

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 2 | Juni 2020

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Arzneimittelsicherheit und medizinische Versorgung in Zeiten der COVID-19-Pandemie 03

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Cyproteronacetat: Meningeomrisiko führt zu weiteren Anwendungseinschränkungen 04

Risikofaktoren für Invagination bei Kindern unter einem Jahr mit Schwerpunkt
Rotavirusimpfstoffe: retrospektive multizentrische gematchte Fall-Kontrolle-Studie 10

FORSCHUNG

Der Risikomanagementplan: Neufokussierung durch die zweite Revision
des Moduls V des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis 20

NEUES IN KÜRZE

Forschungsprojekt INA: Analyse differenzieller Gen- und Proteinexpression
zum In-vitro-Nachweis einer Arzneimittelallergie 29

PRAC-MELDUNGEN

Meldungen aus BfArM und PEI 33

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2020 36

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

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 51

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 vierteljährlich 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, männliche und diverse 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 Standesorganisationen (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

Liebe Leserinnen und Leser,

ein wichtiges Ziel unserer Arbeit ist die Erhöhung der Arzneimittelsicherheit zum Schutz von Patientinnen und Patienten. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) haben unter den besonderen Herausforderungen der COVID-19-Pandemie ihre Leistungen für die Bereitstellung sicherer und wirksamer Arzneimittel verstärkt. So ist das BfArM zusammen mit österreichischen Kollegen Rapporteur für das Zulassungsverfahren von Remdesivir bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Aktuell liegt ein positives Votum des CHMP der EMA für die Zulassung dieses Arzneimittels vor. Wir begleiten darüber hinaus viele klinische Prüfungen – ob zu Chloroquin, Remdesivir oder anderen Wirkstoffen – und geben Hinweise zum Off-Label-Use sowie zu individuellen Heilversuchen.

Für eine COVID-19-Therapie in Entwicklung befindliche biomedizinische Arzneimittel sind Impfstoffe, aus dem Blut von genesenen COVID-19-Patientinnen und Patienten gewonnene Rekonvaleszentenplasmen und spezifische Immunglobulinpräparate und monoklonale neutralisierende Antikörper. Ein weiterer Ansatzpunkt für die COVID-19-Therapie ist die überschießende Immunreaktion durch inflammatorische Zytokine. Auch monoklonale Antikörper, die diesen Weg durch Bindung an den Interleukin-6-Rezeptor inhibieren, werden im Sinne eines Repurposing für die COVID-19-Therapie klinisch geprüft.

BfArM und PEI haben bereits eine Reihe klinischer Prüfungen genehmigt, bieten wissenschaftliche Beratungen an und führen im Verbund mit anderen Arzneimittelbehörden in Europa die Beratungen der diesbezüglichen Task Force der EMA durch.

Neben unseren Aktivitäten im Bereich der Arzneimitteltherapie unterstützt das BfArM die medizinische Versorgung durch Sonderzulassungen bei Medizinprodukten wie Schutzmasken und Testsystemen zum Nachweis von Coronaviruserkrankungen und führt auch Beratungen zu Medical Apps zur Unterstützung von Therapieentscheidungen bei COVID-19-Infektionen durch. Das PEI engagiert sich bei der Entwicklung von internationalem Referenzmaterial der WHO für die biologischen Assays, die für Diagnostik und Therapeutika-Evaluationen dringend benötigt werden. Sensitivität und Spezifität repräsentativer Antikörpertests werden vom In-vitro-Diagnostika-Prüflabor am PEI derzeit geprüft.

BfArM und PEI stehen hinsichtlich der Entwicklung der Ausbreitung des Coronavirus in einem kontinuierlichen Austausch mit dem Bundesministerium für Gesundheit, dem Robert Koch-Institut, der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, den Gesundheitsbehörden der Bundesländer, der EMA, den pharmazeutischen Unternehmen und weiteren Berufsgruppen. In diesen Austausch fließen alle aktuell vorliegenden Informationen und Daten ein mit dem Ziel, mögliche Auswirkungen und Effekte beispielsweise im Hinblick auf die Arzneimittelversorgung engmaschig zu beobachten.

Wie in jeder gesundheitlichen Krise werden auch während dieser Pandemie über alle möglichen Kanäle ungesicherte oder falsche „Fakten“ zu Arzneimitteln oder sonstigen Wundermitteln verbreitet. Wir möchten betonen, wie wichtig es ist, Informationen zur Therapie der Coronaviruserkrankung aus zuverlässigen Quellen zu beziehen.

Informationen zum Coronavirus im Zusammenhang mit den regulatorischen Aufgaben des BfArM und des PEI und eine Zusammenstellung von Anbietern wissenschaftlich gesicherter Informationen der Bundesbehörden finden Sie unter: www.bfarm.de/corona bzw. www.pei.de/coronavirus.

Prof. Dr. Karl Broich und Prof. Dr. Klaus Cichutek

// Cyproteronacetat: Meningeomrisiko führt zu weiteren Anwendungseinschränkungen //

N. BICK

B. SACHS

(BfArM)

Bei Cyproteronacetat (CPA) handelt es sich um ein Gestagen mit antiandrogener Partialwirkung, das als Monosubstanz oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Therapie unterschiedlicher sexualhormonempfindlicher Erkrankungen eingesetzt wird. Das Risiko der Entwicklung von Meningeomen unter langfristiger Anwendung hoher CPA-Dosen ist schon seit vielen Jahren bekannt. In einer aktuellen Studie aus Frankreich wurde dieses Risiko nun weiter untersucht und charakterisiert. Die Ergebnisse der Studie triggerten ein Risikobewertungsverfahren, das mit Empfehlungen für risikoadaptierte Maßnahmen für die unterschiedlichen CPA-haltigen Arzneimittel abgeschlossen wurde, die jetzt von den einzelnen EU-Mitgliedstaaten umgesetzt werden. Dieser Beitrag stellt die Hintergründe des Verfahrens und die beschlossenen Maßnahmen ausführlicher dar.

CYPROTERONACETAT – INDIKATIONEN UND ZULASSUNGSSTATUS

Cyproteronacetat (CPA) ist ein synthetisches Gestagen mit starker antiandrogener Wirkung.¹ Hierdurch blockiert es die Wirkung von Androgenen, also Sexualhormonen mit virilisierender Wirkung, die sowohl bei Männern als auch bei Frauen vorkommen.

Cyproteronacetat ist seit den 1970er Jahren in der EU national als verschreibungspflichtiges Arzneimittel zugelassen und unter verschiedenen Handelsnamen erhältlich.²

Die aktuell zugelassenen Anwendungsgebiete von CPA in Deutschland unterscheiden sich nach seinem Einsatz als Mono- oder Kombinationstherapie sowie zur Anwendung bei Frauen oder Männern. Damit verbunden sind auch verschiedene Wirkstärken.

Zur Monotherapie ist CPA (z. B. Androcur 10, 50 mg) bei Frauen zugelassen zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Androgenisierungserscheinungen, z. B. Hirsutismus, schwerere Formen der Akne sowie androgenetische Alopezie, oftmals in Verbindung mit schweren Verlaufsformen von Akne und/oder Seborrhö (nur 50 mg Dosis). Bei Männern ist CPA als Monotherapie u. a. zur Therapie des inoperablen Prostatakarzinoms sowie zur Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen zugelassen (z. B. Androcur 50, 100 und 300 mg).

Darüber hinaus ist CPA in Kombination mit Ethinylestradiol 35 µg bei Frauen zugelassen zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Akne im Zusammenhang mit Androgen-Sensitivität (mit oder ohne Seborrhö) und/oder Hirsutismus bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter (z. B. Diane-35). Weiterhin ist CPA 1–2 mg in Kombination mit Estradiolvalerat 2 mg bei Frauen zur Hormonersatztherapie sowie zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (z. B. Climen), zugelassen.

MENINGEOME

Meningeome sind mit einem Anteil von ca. 36 Prozent die am häufigsten berichteten primären Tumore des zentralen Nervensystems. Ihre Inzidenz beträgt ca. 7,61 jährliche Neuerkrankungen/ 100.000 Personen und ist stark altersabhängig.^{3–5} Sie steigt von 0,14 pro 100.000 Personen im Alter von 0–19

Jahren auf 37,75 pro 100.000 in der Altersgruppe von 75–84 Jahren.^{4,6} Ca. 90 Prozent der Meningeome wachsen im Schädel (siehe Abbildung), ca. zehn Prozent in der Wirbelsäule.⁵ Frauen sind häufiger betroffen als Männer (2,27 : 1).^{4–7} Es wird vermutet, dass diese weibliche Prädisposition zumindest teilweise mit den endogenen Geschlechtshormonspiegeln korreliert und im gebärfähigen Alter sogar noch höher ist (~ 3 : 1).^{4–8}

Ionisierende Bestrahlung des Kopfes gilt als ein Risikofaktor für die Entwicklung von Meningeomen, nach einer variablen Latenzzeit und ohne klare Dosis-Wirkungs-Beziehung.^{4,8} Darüber hinaus ergaben epidemiologische Untersuchungen inkonsistente Assoziationen mit vorausgegangenen Schädel-Hirn-Traumata.^{4,8} Weiterhin finden sich Meningeome als Teil hereditärer Syndrome, wie z. B. der Neurofibromatose-Typ 2.⁴

Obwohl Meningeome als gutartige Tumore des zentralen Nervensystems eingestuft werden,⁹ sind sie häufig mit Morbidität wie fokal-neurologischen Defiziten, Krampfanfällen und verminderter Lebensqualität verbunden.⁴ Darüber hinaus sind nicht alle Meningeome gutartig.⁹ Die WHO-Klassifikation unterteilt die Meningeome anhand morphologischer Kriterien in die Grade I bis III.^{3,5,10–12} Dem Grad I (gewöhnliches Meningeom) werden ca. 81 Prozent der Meningeome zugeordnet, sie gelten als benigne. Die Patienten können durch eine vollständige operative Entfernung des Tumors in der Regel geheilt werden. Der Grad II umfasst atypische Meningeome mit schnellem Wachstum und macht ca. 17 Prozent aller Meningeome aus. In diesen Fällen wird individuell entschieden, ob nach der Operation eine anschließende Strahlentherapie notwendig ist. Ca. zwei Prozent der Meningeome gehören zum Grad III (anaplastisches Meningeom; bösartiges, infiltratives Wachstum). Bei ihnen ist die Wahrscheinlichkeit für Rezidive am größten. Die meisten Patienten mit Grad-III-Meningeomen werden bestrahlt.^{4,10,11} In Bezug auf weitere Klassifizierungsansätze sei auf die Literatur verwiesen.^{10,12}

Die geschätzte Zehnjahres-Gesamtüberlebensrate für Meningeome beträgt 57,1 Prozent. Für jüngere Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose 20–44 Jahre alt waren, liegt sie bei 77,7 Prozent.^{4,6} Tumoren des Grades II und III zeigen einen wesentlich aggressiveren Verlauf als Meningeome vom Typ I. Ihre Rezidivraten liegen nach fünf Jahren bei etwa 50 Prozent (Grad II) bzw. 90 Prozent (Grad III).⁴ Die Zehnjahres-Gesamtüberlebensraten betragen trotz aggressiver therapeutischer Bemühungen nur 53 Prozent (Grad II) bzw. null Prozent (Grad III).⁴

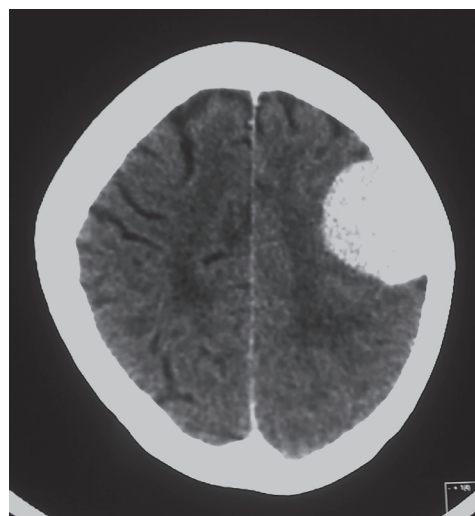


Abbildung:
Kontrastmittel aufnehmendes Meningeom in der Computertomografie

Quelle: ¹³

CPA UND MENINGEOME – FRÜHERE EVIDENZ UND REGULATORISCHE MASSNAHMEN

2008 berichteten Froelich et al. in einer Fallbeschreibung über neun Frauen (33–62 Jahre, Durchschnitt: 46 Jahre), die nach einer Behandlung mit CPA (50 mg/Tag) über zehn bis 20 Jahre multiple Meningeome entwickelt hatten. Darauf basierend formulierten Froelich et al. den Verdacht, dass CPA in Verbindung mit einem bestimmten endokrinen Status die Entwicklung multipler Meningeome fördern könnte.¹⁴ Da die Meningeome vorzugsweise an der Schädelbasis lokalisiert waren und aufgrund des ungewöhnlichen Fehlens einer Tumorprogression nach Beendigung der CPA-Behandlung, postulierten sie, dass es sich um eine besondere histopathologische Entität handeln könnte.

Eine 2011 publizierte retrospektive Kohortenstudie aus Spanien beschrieb ebenfalls ein erhöhtes Meningeomrisiko für Anwender im Vergleich zu Nichtanwendern (Rate Ratio* 11,4 %; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 4,3–30,8; adjustiert für Alter und Geschlecht, basierend auf vier Fällen, zwei bei Männern und zwei bei Frauen), die hochdosiertes CPA (50 mg) für einen Zeitraum länger als ein Jahr angewendet hatten.¹⁵

In einer 2012 publizierten Kohortenstudie aus Großbritannien zeigte sich ein erhöhtes Meningeomrisiko nur bei Männern, die CPA hochdosiert (≥ 50 mg) angewendet hatten. Dahingegen fand sich kein erhöhtes Risiko bei Frauen, die CPA als Bestandteil eines oralen Kontrazeptivums, einer Hormonersatztherapie oder in einer geringen Dosierung eingenommen hatten.¹⁶

Die ehemalige Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) kam bereits 2009 nach Bewertung der vorliegenden Daten zu dem Schluss, dass die längerfristige Anwendung von CPA (Jahre) in Dosierungen von 25 mg und mehr möglicherweise in einem kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten von (multiplen) Meningeomen stehen könnte. Im Rahmen dieser Bewertung wurde auch eine biologische Plausibilität für einen möglichen Zusammenhang berücksichtigt, u. a., da Meningeome Hormonrezeptoren auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Frauen häufiger auftreten als bei Männern und sich die größte Geschlechtsprädisposition während des gebärfähigen Alters der Frauen findet.⁸ Weiterhin unterstützten Signale aus dem Spontanberichtssystem diese Bewertung. Für niedrigere Dosierungen von CPA konnte ein solcher Zusammenhang nicht gesehen werden. Als regulatorische Maßnahme wurde dieses Risiko in den Produktinformationen CPA-haltiger Arzneimittel, die mehr als 10 mg CPA enthielten, aufgenommen.

NEUE DATEN AUS FRANZÖSISCHER STUDIE

Trigger für die erneute Bewertung des Risikos einer Entwicklung von Meningeomen bei Anwendung von CPA war eine neue Studie aus Frankreich von Weill et al. Diese Studie ist zum aktuellen Zeitpunkt in voller Länge nur in französischer Sprache öffentlich verfügbar.¹⁷ Eine englischsprachige Originalpublikation ist zurzeit noch nicht publiziert, weshalb in Bezug auf eine englischsprachige Veröffentlichung der Studienergebnisse auf den öffentlich zugänglichen Bewertungsbericht des unten genannten Risikobewertungsverfahrens verwiesen wird. Die folgenden Ausführungen zur Studie stammen aus diesem Bewertungsbericht und entsprechen teilweise einer Übersetzung ins Deutsche.¹⁸

Ziel der französischen Studie war es, die Anzahl der Fälle von Meningeomen bei Frauen in Frankreich abzuschätzen, die auf eine längere Exposition gegenüber CPA in den Dosierungen 50 und 100 mg zurückzuführen sind. Methodisch handelt es sich um eine pharmakoepidemiologische Studie, bei der Daten aus dem nationalen Gesundheitsdatensystem zu Kostenerstattungen (Verschreibungen) mit ICD-10-Diagnosen der französischen Krankenhausentlassungsdatenbank kombiniert wurden. Eingeschlossen wurden 253.777 Frauen im Alter von sieben bis 70 Jahren, die zwischen Januar 2007 und

* Incidence Rate Anwender / Incidence Rate Nichtanwender

Dezember 2014 CPA in den Dosierungen 50 oder 100 mg angewendet hatten. Die primäre Analyse bestand aus dem Vergleich der Frauen, die hochdosiertes CPA erhalten hatten (definiert als ≥ 3 g CPA innerhalb von sechs Monaten nach der ersten Dosis) mit den Frauen, die eine niedrigere CPA-Dosis angewendet hatten (definiert als < 3 g innerhalb von sechs Monaten nach der ersten Dosis).

Wesentliches Ergebnis der Studie war, dass die Exposition gegenüber hochdosiertem CPA stark mit dem Risiko eines Meningeoms assoziiert war (adjustierte Hazard Ratio 6,6; 95 %-KI: 4,0–11,1; adjustiert für Alter und Anwendung von Estrogenen). Außerdem zeigte sich eine starke Dosis-Wirkungs-Beziehung, da das Meningeomrisiko mit höheren kumulativen Dosen erheblich zunahm (siehe Tabelle mit den Hauptergebnissen der Studie).

Tabelle: Inzidenzen und adjustierte Hazard Ratio für die Diagnose Meningeom unter Anwendung von CPA¹⁹

Kumulative Dosis von Cyproteronacetat	Inzidenzrate (in Patientenjahren)	HR _{adj} (95 %-KI) *
leicht exponiert (< 3 g)	4,5/100.000	Ref.
exponiert mit ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0–11,1]
12 bis 36 g	26/100.000	6,4 [3,6–11,5]
36 bis 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8–22,2]
mehr als 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8–43,5]

* angepasst basierend auf dem Alter als zeitabhängige Variable und Estrogen beim Einschluss

Eine zusätzliche Subanalyse umfasste eine Kohorte mit Frauen, die bereits 2006 CPA angewendet (dem frühesten in der Datenbank verfügbarem Jahr, mit einem Follow-up bis Ende 2015), diese Behandlung ab 2006 fortgesetzt und kumulativ mehr als 60 g CPA erhalten hatten. Diese Frauen hatten ein absolutes Risiko für die Entwicklung eines Meningeoms von etwa vier pro 1.000 Patientenjahren. Das entspricht einer 30-fachen Erhöhung des Meningeomrisikos. Die Anzahl der Fälle von Meningeomen, die auf eine CPA-Anwendung zurückzuführen sind, wurde während des neunjährigen Studienzeitraums auf 550 Fälle geschätzt (im Durchschnitt 62 Fälle pro Jahr).

Die stratifizierte Analyse in der inzidenten Kohorte zeigte eine starke Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die jährliche Hazard Ratio (aHR) für kumulative Dosen > 60 g CPA betrug 21,7 (95 %-KI: 10,8–43,5). Das entspricht einer Anwendung von CPA über fünf Jahre von 50 mg/Tag an 20 Tagen im Monat. Ein erhöhtes Risiko zeigte sich aber auch nach kumulativen Dosen zwischen 12 und 36 g und nach kumulativen Dosen zwischen 36 und 60 g CPA (siehe Tabelle). Sowohl 50-mg- als auch 100-mg-Formulierungen wurden für diese Berechnungen der Exposition verwendet.

Die aktuellen Produktinformationen von Arzneimitteln mit 10 mg CPA und mehr weisen bereits darauf hin, dass (multiple) Meningeome in Verbindung mit der Langzeitanwendung (Jahre) von CPA in Dosen von 25 mg/Tag und mehr berichtet wurden. Die Ergebnisse der Studie von Weill et al. bestätigten diesen Wissensstand. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse der stratifizierten Analysen auf eine ausgeprägte Dosis-Wirkungs-Beziehung hin. Dies legt nahe, dass das Meningeomrisiko mit höheren kumulativen CPA-Dosen zunimmt.

Weitere Analysen ergaben, dass nach Absetzen von CPA für mindestens ein Jahr das Meningeomrisiko deutlich abnahm. Es blieb allerdings leicht höher als das Hintergrundrisiko ohne vorherige CPA-Exposition. Darüber hinaus zeigte die Studie, dass bei 30 Prozent der Meningeomfälle nach der Meningeom-

behandlung die Therapie mit CPA wieder aufgenommen wurde. Dies ist bemerkenswert, da Meningeome in der Anamnese für die Anwendung von Arzneimitteln mit 10 mg CPA und mehr eine absolute Kontraindikation darstellen.

In der Studie von Weill et al. waren niedrig dosierte CPA-haltige Arzneimittel (CPA und Ethinylestradiol [Diane-35, Dianette], CPA und Estradiolvalerat) nicht eingeschlossen. Daher liefert diese Studie auch keine Informationen über das Meningeomrisiko bei der Verwendung dieser Arzneimittel.

RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN

Als Folge der Studie eröffnete Frankreich am 12.07.2019 ein europäisches Risikobewertungsverfahren. In diesem Verfahren wurden alle vorhandenen Daten aus Studien, dem Spontanberichtssystem sowie weiteren verfügbaren Quellen zusammengetragen und bewertet. So wurden neben der Studie von Weill et al. auch 65 publizierte Fallberichte aus dem Zeitraum 2008–2019 über die Entwicklung von Meningeomen bei Anwendung von CPA berücksichtigt.¹⁸ Von diesen 65 Fallberichten beschrieben 46 das Auftreten von Meningeomen bei Frauen, fünf bei Männern, 13 bei Transgendern und in einem Fall war das Geschlecht unbekannt. Die meisten dieser Berichte bestätigten den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand, dass eine längere Anwendung hoher Dosen von CPA mit einem erhöhten Meningeomrisiko verbunden ist.¹⁸

Eine Analyse der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance identifizierte 871 Meningeomfälle bei Anwendung CPA-haltiger Arzneimittel im Zeitraum von 1995 bis 28. August 2019. Von diesen Fällen wurden 628 (72 %) im Zeitraum 2018–2019 gemeldet. Darüber hinaus stammen 606 der in den Jahren 2018 und 2019 eingegangenen Fallberichte aus Frankreich. Das Ergebnis der Analyse dieser Fälle stand im Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Daten. Die überwiegende Mehrheit der Berichte bezog sich auf CPA als Monosubstanz und weibliche Patienten (92,5 %). Für eine detailliertere Darstellung wird auf den öffentlich zugänglichen Bewertungsbericht verwiesen.¹⁸

Zusammenfassend kam der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) zu dem Schluss, dass ein erhöhtes Meningeomrisiko bei Anwendung höherer CPA-Dosen besteht und dieses Risiko sich nicht nur auf die längerfristige Anwendung bezieht. Wie oben aufgeführt, gibt es CPA-Formulierungen als Mono- oder Kombinationsarzneimittel, in verschiedenen Dosierungen sowie in unterschiedlichen Indikationen. Deshalb berücksichtigen die beschlossenen Maßnahmen das Risiko für das individuelle Arzneimittel.

