht, in ausgeschriebener Form und ohne Abkürzungen schriftlich zur Verfügung gestellt werden.

Im Rahmen der Kompetenzentwicklung sollten reguläre Schulungen gemäß klinikinterner Vorgaben zum Umgang mit Hochrisikoarzneimitteln, insbesondere niedrig dosiertem Methotrexat mit dem ungewöhnlichen „einmal wöchentlichen“ Dosierungsschema, sichergestellt werden. Das Schulungsmaterial für Angehörige der Heilberufe sowie die Patientenkarte sollten dabei Beachtung finden.

Die Einhaltung von Vorschriften beim Umgang mit stationären und ambulanten Patienten sollte auditiert und ein System zum Berichten von aufgetretenen Fehlern etabliert werden.

Die Einrichtung eines Stationsapothekers ist zu erwägen, um Medikationsfehlern generell vorzubeugen.

Die Verschreibungs- und Anwendungssoftware sollte hinsichtlich der in Abschnitt „Elektronische Verschreibungs- und Abgabesysteme“ genannten Punkte durch eine benannte Person überprüft werden (z. B. durch den Klinikapotheker).

FAZIT

Der PRAC beschäftigte sich im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens mit dem bekannten Medikationsfehler der versehentlich täglichen statt wöchentlichen Anwendung von Methotrexat bei der Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen, weil weiterhin schwere, lebensbedrohliche und tödliche Fälle von Überdosierungen aufgrund dieses Medikationsfehlers gemeldet worden sind. Eine umfangreiche Ursachenanalyse ergab, dass der Fehler in allen Phasen des Medikationsprozesses auftreten kann. Um das Risiko für diesen Medikationsfehler weiter zu minimieren, wurden neue Maßnahmen zur Umsetzung auf europäischer Ebene beschlossen. Dies geschah auch unter Berücksichtigung bereits bestehender Maßnahmen und mit Hilfe von Beiträgen von Patientenvertretern und Angehörigen der Heilberufe. Zusätzlich konnten anhand der vorgelegten Informationen auch Empfehlungen für weitere Maßnahmen zur Umsetzung auf nationaler Ebene der einzelnen Mitgliedstaaten formuliert werden.

// Thyreostatische Behandlung des Morbus Basedow während der Schwangerschaft //

M. FRIZLER
(BfArM)

Morbus Basedow ist eine systemische Autoimmunerkrankung mit thyroidalen und extrathyroidalen Manifestationen. Charakteristisch für Morbus Basedow ist das Vorhandensein von Antikörpern gegen den Rezeptor für das Thyroidea stimulierende Hormon (TSH), die eine unregelmäßige Stimulation der Schilddrüse und damit verbundene Hyperthyreose bewirken. Die meisten damit einhergehenden Symptome sind Folgen der Hyperthyreose. Zum klinischen Bild gehören zusätzlich extrathyroidale Manifestationen wie die endokrine Orbitopathie.

Das Management des Morbus Basedow während der Schwangerschaft erweist sich als kompliziert, da sowohl die mütterliche Grunderkrankung als auch die derzeit vorhandenen kausalen Therapien ein potenzielles Risiko für das ungeborene Kind darstellen. Eine manifeste Hyperthyreose bei Schwangeren bedarf einer angemessenen Behandlung. Thyreostatika repräsentieren oft die einzige therapeutische Alternative während der Schwangerschaft. Bei der Anwendung von Thyreostatika bei Schwangeren müssen ihre direkten pharmakologischen Effekte, die Möglichkeit des Auftretens von schweren seltenen Nebenwirkungen und das Fehlbildungspotenzial, das bei den derzeit vorhandenen Wirkstoffen unterschiedlich zu sein scheint, berücksichtigt werden.

In diesem Artikel werden allgemeine Informationen zu Morbus Basedow und Thyreostatika zusammengefasst und das Fehlbildungspotenzial der einzelnen Wirkstoffe, das im Rahmen von zwei Signalverfahren auf europäischer Ebene neu bewertet wurde, detailliert diskutiert. Abschließend werden die regulatorischen Maßnahmen vorgestellt, die aufgrund dieser Bewertung eingeleitet wurden.

MORBUS BASEDOW – PATHOPHYSIOLOGIE, KLINISCHES BILD UND EPIDEMIOLOGIE

Morbus Basedow ist eine systemische Autoimmunerkrankung mit thyroidalen und extrathyroidalen Manifestationen, die durch die lymphozytäre Infiltration des TSH-Rezeptor exprimierenden Gewebes gekennzeichnet ist.¹ Charakteristisch für Morbus Basedow ist das Vorhandensein von Antikörpern gegen den TSH-Rezeptor, die eine von dem physiologischen Regelkreis abgekoppelte Stimulation der Schilddrüse und damit verbundene Hyperthyreose bewirken. Viele einhergehende Symptome sind Folgen der Hyperthyreose.¹ Daneben können extrathyroidale Manifestationen der Grunderkrankung wie die endokrine Orbitopathie vorliegen.¹

Während die Pathophysiologie der Entstehung einer Hyperthyreose in Folge des Morbus Basedow gut beschrieben ist, ist die Pathophysiologie der extrathyroidalen Manifestationen nicht abschließend geklärt.¹ Auch die Ätiologie des Morbus Basedow, die multifaktoriell zu sein scheint, bedarf einer weitergehenden Charakterisierung. Neben genetischer Veranlagung werden oft Umweltfaktoren wie Jodversorgung, Rauchen, Infektionen und Stress erwähnt. Allerdings ist die Rolle dieser Umweltfaktoren bei der Entstehung des Morbus Basedow bis jetzt nicht bestätigt.¹ Spezifische Auslöser sind unbekannt.

Das klinische Bild des Morbus Basedow ist von dem Alter des Patienten, der Schwere der Hyperthyreose und der Dauer der Grunderkrankung abhängig.¹ Das klinische Bild umfasst oft mehrere, meist unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, Schwäche, Hitzeempfindlichkeit, Nervosität, Tremor, Palpitationen und Tachykardie.¹ Schwere kardiale Komplikationen treten öfter bei älteren Patienten auf.¹ Während

Vorhofflimmern in Folge einer manifesten Hyperthyreose bei jüngeren Patienten selten vorliegt, betrifft diese kardiale Komplikation mehr als zehn Prozent von Patienten, die 60 Jahre und älter sind.¹ Die meisten Patienten, die jünger als 60 Jahre alt sind, entwickeln außerdem eine tastbare Struma, während diese bei weniger als 50 Prozent der älteren Patienten diagnostiziert wird.¹ Zum klinischen Bild des Morbus Basedow gehört auch die endokrine Orbitopathie, die die häufigste extrathyroidale Manifestation der Grunderkrankung darstellt.¹ Morbus Basedow kann mit einer potenziell lebensbedrohlichen thyreotoxischen Krise assoziiert sein.² Diese ist unter anderem durch extreme Unruhe mit emotionaler Instabilität, durch Fieber, extensives Schwitzen, Erbrechen mit Diarrhö, ausgeprägte Tachykardie und Vorhofflimmern charakterisiert.² Unbehandelt kann die thyreotoxische Krise zum Kreislaufkollaps und Schock führen.²

Morbus Basedow ist die häufigste Ursache für eine manifeste Hyperthyreose in Ländern mit einer ausreichenden Jodversorgung.³ Im Rahmen einer Metaanalyse wurde die Inzidenz für Hyperthyreosen in Europa auf 51 Fälle/100.000/Jahr geschätzt.^{3,4} Ein Vergleich zwischen den Ländern bezüglich der Inzidenzen für Hyperthyreosen ist nicht einfach, da verschiedene Faktoren berücksichtigt werden müssen. Zur Beurteilung der epidemiologischen Situation für Morbus Basedow in Deutschland können zwei epidemiologische Studien, die die Schätzung der Inzidenz für Hyperthyreosen im südlichen Schweden (Malmö) in den Jahren 1988–1990⁵ und 2003–2005⁶ zum Ziel hatten, herangezogen werden. Die totale Inzidenz für Hyperthyreosen betrug 43,0 Fälle/100.000/Jahr im Intervall 1988–1990⁵ und 41,6 Fälle/100.000/Jahr im Intervall 2003–2005⁶. Mit 22,3 Fällen/100.000/Jahr im Intervall 1988–1990⁵ und 29,6 Fällen/100.000/Jahr im Intervall 2003–2005⁶ war Morbus Basedow die häufigste Ursache für eine Hyperthyreose. Aus den o. g. Ergebnissen kann hergeleitet werden, dass die Inzidenz für Morbus Basedow im Intervall 2003–2005⁶ im Vergleich zum Intervall 1988–1990⁵ anstieg, während die Gesamtinzidenz für Hyperthyreosen gesunken ist.

MORBUS BASEDOW – DIAGNOSTIK UND THERAPEUTISCHE OPTIONEN

Die Messung des TSH im Serum hat eine hohe Sensitivität und Spezifität und wird als initialer Test bei Verdacht auf eine Hyperthyreose eingesetzt. Gleichwohl erhöht sich die diagnostische Genauigkeit, wenn TSH und freies Tetrajodthyronin (fT4) bei initialer Evaluation bestimmt werden.⁷ Ein spezifischer Marker für Morbus Basedow ist das Vorhandensein von TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK). Der Nachweis von TRAK erfolgt entweder mit einem kompetitiven Bindungsassay oder mit einem zellbasierten Bioassay, der zusätzlich eine Spezifizierung zwischen stimulierenden und blockierenden TRAK erlaubt.⁷

Die derzeitigen therapeutischen Optionen für eine kausale Behandlung des Morbus Basedow sind begrenzt. Gemäß der aktuellen Leitlinie der European Thyroid Association sollte bei jedem Patienten mit neu diagnostiziertem Morbus Basedow ein Versuch unternommen werden, eine dauerhafte Remission mit Thyreostatika zu erreichen.⁷ Thiamazol (TMZ) oder Carbimazol (CMZ) sollten bei jeder nicht schwangeren Patientin und jedem Patienten eingesetzt werden, wenn eine thyreostatische Therapie infrage kommt.⁷ Propylthiouracil (PTU) sollte aufgrund eines höheren Risikos für akutes Leberversagen nicht routinemäßig zur Anwendung kommen. Die Besonderheiten der thyreostatischen Therapie während der Schwangerschaft werden in diesem Artikel separat behandelt. Es wird an dieser Stelle auf die nachfolgenden Abschnitte verwiesen.

Radiojodbehandlung oder Thyreoidektomie können bei Patienten, die eine definitive Therapie bevorzugen, als primäre Therapieoption erwogen werden.⁷

TMZ oder CMZ sollten für eine Dauer von zwölf bis 18 Monaten eingesetzt und anschließend abgesetzt werden, wenn TSH- und TRAK-Werte im Normalbereich liegen.⁷

Bei Patienten, die permanent hohe TRAK-Werte nach einer zwölf- bis 18-monatigen Behandlung aufweisen, kann die Therapie mit TMZ oder CMZ für weitere zwölf Monate fortgesetzt oder eine definitive Therapie erwogen werden.⁷

Bei Kindern wird eine längere initiale Behandlung von bis zu 36 Monaten empfohlen.⁷ Eine definitive Therapie kann infrage kommen, wenn ein stabiles Alter (≥ 16 Jahre) erreicht ist.⁷

Bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Tachyarrhythmien sollte eine definitive Therapie als primäre Therapieform in Betracht gezogen werden.⁷

Auf die symptomatische Behandlung wird in diesem Artikel nicht eingegangen. Es wird an dieser Stelle auf die relevanten Leitlinien verwiesen.

MORBUS BASEDOW – PATIENTINNEN MIT KINDERWUNSCH

In den relevanten Leitlinien und in der wissenschaftlichen Literatur wird empfohlen, dass allen Patientinnen mit Morbus Basedow, die eine Schwangerschaft planen, eine Beratung angeboten werden sollte.⁷⁻⁹

Das Management des Morbus Basedow während der Schwangerschaft erweist sich als kompliziert. Die Effekte der mütterlichen Grunderkrankung auf das ungeborene Kind müssen berücksichtigt werden. Es wurde gezeigt, dass die mütterlichen TRAK die Plazenta überwinden und die fetale Schilddrüse beeinflussen können.⁸ Die daraus resultierende fetale Hyperthyreose kann mit einer erhöhten fetalen und neonatalen Morbidität und Mortalität assoziiert sein.⁸ Auch eine unzureichend kontrollierte mütterliche Hyperthyreose während der Schwangerschaft kann mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte, Frühgeburten, geringes Geburtsgewicht, intrauterine Wachstumsrestriktion und Totgeburten verbunden sein.⁸ Unbehandelt kann sie auch in einer lebensbedrohlichen thyreotoxischen Krise enden, die ein mütterliches Herzversagen zu Folge haben kann.⁸

Auch die derzeit vorhandenen Therapien zur Behandlung einer manifesten Hyperthyreose bei Schwangeren sind mit Risiken verbunden und erfordern daher einen sorgfältigen Umgang.

Deswegen sollte während der Beratung den Patientinnen grundsätzlich empfohlen werden, die Empfängnis zu verschieben, bis die Grunderkrankung ausreichend kontrolliert ist.⁷⁻⁹ Die Wichtigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode in der Zwischenzeit sollte betont werden.^{8,9}

Bei Patientinnen mit Kinderwunsch, bei denen die Grunderkrankung nur schwer kontrollierbar ist oder eine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegenüber einer thyreostatischen Therapie vorliegen, kann eine definitive Therapie vor Empfängnis erwogen werden.⁸ Es wird dabei empfohlen, dass die Empfängnis um mindestens sechs Monate nach einer Radiojodbehandlung verschoben und eine zuverlässige Verhütungsmethode während dieser Zeit angewendet wird.⁷

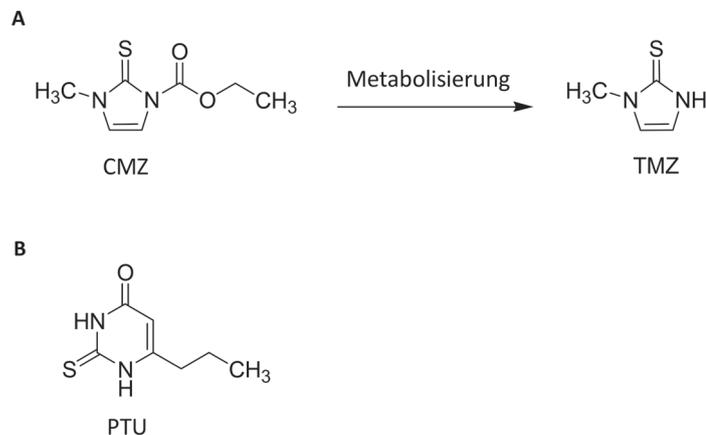
Die Radiojodbehandlung ist während der Schwangerschaft absolut kontraindiziert, wogegen eine Thyreoidektomie in bestimmten Fällen angezeigt sein kann.⁷

In vielen Fällen repräsentiert die Anwendung von Thyreostatika die einzige therapeutische Alternative zur Behandlung des Morbus Basedow während der Schwangerschaft. Auf die Besonderheiten der thyreostatischen Therapie bei Schwangeren wird in den nachfolgenden Abschnitten eingegangen.

THYREOSTATIKA – ZUGELASSENE WIRKSTOFFE, PHARMAKOLOGIE UND PHARMAKOKINETIK

Die zugelassenen Thyreostatika in Deutschland umfassen CMZ, das vollständig in seinen aktiven Metaboliten TMZ umgewandelt wird, TMZ und PTU (Abbildung 1). Alle drei Wirkstoffe sind zur konservativen Behandlung der Hyperthyreose mit dem Zweck einer dauerhaften Remission sowie zur Vorbereitung auf eine definitive Therapie wie Radiojodbehandlung oder Thyreoidektomie zugelassen. Für den genauen

Abbildung 1:
Chemische Strukturen von
(A) CMZ und TMZ und
(B) PTU



Wortlaut wird auf die aktuellen Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe verwiesen.¹⁰

Der primäre pharmakologische Effekt dieser Wirkstoffe besteht in der Verminderung der Synthese von Schilddrüsenhormonen durch die Interaktion mit Thyreoperoxidase (TPO), die eine Übertragung von Iodatomen auf Tyrosinreste katalysiert.¹ Die Freisetzung der bereits synthetisierten Schilddrüsenhormone wird nicht beeinflusst.

Pharmakokinetische Daten sind unvollständig und weisen eine hohe Variabilität auf. Dennoch lassen sie gewisse Tendenzen bezüglich der Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen CMZ/TMZ und PTU erkennen.

