Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Paul-Ehrlich-Institut

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2020

EDITORIAL

Sartane – Arzneimittel- und Versorgungssicherheit 03

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Sicherheit von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen in der klinischen Praxis – Erkenntnisse einer prospektiven Studie 04

Umgang mit Arzneimittelrisiken am Beispiel von Nitrosaminen – Teil 2: toxikologische Bewertung 11

SARS-CoV-2-Infektionen und Sicherheit von Blut und Blutkomponenten 17

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2020 20

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 22

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 27

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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

IMPRESSUM

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

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

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

LAYOUT
FOCON GmbH, 52062 Aachen

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

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

Interessierte können sich über folgende Seite mit ihrer E-Mail-Adresse zur Online-Version des Bulletins anmelden: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/Newsletter/newsletter_node.html

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 Impfkomplikationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Standesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: amk@arzneimittelkommission.de).
Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplikationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplikation an die zuständige Landesbehörde übermittelt. Die zuständige Behörde leitet die Meldung unverzüglich an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.
Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

// Sartane – Arzneimittel- und Versorgungssicherheit //

Liebe Leserinnen und Leser,

das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) leisten einen wesentlichen Beitrag für die Versorgung der Patientinnen und Patienten in Deutschland und Europa mit sicheren und wirksamen Therapieoptionen; dazu gehört auch, die hohen Qualitätsanforderungen an Arzneimittel mit dem notwendigen Augenmaß durchzusetzen. Arzneimittelverunreinigungen stellten vor allem bis zur ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts immer wieder Risiken dar. Die toxikologische Risikobewertung ist für die Arzneimittelsicherheit daher ein wesentlicher Fokus geworden.

Das BfArM hat in Zusammenarbeit mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), dem europäischen regulatorischen Netzwerk sowie den nationalen Experten im Rahmen des regelmäßig tagenden Jour Fixe zum Thema „Liefer- und Versorgungsengpässe" trotz Nitrosaminfunden in Arzneimitteln entscheidend zur Aufrechterhaltung der Patientenversorgung, insbesondere mit Sartanen, beigetragen. Die Festlegung wissenschaftlich begründeter akzeptabler Aufnahmemengen stellt sicher, dass ein zusätzliches Krebsrisiko von 0,001 Prozent nicht überschritten wird, ein real nicht messbarer Anstieg des Lebenszeitrisikos. Die von den europäischen Gesundheitsbehörden getroffenen Maßnahmen wirken zudem weiter auf eine Minimierung eventuell noch enthaltener Nitrosamine in Arzneimitteln hin. Mit Augenmaß, aber vor allem die Sicherheit der Patientinnen und Patienten im Fokus behaltend, können so gravierende Versorgungsengpässe vermieden werden.

Durch Kommunikation mit den Patienten, der interessierten Öffentlichkeit und den medizinischen Fachkreisen sowie Vermittlung wissenschaftlich gesicherter Informationen tragen BfArM und PEI zur Wahrung der Compliance und damit zur Gesundheit der Patientinnen und Patienten bei.

Auch aufgrund dieser Erfahrung wurde die nationale pharmazeutische und medizinische Expertise im BfArM und PEI durch die Einrichtung eines Beirates beim BfArM zur Bewertung der Versorgungslage mit Arzneimitteln gestärkt. Aufgabe des Beirates ist, die Versorgung mit Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, kontinuierlich zu beobachten und zu bewerten. Hierzu gehört insbesondere die Unterstützung der Bundesoberbehörden bei der Bewertung der Relevanz eines Lieferengpasses unter Berücksichtigung möglicher bestehender Therapiealternativen sowie die Ausarbeitung von Empfehlungen zur Verbesserung der Versorgungssituation. So hat der Jour Fixe in der Coronapandemie-Situation tagesaktuell den Bedarf essenzieller Arzneimittel für den Einsatz auf Intensivstationen monitoriert, um hier schnellstmöglich steuernd eingreifen und die Versorgung sicherstellen zu können.

Weiterhin haben BfArM und PEI erweiterte gesetzliche Möglichkeiten erhalten. So haben sie nun unter bestimmten Voraussetzungen Koordinierungsfunktionen bei Rückrufen von Arzneimitteln auf Ebene der Bundesländer, erhalten Informationen der Länder über geplante Inspektionen bei Herstellern von Arzneimitteln und Wirkstoffen in Drittstaaten und veröffentlichen Informationen über Wirkstoffhersteller von Fertigarzneimitteln. Die Verfestigung des Jour Fixe zu einem Beirat stellt daher einen weiteren wichtigen Schritt für eine sichere Arzneimittelversorgung, auch in Krisenzeiten, dar.

Vor dem Hintergrund der Diskussionen um die Güte vorliegender wissenschaftlicher Daten, teilweise mit Rückruf von Publikationen in angesehenen wissenschaftlichen Journalen, möchten wir nochmals betonen, dass wir unsere regulatorischen Entscheidungen zu neuen Therapieoptionen bei der Covid-Erkrankung ausschließlich auf soliden wissenschaftlichen Daten zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit treffen.

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

// Sicherheit von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen in der klinischen Praxis – Erkenntnisse einer prospektiven Studie //

K. EGBERTS*

P. PLENER**

U. MALZAHN***

R. TAURINES*

S.-Y. REUTER-DANG*

M. GERLACH*

M. ROMANOS*

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

**(Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, AKH Wien)

***(Zentrale für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg)

Die medikamentöse Behandlung von psychischen Störungen in der Kindheit und Jugend stellt eine besondere Herausforderung dar: Bis auf einzelne Ausnahmen ist die Datenlage zur Sicherheit der meisten Psychopharmaka in dieser Altersgruppe sehr limitiert und nur eine sehr beschränkte Anzahl der verfügbaren Arzneimittel ist für Patienten unter 18 Jahren und nur für einzelne Indikationen zugelassen. Aber auch im Hinblick auf zugelassene Arzneimittel gibt es große Wissenslücken, sodass nicht nur der in dieser Altersstufe häufige Off-Label-Use mit unklaren Risiken verbunden ist. Um das Wissen über die alltägliche Anwendung und die Sicherheit von Psychopharmaka in der kinder- und jugendpsychiatrischen Praxis zu erweitern, wurde zwischen Mai 2013 und Dezember 2018 der Therapieverlauf von 1.200 Kindern und Jugendlichen unter Behandlung mit verschiedenen Antidepressiva, Antipsychotika und Medikamenten zur Behandlung von Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Studie (TDM-VIGIL-Studie) systematisch verfolgt.

UNKLARES SICHERHEITSPROFIL

Bei einer Vielzahl von psychiatrischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, wie z.B. Depressionen, Angststörungen, oppositionellen Verhaltensstörungen oder Psychosen, stellt die psychopharmakologische Behandlung, abhängig vom Schweregrad, einen wichtigen Therapiebaustein dar. Im Gegensatz zu ihrer weltweiten und häufigen Verwendung sind die Informationen zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen jedoch noch immer unzureichend.[1] Die Mehrheit der an Kindern und Jugendlichen verordneten Psychopharmaka wurde weder in dieser Altersgruppe noch für die verordneten Indikationen bisher systematisch untersucht. Selbst wenn ein Arzneimittel über eine Zulassung im Kindes- und Jugendalter verfügt, ist das Wissen über das Sicherheitsprofil oft unvollständig. Die zugrunde liegenden randomisierten kontrollierten Studien werden normalerweise mit einer relativ kleinen Anzahl besonders selektierter Patienten sowie einer begrenzten Beobachtungsdauer durchgeführt und beschreiben den Versorgungsalltag nur unzureichend.

Die Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche hat daher parallel zu den steigenden Verordnungszahlen in den letzten Jahrzehnten verstärkte Aufmerksamkeit erhalten. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA), die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) sowie die Weltgesundheitsorganisation (WHO) haben erklärt, dass Informationen über die Wirkung und Sicherheit von Arzneimitteln bei Kindern verbessert werden müssen (z. B. FDA Modernization Act of 1997,[2] Regulation EC No. 1901 / 2006 des Europäischen Parlaments,[3] WHO Promotion 2007[4]), und verschiedene gesetzliche Initiativen auf den Weg gebracht, die u. a. die Durchführung geeigneter Studien fördern sollten.[5] In Kooperation mit dem Kompetenznetz Therapeutisches Drug Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie e. V. (www.tdm-kjp.com) erfolgte die Förderung des vorliegenden Pharmakovigilanzprojekts TDM-VIGIL durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Förderkennzeichen V-15322 / 68605 / 2013–2018. Zu dem in diesem Projekt beteiligten Konsortium gehörten die in Abbildung 1 und Tabelle 1 dargestellten Prüfzentren.

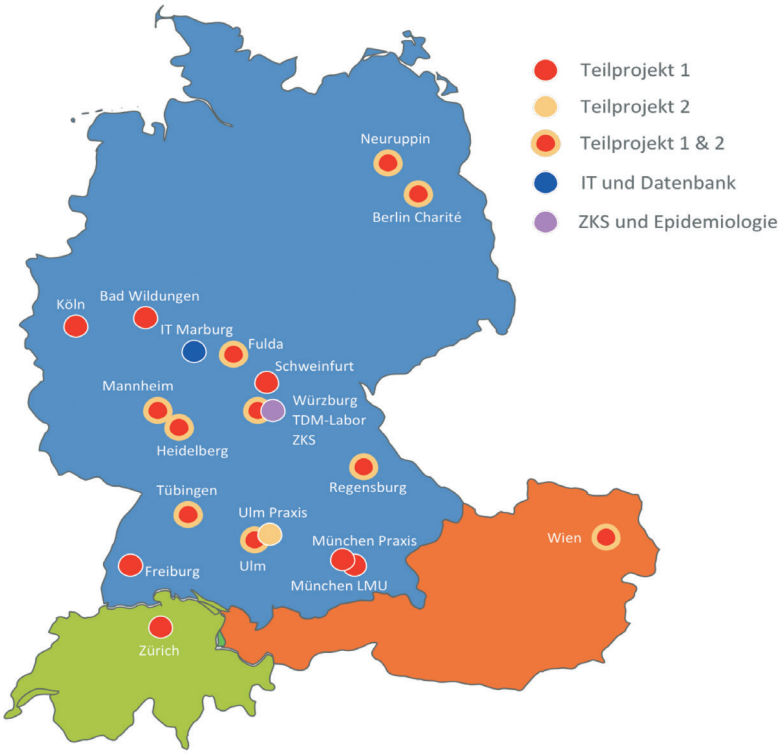

Abbildung 1:
Prüfzentren des Konsortiums

Tabelle 1: Beteiligte des Konsortiums

	Beteiligte Prüfzentren	Verantwortlicher Hauptprüfer
1	Fachklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Parklandklinik Bad Wildungen-Reinhardshausen	H. Imgart
2	Vivantes Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Berlin	T. Hellenschmidt
3	Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Charité – Universitätsmedizin Berlin	C. Corell
4	Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes-und Jugendalters, Universitätsklinikum Freiburg	C. Fleischhaker
5	Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Herz-Jesu-Krankenhaus Fulda	F. Theisen
6	Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitätsklinikum Heidelberg	M. Kaess
7	Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Kliniken der Stadt Köln	C. Wewetzer
8	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim	T. Banaschewski
9	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München	G. Schulte-Körne
10	Praxis für Kinder- und Jugendpsychiatrie, München	K. Reitzle, A. Lindermüller
11	Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Ruppiner Kliniken, Neuruppin	M. Kölch
12	Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Bezirkskrankenhaus Regensburg	C. Rexroth
13	Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt	W. Briegel
14	Abteilung für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter, Universitätsklinik Tübingen	T. Renner
15	Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm	P. Plener
16	Praxis für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie Ulm	E. Libal, G. Libal
17	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, AKH Wien	A. Karwautz
18	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg	M. Romanos
19	Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universität Zürich	S. Walitza

PROSPEKTIVE STUDIE MIT NATURALISTISCHEN SETTING

Das Ziel der offenen klinischen Phase-IIIb-Studie (TDM-VIGIL Teilprojekt 1, EudraCT 2013-004881-33) war es, in einem prospektiven, systematischen und multizentrischen Ansatz Daten zum Verordnungsverhalten, zur Alltagswirksamkeit und Sicherheit von (Off-Label) verordneten Antidepressiva und Antipsychotika inklusive Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) bei verschiedenen kinder- und jugendpsychiatrischen Erkrankungen zu gewinnen.