IM RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN BESCHLOSSENE MASSNAHMEN

Die beschlossenen Maßnahmen als Ergebnis des Risikobewertungsverfahrens gliedern sich zum einen in Maßnahmen zur weiteren Charakterisierung des Risikos (sogenannte Pharmakovigilanz-Maßnahmen) und zum anderen in Maßnahmen zur Reduktion des Risikos (risikominimierende Maßnahmen).

Zur weiteren Charakterisierung des Risikos wurde den Inhabern von Arzneimittelzulassungen mit Einzeldosen ≥ 10 mg CPA eine Auflage zur Durchführung einer Studie erteilt, um das Bewusstsein der Ärzte für das Meningeomrisiko und seine Vermeidung zu untersuchen.² Die risikominimierenden Maßnahmen beziehen sich auf Änderungen der Produktinformationen sowie die Versendung eines Rote-Hand-Briefes und werden im Folgenden vorgestellt.¹⁹ Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur die Änderungen der zugelassenen Anwendungsgebiete und Gegenanzeigen dargestellt. In Bezug auf Aktualisierungen anderer Abschnitte der Produktinformationen (z. B. Warnhinweise, Nebenwirkungen) sei auf die in Kürze erscheinenden, aktualisierten Produktinformationen CPA-haltiger Arzneimittel verwiesen.

REFERENZEN

1. Neumann F: The antiandrogen cyproterone acetate: discovery, chemistry, basic pharmacology, clinical use and tool in basic research. *Exp Clin Endocrinol.* 1994;102(1):1–32

2. BfArM: Cyproteron: Anwendungseinschränkungen aufgrund des Meningeomrisikos. 19.05.2020; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/cyproteron.html

3. Nowosielski M et al.: Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol.* 2017;19(12):1588–1598

4. Buerki RA et al.: An overview of meningiomas. *Future Oncol.* 2018;14(21):2161–2177

5. Hollecek B et al.: Incidence, mortality and outcome of meningiomas: a population-based study from Germany. *Cancer Epidemiol.* 2019;62:101562

6. Ostrom QT et al.: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro Oncol.* 2016;18(5):v1–v75

7. Hatch EE et al.: Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer.* 2005;114:797–805

8. Wiemels J et al.: Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010;99:307–314

9. Bulleid LS et al.: The effect of the revised WHO classification on the incidence of grade II meningioma. *Br J Neurosurg.* 2019; DOI: 10.1080/02688697.2019.1639616

10. Zylka-Menhorn V: Meningeome: Exaktere Klassifikation. *Dtsch Arztebl.* 2017;114(20):A1000

11. Louis DN et al.: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–820

12. Sahm F et al.: DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):682–694

13. Glitzky queen00; http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Contrast-enhanced_meningioma.jpg

1) CPA (1 und 2 mg) in Kombination mit Ethinylestradiol oder Estradiolvalerat

Diese Arzneimittel sind bei Patienten mit einem bestehenden Meningeom oder einem Meningeom in der Vorgeschichte kontraindiziert. Zulassungen mit höheren CPA-Stärken weisen diese Kontraindikation bereits auf.

2) Arzneimittel, die 10 mg CPA und mehr enthalten, zur Anwendung bei Frauen

Sie sollten nur bei Hirsutismus, androgener Alopezie, Akne und Seborrhö eingesetzt werden, wenn andere Behandlungsoptionen, zum Beispiel niedrig dosierte CPA-haltige Arzneimittel, nicht wirksam waren. Nach klinischer Besserung sollte die Dosis allmählich auf die niedrigste wirksame Dosis reduziert werden.

3) Arzneimittel, die 50 mg oder mehr CPA enthalten, zum Einsatz bei Männern

Sie sollten nur dann zur Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen eingesetzt werden, wenn andere Behandlungen als ungeeignet angesehen werden.

Für CPA-haltige Arzneimittel zur Behandlung des inoperablen Prostatakarzinoms gibt es keine Änderungen der Produktinformationen.

FAZIT

Das Meningeomrisiko unter langfristiger Anwendung hoher CPA-Dosen ist schon seit vielen Jahren bekannt und in den Fachinformationen hochdosierter CPA-haltiger Arzneimittel aufgeführt. Eine aktuelle Studie aus Frankreich untermauert diesen Wissensstand und trägt weitere Daten zur Charakterisierung dieses Risikos bei. Die Studienergebnisse wurden zusammen mit weiteren Literaturdaten sowie Informationen aus dem Spontanmeldesystem kürzlich in einem europäischen Risikobewertungsverfahren analysiert. In der Folge wurden unter Berücksichtigung von Unterschieden im Risiko der betroffenen Arzneimittel risikominimierende Maßnahmen einschließlich neuer Anwendungsbeschränkungen für die verschiedenen CPA-haltigen Arzneimittel beschlossen. Im Rahmen einer Studie soll zudem die Effektivität dieser Maßnahmen überprüft werden.

14. Froelich S et al.: Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? *Endocrine Abstracts* 2008;16:P158; www.endocrine-abstracts.org/ea/0016/ea0016p158

15. Gil M et al.: Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(6): 965–968

16. Cea-Soriano L et al.: Hormonal therapies and meningioma: Is there a link? *Cancer Epidemiol.* 2012;36(2):198–205

17. Weill A et al.: Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyproterone et risque de méningiome chez la femme. Rapport final. Juin 2019; www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b632fbd-0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf

18. EMA: Assessment report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. INN/active substance: cyproterone; www.ema.europa.eu/en/documents/referral/cyproterone-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf

19. Rote-Hand-Brief zu Cyproteronacetat: Anwendungsbeschränkungen aufgrund des Risikos für Meningeome. 16. April 2020; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-cyproteron.pdf

// Risikofaktoren für Invagination bei Kindern unter einem Jahr mit Schwerpunkt Rotavirusimpfstoffe: retrospektive multizentrische gematchte Fall-Kontrolle-Studie //

D. OBERLE

M. HOFFELNER

J. PAVEL

D. MENTZER

I. BARTH

U. DRECHSEL-BÄUERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Beobachtungsstudien stellen einen Zusammenhang zwischen der Impfung gegen Rotavirus-Gastroenteritis und Invagination her. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) führte eine retrospektive multizentrische gematchte Fall-Kontroll-Studie durch, um Risikofaktoren für Invagination zu identifizieren, wobei ein spezieller Fokus auf die Rotavirusimpfung gelegt wurde.¹ In dieser Studie wurde das bereits in anderen Beobachtungsstudien gezeigte Risiko für Invagination nach der ersten Impfung bestätigt, wobei das Alter zum Zeitpunkt des Beginns der Impfserie dieses Risiko nicht modifizierte. Nach der zweiten und dritten Dosis wurde dagegen kein erhöhtes Risiko festgestellt. Als weiterer Risikofaktor für Invagination wurde eine positive Familienanamnese für Invagination identifiziert. Stillen dagegen hatte einen schützenden Effekt. Das Gesamtrisiko für Invagination bis zum Ende des ersten Lebensjahres war gegenüber nicht gegen Rotavirus-Gastroenteritis geimpften Kindern nicht erhöht.

EINLEITUNG

Neben den inkarzierten Hernien ist die Invagination die häufigste Ursache einer Darmobstruktion im Kindesalter. Invagination ist definiert als Einstülpung eines proximalen Darmanteils in den distalen Darmanteil. Die häufigste Lokalisation (80–90%) ist ileozökal. Durch zunehmende Durchblutungsstörung kann es im Bereich des Invaginats infolge von Blutstauung und Ödemen zur Ausbildung der Symptomatik eines Ileus kommen.

In einer bundesweiten Erhebung lag die Inzidenz bei Kindern unter einem Jahr bei 61,7/100.000 Personenjahren.² Dies wurde in einer Untersuchung, die in bayerischen Kliniken durchgeführt worden war, bestätigt: Mit 72/100.000 Personenjahren lag die Inzidenz in einem ähnlichen Bereich.³ Etwa 80 Prozent der Invaginationen treten bei Kindern innerhalb des ersten Lebensjahres auf; einen Häufigkeitsgipfel beobachtet man in einem Alter von 6,4 bis 12,5 Monaten. In 90 Prozent der Fälle tritt eine Invagination idiopathisch auf. Zu den Risikofaktoren für das Auftreten einer Invagination gehören aber auch Virusinfektionen mit Hyperplasie der Peyer-Plaques, vermehrte Darmmotilität und vergrößerte mesenteriale Lymphknoten, z. B. im Rahmen einer Enteritis.⁴ Andere anatomische Führungspunkte (lead points) sind Meckel-Divertikel⁴, Kolonpolypen⁵, Darmduplikaturen, Appendix oder Adhäsionen.

Zu den Leitsymptomen gehören Blässe, plötzlich einsetzende, krampfartige Bauchschmerzen, wiederkehrende Schreiepisoden sowie eine Schonhaltung mit Anziehen der Beine. Bei der klinischen Untersuchung ist eventuell eine walzenförmige Struktur tastbar, möglicherweise findet sich bei der rektalen Untersuchung Blut am Fingerling. Im Rahmen der Auskultation fallen hochgestellte Darmgeräusche wie beim Ileus auf. Es kommt zur Dehydratation bei rezidivierendem, teilweise auch galligem Erbrechen. Typisch ist auch das Absetzen blutig-schleimigen Stuhls („himbeergeleeartig“).

Der Ultraschall ist die Untersuchungsmethode der Wahl. Bei der Sonografie des Abdomens ist auf das

sog. Kokardenphänomen (Target-Zeichen)^{6,7}, Pendelperistaltik, Zeichen einer Enteritis und freie Flüssigkeit zu achten.

Eine rasche Reposition ist unabdingbar zur Vermeidung schwerer Komplikationen wie Darmischämie oder -perforation. Die konservative Therapie ist indiziert bei typischer Anamnese, fehlendem Peritonismus, ggf. nach Ausschluss freier Luft und bei Fehlen einer ursächlich auslösenden Raumforderung.^{8–10} Sie wird unter Operationsbereitschaft und in Analgosedierung durchgeführt. Es erfolgt eine sonografisch kontrollierte rektale Instillation von physiologischer Kochsalzlösung mit einem Druck von etwa 100 cm H₂O (sog. hydrostatische Desinvagination oder Reposition). Bei Rezidiven ist auch eine wiederholte Anwendung möglich.⁶ Nach erfolgreicher hydrostatischer Desinvagination sollte der Patient für mindestens 24 Stunden stationär überwacht werden.

Eine operative Therapie ist indiziert bei Peritonismus, freier Luft, bekannter ursächlicher Raumforderung/Fehlbildung, rezidivierenden Invaginationen (hohe Wahrscheinlichkeit einer ursächlichen Raumforderung/Fehlbildung)⁷ sowie bei pneumatisch oder hydrostatisch erfolglosem Repositionsversuch.¹¹ Beim offen chirurgischen Vorgehen wird der invaginierte Darmabschnitt manuell aus dem distalen Darmabschnitt herausgedrückt (Hutchinson-Handgriff). Die Fixation des Darmabschnitts ist optional (Pexie über 3–4 cm). Bei Darmnekrose oder unmöglicher Reposition erfolgen die Resektion des Invaginatumtors und eine End-zu-End-Anastomose. Die Laparoskopie ist bei guter Erfahrung des Chirurgen eine Alternative,¹² auch hier ist eine Pexie möglich. In manchen Fällen ist der Umstieg auf ein offen chirurgisches Vorgehen erforderlich.

Das Krankheitsbild Darminvagination hat neue Aufmerksamkeit erlangt, als die Assoziation zwischen der Impfung mit dem ersten zugelassenen Impfstoff gegen Rotavirus-Gastroenteritis (Rotashield®, Wyeth Lederle Vaccines, Philadelphia, PA/USA), der im August 1998 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen worden war, kurz nach der Markteinführung in den USA bekannt wurde. Ein erhöhtes Risiko für Invagination in den Tagen 3 bis 14 nach der ersten Dosis wurde im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie beobachtet: adjustiertes Odds Ratio (aOR) 21,7 (95 %-Konfidenzintervall [KI] 9,6–48,9).¹³ In einer Fallserienanalyse (case series analysis) war das Inzidenzratenverhältnis (IRR, Incidence Rate Ratio) 29,4 (95 %-KI: 16,1–53,6) in den Tagen 3 bis 14 nach der ersten Dosis. Zu beobachten war auch ein erhöhtes Risiko für Invagination nach der zweiten Dosis, dieses war allerdings geringer als das Risiko nach der ersten Dosis.

Daraufhin hat der Zulassungsinhaber das Präparat im Oktober 1999 vom US-Markt genommen. Am 07.05.1999 wurde Rotashield® von der Europäischen Kommission zugelassen. Am 02.11.2000 informierte der Zulassungsinhaber noch vor der Vermarktung in der EU die Europäische Kommission über seine Entscheidung, die Zulassung für Rotashield zurückzuziehen. Am 22.01.2001 akzeptierte die Europäische Kommission die Entscheidung des Zulassungsinhabers.¹⁴ Rotashield® wurde nie in der EU vermarktet.

Rotavirusimpfstoffe der zweiten Generation, RotaTeq® (Merck Vaccines, Whitehouse Station, NJ, USA) und Rotarix® (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium), sind seit 2006 in der EU zugelassen. Beide Impfstoffe werden seitdem in Deutschland eingesetzt. Aus Beobachtungsstudien nach der Zulassung von Rotavirusimpfstoffen der zweiten Generation geht hervor, dass auch für sie ein erhöhtes Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung besteht.^{15–19}

Interessanterweise wurden in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie zu viralen Infektionen und Invagination keine Hinweise darauf gefunden, dass eine Wildtyp-Rotavirus-Infektion mit einem erhöhten Risiko für Invagination assoziiert sein könnte.²⁰

Da die Hintergrundinzidenz zwischen Ländern stark schwankt (z. B. Inzidenzrate einer Invagination bei Kindern < 1 Jahr: Australien 81,0/100.000 Personenjahre,²¹ USA 47,0/100.000 Personenjahre,²² Deutschland 61,7/100.000 Personenjahre²³) und damit möglicherweise auch die Suszeptibilität gegenüber Invagination unterschiedlich ist, ist es wichtig, landesspezifische Daten zu erheben und zu analysieren.

Im Juli 2013 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) den routinemäßigen Einsatz von Rotavirusimpfstoffen der zweiten Generation als Standardimpfung empfohlen, wobei im Rahmen eines Hintergrundpapiers auch auf das im Vergleich zu Nichtgeimpften erhöhte Risiko für Invagination hingewiesen wurde.^{23, 24} Zuvor hatten Sachsen, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Thüringen sowie Schleswig-Holstein die Rotavirusimpfung bereits in die jeweiligen Impfkalender aufgenommen.

Eine Impactanalyse des Robert Koch-Instituts in Kollaboration mit dem Paul-Ehrlich-Institut aus dem Jahr 2012 zeigte, dass die Rotavirusimpfung in Deutschland schon vor der STIKO-Impfempfehlung mit einem signifikanten Rückgang der rotavirusassoziierten Hospitalisationen bei sechs bis 23 Monate alten Kindern assoziiert war. Es wurde geschätzt, dass – unabhängig von der geografischen Region – eine Impfquote von 50 Prozent bei Kindern zu einem um 42-prozentigen Rückgang der Hospitalisationen wegen Rotavirus-Gastroenteritis von sechs bis elf Monate alten Kindern führen würde.²⁵

Vor diesem Hintergrund sollten im Rahmen einer deutschlandweiten epidemiologischen Studie Risikofaktoren für Invagination bei Kindern unter einem Jahr identifiziert und eine Risikoquantifizierung durchgeführt werden, um ggf. geeignete Risikominimierungsmaßnahmen vorschlagen und initiieren zu können. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob der Zeitpunkt des Starts der Impfserie das Risiko für Invagination modifiziert. Auch die Frage, ob das Gesamtrisiko für Invagination bis zum Ende des ersten Lebensjahres gegenüber nicht gegen Rotavirus-Gastroenteritis geimpften Kindern erhöht ist, war Gegenstand der epidemiologischen Studie.

METHODEN

Durchgeführt wurde eine retrospektive gematchte Fall-Kontroll-Studie zu den Risikofaktoren von Darminvagination bei Kindern unter einem Jahr. Die Rekrutierung der Verdachtsfälle von Invagination erfolgte multizentrisch in deutschen Kinderkliniken.

Als Fälle wurden Kinder mit Geburtsort und Wohnort in Deutschland eingeschlossen, die wegen Verdachts auf Invagination in einer deutschen Kinderklinik im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2014 behandelt worden und zum Zeitpunkt der möglichen Invagination jünger als ein Jahr alt waren.

Zudem wurden als populationsbasierte Kontrollen über die Meldeämter identifizierte Kinder mit Geburtsort und Wohnort in Deutschland ohne Diagnose einer Invagination zwischen 01.01.2010 und 31.12.2014 eingeschlossen. Eltern, die einer Teilnahme ihres Kindes an der Studie nicht zustimmten, wurden gebeten, die Gründe für die Absage anzugeben. Alle Fälle wurden gemäß den Kriterien der Brighton Collaboration für Invagination²⁶ durch zwei unabhängige Experten klassifiziert. Nur Fälle, die Level 1 zugeordnet wurden, gingen in die Analyse ein. Pro validiertem Fall sollten zwei gesunde Kinder im gleichen Alter (± 30 Tage) und gleichen Geschlechts aus dem gleichen Bundesland (Matchingverhältnis 1 : 2) und der gleichen Postleitzone (erste Ziffer der Postleitzahl) als Kontrollen eingeschlossen werden. Indexdatum bei den Fällen war das Datum des Symptombeginns, Indexdatum bei den Kontrollen war der Lebenstag, an dem bei dem zugehörigen Fallkind erste Symptome berichtet wurden. Von der Klinik wurden u. a. folgende Kovariablen erhoben: Alter (Geburtsdatum), Geschlecht, Gewicht,

Länge, Infekte im zeitlichen Zusammenhang mit der Invagination, vorausgegangene Invagination(en), das Vorliegen von anatomischen Besonderheiten (z. B. Meckel-Divertikel), Aufnahmebefund, Diagnostik, Therapie und Verlauf. Die Eltern von Patienten und Kontrollen bzw. die gesetzlichen Vertreter wurden im Rahmen eines standardisierten Telefoninterviews zu akuten und chronischen Erkrankungen, Vorsorgeuntersuchungen, Impfungen sowie regelmäßig eingenommenen Medikamenten während des ersten Lebensjahres befragt. In diesem Zusammenhang wurde um die Zusendung einer Kopie des Impfpasses erbeten. Das standardisierte Interview wurde von den Mitarbeitern des Studiensekretariats durchgeführt. Für alle Studienteilnehmer musste die schriftliche Einwilligungserklärung mindestens eines Elternteils bzw. des gesetzlichen Vertreters vorliegen.

Mithilfe einer logistischen Regression wurden Faktoren analysiert, die mit Invagination assoziiert sind. Dabei war Invagination die abhängige Variable. Um die Stärke der Assoziationen zu quantifizieren, wurden rohe und adjustierte Odds Ratios (cOR und aORs) und 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Mithilfe einer ersten logistischen Regression wurde getestet, ob bestimmte Faktoren als Risikofaktoren für Invagination infrage kommen. Dabei wurden nur Faktoren ins multivariate Modell eingeschlossen, die in der univariaten Analyse mit Invagination assoziiert sind ($p < 0,25$). Zur Variablenselektion wurde die Backward-Methode eingesetzt, bei der zu Beginn alle infrage kommenden Variablen ins Modell eingebracht und danach schrittweise automatisiert eliminiert werden, sodass nur Variablen, die mit Invagination assoziiert ($p < 0,05$) und nicht für eine Interaktion oder Confounding verantwortlich waren, im finalen multivariaten Modell verblieben. Im Rahmen einer sog. Capture-Recapture-Untersuchung²⁷, d. h. durch einen Vergleich der Erhebung durch die Kliniken mit einer unabhängigen Zweiterhebung durch einen Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts, wurde die Vollständigkeit der Fallerfassung in zwei großen pädiatrischen Zentren untersucht. Die Capture-Recapture-Untersuchung wurde zur Einschätzung eines potenziellen selection bias durchgeführt. Sensitivitätsanalysen umfassten eine Analyse mit vollständigen Datensätzen (complete case analysis), zwei weitere Methoden der Variablenselektion (forward, stepwise) sowie verschiedenen lange Risikozeitfenster. Die statistische Analyse wurde mit der Software SAS, Version 9.4 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) durchgeführt.

Für die Studie lag ein positives Ethikvotum der Landesärztekammer Hessen vor (FF 30/2015).

ERGEBNISSE

Insgesamt 43 Kinderkliniken wurden eingeladen, an der deutschlandweiten Invaginationsstudie teilzunehmen, von denen 19 teilnahmen (44,2 %). Die teilnehmenden Studienzentren kontaktierten insgesamt 325 Familien mit Kindern, die im ersten Lebensjahr eine Invagination entwickelten, wovon 162 in die Teilnahme ihres Kindes an der Studie einwilligten (49,8 %). 46 der 162 Verdachtsfälle wurden aus verschiedenen Gründen von der weiteren Analyse ausgeschlossen (Abbildung 1, Seite 14).

Die Familien der 116 eingeschlossenen Fälle stammten aus zwölf der 16 deutschen Bundesländer, wobei alle ersten Ziffern der fünfstelligen Postleitzahlen repräsentiert waren (0–9). Für jeden eingeschlossenen Fall wurden zehn Familien mit Kindern, die die Matchingkriterien erfüllten, zu einer Studienteilnahme eingeladen. Eine bis sieben Familien willigten in die Teilnahme ein, sodass 116 eingeschlossene Fälle mit 272 rekrutierten populationsbasierten Kontrollen in einem Matchingverhältnis von 1 : 1 bis 1 : 7 gematcht werden konnten (Abbildung 1, Seite 14).