CMZ und TMZ scheinen schnell und nahezu vollständig aus dem Darm aufgenommen zu werden.¹¹ Auf der anderen Seite zeigen die Messungen der Serumspiegel bei Menschen eine beträchtliche Variabilität, die wahrscheinlich aus den interindividuellen Unterschieden in der Resorption resultieren.¹¹ Nach Resorption aus dem Darm wird CMZ vollständig durch einen enzymatischen Prozess in seinen aktiven Metaboliten TMZ umgewandelt.¹¹ Alle weiteren Angaben im Text, die auch für CMZ gültig sind, beziehen sich deswegen auf TMZ. Die maximale Serumkonzentration von TMZ wird nach einer oralen Gabe innerhalb von ein bis zwei Stunden gemessen, wobei die biologisch aktiven Spiegel innerhalb von 20 bis 30 Minuten erreicht werden.¹¹ Die Bioverfügbarkeit von TMZ nach einer oralen Gabe ist im Durchschnitt ungefähr 93 Prozent.¹¹ TMZ weist eine vernachlässigbare Plasmaproteinbindung auf.¹¹ Bereits nach einer einmaligen oralen Gabe wird TMZ für bis zu 24 Stunden in der Schilddrüse gespeichert.¹¹ Die Halbwertszeit von TMZ beträgt nach oraler Gabe vier bis sechs Stunden.¹¹ TMZ wird sowohl renal als auch mit der Galle eliminiert.¹¹ Die Exkretion mit Fäzes ist allerdings gering.¹¹ Es wird ein enterohepatischer Kreislauf vermutet.¹¹

PTU wird ebenso schnell und nahezu vollständig aus dem Darm resorbiert.¹¹ Nach einer oralen Einzeldosis wird die maximale Serumkonzentration von PTU innerhalb von ein bis zwei Stunden gemessen, wobei die biologisch relevanten Spiegel nach 20 bis 30 Minuten erreicht werden und eine Speicherung in der Schilddrüse für bis zu drei Stunden vorliegt.¹¹ Die Bioverfügbarkeit von PTU beträgt 53 bis 88 Prozent.¹¹ PTU ist im Gegensatz zu TMZ stark an Plasmaproteine gebunden (80–85%).¹¹ Die Halbwertszeit liegt bei etwa einer Stunde.¹¹ Ähnlich wie TMZ wird PTU sowohl renal als auch mit der Galle eliminiert.¹¹ Die Exkretion mit Fäzes ist gering, was auf einen enterohepatischen Kreislauf hindeutet.¹¹

Sowohl TMZ als auch PTU sind in der Lage, die menschliche Plazenta zu passieren.¹¹ Im Gegensatz zu früheren Berichten, die nahelegten, dass PTU eine geringere Plazentagängigkeit aufgrund einer hohen Plasmaproteinbindung besitzen könnte, zeigen die neueren Untersuchungen, dass die beiden Wirkstoffe sich diesbezüglich nicht substantiell unterscheiden.¹¹

THYREOSTATIKA – NEBENWIRKUNGSPROFIL

Thyreostatika sind mit einer Reihe von Nebenwirkungen assoziiert, einschließlich solcher, die sehr selten bis gelegentlich auftreten, aber lebensbedrohlich sein können.^{10, 12}

Auf die häufigsten sowie auf die besonders schweren Nebenwirkungen wird in diesem Abschnitt detailliert eingegangen. Für einen umfassenden Überblick über mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Thyreostatika wird an dieser Stelle auf die aktuellen Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe verwiesen.¹⁰

Kutane Reaktionen wie Pruritus, Urtikaria und Exanthem gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Thyreostatika.¹⁰ Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von kutanen Reaktionen scheinen keine Unterschiede zwischen TMZ, CMZ und PTU zu bestehen.¹⁰ Daneben wurden Arthralgien mit der Anwendung von TMZ und CMZ und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen mit der Anwendung von PTU häufig berichtet.¹⁰

Eine gelegentliche schwere Nebenwirkung von Thyreostatika ist die Agranulozytose (absolute Granulozytenzahl von unter 500 pro Kubikmillimeter), die bei etwa 0,37 Prozent der Patienten unter PTU und 0,35 Prozent der Patienten unter TMZ auftritt.^{10, 12} Während die meisten Fälle einer Agranulozytose innerhalb der ersten 90 Behandlungstage auftreten, kann sich diese Nebenwirkung aber auch zu einem späteren Zeitpunkt der Behandlung manifestieren.¹² In einigen Studien wurde gezeigt, dass unter einer thyreostatischen Behandlung das Agranulozytoserisiko sowie die Todesrate sekundär zur Agranulozytose bei älteren Patienten höher sein könnte.¹²

Die Anwendung von Thyreostatika kann weiterhin in sehr seltenen Fällen mit einer potenziell lebensbedrohlichen Lebertoxizität assoziiert sein. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) warnte am 6. April 2009 Angehörige der Gesundheitsberufe vor schweren Leberschäden unter PTU. Grund für die Warnung waren 32 Fälle schwerer Leberschäden bei Kindern (n = 10) und Erwachsenen (n = 22) im Zusammenhang mit der Anwendung von PTU, die an die FDA-Datenbank für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (AERS, Adverse Event Reporting System) gemeldet worden waren.¹³ Bei sechs Kindern und fünf Erwachsenen wurden infolge dessen Lebertransplantationen vorgenommen.¹³ Bei einem Kind und zwölf Erwachsenen war ein tödlicher Ausgang zu verzeichnen.¹³ Für TMZ lagen fünf Fälle schwerer Leberschäden vor, drei davon mit tödlichem Ausgang.¹³

Interessanterweise wurde in einer späteren epidemiologischen Kohortenstudie gezeigt, dass die Inzidenzrate für Hepatitiden bei Patienten, die mit TMZ bzw. CMZ behandelt worden waren, im Vergleich zu Patienten, die PTU erhalten hatten, höher war (3,17 Fälle/1.000 Personenjahre versus 1,19 Fälle/1.000 Personenjahre).¹⁴ Die Anwendung von TMZ bzw. CMZ war demnach mit einem 2,89-fach (95%-KI: 1,81–4,60) höheren Risiko für Hepatitiden im Vergleich zu PTU assoziiert. Numerisch war die Anwendung von PTU allerdings mit einer höheren Inzidenzrate für akutes Leberversagen verbunden (0,68 Fälle/1.000 Personenjahre versus 0,32/1.000 Personenjahre).¹⁴

Vaskulitis ist eine weitere schwere Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Thyreostatika in Zusammenhang gebracht wird. Vaskulitis wurde öfter unter PTU als unter TMZ berichtet.¹² Auch das Auftreten von antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) wurde unter thyreostatischer Therapie beobachtet.¹² Die durch ANCA ausgelösten Vaskulitiden können einen schweren Verlauf nehmen. Im Rahmen eines systematischen Literaturreviews konnten 260 veröffentlichte Fälle von Vaskulitiden unter thyreostatischer Therapie identifiziert werden.¹⁵ 75 Prozent dieser Fälle traten unter PTU auf und die verbleibenden 25 Prozent unter TMZ.¹⁵ Im Median waren 30 Prozent der Fälle unter PTU und sechs Prozent unter TMZ ANCA-positiv.¹⁵ Eine verlässliche Angabe zur Inzidenz ist auf Grundlage der derzeit vorhandenen Evidenz nicht möglich.

THYREOSTATIKA – FEHLBILDUNGSPOTENZIAL

Einführung

Wie bei anderen Arzneimitteln erweist sich die Bewertung des kausalen Zusammenhangs zwischen der Anwendung von Thyreostatika bei Schwangeren und angeborenen Fehlbildungen als schwierig. Neben den Effekten der einzelnen Wirkstoffe müssen viele weitere Faktoren wie beispielsweise die mütterliche Grunderkrankung, das mütterliche Alter und der BMI (Body-Mass-Index) sowie das Basisrisiko berücksichtigt werden. Eine nicht ausreichend kontrollierte Hyperthyreose bzw. eine Hypothyreose, die sekundär zur Schilddrüsensuppression durch Thyreostatika auftreten kann, könnten spezifische Risikofaktoren darstellen. Eine vollständige Information, die zur verlässlichen Kausalitätsbewertung notwendig wäre, ist den Fallberichten oft nicht zu entnehmen. Die qualitative Analyse spontan erfasster Daten beschränkt sich deswegen auf die Identifizierung von spezifischen Fehlbildungsmustern.

Die unterstützende Evidenz aus nicht klinischen Studien bezüglich des teratogenen Potenzials der einzelnen Thyreostatika ist derzeit begrenzt.

Die Quantifizierung des Risikos für angeborene Fehlbildungen unter thyreostatischer Therapie während der Schwangerschaft bedarf einer extremen Sorgfalt. Es liegt keine Evidenz aus randomisierten klinischen Studien vor. Die Aussagekraft der derzeit vorhandenen epidemiologischen Studien ist wesentlich von ihrem Design abhängig. Aufgrund der o.g. verschiedenen möglichen Risikofaktoren muss eine Vielzahl von potenziellen Störfaktoren kontrolliert werden, sodass die Wahl eines adäquaten Vergleiches entscheidend ist. Außerdem ist es wichtig, dass klar definiert wird, welche neonatalen Auffälligkeiten in die Analyse einfließen, damit es nicht zu statistischen Verzerrungen kommt, da kleinere Fehlbildungen inkonsistent diagnostiziert und kodiert bzw. berichtet werden. Die Studiengröße ist ebenso wichtig, da angeborene Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Thyreostatika bei Schwangeren grundsätzlich ein seltenes Ereignis darstellen.

Bereits in der Vergangenheit galten TMZ und CMZ als schwach teratogen und deren Anwendung wurde mit bestimmten Fehlbildungen in Zusammenhang gebracht.

TMZ/CMZ

Zur Bestätigung der bereits in der Vergangenheit vermuteten Assoziation der Anwendung von TMZ bzw. CMZ bei Schwangeren mit einem spezifischen Fehlbildungsmuster wurde eine Analyse der in die „Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen“ überführten Fehlbildungen durchgeführt.

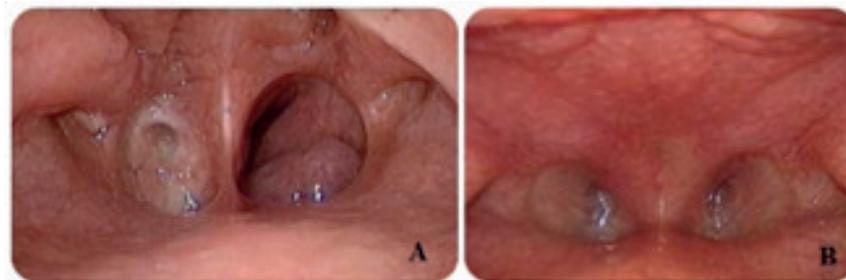
Bis zum 16. Mai 2018 konnten 356 Fallberichte unter Anwendung einer Abfrage auf Grundlage der SMQ (Standardised MedDRA Query) Schwangerschaft und neonatale Themen für die Wirkstoffe TMZ und CMZ abgerufen werden.

Offensichtliche Mehrfacheinträge, irrelevante Fallberichte sowie Fallberichte, in denen eine klare chromosomale oder genetische Ursache für die berichteten Fehlbildungen evident war, wurden von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Durch die Analyse der verbleibenden Fallberichte konnte ein spezifisches Fehlbildungsmuster bestätigt werden.

Aplasia cutis congenita (Fehlen eines Teils der Haut; oftmals lokal begrenzt auf dem Kopf) war die am häufigsten berichtete Fehlbildung im Zusammenhang mit der Anwendung von TMZ bzw. CMZ bei Schwangeren. Außerdem wurden Choanalatresie (Abbildung 2) und faziale Dysmorphien auffällig oft berichtet.

Abbildung 2:
(A) Unilaterale und
(B) bilaterale Choanalatresie

Quelle: Claudio Andaloro,
StatPearls Knowledge Base,
<http://knowledge.statpearls.com>



Weitere gehäuft berichtete Fehlbildungen umfassten Defekte der Bauchdecke (Exomphalos/Omphalozele) und des Magen-Darm-Traktes (Ösophagusatresie, Anomalien des Dotterganges) sowie Ventrikelseptumdefekte.

Die häufigsten Fehlbildungen, die aus den bereinigten Fallberichten extrahiert wurden – darunter auch kleinere Fehlbildungen wie Aplasia cutis congenita und Anomalien des Dottergangs – sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Fehlbildungen unter TMZ bzw. CMZ*

Fehlbildung	Anzahl
Aplasia cutis congenita	68
Choanalatresie	38
faziale Dysmorphien (verschiedene Manifestationen)	>35
Anomalien des Dotterganges	22
Exomphalos/Omphalozele	20
Ösophagusatresie	11
Ventrikelseptumdefekte	10

*Fehlbildungen mit mindestens zehn Treffern sind gezeigt.

In einer sekundären Analyse wurden anschließend alle Fallberichte mit möglichen Störfaktoren ausgeschlossen, um den Effekt der Störfaktoren auf das identifizierte Fehlbildungsmuster zu untersuchen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Abgesehen von einer Verminderung der Anzahl

Tabelle 2: Fehlbildungen unter TMZ bzw. CMZ nach Ausschluss von Fallberichten mit möglichen Störfaktoren*

Fehlbildung	Anzahl
Aplasia cutis congenita	46
Choanalatresie	24
faziale Dysmorphien (verschiedene Manifestationen)	>18
Anomalien des Dotterganges	16
Exomphalos/Omphalozele	7
Ösophagusatresie	5
Ventrikelseptumdefekte	3

*Als Störfaktor wurde die Erwähnung folgender Sachverhalte festgelegt: Umstellung von TMZ bzw. CMZ auf PTU; gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln; Hypo- oder Hyperthyreose während thyreostatischer Behandlung.

der einzelnen Fehlbildungen war das identifizierte Fehlbildungsmuster gegenüber dem Ausschluss von Fallberichten mit möglichen Störfaktoren grundsätzlich robust. Am stärksten beeinflusste diese Analyse die Anzahl der Ventrikelseptumdefekte, die dadurch deutlich niedriger ausfiel.

Alle Fehlbildungen, die in Tabelle 1 aufgeführt sind, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von TMZ bzw. CMZ im ersten Trimester der Schwangerschaft berichtet. Die Herleitung einer Dosisabhängigkeit war auf Basis der vorhandenen Daten nicht möglich.

Es liegt nur eine begrenzte Evidenz aus nicht klinischen Studien vor. In einer Studie wurden die Effekte von TMZ auf die Embryonalentwicklung des Zebrafisches (Zebrafisch, *Danio rerio*) untersucht und strukturelle Anomalien bei exponierten Embryonen festgestellt.¹⁶ Diese umfassten unter anderem morphologische Anomalien des Ösophagus¹⁶, die ebenso bei Menschen berichtet wurden.

In einer weiteren Studie wurde eine abnormale Kopfmorphologie bei den mit TMZ behandelten Embryonen der Farbratte (Wistar-Ratte) beobachtet.¹⁷ Es könnte spekuliert werden, dass hier gewisse Parallelen zu kraniofazialen Dysmorphien, die nach der Anwendung von TMZ bzw. CMZ bei Schwangeren gehäuft berichtet wurden, bestehen könnten.

Bei der Extrapolation der Befunde aus nicht klinischen Studien auf mögliche Effekte bei Menschen ist allerdings Vorsicht geboten.

Eine Reihe von epidemiologischen Studien wurde durchgeführt, um das Risiko von angeborenen Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von TMZ bzw. CBZ bei Schwangeren zu quantifizieren. Die meisten dieser Studien haben allerdings aufgrund ihres Designs bzw. ihrer Größe nur eine begrenzte Aussagekraft. Die Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich. Eine Assoziation zwischen der Anwendung von TMZ bzw. CMZ im ersten Trimester der Schwangerschaft und angeborenen Fehlbildungen konnte in retrospektiven Kohortenstudien mit größeren exponierten Kohorten gezeigt werden. Auf diese Studien wird nachfolgend eingegangen. Für die Diskussion methodischer Punkte wird auf den nachfolgenden Abschnitt zu PTU verwiesen.

Die Studie von Seo et al.¹⁸ zeigte eine Assoziation zwischen der Anwendung von TMZ bzw. CBZ bei Schwangeren und angeborenen Fehlbildungen. Die adjustierte absolute Differenz in der Prävalenz von angeborenen Fehlbildungen betrug 17,05 Fälle (95%-KI: 1,94–32,15) pro 1.000 Lebendgeburten (adjustiertes OR: 1,31; 95%-KI: 1,06–1,63). Im Vergleich zu einer niedrigeren kumulativen Dosis (1–126 mg), war eine hohe kumulative Dosis (>495 mg) während des ersten Trimesters der Schwangerschaft mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen assoziiert (adjustiertes OR: 1,87; 95%-KI: 1,06–3,30). Die exponierte Kohorte bestand aus 1.120 schwangeren Frauen, die im ersten Trimester der Schwangerschaft mit TMZ bzw. CMZ behandelt worden waren.

Auch die Studie von Andersen et al.¹⁹ zeigte eine Assoziation zwischen der Anwendung von TMZ bzw. CMZ bei Schwangeren und angeborenen Fehlbildungen (adjustiertes OR: 1,66; 95%-KI: 1,35–2,04). Die exponierte Kohorte bestand aus 1.097 Kindern von Frauen, die im ersten Trimester der Schwangerschaft TMZ bzw. CMZ erhalten hatten.

Yoshihara et al.²⁰ stellten eine zweifach erhöhte Rate für angeborene Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von TMZ im ersten Trimester der Schwangerschaft (4,1 % [50 von 1.231]) im Vergleich zur Kontrolle (2,1 % [40 von 1.906]) ($p=0,002$) fest (adjustiertes OR: 2,28; 95%-KI: 1,54–3,33).

Zusammenfassend deutet die derzeit vorhandene Evidenz darauf hin, dass die Anwendung von TMZ bzw. CMZ im ersten Trimester der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen assoziiert ist und dass dieses Risiko dosisabhängig sein könnte. Die Daten aus der Spontanerfassung bestätigen das Fehlbildungsmuster, das zuvor beschrieben wurde.

Weitere epidemiologische Studien, idealerweise mit einem prospektiven Design, sind notwendig, um die Rolle der einzelnen Risikofaktoren abschließend zu charakterisieren.

PTU

Bis zum 12. Dezember 2018 konnten 142 Fälle von angeborenen Fehlbildungen, die im Zusammenhang der Anwendung von PTU bei Schwangeren an die europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen berichtet worden waren, unter Anwendung der Abfrage auf Grundlage der SMQ Schwangerschaft und neonatale Themen abgerufen werden.

Da in der vorherigen Analyse ein spezifisches Fehlbildungsmuster mit der Anwendung von TMZ bzw. CMZ bei Schwangeren festgestellt worden war, wurden neben Mehrfacheinträgen und irrelevanten Fallberichten auch alle Fallberichte mit möglichen Störfaktoren bereits im Rahmen der primären Analyse von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Die Analyse der verbleibenden Fallberichte ergab kein klares spezifisches Fehlbildungsmuster. Es war nur eine leichte Tendenz für morphologische Anomalien der Niere/des Harnleiters sowie Septumdefekte zu verzeichnen, wobei die Gesamtanzahl insgesamt gering war (Tabelle 3).

Tabelle 3: Morphologische Anomalien der Niere/des Harnleiters sowie Septumdefekte unter PTU nach Ausschluss von Fallberichten mit möglichen Störfaktoren*

Fehlbildung	Anzahl
Hydronephrose	5
Megaureter	2
Nierenzyste	3
Atriumseptumdefekte	3
Ventrikelseptumdefekte	3

*Als Störfaktor wurde die Erwähnung folgender Sachverhalte festgelegt: Umstellung von TMZ bzw. CMZ auf PTU; gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, bei denen ein Fehlbildungspotenzial nicht ausgeschlossen werden konnte; Hypo- oder Hyperthyreose während thyreostatischer Behandlung.

Anhand von Spontanberichten kann grundsätzlich keine Aussage zu Häufigkeiten von Fehlbildungen getroffen werden. Möglich ist, dass es sich um spontan entstandene Auffälligkeiten im Rahmen des Basisrisikos handelt. Die berichteten morphologischen Anomalien der Niere/des Harnleiters sowie die Septumdefekte könnten andererseits auf einen direkten substanzspezifischen Effekt von PTU oder auch auf eine mögliche Hypothyreose sekundär zur Schilddrüsensuppression durch PTU zurückgeführt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass angeborene Fehlbildungen des Urogenitaltraktes²¹ und angeborene Herzfehler²² häufiger bei Kindern mit einer kongenitalen Hypothyreose auftreten. Auch wenn in der o. g. Analyse alle Fallberichte, in denen eine mütterliche bzw. fetale Hypothyreose unter PTU erwähnt worden war, zwecks Vermeidung einer möglichen Verzerrung ausgeschlossen wurden, besteht die Möglichkeit, dass eine nicht diagnostizierte bzw. nicht berichtete mütterliche und/oder fetale Hypothyreose vorgelegen hatte.

