

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2023

ARZNEIMITTEL IM BLICK

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

NEUES IN KÜRZE

PRAC-MELDUNGEN

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Aktuelle Studienergebnisse zu COVID-19-mRNA-Impfstoffen und Wechsel der Leitung der für Arzneimittelsicherheit zuständigen Abteilung des Paul-Ehrlich-Instituts	03
Verschreibung von parenteralen Eisen(III)-Präparaten in der ambulanten Arzneimittelversorgung in Deutschland	04
Maßnahmen zur Minimierung des Risikos von unerwünschten Ereignissen am Auge bei Miltefosin – Kooperation des ACSoMP (WHO) mit BfArM und UMC	10
Nachbeobachtung und Vergleich von Kindern und Jugendlichen mit COVID-19-Impfstoff-assoziiierter Myokarditis im Vergleich zu nicht impfstoffassoziiierter Myokarditis im MYKE-Register	14
Überwachung der Impfstoffsicherheit unter Nutzung Künstlicher Intelligenz	18
Meldungen aus BfArM und PEI	24
PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – September bis November 2023	25
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen	27
Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	34

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1030
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Dirk Mentzer, 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/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Print-Abo/_node.html) 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/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Online-Abo/_node.html

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen werden (www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/_node.html 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 VON ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN 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 Arzneimittelnebenwirkungen oder Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: BfArM und PEI haben ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über www.nebenwirkungen.bund.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/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.html
www.pei.de/meldeformulare-human

// Aktuelle Studienergebnisse zu COVID-19-mRNA-Impfstoffen und Wechsel der Leitung der für Arzneimittelsicherheit zuständigen Abteilung des Paul-Ehrlich-Instituts //

In sehr seltenen Fällen kommt es nach Impfung mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen zum Auftreten von Myokarditis bzw. Perikarditis, vorwiegend bei jüngeren Männern bis zu einem Alter von 30 Jahren. Patienten im Alter von fünf bis einschließlich 17 Jahren mit Verdacht auf Myokarditis nach einer COVID-19-Impfung innerhalb von 21 Tagen wurden in die PedMYCVAC-Kohortenstudie aufgenommen, die mit Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und des Deutschen Herzzentrums im Rahmen des prospektiven multizentrischen Registers für pädiatrische Myokarditis MYKKE durchgeführt wurde. Die Patienten wurden bis zu zwölf Monate nach Impfung und Diagnose einer Peri-/Myokarditis nachbeobachtet und die Ergebnisse der Studiendatenauswertung wurden veröffentlicht. Wir fassen die Ergebnisse in dieser Ausgabe des Bulletins zusammen.

Zusätzlich zu dem Hinweis auf ein aktuelles Thema der Arzneimittelsicherheit in diesem Bulletin dürfen wir das Editorial diesmal auch dazu nutzen, um insbesondere im Namen des Paul-Ehrlich-Instituts Frau Dr. Brigitte Keller-Stanislowski, Leiterin der für Arzneimittelsicherheit zuständigen Abteilung des Paul-Ehrlich-Instituts, zu danken, die zum 01.09.2023 nach erfolgreicher Arbeit in den wohlverdienten Ruhestand gegangen ist.

Als Fachärztin für Klinische Pharmakologie war sie 29 Jahre am Paul-Ehrlich-Institut im Bereich der Arzneimittelsicherheit tätig und von März 2003 bis zu ihrem Ausscheiden 20 Jahre lang Leiterin der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten (Abteilung S) des Paul-Ehrlich-Instituts. Mit großer Expertise und Energie hat sie sich nicht nur für die Sicherheit von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln in Deutschland engagiert, sondern auch auf europäischer und über Europa hinaus auf internationaler Ebene (z. B. WHO) an der Entwicklung des Arzneimittelsicherheitssystems mitgewirkt.

Mit Dr. Dirk Mentzer hat ein ebenfalls ausgewiesener Experte der Pharmakovigilanz die Leitung der Abteilung übernommen. Er ist Facharzt für Kinderheilkunde und seit 19 Jahren bereits in der Arzneimittelsicherheit des Paul-Ehrlich-Instituts als Leiter des für die Pharmakovigilanz von Impfstoffen zuständigen Referats der Abteilung und seit Dezember 2022 als stellvertretender Abteilungsleiter tätig. Auch die gute und konstruktive Zusammenarbeit zwischen BfArM und Paul-Ehrlich-Institut wird auch durch diese Kontinuität ihre Fortsetzung finden.

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

// Verschreibung von parenteralen Eisen(III)-Präparaten in der ambulanten Arzneimittelversorgung in Deutschland //

J. REINOLD^{1*}

J. VIEBROCK²

U. HAUG^{1,3}

¹ Abteilung Klinische Epidemiologie, Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen

² Abteilung Biometrie und EDV, Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen

³ Fachbereich 11 – Human- und Gesundheitswissenschaften, Universität Bremen, Bremen

* Korrespondenzadresse:
Jonas Reinold, Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Achterstraße 30, 28359 Bremen, Deutschland, Tel.: +49 (0) 421 218-56868, E-Mail: reinold@leibniz-bips.de

In Zentraleuropa liegt die altersstandardisierte Prävalenz von Anämien gemäß der Studie Global Burden of Disease bei etwa 17 Prozent, d. h., knapp jeder Fünfte ist davon betroffen. Da Anämien mehrheitlich auf einen Eisenmangel zurückzuführen sind, spielen eisenhaltige Präparate in deren Therapie eine wichtige Rolle.¹ Die Verabreichung von parenteralen Eisen(III)-Präparaten ist eine bewährte Option zur Behandlung von Eisenmangelanämien, falls eine orale Eisentherapie unwirksam ist oder nicht angewendet werden kann oder wenn die medizinische Notwendigkeit einer raschen Eisengabe besteht. Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen wurde auf europäischer Ebene ein Risikobewertungsverfahren durchgeführt und die Empfehlungen daraus wurden im Oktober 2013 in Form eines Rote-Hand-Briefes kommuniziert.² Die Maßnahmen zur Risikominimierung umfassten unter anderem eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten mit einem Risiko für eine Überempfindlichkeitsreaktion. Hierbei handelt es sich um Patienten mit bekannten Allergien, mit immunologischen oder inflammatorischen Erkrankungen und mit schwerem Asthma, Ekzemen oder anderen atopischen Allergien in der Vorgeschichte. Außerdem wurde empfohlen, intravenöse Eisenpräparate nicht während der Schwangerschaft anzuwenden, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Sofern der Nutzen der Therapie eindeutig die potenziellen Risiken für die Mutter und den Fötus überwiegt, sollte die Behandlung auf das zweite und dritte Trimenon begrenzt werden. In Anbetracht dieser Maßnahmen zur Risikominimierung waren die Ziele des hier vorgestellten Projekts unter anderem, die Verschreibung von parenteralen Eisen(III)-Präparaten insgesamt, in den o. g. Patientengruppen sowie bei Schwangeren im Zeitverlauf zu beschreiben. Als Datengrundlage dienten Krankenkassendaten der Jahre 2004 bis 2019, woraus sich ein Fokus auf Verschreibungen in der ambulanten Arzneimittelversorgung ergab. Im Folgenden werden die Kernergebnisse des Projekts zusammenfassend dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik und eine ausführliche Darstellung und Diskussion aller Ergebnisse erfolgt in einer separaten wissenschaftlichen Publikation.

DATENGRUNDLAGE UND STUDIENDESIGN

Für die Studie wurde die pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank GePaRD verwendet, die Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland enthält. Sie umfasst Informationen von derzeit ca. 25 Millionen Personen, die seit 2004 oder danach bei einer der teilnehmenden Krankenkassen versichert waren. Neben demografischen Angaben enthält GePaRD Informationen zu Arzneimittelabgaben sowie zu ambulanten und stationären Leistungen und Diagnosen. Pro Datenjahr stehen Informationen zu ungefähr 20 Prozent der Allgemeinbevölkerung zur Verfügung und es sind alle geografischen Regionen Deutschlands vertreten.³