Zusätzlich wurden im Rahmen einer Beobachtungsstudie (TDM-VIGIL Teilprojekt 2) in ausgewählten Prüfzentren die arzneimittelbedingten Risiken von Psychostimulanzien und weiteren Arzneimitteln zur Behandlung der Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (ADHS) erfasst.

Konsekutiv wurden Kinder und Jugendliche mit psychischen Erkrankungen im Alter ab sechs Jahren eingeschlossen, für die an einem der beteiligten 19 kinder- und jugendpsychiatrischen Prüfzentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz die Indikation für eine Behandlung mit einem Psychopharmakon, das zu den in dieser Studie untersuchten Substanzklassen gehörte, gestellt worden war. Die Studie nahm dabei keinen Einfluss auf die Auswahl des Medikaments, die Höhe der Dosierung oder die Dauer der Anwendung. Der Behandlungsverlauf wurde über mindestens ein halbes Jahr zu definierten Visitenzeitpunkten (Baseline vor Start der Medikation, Visite bei Erreichen der Zieldosis im Fließgleichgewicht der Medikamente, Entlassung, Follow-up zwei Wochen und sechs Monate nach der letzten Visite) sowie ggf. zusätzlich zu elektiven Visitenzeitpunkten (z. B. Visite nach Umstellung der Medikation oder bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen) erfasst. Neben den demografischen und klinischen Merkmalen der Patienten und den genauen Angaben zur verordneten Ziel- und Begleitmedikation wurden die klinischen Effekte sowie alle unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) mittels standardisierter Instrumente, u. a. der Clinical Global Impression Scales (CGI Subscales Severity, Improvement and Efficacy Index), der Global Assessment of Functioning Scale (GAF) und der Pediatric Adverse Event Rating Scale (PAERS), dokumentiert sowie die Konzentrationen der Antidepressiva und Antipsychotika im Blut mittels Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) gemessen.

Informationen zu den weiteren wissenschaftlichen Hintergründen, zur genauen Beschreibung der Methodik und zu den erhobenen Variablen können dem Artikel von Egberts et al.[6] entnommen werden.

NATURALISTISCHE STUDIENPOPULATION

Vor allem die wenigen Ein- und Ausschlusskriterien sowie der am klinischen Verlauf orientierte Visitenplan unterschieden die beiden vorliegenden Studien grundlegend von herkömmlichen klinischen Studien. So umfasste die Studienpopulation auch diejenigen Patienten, die sonst aufgrund ihres erhöhten Risikopotenzials von Arzneimittelstudien regelhaft ausgeschlossen sind, z. B. Patienten mit akuter Suizidalität oder selbstverletzenden Verhaltensweisen, Intelligenzminderung, tiefgreifenden Entwicklungsstörungen, Alkohol- oder Substanzmissbrauch, starkem Über- bzw. Untergewicht oder komorbiden somatischen Erkrankungen. Gemäß Studienprotokoll waren sowohl eine Mono- und Kombinationstherapie mit verschiedenen Antidepressiva, Antipsychotika bzw. Psychostimulanzien als auch eine gleichzeitige Behandlung mit weiteren Begleitmedikamenten möglich.

In das Teilprojekt 1 zur Anwendung von Antidepressiva und Antipsychotika wurden zwischen Oktober 2014 und Dezember 2018 insgesamt 710 Patienten eingeschlossen, die in die Auswertung einfließen konnten. Im Teilprojekt 2 zur Pharmakovigilanz bei medikamentöser Therapie der ADHS wurden zwischen Mai 2013 und November 2018 auswertbare Datensätze von 502 Kindern und Jugendlichen erfasst.

Die genaue Beschreibung der beiden Stichproben geht aus Tabelle 2 hervor.

Tabelle 2: Charakteristika der Patienten unter Behandlung mit Antidepressiva, Antipsychotika und ADHS-Medikamenten

	Teilprojekt 1 Antidepressiva und Anti-psychotika	Teilprojekt 2 ADHS-Medikamente
Geschlecht n (%) Mädchen Jungen	 473 (66,6) 237 (33,4)	 114 (22,7) 388 (77,3)
Alter (Jahre) Mittelwert ± SD*, Spannweite	14,6 ± 2,2, 6–18	10,4 ± 2,8, 6–18
Kinder < 12 Jahre, n (%) **Jugendliche** ≥ 12 Jahre, n (%)	63 (8,9) 647 (91,1)	330 (65,7) 172 (34,3)
Setting n (%) stationär tagesklinisch ambulant ohne Angabe	 550 (77,5) 104 (14,6) 56 (7,9) –	 134 (26,7) 62 (12,3) 304 (60,6) 2 (0,4)
Akute Suizidalität bei Studieneinschluss n (%)	181 (25,5)	2 (0,4)
Häufigste (> 3 %) **ICD-10-Diagnosen** % (Mehrfachnennungen) F 32.1 mittlere depressive Episode F 50.0 Anorexia nervosa F 32.2 schwere depressive Episode F 40.1 soziale Phobie F 42.2 Zwangsstörung gemischt F 90.0 ADHS F 90.1 hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens F 98.8 Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität F 33.1 rezidivierende depressive Störung F 43.1 Anpassungsstörung F 20.0 paranoide Schizophrenie F 98.0 nicht organische sekundäre Enuresis F 8 Entwicklungsstörungen	 41,7 15,9 13,4 8,9 7,5 7,0 5,8 – 4,9 4,5 4,1 – –	 – – – – – 55,0 29,7 10,4 – – – 3,0 11,2
Patienten mit relevanten somatischen Begleit-diagnosen n (%)	94 (13,2)	48 (9,6)
Beobachtungsdauer (Tage) Mittelwert, Spannweite	167, 1–946	251, 1–1.484

*SD = Standardabweichung

HÄUFIG UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN UNTER ANTIDEPRESSIVA UND ANTIPSYCHOTIKA

Im Teilprojekt 1 kamen 30 verschiedene Antidepressiva (AD), davon am häufigsten Fluoxetin, Sertralin, Mirtazapin und Escitalopram, sowie Antipsychotika (AP), davon am häufigsten Aripiprazol, Quetiapin, Olanzapin und Risperidon, zum Einsatz. Ungefähr ein Viertel aller Patienten erhielt Medikamente aus

beiden Substanzklassen, über 40 Prozent erhielten mehr als ein Psychopharmakon gleichzeitig. Ungefähr zwei Drittel der im Studienverlauf dokumentierten Behandlungsepisoden erfolgten im Off-Label-Use.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten wurden zu den Hauptvisitenzeitpunkten unerwünschte Symptome mit der PAERS mit mindestens potenziellem Zusammenhang mit der Medikation dokumentiert. Die Mehrheit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW, n = 2.110) wurde dabei als nicht beeinträchtigend für die Patienten eingeschätzt: Etwa 50 Prozent der UAW wurden als mild, 44,3 Prozent als mittelschwer, 4,2 Prozent als schwerwiegend und 1,2 Prozent als äußerst schwerwiegend bewertet. Die häufigsten UAW zu den Hauptvisitenzeitpunkten (Inzidenz > 4 %) waren Müdigkeit (10,1–12,8 %), Gewichtszunahme (5,3–9,6 %), gesteigerter Appetit (5,0–8,2 %), Hypersomnie (4,4–8,0 %), Schwindel (4,0–5,2 %), motorische Unruhe (4,0–4,6 %) und Kopfschmerzen (4,0–4,4 %).

Abbildung 2 zeigt die häufigsten UAW unter AD und AP im Verlauf von Teilprojekt 1 zu den Hauptvisitenzeitpunkten.

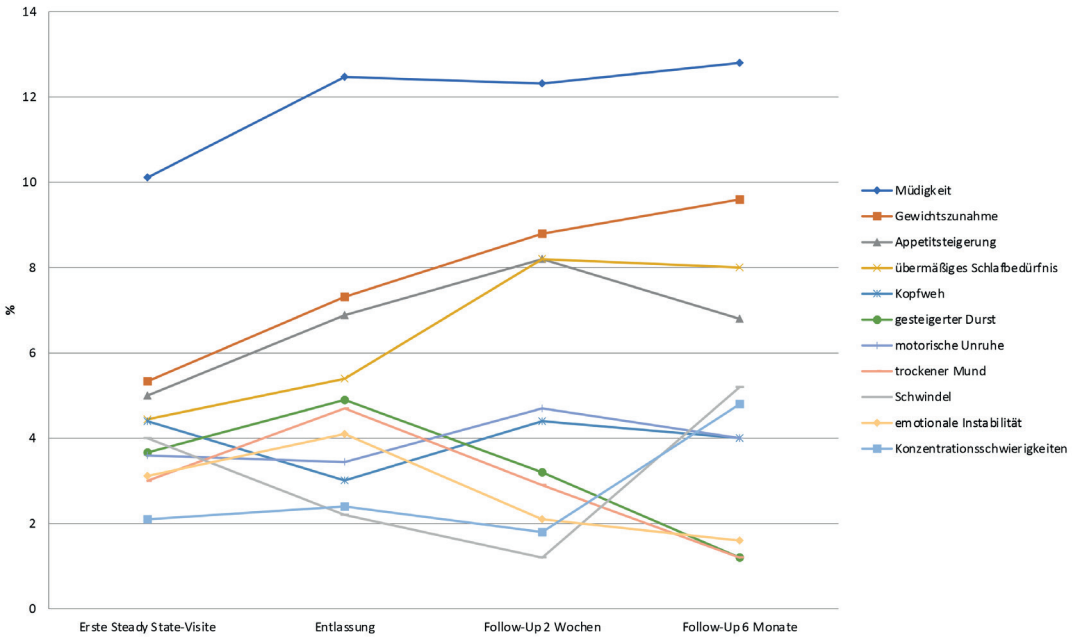

Abbildung 2: Häufigkeit und Art der häufigsten UAW unter Antidepressiva und Antipsychotika

KEINE ERHÖHTE HÄUFIGKEIT VON SCHWERWIEGENDEN UAW IM OFF-LABEL-USE

Unter Therapie mit AD und AP wurden gemäß Definition nach den Kriterien des Arzneimittelgesetzes bei 8,3 Prozent der Kinder und Jugendlichen schwerwiegende UAW erfasst, wobei es sich überwiegend um psychiatrische Auffälligkeiten auf Kognitions- oder Verhaltensebene handelte. Deskriptive Analysen zeigten keine Erhöhung schwerwiegender UAW sowohl bezogen auf die Anzahl der betroffenen Patienten als auch bezogen auf die Anzahl der erfassten Medikationsepisoden im Off-Label-Use. Der Faktor „Suizidalität bei Aufnahme" erhöhte in allen statistischen Modellen die Wahrscheinlichkeit, eine schwerwiegende UAW zu erleiden. Obwohl ungefähr ein Viertel aller Patienten bei Einschluss in die Studie suizidal waren und es sich bei den eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen um schwerkranke Patienten vorwiegend universitärer Zentren handelte, wurde über den gesamten Studienzeitraum kein Ereignis mit bleibenden Schäden oder tödlichem Verlauf registriert.

SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN UNTER ADHS-MEDIKAMENTEN SEHR SELTEN

Die große Mehrheit der Studienteilnehmer von Teilprojekt 2 wurde mit dem Psychostimulanz Methylphenidat behandelt (87,4 %). Das am zweithäufigsten verabreichte Medikament war Lisdexamfetamin (16,9 %).