Allerdings zeigte die Studie von Andersen et al.²³ keine Assoziation zwischen der Anwendung von PTU bei Schwangeren und Septumdefekten. Eine solche Assoziation wurde aber im Zusammenhang mit der Anwendung von TMZ bzw. CMZ bei Schwangeren festgestellt.

Die Evidenz aus nicht klinischen Studien ist ähnlich wie bei TMZ/CMZ begrenzt und die Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich.

In einer Studie mit Embryonen des tropischen Krallenfrosches (*Xenopus tropicalis*) wurden strukturelle Defekte einschließlich der Etablierung einer Links-Rechts-Asymmetrie in Folge der Behandlung mit PTU während der Embryogenese festgestellt.²⁴ Ein ähnliches Fehlbildungsmuster bei Menschen konnte durch die Analyse der spontan erfassten Daten nicht identifiziert werden. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden zwar drei Fälle von Situs inversus beobachtet,²⁵ eine weitere Fall-Kontroll-Studie zeigte allerdings kein erhöhtes Risiko für Heterotaxie im Zusammenhang mit der Anwendung von PTU bei Schwangeren.²⁶

In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass die Behandlung mit PTU während der murinen Embryogenese (C57BL/6-Maus) mit strukturellen Anomalien einherging.²⁷ Diese Anomalien umfassten eine verzögerte Verschmelzung der Neuralfalten und hämorrhagische Herzbeutel.²⁷ Diese Befunde stehen allerdings im Widerspruch zu den Ergebnissen einer weiteren Studie, in der keine histopathologischen Anomalien und Fehlbildungen in den mit PTU behandelten Maus- und Rattenembryonen (C57B1/6-Maus; Sprague-Dawley-Ratte) festgestellt wurden.²⁸

Die Evidenz aus epidemiologischen Studien ist kontrovers. Auf größere retrospektive Kohortenstudien mit adäquatem Design, die das Risiko für angeborene Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von PTU im ersten Trimester der Schwangerschaft untersuchten, wird nachfolgend eingegangen.

Die Studie von Seo et al.¹⁸ zeigte eine schwache Assoziation zwischen der Anwendung von PTU bei Schwangeren und angeborenen Fehlbildungen.

Die adjustierte absolute Differenz in der Prävalenz von angeborenen Fehlbildungen betrug 8,81 Fälle (95%-KI: 3,92–13,70) pro 1.000 Lebendgeburten (adjustiertes OR: 1,16; 95%-KI: 1,07–1,25). In die Analyse wurden alle Diagnosen, die bis zum Ende des ersten Lebensjahres entsprechend der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-Q)²⁹ kodiert waren, mit Ausnahme von Tränenangstenosen und Ankykloglossie, einbezogen. Damit war eine Vielzahl von angeborenen Auffälligkeiten eingeschlossen, die beispielsweise von EUROCAT (European registration of congenital abnormalities and twins)³⁰ als kleinere Auffälligkeiten (minor anomalies for exclusion) aus der Analyse ausgeschlossen worden wären.

Die exponierte Kohorte bestand aus 9.930 schwangeren Frauen, die mit PTU im ersten Trimester der Schwangerschaft behandelt worden waren. Die Studie basierte auf der Auswertung von Verschreibungsdaten. Schwangere, die keine Verschreibung für eine thyreostatische Therapie seit dem Beginn der Schwangerschaft bis zum Tag der Geburt gehabt hatten, repräsentierten die Kontrollkohorte (n=2.872.109). In der Studie wurde keine Stratifizierung nach mütterlichem Schilddrüsenstatus unter thyreostatischer Behandlung und keine Adjustierung für ein mögliches Indikationsbias durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie von Seo et al.¹⁸ sind konsistent mit den Ergebnissen der Studie von Andersen et al.¹⁹, in der ebenso eine Assoziation zwischen der Anwendung von PTU bei Schwangeren und angeborenen Fehlbildungen festgestellt wurde (adjustiertes OR: 1,41; 95%-KI: 1,03–1,92). Wie in der Studie von Seo et al.¹⁸ wurden hier auch Verschreibungsdaten ausgewertet und alle Diagnosen, die bis zum zweiten Lebensjahr entsprechend der ICD-10-Q kodiert wurden, in die Analyse eingeschlossen.

Die exponierte Kohorte bestand aus 564 Kindern von Frauen, die im ersten Trimester der Schwangerschaft mit PTU behandelt worden waren. Kinder von Frauen, für die keine Diagnose einer Schilddrüsenerkrankung dokumentiert worden war und die keine thyreostatische Behandlung erhalten hatten,

repräsentierten die Kontrollkohorte ($n=811.730$). In der Studie von Andersen et al.¹⁹ gab es wie auch in der Studie von Seo et al.¹⁸ keine Stratifizierung nach mütterlichem Schilddrüsenstatus unter thyreostatischer Behandlung und keine Adjustierung für ein mögliches Indikationsbias.

Die Ergebnisse der Studien von Seo et al.¹⁸ und Andersen et al.¹⁹ stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen der Studie von Yoshihara et al.²⁰, in der kein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von PTU im ersten Trimester der Schwangerschaft gezeigt wurde.

Es war kein signifikanter Unterschied ($p=0,709$) in der Gesamtrate für angeborene Fehlbildungen in der exponierten Kohorte (1,9%; 21 von 1.399) im Vergleich zur Kontrollkohorte (2,1%; 40 von 1.906) zu verzeichnen (adjustiertes OR: 0,66; 95 %-KI: 0,41–1,03). Nur große Fehlbildungen wurden in die Analyse einbezogen. Nach welchen Kriterien die Klassifikation der Fehlbildungen erfolgte, wird allerdings nicht offengelegt.

Die exponierte Kohorte in der Studie von Yoshihara et al.²⁰ bestand aus 1.578 Kindern von Frauen, die im ersten Trimester der Schwangerschaft mit PTU behandelt worden waren. Ein Vorteil der Studie ist, dass Krankenaktendaten ausgewertet wurden, sodass angenommen werden kann, dass der Einfluss von unbekanntem Störfaktoren im Vergleich zu den Studien auf Grundlage der Auswertung von Verschreibungsdaten geringer war. Zusätzlich wurde der mütterliche Schilddrüsenstatus unter thyreostatischer Behandlung in die Analysen eingeschlossen, um eine Adjustierung für ein mögliches Indikationsbias vorzunehmen. Interessanterweise hatte der mütterliche Schilddrüsenstatus keinen Einfluss auf die Rate von angeborenen Fehlbildungen. Die Kontrollkohorte bestand aus Kindern von Frauen mit Morbus Basedow, die keine Medikation zur Behandlung der mütterlichen Grunderkrankung im ersten Trimester der Schwangerschaft erhalten hatten. Die überwiegende Mehrheit dieser Frauen war in einer dauerhaften Remission nach einer thyreostatischen Therapie gewesen und der verbliebene Teil hatte eine definitive Behandlung (Radiojodbehandlung oder Thyreoidektomie) vor der Schwangerschaft erhalten. Verglichen mit den Studien von Seo et al.¹⁸ und Andersen et al.¹⁹ erlaubte die Kontrollkohorte in der Studie von Yoshihara et al.²⁰ eine bessere Kontrolle möglicher Effekte der mütterlichen Grunderkrankung.

Neben den o. g. Studien gibt es eine Reihe von weiteren Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien. In diesen Studien wurde kein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen in Folge der Anwendung von PTU bei Schwangeren festgestellt. Die Aussagekraft der meisten dieser Studien ist allerdings durch ihre Größe bzw. ihr Design limitiert. Im Gegensatz dazu zeigte eine weitere Studie von Andersen et al.²³ eine schwache Assoziation zwischen der Anwendung von PTU bei Schwangeren und angeborenen Fehlbildungen des Urogenitaltraktes und des Ohres bei einem nicht erhöhten Gesamtfehlbildungsrisiko. Die Studie, die alle Diagnosen entsprechend der ICD-10-Q einschloss, hatte allerdings eine relativ kleine exponierte Kohorte ($n=218$).

Zusammenfassend bleibt es weiterhin fraglich, ob PTU ein Fehlbildungspotenzial besitzt. Es konnte kein klares Fehlbildungsmuster durch die Analyse der spontan erfassten Daten identifiziert werden. Ein dosisabhängiges Auftreten von Fehlbildungen unter PTU wurde bis jetzt nicht berichtet. Auf Grundlage der derzeit vorhandenen Evidenz kann allerdings ein leicht erhöhtes Fehlbildungsrisiko nicht ausgeschlossen werden. Weitere epidemiologische Studien, idealerweise mit einem prospektiven Design, sind notwendig, um das Risiko von Fehlbildungen unter PTU abschließend zu charakterisieren.

Umstellung im ersten Trimester der Schwangerschaft

Seo et al.¹⁸ und Andersen et al.¹⁹ konnten nicht zeigen, dass die Umstellung von TMZ bzw. CMZ auf PTU im ersten Trimester der Schwangerschaft eine Reduzierung des Risikos für angeborene Fehlbildungen zu Folge hat.

Die adjustierte absolute Differenz in der Prävalenz für angeborene Fehlbildungen bei der Anwendung von TMZ bzw. CMZ und PTU bei Schwangeren betrug 16,53 Fälle (95%-KI: 4,73–28,32) pro 1.000 Lebendgeburten (adjustiertes OR: 1,30; 95%-KI: 1,10–1,54) in der Studie von Seo et al.¹⁸ Die exponierte Kohorte bestand aus 1.841 schwangeren Frauen, die im ersten Trimester der Schwangerschaft mit TMZ bzw. CMZ und PTU behandelt worden waren.¹⁸

In der Studie von Andersen et al.¹⁹ war die Kohorte der Kinder von Frauen, die im ersten Trimester der Schwangerschaft mit TMZ bzw. CMZ und PTU behandelt worden waren, mit einem erhöhten adjustierten OR für angeborene Fehlbildungen assoziiert (adjustiertes OR: 1,82; 95%-KI: 1,08–3,07). Diese Kohorte war allerdings relativ klein (n=159).

Ein geringeres Risiko für angeborene Fehlbildungen wäre nach Umstellung auf PTU aufgrund des Fehlbildungspotenzials von TMZ/CMZ zu erwarten gewesen. Allerdings könnte eine temporäre inadäquate Kontrolle der Schilddrüsenfunktion, die während der Umstellung grundsätzlich möglich ist, einen negativen Effekt ausgeübt haben.

Unter Betrachtung der o.g. Ergebnisse scheint es fraglich zu sein, ob eine Umstellung von TMZ bzw. CMZ auf PTU im ersten Trimester einen Nutzen darstellt. Die Umstellung sollte vor Empfängnis erfolgen, um eine temporäre inadäquate Kontrolle der Schilddrüsenfunktion in der sensiblen Zeitspanne der Organogenese zu vermeiden.

Der optimale Zeitpunkt für die Umstellung vor Empfängnis kann aus der derzeit vorhandenen Evidenz nicht sicher hergeleitet werden.

THYREOSTATIKA – EMPFEHLUNGEN DER FACHGESELLSCHAFTEN ZUR SCHWANGERSCHAFT

Die aktuelle Leitlinie der European Thyroid Association aus dem Jahr 2018⁷ empfiehlt, dass Frauen, die eine Schwangerschaft planen und mit TMZ bzw. CMZ behandelt werden, vor Empfängnis auf PTU umgestellt werden.⁷ Ist eine Patientin, die mit TMZ bzw. CMZ behandelt wird, bereits schwanger, sollte die Umstellung laut der o.g. Leitlinie auch im ersten Trimester der Schwangerschaft erfolgen.⁷

Weiterhin wird empfohlen, dass die Umstellung von PTU auf TMZ bzw. CMZ nach Vollendung der 16. Schwangerschaftswoche in Erwägung gezogen werden sollte.⁷

Bei Schwangeren, die mit geringen Dosen behandelt werden, kann entsprechend der Leitlinie unter Umständen die thyreostatische Therapie vor der Schwangerschaftswoche 6–10 unterbrochen werden.⁷

Insgesamt wird die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis bei Schwangeren ohne zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen und eine engmaschige Überwachung empfohlen.⁷

Die Empfehlungen der aktuellen Leitlinie der American Thyroid Association aus dem Jahr 2017⁹ decken sich grundsätzlich mit den Empfehlungen der o.g. europäischen Leitlinie.

Es wird zunächst empfohlen, dass die Anwendung einer thyreostatischen Therapie soweit wie möglich im ersten Trimester der Schwangerschaft vermieden werden sollte.⁹

Ist eine thyreostatische Therapie im ersten Trimester der Schwangerschaft dennoch erforderlich, wird PTU grundsätzlich favorisiert.⁹

Frauen, die auf TMZ eingestellt sind und bei denen eine Fortsetzung der thyreostatischen Therapie während der Schwangerschaft notwendig ist, sollten laut der Leitlinie so früh wie möglich auf PTU umgestellt werden.⁹

In Bezug auf die Umstellung von PTU auf TMZ nach Vollendung des ersten Trimesters der Schwan-

gerschaft gibt es keine generelle Empfehlung. Es wird diskutiert, dass sowohl TMZ als auch PTU mit seltenen schweren Nebenwirkungen assoziiert sein können und die Umstellung mit den Perioden einer inadäquaten Kontrolle der Schilddrüsenfunktion einhergehen kann.⁹ Es wird lediglich empfohlen, dass die Umstellung in Erwägung gezogen werden kann, um das Risiko eines mütterlichen Leberversagens zu reduzieren.⁹ Die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis ohne zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen und eine engmaschige Überwachung werden empfohlen.⁹

SIGNALVERFAHREN

TMZ/CMZ

Das Signalverfahren für TMZ/CMZ wurde im Juni 2018 auf EU-Ebene ausgelöst, um primär die Frage zu beantworten, ob die Empfehlung einer effektiven Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit TMZ bzw. CMZ behandelt werden, in die Fach- und Gebrauchsinformationen angesichts des möglichen Fehlbildungspotenzials dieser Wirkstoffe aufgenommen werden sollte.

Daraufhin wurden die Zulassungsinhaber durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) um Vorlage einer detaillierten Analyse von Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von TMZ bzw. CMZ bei Schwangeren gebeten. Es wurde festgelegt, dass spontan erfasste Daten sowie Daten aus nicht klinischen, klinischen und epidemiologischen Studien in der o. g. Analyse berücksichtigt werden sollten.

Nach Bewertung der durch die Zulassungsinhaber vorgelegten Analysen und anderer vorhandener Daten kam der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) Ende November 2018 zu dem Schluss, dass die Bewertung der verfügbaren Evidenz aus epidemiologischen Studien und Fallberichten die Vermutung stärkt, dass die Anwendung von TMZ bzw. CMZ mit angeborenen Fehlbildungen assoziiert sein kann, wenn sie während der Schwangerschaft und insbesondere im ersten Trimester der Schwangerschaft und in hoher Dosierung verabreicht werden.³¹ Frauen im gebärfähigen Alter sollten daher wirksame Methoden der Kontrazeption während einer Behandlung mit TMZ bzw. CMZ anwenden.³¹ Es wurde aber weiterhin hervorgehoben, dass eine adäquate Behandlung einer manifesten Hyperthyreose bei Schwangeren wichtig ist, um dem Auftreten schwerwiegender mütterlicher und fetaler Komplikationen vorzubeugen,³¹ und dass TMZ bzw. CMZ in bestimmten Fällen, z. B. bei einer Unverträglichkeit gegenüber PTU, die einzige vorhandene therapeutische Alternative während der Schwangerschaft darstellen können. Es wurde betont, dass die Anwendung von TMZ bzw. CMZ während der Schwangerschaft nur nach Durchführung einer strengen individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung und nur mit der niedrigsten wirksamen Dosis ohne zusätzliche Verabreichung von Schilddrüsenhormonen erfolgen darf.³¹ Ein engmaschiges Monitoring von Mutter, Fetus und Neugeborenem wurde für notwendig erachtet, falls TMZ bzw. CMZ während der Schwangerschaft angewendet wird.³¹

Die Zulassungsinhaber wurden aufgefordert, binnen zwei Monaten eine Variation einzureichen, um ihre Fach- und Gebrauchsinformationen zu aktualisieren. Mit dem Datum vom 6. Februar 2019 wurde außerdem ein Rote-Hand-Brief versendet, um Angehörige der Heilberufe entsprechend zu informieren.³¹

PTU

Das Signalverfahren für PTU wurde im Februar 2019 auf EU-Ebene ausgelöst, um das Fehlbildungspotenzial von PTU zu bewerten. Grund waren zwei epidemiologische Studien, die in dem o. g. Signalverfahren für TMZ/CMZ identifiziert worden waren und auf eine mögliche Assoziation zwischen der Anwendung von PTU bei Schwangeren und angeborenen Fehlbildungen hindeuteten.

Daraufhin wurden die Zulassungsinhaber durch die EMA aufgefordert, eine detaillierte Analyse der relevanten Daten aus nicht klinischen, klinischen und epidemiologischen Studien einzureichen.

REFERENZEN

1. Smith TJ et al.: Graves' disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552–1565
2. Chiha M et al.: Thyroid storm: an updated review. *J Intensive Care Med.* 2015;30(3):131-140
3. Taylor PN et al.: Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301-316
4. Garmendia Madariaga A et al.: The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):923-931
5. Berglund J et al.: Increased incidence of thyrotoxicosis in Malmö during the years 1988-1990 as compared to the years 1970-1974. *J Intern Med.* 1996;239(1):57-62
6. Lantz M et al.: Immigration and the incidence of Graves' thyrotoxicosis, thyrotoxic multinodular goiter and solitary toxic adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(2):201-206
7. Kahaly GJ et al.: 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167-186
8. Nguyen CT et al.: Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4:4
9. Alexander EK et al.: 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389
10. Aktuelle Fachinformationen für die einzelnen in Deutschland zugelassenen Thyreostatika sind im Arzneimittel-Informationssystem des Bundes – PharmNet.Bund – kostenfrei zugänglich; www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html
11. Clark SM et al.: Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2006;28(4):477-483
12. Cooper DS: Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005;352(9):905–917
13. Information for healthcare professionals – propylthiouracil-induced liver failure. FDA ALERT [06/04/2009]; <https://wayback.archive-it.org/7993/20170723113207/https://>

Nach Bewertung der durch die Zulassungsinhaber vorgelegten Analysen und anderer vorhandener Daten kam der PRAC im Juni 2019 zu dem Schluss, dass die Evidenz aus Studien kontrovers ist und kein klares spezifisches Fehlbildungsmuster aus den spontan erfassten Daten ersichtlich ist. Da ein Fehlbildungspotenzial von PTU auf Grundlage der derzeit vorhandenen Evidenz nicht komplett ausgeschlossen werden kann, war der PRAC aber der Auffassung, dass Frauen, die eine Schwangerschaft unter PTU planen, über potenzielle Risiken von PTU aufgeklärt werden müssen. Es wurde daher empfohlen, dass die entsprechende Empfehlung in die Fachinformation aufgenommen wird. Außerdem wurde es für notwendig erachtet, die kontroversen Ergebnisse bezüglich des Risikos für Fehlbildungen in der Fach- und Gebrauchsinformation zu reflektieren.³² Es wurde betont, dass eine manifeste Hyperthyreose bei Schwangeren einer adäquaten Behandlung bedarf. Die Anwendung von PTU während der Schwangerschaft sollte allerdings nur nach Durchführung einer strengen individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung, mit der niedrigsten wirksamen Dosis ohne zusätzliche Verabreichung von Schilddrüsenhormonen und unter intensivem Monitoring von Mutter, Fetus und Neugeborenem erfolgen.