Über 90 Prozent der Studienpopulation bestand aus Kaukasiern und etwa 70 Prozent der Teilnehmer waren männlich; die Variablen Alter, Geschlecht (beide gehörten zu den Matchingkriterien), Geburtsgewicht und -größe waren in beiden Studiengruppen vergleichbar.¹ Während der ersten drei Lebensmonate traten vergleichsweise wenige Invaginationen auf, während die meisten Fälle im siebten,

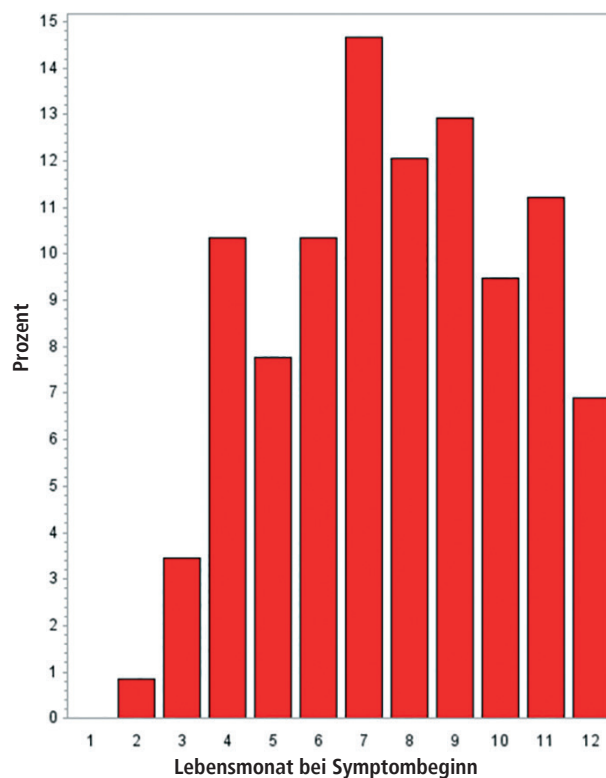
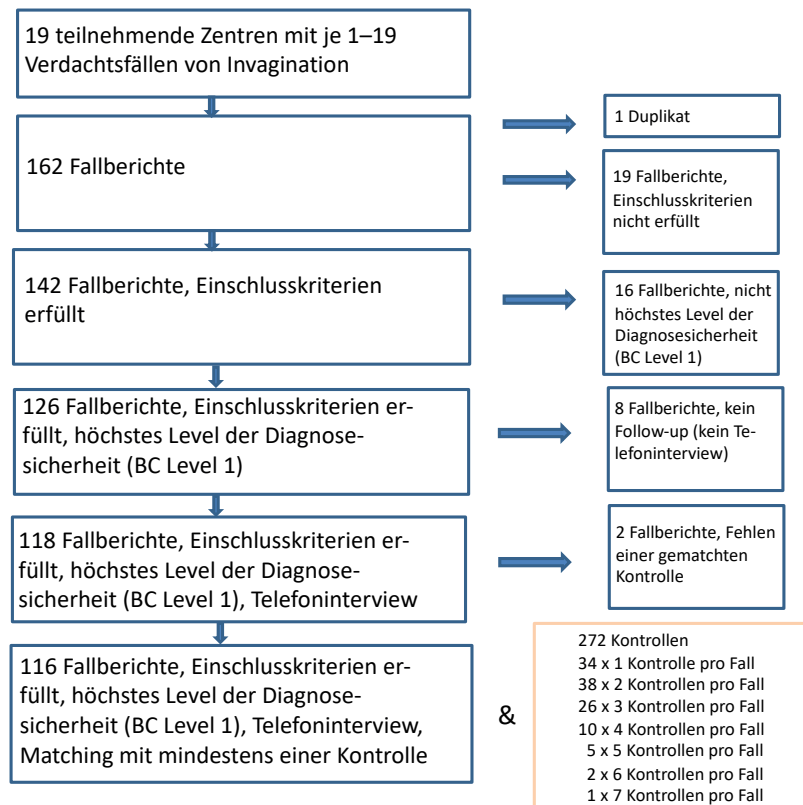


Abbildung 2:
Lebensmonat bei Symptombeginn bei Fällen von Invagination (BC Level 1, n=116)
BC-Kriterien der Brighton Collaboration für Invagination;
Level 1 höchstes Level der Diagnosesicherheit

achten und neunten Lebensmonat beobachtet wurden (Abbildung 2). Bei 89 von 116 Fällen (76,7 %) wurde eine ileokolische Invagination diagnostiziert, bei drei (2,6 %) eine kolokolische, bei fünf (4,3 %) eine ileoileale und bei 19 Fällen (16,4 %) war die Lokalisation nicht präzise angegeben.¹ Bei insgesamt 110 Fällen (94,8 %) wurden konservative Versuche einer Desinvagination berichtet, wobei die ultraschallgestützte Desinvagination mit NaCl (n=75, 64,7 %) am häufigsten genannt wurde, gefolgt von Kontrasteinlauf unter Röntgenkontrolle (n=20, 17,2 %). 40 der 116 Fälle (34,5 %) wurden chirurgisch behandelt, wovon bei 34 Kindern zuvor konser-

vative Behandlungsversuche gescheitert waren (siehe Tabelle). Bei acht Patienten (6,9%), musste eine partielle Darmresektion durchgeführt werden und drei (2,6%) Kinder benötigten eine Revisions-OP. Bei neun Patienten (7,8%) kam es zu mindestens einem Rezidiv. Alle Patienten wurden wiederhergestellt, 108 (93,1%) ohne und acht (6,9%) mit bleibendem Schaden (partielle Darmresektion), kein Kind starb.

Tabelle: Therapie der Fälle von Invagination¹ und Outcome (BC Level 1) (n = 116)

Therapie/Outcome	n	%
nicht operative Desinvagination		
ultraschallgesteuert		
mit H ₂ O	7	6,0
mit NaCl	75	64,7
Medium nicht angegeben	7	6,0
unter Röntgenkontrolle		
mit Kontrastmedium	20	6,0
mit Luft	1	0,9
keine nicht operative Desinvagination	6	5,2
chirurgische Desinvagination²		
Laparoskopie	6	5,2
Laparotomie	30	25,9
Methode nicht angegeben	4	3,4
keine chirurgische Desinvagination	76	65,5
Outcome		
wiederhergestellt ohne bleibenden Schaden ³	108	93,1
wiederhergestellt mit bleibendem Schaden ³	8	6,9
Tod	0	0,0

n: Anzahl

BC: Kriterien der Brighton Collaboration criteria für Invagination

Level 1: höchstes Level der Diagnosesicherheit

H₂O: Wasser

NaCl: Natriumchlorid

¹ Mehrfachantworten möglich

² 34 Kinder, die operiert wurden, waren zuvor nicht erfolgreich konservativ behandelt worden

³ partielle Darmresektion wurde als bleibender Schaden gewertet

Kopien der Impfpässe lagen für 114 Fälle (98,3%) und für 266 Kontrollen (97,8%) vor. Im Rahmen der Studie, welche die Jahre 2010 bis 2014 umfasst, erhielten 48,3 Prozent der Fälle und 46,3 Prozent der Kontrollen mindestens eine Dosis Rotavirusimpfstoff, 42,2 Prozent der Fälle und 45,6 Prozent der Kontrollen waren vollständig gegen Rotavirus-Gastroenteritis geimpft. Mit RV1 (Rotarix[®]) waren 35 Fälle (30,2%) geimpft und 21 (18,1%) mit RV5 (RotaTeq[®]). Bei den Kontrollen erhielten 78 (28,7%) RV1 (Rotarix[®]) und 48 (17,6%) RV5 (RotaTeq[®]). Im Vorfeld der Invagination hatten elf Fälle (9,5%) die erste Dosis

Rotavirusimpfstoff erhalten, 30 Fälle (25,9%) die zweite Dosis und 15 Fälle (12,9%) die dritte Dosis. Im Rahmen der logistischen Regression wurden zwei Risikofaktoren für Invagination und ein schützender Faktor identifiziert:

Risikofaktoren

- (1) Rotavirusimpfung Dosis 1 (aOR 5,74, 95 %-KI: 1,51–21,79), $p=0,0102$
- (2) positive Familienanamnese für Invagination (aOR 3,26, 95 %-KI: 1,09–9,77), $p=0,0352$

Schützender Faktor

- (3) Stillen (aOR 0,54, 95 %-KI 0,33–0,88), $p=0,0139$

Das Alter zu Beginn der Impfserie hatte keinen Einfluss auf das Risiko für Invagination. Bei den Fällen lag das mediane Alter bei Gabe der ersten Dosis Rotavirusimpfstoff bei 71 Tagen (Spannweite 36–139 Tage) und bei den Kontrollen bei 68 Tagen (Spannweite 42–148 Tage). Das Alter bei Beginn der Impfserie mit Rotavirusimpfstoff war nicht statistisch unterschiedlich zwischen Fällen und Kontrollen (Zweistichproben-T-Test, T-Wert=0,32, $df=180$, $p=0,7494$).

Die Verteilung des Impfalters bei Gabe der ersten Dosis Rotavirusimpfstoff ist in Abbildung 3 dargestellt.

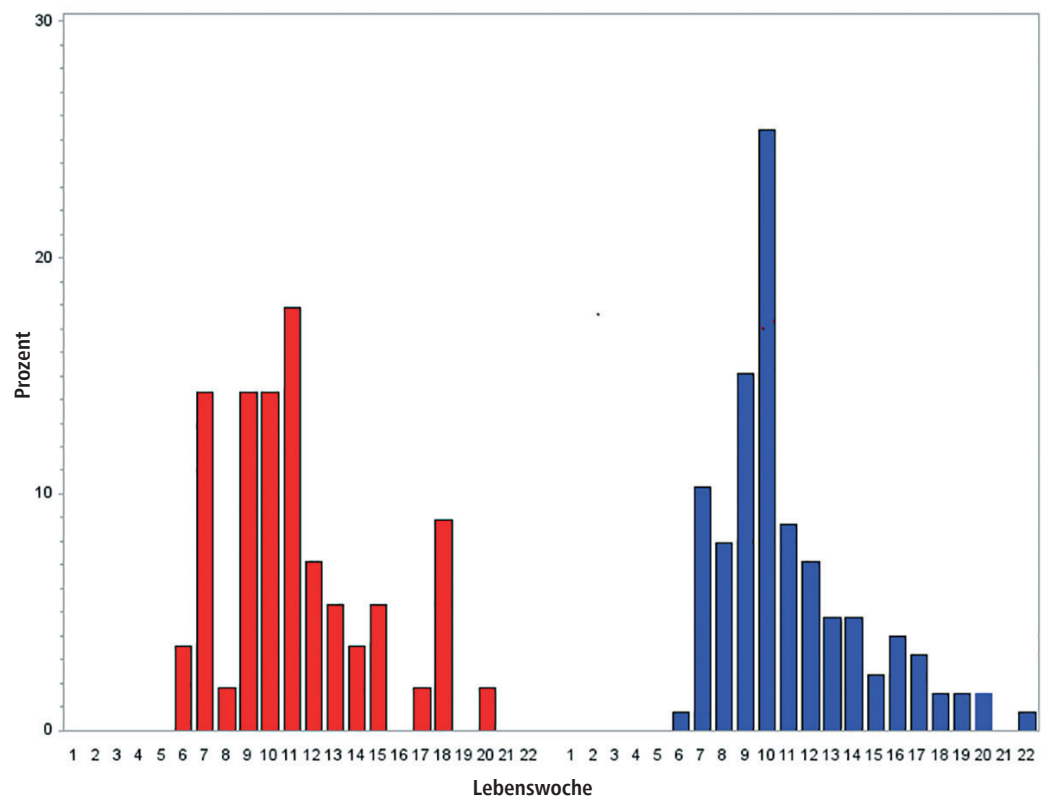


Abbildung 3:
Zeitpunkt der ersten Dosis
der Rotavirusimpfung bei
Fällen von Invagination
(rot, n=56, BC Level 1) und
Kontrollen (blau, n=126)
BC-Kriterien der Brighton
Collaboration für Invagination;
Level 1 höchstes Level der
Diagnosesicherheit

Unabhängig davon, ob Rotavirusimpfstoff vor oder nach dem Indexdatum gegeben wurde, erhielten 15 der 56 mit Rotavirusimpfstoff geimpften Fälle (26,8%) und 31 der 126 mit Rotavirusimpfstoff geimpften gematchten Kontrollen (24,6%) die erste Dosis nach dem 84. Lebenstag (zwölf vollendete Lebenswochen); Chi-Square-Test: $\chi^2=0,0978$, $p=0,7545$; OR 1,26; 95 %-KI: 0,63–2,53. Drei der elf Fälle (27,3%) mit Gabe des Rotavirusimpfstoffs vor Symptombeginn und vier der neun gematchten

Kontrollen (44,4 %) mit Gabe von Rotavirusimpfstoff vor dem Indexdatum (Lebentag, an dem der gematchte Fall erste Symptome zeigte) waren älter als 84 Tage bei Beginn der Impfserie mit Rotavirusimpfstoff. Die Exposition gegenüber Rotavirusimpfstoffen hatte keinen Einfluss auf das Gesamtrisiko für Invagination im ersten Lebensjahr: 56/116 Fälle (48,3 %) und 119/272 gematchte Kontrollen (43,8 %) waren mit Rotavirusimpfstoffen (jede Dosis) vor dem Indextag geimpft worden (Chi-Square-Test: $\chi^2=0,4121$; OR 1,09; 95 %-KI: 0,66–1,81).

Die Ergebnisse der im Rahmen von Sensitivitätsanalysen durchgeführten Analyse mit vollständigen Datensätzen (complete case analysis) waren mit der Primäranalyse vergleichbar. Die logistische Regression unter Verwendung zweier weiterer Methoden der Variablenselektion (forward, stepwise) lieferte zur Primäranalyse identische Ergebnisse.

Das mediane Zeitintervall zwischen der Gabe der ersten Dosis Rotavirusimpfstoff und Symptombeginn lag bei 17 Tagen (Spannweite 0–272 Tage), wobei alle Werte bis auf einen Ausreißer (272 Tage) innerhalb von 42 Tagen nach Rotavirusimpfung lagen. Der Effekt der ersten Dosis Rotavirusimpfstoff war trotz weiter Konfidenzintervalle über alle untersuchten Risikofenster stabil:

- 14-Tage-Risikofenster: aOR 6,10 (95 %-KI: 1,08–34,35), $p=0,0404$
- 21-Tage-Risikofenster: aOR 5,66 (95 %-KI: 1,39–23,03), $p=0,0155$
- 28-Tage-Risikofenster: aOR 5,68 (95 %-KI: 1,44–22,43), $p=0,0132$
- 35-Tage-Risikofenster: aOR 5,46 (95 %-KI: 1,37–21,71), $p=0,0159$
- 42-Tage-Risikofenster: aOR 5,89 (95 %-KI: 1,52–22,83), $p=0,0103$

Für die Dosen 2 und 3 konnte kein vergleichbares aOR gezeigt werden, weder insgesamt noch für spezifische Zeitfenster.

Die Capture-Recapture-Analyse zeigte eine hohe Vollständigkeit der Fallerfassung durch die Studienzentren, allerdings konnten weniger Fälle als verfügbar eingeschlossen werden, weil Eltern nicht in die Teilnahme ihres Kindes an der Studie einwilligten.¹ Die Analyse der Gründe für Nichtteilnahme ergab, dass die Impfung gegen Rotavirus-Gastroenteritis dabei keine Rolle spielte.

DISKUSSION

In dieser Fall-Kontroll-Studie war die Gabe der ersten Dosis Rotavirusimpfstoff mit einem 5,7-fach erhöhten Odds Ratio für Invagination assoziiert. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien zu Rotavirusimpfung und Invagination überein,^{15–19} wobei das Risikofenster nicht auf den Zeitraum 14 Tage nach Impfung beschränkt war. Das hängt möglicherweise damit zusammen, dass die aktuell in der EU zugelassenen Rotavirusimpfstoffe Rotarix® und RotaTeq® lebende Viren enthalten, die nach Impfung einige Zeit im Darm verbleiben und dann über den Stuhl ausgeschieden werden.^{28, 29} In einer in Malawi durchgeführten Studie wurde die Ausscheidung (Shedding) von Rotarix® im Stuhl bei 68 Prozent der geimpften Kinder festgestellt, wobei 43 bzw. 53 Prozent der geimpften Kinder Rotarix® bis zehn Tage nach Gabe der ersten bzw. zweiten Dosis ausschieden.³⁰ Eine australische Studie fand RotaTeq® im Stuhlproben von 87 Prozent, 57,4 und 47,3 Prozent der Kinder nach Gabe von RotaTeq®-Dosen 1, 2 und 3 und ermittelte eine mediane (Interquartilsabstand) Shedding-Dauer von drei (1–8), 1,5 (1–3) und einer (1–2) Woche(n).³¹ Die maximale Shedding-Dauer betrug 13 (Dosis 1), neun (Dosis 2) und 14 (Dosis 3) Wochen.³¹

Das Alter bei Beginn der Impfserie gegen Rotavirus-Gastroenteritis modifizierte die Assoziation zwischen der Gabe der ersten Dosis Rotavirusimpfstoff und Invagination nicht. Für die Dosen 2 und 3

REFERENZEN

1. Oberle D et al.: Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for intussusception in infants less than 1 year of age with a special focus on rotavirus vaccines – the German Intussusception Study. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Apr 9;1-14; <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1726679>
2. Weiß S et al.: Incidence of intussusception in early infancy: a capture-recapture estimate for Germany. *Klin Padiatr.* 2011;223(7):419-423
3. Kohl LJ et al.: Intussusception-associated hospitalisations in Southern Germany. *Eur J Pediatr.* 2010;169(12):1487-1493
4. Milbrandt K, Sigalet D: Intussusception associated with a Meckel's diverticulum and a duplication cyst. *J Pediatr Surg.* 2008;43(12):e21-e23
5. Lai WP et al.: Clinico-pathological features of intussusception in children beyond five years old. *Acta Paediatr Taiwan.* 2007;48(5):267-271
6. Bai YZ et al.: Ultrasound-guided hydrostatic reduction of intussusceptions by saline enema: a review of 5218 cases in 17 years. *Am J Surg.* 2006;192(3):273-275
7. Sandler AD et al.: Unsuccessful air-enema reduction of intussusception: is a second attempt worthwhile? *Pediatr Surg Int.* 1999;15(3-4):214-216
8. Mateen MA et al.: Transient small bowel intussusceptions: ultrasound findings and clinical significance. *Abdom Imaging.* 2006;31(4):410-416
9. Munden MM et al.: Sonography of pediatric small-bowel intussusception: differentiating surgical from nonsurgical cases. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(1):275-279
10. Shapkina AN et al.: Intussusception in children: 11-year experience in Vladivostok. *Pediatr Surg Int.* 2006;11(1):901-904
11. Koh CC et al.: Recurrent ileocolic intussusception after different surgical procedures in children. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(9):725-728
12. Hay SA et al.: Idiopathic intussusception: the role of laparoscopy. *J Pediatr Surg.* 1999;34(4):577-578

fand sich kein erhöhtes Odds Ratio für Invagination, während einige Beobachtungsstudien ein leicht erhöhtes Risiko nach der zweiten Dosis berichteten.³² Des Weiteren war das Gesamtrisiko für Invagination bis zum Ende des ersten Lebensjahres nach jeder Dosis Rotavirusimpfstoff nicht erhöht. Das stützt die These, dass die „überzähligen“ Invaginationsfälle, die der ersten Dosis zugeschrieben werden können, möglicherweise bis zum Ende des ersten Lebensjahres kompensiert werden. Eine Interpretation wäre also, dass Dosis 1 eher das Timing als das Risiko für Invagination bei vulnerablen Kindern beeinflusst.³³ Eine andere Interpretation wäre, dass die Rotavirusimpfung das Langzeitrisiko für Invagination erniedrigt, weil sie vor einer Infektion mit der natürlichen Rotavirusinfektion schützt. Das würde voraussetzen, dass die natürliche Rotavirusinfektion Invagination verursachen kann, wie Konno et al. schon im Jahr 1978 vermuteten,³⁴ eine These, die von anderen Wissenschaftlern nicht unterstützt wird.^{35–38} Ein nicht erhöhtes Langzeitrisiko steht im Einklang mit neueren Untersuchungen: Auf Basis von Versichertendaten fanden die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) einen nicht signifikanten Rückgang des Risikos für Invagination (Hazard Ratio, 0,79; 95 %-KI: 0,57–1,09) bei vollständig geimpften Kindern in den USA, die bis zum Alter von zwei Jahren nachbeobachtet wurden.³⁹

In Rahmen der Studie wurde eine für Invagination positive Familienanamnese als weiterer unabhängiger Risikofaktor für Invagination identifiziert. Angesichts von Berichten über familiäre Invagination^{40–42} könnte es durchaus Patienten geben, die zu Invagination neigen. Obgleich eine positive Familienanamnese nicht als Kontraindikation für eine Rotavirusimpfung in die Fachinformation der beiden aktuell zugelassenen Impfstoffe aufgenommen wurde, könnte es ratsam sein, im Vorfeld der Impfung routinemäßig zu erfragen, ob es bei Familienangehörigen schon einmal zu einer Invagination gekommen ist. Des Weiteren sollte man dazu raten, sich unverzüglich an den Kinderarzt bzw. die nächste Kinderklinik zu wenden, wenn Symptome auftreten, die auf eine Invagination hinweisen.

Stillen könnte vor Invagination schützen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer in Italien durchgeführten Fall-Kontroll-Studie, in denen vollgestillte Kinder ein deutlich geringeres Risiko für Invagination hatten.⁴³

Die Stärken der Arbeit liegen in der Methodik: Das Fall-Kontroll-Design ist sehr gut geeignet für seltene Erkrankungen, jeder Fall wurde unabhängig von zwei Fachärzten für Kinderheilkunde nach den Kriterien der Brighton Collaboration validiert. Die Kontrollen entstammten der gleichen Population und durch das Matching wurde ein sehr präziser Vergleich mit gleich alten gesunden Kindern ermöglicht. Die Exposition gegenüber Impfungen wurde nicht über die Studienärzte erfragt, sondern direkt dem Impfpass entnommen, einem in Deutschland sehr zuverlässigen Dokument, das dem Studiensekretariat von den Eltern zur Verfügung gestellt wurde. Auf diese Weise wurden gleichzeitig Informations- und Selektionsbias effizient reduziert.