Für ungefähr die Hälfte der Studienteilnehmer ergab die standardisierte Erfassung von UAW der ADHS-Medikamente mittels CGI-Efficacy-Index keine Meldung im Gesamtverlauf der Studie. Die mittels PAERS mit Abstand am häufigsten erfasste UAW war eine Verminderung des Appetits mit einer zunehmenden Inzidenz im Studienverlauf bis zu 38,0 Prozent bei der Langzeitvisite nach sechs Monaten. Weitere häufige UAW zu den Hauptvisitenzeitpunkten waren Gewichtsverlust (9,1–13,3 %), Insomnie (5,4–6,9 %), Müdigkeit (3,7–5,7 %) sowie Kopf- (3,4–6,3 %) und Bauchschmerzen (1,8–4,8 %).

Abbildung 3 zeigt die häufigsten UAW unter ADHS-Medikamenten (Inzidenz > 2 %) im Verlauf von Teilprojekt 2 zu den Hauptvisitenzeitpunkten.

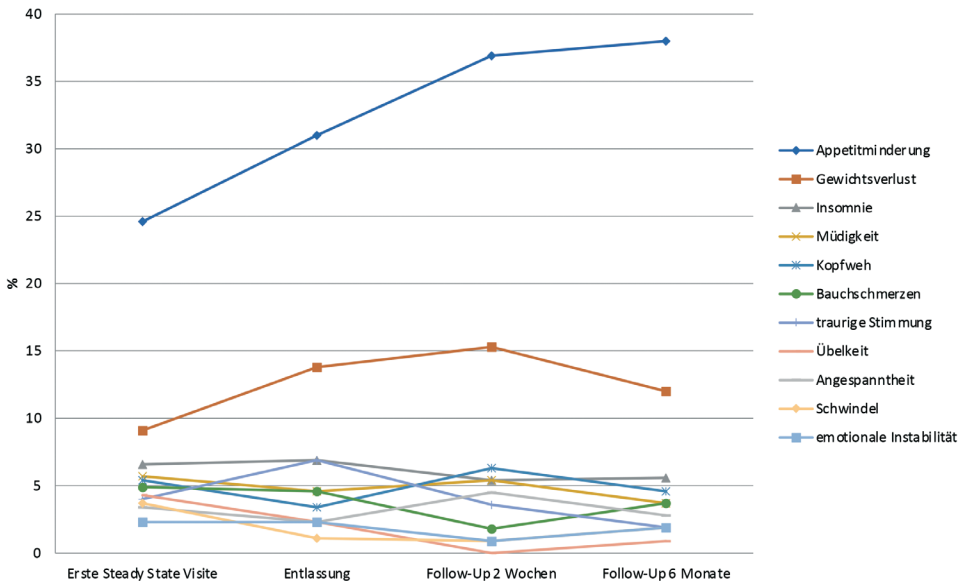

Abbildung 3: Häufigkeit und Art der häufigsten UAW unter ADHS-Medikamenten

Nur bei fünf Patienten (1,0 %) zeigte sich ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Alle fünf Ereignisse wurden aufgrund ihres möglichen Zusammenhangs mit der Medikation als schwerwiegende UAW bewertet; in drei Fällen handelte es sich dabei um psychiatrische und in zwei Fällen um somatische Ereignisse, die ohne erkennbare Langzeitfolgen blieben.

Die Untersuchung der Auswirkungen einer Langzeit-Stimulanzienbehandlung über mindestens sechs Monate zeigte keine signifikanten Effekte auf Längenwachstum und Gewicht. Auch auf die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte hatte die Verabreichung keinen signifikanten Einfluss. Zum Abgleich mit der deutschen Normalpopulation wurden jeweils die Vergleichswerte aus der KiGGS-Studie des Robert Koch-Institutes herangezogen.[7]

REFERENZEN

1. Persico AM et al.: European Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology Network. Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25(10):1513-1531

2. FDA Modernization Act of 1997: Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) of 1997; www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-modernization-act-fdama-1997

3. Regulation EC No. 1901/2006 des Europäischen Parlaments: Regulation (Ec) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004; https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32006R1901

4. World Health Organization (2007). Promoting safety of medicines for children. World Health Organization; https://apps.who.int/iris/handle/10665/43697

5. Gerlach M et al.: Therapeutic drug monitoring as a measure of proactive pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. Expert Opin Drug Saf. 2016;15(11):1477-1482

6. Egberts K et al.: Pharmakovigilanz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – eine Studie zum Therapeutischen Drug Monitoring erweitert die Datenlage bei Antidepressiva und Antipsychotika. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2018;2:4-12; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/2-2018.pdf

7. Neuhauser H et al.: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut; 2013. doi: http://dx.doi.org/10.25646/3179

8. Hiemke C et al.: Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. 2018;51(1-02):9-62

9. Egberts K et al.: Pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. Z Kind Jugendpsychiatr Psychother. 2015;43(1):21-28

GENERALISIERBARKEIT DER ERGEBNISSE

Die Stärke der vorgestellten Arzneimittelstudie liegt in ihrem naturalistischen Design, wodurch die klinischen positiven wie negativen Effekte einer Psychopharmakotherapie an einer kinder- und jugendpsychiatrischen Inanspruchnahme-Population, bei der Risikopatienten nicht ausgeschlossen waren, unter kontrollierten Bedingungen untersucht werden konnten. Im Vergleich zu vielen anderen Studien wurden dabei sehr umfangreiche Datensätze zur Charakterisierung der Patienten, der Medikationsverläufe und Konzentrationsbestimmungen, des Off-Label-Use sowie der Alltagswirkung der Medikation einschließlich des Spektrums, der Häufigkeit und des Schweregrades von UAE erfasst. Es ist daher anzunehmen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie ein repräsentatives Bild der Praxis des Verordnungsverhaltens sowie der Sicherheitsaspekte einer Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter vermitteln. Die standardisierte, prospektive Erfassung von UAE u. a. mittels eines halbstrukturierten Interviews könnte zudem eine Erklärung für die gefundenen höheren Inzidenzen von UAW im Vergleich zu epidemiologischen Studien an Sekundärdaten, z. B. von Krankenkassen, oder zu Untersuchungen anhand der retrospektiven Auswertung von Patientenakten liefern.

WISSENSLÜCKEN SCHLIESSEN

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in dieser prospektiven Pharmakovigilanzstudie UAW unter Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter häufig beobachtet wurden, diese jedoch mehrheitlich mild und in seltenen Fällen schwerwiegend ausgeprägt waren. Unter den gewählten Bedingungen des standardisierten Patientenmonitorings einschließlich TDM konnten keine Unterschiede in der deskriptiven Häufigkeit schwerwiegender UAW zwischen dem Off-Label-Use und dem zugelassenen Arzneimittelgebrauch beobachtet werden. Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse jedoch, dass eine Verwendung der Prüfsubstanzen gemäß den Zulassungskriterien nicht automatisch eine höhere Sicherheit bedeutet. Die unmittelbar aus der klinischen Praxis generierten Sicherheitsdaten können wesentlich zum Kenntnisgewinn über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen beitragen und die Wissenslücken zwischen randomisierten klinischen Studien und der praktischen Versorgungsrealität schließen.

In Bezug auf die detaillierten und weiterführenden Ergebnisse der TDM-VIGIL-Studie wird auf die in Vorbereitung befindlichen Publikationen in den wissenschaftlichen Fachzeitschriften verwiesen.

STANDARDISIERTE SICHERHEITSMASSNAHMEN EMPFOHLEN

Vor dem Hintergrund der Häufigkeit der UAW und des Vorkommens von schwerwiegenden UAW in der Studie sind Maßnahmen zur Überwachung und somit zur Verbesserung der Sicherheit der Pharmakotherapie dringend zu empfehlen. Enges Patientenmonitoring einschließlich TDM kann dabei nicht nur zur Vorbeugung und Erkennung von UAW beitragen, sondern ist auch ein hilfreiches Instrument zur individuellen Dosisfindung und Optimierung der Therapieantwort.[8] Allerdings ist das Wissen zu möglichen alters- und indikationsspezifischen Referenzbereichen der Blutkonzentrationen von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen sehr begrenzt.[9] Die in der Studie ebenfalls generierten Daten zu den vorläufigen, Orientierung gebenden therapeutischen Konzentrationsbereichen der häufigsten Psychopharmaka in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (Ergebnisse nicht gezeigt) liefern eine wertvolle Ergänzung zu bisherigen Erkenntnissen und sind durch gezielte pharmakokinetische Studien zu überprüfen.

// Umgang mit Arzneimittelrisiken am Beispiel von Nitrosaminen – Teil 2: toxikologische Bewertung //

R. FRÖTSCHL

B. HAAS

M. WEISE

(BfArM)

Im Juni 2018 wurde eine deutsche Landesüberwachungsbehörde darüber informiert, dass in Wirkstoffchargen des Angiotensin-2-Rezeptorblockers Valsartan eine bis dahin nicht bekannte Verunreinigung gefunden wurde. Bei analytischen Untersuchungen, die weit über die Anforderungen des Arzneibuchs hinausgingen, hatte ein Zulassungsinhaber die Verunreinigung in einer Charge des chinesischen Herstellers Zhejiang Huahai entdeckt. In weiteren Analysen wurde die Struktur als N-Nitrosodimethylamin (NDMA) identifiziert. NDMA ist in Tierstudien ein sehr potentes, mutagenes Karzinogen. Die molekularen Mechanismen, die in Tierstudien zur Karzinogenese führen, sind auch für den Menschen relevant. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer, IARC) hat deshalb NDMA in die Kategorie 2A, als wahrscheinlich krebserregend im Menschen, eingestuft.

Nitrosamine entstehen bei natürlichen biochemischen Prozessen in der Umwelt, bei der Lebensmittelverarbeitung und mit hoher Wahrscheinlichkeit in allen Organismen. Die toxikologische Risikobewertung von Nitrosaminen ist deshalb entscheidend für die Festlegung von Grenzwerten in Arzneimitteln. Diese Grenzwerte müssen dem Gesundheitsschutz der Patienten ausreichend Rechnung tragen. Gleichzeitig sollten die Anforderungen an die Arzneimittelentwicklung und Herstellung nicht unverhältnismäßig sein, um die Entwicklung und Verfügbarkeit wirksamer Medikamente nicht zu gefährden. Die Festlegung eines als akzeptabel betrachteten Risikos auf der Grundlage der toxikologischen Bewertung von Verunreinigungen in Arzneimitteln wird beiden Gesichtspunkten gerecht und ist international harmonisiert. Für Arzneimittel ist ein durch mutagene Verunreinigungen verursachtes akzeptables Risiko von maximal einem zusätzlichen Krebsfall bei 100.000 behandelten Personen festgelegt. Die Dosis, die diesem Risiko entspricht, wird im Allgemeinen aus den Daten von Kanzerogenitätsstudien an Labortieren, also überwiegend Ratten und Mäusen, berechnet.

EUROPÄISCHE MASSNAHMEN

Das zuerst in Valsartan entdeckte NDMA war zunächst ein Einzelfall, der aber bald weitere Kreise zog. Die Entdeckung von NDMA in weiteren Valsartanpräparaten und von N-Nitrosodietylamin (NDEA) in Valsartan, ebenfalls in Chargen von Zhejiang Huahai, machten klar, dass das Problem umfangreicher war. Im Laufe der folgenden Monate wurde in anderen Sartanen mit Tetrazolring ebenfalls NDMA in geringen Mengen gefunden. Das am 3. Juli 2018 gestartete europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 5(3) für valsartanhaltige Arzneimittel bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wurde im September 2018 auf alle Sartane mit Tetrazolring erweitert. Im weiteren Verlauf wurden NDMA und andere Nitrosamine in geringen Mengen auch in anderen Arzneimitteln entdeckt. Deshalb startete die EMA im September 2019 ein weiteres europäisches Artikel-5(3)-Verfahren für alle chemisch definierten Arzneimittel (EMA 2020b).[3] Im Rahmen dieses Verfahrens wurden die Zulassungsinhaber aller in der EU zugelassenen Arzneimittel aufgefordert, die Herstellungsverfahren auf potenzielle Risiken für eine Nitrosaminentstehung zu evaluieren. Dies ist sehr aufwendig und wird noch längere Zeit dauern. Die EMA hat hierzu für Zulassungsinhaber ein Fragen-und-Antwort-Papier (FAQ) (EMA, 2020a)[2] veröffentlicht.