Die Zulassungsinhaber wurden aufgefordert, binnen zwei Monaten eine Variation einzureichen, um ihre Fach- und Gebrauchsinformationen entsprechend zu aktualisieren.³²

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Patientinnen im gebärfähigen Alter

Patientinnen im gebärfähigen Alter, die mit TMZ bzw. CMZ behandelt werden, sollten für die Zeit der Behandlung eine effektive Verhütung anwenden, weil die Behandlung mit TMZ bzw. CMZ mit angeborenen Fehlbildungen assoziiert sein kann, wenn sie während der Schwangerschaft und insbesondere im ersten Trimester der Schwangerschaft und in hoher Dosierung verabreicht werden.

Eine routinemäßige Einstellung auf PTU sollte bei Patientinnen ohne Kinderwunsch vermieden werden, da die Anwendung von PTU mit einem höheren Risiko für akutes Leberversagen assoziiert ist.

Kinderwunsch und Schwangerschaft

Patientinnen mit Morbus Basedow, die eine Schwangerschaft planen, sollte eine Beratung angeboten werden. Während dieser Beratung sind die Komplexität des Managements des Morbus Basedow während der Schwangerschaft und die vorhandenen therapeutischen Alternativen zu diskutieren.

Grundsätzlich sollte eine Verschiebung der Empfängnis empfohlen werden, bis die mütterliche Grunderkrankung ausreichend kontrolliert ist bzw. definitiv behandelt wurde.

Eine manifeste Hyperthyreose während der Schwangerschaft bedarf einer adäquaten Behandlung, um dem Auftreten von schweren mütterlichen und fetalen Komplikationen entgegenzuwirken.

Wird eine Schwangerschaft unter thyreostatischer Therapie in Erwägung gezogen, sollten Patientinnen, die mit TMZ bzw. CMZ behandelt werden, nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung vor Empfängnis auf PTU umgestellt werden, da die derzeit vorhandene Datenlage auf ein allenfalls gering erhöhtes Fehlbildungspotenzial von PTU hindeutet.

www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm162701.htm (abgerufen am 03.11.2019)

14. Wang MT et al.: Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(3):619-629

15. Balavoine AS et al.: Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive small-vessel vasculitis associated with antithyroid drug therapy: how significant is the clinical problem? *Thyroid.* 2015; 25(12):1273-1281

16. Komoike Y et al.: Potential teratogenicity of methimazole: exposure of zebrafish embryos to methimazole causes similar developmental anomalies to human methimazole embryopathy. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2013;98(3):222-229

17. Stanisstreet M et al.: Effects of thyroid antagonists on rat embryos cultured in vitro. *Teratology.* 1990;41(6):721-729

18. Seo GH et al.: Antithyroid drugs and congenital malformations: a nationwide Korean cohort study. *Ann Intern Med.* 2018;168(6):405-413

19. Andersen SL et al.: Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4373-4381

20. Yoshihara A et al.: Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7):2396-2403

21. Kumar J et al.: Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2009;154(2):263-266

22. Grattan MJ et al.: Maternal hypothyroidism may be associated with CHD in offspring. *Cardiol Young.* 2015;25(7):1247-1253

23. Andersen SL et al.: Birth defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(4):369-378

Die derzeitige Evidenz erlaubt keine verlässliche Aussage bezüglich des Nutzens der Umstellung von TMZ bzw. CMZ auf PTU im ersten Trimester einer bereits bestehenden Schwangerschaft. Diesbezüglich sollte nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung unter Beachtung des potenziellen Risikos für eine temporäre inadäquate Kontrolle der Schilddrüsenfunktion während der Umstellung entschieden werden.

Die Anwendung von TMZ bzw. CMZ im ersten Trimester der Schwangerschaft sollte auf die Fälle einer Unverträglichkeit gegenüber PTU begrenzt sein.

Die Umstellung von PTU auf TMZ bzw. CMZ nach Vollendung der sensiblen Phase der Organogenese kann unter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erwogen werden, um das Risiko des mütterlichen Leberversagens zu reduzieren. Das potenzielle Risiko einer temporären Entgleisung der Schilddrüsenfunktion während der Umstellung sollte jedoch beachtet werden.

Eine thyreostatische Therapie bei Schwangeren sollte grundsätzlich mit der niedrigsten wirksamen Dosis ohne zusätzliche Verabreichung von Schilddrüsenhormonen erfolgen.

Eine mütterliche und/oder fetale Hypothyreose sekundär zur Schilddrüsen-suppression durch Thyreostatika, die ebenso wie eine inadäquat kontrollierte Hyperthyreose mit mütterlichen und fetalen Komplikationen einhergehen kann, gilt es zu vermeiden.

Ein engmaschiges Monitoring von Mutter, Fetus und Neugeborenem ist notwendig, falls eine thyreostatische Therapie bei Schwangeren angewendet wird.

DANKSAGUNG

Ein herzlicher Dank gilt Frau PD Dr. med. Corinna Weber-Schöndorfer, Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie der Charité Berlin, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

24. van Veenendaal NR et al.: Embryonic exposure to propylthiouracil disrupts left-right patterning in *Xenopus* embryos. *FASEB J.* 2013;27(2):684-691

25. Clementi M et al.: Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):E337-341

26. van Veenendaal NR et al.: When the right (Drug) should be left: Prenatal drug exposure and heterotaxy syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(7):573-579

27. Benavides VC et al.: Propylthiouracil is teratogenic in murine embryos. *PLoS One.* 2012; 7(4):e35213

28. Mallela MK et al.: Evaluation of developmental toxicity of propyl-

thiouracil and methimazole. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2014;101(4):300-307

29. ICD-10-GM; www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm (abgerufen am 03.11.2019)

30. EUROCAT; <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat> (abgerufen am 03.11.2019)

31. Carbimazol- oder Thiamazol (Synonym: Methimazol)-haltige Arzneimittel: (1) Risiko einer akuten Pankreatitis und (2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption. Rote-Hand-Brief vom 06.02.2019; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-carbimazol_thiamazol.html (abgerufen am 03.11.2019)

32. EMA: Propylthiouracil – Risiko angeborener Anomalien (EPITT Nr. 19358); www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-11-14-june-2019-prac_de.pdf (abgerufen am 03.11.2019)

// PML-Risiko bei Behandlung der multiplen Sklerose mit Tysabri® bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten abhängig vom Dosierungsintervall //

B. KELLER-STANISLAWSKI
(PEI)

Erste Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten unter Tysabri®-Behandlung aus den USA weisen darauf hin, dass das Risiko für die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten, die mit einem verlängerten Tysabri®-Dosierungsintervall (durchschnittliche Dosierungsintervalle von ca. sechs Wochen) behandelt wurden, deutlich niedriger sein könnte als das bei Patienten, die mit dem zugelassenen Dosierungsschema von 300 mg Natalizumab i. v. alle vier Wochen behandelt wurden. Die Wirksamkeit von Tysabri® bei der Verabreichung eines verlängerten Dosierungsintervalls ist derzeit nicht erwiesen. Simulationen der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik deuten darauf hin, dass das Risiko für eine Krankheitsaktivität der hochaktiven, schubförmig remittierend verlaufenden multiplen Sklerose (MS) bei Patienten, die zu Dosierungsintervallen von sieben Wochen und länger wechseln, oder bei Patienten mit verlängertem Dosierungsintervall und einem Körpergewicht von >80 kg erhöht sein kann. Diese Analyse sowie weitere Untersuchungsergebnisse werden im Folgenden kurz vorgestellt.

HINTERGRUND

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene, potenziell tödlich verlaufende, demyelinisierende Hirnerkrankung, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV; JCV steht für John Cunningham, bei dem 1971 das Virus isoliert wurde) hervorgerufen wird. Sie ist eine bekannte Komplikation bei immunsupprimierten Patienten wie zum Beispiel Patienten mit AIDS, malignen hämatologischen Erkrankungen, Organ- und Stammzelltransplantationen oder bei Patienten unter antineoplastischen oder immunsuppressiven beziehungsweise immunmodulatorischen Therapien. Die PML wird durch eine Reaktivierung des JC-Virus hervorgerufen. Bei JCV handelt es sich um ein Polyoma-Virus. Die hohe Prävalenz asymptomatischer JCV-Infektionen (50–60 %) in der Bevölkerung weist auf eine Koexistenz mit dem Wirt Mensch sowie auf eine wirksame Kontrolle des Virus in gesunden Individuen hin. Aus bisher weitgehend unbekanntem Gründen kann sich die asymptomatische Persistenz der JC-Viren in eine neurotrope Viruspathogenese umwandeln. Bei der PML werden zumeist Oligodendrozyten und damit Markscheiden bildende Zellen befallen. Deren Untergang zeigt sich makroskopisch als multifokale Demyelinisierung. Betroffen sind überwiegend die weiße Hirnsubstanz der zerebralen Hemisphären, aber auch das Kleinhirn und teilweise auch die graue Hirnsubstanz. Während JCV vorwiegend das klinische Syndrom PML verursacht, kann es auch eine Granularzellneuropathie (GCN, granule cell neuropathy), eine JCV-Enzephalopathie oder sogar eine isolierte JCV-Meningitis auslösen. Im Falle der GCN sind die Granularzellneurone des Kleinhirns betroffen, was zu den Symptomen Ataxie, Tremor und Nystagmus führt. Die JCV-Enzephalopathie ist pathologisch durch eine Infektion und Lyse der grauen Substanz des Cortex charakterisiert.

NATALIZUMAB (TYSABRI®) UND PML

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das Protein Alpha-4-beta-1-Integrin bindet. Integrine sind Adhäsionsmoleküle auf Zelloberflächen, die an Zell-Zell-Interaktionen beteiligt sind und z. B. die gerichtete Wanderung von Immunzellen ermöglichen. Tysabri® (Natalizumab) wurde in der EU im Juni 2006 für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. Die zugelassene Dosis ist eine intravenöse Infusion von 300 mg über eine Stunde alle vier Wochen (Standarddosis, Standard-Interval Dosing, SID). Die Behandlung mit Natalizumab ist mit dem Auftreten einer PML assoziiert; PML als Nebenwirkung beeinflusst daher maßgeblich die Nutzen-Risiko-Bewertung von Natalizumab. Das PML-Risiko ist bei Vorhandensein von Antikörpern gegen JCV, einer längeren Behandlungsdauer und der vorherigen Anwendung einer immunsuppressiven Therapie erhöht.

Erfahrungen aus der klinischen Praxis mit verlängerten Dosierungsintervallen (Extended-Interval Dosing, EID) von Natalizumab werden seit 2011 veröffentlicht, darunter auch eine retrospektive Analyse von 2.392 Teilnehmern aus sechs MS-Zentren in den USA,¹ die zur Hypothese führte, dass eine reduzierte Dosierungsfrequenz von Natalizumab das Risiko einer PML bei gleichbleibender Wirksamkeit verringern könnte. Allerdings waren die Größe der Kohorte und die Anzahl der PML-Fälle zu klein, um verlässliche Aussagen über die Auswirkungen alternativer Natalizumab-Dosierungsschemata auf das PML-Risiko machen zu können.

VERLÄNGERTES DOSIERUNGSINTERVALL UND PML-RISIKO

Im Oktober 2019 wurden die ersten Ergebnisse einer umfangreichen retrospektiven Analyse² von US-amerikanischen Daten aus dem TOUCH-Register (Tysabri® Outreach United Commitment to Health) sowie von Daten des Zulassungsinhabers zu PML-Fällen aus den USA veröffentlicht. In den USA dürfen nur in TOUCH registrierte Verordner Natalizumab zur Behandlung von RRMS verschreiben. Die TOUCH-Datenbank erfasst alle Natalizumab-Infusionen sowie Dosierungsintervalle, demografische Daten, die vorherige Anwendung einer immunsuppressiven Therapie (IS-Therapie) und den JCV-Antikörperstatus, der seit Februar 2012 verfügbar ist.

Ziel der Studie

Ziel der retrospektiven Analyse war es, das PML-Risiko bei Patienten, die mit verlängerten Dosierungsintervallen (EID) behandelt wurden, mit dem PML-Risiko von Patienten zu vergleichen, die das zugelassene Dosisschema (SID) erhielten. In diese Analyse wurden die Daten des TOUCH Prescribing Program sowie bis zum 1. Juni 2017 in den USA gemeldete PML-Fälle einbezogen. Die Auswertung bezog sich ausschließlich auf anti-JCV-Antikörper-positive Patienten nach Tysabri®-Behandlung.

Definition des verlängerten Dosierungsintervalls

Da weder genau bekannt ist, wie Natalizumab PML auslösen kann, noch, welchen Beitrag das Dosierungsintervall dabei spielen könnte, wurden drei verschiedene Definitionen von EID vor Beginn der Auswertung festgelegt (siehe Kasten 1). Damit sollten gleichzeitig auch verschiedene Behandlungspraktiken erfasst werden. Die primäre Definition (Definition 1) bezieht sich auf EID in den vergangenen letzten 18 Monaten der Tysabri®-Exposition. Die sekundäre Definition (Definition 2) berücksichtigt EID-Perioden zu jedem Zeitpunkt der Natalizumab-Therapie, wobei die Mehrheit der EID-Patienten nach mehr als einem Jahr vom Standardintervall auf EID umgestiegen war. Für beide Definitionen hatten EID-Patienten durchschnittliche Dosierungsintervalle von ca. sechs Wochen. Die Tertiäranalyse (Definition 3) untersuchte den Effekt einer Natalizumab-Therapie mit überwiegender EID.

Primäre Analyse: Einfluss der letzten 18 Monate auf das PML-Risiko

Definition: EID-1: ≤ 15 Infusionen in den vergangenen 18 Monaten;
 SID-1: > 15 Infusionen in den vergangenen 18 Monaten

Sekundäre Analyse: Einfluss verlängerter Dosierungsintervalle zu einem beliebigen Zeitpunkt auf das PML-Risiko

Definition: EID-2: Eine Infusion, der in dem Jahr zuvor ≤ 10 Infusionen vorausgegangen waren und an die sich EID über mindestens sechs Monate anschließt;
 SID-2: > 10 Infusionen vor einer beliebigen Infusion, gefolgt von SID-2 von mindestens 6 Monaten

Tertiäre Analyse: Einfluss des primären EID auf das PML-Risiko

Definition: EID-3: ≤ 10 Infusionen/Jahr über die gesamte Behandlungsdauer;
 SID-2: > 10 Infusionen/Jahr über die gesamte Behandlungsdauer

Kasten 1: Beschreibung der drei Analysen und die Definitionen der EID und SID**Methodik**

Für die drei Definitionen wurde das PML-Risiko in der EID- und SID-Gruppe mittels der Life-Table-Methode und dem Kaplan-Meier-Schätzer ermittelt. Die PML-Hazardraten in der EID- und SID-Gruppe wurden mit Hilfe von Cox-Regressionsmodellen verglichen, die nach Alter, Geschlecht, vorheriger Anwendung der IS-Therapie, Initiationskalenderjahr und Anzahl der Infusionen adjustiert wurden. Außerdem wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, darunter alternative EID-Einschlusskriterien oder die Einbeziehung von PML-Fällen ohne bekannten Anti-JCV-Antikörperstatus. Auch wurde bei der Cox-Regressionsmodellierung der JCV-Status als zeitvariable Kovariable berücksichtigt. Zusätzlich wurden vom Zulassungsinhaber Propensity-Score-Analysen durchgeführt. Um einen möglichen sogenannten Immortal Time Bias (Verfälschung, wenn das beobachtete Ereignis in einem bestimmten Zeitraum nicht in der beobachteten Kohorte auftreten kann) zu adressieren – da die Gesamtdauer der Natalizumab-Behandlung unabhängig von der Definition in den EID-Gruppen länger als in den SID-Gruppen war –, erfolgten weitere statistische Auswertungen.

Patienten

Die demografischen Basisdaten der Patienten waren für jede EID-Definition über die EID- und SID-Gruppen gut vergleichbar. Die Mehrzahl der Patienten (ca. 68 %) war weiblich. Das mittlere Alter der Patienten bei der ersten Infusion betrug 43,0 Jahre (Bereich: sechs Jahre bis 84 Jahre). Etwa fünf Prozent der Patienten hatten zuvor eine IS-Therapie in Anspruch genommen. Die Mehrheit (85 %) der Patienten, denen EID verabreicht wurde, war mit dem zugelassenen Dosierungsintervall für mindestens ein Jahr behandelt worden, bevor sie zu EID wechselten.

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Analyse (1. Juni 2017) enthielt die TOUCH-Datenbank Daten von 90.038 Patienten. Nach Ausschluss von Patienten mit negativem oder unbekanntem JCV-Status und Dosierungslücken (> 12 Wochen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Infusionen) oder Überdosierung betrug die Anzahl der analysierten Patienten für jede Definition wie folgt: Definition 1 = 1.988 EID-Patienten und 13.132

SID-Patienten; Definition 2=3.331 EID-Patienten und 15.424 SID-Patienten und Definition 3=815 EID-Patienten und 23.168 SID-Patienten, bezogen auf die Kaplan-Maier-Auswertung (hier nicht gezeigt).

Jede EID-Gruppe war mit einem klinisch und statistisch signifikant geringeren Risiko für PML im Vergleich zur SID-Gruppe bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten verbunden, wobei bei der tertiären Analyse keine PML-Fälle in der EID-Gruppe auftraten (siehe Tabelle).