Um die Ziele der Studie zu erreichen, wurden zunächst jahresweise Querschnittsanalysen durchgeführt. Dafür wurden im jeweiligen Kalenderjahr alle ambulanten Abgaben von parenteralen Eisen(III)-Prä-

paraten identifiziert (Tabelle). Neben der Betrachtung der absoluten Anzahl an Verschreibungen je Kalenderjahr wurden auch Verschreibungsraten ermittelt, indem die Anzahl an Verschreibungen durch die Anzahl an Versicherten in dem jeweiligen Jahr geteilt wurde. Um die Verschreibung von parenteralen Eisen(III)-Präparaten in Patientengruppen mit einem erhöhten Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen zu untersuchen, wurden Personen mit mindestens einer Verschreibung zwischen 2005 und 2019 im Längsschnitt betrachtet. Mittels eines einjährigen Vorbeobachtungszeitraums vor der ersten Verschreibung wurde das Vorliegen von relevanten Diagnosen ermittelt. Zur Untersuchung der Verschreibung von parenteralen Eisen(III)-Präparaten bei Schwangeren wurden alle Schwangerschaften in GePaRD einbezogen, die zwischen 2005 und 2019 endeten und bei denen mindestens ein parenterales Eisen(III)-Präparat während der Schwangerschaft abgegeben wurde. Die Identifizierung von Schwangerschaften einschließlich deren zeitlicher Einordnung (Beginn, Ende) und der Beschreibung des Schwangerschaftsausgangs erfolgte anhand von Algorithmen, die für GePaRD entwickelt wurden.^{4,5} Neben der Gesamtbetrachtung von Eisen(III)-Präparaten wurden auch Analysen zu den unterschiedlichen Präparaten durchgeführt. Zum Zeitpunkt des Risikobewertungsverfahrens wurde die Datenlage zwar als ungenügend betrachtet, um Unterschiede im Risiko zwischen den einzelnen Präparaten zu beurteilen,⁶ doch legen neuere Studien nahe, dass das Risiko für schwere Überempfindlichkeitsreaktionen für Präparate basierend auf einem Eisen(III)-Dextran-Komplex höher ist als für andere Präparate.^{7,8}

Tabelle: Wirkstoffe der in der Studie berücksichtigten parenteralen Eisen(III)-Präparate

ATC (WIdO)	Wirkstoff
B03AC01	Eisencarboxymaltose
B03AC02	Eisen(III)-hydroxid-Sucrose-Komplex
B03AC06	Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex
B03AC06	Eisen(III)-Derisomaltose
B03AC07	Eisen(III)-natrium-D-gluconat-hydroxid-oxid-Komplex

VERSCHREIBUNG VON PARENTERALEM EISEN(III)

Insgesamt wurden zwischen 2004 und 2019 in GePaRD 1.196.773 Verschreibungen von parenteralem Eisen(III) identifiziert, wovon 59 Prozent auf Frauen entfielen. Die Altersmuster in den Verschreibungszahlen unterschieden sich zwischen Männern und Frauen. Bei Frauen zeigte sich ein bimodales Verteilungsmuster mit Gipfeln in den Altersgruppen 40–49 Jahre und 70–79 Jahre, während bei Männern nur ein Gipfel in der Altersgruppe 70–79 Jahre zu beobachten war (Abbildung 1, Seite 6). Die Verteilung der absoluten Anzahl an Verschreibungen nach Alter und Kalenderjahr ist in Abbildung 2a für Frauen und in Abbildung 2b für Männer dargestellt. Bei Frauen ist die Anzahl an Verschreibungen in fast allen Altersgruppen während des Studienzeitraums deutlich angestiegen, bei Männern betraf der Anstieg insbesondere die Altersgruppen ab 50 Jahren. Nur zwischen 2013 und 2014 sowie gegen Ende des Studienzeitraums zeigten sich teilweise ein leichter Rückgang oder eine Stagnation. Bei den Verschreibungsraten, die hier nicht dargestellt sind, ließen sich ähnliche Muster erkennen.

In den Abbildungen 3a und 3b (Seite 7) ist für Frauen bzw. Männer die Verteilung der verschreibenden Facharztgruppen von parenteralen Eisen(III)-Präparaten im Zeitverlauf dargestellt. Die Darstellung beschränkt sich auf die Jahre ab 2010, da es zuvor Schwankungen gibt, die vermutlich der Umstellung auf die lebenslange Arztnummer im Jahr 2008 geschuldet sind. Bei Männern ist vor allem die Anzahl der durch Fachärzte für Innere Medizin/Nephrologie ausgestellten Verschreibungen stark angestiegen.

Abbildung 1:
Anzahl Verschreibungen von
parenteralem Eisen(III) im
Studienzeitraum insgesamt,
stratifiziert nach Geschlecht
und Altersgruppe

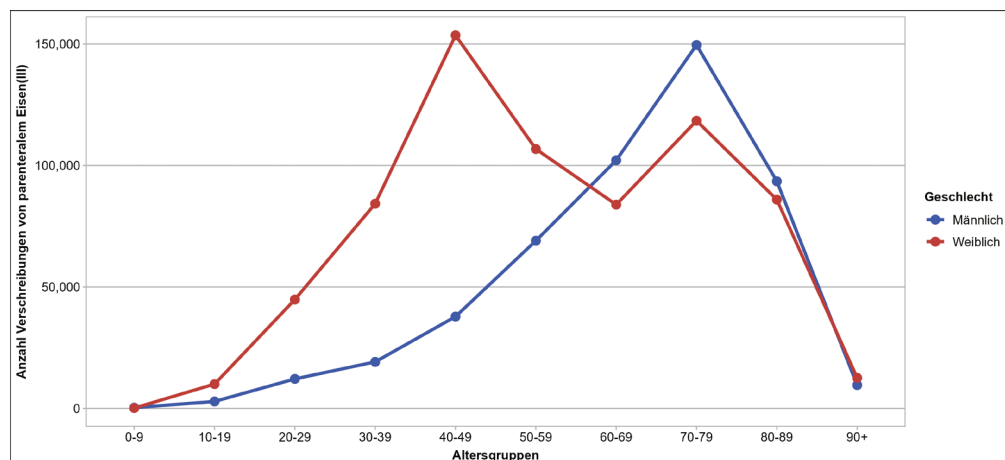


Abbildung 2a:
Anzahl Verschreibungen von
parenteralem Eisen(III)
bei Frauen, stratifiziert
nach Altersgruppe und
Kalenderjahr

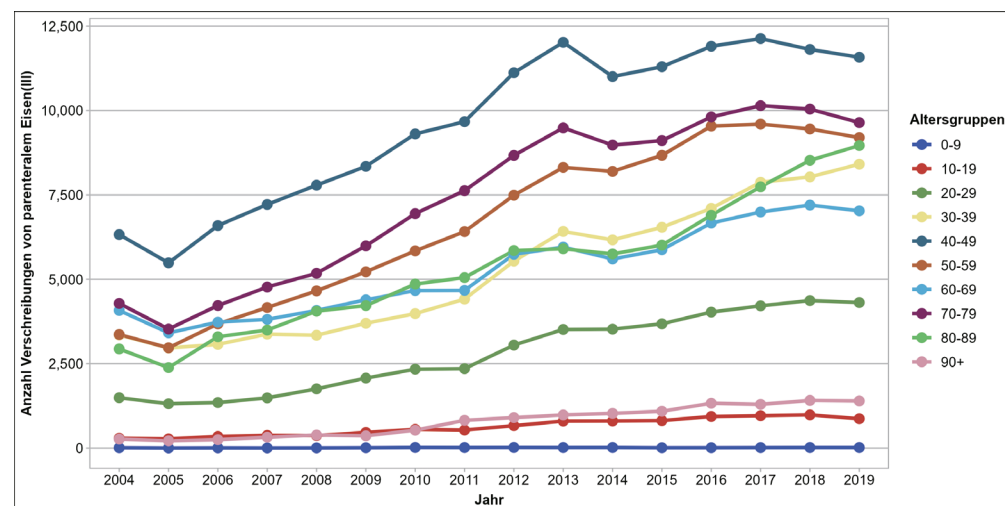


Abbildung 2b:
Anzahl Verschreibungen von
parenteralem Eisen(III)
bei Männern, stratifiziert
nach Altersgruppe und
Kalenderjahr

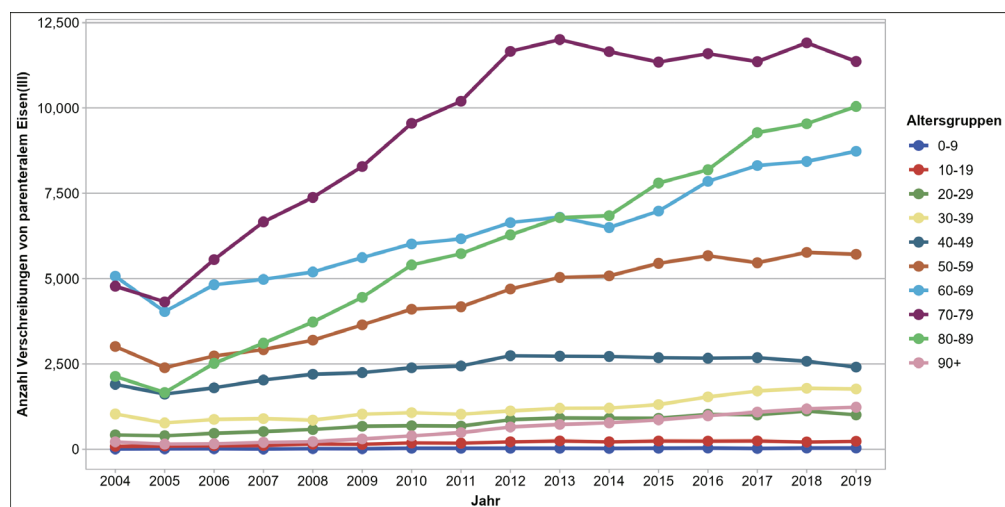


Abbildung 3a:
Anzahl Verschreibungen von
parenteralem Eisen(III) bei
Frauen, stratifiziert nach
Kalenderjahr und verschrei-
bender Arztgruppe