Das Artikel-5(3)-Verfahren wurde im Juni 2020 von der EMA mit einem detaillierten Bewertungsbericht und der Empfehlung weiterer Maßnahmen abgeschlossen (EMA, 2020b),[3] um den Patientenschutz zu gewährleisten und die Arzneimittelversorgung sicherzustellen. Sollten sich aus der noch andauernden Risikobewertung der Herstellungsverfahren durch die Zulassungsinhaber neue Erkenntnisse ergeben, werden die Empfehlungen, wenn nötig, angepasst.

TOXIKOLOGISCHE RISIKOBEWERTUNG UND BESTIMMUNG VON GRENZWERTEN IN ARZNEIMITTELN

Nitrosamine werden im Körper umgewandelt. Dabei werden z. T. hochreaktive Metabolite gebildet, die mit der Erbsubstanz DNS reagieren und so Mutationen auslösen können. Mutationen sind ein entscheidender Faktor bei der Krebsentstehung. Für Nitrosamine gibt es keine zuverlässigen epidemiologischen Daten zur quantitativen Abschätzung des toxikologischen Risikos für Menschen. Die wenigen veröffentlichten Studien schätzten die täglichen Aufnahmemengen anhand von Fragebögen zu Ernährungsgewohnheiten und veröffentlichten, häufig historischen Nitrosaminmesswerten in den entsprechenden Lebensmitteln. Solche Schätzungen sind erfahrungsgemäß sehr ungenau und können viele andere Einflussgrößen nicht berücksichtigen. Für die Ableitung toxikologisch begründeter, akzeptabler Aufnahmemengen (engl. acceptable intakes, AI) werden deshalb bevorzugt Tierstudien herangezogen, die nach international anerkannten Richtlinien standardisiert durchgeführt wurden und bei denen die tägliche Aufnahme einer Substanz genau bestimmt werden kann. Für die Beurteilung des kanzerogenen Potenzials einer Substanz sind Langzeitstudien am Versuchstier notwendig. In der Regel werden dazu Zweijahresstudien an Mäusen und Ratten durchgeführt (Kanzerogenitätsstudien). Diese daraus ermittelten AI-Werte werden dann zur Bestimmung von Grenzwerten in Arzneimitteln herangezogen.

Derzeit sind mehr als 300 verschiedene Nitrosamine bekannt. Nur für etwa ein Drittel liegen überhaupt Daten aus Kanzerogenitätsstudien vor. Nicht alle der getesteten Nitrosamine waren in Tierstudien krebserregend. Die toxikologische Herausforderung liegt in der Identifizierung geeigneter Studien, die für die Risikobewertung ausreichend verlässliche Daten liefern. Nur für einen begrenzten Teil von etwa 100 Nitrosaminen sind Tierstudien zum kanzerogenen Potenzial publiziert und nicht in allen Fällen reichen diese Studien auch für eine zuverlässige Risikobewertung aus. Die umfangreichsten Studien gibt es zu NDMA und NDEA. Für beide wurde ein hohes kanzerogenes Potenzial in Tierstudien gezeigt.

In den verschiedenen Bereichen des Verbraucherschutzes werden ähnliche Verfahren zur Berechnung eines hypothetischen, geringen zusätzlichen Krebsrisikos, das mit einer bestimmten täglichen Aufnahme einer Substanz assoziiert ist, eingesetzt. Tierstudien haben dabei das Problem der sehr geringen Empfindlichkeit. Die Anzahl an Versuchstieren ist aus ethischen Gründen so niedrig wie möglich zu halten. Damit lassen sich allerdings nur Expositionseffekte sicher bestimmen, die bei mindestens zehn Prozent der Tiere einer Gruppe zusätzlich Krebs auslösen. Um den theoretischen Effekt einer sehr kleinen Substanzdosis zu bestimmen, die tatsächlich in der Tierstudie zu keinem messbaren Effekt führt, sind daher mathematische Extrapolationsmodelle notwendig. Man bestimmt damit die Dosis der mutagenen Verunreinigung, die theoretisch einen zusätzlichen Krebsfall bei 100.000 lebenslang täglich exponierten Menschen bewirkt. Um ein solches Risiko experimentell zu messen, müsste man Studien mit mehr als 1.000.000 Tieren pro Dosisgruppe durchführen, bei mindestens drei Dosisgruppen und einer Kontrollgruppe. Dies ist weder ethisch vertretbar noch logistisch umsetzbar.

Für Verunreinigungen in Arzneimitteln wird international ein zusätzliches (theoretisches) Krebsrisiko von 1 : 100.000 (0,001 %) als akzeptabel betrachtet. Dieses zusätzliche theoretische Lebenszeitrisiko ist sehr gering vor dem Hintergrund, dass in Deutschland das Risiko, im Laufe des Lebens an Krebs zu erkran-

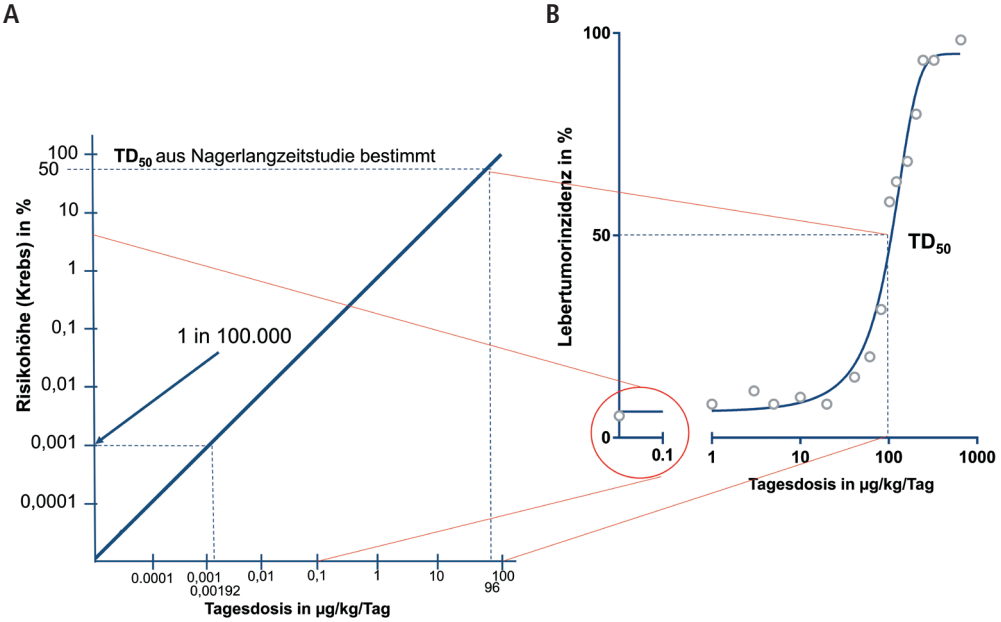

Abbildung:
A: Lineare Extrapolation des Krebsrisikos einer NDMA-Exposition ausgehend von der TD_{50} (96 µg/kg/Tag, CPDB 2011) aus den Rattenkanzerogenitätsstudien (halblogarithmische Darstellung)

Die Tagesdosis von 0,00192 µg/kg (1,92 ng/kg = 96 ng/50 kg) entspricht einem zusätzlichen Krebsrisiko von 1:100.000 und spiegelt die laut Leitlinie ICH M7(R1) für Arzneimittel tägliche akzeptable Aufnahmemenge (acceptable intake) wider.

B: Dosis-Wirkungskurve für Lebertumorinzidenzen unter NDMA-Behandlung in der Rattenkanzerogenitätsstudie[7]

Der rote Kreis markiert den Bereich der Dosis-Wirkungskurve, in dem das theoretische Krebsrisiko mathematisch extrapoliert wird. Dieser Bereich liegt weit unterhalb der kleinsten verabreichten NDMA-Dosis (1 µg/kg/Tag) in der Tierstudie.

ken, insgesamt bei etwa 45 Prozent liegt, wobei die Risiken für die einzelnen Krebsarten höchst unterschiedlich verteilt sind. So erkrankt im Laufe des Lebens einer von 17 Männern und eine von 20 Frauen an Darmkrebs, aber nur einer von 88 Männern und eine von 190 Frauen an Leberkrebs (KID, 2019).[5]

Zur Berechnung des zusätzlichen theoretischen Risikos von 0,001 Prozent wird in der internationalen Leitlinie ICH M7(R1)[4] eine Methode empfohlen, anhand derer aus der Dosis-Wirkungskurve der Kanzerogenitätsstudie mathematisch die Dosis berechnet wird, bei der 50 Prozent der Tiere Krebs bekommen: die TD_{50} oder Tumordosis 50. Von diesem Punkt aus wird eine Gerade durch den Nullpunkt gezogen und der Punkt auf der Geraden bestimmt, welcher der Dosis bei 0,001 Prozent Tumorinzidenz entspricht (Abbildung A). Dabei geht man davon aus, dass diese Annahme sehr konservativ ist, da Dosis-Wirkungskurven in biologischen Systemen in der Regel nicht linear, sondern sublinear verlaufen. Das heißt, dass bei hinreichend niedriger Dosis kein messbarer Effekt auftritt, bei höheren Dosierungen der Effekt aber überproportional ansteigt (Abbildung B).

Die angewandte Methodik zur Bestimmung der Dosis, die theoretisch ein Krebs-Lebenszeitrisiko von 0,001 Prozent hervorruft, leitet sich aus dem Vorgehen der amerikanischen Arznei- und Lebensmittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) für Kontaktmaterialien mit Lebensmitteln ab (FDA 1995).[6] Bei Lebensmitteln wird für Kontaktmaterialien ein hypothetisches zusätzliches Risiko von eins zu einer Million (0,0001 %) als akzeptabel angesehen. Die Akzeptanz eines höheren Risikos für Arzneimittel wird damit begründet, dass der akute sowie langfristige Nutzen für den Patienten aus der Arzneimittelanwendung das höhere Risiko rechtfertigt. Ein wichtiger Grund ist hier auch die komplexe chemische Synthese von Arzneimitteln. Dabei können Prozessverunreinigungen häufig nicht vollständig vermieden werden. Die Forderung nach einer kompletten Vermeidung oder vollständigen Eliminierung solcher Verunreinigungen bei allen Arzneimitteln ist unrealistisch und könnte zu Versorgungsengpässen führen.

Eine umfangreiche Quelle für Kanzerogenitätsdaten aus Tierstudien ist die Datenbank für kanzerogene Potenz (Carcinogenic Potency Database – CPDB 2011).[1] In dieser Datenbank sind mehrere Studien für NDMA gelistet. Um eine ausreichend konservative Bestimmung für die täglich akzeptable Aufnahmemenge von NDMA durchzuführen, wird die empfindlichste Krebsart in der empfindlichsten Tierart

für die Bestimmung gewählt. Die CPDB gibt bereits die berechneten TD_{50}-Werte für die beobachteten Krebsarten und Studien aus und berechnet ein gewichtetes Mittel der TD^{50} für die empfindlichste Krebsart. In Tierstudien löst NDMA bei oraler Aufnahme überwiegend Leberkrebs aus, führt aber mit geringerer Empfindlichkeit auch zu Krebs in einer Vielzahl anderer Organe. Für NDMA wurde der TD_{50}-Wert mit 96 µg/kg/Tag für Leberkrebs in Laborratten berechnet (Abbildung B). Die lineare Extrapolation bedeutet, eine Gerade von diesem Punkt (96 µg/kg/Tag und 50 % Krebsinzidenz, 50 % = 50.000 von 100.000) im Graphen durch den Nullpunkt zu ziehen. Man kann also auch die TD_{50} einfach durch 50.000 teilen, um die lebenslange Tagesdosis zu berechnen, bei der theoretisch eine von 100.000 Laborratten Leberkrebs bekommt, also 96 µg/kg/Tag/50.000 = 1,92 µg/kg/Tag (Abbildung A). In den toxikologischen Leitlinien für Arzneimittel wird für einen durchschnittlichen erwachsenen Menschen ein Körpergewicht von 50 kg angesetzt. Damit ergibt sich für den Menschen eine NDMA-Tagesdosis von 1,92 µg/kg/Tag x 50 kg = 96 ng/Tag bei einer lebenslangen täglichen Aufnahme, um ein Krebsrisiko von 0,001 Prozent nicht zu überschreiten. Diese lebenslange tägliche Aufnahmemenge stellt die in der Toxikologie gebräuchliche akzeptable Aufnahmemenge dar.