Als Schwächen sind zu nennen, dass epidemiologische gegenüber randomisierten klinischen Studien generell einen deutlich geringeren Evidenzlevel haben, allerdings konnten randomisierte kontrollierte klinische Studien vor der Zulassung mit Stichprobengrößen von mehr als 60.000 Kindern ein Risiko für Invagination von weniger als einem zusätzlichen Fall pro 10.000 Dosen nicht ausschließen.^{28, 29} Aufgrund der limitierten Stichprobengröße konnten keine impfstoffspezifischen Analysen (Rotarix® und RotaTeq®) durchgeführt werden.

Danksagung

13. Murphy TV et al.: Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2001;344(8):564-572

14. Wathion N: Withdrawal of the marketing authorisation for the medicinal product „Rotashield-rotavirus vaccine“. EMA; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018332.pdf 2001

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

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

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

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

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

20. Mansour AM et al.: Enteric viral infections as potential risk factors for intussusception. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7(1):28-35

21. Justice F et al.: Changing epidemiology of intussusception in Australia. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(9-10):475-478

22. Shui IM et al.: Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA*. 2012;307(6):598-604

23. Mitteilungen der Ständigen Impfkommission. Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl – Bundesgesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. 2013;56:955-956

24. Koch J et al.: Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. Bundesgesundheitsbl – Bundesgesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. 2013;56(7):957-984

FAZIT

- In der deutschlandweiten Invaginationsstudie war die Gabe der ersten Dosis eines Rotaviruslebendimpfstoffs mit einem 5,7-fach erhöhten Odds Ratio für Invagination bei Kindern unter einem Jahr assoziiert. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der einschlägigen Literatur.
- Das Alter zu Beginn der Impfserie modifizierte dieses Risiko nicht.
- Rotavirusimpfstoffe beeinflussten das Gesamtrisiko für Invagination bis zum Ende des ersten Lebensjahres nicht.
- Als weiterer Risikofaktor für Invagination wurde eine positive Familienanamnese für Invagination identifiziert.
- Als schützender Faktor wurde Stillen identifiziert.

Wir danken allen teilnehmenden Familien und Studienzentren ganz herzlich.

25. Dudareva-Vizule S et al.: Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(10):1407-1415

26. Bines JE et al.: Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: Case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004;22(5-6):569-574

27. Petersen CGJ: The yearly immigration of young people into the Limfjord from the German Sea. *Rep Dan Biol Stn*. 1896;6:5-84

28. Ruiz-Palacios GM et al.: Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354(1):11-22

29. Vesikari T et al.: Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354(1):23-33

30. Bennett A et al.: Infrequent Transmission of Monovalent Human Rotavirus Vaccine Virus to Household Contacts of Vaccinated Infants in Malawi. *J Infect Dis*. 2019;219(11):1730-1734

31. Ye S et al.: Multivalent Rotavirus Vaccine and Wild-type Rotavirus Strain Shedding in Australian Infants: A Birth Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(9):1411-1418

32. Rosillon D et al.: Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(7):763-768

33. Simonsen L et al.: Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *The Lancet*. 2001;358(9289):1224-1229

34. Konno T et al.: Human rotavirus infection in infants and young children with intussusception. *J Med Virol*. 1978;2(3):265-269

35. Bines JE et al.: Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr*. 2006;149(4):452-460

36. Velázquez FR et al.: Natural rotavirus infection is not associated to intussusception in Mexican children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10):173-178

37. El-Hodhod MA et al.: Rotavirus fecal antigen retrieval in infantile intussusception. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(9):879-881

38. Chang EJ et al.: Lack of association between rotavirus infection and intussusception: Implications for use of attenuated rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(2):97-102

39. Burke RM et al.: Does Rotavirus Vaccination Affect Longer-Term Intussusception Risk in US Infants? *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Apr 30;9(2):257-260

40. Kurzbart E et al.: Familial idiopathic intussusception: A report of two families. *J Pediatr Surg*. 1999;34(3):493-494

41. Papadopoulou F, Efremidis SC: Familial intussusception. *J Pediatr Surg*. 2002;37(11):1549-1551

42. Oshio T et al.: Familial intussusception. *J Pediatr Surg*. 2007;42(9):1509-1514

43. Restivo V et al.: Case-control study on intestinal intussusception: implications for anti-rotavirus vaccination. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(12):1135-1141

// Der Risikomanagementplan: Neufokussierung durch die zweite Revision des Moduls V des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis //

I. WITTENBERG
M. FRIZLER
T. LEUTENANTSMEYER
T. GRÜGER
H. PALISSA

(BfArM)

Der Risikomanagementplan (RMP) ist ein integraler Bestandteil jeder neuen Arzneimittelzulassung in der EU. Einzelheiten bezüglich Struktur und Inhalt eines RMP sind im Modul V des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis (GVP) festgelegt. Am 31. März 2017 ist die umfassende zweite Revision des GVP-Moduls V in Kraft getreten, die eine neue Fokussierung des RMP auf ein reines Planungsinstrument darstellt und damit wesentliche Neuerungen mit sich bringt. In diesem Artikel werden allgemeine Informationen zum Risikomanagement zusammengefasst und der neue Fokus des RMP vorgestellt.

EINLEITUNG

Ein Arzneimittel wird zugelassen, wenn sein Nutzen-Risiko-Verhältnis im beantragten Anwendungsgebiet für die spezifizierte Zielpopulation auf Basis der aktuellen Evidenzlage positiv bewertet worden ist. Allerdings ist es aufgrund der begrenzten Daten aus der klinischen Entwicklung nahezu unmöglich, alle Nebenwirkungen und andere Arzneimittelrisiken zum Zeitpunkt der Zulassung zu ermitteln bzw. zu beschreiben. Nach Markteinführung wird daher die Charakterisierung des Risikoprofils des zugelassenen Arzneimittels fortgesetzt, um bestehende Wissenslücken zu schließen und gegebenenfalls das Nutzen-Risiko-Verhältnis durch eine weitergehende Risikominimierung zu verbessern.

Zu diesem Zweck ist der Zulassungsinhaber nach dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) verpflichtet, für jedes seit dem 26. Oktober 2012 zugelassene Arzneimittel ein sogenanntes Risikomanagementsystem zu betreiben.¹ Diese Verpflichtung gilt auch für alle seit dem 2. Juli 2012 zentral in allen EU-Staaten zugelassenen Arzneimittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.² Auch für bereits vor diesen Stichtagen zugelassene Arzneimittel können die zuständigen Arzneimittelbehörden unter bestimmten Voraussetzungen den Zulassungsinhabern nachträglich auferlegen, ein solches Risikomanagementsystem zu betreiben. Dieses Risikomanagementsystem umfasst Tätigkeiten und Maßnahmen, durch die Wissenslücken und Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels weiter aufgeklärt bzw. vermieden oder zumindest minimiert werden sollen. Hierzu gehört auch die Bewertung der Wirksamkeit derartiger Tätigkeiten und Maßnahmen zur Risikominimierung.^{3,4} Die detaillierte Beschreibung dieses Risikomanagementsystems ist der Risikomanagementplan (RMP).^{4,5} Der RMP ist somit ein integraler Bestandteil jeder neuen Arzneimittelzulassung in Deutschland und der EU.

Der RMP ist ein dynamisches Planungsinstrument, das während des gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels zu aktualisieren ist, um den aktuellen wissenschaftlichen Stand bezüglich der zum Zeitpunkt der Zulassung aufgedeckten bzw. neu hinzugekommenen Sicherheitsbedenken stetig zu reflektieren.⁶ Idealerweise werden in der Zeit nach der Zulassung bestehende Wissenslücken geschlossen und bedeutsame Risiken weitestmöglich charakterisiert und bestmöglich minimiert. Ziel ist dabei, ein optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erreichen.

Einzelheiten zu Struktur und Inhalt eines RMP sind im Modul V des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis (GVP-Modul V) festgelegt.⁶ Mit der umfassenden zweiten Revision vom 31. März 2017 wurde die seit dem 28. April 2014 gültige erste Revision des GVP-Moduls V ersetzt.

DIE STRUKTUR EINES RMP

Ein RMP ist grundsätzlich in sechs Abschnitten strukturiert (Tabelle 1), wobei abhängig von der Art des Zulassungsantrags bestimmte Abschnitte des RMP nicht eingeschlossen werden müssen. Für weitere Einzelheiten diesbezüglich wird an dieser Stelle auf das GVP-Modul V verwiesen.⁶ Die detailliertere Struktur eines RMP ist durch den Leitfaden zum Format des RMP (RMP-Template) vorgegeben.⁷

Tabelle 1: Struktur eines RMP⁶

Abschnitt	Inhalt	Beschreibung
I	Produktübersicht	administrative Angaben zum RMP und kurze Übersicht zum Arzneimittel (z. B. Anwendungsgebiete, Darreichungsform, Dosierung)
II	Sicherheitsvorschriften	Charakterisierung des Risikoprofils und der Sicherheitsbedenken (bedeutsame identifizierte und bedeutsame potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen)
III	Pharmakovigilanzplan (einschließlich Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung [PASS, Post-Authorisation Safety Studies])	Übersicht über routinemäßige und zusätzliche Tätigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz zur weitergehenden Charakterisierung der im Abschnitt II beschriebenen Sicherheitsbedenken Festlegung, wie (a) bedeutsame potenzielle Risiken zwecks Bestätigung bzw. Widerlegung untersucht, (b) bedeutsame identifizierte Risiken weitergehend charakterisiert, (c) bestehende Wissenslücken geschlossen und (d) die Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung überprüft werden
IV	Wirksamkeitsprüfungen nach der Zulassung (PAES, Post-Authorisation Efficacy Studies)	Auflistung von Wirksamkeitsstudien, die entweder als Bedingung für die Zulassung oder als spezifische Verpflichtungen im Rahmen einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt wurden
V	Maßnahmen zur Risikominimierung (einschließlich der Bewertung ihrer Wirksamkeit)	Beschreibung der zusätzlichen und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung für die im Abschnitt II definierten Sicherheitsbedenken und des Plans zur Überprüfung der Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung
VI	Zusammenfassung des RMP	Zusammenfassung des RMP mit der Präsentation der Kernelemente; durch die Veröffentlichung stellt die Zusammenfassung ein wichtiges Transparenzinstrument für die Information der Öffentlichkeit dar
VII	Anhänge	acht Anhänge, die administrative und inhaltliche Informationen zusammenfassend darstellen

ALLGEMEINE DEFINITION EINES SICHERHEITSBEDENKENS

Bedeutsame identifizierte Risiken, bedeutsame potenzielle Risiken und fehlende Informationen werden als Sicherheitsbedenken verstanden.⁴

Unter einem bedeutsamen Risiko versteht man dabei ein Risiko, das eine Auswirkung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels haben bzw. mit Folgen für die öffentliche Gesundheit verbunden sein könnte.⁴

Ein potenzielles Risiko ist dann bedeutsam, wenn ein begründeter Verdacht besteht, dass die Bestätigung dieses Risikos das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels beeinträchtigen könnte. Bedeutsame potenzielle Risiken bedürfen daher einer weitergehenden Charakterisierung. Oft reichen für diese Charakterisierung die routinemäßigen Tätigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz wie die Auswertung von Nebenwirkungsmeldungen nicht aus; es bedarf speziell geplanter Studien. Bestätigt sich ein bedeutsames potenzielles Risiko, muss dieses bestmöglich minimiert werden, damit das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv bleibt bzw. optimiert wird. Jedoch kann ein bedeutsames potenzielles Risiko in begründeten Fällen bereits während seiner Charakterisierung Maßnahmen zur Risikominimierung erfordern.

Ein identifiziertes Risiko ist dann bedeutsam, wenn evident bestätigt ist, dass es das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels maßgeblich beeinflusst und daher in der Regel besondere Maßnahmen zur Risikominimierung erfordert. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen zur Risikominimierung muss weiter evaluiert werden. Gegebenenfalls müssen die Maßnahmen angepasst werden, damit die bestmögliche und dauerhafte Risikominimierung erzielt werden kann. Zudem kann es auch erforderlich sein, dass bestimmte noch unklare Aspekte eines solchen bedeutsamen identifizierten Risikos weitergehend charakterisiert werden müssen.

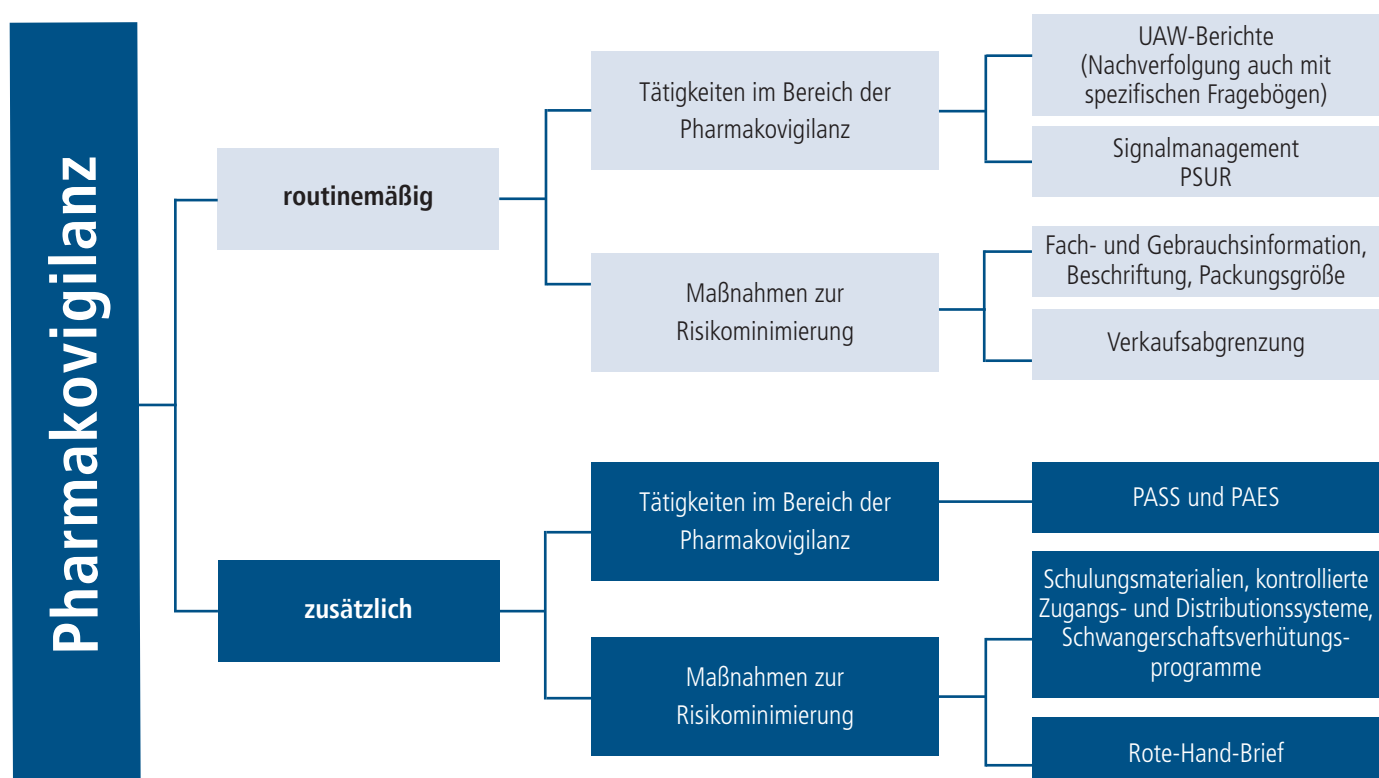
Wissenslücken bei der Anwendung eines Arzneimittels in bestimmten Populationen, die klinisch relevant sein können, werden als fehlende Informationen definiert.⁴ Wenn keine oder nur begrenzte Daten aus klinischen Studien zur Anwendung in bestimmten Populationen bzw. für spezielle Anwendungsformen (z. B. Langzeitanwendung) vorhanden sind und ein begründeter Verdacht besteht, dass diese Anwendung mit einem bedeutsamen Risiko in Verbindung stehen könnte, liegt im Sinne der Definition eine fehlende Information vor. Es wird grundsätzlich angestrebt, Wissenslücken, die als fehlende Informationen klassifiziert worden sind, während des Lebenszyklus des Arzneimittels weitestgehend zu schließen. Mit der zweiten Revision des GVP-Moduls V wurde ein Versuch unternommen, bestehende Unklarheiten bei der Anwendung der o. g. Definition eines Sicherheitsbedenkens dahingehend zu beseitigen, welche Risiken und Wissenslücken die Kriterien für ein Sicherheitsbedenken erfüllen und daher im RMP behandelt werden müssen. In den nachfolgenden Abschnitten wird darauf detailliert eingegangen.

TÄTIGKEITEN IM BEREICH DER PHARMAKOVIGILANZ UND MASSNAHMEN ZUR RISIKOMINIMIERUNG

Grundsätzlich wird zwischen routinemäßigen und zusätzlichen Tätigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz und Maßnahmen der Risikominimierung unterschieden. Eine grafische Übersicht ist in Abbildung 1 dargestellt.

Unter routinemäßigen Tätigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz versteht man die grundsätzlichen Tätigkeiten zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit, die durch die Richtlinie 2001/83/EG und die Verordnung (EG) 726/2004 vorgegeben sind.⁶ Dazu zählen unter anderem die Erfassung, Bewertung und Meldung von Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die Erstellung und Beurteilung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten von Arzneimitteln (PSUR,

Abbildung 1:
Übersicht über Tätigkeiten im
Bereich der Pharmakovigilanz
und Maßnahmen zur Risiko-
minimierung



Periodic Safety Update Report) sowie das Signalmanagement. Zu den Instrumenten der routinemäßigen Pharmakovigilanz zählen auch spezifische Fragebögen zur UAW-Nachverfolgung.⁶

Tätigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz, die über die o. g. routinemäßigen Tätigkeiten hinausgehen, werden als zusätzlich verstanden. Dazu zählen verschiedene Studien, die interventionell, nicht interventionell oder auch nicht klinisch sein können. Dabei werden alle Studien nach der Zulassung, welche die Ermittlung, Beschreibung oder Quantifizierung eines Sicherheitsbedenkens zum Ziel haben bzw. der Bestätigung des Risikoprofils dienen oder zur Bewertung der Wirksamkeit von zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung durchgeführt werden, als Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (PASS) klassifiziert. Diese Studien können behördlich beauftragt (Studien der Kategorie 1 und 2 im RMP) bzw. für notwendig erachtet werden (Studien der Kategorie 3 im RMP).⁸

Unter routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung werden solche Maßnahmen verstanden, die für alle Arzneimittel implementiert werden müssen.⁶ Dazu zählen die Fach- und Gebrauchsinformation, die Arzneimittelbezeichnung, die Kennzeichnung (innere und äußere Verpackung), die Festlegung therapiegerechter Packungsgrößen und die Verkaufsabgrenzung.⁶ In Deutschland sind alle Arzneimittel in freiverkäufliche, apothekenpflichtige und verschreibungspflichtige Arzneimittel sowie Betäubungsmittel klassifiziert.^{9–11} Einzelheiten bezüglich der Abgrenzung zwischen einer einfachen Risikokommunikation und spezifischen klinischen Empfehlungen in den Fach- und Gebrauchsinformationen werden in den nachfolgenden Abschnitten detaillierter diskutiert.

Maßnahmen zur Risikominimierung, die zusätzlich zu routinemäßigen Maßnahmen etabliert werden können, umfassen unter anderem Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten, kontrollierte Zugangs- und Distributionssysteme, Schwangerschaftsverhütungsprogramme und den Rote-Hand-Brief (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication).¹²

Abbildung 2: Änderungen, die eine Aktualisierung des RMP zur Folge haben können

Abkürzungen:

PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee): Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz;

PSUSA (PSUR Single Assessment): PSUR-Bewertung durch den PRAC;

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use): Ausschuss für Humanarzneimittel;

EC (European Commission): Europäische Kommission;

DCP (Decentralised Procedure): dezentralisiertes Verfahren;

MRP (Mutual Recognition Procedure): Verfahren der gegenseitigen Anerkennung;

RMS (Reference Member State): verfahrensführender Mitgliedstaat;

CMS (Concerned Member State): betroffener Mitgliedstaat

ERSTEINREICHUNG UND AKTUALISIERUNG EINES RMP

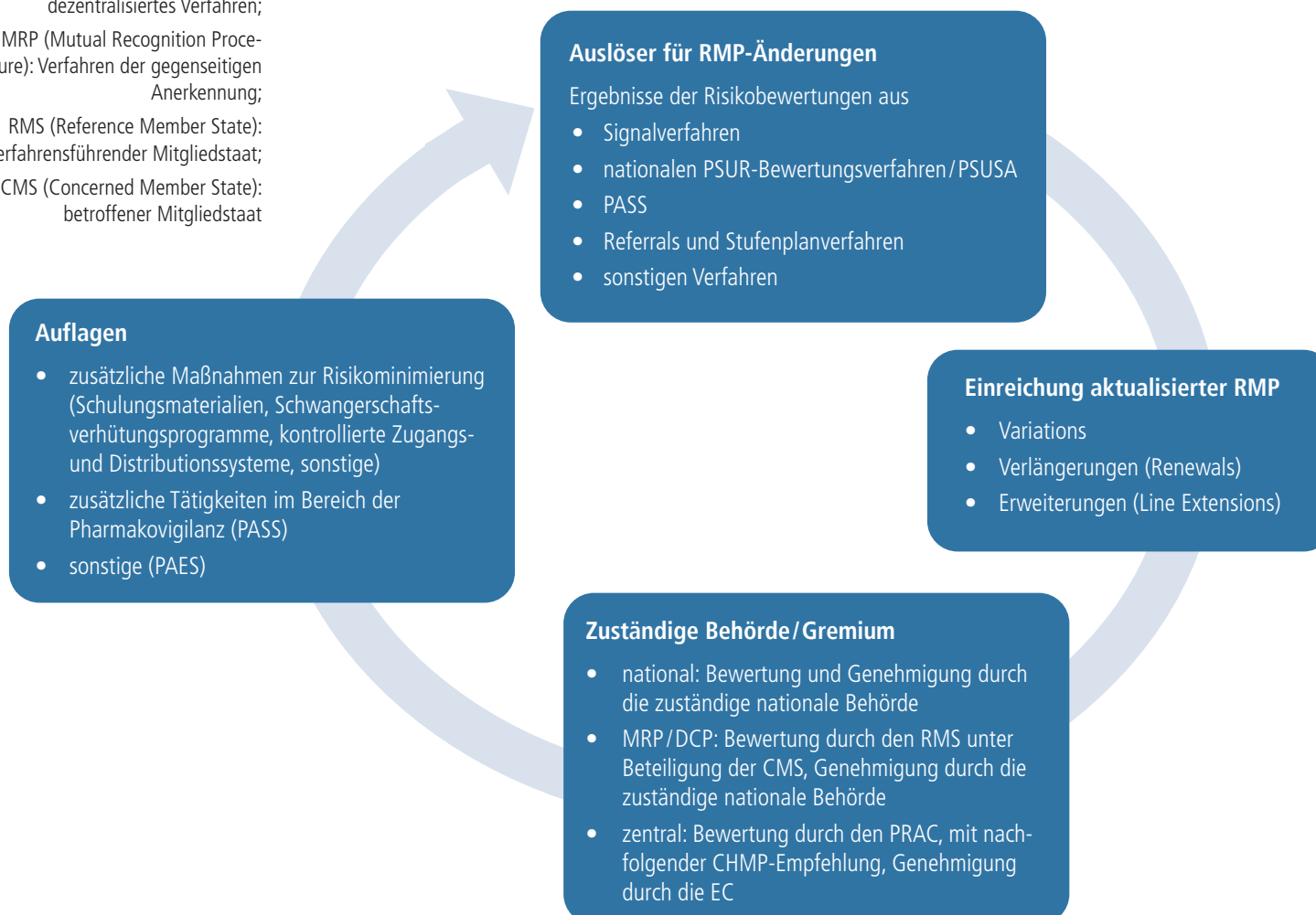
Wie oben erwähnt, ist ein RMP gemäß dem Arzneimittelgesetz¹³ und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004², die auf die Richtlinie 2001/83/EG diesbezüglich verweist,¹⁴ mit jedem Antrag auf Zulassung einzureichen. Der RMP wird zusammen mit der übrigen zulassungsrelevanten Dokumentation für die Eignung der Zulassung bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt, falls dieser für ausreichend befunden wird.