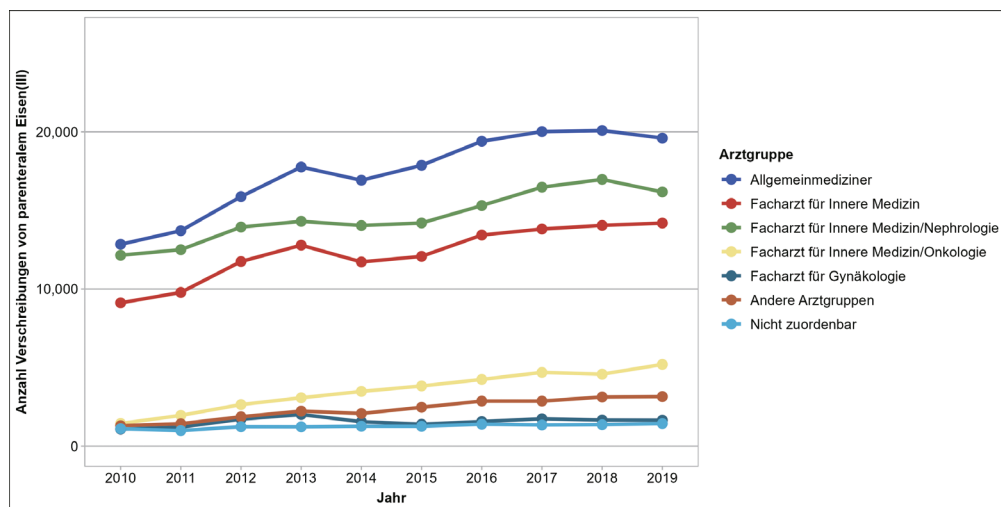
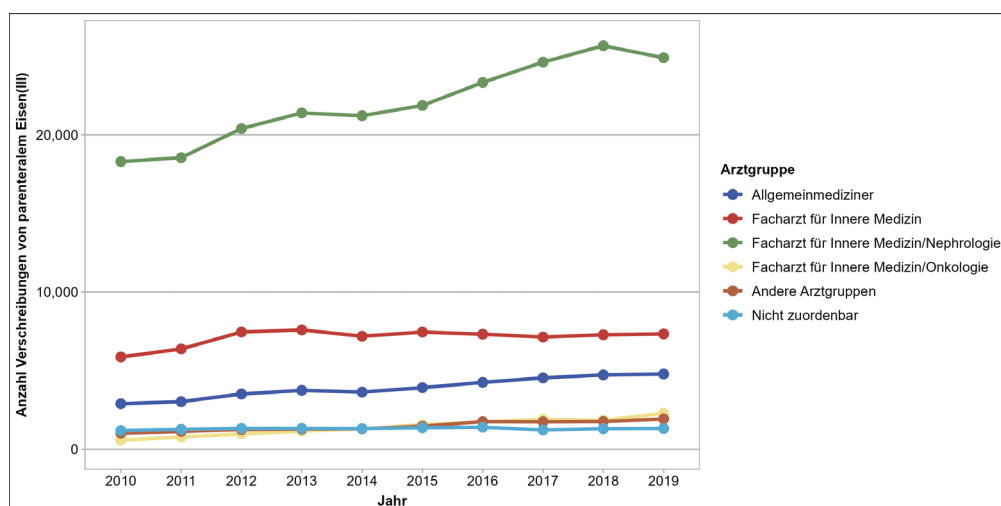


Abbildung 3b:
Anzahl Verschreibungen von
parenteralem Eisen(III) bei
Männern, stratifiziert nach
Kalenderjahr und verschrei-
bender Arztgruppe



Diese Facharztgruppe hatte bei Männern auch insgesamt die höchsten Verschreibungszahlen. Bei Frauen verteilte sich der Anstieg auf mehrere Facharztgruppen. Die meisten Verschreibungen bei Frauen entfielen auf Allgemeinmediziner.

Verschreibungen von Präparaten basierend auf einem Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex hatten im Jahr 2004 einen Anteil von 2,9 Prozent an allen parenteralen Eisen(III)-Verschreibungen. Im Laufe des Studienzeitraums verringerte sich dieser Anteil und betrug 2019 noch 0,5 Prozent.

VORLIEGEN VON RISIKOFAKTOREN BEI ERSTVERSCHREIBUNG VON PARENTERALEM EISEN(III)

Die Kohorte der Nutzer mit mindestens einer Verschreibung von parenteralem Eisen(III) zwischen 2005 und 2019 umfasste 260.983 Personen, wovon 73 Prozent weiblich waren. Mehr als 50 Prozent der Frauen hatten nur eine Verschreibung von parenteralem Eisen(III), wohingegen 20 Prozent vier oder mehr Verschreibungen hatten. Bei Männern betrugen diese Anteile 42 bzw. 36 Prozent. Stratifiziert nach dem Jahr der ersten Verschreibung (d. h. des Kohorteneintritts) wurden für zahlreiche Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für eine Überempfindlichkeitsreaktion einhergehen, die Prävalenzen ermittelt. Dabei zeigte sich im Zeitverlauf kein Rückgang in den Prävalenzen. Bei Frauen mit einer Erstverschrei-

Im Jahr 2019 lagen die Prävalenzen von Allergien, Ekzemen oder anderen atopischen Allergien, Asthma und rheumatoider Arthritis bei 32,1 Prozent, 7,4 Prozent, 16,6 Prozent und 4,4 Prozent. Bei Männern betrugen diese Anteile 23,8 Prozent, 7,9 Prozent, 14,0 Prozent und 4,3 Prozent. Grundsätzlich muss bei der Ermittlung der Prävalenz von Erkrankungen basierend auf Kassendaten das Problem von Fehlcodierungen bedacht werden, insbesondere im ambulanten Bereich. In der hier vorliegenden Studie wurden deshalb relativ strenge Kriterien zur Definition der o. g. Erkrankungen festgelegt (z. B. gleichzeitiges Vorliegen von Diagnosecode und Therapiecode, wiederholte Codierung), um einer Überschätzung der Prävalenzen möglichst entgegenzuwirken. An dieser Stelle sei jedoch auch angemerkt, dass die genannten Grunderkrankungen keine absoluten Kontraindikationen darstellen.

ANWENDUNG VON PARENTERALEM EISEN(III) WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 12.279 Schwangerschaften mit mindestens einer Verschreibung von parenteralem Eisen(III) während der Schwangerschaft identifiziert. Die Anzahl an Schwangerschaften mit mind. einer Verschreibung ist von 367 im Jahr 2005 auf 1.450 im Jahr 2018 angestiegen, d. h., sie hat sich in dem Zeitraum vervierfacht. Die Anzahl für 2019 konnte anhand der verfügbaren Datenjahre noch nicht final ermittelt werden. Im Zeitraum von 2013 bis 2015 zeigte sich ein leichter Rückgang, bevor die Zahlen dann ab 2016 wieder anstiegen. Bei einem Zehntel der Schwangerschaften mit einer parenteralen Eisen(III)-Verschreibung wurde diese während des ersten Trimenons verabreicht. Die Anzahl der Verschreibungen im ersten Trimenon stieg von 39 im Jahr 2005 auf 159 im Jahr 2018. Bei 60 Prozent dieser Schwangerschaften erfolgte die Verschreibung nach einer schwangerschaftsbezogenen Untersuchung, d. h., die Schwangerschaft war zu diesem Zeitpunkt schon bekannt. Insgesamt endeten 94 Prozent der Schwangerschaften in einer Lebendgeburt.

FAZIT

Die Studie vermittelt einen umfassenden Einblick in das Verschreibungsgeschehen von parenteralen Eisen(III)-Präparaten zwischen 2004 und 2019 in der ambulanten Arzneimittelversorgung in Deutschland. Die Anzahl an Verschreibungen von parenteralem Eisen(III) stieg zwischen 2004 und 2019 deutlich an. Auch die Beobachtungen hinsichtlich Verschreibungen während der Schwangerschaft sowie der Prävalenz von Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für eine Überempfindlichkeitsreaktion einhergehen, entsprechen zunächst nicht den Ergebnissen, die man angesichts des Rote-Hand-Briefs möglicherweise vermutet hätte. Allerdings ist zu bedenken, dass es sich lediglich um Warnhinweise handelt, nicht um Kontraindikationen, und letztlich die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung entscheidend ist. Die zunehmenden Verschreibungszahlen legen nahe, dass der Nutzen einer parenteralen Verabreichung von Eisen(III) mittlerweile höher bewertet wird, zudem kamen neue Indikationsgebiete hinzu.⁹ Die Bewertung der Risiken ist vermutlich auch von der neueren Studienlage beeinflusst. Diese zeigt für Präparate basierend auf einem Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex, die gemäß den hier dargestellten Ergebnissen in Deutschland kaum mehr verordnet werden, ein höheres Risiko für schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf als für andere Präparate.^{7, 8} Insgesamt sollten parenterale Eisen(III)-Präparate nur angewendet werden, wenn in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen geschulte Fachkräfte unverzüglich verfügbar sind und die kardiopulmonale Reanimation durch eine entsprechende Ausrüstung sichergestellt ist.