Tabelle: Life-Table-Schätzer: Risiko einer PML bei Patienten mit verlängerten Dosierungsintervallen (EID, primäre, sekundäre und tertiäre Analyse)

EID: verlängertes Dosierungsintervall; PML: Progressive Multifokale Enzephalopathie; SID: Standard-Dosierungsintervall; die Analyse bezieht sich auf anti-JCV-Antikörper-positiv Patienten ohne immunsuppressive Vortherapie
Quelle: modifiziert nach²

Natalizumab-Exposition in Jahren	Geschätztes PML-Risiko pro 1.000 Patienten (Zahl der Patienten pro adjustierter Patientenzahl)					
	primäre Analyse		sekundäre Analyse		tertiäre Analyse	
	EID-1-Gruppe	SID-1-Gruppe	EID-2-Gruppe	SID-2-Gruppe	EID-3-Gruppe	SID-3-Gruppe
1	0 (0/1.806)	0 (0/11.890)	0 (0/2.980)	0 (0/13.049)	0 (0/662)	0 (0/18.364)
2	0 (0/1.659)	0,28 (3/10.907)	0 (0/2.722)	0,60 (6/9921)	0 (0/510)	0,52 (7/13.425)
3	0 (0/366)	0,46 (478.608)	0,44 (1/2.292)	0,46 (3/6514)	0 (0/371)	0,42 (4/9.603)
4	0 (0/080)	2,02 (13/6.439)	0 (0/1.841)	2,58 (12/4650)	0 (0/265)	1,79 (13/7.254)
5	1,23 (1/810)	3,96 (19/4.801)	1,45 (2/1.380)	4,14 (14/3385)	0 (0/169)	3,67 (20/5.443)
6	1,70 (1/589)	4,46 (15/3.363)	2,04 (2/980)	4,74 (11/2.323)	0 (0/104)	4,16 (16/3.848)

Die Ergebnisse der zusätzlichen Sensitivitätsanalysen stimmten mit den primären Ergebnissen überein.

Bewertung

Die derzeitige retrospektive Analyse des TOUCH-Registers zeigt, dass bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten die Natalizumab-EID-Behandlung mit einem geringeren Risiko für PML assoziiert ist als die SID-Behandlung. Die Ergebnisse der einzelnen statistischen Analysen und EID-Gruppen sind konsistent. Es gibt jedoch eine Reihe von Einschränkungen und möglichen Verzerrungen, die bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Analysen berücksichtigt werden sollten.

Die EID-Population bestand in erster Linie aus Patienten, die nach mehr als zweijähriger SID-Behandlung auf eine EID-Behandlung umgestiegen waren und bei denen das durchschnittliche Natalizumab-Dosierungsintervall ca. sechs Wochen betrug. Der beobachtete relative Rückgang des PML-Risikos bei EID im Vergleich zu SID wird ganz wesentlich durch diese Patienten beeinflusst. In TOUCH sind keine Anti-JCV-Indexwerte verfügbar. Daher ist nicht bekannt, welchen Einfluss die Anti-JCV-Indexwerte auf das Ergebnis der Studie haben. Da die EID-Behandlung typischerweise in der klinischen Praxis eingesetzt wird, um das Risiko von PML zu senken, ist vermutlich davon auszugehen, dass die Indexwerte bei EID-behandelten Patienten höher sind als bei SID-behandelten Patienten, was eher zu einer Unter-

schätzung des Effektes führen würde (negativ für die EID-Gruppe). EID-behandelte Patienten hatten im Durchschnitt mehr Natalizumab erhalten als SID-behandelte Patienten, was sich gegen die EID-Behandlungsgruppe auswirkt (höheres PML-Risiko mit steigender Dauer der Exposition). Da die meisten Patienten, die zu EID gewechselt waren, seit mehr als zwei Jahren SID erhalten hatten, können die mit EID behandelten Patienten eine Selektionsverzerrung darstellen (Immortal time bias), da es sich um SID-behandelte Patienten handelte, die vor dem Wechsel zu EID (während sie SID erhielten) keine PML entwickelt hatten. Dies würde zu einer Verzerrung in Richtung der EID-Behandlungsgruppe führen, was jedoch in zusätzlichen Sensitivitätsanalysen nicht bestätigt werden konnte.

Die Auswertung bezieht sich wesentlich auf Patienten mit einem bekannten anti-JCV-Antikörper-positiven Testergebnis. Die TOUCH-Datenbank erfasst erst seit Ende 2012 Daten über den Status von JCV-Antikörpern. Das bedeutet, dass anti-JCV-Antikörper-positive Patienten vor 2012 nicht berücksichtigt werden konnten.

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass unbekannte Verzerrungen und Störfaktoren nicht ganz ausgeschlossen werden können, da die TOUCH-Datenbank die klinische Praxis, die Entscheidungen der Patienten und die Überlegungen des täglichen Lebens widerspiegelt. Der Evidenzgrad der Analyse ist zweifelsohne geringer als der einer randomisierten kontrollierten klinischen Prüfung (RCT, randomised clinical trial). Allerdings ist es nicht möglich, das PML-Risiko des EID im Vergleich zu SID in einer randomisierten klinischen Prüfung zu untersuchen. Einer der Gründe (neben ethischen Aspekten) dafür ist der große Stichprobenumfang, der für eine solche Studie benötigt würde.

Angesichts der Konsistenz der Ergebnisse der unterschiedlichen Auswertungen und der Größenordnung des Unterschieds des PML-Risikos zwischen EID- und SID-behandelten Patienten ist es als unwahrscheinlich anzusehen, dass die Ergebnisse auf einem potenziellen Bias beruhen.

Wirksamkeit der EID

Die wichtigste Einschränkung der retrospektiven TOUCH-Datenanalyse ist zweifelsohne das Fehlen von Wirksamkeitsdaten. Daher kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer EID-Behandlung im Vergleich zur SID-Behandlung nicht abschließend beurteilt werden. Da das TOUCH-Verschreibungsprogramm keine Wirksamkeitsdaten erfasst, sind zusätzliche Studien erforderlich, um festzustellen, ob die Wirksamkeit von Natalizumab bei einer EID-Behandlung erhalten bleibt. Zwar haben unabhängige Publikationen über eine anhaltende Wirksamkeit der Behandlung mit längeren Dosierungsintervallen bei Patienten berichtet, die zunächst alle vier Wochen behandelt und anschließend auf längere Dosierungsintervalle umgestellt worden waren,^{1,3-5} es handelt sich jedoch meist um retrospektive Studien ohne Randomisierung.

Eine laufende randomisierte, kontrollierte Phase-3B-Studie (NOVA) untersucht die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der Umstellung auf eine sechswöchentliche Dosierung nach mindestens zwölf Monaten Krankheitsstabilität bei vierwöchentlicher Dosierung im Vergleich zu einer weiteren vierwöchentlichen Dosierung mit dem primären Ziel, den Wirksamkeitsunterschied zwischen vierwöchentlicher und sechswöchentlicher Dosierung zu bestimmen.⁶ Die Studie wird vermutlich im vierten Quartal 2021 beendet sein.

Ergebnisse aus Daten der Wirksamkeitsmodellierung

Frühere Pharmakokinetik-/Pharmakodynamikmodelle (PK/PD) ließen vermuten, dass die Wirksamkeit geringer sein könnte, wenn die Behandlung mit Natalizumab mit einer anderen Dosierung als 300 mg alle vier Wochen eingeleitet wurde.⁷ Allerdings bezogen sich die Auswertungen nicht auf Patienten, die bereits eine Zeitlang mit Natalizumab im Standarddosierungsschema behandelt worden waren,

bevor sie zu einem verlängerten Dosierungsintervall wechselten. Daher hat der Zulassungsinhaber PK/PD-Wirksamkeitsmodelle unter Verwendung von Daten aus der prospektiven, randomisierten klinischen Studie RESTORE (n = 175)⁸ entwickelt, die Patienten umfasste, die zumindest ein Jahr zuvor ohne Rückfall mit Natalizumab behandelt worden waren. Mit diesem Modell sollte das Risiko einer Rückkehr der MS-Krankheitsaktivität für Patienten mit unterschiedlichen Körpergewichten (40–59 kg, 60–79 kg, 80–99 kg, 100–120 kg) und Dosierungsintervallen (fünf, sechs, sieben und acht Wochen) geschätzt werden. Die Modelle deuten darauf hin, dass das Risiko einer Rückkehr der MS-Krankheitsaktivität bei Patienten, die zu längeren Dosierungsintervallen wechseln, mit zunehmendem Körpergewicht (insbesondere ≥ 80 kg) und der Länge des Dosierungsintervalls (insbesondere ≥ 7 Wochen) steigt.

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

„... Im Vergleich zum zugelassenen Dosierungsintervall wird bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten ein verlängertes TYSABRI-Dosierungsintervall (durchschnittlich etwa 6 Wochen) in Zusammenhang mit einem geringeren Risiko für PML nahegelegt. Bei Anwendung eines verlängerten Dosierungsintervalls ist Vorsicht geboten, da die Wirksamkeit eines verlängerten Dosierungsintervalls nicht erwiesen und das damit verbundene Nutzen-Risiko-Verhältnis derzeit nicht bekannt ist (siehe Abschnitt 5.1). Weitere Informationen finden Sie in ‚Arzt-Information und Management-Leitlinien‘ ...“

Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

„... Im Rahmen einer in den USA durchgeführten, vorab festgelegten retrospektiven Analyse von anti-JCV-Antikörper-positiven TYSABRI-Patienten (TOUCH-Register) wurde das PML-Risiko von Patienten, die mit dem zugelassenen Dosierungsintervall behandelt wurden, und Patienten, die in den letzten 18 Monaten mit einem verlängerten Dosierungsintervall (EID, Extended Interval Dosing, durchschnittliche Dosierungsintervalle von ca. 6 Wochen) behandelt wurden, verglichen. Die Mehrheit (85 %) der mit EID behandelten Patienten hatten vor dem Wechsel zu EID die zugelassene Dosierung für ≥ 1 Jahr erhalten. Die Interimsanalyse zeigte ein geringeres PML-Risiko bei Patienten, die mit EID behandelt wurden (Hazard-Ratio = 0,06 95%-KI von Hazard-Ratio = 0,01–0,22). Die Wirksamkeit von TYSABRI bei der Verabreichung mit EID ist nicht erwiesen und daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von EID nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirksamkeit wurde für Patienten modelliert, die nach der Behandlung mit dem zugelassenen TYSABRI-Dosierungsintervall für ≥ 1 Jahr zu einer Behandlung mit einem verlängerten Dosierungsintervall wechselten und die im Jahr vor dem Wechsel keinen Schub hatten. Aktuelle statistische Modelle und Simulationen für die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik deuten darauf hin, dass das Risiko für eine MS-Krankheitsaktivität bei Patienten, die zu einer Behandlung mit einem verlängerten Dosierungsintervall wechselten, möglicherweise bei Patienten mit einem Gewicht von > 80 kg oder Dosierungsintervallen von ≥ 7 Wochen höher sein kann. Es wurden keine prospektiven klinischen Studien zur Bestätigung dieser Ergebnisse durchgeführt ...“

Kasten 2: Neue Abschnitte in der Fachinformation von Tysabri® (Natalizumab)

FAZIT

Aktuelle klinische Anwendungen legen nahe, dass das PML-Risiko bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten mit einem durchschnittlichen Tysabri®-Dosierungsintervall von sechs Wochen gegenüber dem zugelassenen Dosierungsschema von einmal alle vier Wochen signifikant geringer ist. Die Ergebnisse waren über alle EID-Definitionen hinweg konsistent und wurden durch mehrere Sensitivitätsanalysen untermauert.

Die Analyse erlaubt keine Rückschlüsse auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer EID. Eine randomisierte klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von EID und SID läuft derzeit.

Obwohl die derzeitige Datenlage darauf hinweist, dass das Risiko von PML bei EID-Patienten geringer sein kann, sollten Patienten, die mit EID behandelt werden, genauso überwacht werden wie Patienten, die die genehmigte Dosis erhalten.

Aktuelle pharmakokinetische/pharmakodynamische statistische Modellierungen und Simulationen deuten darauf hin, dass das Risiko einer MS-Krankheitsaktivität bei Patienten mit einem Körpergewicht >80 kg, die zu einem verlängerten Dosierungsintervall wechseln, oder bei Patienten mit Dosierungsintervallen von sieben Wochen oder länger höher sein kann.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat die verfügbaren wissenschaftlichen Daten bewertet und mehrheitlich beschlossen, dass die Informationen für Patienten und behandelnde Ärzte bedeutsam sind. Daher wurde die Fachinformation in den Abschnitten 4.4 und 5.1 sowie das Lehrmaterial noch vor Beendigung der laufenden RCT ergänzt (siehe Kasten 2).

REFERENZEN

- Ryerson LZ et al.: Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(8):885-889
- Ryerson LZ et al.: Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019 Oct 8;93(15):e1452-e1462
- Bomprezzi R, Pawate S: Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(5):227-231
- Yamout BI et al.: Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:113-116
- Ierico M et al.: Extending the Interval of Natalizumab Dosing: Is Efficacy Preserved? *Neurotherapeutics*. 2019 Aug 26. doi: 10.1007/s13311-019-00776-7
- A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Tolerability of 6-Week Extended Interval Dosing (SID) in Relation to Continued SID Treatment. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03689972*; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03689972>
- Muralidharan KK et al.: Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017;44(3):263-275
- Fox RJ et al.: MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014;82(17):1491-1498

// Vorstellung der Versorgungsstudie EMPAR //

M. STEFFENS

(BfArM)

J.C. STINGL

(BfArM,
RWTH UK Aachen)

B. HAENISCH

(BfArM, DZNE,
Universität Bonn)

R. LINDER

(Techniker Kranken-
kasse)

Im Rahmen des EMPAR-Projektes – Einfluss metabolischer Profile auf die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Routineversorgung – wird in den Forschungsschwerpunkten „Pharmakogenomik und individualisierte Medizin“ sowie „Pharmakoepidemiologie“ des BfArM untersucht, inwieweit Menschen aufgrund ihrer genetischen Veranlagungen auf ein Arzneimittel unterschiedlich reagieren und welchen Einfluss die genetische Variabilität auf die Arzneimittelwirksamkeit, Arzneimittelsicherheit und auf die Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen besitzt. Sowohl die Pharmakokinetik als auch die Pharmakodynamik von Arzneimitteln unterliegen zum Teil erheblichen genetischen Einflüssen. Beim Abbau von Arzneimitteln im Körper spielen Enzyme eine wichtige Rolle, wobei über ein Drittel aller in der Versorgungspraxis verwendeten Arzneistoffe (oder ihrer Metaboliten) über polymorphe Cytochrom-P450-Enzyme (z. B. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) verstoffwechselt werden.¹ Sind polymorphe Enzyme am Metabolismus eines Arzneimittels beteiligt, kann das schwer vorherzusagende Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel im Körper haben und zu Unterschieden in der Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimitteltherapie führen. Denn aufgrund der genetischen Variante kann die Enzymaktivität erhöht oder vermindert sein. Sogenannte Schnell-Metabolisierer bauen die Wirkstoffe in Arzneimitteln deutlich schneller ab als die meisten Menschen, was das Risiko erhöht, dass die therapeutische Wirkung ausbleibt. Im Gegensatz zu Schnell-Metabolisierern bauen sogenannte Langsam-Metabolisierer Wirkstoffe weniger schnell ab als die meisten Menschen. Dies kann aufgrund erhöhter Wirkspiegel bei normaler Dosis zu stärkeren Nebenwirkungen führen. Bei Prodrugs, Arzneimitteln, bei denen der Metabolit die aktive Substanz ist, verhält sich der Zusammenhang zwischen Wirkstoffspiegel und Metabolisierungsstatus genau umgekehrt. Schnell-Metabolisierer unterliegen dem Risiko eines erhöhten Wirkspiegels und Langsam-Metabolisierer dem eines erniedrigten. Die Pharmakogenetik spielt somit eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit im Rahmen einer individuell auf den Patienten abgestimmten Therapie und personalisierten Medizin.^{2,3}

BETEILIGTE EINRICHTUNGEN

Das Forschungsprojekt EMPAR wird vom Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses gefördert und von der Forschungsabteilung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geleitet. Kooperationspartner sind das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und die Techniker Krankenkasse (TK).

ZIEL DES FORSCHUNGSPROJEKTS

Ziel des Forschungsprojekts EMPAR ist es, den Einfluss metabolischer Profile auf die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Routineversorgung zu untersuchen. Dabei geht es konkret um die Hypothese, ob metabolische Profile einen erkennbaren Einfluss auf die Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen, die Krankheitslast oder die Verschreibung von Arzneimitteln innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung haben. Zudem wird das Einsparungspotenzial bei den sektorenübergreifenden Versorgungskosten durch den Einsatz der Diagnostik von metabolischen Patientenprofilen in der Routineversorgung abgeschätzt. So kann es durchaus sein, dass Schnell- oder Langsam-Metabolisierer andere Versorgungs-

leistungen in Anspruch nehmen als Normal-Metabolisierer, da sie im Laufe ihres Lebens andere Erfahrungen mit der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Therapien machen. In solchen Fällen wird erwartet, dass sich insbesondere die Inzidenzen von arzneimittelspezifischen Nebenwirkungen, Krankheitsbildern und Folgekosten der Gesundheitsbehandlung zwischen Personen mit unterschiedlichen Metabolisierungsstatus unterscheiden.

Primäres Ziel des Forschungsprojektes ist es, Evidenz für die Effekte von unterschiedlichen metabolischen Profilen auf versorgungsrelevante Endpunkte anhand von GKV-Routinedaten zu generieren. Sekundäres Ziel ist der Nachweis, dass durch das Wissen um die entsprechende individuelle genetische Variabilität eine stratifizierte Versorgungsempfehlung zur Arzneimitteltherapie erfolgen kann. Zudem soll untersucht werden, inwieweit unter Berücksichtigung der Kosten für den einmaligen pharmakogenetischen Test Einsparungspotenzial bei den sektorenübergreifenden Versorgungskosten, insbesondere den Arzneimittelkosten und Krankenhauseinweisungen, besteht. Langfristiges Ziel ist die Implementierung des Einsatzes von präemptiven Tests für metabolische Profile im Versorgungsalltag, wie er schon in verschiedenen Zentren in den Niederlanden und der USA praktiziert wird.⁴

METHODIK, STUDIENDESIGN

Das Studiendesign entspricht dem einer nicht interventionellen Kohortenstudie. Die Studienpopulation umfasst 10.000 erwachsene Patienten der TK. Alle Teilnehmer haben mindestens ein Arzneimittel eingenommen, für das bekannt ist, dass genetische Polymorphismen zu einer hohen Variabilität in der Arzneimittelexposition bei normaler Dosierung führen, was mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder Therapieresistenzen einhergeht. Die Studienpopulation ist in drei Gruppen unterteilt: (i) Patienten mit Einnahme von Antikoagulanzen, (ii) Patienten mit Einnahme von Cholesterinsenkern (Statinen) und (iii) Patienten mit der ICD-10-Diagnose Y57.9! (Komplikationen durch Arzneimittel oder Drogen; inklusiv: unerwünschte Nebenwirkung von Arzneimitteln und Drogen bei indikationsgerechter Anwendung und in korrekter therapeutischer oder prophylaktischer Dosierung; exklusiv: Unfälle bei der Verabreichungsmethode von Arzneimitteln, Drogen oder biologisch aktiven Substanzen bei medizinischen und chirurgischen Maßnahmen).