Dieselben Gesetze und Richtlinien schreiben an anderer Stelle^{15–17} ferner vor, dass das im RMP beschriebene Risikomanagementsystem durch den Zulassungsinhaber aktualisiert wird, wenn sich der aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisstand ändert, wobei jede Aktualisierung durch die zuständige Bundesoberbehörde¹⁸ bzw. durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA)¹⁹ bewertet wird.

Eine grafische Übersicht über Änderungen, die eine Aktualisierung des RMP zur Folge haben können, zeigt Abbildung 2.

NEUER FOKUS DES RMP GEMÄSS GVP-MODUL V (REVISION 2)

Auch wenn die Definition eines Sicherheitsbedenkens als eindeutig angesehen werden kann, bestanden in der Vergangenheit Unklarheiten darüber, auf welche Risiken und Wissenslücken der RMP für ein Arzneimittel fokussiert werden soll. Mit der überarbeiteten zweiten Revision des GVP-Moduls V, die am 31. März 2017 in Kraft getreten ist, hat der RMP eine Neuausrichtung in Bezug auf die darzulegenden Sicherheitsbedenken (Safety Concerns) erfahren.



Die Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Revision des GVP-Moduls V bezüglich der Frage, welche bedeutsamen Risiken und Wissenslücken im RMP thematisiert werden sollen, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Revision des GVP-Moduls V bezüglich der Präzisierung, welche Risiken und Wissenslücken im RMP zu thematisieren sind

Sicherheitsbedenken	GVP-Modul V (Rev. 1) ²⁰	GVP-Modul V (Rev.2) ⁶
bedeutsames Risiko (important risk)	identifiziertes oder potenzielles Risiko, das eine Auswirkung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben bzw. mit Folgen für die öffentliche Gesundheit verbunden sein könnte (allgemeine Definition) +	identifiziertes oder potenzielles Risiko, das eine Auswirkung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben bzw. mit Folgen für die öffentliche Gesundheit verbunden sein könnte (allgemeine Definition, Verweis auf GVP-Anhang I) ⁴ +
	mehrere Faktoren spielen eine Rolle (Auswirkung auf das Individuum und die öffentliche Gesundheit, wie schwerwiegend etc.)	potenzielle Risiken, die im Fall ihrer Bestätigung das Nutzen-Risiko-Verhältnis beeinflussen könnten und eine weitergehende Charakterisierung benötigen
	jedes Risiko, dessen Aufnahme unter Abschnitten zu Kontraindikationen und Warnhinweisen wahrscheinlich ist	identifizierte Risiken, die einer besonderen Risikominimierung durch zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung bzw. spezifische klinische Handlungsempfehlungen in der Fach- und Gebrauchsinformation bedürfen und/oder weitergehend charakterisiert werden
fehlende Information (missing information)	Wissenslücken in Bezug auf die Sicherheit bzw. die Anwendung in bestimmten Populationen, die klinisch relevant sein können (allgemeine Definition) +	Wissenslücken in Bezug auf die Sicherheit bzw. die Anwendung in bestimmten Populationen, die klinisch relevant sein können (allgemeine Definition, Verweis auf GVP-Anhang I) ⁴ +
	Wissenslücken umfassen Populationen, für die keine bzw. nur begrenzte klinische Daten vorliegen (z. B. Schwangere, Patienten mit schwerer renaler Insuffizienz etc.) oder bei denen eine Off-Label-Anwendung wahrscheinlich ist	Wissenslücken bezüglich der Sicherheit der Anwendung in bestimmten Populationen bzw. bei speziellen Anwendungsformen (z. B. Langzeitanwendung), die für das Risikomanagement relevant sind, wenn auf Basis der aktuellen Datenlage nicht beurteilt werden kann, ob das Risikoprofil in diesen Populationen bzw. bei diesen Anwendungsformen unterschiedlich sein könnte
		Das Fehlen der Daten z. B. aufgrund des Ausschlusses von bestimmten Populationen aus der klinischen Entwicklung sollte nicht automatisch als ein Sicherheitsbedenken aufgefasst werden. Das Risikomanagement sollte stattdessen auf die Situationen fokussiert sein, in denen ein begründeter Verdacht besteht, dass das Risikoprofil unterschiedlich sein könnte.

So wird in der zweiten Revision des GVP-Moduls V eindeutiger spezifiziert, dass bedeutsame Risiken eine weitergehende Charakterisierung benötigen, um z. B. weitere Informationen bezüglich der Häufigkeit, Schwere und Risikofaktoren zu sammeln, und/oder durch spezifische klinische Handlungsempfehlungen in der Fach- und Gebrauchsinformation und/oder durch zusätzliche Maßnahmen minimiert werden müssen.⁶

Eine weitergehende Beschreibung von bedeutsamen Risiken erfordert oft Tätigkeiten, die über die routinemäßige Pharmakovigilanz hinausgehen. Ein wichtiges und in vielen Fällen effizientes Instrument sind Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (PASS). Die alleinige weitergehende Charakterisierung eines bedeutsamen Risikos oder einer Wissenslücke mit den Mitteln der routinemäßigen Pharmakovigilanz, wie z. B. UAW-Nachverfolgungsfragebögen, die in einigen Fällen sinnvoll sein können, ist durch die zweite Revision des GVP-Moduls V aber auch nicht ausgeschlossen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung sind oft notwendig, um bedeutsame identifizierte Risiken zu minimieren. Dabei ist zu beachten, dass die Wirksamkeit der als notwendig angesehenen zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung stets einer kontinuierlichen Beobachtung und Bewertung bedarf. In einigen Fällen können bedeutsame identifizierte Risiken aber auch durch spezifische klinische Handlungsempfehlungen in der Fach- und Gebrauchsinformation, die über eine einfache Risikokommunikation hinausgehen oder allgemein bekannt sind, ausreichend minimiert werden. Solche spezifischen klinischen Handlungsempfehlungen umfassen unter anderem die Bestimmung und Überwachung von Laborparametern vor Einleitung bzw. während der Therapie, die Überwachung von spezifischen Anzeichen oder Symptomen sowie die Einhaltung effektiver Schwangerschaftsverhütung bei Wirkstoffen mit embryotoxischem Potenzial. Es wird dabei erwartet, dass die Befolgung der o. g. spezifischen klinischen Empfehlungen zumindest mit den Mitteln der routinemäßigen Pharmakovigilanz überwacht wird.

Aus den oben aufgeführten Präzisierungen und der Neufokussierung des RMP kann hergeleitet werden, dass der RMP primär ein Planungsinstrument darstellt, in dem notwendige Tätigkeiten und Maßnahmen festgelegt werden, mit denen die bestmögliche Charakterisierung des Risikoprofils eines Arzneimittels erreicht und bedeutsame Risiken im Zusammenhang mit seiner Anwendung bestmöglich minimiert werden können.

Der RMP muss risikoproportional, funktional und proaktiv sein. Daraus folgt, dass nur Risiken, welche die allgemeine Definition eines Sicherheitsbedenkens erfüllen und proaktiv weitergehend beschrieben werden müssen (PASS, UAW-Nachverfolgung) bzw. für die eine besondere Risikominimierung vorgesehen ist (zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung, spezifische klinische Handlungsempfehlungen in der Fach- und Gebrauchsinformation), im RMP thematisiert werden sollen.

Bezüglich der bestehenden Wissenslücken wird in der zweiten Revision des GVP-Moduls V (Rev. 2) spezifiziert, dass das Fehlen einer Information nicht automatisch als Sicherheitsbedenken aufzufassen ist.⁶

Eine Wissenslücke wird als ein Sicherheitsbedenken betrachtet (fehlende Information), wenn keine bzw. nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung in bestimmten Populationen bzw. für spezielle Anwendungsformen (z. B. Langzeitanwendung) vorliegen und wenn ein begründeter Verdacht besteht, dass das Risikoprofil in diesen Populationen bzw. bei diesen Anwendungsformen unterschiedlich sein könnte.⁶

Es wird grundsätzlich angestrebt, dass bestehende Wissenslücken über ein Arzneimittel in der Zeit nach Markteinführung weitestgehend geschlossen werden. Wissenslücken zu Populationen, die nicht Teil der Zulassung sind (z. B. pädiatrische Population für ein ausschließlich für Erwachsene zugelassenes Arzneimittel) stellen daher kein Sicherheitsbedenken im Sinne des RMP dar und bedürfen deshalb auch keiner weiteren Charakterisierung. Gleichwohl ist natürlich eine mögliche Off-Label-Anwendung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz zu überwachen und im PSUR zu diskutieren.

Durch die neue Fokussierung reduzieren sich die im RMP zu thematisierenden Sicherheitsbedenken. RMP, die gemäß der zweiten Revision des GVP-Moduls V erstellt wurden, behandeln daher in der Regel weniger Sicherheitsbedenken im Vergleich zu älteren RMP. Mittelfristig werden aber auch diese älteren RMP gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Fassung des GVP-Moduls V angepasst werden. Ein entsprechendes Projekt zu Harmonisierung der RMP (HaRP) wurde auf EU-Ebene angestoßen.²¹

SICHERHEITSBEDENKEN IM RMP UND PSUR

Mit der Neufokussierung durch die zweite Revision des GVP-Moduls V hat sich das Konzept eines RMP substantiell verändert. Als ein reines Planungsinstrument soll der RMP jetzt nur noch solche Risiken und Wissenslücken detailliert behandeln, welche die allgemeine Definition eines Sicherheitsbedenkens erfüllen und aktiv weitergehend charakterisiert werden bzw. besondere Formen der Risikominimierung benötigen.

Diese Fokussierung findet allerdings keine Anwendung auf den PSUR. So werden im Rahmen von PSUR weiterhin alle Sicherheitsbedenken im Einklang mit der allgemeinen Definition eines Sicherheitsbedenkens behandelt, die einen Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben oder haben könnten, unabhängig davon, ob sie einer weiteren aktiven Charakterisierung oder einer zusätzlichen Maßnahme zur Risikominimierung bedürfen.

Dies wird dadurch begründet, dass der PSUR – anders als der RMP – kein Instrument zur Planung weiterer Tätigkeiten und Maßnahmen zur Beschreibung oder Minimierung von Sicherheitsbedenken ist, sondern der periodischen Bewertung eines möglicherweise veränderten Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Zulassung dient.

Sobald ein im RMP behandeltes Sicherheitsbedenken ausreichend charakterisiert und bestmöglich dauerhaft über routinemäßige Maßnahmen minimiert ist, kann dieses aus dem RMP entfernt werden (keine weitere Planung notwendig). Eine weitergehende Überwachung dieses Sicherheitsbedenkens wird aber in der Regel im Rahmen eines PSUR weiterhin benötigt.²²

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Das Ziel des Risikomanagementsystems, das im Risikomanagementplan (RMP) detailliert beschrieben wird, besteht im Wesentlichen darin, mit der Anwendung eines Arzneimittels tatsächlich oder möglicherweise in Verbindung stehende bedeutsame Risiken nach Markteinführung weitestgehend zu charakterisieren und bestmöglich zu minimieren, um ein optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erreichen. Außerdem wird angestrebt, dass bestehende Wissenslücken, die als fehlende Informationen im Rahmen des RMP klassifiziert worden sind, in der Zeit nach Markteinführung weitestgehend geschlossen werden.

Mit der neuen Fokussierung durch die zweite Revision des GVP-Moduls V sollte der RMP als ein reines Planungsinstrument nur solche Risiken und Wissenslücken detailliert behandeln, welche die allgemeine Definition eines Sicherheitsbedenkens erfüllen und aktiv weitergehend charakterisiert werden bzw. besondere Formen der Risikominimierung benötigen.

Der RMP ist ein dynamisches Dokument im Bereich der Pharmakovigilanz, das im Laufe des Lebenszyklus eines Arzneimittels stets aktualisiert werden soll, wenn sich der Kenntnisstand über das/die Arzneimittel, auf das/die sich der Risikomanagementplan bezieht, entscheidend ändert.

Es wird grundsätzlich erwartet, dass der Kenntnisstand über ein Arzneimittel in der Zeit nach Markteinführung kontinuierlich wächst, sodass bedeutsame potenzielle Risiken bestätigt bzw. widerlegt, bedeutsame identifizierte Risiken bestmöglich minimiert und bestehende Wissenslücken, die als fehlende Informationen klassifiziert worden sind, weitestgehend geschlossen werden. Sobald alle im RMP thematisierten Sicherheitsbedenken hinreichend beschrieben sind und deren wirksame Minimierung über routinemäßige Maßnahmen erreicht worden ist, entfällt die Notwendigkeit für weitere Planungen und damit die Grundlage, diese im RMP zu behandeln. Das etwaige Fehlen von Sicherheitsbedenken im RMP entbindet den Zulassungsinhaber jedoch nicht von der Pflicht, die Sicherheit seiner Arzneimittel im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen routinemäßigen Pharmakovigilanz weiterhin zu überwachen und relevante Sicherheitsbedenken im Rahmen von PSUR zu diskutieren.

Wir danken Herrn Ian Wittenberg, vom 1. Mai bis 31. Oktober 2019 Pharmazeut im Praktikum im BfArM, für die Mitarbeit an diesem Beitrag.

REFERENZEN

1. § 63b Abs. 2 Nr. 4 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)
2. Art. 6 Abs. 1 Verordnung (EG) Nr. 726/2004
3. § 4 Abs. 36 AMG
4. GVP Annex I – Definitions (Rev. 4)
5. § 4 Abs. 37 AMG
6. GVP Module V – Risk management systems (Rev. 2)
7. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format (Rev. 2.0.1)
8. GVP Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev. 3)
9. Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV)
10. Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung – AMVV)
11. Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung – BtMVV)
12. GVP Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev. 2)
13. § 22 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG
14. Art. 8 Abs. 3 Buchstabe iaa) Richtlinie 2001/83/EG
15. § 63b Abs. 2 Nr. 6 AMG
16. Art. 21 Abs. 1 Verordnung (EG) 726/2004
17. Art. 104 Abs. 3 Buchstabe e) Richtlinie 2001/83/EG
18. § 62 Abs. 5 Nr. 2 AMG
19. Art. 28a Abs. 1 Buchstabe b) Verordnung (EG) 726/2004
20. GVP Module V – Risk management systems (Rev. 1)
21. CMDh: Cover Note to List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product; www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Pharmacovigilance_Legislation/RMPs/CMDh_329_2015_Rev.4_2019_06_clean_1HaRP_Cover_Note.pdf, abgerufen am 18.06.2020
22. EMA: Explanatory Note to GVP Module VII; www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practice-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report-explanatory_en.pdf, abgerufen am 18.06.2020

// Forschungsprojekt INA: Analyse differenzieller Gen- und Proteinexpression zum In-vitro-Nachweis einer Arzneimittelallergie //

A. GLÄSSNER

C. KRÄMER

(BfArM)

A. YAZDI

(Klinik für Dermatologie
und Allergologie,
Uniklinik RWTH Aachen)

M. NÖTHEN

(Life & Brain GmbH,
Bonn)

A. SICKMANN

(Leibniz-Institut für Ana-
lytische Wissenschaften,
ISAS, Dortmund)

B. SACHS

(BfArM)

Arzneimittelallergien sind medizinisch relevant und werden vermutlich, bedingt durch den demografischen Wandel und die häufigere Arzneimitteltherapie im Alter, weiter zunehmen. Allerdings gibt es für viele dieser unerwünschten Reaktionen keine zufriedenstellenden diagnostischen Möglichkeiten. Demgegenüber steht ein großer Bedarf für eine zuverlässige, in der täglichen Routine einsetzbare Diagnostik, die für den Patienten ungefährlich, nicht belastend und deren Durchführung mit geringem zeitlichem Aufwand verbunden ist. Gerade In-vitro-Testungen bieten sich hier an, da sie lediglich eine Blutabnahme erfordern. Ein weiterer Vorteil ist die einfache Möglichkeit, mehrere Arzneimittel zu testen, wenn verschiedene Arzneimittel als Auslöser infrage kommen.

Das durch den Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) und das Land Nordrhein-Westfalen (Leitmarkt Gesundheit.NRW) geförderte Projekt INA hat daher zum Ziel, durch Nutzung moderner, innovativer Methoden Grundlagen zu erforschen, die es ermöglichen sollen, zukünftig einen für den Routineeinsatz geeigneten diagnostischen In-vitro-Test zum Nachweis von Arzneimittelallergien zu entwickeln.

ARZNEIMITTELALLERGIEN

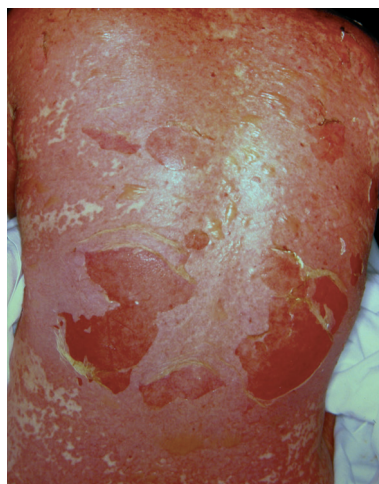
Das klinische Spektrum von Arzneimittelallergien reicht von harmlosen Hautausschlägen (Exanthenen) bis hin zu tödlichen Reaktionen wie beispielsweise dem allergischen Schock oder der toxisch epidermalen Nekrolyse (siehe Abbildung 1). Meist ist die Haut, gelegentlich sind aber auch andere Organsysteme, wie z. B. die Leber oder die Blutbildung, betroffen.¹ Die genaue Inzidenz und Prävalenz von Arzneimittelallergien in Deutschland und auch weltweit sind unbekannt, geschätzt sind ca. sieben Prozent der Allgemeinbevölkerung betroffen.¹ In Bezug auf die Pathophysiologie der Reaktionen wird im klinischen Alltag weiterhin die Klassifikation nach Coombs und Gell verwendet (mittlerweile mit Subdifferenzierungen), die vier Formen (I [= Soforttyp] bis IV [= Spättyp]) unterscheidet.¹

Abbildung 1:
Schwere arzneimittel-
allergische Reaktionen

A) toxisch epidermale Nekrolyse
(TEN)

B) makulopapulöses Exanthem im
Rahmen eines DRESS-Syndroms
(Drug Reaction with Eosinophilia
and Systemic Symptoms); in der
Literatur wird auch der Begriff
arzneimittelinduziertes Hyper-
sensitivitätssyndrom als Synonym
verwendet²

Quelle: DermNet New Zealand



METHODEN ZUM NACHWEIS VON ARZNEIMITTELALLERGIEN

Der belastbare Nachweis, aber auch der Ausschluss einer Arzneimittelallergie sind für den Patienten, die behandelnden Ärzte und das Gesundheitssystem von großer Bedeutung. So ist beispielsweise die Verwendung von Ersatzantibiotika bei vermuteter Penicillinallergie mit höheren Kosten, mehr Nebenwirkungen und der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen verbunden.³ Die Diagnostik von Arzneimittelallergien erfolgt durch:

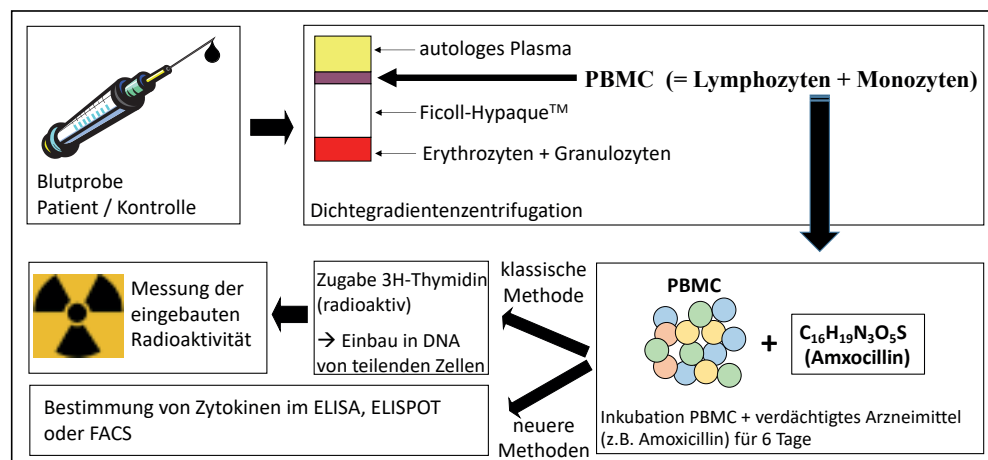
- **Anamnese:** Für die Anamnese gibt es standardisierte Fragebögen.^{4,5} Allerdings ist die Anamnese gerade in Bezug auf die Klinik der Reaktion nicht immer zuverlässig.⁶
- **In-vitro-Testungen:** Bei den In-vitro-Testungen können Verfahren, die spezifische Antikörper vom Typ IgE nachweisen, von zellulären Testsystemen unterschieden werden. Die Bestimmung des spezifischen IgE ist nur bei Soforttypreaktionen hilfreich und hat dort keine überzeugende Sensitivität. Für die Betalaktam-Antibiotika wird eine Spannweite von 0–75 Prozent angegeben.⁷ Weiterhin sind diese Testverfahren nur für sehr wenige Wirkstoffe verfügbar (Penicillin, Amoxicillin oder Cefaclor) und oftmals mehrere Jahre nach der Reaktion nicht mehr zuverlässig.⁸ Demgegenüber stehen die zellulären Testsysteme, wie z. B. der Lymphozytentransformationstest (LTT), der vorzugsweise bei Spättypreaktionen eingesetzt wird. Der LTT ist in seiner traditionellen Form jedoch zeitaufwendig und störanfällig und damit für die tägliche Routinediagnostik ungeeignet.⁹
- **In-vivo-Testungen (= Hauttestungen):** In-vivo-Testungen, wie der Prick- und Intrakutan-Test, sind zeitaufwendig und haben oft keine hohe Sensitivität.⁵ Darüber hinaus sind lokale oder selten auch generalisierte Reaktionen möglich und das Risiko einer iatrogenen Sensibilisierung kann nicht ausgeschlossen werden. Gerade für Kinder und ältere oder multimorbide Patienten sind daher In-vitro-Testungen wesentlich besser geeignet. Weiterhin sind Prick- und Intrakutan-Test im Wesentlichen bei Soforttypreaktionen hilfreich und dort auch nur für wenige Wirkstoffe etabliert und standardisiert.⁵
- **Provokationstestungen:** Provokationstestungen sind aufgrund der Gefahr einer allergischen Reaktion nicht risikofrei und werden von Patienten aus Angst vor den möglichen Reaktionen oft abgelehnt. Sie werden auch nur in wenigen großen Kliniken durchgeführt. Darüber hinaus sind sie bei anamnestisch schwereren Reaktionen aus Sicherheitsgründen kontraindiziert.⁵

Zusammenfassend gibt es für viele arzneimittelallergische Reaktionen keine zuverlässige, in der Routine einsetzbare diagnostische Möglichkeit, die für den Patienten ungefährlich, nicht belastend und mit geringem zeitlichem Aufwand verbunden ist. Demgegenüber steht der dringende Bedarf für ein solches Testsystem, wie es bereits auch von der europäischen Fachgesellschaft für Arzneimittelallergien beschrieben wurde.¹⁰

DER LYMPHOZYTENTRANSFORMATIONSTEST (LTT)

Der LTT wird in seiner traditionellen Form seit den 1960er Jahren verwendet. Es handelt sich um einen zellbasierten In-vitro-Test zum Nachweis von Allergien, der je nach klinischem Krankheitsbild und Arzneimittel variierende Sensitivitäten (ca. 40–65 %) und Spezifitäten (ca. 90–97 %) aufweist.¹¹ Methodisch werden im LTT sogenannte PBMC (periphere mononukleäre Zellen) des Patienten mit dem verdächtigen Arzneimittel inkubiert.⁹ Unter den PBMC befinden sich antigenpräsentierende Zellen (Monozyten), die das Antigen (=Arzneimittel) den spezifisch sensibilisierten T-Zellen präsentieren können. Diese erkennen das Antigen, was zu einer Aktivierung und klonalen Expansion der spezifischen T-Zellen führt. Im klassischen LTT wird radioaktives ³H-Thymidin zu der Zellsuspension hinzugefügt, das in die DNA von proliferierenden Zellen eingebaut wird. Die Messung der Radioaktivität in der Probe

Abbildung 2:
Methodischer Ablauf eines
Lymphozytentrans-
formationstests



kann dann als Parameter für das Ausmaß der Proliferation (sogenannter Read-out-Parameter) verwendet werden. Mittlerweile wird auch die Bestimmung ausgewählter Zytokine im Kulturüberstand mittels ELISA oder in den Zellen mittels Durchflusszytometrie eingesetzt.^{12, 13} Dabei scheinen Interleukin (IL) 2, 5, 13 und Interferon (IFN)- γ besonders geeignet zu sein.^{14–16} Weiterhin wurde ein früher Aktivierungsmarker (CD69) als möglicherweise hilfreich identifiziert.¹⁷ Die Abbildung 2 zeigt den methodischen Ablauf eines LTT.

Auch wenn Arzneimittelallergien über unterschiedliche pathophysiologische Endstrecken vermittelt werden, die mit unterschiedlichen klinischen Bildern einhergehen, ist der Ausgangspunkt die Aktivierung von Gedächtnis-T-Zellen durch das Arzneimittel.¹⁸ Deshalb bietet sich die Aktivierung dieser Zellen als ein zentraler Ansatzpunkt für ein Testverfahren (wie beim LTT) an.¹⁹ Dieses könnte dann prinzipiell bei allen vier Typen von Arzneimittelallergien einsetzbar sein.

DAS INA-Projekt

Das INA-Projekt wird durch den Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) und das Land NRW (Leitmarkt Gesundheit.NRW) gefördert. Neben dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das die Konsortialführung des Projektes übernimmt, sind die Klinik für Dermatologie und Allergologie des Uniklinikums RWTH Aachen, die Life & Brain GmbH in Bonn und das Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften (ISAS) in Dortmund als Kooperationspartner an der Durchführung beteiligt.

In dem Projekt soll auf Grundlage der LTT-Plattform eine neue In-vitro-Methode zum diagnostischen Nachweis von Arzneimittelallergien etabliert werden, die auf der Nutzung neuer Read-Out-Parameter wie der genom- und proteomweiten Expressionsanalyse beruht.

Dazu sollen zunächst Patienten mit gesicherter Arzneimittelallergie und Kontrollpersonen ohne Allergie gegen das betreffende Arzneimittel untersucht werden. Aus ihrem Blut werden die peripheren mononukleären Zellen (PBMC) isoliert und mit dem verdächtigten Arzneimittel koinkubiert. Nach Abschluss der Koinkubation wird die Gen- und Proteinexpression in den PBMC genom- und proteomweit in Bezug auf geeignete Ziel-Gene und/oder deren Transkriptionsprodukte analysiert. Hierbei sollen Gene oder Proteine gefunden werden, die nach Koinkubation der PBMC mit dem auslösenden Arzneimittel signifikant dereguliert werden. Auch eine für die Arzneimittelallergie charakteristische Kombination von deregulierten Genen oder Proteinen wird mit diesen Ansätzen untersucht.

REFERENZEN

1. Demoly P et al.: International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-437
2. Watanabe H: Recent Advances in Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *J Immunol Res*. 2018;2018:5163129
3. Macy E et al.: Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin „allergy“ in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790-796
4. Wedi B: Fragebogen Medikamentenüberempfindlichkeit. *Allergo J*. 2005;14:611-617
5. Brockow K et al.: Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int*. 2015;24(3):94-105
6. Brockow K. et al.: EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019; 74(1):14; <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30028512&lang=de&site=eds-live>
7. Wurpts G et al.: S2k-Leitlinie: Diagnostik bei Verdacht auf eine Beta-laktamantibiotika-Überempfindlichkeit. *Allergo J Int*. 2019;28:121-151
8. Decuyper I et al.: In Vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity Anno 2017: Potentials and Limitations. *Drugs R D*. 2017;17(2):265-278
9. Robert Koch-Institut: „Qualitätssicherung beim Lymphozytentransformationstest“ – Addendum zum LTT-Papier der RKI-Kommission „Methoden und

Nachdem in der ersten Projektphase geeignete Read-Out-Parameter identifiziert wurden, soll ihre Verwendung in der zweiten Projektphase an einer größeren Anzahl von Patienten getestet und verifiziert werden.

Die wesentlichen Arbeitsschritte des Projektes sind (federführende Partner in Klammern):

1. die Rekrutierung von Patienten mit gesicherter Arzneimittelallergie und Kontrollpersonen ohne Allergie gegen das betreffende Arzneimittel (Klinik für Dermatologie und Allergologie, Uniklinik RWTH Aachen)
2. die Isolierung der peripheren mononukleären Zellen (PBMC) der Patienten und Kontrollpersonen und Koinkubation der PBMC mit dem angeschuldigten Arzneimittel sowie die Isolierung ihrer RNA (BfArM)
3. die genom- und proteomweite Analyse der differentiellen Gen- und Proteinexpression (Life & Brain, Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften [ISAS])
4. die Identifikation geeigneter Target-Gene und/oder deren Transkriptionsprodukte als Read-Out-Parameter (Life & Brain, ISAS)

Am Ende des Forschungsprojektes soll ein Protokoll etabliert sein, das die Methodik und Materialien zum zuverlässigen In-vitro-Nachweis einer Arzneimittelallergie für die breite Anwendung beschreibt.

FAZIT

Zusammenfassend gibt es für viele arzneimittelallergische Reaktionen derzeit keine zufriedenstellenden diagnostischen Möglichkeiten, obwohl ein dringender Bedarf nach einer zuverlässigen, in der Routine einsetzbaren Methode vorhanden ist. Ziel des INA-Projektes ist es daher, mittels differentieller Gen- und Proteinexpression neue Grundlagen zu erforschen, die es ermöglichen sollen, die aktuelle In-vitro-Diagnostik von Arzneimittelallergien zu verbessern.

Qualitätssicherung in der Umweltmedizin – Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. 2008;51:1070-1076

10. Mayorga C et al.: In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016;71(8):1103-1134

11. Mayorga C et al.: The Value of In Vitro Tests to Diminish Drug Challenges. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1222

12. Martin M et al.: In vitro detection and characterization of drug hypersensitivity using flow cytometry. *Allergy*. 2010;65(1):32-39

13. Khalil G et al.: Cytokine expression profile of sensitized human T lymphocytes following in vitro stimulation with amoxicillin. *Eur Cytokine Netw*. 2008;19(3):131-141

14. Sachs B et al.: Determination of interleukin-5 secretion from drug-specific activated ex vivo peripheral blood mononuclear cells as a test system for the in vitro detection of drug sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(5):736-744

15. Lochmatter P et al.: Drug-specific in vitro release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN- γ in patients with delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy*. 2009;64(9):1269-1278

16. Porebski G et al.: In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(4):461-470

17. Beeler A et al.: CD69 upregulation on T cells as an in vitro marker for

delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy*. 2008;63(2):181-188

18. Cornejo-García JA et al.: Differential cytokine and transcription factor expression in patients with allergic reactions to drugs. *Allergy*. 2007;62(12):1429-1438

19. Luque I et al.: In vitro T-cell responses to β -lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy*. 2001;56(7):611-618

NEUES IN KÜRZE

33

AUFRUF ZUR TEILNAHME – STUDIE DES PAUL-EHRlich-INSTITUTS ZU VERDACHTSFÄLLEN VON GÜRTELROSE SOWIE SCHWEREN HAUTREAKTIONEN NACH IMPFUNG MIT DEM HERPES-ZOSTER-IMPfstoff SHINGRIX®

Im Mai 2018 ist erstmals ein neuartiger, inaktivierter Impfstoff (Shingrix®, GlaxoSmithKline Biologicals SA) zur Vorbeugung von Herpes Zoster (HZ, Gürtelrose) und postherpetischer Neuralgie bei Personen ab 50 Jahren auf den deutschen Markt gekommen.

Shingrix® enthält ein Antigen, das Varizella-Zoster-Virus-Glykoprotein E (VZV gE) (ATC-Code: J07BK03) und ein Adjuvans (AS01B). Letzteres besteht aus Monophosphoryl-Lipid A und QS-21 (Quillaja saponaria Molina), einem oberflächenaktiven Stoff aus dem südamerikanischen Seifenrindenbaum, der die CD4-T-Zell- und die humorale Immunantwort auf die Impfung verstärkt.

Das Grundimmunisierungsschema besteht aus zwei Dosen mit jeweils 0,5 ml (siehe Fachinformation). Nach der ersten Dosis folgt eine zweite Dosis zwei Monate später. Falls es erforderlich ist, das Impfschema flexibel zu handhaben, kann die zweite Dosis im Abstand von zwei bis sechs Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden. Shingrix® ist ausschließlich intramuskulär zu injizieren, vorzugsweise in den Musculus deltoideus.

Allen Personen ab 60 Jahre empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die Herpes-Zoster-Schutzimpfung mit dem Totimpfstoff als Standardimpfung. Personen mit einer Grunderkrankung oder Immunschwäche empfiehlt die Kommission die Impfung bereits ab einem Alter von 50 Jahren (Indikati-

onsimpfung). Zu dieser Gruppe gehören z. B. Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz oder Immunsuppression, HIV-Infektion, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen oder Asthma bronchiale, chronischer Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus.

Im August 2019 machte die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) auf Verdachtsfälle von HZ sowie von ausgeprägten, teilweise bullösen Hautreaktionen im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Shingrix®-Impfung aufmerksam.

Im Rahmen einer vom PEI initiierten Beobachtungsstudie soll geklärt werden, ob es sich in den oben beschriebenen Fällen um die Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (VZV) als potenzielle Nebenwirkung von Shingrix® handelt. Hierzu soll eine Serie von Verdachtsfällen von HZ sowie bullösen Hautreaktionen untersucht werden, die im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung (Case Series) aufgetreten sind.

Machen Sie mit – melden Sie Verdachtsfälle!

Das PEI bittet Ärzte und Ärztinnen, an der Studie teilzunehmen, die am 15.04.2020 gestartet ist. Eingeschlossen werden können Pati-

entinnen und Patienten mit V.a. HZ sowie bullösen Hautreaktionen, die innerhalb von 28 Tagen nach Impfung mit Shingrix® aufgetreten sind und noch persistieren. Des Weiteren soll eine Fotodokumentation der Hauterscheinung angefertigt und eine Probe vom Bläscheninhalt bzw. der Läsion oder Kruste entnommen werden. Das PEI bittet um Meldung entsprechender Verdachtsfälle (Tel. 06103/773130 oder 06103/77 0; E-Mail: Studiensekretariat-S@pei.de). Nach Kontaktaufnahme mit dem Studiensekretariat erhält die teilnehmende Praxis Studienunterlagen und Material zur Probenentnahme per Kurier. Das PEI übernimmt die Kosten für die virologische Diagnostik im Konsiliarlabor sowie die Versendung des Probenmaterials und zahlt eine Aufwandsentschädigung für die pseudonymisierte Dokumentation des klinischen Verlaufs.

Weitere Informationen zur Studie finden Sie online unter folgendem Link: www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/200415-shingrix-studie-herpes-zoster-aufruf.html

NEUES IN KÜRZE

HYDROXYCHLOROQUIN – ERNEUTE WARNUNG VOR RISIKEN BEI ANWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON COVID-19

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) warnt erneut vor den Risiken bei Anwendung von Hydroxychloroquin (und Chloroquin) zur Behandlung von COVID-19: „COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine“; www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine.

Mit Hydroxychloroquin behandelte COVID-19 Patienten sind wegen der schweren Nebenwirkungen, die bei der Anwendung auftreten können, genau zu überwachen. Das zur Behandlung von Malaria und bestimmten Autoimmunerkrankungen zugelassene Hydroxychloroquin wurde zwar zur Behandlung von Patienten mit COVID-19 eingesetzt, positive Auswirkungen bei dieser Patientenpopulation sind jedoch nicht erwiesen.

Mehrere Beobachtungsstudien zu COVID-19 haben berichtet, dass Hydroxychloroquin (und Chloroquin) mit einem erhöhten Risiko für kardiale Probleme assoziiert sind. Hierbei handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen von Hydroxychloroquin, die Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand einschließen. Vor einer Verordnung sollte daher geprüft werden, ob weitere Risikofaktoren für Herzrhythmusstörungen wie vorbestehende Herzerkrankungen, Elektrolytstörungen (Kalium, Magnesium) oder die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können, bestehen. Herzrhythmusstörungen werden wahrscheinlicher und schwerwiegender, wenn Hydroxychloroquin in höheren als den für die zugelassenen Indikationen empfohlenen Dosen verwendet oder wenn es mit bestimmten Antibiotika wie Azithromycin kombiniert wird.

Zusätzlich zu den kardialen Nebenwirkungen kann Hydroxychloroquin neuropsychiatrische Störungen wie Erregung, Schlaflosigkeit, Verwirrung, Psychose und Selbstmordgedanken verursachen. Weiterhin kann es Störungen der Leberfunktion sowie neuronale Schäden verursachen, die zu epileptischen Anfällen (Krämpfen) führen können, und es kann den Blutzucker senken.

Angesichts der sich abzeichnenden Datenlage haben einige EU-Länder klinische Studien zur Untersuchung von Hydroxychloroquin bei COVID-19-Patienten ausgesetzt oder gestoppt. Für einige Studien, darunter die große multinationale Studie Solidarity der WHO, wurde die Aufnahme von Patienten in Versuchsarme mit Hydroxychloroquin ausgesetzt. Eine vorläufige Überprüfung der Recovery-Studie, einer großen laufenden Studie an COVID-19-Patienten, ergab keine Gründe für die Aussetzung oder den Abbruch der Studie.

Solange weitere Analysen der verfügbaren Daten durchgeführt werden, sollte Hydroxychloroquin bei COVID-19 nur im Rahmen klinischer Studien oder in Härtefallprogrammen bei hospitalisierten Patienten unter strenger Überwachung eingesetzt werden.

Patienten, denen Hydroxychloroquin für zugelassene Indikationen (Malaria und bestimmte Autoimmunerkrankheiten wie rheumatoide Arthritis und Lupus) verschrieben wurde, sollten das Arzneimittel weiterhin nach Anweisung des Arztes einnehmen. Patienten, die Fragen zu ihrer Behandlung haben, sollten mit ihrem Arzt oder Apotheker sprechen.

Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe werden gebeten, alle Ver-

dachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden: „Nebenwirkungsmeldung in Zusammenhang mit COVID-19“; www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/RisikenMelden/NebenwirkungsmeldungCOVID-19/node.html

Das BfArM und die anderen zuständigen nationalen Behörden beobachten gemeinsam mit der EMA die Situation genau und haben ihre Sicherheitsüberwachung von Arzneimitteln, die bei der Behandlung von COVID-19 eingesetzt werden, verstärkt, um bei Bedarf rechtzeitig Maßnahmen ergreifen zu können.

Wir verweisen an dieser Stelle auch auf unsere aktualisierten ausführlichen Hinweise zum Off-Label-Use von Hydroxychloroquin bei COVID-19 auf der Sonderseite zum Coronavirus SARS-CoV-2: „Coronavirus SARS-CoV-2“: www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/node.html.

Das BfArM hatte bereits am 29.04.2020 über das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von Hydroxychloroquin zur Behandlung von COVID-19 informiert: „Hydroxychloroquin: Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwendung zur Behandlung von COVID-19“; www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-hydroxychloroquin.html.

NEUES IN KÜRZE

35

AKTUELLE INFORMATIONEN ZU NITROSAMINEN IN METFORMINHALTIGEN ARZNEIMITTELN

Wie in der Pressemitteilung der EMA vom 03.03.2020 (Update on nitrosamines in EU medicines) und der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) vom 04.03.2020 (Report from the CMDh meeting held on 25–27 February 2020 – Update on nitrosamines in medicines) mitgeteilt, bewerten die nationalen Behörden weiterhin die Auswirkungen der aktuellen Untersuchungen, bei denen NDMA in einigen Chargen metforminhaltiger Arzneimittel in der EU festgestellt wurde. Metformin wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt.

Weitere Ergebnisse zu Analysen metforminhaltiger Arzneimittel in der EU stehen noch aus. Die Zulassungsinhaber werden daran erinnert, alle bekannten Ursachen (siehe EMA, CMDh: Questions and answers on „Information on nitrosamines for marketing authorisation holders“), einschließlich der verwendeten Verpackungsmaterialien und jeder möglichen Quelle von nitrosierenden Agenzien, bei ihren Untersuchungen zu berücksichtigen.

Die CMDh hat festgestellt, dass sich die COVID-19-Pandemie auf die Bereitstellung der Testergebnisse ausgewirkt hat, und daher beschlossen, dass die bisherige Frist für die Einreichung von Analyseergebnissen für Wirkstoff- und Fertigarzneimittelchargen (vermarktet und vor Freigabe stehend) und der zugehörigen Untersuchungsberichte, welche die Korrektur- und Präventivmaßnahmen der Zulassungsinhaber umfasst, bis zum 01.10.2020 erweitert werden kann. Darauf folgt eine Beurteilungsphase durch die nationalen Arzneimittelbehörden. Das Ergebnis dieser Bewertungen wird mitgeteilt, sobald es verfügbar ist.

Im Einklang mit den vorherigen Empfehlungen vom 06.12.2019 (EMA: EMA update on metformin diabetes medicines) sollen Patienten ihre metforminhaltigen

Arzneimittel weiterhin wie gewohnt einnehmen. Das Risiko einer unzureichenden Behandlung eines Diabetes überwiegt bei Weitem die möglichen Risiken, die sich aus der Aufnahme geringer Nitrosaminkonzentrationen ergeben. Da Metformin als kritisches Medikament gilt, arbeiten die EMA und die nationalen Behörden eng zusammen, um mögliche Versorgungsengpässe zu vermeiden, sodass Patienten weiterhin die benötigten Behandlungen erhalten können.