REFERENZEN

1. Safiri S et al.: Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):185. doi: 10.1186/s13045-021-01202-2. PMID: 34736513; PMCID: PMC8567696

2. BfArM: Rote-Hand-Brief zu parenteralen eisenhaltigen Arzneimitteln: Risiko schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen 2013; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2013/rhb-eisen-iv.pdf (abgerufen am 16.11.2023)

3. Haug U et al.: German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). In: Sturkenboom MCJM, Schink T, editors. *Databases for pharmacoepidemiological research*. Cham: Springer; 2021. p. 119-124

4. Schink T et al.: Estimating the beginning of pregnancy in German claims data: development of an algorithm with a focus on the expected delivery date. *Front Public Health.* 2020;8:350. doi: 10.3389/fpubh.2020.00350. PMID: 32903398; PMCID: PMC7434962

5. Wentzell N et al.: Optimizing an algorithm for the identification and classification of pregnancy outcomes in German claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(9):1005-1010. doi: 10.1002/pds.4588. PMID: 30022557

6. EMA: Assessment report for: iron containing intravenous (IV) medicinal products 2013; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500150771.pdf (abgerufen am 23.11.2023)

7. Dave CV et al.: Risks for anaphylaxis with intravenous iron formulations: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2022;175(5):656-664. doi: 10.7326/m21-4009. PMID: 35344378

8. Wang C et al.: Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. *Jama.* 2015;314(19):2062-2068. doi: 10.1001/jama.2015.15572. PMID: 26575062

9. Loncar G et al.: Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Failure.* 2021;8(4):2368-2379. doi: 10.1002/ehf2.13265. PMID: 33932115; PMCID: PMC8318436

Das Projekt wurde durch das BfArM (Förderkennzeichen V-2020.9/1516 68605/2020-2022) gefördert.

Danksagung: Die Projektbeteiligten danken den gesetzlichen Krankenkassen AOK Bremen/Bremerhaven, DAK-Gesundheit, hkk Krankenkasse und der Techniker Krankenkasse (TK), dass sie die Daten für diese Studie bereitgestellt haben.

ANMERKUNG BFARM

Das Risiko von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von parenteralen Eisen(III)-Präparaten wird seit dem Risikobewertungsverfahren von 2013 in allen Mitgliedstaaten der europäischen Union engmaschig überwacht.

Um das Risiko von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen zu quantifizieren, wurde eine nichtinterventionelle Studie nach Zulassung beauftragt. Die Ergebnisse dieser Studie, die von den Zulassungsinhabern für parenterales Eisen durchgeführt wurde, sind inzwischen auf EU-Ebene bewertet worden. Nach der Bewertung der Ergebnisse war der PRAC der Auffassung, dass die weitere Überwachung des Risikos mit den Mitteln der routinemäßigen Pharmakovigilanz erfolgen sollte und dass die Ergebnisse dieser Überwachung in allen zukünftigen PSUR von den Zulassungsinhabern vorgelegt werden müssen. Weiterhin war der PRAC der Auffassung, dass die bestehenden Risikominimierungsmaßnahmen, die auch Schulungsmaterialien für Ärzte und Patienten beinhalten, keiner Änderung bedürfen.

Die Ergebnisse der Datenbankstudie, die in diesem Artikel beschrieben werden, liefern einen tiefen Einblick in die Verordnung von parenteralen Eisen(III)-Präparaten in der ambulanten Arzneimittelversorgung in Deutschland. Die Befunde der Studie werden seitens des BfArM für weitere Diskussionen im Rahmen der zukünftigen PSUSA-Verfahren auf EU-Ebene genutzt.

// Maßnahmen zur Minimierung des Risikos von unerwünschten Ereignissen am Auge bei Miltefosin – Kooperation des ACSoMP (WHO) mit BfArM und UMC //

C. BEHLES
T. GRÜGER
(BfArM)

Miltefosin ist ein orales Antiparasitikum und für die Behandlung einiger klinischer Formen der Leishmaniose zugelassen. Nach Berichten über schwere okuläre Ereignisse bei Patienten, die mit Miltefosin gegen die Post-Kala-Azar dermale Leishmaniasis (PKDL) behandelt wurden, äußerten das WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP) und das WHO Regional Office for South-East Asia (SEARO) ihre Besorgnis und forderten die WHO auf, eine internationale multidisziplinäre technische Expertengruppe (MTG) einzusetzen. Die WHO etablierte eine entsprechende Gruppe, um alle verfügbaren Sicherheitsdaten im Zusammenhang mit unerwünschten okulären Ereignissen bei der Anwendung von Miltefosin zur Behandlung der Leishmaniose zu überprüfen, zu bewerten und zu interpretieren und darauf aufbauend eine wissenschaftlichen Bewertung sowie Empfehlungen zur Notwendigkeit der Aktualisierung von Maßnahmen zur Risikominimierung, zur Risikokommunikation und für weitere Studien zu erstellen.¹

MILTEFOSIN IN DER BEHANDLUNG DER LEISHMANIOSE

Miltefosin ist ein orales Antiparasitikum und zur Behandlung einiger Formen der Leishmaniose, einer parasitären Infektion, die durch den Stich infizierter weiblicher Sandmücken (Phlebotominae) übertragen wird, zugelassen. Die Leishmaniose kann verschiedene klinische Formen annehmen, darunter kutane Leishmaniose, mukokutane Leishmaniose und viszerale Leishmaniose (VL).

Die Post-Kala-Azar-Hautleishmaniose (PKDL) ist eine Folgeerkrankung, die bis mehrere Jahre nach der scheinbaren Heilung der VL auftreten kann. Für PKDL erfolgt derzeit eine zwölfwöchige Behandlung mit Miltefosin (nicht im Einklang mit der Produktinformation)¹ in den VL-endemischen Ländern Südasiens.^{2,3}

AUGENERKRANKUNGEN NACH DER ANWENDUNG VON MILTEFOSIN

Nach Berichten über Augenerkrankungen nach der Anwendung von Miltefosin, die vor allem aus Südasien stammten, hatte die ACSoMP die WHO aufgefordert, diese Frage weiter zu untersuchen.¹ Die vorgeschlagene Methode wurde im Juni 2022 mit dem ACSoMP erörtert und die WHO richtete eine multidisziplinäre Ad-hoc-Fachgruppe (MTG) ein, die über die Kausalität, die Risikomerkmale und -häufigkeit, Risikominderungsmaßnahmen, Risikokommunikation, verbleibende Unsicherheiten und den Bedarf an weiteren Studien beraten sollte.

ZUSAMMENARBEIT DES BFARM UND DES UPPSALA MONITORING CENTRE (UMC) MIT DEN GREMIEN DER WHO

Um die Arbeit der MTG zu erleichtern, wurde die WHO vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Uppsala Monitoring Centre (UMC) unterstützt, die alle verfügbaren Belege und Informationen über den kausalen Zusammenhang zwischen schwerwiegenden unerwünschten

Ereignissen an Augen von Patienten und der Exposition gegenüber Miltefosin sammelten und zusammenstellten und bei der Einarbeitung der Kommentare der MTG halfen. Vom BfArM wurden Literaturrecherchen in PubMed und EMBASE durchgeführt. Weiterhin wurden Informationen von Krankheitsprogrammen, Pharmakovigilanzprogrammen, nationalen Zulassungsbehörden, den Zulassungsinhabern des Originalarzneimittels und Forschern mit bekannten laufenden/unveröffentlichten klinischen Studien mit Miltefosin angefordert und eingeholt sowie alle in der globalen WHO-Pharmakovigilanzdatenbank VigiBase und EudraVigilance verfügbaren Informationen analysiert.¹

Die Überprüfung der Spezifikationen des deutschen Produkts erfolgte u. a. durch das Labor des BfArM (Fachgebiet 45 – Arzneibuch) anhand des von diesem Institut geprüften und genehmigten Zulassungsdossiers von Zentaris aus dem Jahr 2004.

Weiterhin wurde die pharmazeutische Qualität der in Indien verwendeten Originalpräparate und Generika von der indischen Arzneibuchkommission und vom BfArM analysiert. Die pharmazeutische Qualität der Proben wurde anhand von Spezifikationen und Grenzwerten bewertet, die aus dem Monografieentwurf für Miltefosinkapseln übernommen wurden. Dieser war vom BfArM unter Berücksichtigung des Zulassungsdossiers und der Diskussionen innerhalb des WHO-Sachverständigenausschusses für Spezifikationen für pharmazeutische Zubereitungen (ECSPP) entwickelt worden.