PROJEKtablauf

Der Erstkontakt mit den Teilnehmern in den jeweiligen Patientenkollektiven wird durch die Krankenversicherung TK hergestellt, die geeignete Versicherte auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert und den Teilnehmern eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme zukommen lässt. Der weitere Kontakt mit den Versicherten erfolgt danach aus Datenschutzgründen nur noch durch eine Vertrauensstelle, die hierfür eigens in der Humangenetik der Universität Bonn eingerichtet wurde. Nach Eingang der Einverständniserklärungen zur Studienteilnahme in der Vertrauensstelle verschickt diese an die Studienteilnehmer die Testmaterialien zur eigenständigen Abnahme eines Wangenabstrichs zur Gewinnung einer Bioprobe. Zwei weitere Einverständniserklärungen sind zur Genotypisierung der Bioprobe und der Zusammenführung der Primär- und Sekundärdaten notwendig. Aus der Bioprobe des Patienten wird von einem zertifizierten Labordienstleister (DKMS Life Science Lab) DNA für die pharmakogenetische Analyse isoliert. Die Bestimmung der metabolischen Profile erfolgt mithilfe kommerzieller, speziell für pharmakogenetische Analysen designten Chips (iPLEX® PGx 74 + VeriDose CYP2D6 CNV). Die individuellen pharmakogenetischen Daten zu Arzneimittelstoffwechsel und Ausscheidung werden im Anschluss mit den sektorenübergreifenden Routinedaten der TK verknüpft und hinsichtlich der pharmakogenetischen, pharmakoepidemiologischen und pharmakoökonomischen Fragestellungen ausgewertet.

Abbildung 1:
Kumulativer Verlauf der
Rekrutierungszahlen und des
Eingangs von Bioproben
im Zeitraum Juli 2018 bis
März 2019

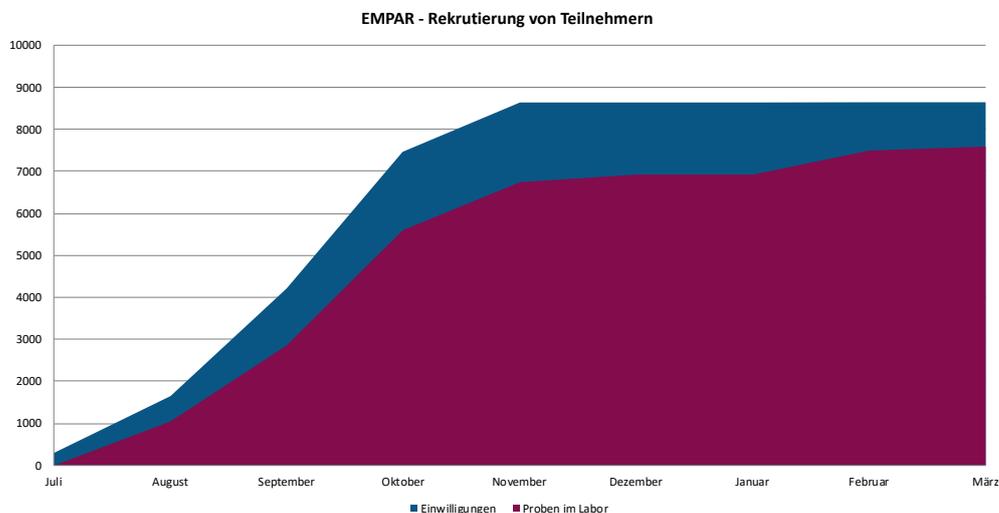
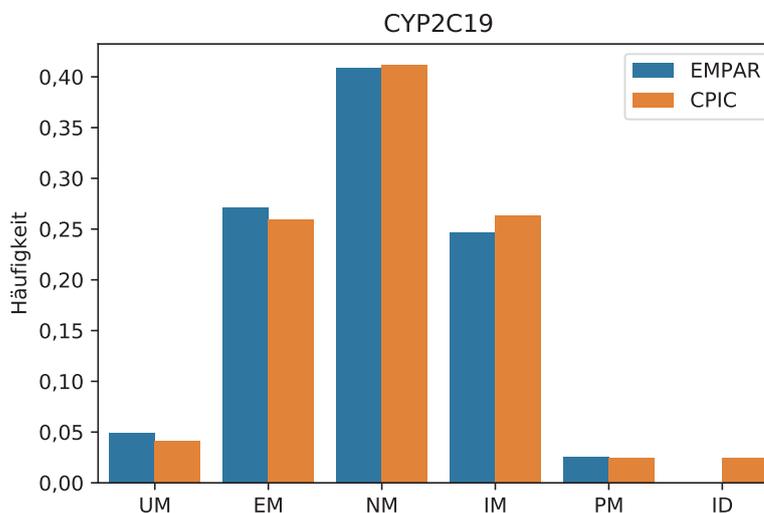
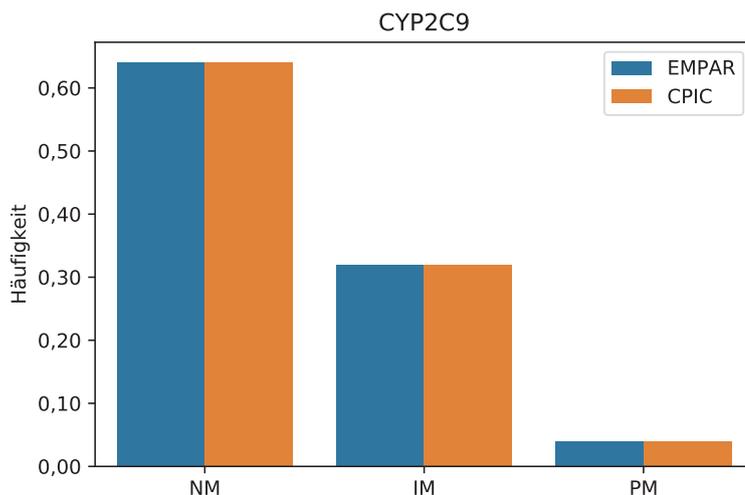
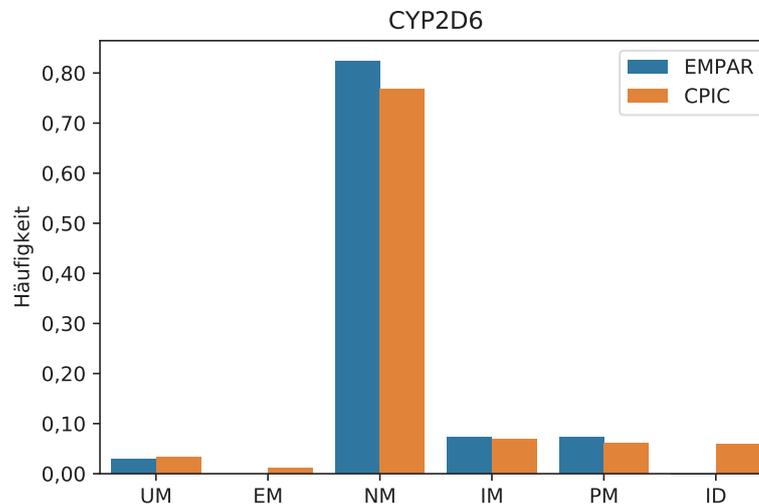


Abbildung 2:
Vergleich der Häufigkeiten
der metabolischen Profile aus
der EMPAR-Studie mit denen
in der europäischen
Bevölkerung

Die Referenzfrequenzen für die pharmakogenetisch relevanten Gene CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 sind den Frequenztabellen des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) in der PharmGKB-Datenbank (www.pharmgkb.org) entnommen.

- UM: Ultrarapid-Metabolisierer
- EM: Extensive- Metabolisierer
- NM: Normal-Metabolisierer
- IM: Intermediate-Metabolisierer
- PM: Langsam-Metabolisierer
- ID: nicht bestimmbar





STAND DER REKRUTIERUNG UND GENOTYPISIERUNG

Von 55.000 seitens der TK im Zeitraum Juli bis November 2018 angeschriebenen Versicherten erklärten sich 8.663 (15,75% aller Angeschriebenen) zur Studienteilnahme bereit. Der Labordienstleister verzeichnete insgesamt 7.701 (88,89% aller Versicherten, die sich zur Teilnahme bereit erklärt hatten) Eingänge von Bioproben, woraus 7.681 (99,74%) DNA-Proben isoliert und der Genotypisierung zugeführt werden konnten (siehe Abbildung 1). Die Zahl der Bioprobeneingänge stieg im Februar des Jahres 2019 nochmals leicht an, da zu Beginn des Jahres alle diejenigen Versicherten wiederholt von der Vertrauensstelle angeschrieben worden waren, die sich zwar zur Studienteilnahme bereit erklärt hatten, aber von denen kein Wangenabstrich bis Ende 2018 vorlag. Aus den Genotypisierungsdaten konnten nach Qualitätskontrolle 7.376 (96,03%) metabolische Profile für 20 verschiedene Gene abgeleitet werden. Der Vergleich der Häufigkeiten der metabolischen Profile mit denen in der europäischen Bevölkerung zeigte keine größeren Abweichungen (Abbildung 2). Um das anvisierte Ziel von insgesamt 10.000 DNA-Proben zu erreichen, ist für Anfang 2020 eine erneute Anschreibreaktion von Seiten der TK geplant. Das Projekt wird durch den vom G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) eingerichteten Innovationsfond zur Förderung von Projekten zur Versorgungsforschung unter der Fördernummer 01VSF16047 gefördert.

REFERENZEN

1. Evans WE et al.: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 1999;286(5439):487-491. Review
2. Limdi NA et al.: Expectations, validity, and reality in pharmacogenetics. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:960-969
3. Mega JL et al.: Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomized, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015; 385:2280-2287
4. Dunnenberger HM et al.: Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55: 89-81

FAZIT

Die im Rahmen der EMPAR-Studie zu erwartenden Erkenntnisgewinne zielen darauf ab, Evidenz für patientenstratifizierte Arzneimitteltherapien anhand von Routinedaten aus dem Versorgungsalldag zu gewinnen. Die Bestimmung metabolischer Profile ermöglicht, patientenrelevante Risikoprofile für UAW und Therapieresistenzen zu ermitteln und die Arzneimitteltherapie zu individualisieren. Dies kann zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität und Versorgungseffizienz beitragen und neue Erkenntnisse über die Kosten-Nutzen-Aspekte von pharmakogenetischen Tests liefern.

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Oktober bis Dezember 2019 //

(STAND 04.12.2019)

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 Amsterdam 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

LEMTRADA® (ALEMTUZUMAB) – PRAC EMPFIEHLT MASSNAHMEN ZUR MINIMIERUNG SCHWERWIEGENDER NEBENWIRKUNGEN

(abgeschlossene PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 20 der Verordnung [EG] 726/2004, gestartet am 11.04.2019, CHMP-Gutachten am 14.11.2019, EMEA/H/A-20/1483/C/3718/0028)

Der PRAC hat Einschränkungen für die Anwendung von Lemtrada® (Alemtuzumab) bei Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (RRMS) empfohlen. Die Empfehlungen basieren auf den Ergebnissen eines aktuellen Sicherheitsverfahrens, in dem die Berichte über seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen mit zum Teil tödlichem Ausgang überprüft worden waren.

Zu den berichteten Nebenwirkungen gehören immunvermittelte Krankheiten sowie schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schlaganfall, die während oder innerhalb weniger Tage nach der Infusion von Lemtrada® auftreten können. Im Gegensatz dazu treten immunvermittelte Erkrankungen mit einer Latenz nach der Infusion mit Lemtrada® auf. Daher hat der PRAC empfohlen, die Anwendung von Lemtrada® zu beschränken auf:

- erwachsene Patienten mit einer hochaktiven schubförmig remittierend verlaufenden multiplen Sklerose trotz angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie
- Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender multipler Sklerose
 - definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit einer oder mehreren Gadolinium anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns
 - mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT

Außerdem darf Lemtrada® nicht mehr bei Patienten mit bestimmten Herz-, Kreislauf- oder Blutungsstörungen oder bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen als der multiplen Sklerose eingesetzt werden.

Der PRAC hat neue Maßnahmen empfohlen, um Nebenwirkungen, die nach der Behandlung mit Lemtrada® auftreten können, zu identifizieren und umgehend zu behandeln. So sollte die Behandlung mit Lemtrada® in einem Krankenhaus mit Spezialisten und der Möglichkeit intensivmedizinischer Behandlung durchgeführt werden, um potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen behandeln zu können.

Auch hat der PRAC empfohlen, den Leitfaden für Ärzte und Patienten mit neuen Empfehlungen zu aktualisieren, um das Risiko schwerer Herz-, Kreislauf- und Blutungsstörungen, die kurz nach der Infusion auftreten können, sowie Autoimmunerkrankungen, die viele Monate nach der letzten Lemtrada®-Behandlung auftreten können, zu minimieren.

Die neuen Empfehlungen ersetzen die im April 2019 erlassenen befristeten Maßnahmen, die während der Überprüfung durch den PRAC galten.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada.

XELJANZ® (TOFACITINIB): ANWENDUNG BEI PATIENTEN MIT HOHEM RISIKO FÜR BLUTGERINNSEL MIT VORSICHT

(abgeschlossene PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 20 der Verordnung [EG] 726/2004, gestartet am 16.05.2019, CHMP-Gutachten am 14.11.2019, EMEA/H/A-20/1485)

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA bestätigt die Beurteilung des PRAC, dass Xeljanz® (Tofacitinib) das Risiko für Blutgerinnsel in der Lunge und in tiefen Venen bei Patienten mit hohem Risiko vergrößern könnte.

Daher empfiehlt die Arzneimittelagentur, dass Xeljanz® bei allen Patienten mit hohem Risiko für Blutgerinnsel mit Vorsicht eingesetzt werden sollte. Darüber hinaus sollte die Erhaltungsdosis von 10 mg zweimal täglich nicht bei Patienten mit Colitis ulcerosa verwendet werden, die ein hohes Risiko für Blutgerinnsel haben, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative. Ergänzend empfiehlt die EMA, dass aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos Patienten über 65 Jahre nur dann mit Xeljanz® behandelt werden sollten, wenn es keine alternative Behandlung gibt.

Diese Empfehlungen basieren auf einer von der EMA durchgeführten wissenschaftlichen Überprüfung einer laufenden Studie (Studie A3921133) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie auf früheren Studiendaten und Hinzuziehung von Experten auf diesem Gebiet. Zusammengefasst zeigten die Daten, dass das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln in tiefen Venen und der Lunge bei Patienten, die Xeljanz® einnahmen, höher war. Dies betraf insbesondere Patienten, die zweimal täglich 10 mg einnahmen oder über einen längeren Zeitraum behandelt wurden. Die Ergebnisse zeigten auch ein weiter erhöhtes Risiko für schwere und tödliche Infektionen bei Patienten über 65 Jahre.

- Eine Überprüfung der EMA ergab ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für die Entstehung schwerer venöser Thromboembolien, einschließlich Lungenembolien (einige Fälle verliefen tödlich), und tiefer Venenthrombosen bei Patienten, die Tofacitinib einnehmen.
- Bei der Überprüfung wurden Daten aus der Studie A3921133 berücksichtigt, einer laufenden offenen klinischen Studie, in der die Sicherheit der Dosierung von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitor bei Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht wurde. Die Patienten in dieser Studie sind mindestens 50 Jahre alt und weisen mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor auf. Nach Vorliegen der Zwischenergebnisse wurde wegen eines erhöhten Risikos für die Entstehung einer Lungenembolie sowie eines Anstiegs der Gesamtmortalität die Behandlung mit der Dosierung von 10 mg Tofacitinib zweimal täglich beendet und die Patienten wurden auf eine Dosierung von 5 mg zweimal täglich umgestellt. Bei der Überprüfung wurden auch zusätzliche Daten aus früheren Studien berücksichtigt.
- Die Überprüfung der Studie A3921133 zeigte, dass im Vergleich zur Behandlung mit einem TNF-Hemmer die Behandlung von Tofacitinib in der Dosierung von 5 mg zweimal täglich das Risiko der Entstehung einer Lungenembolie um das Dreifache und die Dosierung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich das Risiko um das Sechsfache erhöht hat.
- Insgesamt gab es 17 Fälle einer Lungenembolie in 3.123 Patientenjahren bei der Behandlung mit Tofacitinib in der Dosierung von 10 mg zweimal täglich und neun Fälle einer Lungenembolie in 3.317 Patientenjahren mit der Tofacitinib-Dosierung 5 mg zweimal täglich, verglichen mit drei Fällen in 3.319 Patientenjahren bei der Behandlung mit einem TNF-Inhibitor. Außerdem gab es

28 Todesfälle (alle Ursachen) in 3.140 Patientenjahren bei der Behandlung mit Tofacitinib in der Dosierung von 10 mg zweimal täglich und 19 Todesfälle in 3.324 Patientenjahren mit der Tofacitinib-Dosierung 5 mg zweimal täglich im Vergleich zu neun Fällen in 3.323 Patientenjahren im TNF-Inhibitor-Arm der Studie.