EMA: Update on nitrosamines in EU medicines.

www.ema.europa.eu/en/news/update-nitrosamines-eu-medicines

CMDh: Report from the CMDh meeting held on 25–27 February 2020 – Update on nitrosamines in medicines.

www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2020/02_2020_CMDh_Press_Release.pdf

EMA, CMDh: Questions and answers on „Information on nitrosamines for marketing authorisation holders“.

www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation_en.pdf

EMA: EMA update on metformin diabetes medicines.

www.ema.europa.eu/en/news/ema-update-metformin-diabetes-medicines

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2020 //

(STAND 24.06.2020)

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

LEUPRORELINHALTIGE ARZNEIMITTEL: MEDIKATIONSFEHLER BEI DEPOTZUBEREITUNGEN – PRAC EMPFIEHLT NEUE MASSNAHMEN ZUR VERMEIDUNG VON ANWENDUNGSFEHLERN

(abgeschlossene PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 14.06.2019, vorläufige Bewertung des PRAC am 14.06.2019, Abschluss (PRAC-Stellungnahme) am 14.05.2020, EMEA/H/A-31/1486)

Der PRAC der EMA empfiehlt Maßnahmen zur Vermeidung von Anwendungsfehlern bei der Zubereitung und Verabreichung von leuprorelinhaltigen Depotarzneimitteln.

Eine Überprüfung des PRAC ergab, dass Anwendungsfehler dazu führten, dass einige Patienten unzureichende Mengen ihres Arzneimittels erhielten. Die gemeldeten Fehler umfassten die falsche Verwendung der Nadel oder Spritze, wodurch das Arzneimittel aus der Spritze auslief, sowie die nicht ordnungsgemäße Injektion von Leuprorelin. Der Ausschuss empfiehlt daher, dass nur medizinisches Fachpersonal, das mit den Zubereitungsschritten leuprorelinhaltiger Depotarzneimittel vertraut ist, diese Arzneimittel zubereiten und den Patienten verabreichen sollte. Patienten sollten diese Arzneimittel nicht selbst zubereiten oder injizieren.

Der Ausschuss gab auch Empfehlungen für bestimmte leuprorelinhaltige Depotarzneimittel ab. Für das Arzneimittel Eligard® sollen die Produktinformationen mit Warnhinweisen aktualisiert werden, dass die Anweisungen für die Zubereitung und Verabreichung strikt zu befolgen und die Patienten zu überwachen sind, falls ein Anwendungsfehler aufgetreten ist. Darüber hinaus muss die Firma, die Eligard® vermarktet, bis Oktober 2021 die bisherige Applikationshilfe durch ein einfacher zu handhabendes Hilfsmittel ersetzen.

Für ein anderes Arzneimittel, Lutrate Depot®, empfahl der PRAC, die Anweisungen zur Anwendung des Arzneimittels und die Verpackung zu überarbeiten, damit diese leichter zu befolgen und Anweisungen leichter zu finden sind.

Ein Rote-Hand-Brief wird zu gegebener Zeit an das medizinische Fachpersonal versendet, das die Arzneimittel abgibt oder verabreicht. Er wird anschließend auch auf der BfArM-Homepage (deutsche Fassung) und auf der EMA-Website (englische Fassung) veröffentlicht werden.

Depotzubereitungen leuprorelinhaltiger Arzneimittel werden unter die Haut oder intramuskulär injiziert und geben den Wirkstoff allmählich über einen Zeitraum von ein bis sechs Monaten frei. Diese Zubereitungen werden zur Behandlung von Prostatakrebs, Brustkrebs und Krankheitsbildern, die das weibliche Fortpflanzungssystem betreffen (Endometriose und Uterusfibrose), sowie verfrühter Pubertät eingesetzt. Sie umfassen sowohl Implantate als auch Pulver und Lösungsmittel für die Zubereitung von Injektionen. Leuprorelinhaltige Arzneimittel sind auch zur täglichen Injektion verfügbar. Diese Zubereitungen unterliegen aber nicht der Überprüfung, da keine Berichte zu Medikationsfehlern mit diesen Zubereitungen vorliegen.

Leuprorelinhaltige Arzneimittel sind national zugelassen. Sie werden in vielen Staaten der EU unter

zahlreichen Handelsnamen (einschließlich Eligard®, Eliprogel®, Enantone®, Ginecrin®, Lupron®, Lutrate®, Plitrate® und Procren®) in Verkehr gebracht.

Die Überprüfung leuprorelinhaltiger Depotzubereitungen gemäß Art. 31 der RL 2001/83/EG wurde auf Antrag von Deutschland gestartet. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen abgegeben hat. 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. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten einschließlich Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist dafür verantwortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für alle Arzneimittel zu gewährleisten, die im Rahmen nationaler Verfahren in Europa zugelassen sind.

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

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

(abgeschlossene PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 20 der Verordnung [EG] Nr. 726/2004, gestartet am 05.09.2019, vorläufige Bewertung des PRAC am 16.01.2020, PRAC-Empfehlung am 17.04.2020, EMEA/H/A-20/1489/C/002275/0030)

Die EMA hat die Überprüfung von Picato® mit dem Ergebnis abgeschlossen, dass die Risiken des Arzneimittels den Nutzen überwiegen.

Der PRAC hat bestätigt, dass Picato® (Ingenolmebutat), ein Gel zur Behandlung von aktinischen Keratosen, das Hautkrebsrisiko erhöhen kann, und kam zu dem Ergebnis, dass die Risiken des Arzneimittels seinen Nutzen überwiegen. Dieses Ergebnis basiert auf der Überprüfung aller verfügbaren Daten über das Hautkrebsrisiko bei Patienten, die Picato® anwendeten, einschließlich der Ergebnisse einer Studie, in der Picato® mit Imiquimod (ein weiterer Arzneistoff gegen aktinische Keratosen) verglichen wurde. Die Studie zeigte ein im Vergleich zu Imiquimod erhöhtes Auftreten von Hautkrebs, insbesondere von Plattenepithelkarzinomen, in den Hautarealen, die mit Picato® behandelt worden waren. Der Ausschuss vertrat auch die Auffassung, dass ein therapeutischer Effekt nicht dauerhaft gegeben ist, und stellte fest, dass andere Behandlungsmöglichkeiten für aktinische Keratosen zur Verfügung stehen.

Picato® ist nicht mehr in der EU zugelassen. Im Januar 2020 wurde vorsorglich das Ruhen der Zulassung angeordnet, während die Überprüfung fortgesetzt wurde. Am 11. Februar 2020 wurde die Zulassung auf Antrag des Zulassungsinhabers LEO Laboratories Ltd zurückgezogen.

Patienten, die mit Picato® behandelt wurden, sollten auf ungewöhnliche Hautveränderungen oder -wucherungen achten, die Wochen bis Monate nach der Anwendung auftreten können, und gegebenenfalls ärztlichen Rat einholen. Patienten, die Fragen oder Bedenken bezüglich ihrer Behandlung haben, sollten ihren Arzt oder Apotheker konsultieren.

Der PRAC hat die Prüfung der verfügbaren Erkenntnisse über Picato® abgeschlossen. Die PRAC-Empfehlung wurde an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet, der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist und die Stellungnahme der Agentur am 30.04.2020 verabschiedete. Die letzte Phase des Überprüfungsverfahrens ist die Annahme einer rechtsverbindlichen Entscheidung durch die Europäische Kommission, die in allen EU-Mitgliedstaaten gilt.

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

ULIPRISTALACETAT: VORLÄUFIGES RUHEN DER ZULASSUNG VON ARZNEIMITTELN ZUR BEHANDLUNG VON GEBÄRMUTTERMYOMEN

(laufende PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, laufende PRAC-Bewertung, gestartet am 12.03.2020, vorläufige Bewertung des PRAC am 12.03.2020, EMEA/H/A-31/1496)

Der PRAC hat Frauen empfohlen, die Einnahme von 5 mg Ulipristalacetat (Esmya® und Generika) zur Behandlung von Uterusmyomen für den Zeitraum des laufenden Risikobewertungsverfahrens einzustellen. Während der Sicherheitsüberprüfung sollen auch keine neuen Patientinnen mehr mit den Arzneimitteln behandelt werden, deren Zulassungen in der gesamten EU vorübergehend ausgesetzt werden. Die Einleitung der Sicherheitsüberprüfung erfolgte auf Antrag der Europäischen Kommission nach dem Bekanntwerden eines kürzlich aufgetretenen Falls von Leberschäden, der zu einer Lebertransplantation bei einer betroffenen Patientin führte.

Eine Überprüfung der EMA 2018 (www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/esmya.html) kam zu dem Schluss, dass bei ulipristalhaltigen Arzneimitteln zur Behandlung von Gebärmuttermyomen ein Risiko für seltene, aber schwere Leberschäden besteht, und es wurden Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos ergriffen. Da jedoch der neue Fall einer schweren Leberschädigung trotz Einhaltung dieser Maßnahmen auftrat, leitet die EMA eine erneute Überprüfung ein.

Von den mehr als 900.000 Patientinnen, die seit der Zulassung im Jahr 2012 mit Ulipristalacetat gegen Myome behandelt worden waren, wurden Fälle von schweren Leberschäden gemeldet, von denen fünf zu einer Lebertransplantation geführt haben.

Ulipristalacetat ist auch zur einmaligen Anwendung zur Notfallkontrazeption zugelassen. Dieses Bewertungsverfahren betrifft nicht das mit einmal 30 mg dosierte ulipristalacetathaltige Notfallverhütungsmittel (ellaOne® und andere Handelsnamen). Es gibt keine Hinweise auf eine Leberschädigung bei diesen Arzneimitteln.

Weitere Informationen und aktualisierte Empfehlungen werden nach Abschluss des Verfahrens vorgelegt. Ein Rote-Hand-Brief (RHB) wurde am 23. März 2020 an Angehörige der Heilberufe, die das Arzneimittel verschreiben oder abgeben, versendet. Der RHB wird auch auf einer gesonderten Seite auf der EMA-Website und auf der BfArM-Homepage veröffentlicht.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Setzen Sie sich so bald wie möglich mit Ihren Patientinnen in Verbindung, die derzeit noch mit Ulipristalacetat gegen Gebärmuttermyome behandelt werden, und beenden Sie die Behandlung. Ziehen Sie gegebenenfalls andere Behandlungsoptionen in Betracht.
- Raten Sie den Patienten, Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung (wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, rechtsseitige hypochondrale Schmerzen, Anorexie, Asthenie und Gelbsucht) sofort zu melden.
- Wie in der Produktinformation für die Arzneimittel beschrieben, sollten zwei bis vier Wochen nach Absetzen der Behandlung Leberfunktionstests durchgeführt werden.
- Leiten Sie bei neuen Patientinnen keine Therapie mehr mit Ulipristalacetat zur Behandlung von Uterusmyomen ein.

Die Überprüfung von Esmya®, Ulipristal Acetat Gedeon Richter® und Generika wurde auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen von Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen aussprechen wird. Die PRAC-Empfehlungen werden dann an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der für Fragen im Zusammenhang mit Humanarzneimitteln zuständig ist, und dieser wird ein Gutachten (Opinion) verabschieden. Die letzte Phase des Prüfungsverfahrens ist die Annahme einer rechtsverbindlichen Entscheidung durch die Europäische Kommission, die in allen EU-Mitgliedstaaten gilt.

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

www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products

Das BfArM hat mit Bescheid vom 23.04.2020 für alle Inhaber generischer Zulassungen von ulipristalacetathaltigen Arzneimitteln zur Behandlung von Gebärmuttermyomen das vorläufige Ruhen der Arzneimittelzulassungen angeordnet.

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/ulipristalacetat.html

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

IFOSFAMID: EMA LEITET ÜBERPRÜFUNG ZUM ENZEPHALOPATHIERISIKO EIN

(laufende PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 12.03.2020, EMEA/H/A-31/1495)

Die EMA hat ein Risikobewertungsverfahren zu einigen ifosfamidhaltigen Arzneimitteln eingeleitet, um das Risiko zur Entstehung einer Enzephalopathie (Gehirnerkrankung) zu untersuchen. Dabei soll geklärt werden, ob bei Fertiglösungen oder dem Konzentrat zur Zubereitung einer Lösung ein höheres Risiko besteht als bei der Pulverform. Die Arzneimittel sind als Fertiglösung sowie als Konzentrat oder Pulver zur Herstellung von Lösungen in Deutschland und Frankreich erhältlich. In den meisten anderen EU-Mitgliedsländern sind sie nur als Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen erhältlich.

Ifosfamid wird zur Behandlung verschiedener Krebsarten, u. a. verschiedener solider Tumore und Lymphome (Krebserkrankung der weißen Blutzellen, Leukozyten), eingesetzt. Das Risiko zur Entstehung einer Enzephalopathie ist bereits bekannt und spiegelt sich in der Produktinformation für diese Arzneimittel wider.

Im Jahr 2016 zeigte eine Untersuchung in Frankreich eine drei- bis vierfach höhere Inzidenz von Enzephalopathie bei Fertiglösungen im Vergleich zum Pulver auf. Die damals durchgeführten Analysen kamen zu dem Schluss, dass das Risiko mit dem Abbau des Wirkstoffs und den sich im Laufe der Zeit entwickelnden Verunreinigungen zusammenhängen könnte. Infolgedessen wurde die Haltbarkeitsdauer der Lösung in Frankreich verkürzt. Zwei kürzlich durchgeführte Studien^{1, 2} haben jedoch gezeigt, dass das Risiko des Auftretens einer Enzephalopathie nach Anwendung der gebrauchsfertigen Lösung weiterhin höher ist als nach Anwendung des Pulvers, und eine eingehendere Überprüfung wurde als notwendig erachtet.

Die EMA wird nun die verfügbaren Daten zum Risiko einer Enzephalopathie bei Verwendung einer Ifosfamid-Fertiglösung oder einem Konzentrat zur Herstellung einer Lösung bewerten und empfehlen, ob die Zulassungen für diese Produkte weiterhin gültig bleiben, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

¹ Hillaire-Buys D et al.: Liquid formulation of ifosfamide increased risk of encephalopathy: A case-control study in a pediatric population. Therapie. 2019 Oct 28;pii:S0040-5957(19)30153-2; <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.08.001>

² Chambord J et al.: Ifosfamide-induced encephalopathy: Brand-name (HOLOXAN®) vs generic formulation (IFOSFAMIDE EG®). J Clin Pharm Ther. 2019;44:372-380; <https://doi.org/10.1111/jcpt.12823>

Die Überprüfung von ifosfamidhaltigen Arzneimitteln wurde auf Antrag Frankreichs gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Fragen der Sicherheit von Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen aussprechen wird. Da alle ifosfamidhaltigen Arzneimittel auf nationaler Ebene zugelassen sind, werden die PRAC-Empfehlungen an die Koordinierungsgruppe für die gegenseitige Anerkennung und dezentralisierte Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dazu Stellung nehmen wird. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist dafür verantwortlich, EU-weit harmonisierte Sicherheitsstandards für Arzneimittel zu gewährleisten, die über nationale Verfahren zugelassen werden.

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

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11–14 May 2020 PRAC meeting. 22 June 2020, EMA/PRAC/257435/2020

PRAC-SITZUNG VOM 11. BIS 14. MAI 2020

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Mai 2020

Baricitinib – Divertikulitis (EPITT-Nr. 19496)

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen bezüglich des Risikos für das gelegentliche Auftreten einer Divertikulitis zu ergänzen.

In klinischen Studien und aus verschiedenen Datenquellen nach der Markteinführung wurden Fälle von Divertikulitis und gastrointestinaler Perforation berichtet. Baricitinib sollte vorsichtig angewendet werden bei Patienten mit Divertikelerkrankung und insbesondere bei Patienten unter fortdauernder Behandlung mit Begleitmedikamenten, die mit einem erhöhten Divertikulitisrisiko assoziiert sind: nicht steroidale Entzündungshemmer, Kortikosteroide und Opiode. Patienten mit neu aufgetretenen abdominalen Beschwerden und Symptomen sind unverzüglich zu untersuchen, um eine Divertikulitis oder gastrointestinale Perforation frühzeitig zu erkennen.

Buprenorphin; Buprenorphin, Naloxon – Arzneimittelwechselwirkung mit serotonergen Arzneimitteln, die zu einem Serotoninsyndrom führen (EPITT-Nr. 19475)

Nach Prüfung der Antworten der Zulassungsinhaber zum Risiko des Serotoninsyndroms in Verbindung mit der Wechselwirkung zwischen Buprenorphin und anderen serotonergen Arzneimitteln kam das PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von buprenorphinhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen bezüglich dieses Risikos zu ergänzen.

Die gleichzeitige Anwendung von buprenorphinhaltigen Arzneimitteln mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen.

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen. Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome. Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Hormonersatzbehandlung (HRT)³ – neue Informationen zum bekannten Brustkrebsrisiko (EPITT-Nr. 19482)

Ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei der Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy – HRT), die zur Behandlung von Symptomen der Wechseljahre eingesetzt wird, ist ein seit vielen Jahren bekanntes

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

Risiko, das zum Beispiel in groß angelegten epidemiologischen Studien wie der „The million women study“ untersucht wurde und auf das in den Produktinformationen hingewiesen wird. Es wird fortlaufend durch die Behörden beobachtet und bewertet und war aktuell erneut Gegenstand der fachlichen Prüfung im Rahmen einer Signalbewertung auf europäischer Ebene.

Der PRAC der EMA empfiehlt in dieser Signalbewertung eine Aktualisierung der gegenwärtig gegebenen Sicherheitsinformationen von Arzneimitteln zur HRT, in Bezug auf das bekannte erhöhte Brustkrebsrisiko. Die jetzt empfohlenen Aktualisierungen basieren auf Erkenntnissen aus einer umfangreichen Studie, die im August 2019 in der Zeitschrift Lancet⁴ veröffentlicht wurde und die das oben genannte erhöhte Brustkrebsrisiko von Frauen, die eine HRT anwenden, bestätigt hat. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse, dass das Risiko nach Absetzen der HRT noch zehn Jahre oder länger erhöht sein kann, wenn diese länger als fünf Jahre angewendet wurde.

Nach Bewertung aller verfügbaren Evidenz empfiehlt der PRAC Änderungen der Produktinformationen zur Umsetzung durch die Behörden, um den folgenden Aktualisierungen Rechnung zu tragen:

- Für kombinierte Östrogen-Progestagene und reine Östrogen-HRT spiegeln die aktualisierten Produktinformationen wider, dass das bekannte höhere Brustkrebsrisiko bei Frauen, die entsprechende Arzneimittel einnehmen, nach etwa drei Jahren der Anwendung deutlich wird. Nach Absetzen der HRT nimmt das zusätzliche Risiko mit der Zeit ab, und die Zeit, die benötigt wird, um zum Ausgangswert zurückzukehren, hängt von der Dauer der vorherigen HRT-Anwendung ab. Die neuen Informationen deuten darauf hin, dass das Risiko bei Frauen, die länger als fünf Jahre HRT anwenden, zehn Jahre oder länger bestehen kann.
- Für die Kombination konjugierte Östrogene/Bazedoxifen (Duavive®) ist der Effekt auf das Brustkrebsrisiko unbekannt. Die Produktinformationen werden aktualisiert, um diese neuen Informationen im Zusammenhang mit der reinen Östrogentherapie zu berücksichtigen.
- Für tibolonhaltige Arzneimittel werden die aktualisierten Produktinformationen darlegen, dass keine Daten zur Persistenz des Risikos nach Absetzen der Behandlung vorliegen, aber ein ähnliches Muster nicht ausgeschlossen werden kann.
- Für niedrig dosiertes, vaginal verabreichtes Östrogen werden die Produktinformationen ergänzt um einen Hinweis, dass bei Frauen, die in der Vergangenheit keinen Brustkrebs hatten, keine Evidenz für einen Anstieg des Brustkrebsrisikos vorliegt. Es ist nicht bekannt, ob eine HRT bei Frauen, die in der Vergangenheit an Brustkrebs erkrankt waren, sicher angewendet werden kann.

Der PRAC unterstreicht die bereits in der Produktinformation von HRT-Arzneimitteln angegebenen Vorgaben, dass Frauen eine Hormonersatztherapie zur Behandlung von Symptomen der Wechseljahre nur in der niedrigsten Dosis und für die kürzestmögliche Zeit anwenden sollten, die bei ihnen wirkt. Die Patientinnen sollten sich ferner regelmäßig untersuchen lassen, einschließlich eines Brustscreenings in Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen, und ärztliche Hilfe suchen, wenn sie Veränderungen an ihren Brüsten feststellen.

Entsprechend werden die derzeit gültige „Core SMPC for Hormone Replacement Therapy Products“⁵ sowie das „Core Package Leaflet for Hormone Replacement Therapy Products“⁶ (beide zuletzt überarbeitet 2017) – diese enthalten Vorgaben für die Gestaltung der Fach- und Gebrauchsinformation der entsprechenden Arzneimittel – demnächst aktualisiert.

⁴ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet. 2019;394(10204):1159-1168

⁵ www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Product_Information/Core_SPC_PL/Core_SPCs/CMDh_131_2003_Rev06_2017_02_clean.pdf

⁶ www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Product_Information/Core_SPC_PL/Core_SPCs/CMDh_240_2011_Rev04_2017_02_clean.pdf

Mirtazapin – Amnesie (EPITT-Nr. 19506)

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Risiko einer Amnesie und der Verwendung von mirtazapinhaltigen Arzneimitteln gibt. In den meisten Fällen erholten sich die Patienten nach Absetzen des Arzneimittels. Daher sollen die Zulassungsinhaber von mirtazapinhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen bezüglich dieses Risikos mit der Häufigkeitsangabe „häufig“ zu ergänzen.

Mirtazapin – Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (EPITT-Nr. 19565)

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Risiko eines Arzneimittlexanthems mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und der Verwendung von mirtazapinhaltigen Arzneimitteln gibt. Daher sollen die Zulassungsinhaber von mirtazapinhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformation bezüglich dieses Risikos mit der Häufigkeitsangabe „unbekannt“ zu ergänzen.