Die MTG wurde auch über die im Rahmen des indischen Krankheitsprogramms gesammelten Erfahrungen informiert, insbesondere über drei Feldbesuche bei Patienten, bei denen nach der Behandlung mit Miltefosin unerwünschte Ereignisse am Auge auftraten. Die MTG hatte auch die Möglichkeit, die Zulassungsinhaber zu hören und deren Schlussfolgerungen mit ihnen zu diskutieren.¹

ERGEBNISSE DER WISSENSCHAFTLICHEN AUSWERTUNG¹

Die vom BfArM und der indischen Arzneibuchkommission durchgeführten Analysen miltefosinhaltiger Präparate ergaben keinen Hinweis darauf, dass die geprüften Präparate von erheblich verminderter pharmazeutischer Qualität oder für den menschlichen Gebrauch unsicher waren.

Augenschädigende Wirkungen der verschiedenen klinischen Formen der Leishmaniose sind beim Menschen und bei verschiedenen Tierarten (Hunde, Katzen, Ratten) beschrieben worden, einschließlich Keratitis. In nichtklinischen Studien wurden bei Ratten okuläre Nebenwirkungen, insbesondere Netzhautatrophie, festgestellt. In einer nichtklinischen ophthalmologischen Studie wurden auch dosis- und zeitabhängige Veränderungen festgestellt, die bei hoher Dosierung teilweise reversibel sind. Bei Hunden wurden keine okulären Veränderungen beobachtet.

Beim Menschen wurden 106 Fallberichte aus VigiBase, drei in Indien durchgeführten Feldstudien und der Literatur ermittelt. In der Mehrzahl der Fälle wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen dem beobachteten Augenereignis und der Einnahme von Miltefosin für möglich gehalten. Es wurden zwei Fälle mit positiver Rechallenge (Reaktion nach erneuter Anwendung des Arzneimittels), davon einer mit zweimaliger positiver Rechallenge, und zwei Fälle mit negativer Rechallenge gemeldet. Ein Fall von Keratitis nach 27-tägiger Miltefosintherapie wurde trotz einer negativen Hautbiopsie auf Leishmaniadonovani-Antikörper festgestellt, was auf eine direkte Wirkung von Miltefosin ohne zugrunde liegender PKDL hinweisen könnte.

Augensymptome, einschließlich Keratitis, Keratopathie und akute Skleritis, Uveitis, okuläre Hyperämie und Sehstörungen bis hin zur Erblindung, traten zwischen einigen Wochen und einigen Monaten nach Beginn der Behandlung auf, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, einschließlich bei Kindern unter 18 Jahren. Die überwiegende Mehrheit der Fälle stand im Zusammenhang mit der Behandlung von

PKDL in Südasien,* was darauf hindeuten könnte, dass PKDL ein Prädispositionsfaktor für die beobachteten unerwünschten Wirkungen von Miltefosin auf die Augen ist. Trotz der wesentlich höheren Exposition gegenüber Miltefosin wurde nur eine geringe Anzahl von Reaktionen bei VL-Patienten gemeldet und die Berichte ließen auf mildere Nebenwirkungen schließen. Die Mehrzahl der okulären Nebenwirkungen trat nach den in der Produktinformation empfohlenen 28 Behandlungstagen auf. Die meisten Fälle klangen ab (manchmal auch nur partiell), nachdem Miltefosin abgesetzt und eine Behandlung mit Steroiden (meist Augentropfen, manchmal oral) und gelegentlich mit topischen Antibiotika und/oder weiteren Medikamenten begonnen wurde. In einigen Fällen blieben die unerwünschten Augenereignisse, einschließlich des Verlusts des Sehvermögens, auch nach Absetzen von Miltefosin bestehen. Es konnte kein weiterer Risikofaktor ermittelt werden.

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten kam die MTG zusammenfassend zu dem Schluss, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen unerwünschten Ereignissen am Auge und der Exposition gegenüber Miltefosin zumindest mit einiger Wahrscheinlichkeit besteht.

EMPFEHLUNG ZUR ANWENDUNG VON MILTEFOSIN²

Das WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP) unterstützt die Empfehlungen der multidisziplinären technischen Gruppe (MTG) der WHO zur Minimierung des Risikos von unerwünschten Augenereignissen bei Patienten, die mit Miltefosin therapiert werden.⁴

Vor Beginn der Behandlung mit Miltefosin sollte die Anamnese von Augenerkrankungen erhoben und gegebenenfalls eine Augenuntersuchung durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer aktuellen oder früheren Augenerkrankung sollten Nutzen und Risiken der Behandlung eines Patienten mit Miltefosin sorgfältig abgewogen und nach Möglichkeit der Rat eines Augenarztes eingeholt werden. Alle Patienten sollten vor Beginn der Behandlung darüber informiert werden, dass sie bei Auftreten von Augenproblemen während der Behandlung (z. B. gerötete Augen, vermehrtes Tränen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen) Miltefosin absetzen und sofort ihren Arzt kontaktieren. Wenn Augenkomplikationen auftreten und ein Zusammenhang mit Miltefosin nicht ausgeschlossen werden kann, sollte Miltefosin sofort abgesetzt und gegebenenfalls eine alternative Behandlung der Leishmaniose eingeleitet werden. Da Miltefosin eine sehr lange Halbwertszeit hat (>6 Tage), ist es möglich, dass Augenveränderungen auch nach Absetzen von Miltefosin ohne Behandlung nicht reversibel sind. Daher sollte in solchen Fällen ein Augenarzt konsultiert werden, um die Möglichkeit einer dauerhaften Schädigung zu vermeiden. Mögliche unerwünschte Ereignisse sollten unverzüglich den örtlichen Gesundheitsbehörden und dem nationalen Pharmakovigilanzprogramm gemeldet werden.

Die Empfehlungen sehen weiterhin folgende Maßnahmen vor:

- Aufnahme des vorgeschlagenen Warnhinweises und der Liste der Nebenwirkungen am Auge in die Produktinformationen Miltefosin enthaltender Arzneimittel; alle Beteiligten sollten sicherstellen, dass die Produktinformationen in einer Sprache zur Verfügung gestellt werden, die von den Angehörigen der Heilberufe und den Patienten vor Ort verstanden wird, um eine wirksame Risikokommunikation zu ermöglichen;
- Bereitstellung zusätzlicher Leitprinzipien für die Vorbeugung, Früherkennung und Behandlung von Augenkomplikationen bei Patienten, die mit Miltefosin behandelt werden (siehe Annex 2 der WHO-Veröffentlichung);

* Die Erkenntnisse reichten nicht aus, um zu bestätigen oder auszuschließen, ob bei der afrikanischen PKDL ein ähnliches Risiko zu erwarten ist, da es relevante Unterschiede bei klinischen Merkmalen, persönlichen Risikofaktoren, Gesundheitssystemen und Behandlungsrichtlinien gibt.

REFERENZEN

1. WHO: Miltefosine and ocular events -Multidisciplinary technical group. Draft Executive summary. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/annexes.pdf?sfvrsn=a7f28158_4

2. Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP): Measures to minimize the risk of ocular adverse events with miltefosine. www.who.int/news/item/12-04-2023-ac-somp-miltefosine (abgerufen am 25.10.2023)

3. WHO: Statement on miltefosine – Potential ocular disorders in patients treated with miltefosine for post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). 10 February 2022

4. WHO: 2022 December ACSoMP recommendations. www.who.int/publications/m/item/2022-december-ac-somp-recommendations

- Entwicklung einer Patienteninformationsbroschüre durch die WHO auf der Grundlage der MTG-Empfehlungen, um die Risikokommunikation zu erleichtern;
- Kommunikation über eine Erklärung auf der Website der WHO, die Veröffentlichung des öffentlichen Bewertungsberichts und Publikationen in Fachzeitschriften mit Peer Review;
- Mitteilung der Schlussfolgerungen über Krankheitsprogramme und an die Prüfer von laufenden klinischen Studien;
- in Ländern, in denen dies möglich ist, eine direkte Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe durch die nationalen Regulierungsbehörden;
- aktive Überwachung (z. B. eine Studie zur Überwachung von Kohortenereignissen [CEM]), unterstützt durch einen Follow-up-Fragebogen, um das Risiko und seine Häufigkeit zu charakterisieren und die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen zu bewerten;
- Zusammenarbeit des PV-Programms mit Krankheitsprogrammen, um einen effizienten Datenaustausch in Echtzeit sowie eine schnelle Analyse und Interpretation zu gewährleisten;
- Durchführung einer Studie zur Analyse der Pharmakokinetik von Miltefosin, des Vorhandenseins von Parasiten und von Immunreaktionen bei Patienten mit PKDL, um die Spezifität und Kausalität dieser unerwünschten Wirkung bei diesen Patienten zu bewerten.

Als Vorsichtsmaßnahme sollten die oben genannten Empfehlungen und Ratschläge auch bei anderen Patienten, bei denen Miltefosin angewendet wird, in Betracht gezogen werden, auch wenn das Risiko offenbar hauptsächlich bei Patienten mit PKDL in Südasien gemeldet wird.