- Daher sollte Tofacitinib bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für venöse Thromboembolien mit Vorsicht angewendet werden, unabhängig von Indikation und Dosierung. Dazu gehören Patienten nach Herzinfarkt oder Patienten mit Herzinsuffizienz, Krebs, vererbten Blutgerinnungsstörungen oder einer Vorgeschichte von Blutgerinnseln sowie Patienten, die kombinierte hormonelle Verhütungsmittel einnehmen oder eine Hormonersatztherapie erhalten, sich einer größeren Operation unterziehen oder immobil sind.
- Alter, Diabetes, Adipositas (BMI > 30), Rauchen und Bluthochdruck stellen weitere Risikofaktoren dar, die bei der Verschreibung von Tofacitinib zu berücksichtigen sind.
- Die Anwendung von Tofacitinib in der Dosierung von 10 mg zweimal täglich zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die Risikofaktoren für venöse Thromboembolien aufweisen, wird nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative.
- Zur Behandlung von rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis sollte die empfohlene Dosis von 5 mg zweimal täglich nicht überschritten werden.
- Die Patienten sollten vor der Einnahme von Tofacitinib über die Symptome von venösen Thromboembolien informiert werden, verbunden mit dem Hinweis, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn diese während der Behandlung auftreten.
- Die verfügbaren Daten zeigten auch, dass das Risiko für schwere Infektionen und tödliche Infektionen bei älteren Patienten über 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten erhöht war. Daher sollte die Behandlung mit Tofacitinib bei diesen Patienten nur dann in Betracht gezogen werden, wenn keine geeignete Behandlungsalternative zur Verfügung steht.
- Ein Rote-Hand-Brief wird an die Arztgruppen, bei denen davon auszugehen ist, dass sie das Arzneimittel verschreiben, versendet werden, um sie über die aktualisierten Behandlungsempfehlungen zu informieren. Der Leitfaden für Ärzte und die Patientenkarte werden mit Hinweisen zur Minimierung des Risikos für Blutgerinnsel aktualisiert.

Xeljanz® (Tofacitinib) 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.

Die Empfehlungen wurden vom PRAC herausgegeben und nun vom CHMP bestätigt. Sie werden die vorläufigen Maßnahmen ersetzen, die zu Beginn der Überprüfung im Mai 2019 eingeführt wurden. Die Änderungen treten in Kraft, wenn die Europäische Kommission ihren Durchführungsbeschluss bekannt gibt.

www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz

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

HOCHDOSIERTE, ESTRADIOLHALTIGE CREMES: ERNEUTE ÜBERPRÜFUNG DER PRAC- EMPFEHLUNG

(PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 11.04.2019, CHMP-Stellungnahme am 03.10.2019, erneute Überprüfung der PRAC-Empfehlung vom 03.10.2019 voraussichtlich bis zur PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Januar 2020, EMEA/H/A-31/1482)

Der PRAC der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat am 03.10.2019 empfohlen, die Anwendung hochdosierter Cremes mit 100 Mikrogramm/g (0,01 %) Estradiol auf einen einzigen Behandlungszeitraum von bis zu vier Wochen zu beschränken. Diese Maßnahme soll bei der Anwendung von Cremes in der Vagina zur Behandlung von Symptomen der Vaginalatrophie durch Frauen in den Wechseljahren das Risiko von Nebenwirkungen durch die Aufnahme von Estradiol in den Blutkreislauf minimieren.

Der PRAC hat verfügbare Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit hochdosierter estradiolhaltiger Cremes, einschließlich Daten über Estradiolkonzentrationen im Blut, überprüft. Diese Daten zeigten, dass bei postmenopausalen Frauen, die diese Cremes angewendet hatten, die Estradiolspiegel im Blut höher waren als bei postmenopausalen Frauen, die keine Cremes anwendeten. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Aufnahme von Estradiol in die Blutbahn Anlass zur Sorge gibt und zu ähnlichen Nebenwirkungen führen könnte wie bei der Hormonersatztherapie (HRT). Zu den Nebenwirkungen der oral oder transdermal (als Pflaster) angewendeten Hormonersatztherapie gehören venöse Thromboembolien (Bildung von Blutgerinnseln in den Venen), Schlaganfall, Endometriumkarzinom (Krebs der Gebärmutter Schleimhaut) und Brustkrebs. Da keine Sicherheitsdaten für die langfristige Anwendung hochdosierter estradiolhaltiger Cremes vorliegen, empfahl der PRAC, dass diese Cremes nur für einen einzigen Behandlungszeitraum von maximal vier Wochen angewendet werden sollten.

Die PRAC-Empfehlung enthielt u. a. folgende Maßnahmen:

Die Verschreibungsinformationen für diese Cremes werden mit den neuen Empfehlungen aktualisiert. Auf der Außen- und Innenverpackung wird ein Warnhinweis angebracht, dass das Arzneimittel nur für einen einzigen Behandlungszeitraum von bis zu vier Wochen angewendet werden soll, und die Größe der Tube wird auf 25 Gramm begrenzt, um eine längere Anwendung zu verhindern.

Angehörige der Heilberufe sollten diese Empfehlungen befolgen:

- Hochdosierte estradiolhaltige Cremes sollten wegen der Risiken, die mit einer systemischen Wirkung von Estradiol assoziiert sind, nicht länger als für einen einzigen Behandlungszeitraum von vier Wochen verschrieben werden.
- Pharmakokinetische Daten über hochdosierte estradiolhaltige Cremes (100 Mikrogramm/g) für den intravaginalen Gebrauch weisen auf eine erhebliche systemische Estradiolresorption hin, deren Werte über dem normalen postmenopausalen Bereich liegen (bis zu fünfmal über der Obergrenze des Referenzwertes für postmenopausale Estradiol-Serumwerte von 10–20 pg/ml).
- Die systemische Exposition des Estradiols könnte mit Nebenwirkungen verbunden sein, die denen von oralen und transdermalen HRT-Produkten ähnlich sind, d. h. endometriale Hyperplasie/Karzinom, Brust- und Eierstockkrebs und thromboembolische Ereignisse.
- Hochdosierte Estradiolcremes sollten nicht mit anderen HRT-Medikamenten verschrieben werden.

Die in diesem Überprüfungsverfahren behandelten estradiolhaltigen Cremes enthalten 100 Mikrogramm Estradiol pro Gramm Creme. Sie können als topische Hormonersatztherapie betrachtet werden: Sie enthalten das weibliche Hormon Estradiol, das verwendet wird, um das natürliche Estradiolhormon zu ersetzen, dessen Konzentration im Körper nach der Menopause abnimmt. Diese hochdosierten estradiolhaltigen Cremes sind seit einigen Jahren in der EU zur Behandlung von Symptomen der Vaginalatrophie bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Sie werden in Bulgarien, Deutschland, Estland, Kroatien, Lettland, Litauen, Österreich, Slowakei, Tschechien und Ungarn unter den folgenden Markennamen vertrieben: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff und Montadiol.

Die Überprüfung von hochdosierten estradiolhaltigen Cremes (0,01 % w/w) wurde am 11. April 2019 auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Im Jahr 2014 hatte die EMA eine Überprüfung des Risikos zur systemischen Aufnahme hochdosierter Estradiolcremes abgeschlossen und Maßnahmen zu deren Minimierung empfohlen, einschließlich einer Anwendungsbegrenzung der Cremes für bis zu 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 infrage gestellt hat, führte die partielle Nichtigerklärung dazu, dass einige der zur Risikominimierung getroffenen Maßnahmen außer Kraft gesetzt wurden. Die neue Überprüfung wurde vom PRAC, dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, durchgeführt, der eine Reihe von Empfehlungen ausgesprochen hat.

Da diese Arzneimittel alle auf nationaler Ebene zugelassen sind, werden die PRAC-Empfehlungen nun an die Koordinationsgruppe für gegenseitige Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, um eine Entscheidung über ihre Umsetzung zu treffen. Die CMDh ist dafür verantwortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für Arzneimittel zu gewährleisten, die nach nationalen Verfahren in der EU, Island, Liechtenstein und Norwegen zugelassen sind.

Auf die Empfehlung des PRAC vom 03. Oktober 2019 hin hat einer der an dieser Überprüfung beteiligten Zulassungsinhaber eine erneute Prüfung beantragt. Nach Erhalt der Begründung des Antrags wird der PRAC eine Überprüfung einleiten, die voraussichtlich auf der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Januar 2020 abgeschlossen 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.

PICATO® (INGENOLMEBUTAT): ÜBERPRÜFUNG DES RISIKOS FÜR DIE ENTSTEHUNG VON HAUTKREBS

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-20/1489/C/2275/1489, gestartet am 05.09.2019)

Die EMA überprüft Daten zur Auslösung von Hautkrebs bei Patienten, die Picato® (Ingenolmebutat), ein Gel zur Behandlung von aktinischen Keratosen, angewendet haben. Die aktinische Keratose ist eine Hauterkrankung, die durch zu viel Sonnenlicht verursacht wird. Auslöser für die Überprüfung waren Daten aus mehreren Studien, die eine höhere Anzahl von Hautkrebsfällen, einschließlich Plattenepithelkarzinomen, bei Patienten, die mit Picato® behandelt wurden, zeigten.

Die Produktinformation für Picato® enthält bereits einen Warnhinweis zu Berichten über das Auftreten eines Hauttumortyps (Keratoakanthom). Nach einer separaten Überprüfung wird diese Warnung derzeit aktualisiert, um Hautkrebs wie Basalzellkarzinom, Morbus Bowen und Plattenepithelkarzinom aufzuführen.

Angehörigen der Gesundheitsberufe wird empfohlen, Picato® mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die in der Vergangenheit Hautkrebs hatten. Darüber hinaus sollten die Patienten weiterhin auf Hautveränderungen achten und ihren Arzt sofort informieren, wenn sie etwas Ungewöhnliches bemerken. Patienten, die Fragen oder Bedenken bezüglich ihrer Behandlung haben, sollten sich an ihren Arzt wenden.

Um zu entscheiden, ob Picato® das Hautkrebsrisiko erhöht, wird der PRAC nun eine gründliche Überprüfung aller verfügbaren Daten, auch aus laufenden Studien, durchführen. Der Ausschuss wird die Daten bzgl. des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Picato® bewerten und eine Empfehlung abgeben, ob die Zulassung des Medikaments in der EU geändert werden sollte.

Picato® ist als Gel erhältlich, das auf die von aktinischen Keratosen betroffenen Hautpartien aufgetragen wird. Es wird verwendet, wenn die von aktinischen Keratosen betroffene Oberhaut nicht übermäßig verhornt oder verdickt und erhaben ist. Aktinische Keratosen werden durch zu viel Sonnenlicht verursacht und können zu invasivem Hautkrebs führen. Picato® ist seit November 2012 in der EU zugelassen.

Die Überprüfung von Picato® wurde auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet.

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

www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/picato

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.

Während der laufenden Überprüfung sollen Ärzte die Handhabungshinweise für leuprorelinhaltige Arzneimittel sorgfältig befolgen. Patienten, denen derartige Arzneimittel verordnet worden sind und die Bedenken haben, sollen diese mit ihrem Arzt besprechen.

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

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-medical-products.

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

CYPROTERON: ÜBERPRÜFUNG DES MENINGEOMRISIKOS

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1488, gestartet am 11.07.2019)

Die EMA hat mit der Überprüfung cyproteronhaltiger Arzneimittel begonnen, die zur Behandlung einer Reihe von Erkrankungen verwendet werden, darunter übermäßiges Haarwachstum, Prostatakrebs und Akne. Es wird auch in der Hormonersatztherapie angewendet.

Im Rahmen des Risikobewertungsverfahrens soll das Risiko der Entwicklung eines Meningeoms untersucht werden, einem seltenen, meist nicht bösartigen Tumor der Hirnhaut, der das Gehirn und das Rückenmark umschließt. Das mit einer täglichen Einnahme von mindestens 10 mg Cyproteron verbundene Risiko eines Meningeoms ist seit 2008 bekannt. Es wurde in die Produktinformationen für diese Arzneimittel aufgenommen – zusammen mit einem Hinweis, dass Cyproteron nicht bei Patienten angewendet werden sollte, bei denen ein Meningeom vorliegt oder in der Vergangenheit bestand. Zu diesem Zeitpunkt gab es jedoch keine Informationen über das Ausmaß und die Dosisabhängigkeit des Risikos.

Eine kürzlich in Frankreich durchgeführte Studie hat nun Hinweise ergeben, dass das Risiko der Entstehung eines Meningeoms – auch wenn es als sehr gering eingestuft wird – bei Frauen zunimmt, die über einen längeren Zeitraum hohe Dosen von Cyproteron einnehmen. Die Studie zeigte auch, dass sich das Risiko der Tumorbildung verringerte, wenn die Patientinnen die Behandlung mit Cyproteron für mindestens ein Jahr eingestellt hatten. Insgesamt blieb das Risiko aber etwas höher als bei unbehandelten Patientinnen. Aufgrund ihrer Lage im und um das Gehirn und Rückenmark können Meningeome ernste Probleme verursachen. Die französische Arzneimittelbehörde hat die EMA daher gebeten, dieses Risiko unter Berücksichtigung aller neuesten Daten zu untersuchen.

Der PRAC der EMA wird nun die verfügbaren Erkenntnisse prüfen und Empfehlungen abgeben, ob die Zulassungen cyproteronhaltiger Arzneimittel in der gesamten EU angepasst werden sollten.

Cyproteron hat antiandrogene Wirkungen, d. h., es blockiert die Wirkung von Androgenen, Sexualhormonen, die sowohl bei Männern als auch bei Frauen vorkommen. Es wirkt in der gleichen Weise wie Progesteron, ein anderes Sexualhormon. Cyproteronhaltige Arzneimittel werden zur Behandlung verschiedener androgenabhängiger Erkrankungen wie Hirsutismus (übermäßiger Haarwuchs), Alopezie (Haarausfall), vorzeitige Pubertät, Amenorrhö (fehlende Regelblutung), Akne und Prostatakrebs eingesetzt. Sie werden auch in der Hormonersatztherapie angewandt. Cyproteronhaltige Arzneimittel enthalten entweder Cyproteron allein oder in einer niedrigeren Dosis in Kombination mit Östrogen. Cyproteron ist seit den 1970er Jahren in der EU national zugelassen, es ist verschreibungspflichtig und unter verschiedenen Handelsnamen erhältlich.

Die Überprüfung cyproteronhaltiger Arzneimittel wurde auf Antrag Frankreichs gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet.

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

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.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal.

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 28–31 October 2019 PRAC meeting. 25 November 2019, EMA/PRAC/580132/2019

PRAC-SITZUNG VOM 28. BIS 31. OKTOBER 2019

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. bis 31. Oktober 2019

Eisensucrose; Eisencarboxymaltose; Eisenisomaltosid; Eisendextran; Eisen-Natrium-Gluconat – Koronararterienspasmus (EPITT-Nr. 19408)

Unter Berücksichtigung der Informationen des Zulassungsinhabers aus klinischen Studien, Postmarketingdaten und aus der Literatur stimmt der PRAC überein, dass es Hinweise auf einen Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten eines Kounis-Syndroms (akute allergische Koronararterienspasmen, die zu einem Myokardinfarkt führen können) und der Einnahme eisenhaltiger Arzneimittel gibt, die ausreichend sind, einen Warnhinweis in den Produktinformationen von Arzneimitteln aufzunehmen, die Eisensucrose; Eisencarboxymaltose; Eisenisomaltosid; Eisendextran oder Eisen-Natrium-Gluconat enthalten. Aus diesem Grund sollen Zulassungsinhaber von Arzneimitteln, die diese Wirkstoffe enthalten, innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung dieser Empfehlung entsprechende Änderungsanzeigen einreichen.

Es liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen vor, die sich zu einem Kounis-Syndrom entwickelt haben (akute allergische Koronararterienspasmen, die zu einem Myokardinfarkt führen können).

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. bis 31. Oktober 2019)

Wirkstoff	EPITT	Signal
5 α -Reduktasehemmer (5-ARI): Finasterid; Dutasterid	19424	Diabetes mellitus Typ 2
Adalimumab	19483	Autoimmunenzephalitis
Ceftriaxon	19492	Enzephalopathie
Mycophenolsäure; Mycophenolat-Mofetil	19473	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
Paroxetin	19474	mikroskopische Kolitis
Pazopanib	19494	Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. bis 31. Oktober 2019

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Azacitidin	19422	progressive multifokale Leukenzephalopathie	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Buprenorphin, Naloxon	19475	Serotonin-Syndrom durch Arzneimittelwechselwirkung mit serotonerg wirkenden Arzneimitteln	zurzeit keine weiteren Maßnahmen
Ibuprofen; Ketoprofen und Kombinationsarzneimittel ¹	19415	schwere Exazerbation von Infektionen	zurzeit keine weiteren Maßnahmen
Imiquimod	19441	Pemphigus	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Infliximab und alle anderen TNF- α -Inhibitoren: Adalimumab; Etanercept; Certolizumab pegol; Golimumab	19480	Kaposi-Sarkom	zurzeit keine weiteren Maßnahmen
Tigecyclin	19394	Bradykardie	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)-Hemmer zur intravitrealen Injektion: Aflibercept; Ranibizumab	19330	Aortendissektionen und Aneurysmen	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

¹ Chlorphenamin, Ibuprofen, Phenylephrin; Dimenhydrinat, Ibuprofen, Koffein; Ibuprofen, Ascorbinsäure; Ibuprofen, Koffein; Ibuprofen, Codein; Ibuprofen, Hydrocodon; Ibuprofen, Paracetamol; Ibuprofen, Phenylephrin; Ibuprofen, Pseudoephedrin; Ketoprofen, Omeprazol; Ketoprofen, Sucralfat

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 30 September–3 October 2019 PRAC meeting. 28 October 2019, EMA/PRAC/532014/2019

PRAC-SITZUNG VOM 30. SEPTEMBER BIS 03. OKTOBER 2019

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 30.09.–03.10.2019

Durvalumab – Myasthenia gravis (EPITT-Nr. 19451)

Basierend auf den verfügbaren Informationen ist der PRAC der Auffassung, dass eine Verbindung zwischen einer Therapie mit Durvalumab und Myasthenia-gravis-Fällen besteht. Daher stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber (Astra Zeneca) für das Durvalumab enthaltende Arzneimittel IMFINZI® innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen hinsichtlich dieses Risikos zu ergänzen.