Die AI-Werte können so für alle Nitrosamine berechnet werden, für die ausreichende Kanzerogenitätsdaten vorliegen. Von diesen AI-Werten werden die Grenzwerte in ppm („parts per million" oder „Teilchen in einer Million") für Nitrosamine in Arzneimitteln berechnet. Wie hoch die Verunreinigung mit einem Nitrosamin für ein bestimmtes Arzneimittel maximal sein darf, lässt sich dann für jedes Arzneimittel aus der maximalen Tagesdosis in ppm berechnen. Bei Valsartan mit einer maximalen Tagesdosis von 320 mg wären das 96 ng/320 mg = 0,3 ppm.

Im Zuge des europäischen Risikoverfahrens wurden bisher nur wenige Nitrosamine und nur in wenigen Arzneimitteln überhaupt identifiziert. Für die bisher gefundenen Nitrosamine wurden ebenfalls entsprechende AI-Werte auf Basis der toxikologischen Daten bestimmt (Tabelle).

Tabelle: AI-Werte für bisher in Arzneimitteln gefundene Nitrosamine

Nitrosamine	AI*
NDMA, NMBA**	96 ng/Tag
NDEA, NDBA**, DIPNA**, EIPNA**, MeNP**	26,5 ng/Tag

* Diese Werte gelten nicht, wenn mehr als eines dieser Nitrosamine in einer Arzneimittelcharge identifiziert wird.

** Diese AI wurden über die chemischen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen im Vergleich zu NDEA und NDMA abgeleitet.

NMBA = 4-(methyl)(nitroso)amino)butanoic acid
NDBA = N-nitrosodibutylamine
DIPNA = diisopropyl-N-nitrosoamine
EIPNA = ethylisopropyl-N-nitrosoamine
MeNP = 1-Nitroso-4-Methylpiperazine

Auch wenn die berechneten AI als hinreichend konservativ betrachtet werden können, handelt es sich bei vielen Nitrosaminen um sehr potente mutagene Karzinogene, deren Wirkungen auf den Menschen noch nicht hinreichend erforscht sind. Aus diesem Grunde wurden die pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des europäischen Risikoverfahrens dazu aufgefordert, Maßnahmen zu ergreifen, um die Bildung von Nitrosaminen in der Arzneimittelsynthese oder die Verunreinigung von Arzneimitteln mit Nitrosaminen aus anderen Quellen soweit wie möglich zu vermeiden oder zu begrenzen. Im Sinne des vorbeugenden Gesundheitsschutzes darf die Exposition der Patienten die oben aufgeführten AI nicht überschreiten.

RETROSPEKTIVE BEWERTUNG DES ZUSÄTZLICHEN THEORETISCHEN KREBSRISIKOS NACH ERFOLGTER EINNAHME VON MIT NDMA VERUNREINIGTEM VALSARTAN

Wie oben bereits erwähnt, kann das Krebsrisiko für sehr niedrige tägliche Aufnahmemengen von Nitrosaminen nur theoretisch aus Tierdaten mit Hilfe mathematischer Extrapolationsmodelle bestimmt werden. Die Berechnungen hierzu gelten als konservativ, d. h., man nimmt an, dass das tatsächliche Risiko deutlich niedriger ist. Für Arzneimittel wird die in der Toxikologie gebräuchliche Habersche Regel angewandt. Diese geht von der Hypothese aus, dass Substanzen, die im Körper zu bleibenden Veränderungen wie zum Beispiel Mutationen führen, eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung haben, d. h., steigende Expositionsdauer und Dosis erhöhen das Gesamtrisiko linear. Demnach könnten Arzneimittel mit kurzer Anwendungsdauer theoretisch eine höhere Menge an Nitrosaminen enthalten als solche mit langer Anwendungsdauer, um ein theoretisches zusätzliches Lebenszeitrisiko für eine Krebserkrankung von 0,001 Prozent nicht zu überschreiten. Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes werden aber in nur kurzzeitig angewendeten Arzneimitteln im Allgemeinen keine höheren Grenzwerte für Nitrosamine erlaubt. Nur in gut begründeten Ausnahmefällen kann hiervon abgewichen werden.

Auch für die retrospektive Berechnung des theoretischen zusätzlichen Krebsrisikos für Patienten, die NDMA-verunreinigtes Valsartan eingenommen haben, kann die Habersche Regel angewandt werden. Für NDMA, das im Wirkstoff Valsartan von Zhejiang Huahai gefunden wurde, liegen umfangreiche Messwerte aus den betroffenen Chargen vor. Das mit NDMA verunreinigte Valsartan war von 2012 bis 2018 auf dem Markt. Zur Risikoberechnung ging man davon aus, dass NDMA vollständig vom Wirkstoff in die fertige Tablette gelangte und unterstellte sehr ungünstige und unwahrscheinliche Expositionen, um ein Unterschätzen des Risikos zu vermeiden. Szenario 1: Ein Patient wurde sechs Jahre mit der höchsten Valsartandosis und der am höchsten mit NDMA kontaminierten Charge behandelt (240,1 ppm), obwohl diese nicht über sechs Jahre verfügbar war. Szenario 2: Ein Patient wurde über sechs Jahre immer mit der höchsten Valsartandosis und Wirkstoffchargen behandelt, die mit dem Mittelwert an NDMA (60,13 ppm) verunreinigt waren. Für diese Szenarien kann man ein theoretisches Risiko wie folgt berechnen:

Szenario 1: Verunreinigung mit NDMA von 240,1 ppm = 0,0002401, Valsartantageshöchstdosis = 320 mg, Einnahmedauer 6 Jahre = 2.190 Tage, 96 ng / Tag * 25.550 Tage entspricht 0,001 % Risiko, Risiko: (0,0002401 x 320.000.000 ng * 2.190 Tage) / (96 ng * 25.550 Tage) * 0,001 % = 0,069 %

Szenario 2: Verunreinigung mit NDMA 60,13 ppm = 0,00006013, Valsartantageshöchstdosis = 320 mg, Einnahmedauer 6 Jahre = 2.190 Tage, 96 ng / Tag * 25.550 Tage entspricht 0,001 % Risiko, Risiko: (0,00006013 x 320.000.000 ng * 2.190 Tage) / (96 ng * 25.550 Tage) * 0,001 % = 0,017 %

Die Berechnungen zeigen, dass das konservativ berechnete, theoretische Risiko selbst für den unwahrscheinlichsten und ungünstigsten Fall mit einem zusätzlichen Lebenszeitrisiko von 0,069 Prozent (oder 1 : 1.449) sehr klein ist. Das generelle Lebenszeitrisiko, an Krebs zu erkranken, liegt in Deutschland bei ca. einem von zwei Menschen und selbst an dem recht seltenen Leberkrebs erkrankt in Deutschland im Laufe des Lebens einer von 88 Männern und eine von 190 Frauen (KID, 2019).[5] Im Vergleich dazu ist das theoretische zusätzliche Risiko durch NDMA belastetes Valsartan selbst bei den höchstbelasteten Produkten immer noch sehr gering. Trotzdem dürfen solche Zahlen die Zulassungs- und Überwachungsbehörden nicht beruhigen und toxikologische Pufferzonen sind für den Gesundheitsschutz aus gutem Grund sehr groß. Daher wurde von den Behörden europaweit sofort nach dem Bekanntwerden der Nitrosaminverunreinigungen in Valsartan konzertiert gehandelt, um die Exposition der Patienten zu minimieren, ohne die Arzneimittelversorgung zu gefährden. Diese Maßnahmen wurden im ersten Artikel zur Nitrosaminproblematik (Wittstock et al., 2020)[8] bereits ausführlich beschrieben.

REFERENZEN

1. The Carcinogenic Potency Database (CPDB). Last updated 2011; https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

2. EMA: Questions and answers on "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders". 27th March 2020, EMA/CHMP/428592/2019 Rev. 3; www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf

3. EMA: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Nitrosamine impurities in human medicinal products. Assessment report. 25 June 2020, EMA/369136/2020; www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf

4. ICH: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. M7(R1). Current Step 4 version dated 31 March 2017; https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf

5. Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12.Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020 Robert Koch Institut, Berlin, 2019; www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/corrigendum_krebs_in_deutschland_2019.pdf

6. Food additives: Threshold of regulation for substances used in food-contact articles (final rule), Fed. Regist. 60, 36582-36596, 1995

7. Peto R et al.: Dose and Time Relationships for Tumor Induction in the Liver and Esophagus of 4080 Inbred Rats by Chronic Ingestion of N-Nitrosodiethylamine or N-Nitrosodimethylamine. Canc Res. 1991;51:6452-6469

8. Wittstock M et al.: Umgang mit Arzneimittelrisiken am Beispiel von Nitrosaminen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2020;1:4-8

RISIKOOBERGRENZE BEI MEHR ALS EINEM NITROSAMIN IM ARZNEIMITTEL

Mittlerweile wurden in Einzelfällen auch Spuren mehrerer Nitrosamine in einem Arzneimittel identifiziert. Wie oben beschrieben, wird für den Patientenschutz ein zusätzliches, theoretisches Krebsrisiko von 1:100.000 als akzeptabel betrachtet. Diese Risikoobergrenze gilt nach dem Votum des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA auch für die Summe aller Nitrosamine in einem Arzneimittel. Wird mehr als ein Nitrosamin identifiziert, so sind die Grenzwerte für jedes einzelne Nitrosamin so weit zu senken, dass mit der täglichen Aufnahmemenge das theoretische Lebenszeitrisiko für Krebs von 1:100.000 insgesamt nicht überschritten wird.

RISIKOOBERGRENZE BEI UNZUREICHENDEN TIERDATEN ZUM KANZEROGENEN POTENZIAL

Wenn keine ausreichenden Kanzerogenitätsdaten aus Tierstudien verfügbar sind, mit denen eine hinreichend zuverlässige TD_{50} berechnet werden kann, schlägt die Leitlinie ICH M7(R1)[4] zwei alternative Vorgehen vor. Eine Möglichkeit ist, das von den chemischen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ähnlichste Nitrosamin als Referenz zu nehmen, für das ausreichende Kanzerogenitätsdaten aus Tierversuchen vorhanden sind. Dessen TD_{50} wird dann ersatzweise auch für das Nitrosamin mit unzureichenden Daten angewendet. Die zweite Möglichkeit ist die Ableitung einer klassenspezifischen TD_{50}, wenn für eine ausreichende Zahl an Molekülen derselben Substanzklasse zuverlässige Kanzerogenitätsdaten vorhanden sind. Dies wurde in der ICH M7(R1)[4] exemplarisch für monofunktionale Alkylchloride angewendet.

Für Nitrosamine hat der CHMP entschieden, alternativ beide Ansätze zu erlauben, und die Arbeitsgruppe für Arzneimittelsicherheit (SWP) beauftragt, einen klassenspezifischen AI-Wert für Nitrosamine zu empfehlen. Die SWP hat hierfür einen Wert von 18 ng/Tag bestimmt, der vom CHMP angenommen wurde (EMA, 2020b).[3] Dieser Wert ist sehr konservativ berechnet und liegt mit 95%iger Wahrscheinlichkeit unterhalb des tatsächlichen AI-Wertes eines jeglichen Nitrosamins. Zulassungsinhaber können für Nitrosamine ohne ausreichende toxikologische Daten diesen AI-Wert anwenden oder einen abweichenden AI-Wert über gut begründete chemische Struktur-Aktivitäts-Beziehungen vorschlagen. Dieser Bewertung muss dann die zuständige Arzneimittelbehörde zustimmen.