FAZIT

Das BfArM konnte zusammen mit dem Uppsala Monitoring Centre (UMC) durch Unterstützung der maßgeblichen Gremien der WHO dazu beitragen, die Sicherheit der Behandlung mit Miltefosin und damit die Therapie einiger klinischer Formen der Leishmaniose in afrikanischen und südasiatischen Ländern zu verbessern.

// Nachbeobachtung und Vergleich von Kindern und Jugendlichen mit COVID-19-Impfstoff-assoziiierter Myokarditis im Vergleich zu nicht impfstoffassoziiierter Myokarditis im MYKKE-Register //

D. MENTZER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

F. SEIDEL

N. ROLFS

(MYKKE Register)

Bereits wenige Monate nach Beginn der Impfkampagne gegen COVID-19 wurde erkennbar, dass im Zusammenhang mit der Anwendung der COVID-19-mRNA-Impfstoffe in sehr seltenen Fällen Myokarditiden bzw. Perikarditiden vorwiegend bei jungen Männern unter 30 Jahren auftreten können. Risikohinweise wurden in die Fachinformation aufgenommen und die Ständige Impfkommission (STIKO) hat diese Nebenwirkung in ihrer Nutzen-Risiko-Abwägung und in den Impfeempfehlungen berücksichtigt. Das Paul-Ehrlich-Institut hat gemeinsam mit dem Register für Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf Myokarditis ([MYKKE-Register](#)) eine prospektive Datenerfassung der Verdachtsfälle von Herzmuskelentzündungen bei Kindern und Jugendlichen nach einer COVID-19-Impfung durchgeführt und kürzlich die Ergebnisse veröffentlicht.¹ Im Folgenden werden Studie und Ergebnisse zusammengefasst vorgestellt.

HINTERGRUND

Bereits wenige Monate nach Beginn der Impfkampagne gegen COVID-19 gab es Hinweise darauf, dass COVID-19-mRNA-Impfstoffe mit einem erhöhten Myokarditisrisiko verbunden sind, insbesondere bei männlichen Personen im Alter von 16 bis 39 Jahren.² Seitdem haben zahlreiche Fallstudien einen Zusammenhang zwischen Myokarditis und mRNA-COVID-19-Impfstoffen gezeigt.³⁻⁵ Es zeichnet sich schon länger ab, dass eine Myokarditis nach einer COVID-19-Impfung mit einem besseren klinischen Ausgang verbunden ist als eine konventionelle Myokarditis und eine Myokarditis aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion.⁶ Daten über eine COVID-19-Impfstoff-assoziierte Myokarditis (vakzinassoziierte Myokarditis, VA-Myokarditis) bei Kindern sind selten. Obwohl der Verlauf dieser Art von Myokarditis mild zu sein scheint, ist derzeit wenig über die langfristigen Auswirkungen auf diese Patienten bekannt.⁷

Daher war es das Ziel dieser Studie, den Verlauf der VA-Myokarditis bei Kindern und Jugendlichen mit dem Verlauf der nicht VA-Myokarditis in dieser Altersgruppe zu vergleichen. Hierzu wurde zunächst der klinische Verlauf der Myokarditis nach COVID-19-Impfung einschließlich der Verlaufsdaten im Rahmen des multizentrischen Registers für Myokarditis-Verdachtsfälle bei Kindern und Jugendlichen – MYKKE (www.mykke.de) – charakterisiert. Anschließend wurden diese Patienten mit einer pädiatrischen nicht impfstoffassoziierten Myokarditis-Kohorte (nicht vakzinassoziierte Myokarditis, NVA-Myokarditis) aus dem MYKKE-Register verglichen, um Unterschiede der Krankheitsverläufe zu ermitteln.

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden bis zum 31.10.2023 insgesamt 279 Verdachtsfälle bei Kindern und Jugendlichen (Alter von 12 bis 17 Jahren) gemeldet, bei denen nach COVID-19-mRNA-Impfung eine Myokarditis festgestellt wurde, wobei nur in wenigen Fällen durch Nachfrage weitere Details zur Diagnostik und/oder Therapie oder Krankheitsverlauf ermittelt werden konnten.

MYKKE-Register

MYKKE ist ein multizentrisches, prospektives Langzeitregister, das Patienten mit Verdacht auf pädiatrische Myokarditis einschließt. Neben der Erfassung diagnostischer und therapeutischer Verfahren sowie dem Langzeitverlauf der pädiatrischen Myokarditis bietet es eine Forschungsplattform für weitere klinische Studien.⁸ Das MYKKE-Register (www.mykke.de) wird vom Nationalen Register für angeborene Herzfehler mitbetreut und technisch verwaltet. Seit 2013 haben sich 29 medizinische Zentren in Deutschland, der Schweiz und Österreich angeschlossen und über 750 Patienten und deren Verlaufsuntersuchungen eingeschlossen.

METHODE

Patienten von fünf bis 17 Jahren mit Verdacht auf Myokarditis innerhalb von 21 Tagen nach einer COVID-19-Impfung wurden in die PedMYCVAC-Kohorte des MYKKE-Registers aufgenommen, sofern die Zustimmung der Erziehungsberechtigten vorlag. Die Daten wurden retrospektiv und prospektiv vom 1. Juli 2021 bis zum 1. Dezember 2022 erhoben. Die klinischen Daten bei der Erstaufnahme sowie bei einer drei- und neunmonatigen Nachbeobachtung wurden erfasst und mit denen von pädiatrischen Patienten mit bestätigter NVA-Myokarditis verglichen, wobei verschiedene Ausgangsmerkmale berücksichtigt wurden. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden lediglich männliche Patienten über neun Jahren in die vergleichende Analyse aufgenommen.

In Anlehnung an die Falldefinition des US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁹ für wahrscheinliche Fälle von COVID-19-VA-Myokarditis gilt der Verdacht auf Myokarditis bei Patienten mit folgenden Symptomen:

- ein oder mehrere neue klinische Symptome: Schmerzen oder Druck in der Brust, Kurzatmigkeit/ Luftnot, Herzklopfen, Müdigkeit

UND

- ein oder mehrere neue diagnostische Befunde: erhöhte Blutwerte von Troponin oder pro-BNP (Brain Natriuretic Peptide)/N-terminalem Prohormon von BNP (NT-proBNP), Auffälligkeiten im Elektrokardiogramm (EKG) oder neu aufgetretene Arrhythmien, Auffälligkeiten im Echokardiogramm oder Befunde in der kardialen Magnetresonanztomografie (cMRI), die mit einer Myokarditis vereinbar sind, oder durch eine Biopsie nachgewiesene Myokarditis.¹⁰

Die klinischen Daten wurden von den betreuenden Ärzten in die Online-Datenbank der Studie eingegeben. Dazu gehörten Impfdaten und die Krankengeschichte des Patienten mit Symptomen, den Ergebnissen aus der Diagnostik sowie der Therapie und den Verlaufsuntersuchungen. Alle diagnostischen Verfahren wurden aus klinischer Indikation durchgeführt.

ERGEBNISSE

Von Juli 2021 bis Dezember 2022 wurden 56 Patienten mit COVID-19-VA-Myokarditis aus 15 Zentren eingeschlossen (Durchschnittsalter 16,3 Jahre, 91 % männlich). Elf Patienten (20 %) hatten eine leicht reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF; 45–54 %). Es wurden keine Fälle von schwerer Herzinsuffizienz, keine Notwendigkeit einer Herztransplantation und kein Todesfall beobachtet. Bei 14 von 49 Patienten (29 %) wurden bei der dreimonatigen Nachbeobachtung (Median [IQR] 94 Tage; 63–118 Tage) Restsymptome registriert. Am häufigsten handelte es sich dabei um atypische intermittie-

rende Brustschmerzen und Müdigkeit. Diagnostische Anomalien blieben bei 23 der 49 Patienten (47 %) bestehen, dies waren vor allem residuelle Veränderungen im kardialen MRT. Von 21 Patienten waren bei einer neunmonatigen Nachuntersuchung (Median 259 Tage; 218–319 Tage) alle symptomfrei und bei neun Patienten bestanden weiterhin diagnostische Residuen im MRT, die sich in allen Fällen bereits rückläufig zeigten.