Es wurde über schwere Hautreaktionen (SCAR), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), bullöse Dermatitis und Erythema multiforme, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit mirtazapinhaltigen Arzneimitteln berichtet. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, sollte die Behandlung mit diesen Arzneimitteln unverzüglich beendet werden. Wenn der Patient aufgrund der Anwendung von mirtazapinhaltigen Arzneimitteln eine dieser Reaktionen entwickelt, darf bei diesem Patienten die Behandlung mit diesen Arzneimitteln zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Mai 2020)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Olaparib	19558	Angioödem
Pembrolizumab	19564	Sjögren-Syndrom

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Mai 2020

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Andexanet alfa	19493	verfälschte Ergebnisse von Laboruntersuchungen für Anti-Faktor-Xa-Aktivität	Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) entsprechend des im CHMP vereinbarten Textes und Kommunikationsplans versenden
Dabrafenib; Trametinib	19510	disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Hemmer: 1. Vildagliptin; Vildagliptin, Metforminhydrochlorid 2. alle anderen DPP-4-Hemmer ⁷	19466	Rhabdomyolyse	1. Kontinuierliche Überwachung ab dem nächsten PSUSA (2021) durch Aufnahme von „Rhabdomyolyse“ als Teil des bedeutsamen potenziellen Risikos „Muskelschädigungen/Myopathien“ mit oder ohne gleichzeitiger Einnahme von Statinen 2. Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Fluorchinolone (systemische und inhalative Anwendung) ⁸	19522	Herzklappeninsuffizienz, Dissektion der Arteria carotis sowie Aortenaneurysma und -dissektion	⁹ – Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformationen und der Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) (Einreichung bis 05.06.2020) – Überprüfung, ob spezifische Fälle an EudraVigilance übermittelt worden sind – Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) hinsichtlich des Auftretens von Erkrankungen anderer Arterien als Aorta

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 14–17 April 2020 PRAC meeting. 11 May 2020, EMA/PRAC/201784/2020

PRAC-SITZUNG VOM 14. BIS 17. APRIL 2020

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. bis 17. April 2020

Andexanet alfa – verfälschte Ergebnisse von Laboruntersuchungen für Anti-Faktor-Xa-Aktivität (EPITT-Nr. 19493)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur und der vom Zulassungsinhaber von Ondexxya (Portola Netherlands B.V.) bereitgestellten Daten stimmt der PRAC überein, dass die Produktinformationen für Ondexxya (Andexanet alfa) aktualisiert werden sollen, um das Risiko fehlerhafter Testergebnisse für die Anti-Faktor-Xa-Aktivität bei Verwendung von Andexanet alfa zu berücksichtigen. Der Zulassungsinhaber von Ondexxya soll innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet. Aufgrund der reversiblen Bindung von Andexanet alfa an den FXa-Inhibitor führt die derzeit bei diesen Tests verwendete hohe Probenverdünnung zur Dissoziation des Inhibitors von Andexanet alfa, was fälschlicherweise erhöhte Anti-FXa-Aktivitätsniveaus zur Folge hat. Dadurch wird eine erhebliche Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa verursacht.

⁷ Alogliptin; Alogliptin, Metforminhydrochlorid; Alogliptin, Pioglitazon; linagliptin; Saxagliptin; Saxagliptin, Dapagliflozin; Saxagliptin, Metforminhydrochlorid; Sitagliptin; Sitagliptin, Ertugliflozin; Sitagliptin, Metformin

⁸ Ciprofloxacin; Delafloxacin; Levofloxacin; Lomefloxacin; Moxifloxacin; Norfloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Prulifloxacin; Rufloxacin

⁹ Maßnahmen betreffen jeweils nur einzelne Zulassungsinhaber; die Zuordnung ist den „PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11–14 May 2020 PRAC meeting“ zu entnehmen.

Ibuprofen, Ketoprofen und fixe Kombinationen zur systemischen Anwendung – schwerwiegende Exazerbation von Infektionen (EPITT Nr. 19415)

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Komplikationsrisiko aufgrund der Maskierung von Infektionssymptomen im Zusammenhang mit der Verwendung von ibuprofen- und ketoprofenthaltigen Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird eine Aktualisierung der Produktinformationen für notwendig erachtet.

Die Maskierung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion ist ein bekanntes Risiko von NSAR und Daten aus mehreren Studien weisen darauf hin, dass das Risiko, vor allem im Zusammenhang mit der bakteriellen ambulant erworbenen Lungenentzündung (CAP) und mit Komplikationen bei Varizelleninfektionen, klinisch relevant ist. Daher besteht die Notwendigkeit, die aktuellen Warnhinweise zu diesem Risiko zu aktualisieren.

Die Zulassungsinhaber von Ibuprofen- und ketoprofenthaltigen Arzneimitteln sollen innerhalb von sechs Monaten Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Idelalisib – Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (EPITT-Nr. 19500)

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Risiko für Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) im Zusammenhang mit der Anwendung von Idelalisib enthaltenden Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden kann. Die Zulassungsinhaber von Idelalisib enthaltenden Arzneimitteln sollen innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Es liegen Berichte über schwere Hauterkrankungen mit Blasenbildung einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) im Zusammenhang mit der Behandlung mit Idelalisib vor.

Bei Auftreten folgender Symptome soll die Einnahme sofort beendet und unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden:

- Rötliche Flecken am Rumpf, kleine umschriebene Veränderungen der Hautfarbe, oft mit zentraler Blasenbildung, Abschälen der Haut, Geschwüre im Mund, im Rachen, in der Nase, an den Genitalien und an den Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorangehen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse).
- Großflächiger Ausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom).

Insulin¹⁰ – kutane Amyloidose (EPITT-Nr. 19499)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance und der wissenschaftlichen Literatur hinsichtlich des Risikos für das Auftreten einer kutanen Amyloidose unter einer Insulintherapie stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Insulin enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen sollen, um die Produktinformationen um dieses Risiko bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht das potenzielle Risiko einer verzögerten Insulinresorption und einer schlechteren Blutzuckerkontrolle nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen

¹⁰ Alle insulinhaltigen Arzneimittel sind betroffen.

Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel des Injektionsbereichs wird eine Überwachung des Blutzuckers empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. bis 17. April 2020)

Wirkstoff	EPITT	Signal
5 α -Reduktase-Hemmer (5ARI): Finasterid; Dutasterid	19424	Typ-2-Diabetes
Abirateron	19535	anaphylaktische Reaktion
Bisoprolol	19542	Angioödeme
Ceftriaxon	19492	Enzephalopathie
Paclitaxel	19553	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Pomalidomid	19546	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren: Adalimumab; Certolizumab pegol; Etanercept; Golimumab; Infliximab	19480	Kaposi-Sarkom
Vedolizumab	19547	Evans-Syndrom, autoimmunhämolytische Anämie, immuntrombozytopenische Purpura

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. bis 17. April 2020

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Adalimumab	19483	Autoimmunenzephalitis	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Andexanet alfa	19493	verfälschte Ergebnisse von Laboruntersuchungen für Anti-Faktor-Xa-Aktivität	siehe Seite 44 Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) Aufnahme der vom PRAC festgelegten Kernelemente in die Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) (Rote-Hand-Briefe), die gemäß des im Rahmen der Typ II-Variation (EMA/H/C/004108/II/0011) vereinbarten Zeitplans fertiggestellt und verteilt werden sollen
Ibuprofen	19415	schwerwiegende Exazerbation von Infektionen	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Idelalisib	19500	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	siehe Seite 45 Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 9-12 March 2020 PRAC meeting. 6 April 2020, EMA/PRAC/111214/2020 Corr

PRAC-SITZUNG VOM 09. BIS 12. März 2020

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. März 2020 Immuncheckpoint-Inhibitoren: Atezolizumab; Cemiplimab; Durvalumab – Tuberkulose (EPITT-Nr. 19464)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus literatur- und fallbasierten Übersichtsarbeiten der Zulassungsinhaber von Bavencio (Merck Europe B.V.), Imfinzi (AstraZeneca AB), Keytruda (Merck Sharp & Dohme B.V.), Libtayo (Regeneron Ireland), Opdivo und Yervoy (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) und Tecentriq (Roche Registration GmbH) stimmt der PRAC überein, dass angesichts der schlechten Prognose einer Tuberkulose-Reaktivierung der Abschnitt 4.4 der Fachinformation harmonisiert und ggfs. ergänzt werden soll. Infektiöse und krankheitsbedingte Ätiologien sollten bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen, die auf eine immunbedingte Pneumonitis hindeuten, ausgeschlossen werden, bevor eine Therapie mit Kortikosteroiden begonnen wird. Die betroffenen Zulassungsinhaber sollen innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung dieser Empfehlung entsprechende Änderungsanzeigen einreichen.

Nivolumab – hämophagozytische Lymphohistiozytose¹¹ (EPITT-Nr. 19467)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance und der Literatur stimmt der PRAC überein, dass die Produktinformation für das Nivolumab enthaltende Arzneimittel Opdivo® (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) aktualisiert werden soll, um das Risiko für das Auftreten einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufzunehmen. Der Zulassungsinhaber soll innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde unter Nivolumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beobachtet. Entsprechende Vorsicht ist geboten, wenn Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gegeben wird. Wenn sich HLH bestätigt, sollte die Gabe von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

Paroxetin – mikroskopische Kolitis (EPITT-Nr. 19474)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance und der Literatur stimmt der PRAC überein, dass die Produktinformationen für Paroxetin enthaltende Arzneimittel aktualisiert werden sollen, um das Risiko für das Auftreten einer mikroskopischen Kolitis mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ wiederzugeben. Die Zulassungsinhaber sollen innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung dieser Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Thiazid-, thiazidähnliche Diuretika und Kombinationen¹² – Aderhauterguss (EPITT-Nr. 19468)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance und der Literatur stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Thiazid- und thiazidähnlichen Diuretika (Monosubstanzen und Kombinationsprodukte) die Produktinformation innerhalb von zwei Monaten wie folgt aktualisieren sollen:

¹¹ Dieses Signal wurde bei der PRAC-Sitzung von 10. bis 13. Februar 2020 diskutiert.

¹² Die Fußnote, in der einige der Wirkstoffe und Kombinationen aufgeführt sind, wurde am 08. April 2020 gestrichen.

Die Warnung bezüglich akuter Myopie und sekundärem Winkelverschlussglaukom in Abschnitt 4.4 der Fachinformation für Thiazid- und thiazidähnliche Diuretika sollen durch Hinzufügen von Informationen bzgl. des Auftretens eines Aderhautergusses bei nicht bekannter Häufigkeit ergänzt werden. Falls diese Warnung derzeit nicht in der Fachinformation enthalten ist, soll der vollständige Abschnitt hinzugefügt werden.

Für die Anwendung von Produkten, die Bendroflumethiazid, Cicletanin, Clopamid, Cyclopenthiazid, Hydroflumethiazid, Metipamid, Metolazon und Xipamid enthalten, wurden noch keine Fälle von Aderhauterguss berichtet, es wird jedoch als Klasseneffekt angesehen. Diese Information soll im Abschnitt „c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ aufgenommen werden: „Fälle von Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt wurden nach Verwendung von Thiaziden und thiazidähnlichen Diuretika berichtet.“ Für die Packungsbeilage soll der bestehende Warnhinweis in den Abschnitten 2 und 4 um den Begriff „Flüssigkeitsansammlung in der Gefäßschicht des Auges (Aderhauterguss)“ ergänzt werden. Falls dieser vollständige Warnhinweis derzeit nicht in der Packungsbeilage enthalten ist, sollte der komplette Abschnitt hinzugefügt werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. März 2020)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Apixaban	19534	Erythema multiforme
Dabigatran	19530	Gastroösophagitis
Interferon alfa-2a; Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a; Peginterferon alfa-2b	19532	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
Lamotrigin	19548	Photosensitivität
Lopinavir, Ritonavir	19527	adrenale Dysfunktion bei Kindern

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. März 2020

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Amitriptylin; Bupropion; Citalopram; Escitalopram; Fluoxetin; Mirtazapin; Paroxetin; Sertralin; Trazodon; Venlafaxin	19552	postpartale Hämorrhagien	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Buprenorphin; Buprenorphin, Naloxon	19475	Serotoninsyndrom auf- grund von Arzneimit- telwechselwirkung mit serotonerg wirkenden Arzneimitteln	Kommentierung der vorgeschla- genen Aktualisierungen der Pro- duktinformationen (Einreichung am 08. April 2020)
Hormonersatztherapie (HRT) ¹³	19482	neue Informationen bzgl. des bekannten Risikos für das Auftre- ten von Brustkrebs	Kommentierung der vorgeschla- genen Aktualisierungen der Pro- duktinformationen (Einreichung am 08. April 2020)
Immuncheckpoint- Inhibitoren: Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab	19464	Tuberkulose	siehe Seite 47 1.1 Überwachung von Mykobakteri- um-Tuberkulose-Infektionen und -Reaktivierungen im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) Überwachung von systemischen Bazillus Calmette-Guérin (BCG)- Infektionen bei Patienten mit uro- thelialen Harnblasenkarzinomen, die zuvor mit einer Immuno- therapie mit BCG behandelt worden waren, im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Mycophenolsäure; Mycophenolat-Mofetil	19473	posteriore reversible Enzephalopathie-Syn- drom (PRES)	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

¹³ Chlorotrianisen; konjugierte Östrogene; konjugierte Östrogene, Bazedoxifen; Dienestrol; Diethylstilbestrol; Estradiol; Estradiol, Norethisteron; Estriol; Estron; Ethinylestradiol; Methallenestril; Moxestrol; Promestrien; Tibolon

**Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Juni 2020
(aus Tagesordnung)**

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus den EU Spontaneous Reporting Systems)	
Capecitabin (EPITT 19561)	anaphylaktische Reaktion
Cefepim (EPITT 17866)	DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)-Syndrom
Chloroquin; Hydroxychloroquin (EPITT 19572)	psychiatrische Störungen
Cladribin (EPITT 19573)	Krampfanfall
Nivolumab (EPITT 19567)	eosinophile Fasziitis
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
keine	
laufende Signalverfahren	
Amitriptylin; Bupropion; Citalopram; Escitalopram; Fluoxetin; Mirtazapin; Paroxetin; Sertralin; Trazodon; Venlafaxin (EPITT 19552)	postpartale Hämorrhagien
Desogestrel (EPITT 19504)	Laktationssuppression
Macrogol 3350 ^{14,15} ; Macrogol 4000 ^{16, 17} (EPITT 19517)	ischämische Kolitis
Änderungsanzeigen aufgrund von Signalverfahren	
Abirateronacetat (EMA/H/C/002321/II/0061)	Hypoglykämie aufgrund von Wechselwirkung mit Sulfonylharnstoffen

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 14. bis 17. April, 11. bis 14. Mai sowie 08. bis 11. Juni 2020 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.

¹⁴ mit oder ohne Elektrolyte

¹⁵ und Kombination(en)

¹⁶ mit oder ohne Elektrolyte

¹⁷ und Kombination(en)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

51

18.06.2020 ONDEXXYA® (ANDEXANET ALFA): KOMMERZIELLE ANTI-FXA-AKTIVITÄTSTESTS SIND NACH DER VERABREICHUNG VON ANDEXANET ALFA FÜR DIE MESSUNG DER ANTI-FXA-AKTIVITÄT UNGEEIGNET

Portola Netherlands B.V. informiert in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur und dem Paul-Ehrlich-Institut im Zusammenhang mit Ondexxya® (Andexanet alfa) darüber, dass die Überwachung der Behandlung von Andexanet alfa nicht auf der Messung der Anti-FXa-Aktivität beruhen sollte. Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet. In diesen Tests kommt es zur Dissoziation des FXa-Inhibitors von Andexanet alfa. Dies führt zur Ermittlung fälschlicherweise erhöhter Anti-Xa-Aktivitätsniveaus und somit zu einer erheblichen Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa.

Die Überwachung der Behandlung sollte hauptsächlich auf klinischen Parametern basieren, die auf ein angemessenes Ansprechen (d. h. Erreichen einer Hämostase), mangelnde Wirksamkeit (d. h. erneute Blutung) und unerwünschte Ereignisse (d. h. thromboembolische Ereignisse) hinweisen. Aufgrund der Art dieser Sicherheitsbedenken werden Ärztinnen und Ärzte gebeten, diese Informationen auch an interne und externe Vertragslaboratorien weiterzuleiten.

LINK
ZUM BEITRAG

15.06.2020 HUMANARZNEIMITTEL MIT DER WIRKSTOFFKOMBINATION IBUPROFEN/PSEUDOEPHEDRIN: RISIKO FÜR DAS AUFTRETEN VON ISCHÄMISCHER OPTIKUSNEUROPATHIE – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE (EMA/CMDH/76699/2020) VOM 27.02.2020

Zu Arzneimitteln mit der Wirkstoffkombination Ibuprofen/Pseudoephedrin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107 e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107 g) der Richtlinie 2001/83/EG am 27.02.2020 einen einstimmigen Beschluss gefasst.

Im Rahmen der Überprüfung der Daten nach dem Inverkehrbringen und aus der Literatur zu ischämischer Optikusneuropathie sowie vor dem Hintergrund, dass Ischämie mit der vasokonstriktiven biologischen Wirkung von Pseudoephedrin erklärt werden könnte und dass bereits weitere unerwünschte ischämische Wirkungen bei pseudoephedrinhaltigen Arzneimitteln aufgelistet sind, schlägt der PRAC vor, in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels „ischämische Optikusneuropathie“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ sowie in Abschnitt 4.4 einen Warnhinweis hinzuzufügen, und zwar beide mit Bezug auf die Anwendung von Pseudoephedrin. Die Packungsbeilage sollte entsprechend aktualisiert werden. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

LINK
ZUM BEITRAG

15.06.2020 TEMOCILLIN – UNTERSTELLUNG UNTER DIE VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Schriftliche Anhörung (18. Mai bis 03. Juni 2020) – Kurzprotokoll Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 AMG:

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt einstimmig, der Aufnahme von Temocillin in Anlage 1 der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) zuzustimmen.

LINK
ZUM BEITRAG

15.06.2020 EIBISCHSIRUP ALS FERTIGARZNEIMITTEL – STREICHUNG DER POSITION IN ANLAGE 1A DER AMVERKRV

Schriftliche Anhörung (18. Mai bis 03. Juni 2020) – Kurzprotokoll Sachverständigen-Ausschuss für Apothekenpflicht nach § 53 Absatz 1 AMG:

Der Sachverständigen-Ausschuss für Apothekenpflicht empfiehlt mehrheitlich, dem Antrag auf Streichung der Position „Eibischsirup als Fertigarzneimittel“ in Anlage 1a der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV) und damit der Unterstellung von Eibischsirup als Fertigarzneimittel unter die Apothekenpflicht zuzustimmen.

LINK
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

08.06.2020 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF ARIPIPAZOL: RISIKO FÜR DAS AUFTRETEN VON PHOTOPHOBIE – UMSETZUNG DES DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSSES DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION ZUM PSUR SINGLE ASSESSMENT (EMA/H/C/PSUSA/00000234/201907) VOM 28.04.2020

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Aripiprazol wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107 e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Europäische Kommission im Verfahren nach Art. 107 g) in Verbindung mit Art. 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG am 28.04.2020 einen Durchführungsbeschluss erlassen.

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Aripiprazol zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Die kumulative Bewertung von Fällen nach Markteinführung deutet auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Aripiprazol und Photophobie hin, und der Vergleich von Dokumenten mit Referenzinformationen zur Sicherheit zeigte, dass Photophobie keine neue UAW darstellt. Der PRAC empfiehlt die Aufnahme von Photophobie in Abschnitt 4.8 der SmPC aller Aripiprazol enthaltenden Arzneimittel in der SOC Augenerkrankungen mit der Häufigkeit „gelegentlich“.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 05.06.2020 setzt das BfArM den Kommissionsbeschluss um.

LINK
ZUM BEITRAG

04.06.2020 ANCOTIL® (FLUCYTOSIN): RISIKO EINER LEBENSBEDROHLICHEN TOXIZITÄT BEI VOLLSTÄNDIGEM DPD-MANGEL

Die Firma Meda Pharma GmbH & Co KG informiert in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass die Behandlung mit Flucytosin bei Patienten mit bekanntem vollständigen Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (DPD-Mangel) kontraindiziert ist, da das Risiko einer lebensbedrohlichen Toxizität besteht. Um Verzögerungen in der antimykotischen Therapie zu vermeiden, sind jedoch vor Behandlungsbeginn keine Tests auf DPD-Mangel vorgeschrieben.

LINK
ZUM BEITRAG

04.06.2020 5-FLUOROURACIL-(I.V.), CAPECITABIN- UND TEGAFURHALTIGE ARZNEIMITTEL: RISIKO EINER LEBENSBEDROHLICHEN TOXIZITÄT BEI PARTIELLEM ODER VOLLSTÄNDIGEM DPD-MANGEL – TESTS VOR BEHANDLUNGSBEGINN ZUR IDENTIFIZIERUNG VON PATIENTEN MIT DPD-MANGEL

Die Zulassungsinhaber von Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil i.v. (5-FU), Capecitabin oder Tegafur enthalten, informieren in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass Patienten mit partiellem oder vollständigem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (DPD-Mangel) bei der Behandlung mit Fluoropyrimidinen (5-FU i.v., Capecitabin, Tegafur) ein erhöhtes Risiko für eine schwere Toxizität haben. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Fluoropyrimidinen den Phänotyp und/oder Genotyp zu bestimmen.

LINK
ZUM BEITRAG

03.06.2020 TEPADINA 100 MG: MÖGLICHES RISIKO MANGELHAFTER DURCHSTECHFLASCHEN IN DEN CHARGEN 1709192/1, 1709192/2 UND 1709192/3

Der Zulassungsinhaber Adienne S.r.l. informiert in einem Rote-Hand-Brief über das mögliche Risiko mangelhafter Tepadina-100-mg-Durchstechflaschen durch nicht ordnungsgemäß befestigte Bördelkappen bei den Chargen mit der Bezeichnung 1709192/1, 1709192/2 und 1709192/3. Nach Aussage des Zulassungsinhabers lässt sich der Mangel vor der Rekonstitution einfach ermitteln, weil er beim Abziehen der Lasche von der Aluminiumbördelkappe an der Durchstechflasche sofort erkennbar ist. Da sowohl die Sterilität als auch der Thiotepagehalt bei Arzneimitteln mit den mangelhaften Durchstechflaschen nicht garantiert werden können, müssen diese Flaschen entsorgt werden. Tepadina 100 mg wird in Kombination mit anderen Chemotherapeutika in der Tumorthherapie angewendet.

LINK
ZUM BEITRAG

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

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

PEI: www.pei.de/rhb