FAZIT

Nitrosamine sind potente Karzinogene, die ubiquitär in der Umwelt vorkommen und sich auch in Arzneimitteln trotz aller Vorsichtsmaßnahmen nicht immer komplett vermeiden lassen. Trotzdem ist aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes das oberste Ziel, die Entstehung von Nitrosaminen in der Arzneimittelherstellung oder Verunreinigung von Arzneimitteln mit Nitrosaminen aus anderen Quellen, soweit es technisch möglich ist, zu reduzieren und strikte, risikobasierte Grenzen nicht zu überschreiten. Die Empfehlungen des CHMP in seinem Bewertungsbericht (EMA, 2020b)[3] gewährleisten den Patientenschutz und die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung in Europa. Den wissenschaftlichen Standards entsprechende, gut durchgeführte Kanzerogenitätstudien an Versuchstieren erlauben die Ableitung von akzeptablen Aufnahmemengen, die sicherstellen, dass ein zusätzliches Krebsrisiko von 0,001 Prozent nicht überschritten wird. Dieser Anstieg des Lebenszeitrisikos ist real nicht messbar, rein theoretisch und konservativ bestimmt und im Vergleich zum gesamten Lebenszeitrisiko, an Krebs zu erkranken, von etwa 45 Prozent minimal. Die Forderung nach einer kompletten Vermeidung oder vollständigen Eliminierung solcher Verunreinigungen bei allen Arzneimitteln ist unrealistisch und könnte zu Versorgungsengpässen führen. Selbst eine Überschreitung der theoretisch berechneten AI bedeutet noch keine unmittelbare Gefährdung oder einen signifikanten Anstieg des Krebsrisikos. Die von den europäischen Gesundheitsbehörden getroffenen Maßnahmen stellen eine umfassende Kontrolle und Überwachung der Entstehung und vor allem der Minimierung von Verunreinigungen wie den Nitrosaminen in Arzneimitteln sicher.

// SARS-CoV-2-Infektionen und Sicherheit von Blut und Blutkomponenten //

P. BERG

M. HEIDEN

S. MÜLLER

D. OBERLE

M. FUNK

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Um das Risiko einer Übertragung des Coronavirus SARS-CoV-2 durch Blutkomponenten abschätzen zu können, hat das Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam mit drei virologischen Instituten die Labordaten von SARS-CoV-2-Infizierten ausgewertet. Lediglich in der Plasmaprobe eines schwer erkrankten Patienten konnte eine geringe Menge viraler RNA nachgewiesen werden. Bei asymptomatisch Infizierten sowie bei Personen mit weniger ausgeprägten Symptomen wurde hingegen kein SARS-CoV-2-Genom in Blutproben gefunden.[1] Basierend auf diesen Befunden und auf Daten aus aktuellen Publikationen lässt sich somit kein Risiko einer transfusionsbedingten Übertragung von SARS-CoV-2 durch symptomfreie Infizierte erkennen.

HINTERGRUND BLUTSICHERHEIT

Blutkomponenten können Leben retten und sind essenzieller Bestandteil der medizinischen Versorgung in Deutschland. Sie können jedoch auch Krankheitserreger übertragen, da Inaktivierungsmethoden nur für etwa ein Viertel der jährlich transfundierten Komponenten und auch nicht für alle Erreger zur Verfügung stehen. Somit ist die Sicherheit von Blutkomponenten hinsichtlich der Übertragbarkeit hochpathogener Erreger bisher nahezu ausschließlich durch eine sorgfältige Auswahl der spendenden Personen mittels standardisierter Befragung und körperlicher Untersuchung sowie durch Testung der Spenden auf die bekannten, durch Blut übertragbaren Erreger HIV, HBV, HCV und Treponema pallidum gegeben. Den Erfolg dieser Strategie in Zusammenhang mit stetig verbesserten Testverfahren zeigen Studien zum Restrisiko für den Erwerb einer transfusionsbedingten viralen Infektion[2] und die Tatsache, dass in den zehn Jahren zwischen 2009 und 2018 bei rund 54 Millionen transfundierter Blutkomponenten in Deutschland keine HCV- sowie lediglich eine HIV- und drei HBV-Übertragungen bekannt wurden.[3]

Als Voraussetzung eines weiterhin hohen Sicherheitsniveaus ist die kontinuierliche Beobachtung neu auftretender Erreger wie West-Nil-Virus oder SARS-CoV-2 erforderlich. Dabei werden mögliche neue Risiken für die Blutsicherheit bewertet und bei Bedarf geeignete Maßnahmen ergriffen, um die Versorgung mit sicheren Blutkomponenten weiterhin zu gewährleisten.

SARS-CORONAVIRUS-2-PANDEMIE

Am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Ausbruch der *Corona virus disease* 2019 (COVID-19) zur Pandemie. Erste Infektionen mit dem neuartigen SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) waren Ende 2019 in Wuhan, einer Stadt in der chinesischen Provinz Hubei, nach einer Häufung von Atemwegserkrankungen bekannt geworden. Bis Mitte September wurden laut dem European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) weltweit über 30 Millionen Infizierte und etwa 950.000 Todesfälle bestätigt.[4] Infektionen mit SARS-CoV-2 zeigen sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe. Während ein Teil der Infizierten keine bzw. milde Symptome aufweist, kommt es bei Personen mit bestimmten Vorerkrankungen häufig zu schweren Verläufen mit Pneumonien, akutem Lungen- und multiplem Organversagen mit Todesfolge.[5]

Der Nachweis von SARS-CoV-2 mittels NAT(Nukleinsäureamplifikationstechnik)-Verfahren erfolgt aus Nasen- und Rachenabstrichen, typischerweise wird hierfür ein quantitatives Real-time-PCR-Testverfahren verwendet.

Mehrere Studien berichteten zusätzlich über den Nachweis von Virusgenom im Blut symptomatischer, stationär behandelter Personen. Dabei variierte der Anteil an Personen mit Virus-RNA im Blut stark zwischen den publizierten Studien, was zum Teil auf unterschiedliche Patientenpopulationen, die untersucht wurden, und auch auf unterschiedliche Testverfahren zurückzuführen ist.[6]

Der Anteil asymptomatischer, aber potenziell infektiöser Personen am Infektionsgeschehen in der Bevölkerung wurde in ersten Untersuchungen auf etwa 40 Prozent geschätzt.[7] Für eine Gesamtbewertung des Übertragungsrisikos ist es zusätzlich zur Gefahr der Mensch-zu-Mensch-Ansteckung über Aerosole wichtig zu wissen, ob das Virus auch im Blut asymptomatischer Personen gefunden werden kann. Da Personen ohne Anzeichen einer Erkrankung nach Befragung und Untersuchung regulär zur Spende von Blut und Plasma zugelassen werden, könnten unerkannt virämische Spenden in diesem Fall zur Übertragung der SARS-CoV-2-Infektion durch Blutkomponenten führen.

SARS-COV-2 BEI ASYMPTOMATISCHEN UND SYMPTOMATISCHEN INFIZIERTEN

In der gemeinsamen wissenschaftlichen Arbeit wurden Labordaten aus Blutproben und Rachenabstrichen sowie die klinische Symptomatik von 18 SARS-CoV-2-Infizierten ausgewertet. Drei der untersuchten Personen zeigten keine COVID-19-spezifischen Krankheitssymptome, zwölf hatten eine leichte bis mittelschwere Symptomatik und drei eine Pneumonie beziehungsweise ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS). Insgesamt 77 Serum- beziehungsweise Plasmaproben der Infizierten wurden auf SARS-CoV-2-RNA-Genom getestet.

Nur in einem Fall konnte Virusgenom nachgewiesen werden (Tabelle). Es handelte sich hierbei um eine von insgesamt acht untersuchten Proben eines schwerkranken, beatmungspflichtigen COVID- 19-Patienten mit akutem Lungenversagen. Die nachgewiesene RNA-Menge im Plasma war gering und lag unter 200 Kopien/ml. Im Blut der Personen mit weniger ausgeprägten oder keinen Symptomen konnte

Tabelle:
Nachweis von SARS-CoV-2 mittels NAT bei 18 Personen mit asymptomatischer oder symptomatischer Infektion

Anzahl Infizierter*	Rachen-abstrich/ Sputum**	Blut***				Auftreten von Symptomen				
	qRT-PCR Ct	Anzahl der getesteten Proben	Vollblut qRT-PCR Ct	Serum qRT-PCR Ct	Plasma qRT-PCR Ct	ohne Symptome	grippe-artige Symptome	Fieber	Lungen-entzündung	künstlich beatmet, ARDS
3	24,4–30,1	15	8 x neg.	7 x neg.	–	ja	nein	nein	nein	nein
7	17,4–32,1	25	–	25 x neg.	1 x neg.	nein	ja	nein	nein	nein
5	15,4–39,1	19	2 x neg.	15 x neg.	1 x neg.	nein	ja	ja	nein	nein
2	22,6–34,8	10		4 x neg.	6 x neg.	nein	ja	ja	ja	nein
1	22,6	8		4 x neg.	3 x neg. 1 x pos.****	nein	ja	ja	ja	ja
18		**77**	**10 x neg.**	**55 x neg.**	**11 x neg. 1 x pos.**	**3**	**15**			

* 16 Personen mit Ansteckung in Deutschland, zwei Personen in China infiziert
** Spanne der minimalen Ct-Werte. Geringe Ct-Werte entsprechen erhöhter Viruslast.
*** RNA-NAT-Test, Nachweis des RdRP(RNA-dependent RNA polymerase)-Gens
**** Nachweis einer geringen Konzentration SARS-CoV-2 RNA (179 Kopien/ml) in einer Plasmaprobe

qRT-PCR = quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction
Ct = cycle threshold
ARDS = acute respiratory distress syndrome

REFERENZEN

1. Corman VM et al.: SARS-CoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission. Transfusion. 2020;60(6):1119-1122

2. Fiedler SA et al.: Effectiveness of blood donor screening by HIV, HCV, HBV-NAT assays, as well as HBsAg and anti-HBc immunoassays in Germany (2008–2015). Vox Sang. 2019;114(2):443-450

3. Funk MB et al.: Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2018: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. 2020. Available from: www.pei.de/haemovigilanzbericht

4. ECDC: Daily situation update worldwide. www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases [accessed 21 Sep 2020]

5. Huang C et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020;395(10223):497-506

6. Andersson MI et al.: SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. Wellcome Open Res. 2020;5(181):181

7. Lavezzo E et al.: Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Nature. 2020; 584:425-429

8. Chen W et al.: Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):469-473

9. Munster VJ et al.: Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. Nature. 2020; 585(7824):268-272

10. Chang L et al.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA detected in blood donations. Emerg Infect Dis. 2020;26(7):1631-1633

11. Chang L et al.: No evidence of SARS-CoV-2 RNA among blood donors: A multicenter study in Hubei, China. Transfusion. 2020 Jul 14;10.1111/trf.15943

12. Vivanti A et al.: Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 2020;11:3572

13. Kotlyar A et al.: Vertical Transmission of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2020 Jul 30:S0002-9378(20)30823-1

hingegen zu keinem Zeitpunkt virale RNA nachgewiesen werden. Die Rachenabstriche aller 18 untersuchten Personen waren zum selben Zeitpunkt mit dem gleichen Verfahren positiv getestet worden.

Die Untersuchungsergebnisse, die in diesem kleinen Kollektiv erhoben wurden, lassen vermuten, dass eine SARS-CoV-2-RNAämie bei infizierten Personen eine Ausnahme darstellt und nur bei schweren Krankheitsverläufen auftritt. Diese Ergebnisse sind mittlerweile in mehreren Studien bestätigt worden.[6, 8] Auf Tiermodellen basierende Erkenntnisse unterstützen die derzeitige Einschätzung. Munster et al.[9] infizierten Rhesusaffen *(Macaca mulatta)* mit SARS-CoV-2 und verfolgten den Infektionsverlauf. Zu keinem Zeitpunkt konnten die Autoren Virus-Genom im Blut der Tiere detektieren.