Lithium – arzneimittelinduzierte lichenoidale Hautreaktion (EPITT-Nr. 19389)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Lithium enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieses Risikos bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 30. September bis 03. Oktober 2019)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Bevacizumab	19472	Guillain-Barré-Syndrom
Nivolumab	19467	hämophagozytische Lymphohistiozytose
Vismodegib	19470	Pankreatitis

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 30. September bis 03. Oktober 2019

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAV) ²	19395	Autoimmunhepatitis	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Durvalumab	19451	Myasthenia gravis	<ul style="list-style-type: none"> • siehe Seite 50 • Bewertung mit dem nächsten PSUR (08. Januar 2020) • Aktualisierung des Risikomanagementplans (RMP)
Hormonersatztherapie (HRT) ³	19482	neue Informationen über das bekannte Risiko für das Auftreten von Brustkrebs	zurzeit keine weiteren Maßnahmen
Indapamid	19468	choroidaler Erguss	zurzeit keine weiteren Maßnahmen
Sebelipase alfa	19410	nephrotisches Syndrom	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

² Dasabuvir; Elbasvir, Grazoprevir; Glecaprevir, Pibrentasvir; Ledipasvir, Sofosbuvir; Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir; Sofosbuvir; Sofosbuvir, Velpatasvir; Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir

³ Chlorotrianisen; konjugierte Östrogene; konjugierte Östrogene, Bazedoxifen; Dienestrol; Diethylstilbestrol; Estradiol; Estradiol, Norethisteron; Estriol; Estron; Ethinylestradiol; Methallenestril; Moxestrol; Promestrien; Tibolon

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 2–5 September 2019 PRAC meeting. 30 September 2019, EMA/PRAC/474667/2019 Corr

PRAC-SITZUNG VOM 02. BIS 05. SEPTEMBER 2019

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 02.–05. September 2019

Ibrutinib – ischämischer Schlaganfall (EPITT Nr. 19369)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen und der Bewertung der vom betroffenen Zulassungsinhaber eingereichten Daten stimmt der PRAC überein, dass die Produktinformationen für Ibrutinib aktualisiert werden sollen, um das Risiko für zerebrovaskuläre Vorfälle, transiente ischämische Attacken und ischämische Schlaganfälle einschließlich Todesfälle wiederzugeben. Der Zulassungsinhaber von Imbruvica (Janssen-Cilag International NV) soll innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung dieser PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Fälle von zerebrovaskulären Vorfällen, transienten ischämischen Attacken und ischämischen Schlaganfällen einschließlich Todesfällen wurden unter Anwendung von Ibrutinib mit und ohne gleichzeitiges Vorhofflimmern und/oder Bluthochdruck gemeldet. Die Latenz nach der Einleitung der Behandlung mit Ibrutinib bis zum Beginn zentraler ischämischer Gefäßerkrankungen belief sich in den meisten Fällen auf mehrere Monate (über einen Monat in 78 % und über sechs Monate in 44 % der Fälle), was die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Patienten betont.

Ibuprofen – akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (EPITT-Nr. 19409)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen in EudraVigilance und der Literatur hinsichtlich des Risikos für das Auftreten einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie von Ibuprofen stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Ibuprofen enthaltenden Arzneimitteln (nur systemisch anzuwendende Formulierungen) innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Inhibitoren des Natrium/Glukose-Co-Transporters 2 (SGLT2)⁴ – neue Informationen bezüglich der bekannten Verbindung zwischen SGLT2-Inhibitoren und diabetischer Ketoazidose bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen oder akut schwer erkrankt sind (EPITT Nr. 19355)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen in EudraVigilance und der Literatur sowie des bekannten Zusammenhangs von der Anwendung von Natrium/Glukose-Co-Transporter (SGLT2) und dem Auftreten einer diabetischen Ketoazidose stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von SGLT2-Inhibitoren enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen mit einer Empfehlung für die Überwachung von Patienten, die sich einer Operation unterziehen oder akut schwer erkrankt sind, hinsichtlich der Ketonkörperkonzentration zu ergänzen. Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist dabei der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen.

⁴ Canagliflozin; Canagliflozin, Metformin; Dapagliflozin; Dapagliflozin, Metformin; Empagliflozin; Empagliflozin, Metformin; Empagliflozin, Linagliptin; Ertugliflozin, Metformin; Ertugliflozin, Sitagliptin; Saxagliptin, Dapagliflozin

Teriflunomid – Psoriasis (EPITT Nr. 19366)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen in EudraVigilance, der Literatur, aus klinischen Studien und einem vom Zulassungsinhaber von Aubagio (Sanofi Genzyme) bereitgestellten kumulativen Review stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen bezüglich dieses Risikos bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Erneutes Auftreten von Psoriasis (einschließlich pustulöser Psoriasis) und Verschlimmerung der zuvor bestehenden Psoriasis wurden im Rahmen der Anwendung von Teriflunomid berichtet. Eine Absetzung der Behandlung und die Einleitung eines beschleunigten Ausleitungsverfahrens kann unter Berücksichtigung der Erkrankung des Patienten und der Anamnese in Erwägung gezogen werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 02. bis 05. September 2019)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Abirateron	19445	Hypoglykämie infolge von Wechselwirkung mit Sulfonylharnstoffen
Adalimumab	19457	Perikarditis
Anastrozol	19449	Halluzinationen
Golimumab	19460	entzündliche Myopathie
Ibrutinib	19444	neutrophile Dermatosen
Immuncheckpoint-Inhibitoren: Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab	19464	Tuberkulose
Perampanel	19383	Hepatotoxizität
Prasugrel	19463	schwere Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR)
Sacubitril, Valsartan	19448	ventrikuläre Arrhythmie
Sitagliptin und andere Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer (DPP-4): Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin	19466	Rhabdomyolyse

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 02. bis 05. September 2019

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Durvalumab	19451	Myasthenia gravis	siehe Seite 50
Omalizumab	19385	erworbene Hämophilie	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Pembrolizumab	19381	Optikusneuritis	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Ticagrelor	19375	schwere Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR)	Überwachung im Rahmen des PSUR
Tocilizumab	19360	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. November 2019 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus den EU Spontaneous Reporting Systems)	
Idelalisib (EPITT 19500)	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Insulin ⁵ : (EPITT 19499)	kutane Amyloidose
Nilotinib (EPITT 19497)	anaphylaktische Reaktion
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Andexanet alfa (EPITT 19493)	fehlerhafte Testergebnisse bei der Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität unter der Behandlung mit Andexanet alfa
Ifosfamid (EPITT 19433)	erhöhtes Risiko für Enzephalopathie
laufende Signalverfahren	
Thiazide, Thiazid-ähnliche Diuretika und Kombinationen (EPITT 19468)	choroidaler Erguss

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 02. bis 05. September, 30. September bis 03. Oktober, 28. bis 31. Oktober sowie 25. bis 28. November 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.

⁵ Insulin aspart – FIASP, NOVOMIX, NOVORAPID; Insulin aspart, Insulin degludec – RYZODEG, TRESIBA; Rinderinsulin; Insulin degludec, Liraglutide – XULTOPHY; Insulin detemir – LEVEMIR; Insulin glulisine – APIDRA; Humaninsulin – ACTRAPID, ACTRAPHANE, INSULATARD, INSUMAN, MIXTARD, PROTAPHANE; Insulin lispro – HUMALOG, INSULIN LISPRO SANOFI, LIPROLOG; Schweineinsulin

⁶ betroffene Wirkstoffe, Arzneimittel und Indikationen: siehe Tagesordnung der PRAC-Sitzung

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

10.12.2019 **ROTE-HAND-BRIEF ZU EMERADE®: AKTUALISIERUNG ZUR THEMATIK „INITIALER AKTIVIERUNGSFEHLER“**

Die Firma Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH informiert in Abstimmung mit dem zuständigen Landesamt für Gesundheit und Soziales (LaGeSo) in Berlin in einem Rote-Hand-Brief über Aktivierungsfehler im Zusammenhang mit der Anwendung von Emerade-Fertigpens. Es wird empfohlen, Fertigpens, die bei zu hohen Temperaturen gelagert wurden, bei Verfügbarkeit gegen Fertigpens anderer Hersteller auszutauschen. Es handelt sich nicht um einen Rückruf. Ärzte werden gebeten, ihre Patienten entsprechend zu informieren und ggf. eine Neuverordnung vorzunehmen. Der Rote-Hand-Brief vom 02.10.2019 wird von der Firma zurückgezogen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

06.12.2019 **INFORMATION ZU METFORMINHALTIGEN ARZNEIMITTELN**

Spuren einer Verunreinigung, N-Nitrosodimethylamin (NDMA), wurden in einer geringen Anzahl von metforminhaltigen Arzneimitteln außerhalb der Europäischen Union (EU) gefunden.

Der festgestellte NDMA-Gehalt in den metforminhaltigen Arzneimitteln ist sehr gering und scheint innerhalb bzw. unterhalb des Bereichs zu liegen, dem der Mensch aus anderen Quellen, einschließlich bestimmter Nahrungsmittel und Wasser, ausgesetzt sein kann.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die darauf hindeuten, dass Arzneimittel, die sich in der EU auf dem Markt befinden, betroffen sind. Die europäischen Überwachungsbehörden arbeiten derzeit gemeinsam mit den pharmazeutischen Unternehmen zusammen, um entsprechende Arzneimittel, die sich auf dem europäischen Markt befinden, zu testen, und werden weitere Informationen zur Verfügung stellen, sobald diese verfügbar sind.

Den Patienten in der EU wird empfohlen, ihre metforminhaltigen Arzneimittel wie gewohnt weiter einzunehmen. Die Risiken, die sich aus einer unzureichenden Diabetesbehandlung ergeben, überwiegen bei Weitem die möglichen Auswirkungen der niedrigen NDMA-Werte, die in den Untersuchungen festgestellt wurden. Mediziner werden zudem gebeten, die Patienten daran zu erinnern, wie wichtig es ist, eine Diabeteserkrankung ausreichend zu behandeln.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

02.12.2019 **MECASERMIN (INCRELEX®): RISIKO FÜR GUTARTIGE UND BÖSARTIGE NEOPLASMIEN**

Die Firma Ipsen Pharma informiert in Abstimmung mit der EMA sowie dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief über Fälle von gutartigen und bösartigen Neoplasmen bei Kindern und Jugendlichen, die nach Markteinführung von Mecasermin mit dem Arzneimittel behandelt wurden.

Wenn sich eine gutartige oder bösartige Neoplasie entwickelt, muss die Behandlung mit Mecasermin dauerhaft abgesetzt und eine entsprechende fachärztliche Betreuung in Anspruch genommen werden. Mecasermin ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen mit aktiver Neoplasie oder Verdacht auf Neoplasie oder mit jeglichem Befund oder Vorerkrankung, die das Risiko für benigne oder maligne Neoplasien erhöhen. Mecasermin darf nur zur Behandlung von schwerem primärem IGF-1-Mangel angewendet werden. Die maximale Dosierung von 0,12 mg/kg zweimal täglich darf nicht überschritten werden. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass das Neoplasie-Risiko bei Patienten höher sein kann, denen Mecasermin ohne IGF-1-Mangel oder in höheren Dosen als empfohlen verabreicht wird, was in einem Anstieg des IGF-1-Spiegels über den Normalwert resultiert.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

25.11.2019 **METHOTREXAT: DOSIERUNGSFEHLER: NEUE MASSNAHMEN ZUR VERMEIDUNG POTENZIELL TÖDLICHER DOSIERUNGSFEHLER MIT METHOTREXAT BEI ENTZÜNDLICHEN ERKRANKUNGEN**

Das BfArM setzt mit Bescheid vom 20. November 2019 den entsprechenden Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission C (2019) 7680 final vom 21. Oktober 2019 um. Damit wird das europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu methotrexathaltigen Arzneimitteln abgeschlossen.

Weitere Informationen zu dem Verfahren können den Seiten 4–13 dieser Ausgabe des Bulletins entnommen werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

55

25.11.2019 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF EISENPRÄPARATE PARENTERAL (AUSSER EISEN [III]-HYDROXID-DEXTRAN-KOMPLEX [EISEN-DEXTRAN]): ZUSAMMENHANG ZWISCHEN MÜTTERLICHEN ÜBEREMPFINDLICHKEITSREAKTIONEN UND FETALER BRADYKARDIE SOWIE OBERFLÄCHLICHE THROMBOPHLEBITIDEN AN DER INJEKTIONSSTELLE NACH DER ANWENDUNG INTRAVENÖS VERABREICHTER PARENTERALER EISENPRÄPARATE

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Eisenpräparate parenteral (außer Eisen[III]-hydroxid-Dextran-Komplex [Eisen-Dextran]) wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 25.07.2019 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. In Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) sollte für alle intravenös verabreichten parenteralen Eisenpräparate, unabhängig von der Menge der derzeit verfügbaren Daten über fetale Bradykardie, eine Empfehlung aufgenommen werden, dass das ungeborene Kind bei intravenöser Verabreichung parenteraler Eisenpräparate während der Schwangerschaft sorgfältig überwacht werden sollte, da es infolge einer Überempfindlichkeitsreaktion der Mutter zu einer fetalen Bradykardie kommen kann. Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) von intravenös verabreichten Arzneimitteln, die den Natrium-Eisen-Gluconat-Komplex enthalten, sollte um die Nebenwirkung „oberflächliche Thrombophlebitis an der Injektionsstelle“ mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ ergänzt werden. Die Packungsbeilage für intravenös verabreichte Arzneimittel, die den Natrium-Eisen-Gluconat-Komplex enthalten, ist entsprechend zu aktualisieren. Mit Bescheid vom 19.11.2019 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh/410149/2019 vom 25.07.2019 um.

LINK
ZUM BEITRAG

25.11.2019 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF EISENPRÄPARATE PARENTERAL (EINSCHLIESSLICH EISEN [III]-HYDROXID-DEXTRAN-KOMPLEX [EISEN-DEXTRAN]): ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER VERWENDUNG INTRAVENÖS VERABREICHTER EISENHALTIGER ARZNEIMITTEL UND GRIPPEÄHNLICHEN SYMPTOMEN

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Eisenpräparate parenteral (einschließlich Eisen [III]-hydroxid-Dextran-Komplex [Eisen-Dextran]) wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 20.08.2018 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Auf der Grundlage der Prüfung zusammengefasster Daten aus klinischen Studien und aus Untersuchungen nach der Markteinführung geht der federführende Staat (Lead Member State, LMS) davon aus, dass der kausale Zusammenhang zwischen der Verwendung intravenös verabreichter eisenhaltiger Arzneimittel und grippeähnlicher Symptome ausreichend belegt ist, um Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) für alle parenteralen eisenhaltigen Arzneimittel zu ändern. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert. Mit Bescheid vom 19.11.2019 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe EMA/CMDH/489617/2018 vom 20.08.2018 um.

LINK
ZUM BEITRAG

19.11.2019 82. SITZUNG DES SACHVERSTÄNDIGENAUSSCHUSSES FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT NACH § 53 ABSATZ 2 AMG AM 23. JANUAR 2020 – TAGESORDNUNG

Auszug aus der Tagesordnung:

- Lithium – Antrag auf Änderung der Positionsformulierung
- Blutzubereitungen humanen Ursprungs – Antrag auf Freistellung von der Verschreibungspflicht für Eigenblut und Eigenblutzubereitungen
- Naratriptan und Almotriptan – Antrag auf Änderung der Positionsformulierungen
- Verschiedenes: Diphenhydramin – Überprüfung der Verkaufsabgrenzung bei Patienten über 65 Jahren; Doxylamin – Überprüfung der Verkaufsabgrenzung bei Patienten über 65 Jahren

LINK
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

18.11.2019 PACLITAXEL: FORTBESTEHEN VON NEUROPATHIE BEI PACLITAXEL-EXPOSITION ÜBER ZWÖLF MONATE HINAUS SOWIE ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PACLITAXEL UND DEM HAND-FUSS-SYNDROM – UMSETZUNG DES DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSSES DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION ZUM PSUR SINGLE ASSESSMENT VOM 14.10.2019

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Paclitaxel wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Europäische Kommission im Verfahren nach Art. 107g) in Verbindung mit Art. 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG am 14.10.2019 einen Durchführungsbeschluss erlassen. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des Durchführungsbeschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Die Überprüfung von Daten nach der Zulassung ergab, dass Neuropathie über das Absetzen der Paclitaxel-Behandlung hinaus fortbestehen kann. Daten aus der veröffentlichten Literatur und aus Datenbanken des Gesundheitswesens bestätigten das Fortbestehen von Neuropathie bei Paclitaxel-Exposition über zwölf Monate hinaus. Auf Grundlage der vorgelegten Daten wird empfohlen, die derzeitigen Informationen zu Neuropathie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels durch Hinzufügen von Informationen betreffend persistierender Neuropathie nach dem Absetzen von Paclitaxel zu aktualisieren. Nach einer kumulativen Überprüfung von Daten von allen Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Paclitaxel und dem Hand-Fuß-Syndrom zumindest eine plausible Möglichkeit. Unter den Fällen von palmarplantarem Erythrodyssäthesiesyndrom und -symptomen, die bei den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingegangen sind, befanden sich mehrere Fälle mit einer positiven Dechallenge und mit einer positiven Rechallenge. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien und veröffentlichter Literatur über Hand-Fuß-Syndrom im Zusammenhang mit einer Paclitaxel-Behandlung berichtet. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollte daher um die Aufnahme von Hand-Fuß-Syndrom als einer UAW in Abschnitt 4.8 unter SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aktualisiert werden. Eine Häufigkeit von „nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“ wird als angemessen erachtet. Die Packungsbeilage sollte entsprechend aktualisiert werden. Mit Bescheid vom 14.11.2019 setzt das BfArM den Kommissionsbeschluss um.

15.11.2019 XELJANZ® (TOFACITINIB): VORSICHT BEI DER ANWENDUNG BEI PATIENTEN MIT HOHEM RISIKO FÜR BLUTGERINNSEL

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA bestätigt die Beurteilung des PRAC, dass die Anwendung von Xeljanz® (Tofacitinib) das Risiko der Bildung von Blutgerinnseln in der Lunge und in tiefen Venen bei Patienten mit bereits vorhandenem hohem Risiko weiter verstärken könnte. Weitere Informationen zu dem Verfahren können den Seiten 41–42 dieser Ausgabe des Bulletins entnommen werden.

14.11.2019 LUCENTIS® (RANIBIZUMAB) 10 MG/ML INJEKTIONS-LÖSUNG IN EINER FERTIGSPRITZE: SCHWERGÄNGIGKEIT DES SPRITZENKOLBENS

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

Novartis informiert darüber, dass es nach der Aussendung eines Rote-Hand-Briefs im August noch zu Meldungen über Schwierigkeiten beim Bewegen des Spritzenkolbens bei einigen Lucentis®-Fertigspritzen kommt. Dies kann zur Folge haben, dass eine geringere als die empfohlene Dosis Lucentis® in das Auge des Patienten appliziert wird. Falls sich die Kanüle bei der Durchführung der Injektion mit einer Spritze, die in der Handhabung untypisch erscheint, innerhalb des Auges verschiebt, kann dies den Patienten schaden. Bei der Einstellung der Dosis soll daher immer überprüft werden, ob sich der Spritzenkolben leicht bewegen lässt. Die Injektion soll nicht begonnen werden, wenn sich der Spritzenkolben nicht leicht bewegen lässt. Stattdessen soll in dem Fall eine neue Fertigspritze verwendet werden. Die Injektion soll sofort abgebrochen werden, wenn sich der Spritzenkolben während der Injektion nicht leicht bewegen lässt. Sollte eine Spritze in der Handhabung untypisch erscheinen, soll diese zur Untersuchung und Meldung eines möglichen Defekts an Novartis zurückgesendet werden.

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

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

PEI: www.pei.de/rhb