Vergleich zwischen COVID-19-Impfstoff-assoziiertes (VA-)Myokarditis und nicht impfstoff-assoziiertes (NVA-)Myokarditis

Folgende Unterschiede zeigten sich beim Vergleich der klinischen Merkmale und diagnostischen Befunde zwischen vorwiegend männlichen pädiatrischen Patienten mit COVID-19-VA-Myokarditis ($n=50$) und NVA-Myokarditis ($n=108$) bei Erstvorstellung: Während bei Patienten mit COVID-19-VA-Myokarditis eher Brustschmerzen auftraten ($p=0,013$), wiesen Patienten mit NVA-Myokarditis eher Symptome einer Herzinsuffizienz auf ($p=0,003$). Dementsprechend hatten Patienten mit NVA-Myokarditis im Echokardiogramm eine niedrigere LVEF ($p<0,001$) und wiesen häufiger eine Vergrößerung der linken Herzkammer auf ($p=0,045$). In der NVA-Myokarditis-Gruppe traten zudem häufiger Herzrhythmusstörungen auf ($p=0,031$). Weitere signifikante Unterschiede in den Symptomen und der klinischen Diagnostik zwischen den beiden Kohorten gab es nicht. Bei NVA-Myokarditis-Patienten waren die Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung ($n=5,5\%$), die Notwendigkeit einer Herztransplantation ($n=4,4\%$) und Ereignisse wie kardiorespiratorische Wiederbelebung ($n=4,4\%$) und Tod ($n=2,2\%$) wahrscheinlicher. Bei Patienten mit COVID-19-VA-Myokarditis traten keine derart schwerwiegenden Ereignisse auf.

Die erfassten Parameter sowie der Vergleich der Symptomatik zwischen NVA- und COVID-19-VA-Myokarditis sind ausführlich in der kostenfrei abrufbaren Originalpublikation beschrieben.¹

DISKUSSION

In der COVID-19-VA-Myokarditis-Kohorte wurden bei der Verlaufsuntersuchung nach drei Monaten bei 29 Prozent der Patienten Restsymptome festgestellt, am häufigsten intermittierende atypische Brustschmerzen und Müdigkeit. Ähnliche Symptome wurden bei einer einmonatigen Nachbeobachtung bei 50 Prozent von jugendlichen Patienten (Alter von 12 bis 17 Jahren) mit wahrscheinlicher oder definitiver COVID-19-VA-Myokarditis beschrieben.¹¹ In der hier vorgestellten Studie wurden bei einem Viertel der Patienten Medikamente gegen Herzschwäche oder Herzrhythmusstörungen verschrieben. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer anderen Studie bei jungen Erwachsenen und Jugendlichen mit COVID-19-VA-Myokarditis mit Nachbeobachtung von 90 Tagen nach Auftreten erster Myokarditis-Symptome.¹²

Bei der Nachbeobachtung von neun Monaten nach Auftreten erster Myokarditis-Symptome wurden bei neun Patienten weitere Auffälligkeiten in der Diagnostik festgestellt, darunter eine leicht reduzierte linksventrikuläre Funktion im Echokardiogramm oder in der kardialen Magnetresonanztomografie in drei Fällen. Wichtig zu beachten ist aber, dass bei Einreichung der Veröffentlichung bei mehr als 50 Prozent der ursprünglichen Kohorte keine Daten zur neunmonatigen Nachuntersuchung vorlagen. Doch selbst wenn sich die Diagnostik in allen verbleibenden Probanden vollständig unauffällig zeigen würde, wiese weiterhin ein Anteil von 16 Prozent diagnostische Auffälligkeiten auf.

Die meisten der wenigen bisher veröffentlichten Daten zum weiteren Verlauf zeigen jedoch, dass sich die linksventrikuläre Funktionseinschränkung bei allen pädiatrischen Patienten mit COVID-19-VA-Myo-

REFERENZEN

1. Rofls N et al.: Clinical course and follow-up of pediatric patients with COVID-19 vaccine-associated myocarditis compared to non-vaccine-associated myocarditis within the prospective multicenter registry-“MYKKE”. *Am Heart J.* 2023;S0002-8703(23)00315-0
2. Barda N et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1078-1090
3. Montgomery J et al.: Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1202-1206
4. Das BB et al.: Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination: What Do We Know So Far? *Children (Basel).* 2021;8(7):607
5. Pillay J et al.: Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ.* 2022;378:e069445
6. Husby A et al.: Clinical outcomes of myocarditis after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in four Nordic countries: population based cohort study. *BMJ Med.* 2023;2(1):e000373
7. Tuan TA et al.: Pediatric Acute Myocarditis With Short-Term Outcomes and Factors for Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Single-Center Retrospective Cohort Study in Vietnam. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:741260
8. MYKKE – Register für Kinder und Jugendliche mit Myokarditis. <https://mykke.de/de/mykke-register-fuer-kinder-und-jugendliche-mit-myokarditis/>
9. Gargano JW et al.: Use of mRNA covid-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the advisory committee on immunization practices – United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(27):977-982
10. Ferreira VM et al.: Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-3176
11. Cheng DR et al.: Myocarditis and myopericarditis cases following COVID-19 mRNA vaccines administered to 12-17-year olds in Victoria, Australia. *BMJ Paediatr Open.* 2022;6(1):e001472
12. Kracalik I et al.: Outcomes at least 90 days since onset of myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination in adolescents and young adults in the USA: a follow-up surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(11):788-798
13. Jain SS et al.: COVID-19 Vaccination-Associated Myocarditis in Adolescents. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2021053427
14. Chua GT et al.: Medium-term outcomes of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 vaccination among adolescents in Hong Kong. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):2466-2473
15. Puchalski M et al.: COVID-19-Vaccination-Induced Myocarditis in Teenagers: Case Series with Further Follow-Up. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6):3456
16. Schubert S et al.: Severe heart failure and the need for mechanical circulatory support and heart transplantation in pediatric patients with myocarditis: Results from the prospective multicenter registry „MYKKE”. *Pediatr Transplant.* 2019;23(7):e13548

FAZIT

Die hier beschriebene Studie stellt eine eingehend phänotypisierte pädiatrische Kohorte von COVID-19-Impfstoff-assoziiierter Myokarditis im Vergleich zu nicht impfstoffassoziiierter Myokarditis vor. Es ist die erste Studie, die detaillierte Unterschiede in den klinischen und diagnostischen Befunden zwischen diesen beiden Entitäten bei der Erstvorstellung und während der Nachuntersuchung aufzeigt.

Der Verlauf der COVID-19-Impfstoff-assoziierten Myokarditis bei pädiatrischen Patienten scheint mild zu sein und unterscheidet sich bei pädiatrischen Patienten von der nicht impfstoffassoziierten Myokarditis. Aufgrund einer Anzahl von Restsymptomen und diagnostischen Auffälligkeiten bei der Nachuntersuchung sind weitere Studien erforderlich, um Aussagen zu den langfristigen Auswirkungen zu treffen.

karditis bei kurz- bis mittelfristiger Nachbeobachtung vollständig zurückbildet.^{13–15}

Im Einklang mit früher veröffentlichten Studien war der klinische Verlauf der COVID-19-VA-Myokarditis mild, und es wurden keine Fälle von schwerem Herzversagen oder Tod beobachtet.¹³ Im Gegensatz dazu wird berichtet, dass NVA-Myokarditis bei pädiatrischen Patienten häufiger zu schweren Krankheitsverläufen führt, insbesondere bei kleinen Kindern.¹⁶

// Überwachung der Impfstoffsicherheit unter Nutzung Künstlicher Intelligenz //

M. MESSELHÄUSSER

L. KOPP

G. MAURER

D. MENTZER

(PEI)

Wesentlich für eine fortlaufende Nutzen-Risiko-Bewertung und die langfristige Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit von Impfstoffen ist die zeitnahe Erfassung, Validierung und Bewertung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Impfung. Dies trifft insbesondere in einer Pandemiesituation zu, in der Impfungen in der gesamten Bevölkerung erforderlich werden können. Folgt eine pandemische nationale Impfkampagne, so ergeben sich dabei durch die breite Anwendung gleichwohl Herausforderungen wie auch Möglichkeiten, sehr viele Informationen zur Anwendung der Impfstoffe zu sammeln und zu analysieren. Effizientes Handeln ist dementsprechend gefordert. Im Folgenden werden mehrere Möglichkeiten der Nutzung Künstlicher Intelligenz und stetigen Digitalisierung im Bereich der Pharmakovigilanz von Impfstoffen vorgestellt.

Vor dem Hintergrund der Erfahrungen aus den pandemischen Influenzaimpfungen 2009/2010 und mit Fortschreiten der technischen Möglichkeiten hat das Paul-Ehrlich-Institut in den letzten Jahren verschiedene Methoden der digitalen Erfassung, Bearbeitung und Analyse zur Überwachung der Impfstoffsicherheit vorangetrieben und implementiert.^{1,2}

Im Bereich der Kodierung von Nebenwirkungen nach der international eingesetzten Systematik der MedDRA/MSSO wurden beispielsweise bereits vor Beginn der COVID-19-Impfkampagne Algorithmen des maschinellen Lernens (Machine Learning, ML) integriert, um gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen digital effizienter zu prozessieren.³

In den letzten Monaten und Jahren ermöglichten die zunehmende Verfügbarkeit großer Datenmengen, moderner Technologien, verbesserter Rechenleistung sowie die stetigen Entwicklungen im Bereich des maschinellen Lernens, einschließlich tiefer neuronaler Netzwerke, enorme Fortschritte im Einsatz von Künstlicher Intelligenz (KI).