BLUTSICHERHEIT AUCH ZU ZEITEN VON SARS-COV-2 GEWÄHRLEISTET

Für die verwandten Coronaviren SARS-CoV-1 und MERS-CoV sind bisher keine transfusionsbedingten Übertragungen bekannt geworden. Nachdem die ersten Infektionen mit SARS-CoV-2 in China nachgewiesen wurden, implementierte die Blutspendeeinrichtung in Wuhan Ende Januar 2020 ein vorsorgliches Spenderscreening auf SARS-CoV-2-RNA. Weitere Spendeeinrichtungen in anderen Teilen der Region Hubei folgten im Februar. Von zunächst 7.425 getesteten Spenden wurden im Januar, das heißt zu Beginn des Infektionsgeschehens, vier Spenden positiv getestet[10] und damit zu einem Zeitpunkt, zu dem die Aufmerksamkeit für frühe Anzeichen von COVID-19 möglicherweise noch nicht sehr hoch war. Zwei der vier infizierten Personen entwickelten am Tag nach der Spende Fieber. Seit Februar wurden keine weiteren Spenden positiv getestet, weder in dieser noch in einer Folgestudie mit insgesamt 98.342 getesteten Blutspenden in der Region Hubei.[11] Die Autoren sehen daher mögliche Auswirkungen auf die Versorgungssicherheit, jedoch kein Risiko für die Blutsicherheit.

Dafür spricht auch, dass der Nachweis viraler RNA im Blut nicht automatisch das Vorhandensein infektiöser Erreger (Virämie) impliziert. Virus-Anzuchtversuche aus dem Blut von zwölf schwer an COVID-19 erkrankten Personen, das positiv auf SARS-CoV-2-RNA getestet worden war, gelangen nicht.[6] Ein Bericht über die intrauterine Übertragung von SARS-CoV-2 auf das ungeborene Kind im dritten Trimenon bei einer Schwangeren mit Fieber und schwerem Husten, legt jedoch eine zumindest zeitweise Virämie bei dieser Patientin nahe.[12] In diesem Fall wurden im Blut der Schwangeren, in der Plazenta sowie dem Fruchtwasser virale RNA detektiert. Eine Übersichtsarbeit von Kotlyar et al.[13], die 936 Neugeborene von SARS-CoV-2-infizierten Müttern aus über 30 Einzelstudien einschließt, berichtet über Hinweise auf eine maternofetale Transmission (Nachweis von SARS-CoV-2-RNA oder spezifischem IgM) bei ca. drei bis vier Prozent der Kinder.

FAZIT

Insgesamt 77 Blutproben von drei asymptomatischen SARS-Coronavirus-2(SARS-CoV-2)-Infizierten und 15 COVID-19-symptomatischen Personen wurden mittels quantitativer Real-time-PCR untersucht. Nur bei einem schwerkranken, beatmungspflichtigen Patienten wurde SARS-CoV-2-RNA im Blut detektiert. Keine der Blutproben von Personen ohne Symptome oder mit weniger ausgeprägten Symptomen wurde positiv getestet. Hingegen lieferten alle Proben aus Nasen- oder Rachenabstrichen eindeutig positive Testergebnisse.

Die dargestellten Untersuchungsergebnisse bestärken die Aussagen aktueller Studien, wonach auf Basis der derzeitigen Datenlage kein messbares Risiko einer transfusionsbedingten Übertragung von SARS-CoV-2 zu erkennen ist.

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2020 //

(STAND 14.09.2020)

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

Ulipristalacetat 5 mg (Arzneimittel zur Behandlung von Gebärmuttermyomen): Risiko für Leberschädigungen – PRAC empfiehlt Widerruf der Zulassungen

(abgeschlossene PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 12.03.2020, vorläufige Bewertung des PRAC am 12.03.2020, Abschluss [PRAC-Stellungnahme] am 04.09.2020, EMEA/H/A-31/1496)

Der PRAC hat bestätigt, dass Arzneimittel mit Dosen von 5 mg Ulipristalacetat (Esmya® und Generika), die zur symptomatischen Behandlung von Gebärmuttermyomen eingesetzt werden, Leberschäden verursachen können, einschließlich der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Daher empfiehlt der PRAC, die Zulassungen dieser Arzneimittel zu widerrufen. Der PRAC berücksichtigte bei seiner Überprüfung alle verfügbaren Erkenntnisse, einschließlich der gemeldeten Fälle von schweren Leberschäden. Es wurden auch Vertreter von Patientinnen und Angehörigen der Heilberufe, einschließlich Experten auf dem Gebiet der Gynäkologie, konsultiert. Da es nicht möglich war, die am stärksten gefährdeten Patientinnen zu charakterisieren oder geeignete Maßnahmen zur Risikominderung festzulegen, kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Risiken dieser Arzneimittel ihren Nutzen überwiegen und dass sie in der EU nicht vermarktet werden sollten.

Die Anwendung von 5 mg ulipristalacetathaltigen Arzneimitteln gegen Gebärmuttermyome war bereits vorsichtshalber ausgesetzt worden, bis das Ergebnis dieser Überprüfung vorlag.

Ulipristalacetat ist auch als Wirkstoff zur Einmalgabe zur Notfallverhütung zugelassen. Diese Empfehlung betrifft nicht die Einmalgabe von Ulipristalacetat als Notfallverhütungsmittel (ellaOne® und andere Handelsnamen) und es bestehen keine Bedenken bezüglich Leberschäden bei diesen Arzneimitteln.

Die PRAC-Empfehlung wird nun an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet, der die Stellungnahme der Agentur begutachten wird. Die letzte Phase des Überprüfungsverfahrens ist die Annahme einer rechtsverbindlichen Entscheidung durch die Europäische Kommission, die in allen EU-Mitgliedstaaten gilt.

Details zu dem Verfahren können unter folgenden Links bei der EMA und dem BfArM abgerufen werden:

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

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 – Human (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

1. Hillaire-Buys D et al.: Liquid formulation of ifosfamide increased risk of encephalopathy: A case-control study in a pediatric population. Therapie. 2019;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

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 6–9 July 2020 PRAC meeting. 3 August 2020, EMA/PRAC/367621/2020

PRAC-SITZUNG VOM 06. BIS 09. JULI 2020

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 06. bis 09. Juli 2020

Lisdexamfetamin – QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen (EPITT-Nr. 19533)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen und nach Bewertung der aus EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur und vom betroffenen Zulassungsinhaber bereitgestellten Daten stimmt der PRAC überein, dass die Produktinformationen für Lisdexamfetamin enthaltende Arzneimittel aktualisiert werden sollen, um das Risiko für QT-Verlängerung zu berücksichtigen. Die Zulassungsinhaber von Lisdexamfetamin enthaltenden Arzneimittel sollen innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Die Anwendung von Lisdexamfetamin verlängert bei einigen Patienten das QTc-Intervall. Es sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls, bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, und bei Patienten mit relevanter vorbestehender Herzerkrankung oder Elektrolytstörung.

Tumornekrosefaktor-Alpha-Inhibitoren: Adalimumab; Certolizumab-Pegol; Etanercept; Golimumab; Infliximab – Kaposi-Sarkom (EPITT-Nr. 19480)

Unter Berücksichtigung der Daten aus Übersichtsarbeiten und der erhaltenen Kommentare kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen aller Tumornekrosefaktor-Inhibitoren enthaltenden Arzneimittel (z. B. Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab) um das Risiko des Auftretens von Kaposi-Sarkomen bei unbekannter Häufigkeit ergänzt werden sollen. Die Zulassungsinhaber von Tumornekrosefaktor-Inhibitoren enthaltenden Arzneimitteln sollen innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Mitteilung entsprechende Änderungsanzeigen einreichen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 06. bis 09. Juli 2020)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Adalimumab	19520	abnormale Gewichtszunahme
Anakinra; Canakinumab	19566	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Dabrafenib; Trametinib	19574	Sarkoidose
Ibrutinib	19569	Hepatitis E
Palbociclib	19571	kutaner Lupus erythematodes
Teriparatid	19511	Myelom

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 06. bis 09. Juli 2020

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Lisdexamfetamin	19533	QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen	s. Seite 22 Überwachung des Risikos für Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand und plötzlichen Herztod im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Lopinavir, Ritonavir	19527	Nebennierenfunktionsstörung bei Kleinkindern	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8–11 June 2020 PRAC meeting. 6 July 2020, EMA/PRAC/311314/2020

PRAC-SITZUNG VOM 08. BIS 11. JUNI 2020

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Juni 2020

Desogestrel – unterdrückte Laktation (EPITT-Nr. 19504)

Nach Bewertung der vom Zulassungsinhaber von Cerazette® zur Verfügung gestellten kumulativen Übersichtsarbeit, einschließlich der verfügbaren Daten aus klinischen Studien, der Literatur und EudraVigilance, ist der PRAC übereingekommen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Desogestrel und unterdrückter Laktation zwar nicht vollständig nachgewiesen werden kann, die Aussagen in den aktuellen SmPC und Patientenbroschüren jedoch zu eindeutig formuliert sind und nicht die aktuellen Daten widerspiegeln. Daher sollen die Zulassungsinhaber von desogestrelhaltigen Minipillen[3] innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformation entsprechend zu ändern.

Auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien scheinen diese Arzneimittel keinen Einfluss auf die Produktion oder die Qualität (Protein-, Laktose- oder Fettkonzentrationen) der Muttermilch zu haben. Allerdings wurde nach der Markteinführung in seltenen Fällen über eine verminderte Muttermilchproduktion während der Anwendung berichtet. Geringe Mengen von Etonogestrel gehen in die Muttermilch über. Aufgrund dessen können 0,01 Mikrogramm bis 0,05 Mikrogramm Etonogestrel pro kg Körpergewicht pro Tag vom Kind aufgenommen werden (auf der Grundlage einer geschätzten Muttermilchaufnahme von 150 ml/kg/Tag). Wie andere Minipillen können diese Arzneimittel während der Stillzeit angewendet werden.

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

Tibolon wurde auf der PRAC-Sitzung vom 14. bis 17. Mai 2020 als Teil des Signals zur Hormonersatztherapie diskutiert. Die Übersetzungen der Änderungen der Tibolon-Produktinformationen werden zusammen mit den Übersetzungen der PRAC-Empfehlungen zu Signalen vom 08. bis 11. Juni 2020 veröffentlicht.

[3] Arzneimittel zur hormonellen Empfängnisverhütung, das ausschließlich ein Gestagen enthält

Eine Metaanalyse von epidemiologischen Studien, einschließlich der Million Women Study (MWS), zeigte ein erheblich erhöhtes Brustkrebsrisiko im Zusammenhang mit der Anwendung der 2,5-mg-Dosis. Das Risiko zeigte sich innerhalb von drei Jahren der Anwendung und nahm mit der Dauer der Einnahme zu. Nach Absetzen der Behandlung nimmt das zusätzliche Risiko im Laufe der Zeit ab, und die Zeit, die für die Rückkehr zum Ausgangsrisiko notwendig ist, hängt von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT ab. Wenn die HRT mehr als fünf Jahre lang angewendet wurde, kann das erhöhte Risiko über einen Zeitraum von zehn Jahren oder länger andauern.

Für Tibolon liegen keine Daten hinsichtlich der Persistenz des erhöhten Risikos nach dem Absetzen vor, aber ein ähnliches Muster kann nicht ausgeschlossen werden.

Macrogol enthaltende Arzneimittel (alle Molekulargewichte und Kombinationen) zur Darmspülung – ischämische Kolitis (EPITT-Nr. 19517)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen sowohl von Fallberichten aus EudraVigilance sowie der Literatur und in Anbetracht der Schwere der Nebenwirkung stimmt der PRAC überein, dass Zulassungsinhaber Macrogol enthaltender Arzneimittel (alle Molekulargewichte und Kombinationen) mit der Indikation Darmspülung innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, in denen auf das Risiko des Auftretens einer ischämischen Kolitis hingewiesen wird.

Nach der Markteinführung wurden bei Patienten, die zur Darmvorbereitung mit Macrogol behandelt worden waren, Fälle von ischämischer Kolitis, einschließlich schwerwiegender Fälle, berichtet. Macrogol sollte bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ischämische Kolitis oder bei gleichzeitiger Anwendung stimulierender Abführmittel (wie z. B. Bisacodyl oder Natriumpicosulfat) vorsichtig angewendet werden. Patienten, die mit plötzlichen Abdominalschmerzen, rektalen Blutungen oder anderen Symptomen einer ischämischen Kolitis vorstellig werden, sind unverzüglich zu untersuchen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Juni 2020)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Capecitabin	19561	anaphylaktische Reaktion
Cefepim	17866	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Chloroquin; Hydroxychloroquin	19572	psychiatrische Störungen
Cladribin	19573	Anfälle, Krämpfe
Immuncheckpoint-Inhibitoren: Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab	19567	Eosinophile Fasziitis

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Juni 2020

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Amitriptylin; Bupropion (inkl. seiner Kombinationen mit Naltrexon); Citalopram; Desvenlafaxin; Duloxetin; Escitalopram; Fluoxetin; Fluvoxamine; Milnacipran; Mirtazapin; Paroxetin; Sertralin; Trazodon; Venlafaxin; Vortioxetin	19552	postpartale Hämorrhagien	Mirtazapin, Trazodon, Amitriptylin, Bupropion (inkl. seiner Kombinationen mit Naltrexon) enthaltende Arzneimittel: keine Aktualisierung der Produktinformation Duloxetin enthaltende Arzneimittel: keine Maßnahmen erforderlich (bereits vereinbarter Text ist angemessen) Lundbeck (Originator von Amitriptylin): Abklärung von Hämorrhagien und postpartale Hämorrhagien im Rahmen des nächsten PSUR-Verfahrens Originatoren von Citalopram (Lundbeck), Desvenlafaxin (Pfizer), Escitalopram (Lundbeck), Fluoxetin (Lilly), Fluvoxamin (Mylan), Milnacipran (Pierre Fabre), Paroxetin (GSK), Sertralin (Pfizer), Venlafaxin (Pfizer), Vortioxetin (Lundbeck): Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformationen (Einreichung am 29.07.2020)

SIGNALVERFAHREN BEHANDELT AUF PRAC-SITZUNG VOM 31.08. BIS 03.09.2020 (AUS TAGESORDNUNG)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus den EU Spontaneous Reporting Systems)	
Anastrozol (EPITT 19592)	depressive Störungen
Filgrastim (EPITT 19587)	Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)
3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase-Inhibitoren (EPITT 19586)	bullöses Pemphigoid
Pembrolizumab (EPITT 19578)	Vaskulitis
Pembrolizumab (EPITT 19591)	systemische Sklerose
Tofacitinib (EPITT 19585)	psychiatrische Störungen

neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Ceftriaxon (EPITT 19603)	Hepatitis
Sacubitril, Valsartan (EPITT 19600)	Psychosen und psychotische Störungen
laufende Signalverfahren	
Abirateron (EPITT 19535)	anaphylaktische Reaktionen
Chloroquin; Hydroxychloroquin (EPITT 19572)	psychiatrische Störungen
Fluoroquinolone[4] (EPITT 19522)	Herzklappeninsuffizienz, Dissektion der Arteria carotis sowie Aortenaneurysma und -dissektion
Interferon alfa-2a; Interferon alfa-2b; Peginterferon alfa-2a; Peginterferon alfa-2b (EPITT 19532)	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
Paclitaxel (EPITT 19553)	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Pomalidomid (EPITT 19546)	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Vedolizumab (EPITT 19547)	Evans-Syndrom, autoimmunhämolytische Anämie, immunthrombozytopenische Purpura

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 08. bis 11. Juni, 06. bis 09. Juli sowie 31. August bis 03. September 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

[4] Ciprofloxacin; Delafloxacin; Levofloxacin; Lomefloxacin; Moxifloxacin; Norfloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Prulifloxacin; Rufloxacin

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

07.09.2020 **PREVYMIS®-KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG (LETERMOVIR): ANWENDUNG EINES STERILEN FILTERS UNBEDINGT ERFORDERLICH**

LINK ZUM BEITRAG

Die Firma MSD Sharp & Dohme GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass die verdünnte Lösung von Prevymis® über einen sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm Polyethersulfon (PES)-Inline-Filter infundiert werden muss. Der Inhalt der Durchstechflasche muss vor Verwendung auf Verfärbungen und Feststoffteilchen überprüft werden, da das Konzentrat einige wenige produktbezogene kleine durchscheinende oder weiße Partikel enthalten kann. Das Konzentrat oder die Infusionslösung darf nicht verwendet werden, wenn diese(s) trüb oder verfärbt ist oder andere Bestandteile als ein paar kleine durchscheinende oder weiße Partikel enthält.

04.09.2020 **ULIPRISTALACETAT 5 MG (ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON GEBÄRMUTTERMYOMEN): RISIKO FÜR LEBERSCHÄDIGUNGEN**

LINK ZUM BEITRAG

Der PRAC hat bestätigt, dass Arzneimittel mit Dosen von 5 mg Ulipristalacetat (Esmya® und Generika), die zur symptomatischen Behandlung von Gebärmuttermyomen eingesetzt werden, Leberschäden verursachen können, einschließlich der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Daher empfiehlt der PRAC, die Zulassungen dieser Arzneimittel zu widerrufen.

Der PRAC berücksichtigte bei seiner Überprüfung alle verfügbaren Erkenntnisse, einschließlich der gemeldeten Fälle von schweren Leberschäden. Es wurden auch Vertreter von Patienten und Angehörigen der Heilberufe, einschließlich Experten auf dem Gebiet der Gynäkologie, konsultiert. Da es nicht möglich war, die am stärksten gefährdeten Patientinnen zu charakterisieren oder geeignete Maßnahmen zur Risikominderung festzulegen, kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Risiken dieser Arzneimittel ihren Nutzen überwiegen und dass sie in der EU nicht vermarktet werden sollten. Die Anwendung von 5 mg ulipristalacetathaltigen Arzneimitteln gegen Gebärmuttermyome war bereits vorsichtshalber ausgesetzt worden, bis das Ergebnis dieser Überprüfung vorlag.

Ulipristalacetat ist auch als Wirkstoff zur Einmalgabe zur Notfallverhütung zugelassen. Diese Empfehlung betrifft nicht die Einmalgabe von Ulipristalacetat als Notfallverhütungsmittel (ellaOne® und andere Handelsnamen) und es bestehen keine Bedenken bezüglich Leberschäden bei diesen Arzneimitteln.

Die PRAC-Empfehlung wird nun an den CHMP weitergeleitet, der die Stellungnahme der Agentur begutachten wird.

Weitere Informationen auf Seite 20 in dieser Ausgabe.

19.08.2020 **HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF MOXIFLOXACIN: AUFNAHME MEHRERER NEBENWIRKUNGEN IN DIE PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/32506/2020 VOM 30.01.2020 UND EMA/CMDH/30637/2017 VOM 25.01.2017**

LINK ZUM BEITRAG

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Moxifloxacin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 30.01.2020 und am 25.01.2017 einstimmige Beschlüsse gefasst. Laut diesen Beschlüssen sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSUR für Moxifloxacin (systemische Anwendung) wurden vom CMDh u. a. folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: Eine Aktualisierung der Produktinformation zur Aufnahme von Panzytopenie (Häufigkeit „sehr selten"), akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) (Häufigkeit „nicht bekannt"), hypoglykämischem Koma (Häufigkeit „sehr selten"), Delirium (Häufigkeit „selten"), Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) (Häufigkeit „sehr selten"), Rhabdomyolyse (Häufigkeit „nicht bekannt"), Vaskulitis und peripherer Neuropathie als Nebenwirkungen ist gerechtfertigt.

Nähere Angaben zur Bewertung sind den Positions of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports (PSUSA/00009231/201905 und PSUSA/00009231/201605) zu entnehmen.

Mit Bescheid vom 12.08.2020 setzt das BfArM die einstimmigen Beschlüsse der Koordinierungsgruppe um.

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Paul-Ehrlich-Institut

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

19.08.2020

HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF METHOTREXAT: AUFNAHME MEHRERER HINWEISE UND NEBENWIRKUNGEN IN DIE PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSSES DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION ZUM PSUR SINGLE ASSESSMENT C(2020) 5182 FINAL VOM 23.07.2020

LINK
ZUM BEITRAG

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Methotrexat wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Europäische Kommission im Verfahren nach Art. 107g) in Verbindung mit Art. 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG am 23.07.2020 einen Durchführungsbeschluss erlassen.

Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des Durchführungsbeschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSUR für Methotrexat u. a. zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Angesichts der verfügbaren Daten zu Medikationsfehlern aufgrund von Handhabungsproblemen, die aus mangelnder Schulung beim Umgang mit parenteralen Arzneimitteln zur Selbstverabreichung resultieren, kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen (Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 3 Packungsbeilage) von methotrexathaltigen Arzneimitteln, die für die parenterale Selbstverabreichung durch Patienten geeignet sind (d. h. Fertigspritzen und Fertigpens), entsprechend angepasst werden sollten. Bei Arzneimitteln ohne Indikation für die Onkologie oder extrauterine Schwangerschaften kam der PRAC zu dem Schluss, dass der vorhandene Wortlaut der Produktinformationen (Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) bezüglich der Wechselwirkungen zwischen Methotrexat und Distickstoffmonoxid geändert werden sollte, um mehr Klarheit zu schaffen.

Eine Aktualisierung der Produktinformation zur Aufnahme von Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis (Häufigkeit „sehr selten"), Parästhesie/Hypoästhesie (Häufigkeit „sehr selten") und Ödem (Häufigkeit „nicht bekannt") als Nebenwirkungen ist gerechtfertigt.

Nähere Angaben zur Bewertung sind dem Durchführungsbeschluss der Kommission vom 23.7.2020 (C[2020] 5182 final) zu entnehmen.

Mit Bescheid vom 13.08.2020 setzt das BfArM den Kommissionsbeschluss um.

06.08.2020

INFORMATIONEN FÜR ZULASSUNGSINHABER: BEWERTUNG DES RISIKOS MÖGLICHER NITROSAMINVERUNREINIGUNGEN – Q&A-DOKUMENT UND PHARMNET.BUND-PORTAL

LINK
ZUM BEITRAG

Das Q&A-Dokument zum Artikel 5(3)-Verfahren zur Vermeidung von Nitrosaminverunreinigungen in Humanarzneimitteln wurde von der EMA und der Koordinierungsgruppe CMDh aktualisiert. Dieses Dokument enthält u. a. potenzielle Quellen für eine Nitrosaminverunreinigung, die bisher identifiziert wurden, und soll die pharmazeutischen Unternehmen bei der laufenden Überprüfung ihrer Herstellungsprozesse unterstützen. Bitte beachten Sie, dass es weitere Aktualisierungen des Q&A-Dokuments geben kann und die pharmazeutischen Unternehmen sich daher immer auf die aktuelle Version dieses Dokuments beziehen sollten. Weitere Informationen zu dem Verfahren finden Sie auf der Homepage der EMA „Nitrosamine impurities" sowie der CMDh „Advice from CMDh – Nitrosamine impurities".

06.08.2020

Leuprorelinhaltige Arzneimittel: Medikationsfehler bei Depotzubereitungen

LINK
ZUM BEITRAG

Das BfArM setzt mit Bescheid vom 29. Juli 2020 den einstimmigen Beschluss der CMDh vom 25. Juni 2020, betreffend leuprorelinhaltiger Depotarzneimittel, um. Damit wird das europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu leuprorelinhaltigen Depotarzneimitteln abgeschlossen. Weitere Informationen sind der Ausgabe 2/2020 des Bulletins auf den Seiten 36 und 37 zu entnehmen.

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