KI ist „gekommen, um zu bleiben“, wie auch die derzeitige Initiierung und Schaffung regulatorischer Rahmenwerke – wie der „AI Pact“^{4,5} der Europäischen Union (EU) oder die von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) in diesem Jahr veröffentlichte Entwurfsversion „Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle“⁶ – verdeutlichen. Wie das vorläufige Reflection Paper betont, können AI- und ML-Methoden bei korrekter Anwendung die Erfassung, Transformation, Analyse und Interpretation von Daten innerhalb des gesamten Arzneimittel-Lebenszyklus effektiv unterstützen: angefangen beim Wirkstoffdesign, über die Arzneimittelentwicklung bis hin zu Post-Marketing-Aktivitäten wie der Pharmakovigilanz.

Im Folgenden werden drei zentrale Teilprojekte der Pharmakovigilanz von Impfstoffen beleuchtet, die unter den Gesichtspunkten der fortschreitenden Digitalisierung bzw. der Nutzung von auf ML-basierenden KI-Methoden (ML-Algorithmen) einen wertvollen Beitrag zur Überwachung der Impfstoffsicherheit leisten können.

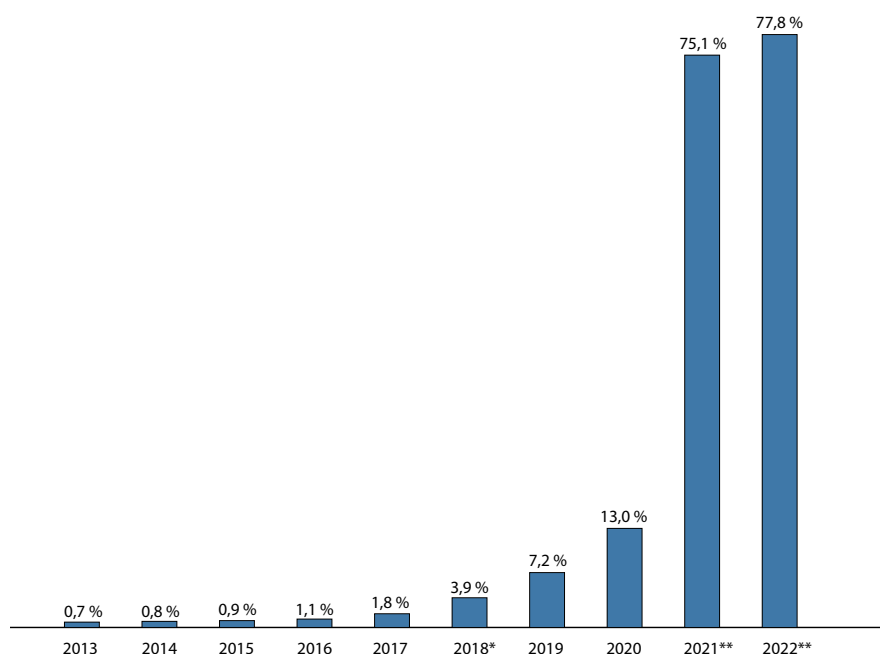
TEILPROJEKT 1: WEITERENTWICKLUNG DER ELEKTRONISCHEN MELDEPLATTFORM DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS ZUR REGISTRIERUNG VON VERDACHTSFÄLLEN VON NEBENWIRKUNGEN

Die Erfassung und Überwachung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Marktzulassung bildet eine tragende Säule der Arzneimittelsicherheit. Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen erfolgen in Deutschland durch Angehörige des Gesundheitswesens, zuständige Landesbehörden, pharmazeutische Unternehmer und die Bevölkerung, d. h. Patienten und deren Angehörige. Hierfür stehen verschiedene Meldewege zur Verfügung. Einer davon ist die von den beiden deutschen Arzneimittelbehörden Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bereitgestellte elektronische Meldeplattform www.nebenwirkungen.bund.de. 2012 ins Leben gerufen und 2018 umfassend optimiert, stellt die Meldeplattform inzwischen einen beliebten Meldeweg dar.^{7,8}

Abbildung 1:
Darstellung der Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle via Online-Meldeportal im Vergleich zu allen Meldewegen ab dem Jahr 2013 (nach Einführung)

* Einführung des neuen (überarbeiteten) Online-Meldeportals über die Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts im Oktober 2018

** nationale Impfkampagne (COVID-19-Pandemie)



Dieser Trend ist naheliegend. Der zunehmenden Digitalisierung in allen Lebensbereichen folgend, trägt das elektronische Meldeportal den Entwicklungen der Zeit Rechnung und bietet den Meldenden entscheidende Vorzüge. Meldungen können mit geringem Zeitaufwand und mit einfacher Handhabung eingereicht werden. Eingabemasken leiten durch die Abfrage aller relevanter Informationen, Infobuttons mit hilfreichen Erklärungen unterstützen die Eingabe zusätzlich. Meldende werden so in verständlicher Form durch den Meldevorgang geführt.

Auch für die Arzneimittelbehörden hat der elektronische Meldeweg Vorteile. Zum einen erlaubt er eine schnellere Verarbeitung der eingehenden Verdachtsmeldungen zu Nebenwirkungen durch den Entfall der sonst erforderlichen manuellen Eingabe der Informationen. Zum anderen wird bei der Meldung über das Online-Portal die Abfrage aller minimal notwendigen Angaben gewährleistet, ohne welche die Erstellung und Bearbeitung einer validen Verdachtsfallmeldung nicht möglich ist. Auf diese Weise kann die Arzneimittelsicherheit schneller und umfassender überwacht werden und folglich ein Frühwarnsystem besser greifen.

Diese Vorteile vor Augen, soll das elektronische Meldewesen daher stetig weiterentwickelt werden. Bestehende Instrumente wie strukturierte und assistierte Eingabemasken sind ein möglicher Ansatzpunkt. Derzeit stellt das Portal nebenwirkungen.bund.de Meldeformulare für Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen zu Arzneimitteln im Allgemeinen sowie zu Impfstoffen im Speziellen bereit. Die Meldeformulare bieten viele Möglichkeiten, Informationen zu aufgetretenen Beschwerden, diagnostizierten oder zuvor bestehenden Erkrankungen, gleichzeitig oder zuvor eingenommenen Arzneimitteln bzw. zuvor verabreichten Impfungen sowie dem Impfverlauf bereitzustellen. Doch genauso reichlich wie die Möglichkeiten sind auch die potenziellen Risiken für Unstimmigkeiten bei der Eingabe. Die Validität der bereitgestellten Informationen soll daher durch eine verbesserte, KI-unterstützte Eingabeassistenten gefördert werden.

Mögliche Ansatzpunkte für eine assistierte Eingabe sind:

- **Angaben zu Impfstoffen bzw. Arzneimitteln:** Eine eindeutige Identifizierung des Impfstoffs bzw. des Arzneimittels, dem die potenzielle Nebenwirkung zugeschrieben wird, ist für die anschließende Beurteilung der Verdachtsmeldung äußerst wichtig. Im differenzierten Meldeformular zu COVID-19-Impfstoffen unterstützen neben Feldern zur Freitexteingabe Dropdown-Listen die Auswahl des jeweiligen Impfstoffs. Da diese Assistenz sowohl von Anwendern als auch seitens der Behörde als sehr hilfreich befunden wurde, soll die Option künftig schrittweise auf alle Impfstoffe, d. h. auch auf Nicht-COVID-19-Impfstoffe, ausgeweitet werden.
- **Direkte Überprüfung potenziell inkorrektur Angaben:** Um Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen hinsichtlich einer möglichen Kausalität zwischen Impfung/Arzneimittelgabe und aufgetretener Reaktion beurteilen zu können, ist es wichtig, das Krankheitsgeschehen bzw. Beschwerdebild schlüssig im Kontext des Impfablaufs bzw. der Anwendung beurteilen zu können. Zusätzliche Plausibilitätsprüfungen können hier helfen, Eingabefehler frühzeitig zu korrigieren und ansonsten notwendige Nachfragen zu vermeiden. Beispielsweise kann auf nicht plausible Zeitintervalle zwischen gemeldetem Impfdatum und Beschwerdebeginn sowie auf allzu vage Angaben hingewiesen werden. Dies ermöglicht eine Korrektur oder Spezifizierung der eingegebenen Informationen vor Absenden der Meldung durch den Meldenden und damit den Erhalt inhaltlich schlüssiger Angaben auf Seiten der Behörden.
- **Kontextabhängige Zusatzinformationen:** Zusatzinformationen, die in bestimmten Fällen von besonderem Interesse für die weitere Verarbeitung und Bewertung der Verdachtsmeldung sind, können kontextabhängig bei Eingabe abgefragt werden. Dies kann Patientencharakteristika (wie Alter, Geschlecht, Vorliegen einer Schwangerschaft) oder spezifische Symptome und Verläufe betreffen. Beispielsweise könnten bei der Meldung einer anaphylaktischen Reaktion spezifische Symptome oder bei dem Vorliegen einer Thrombose die genaue Lokalisation unmittelbar erfragt werden. Durch solche kontextabhängigen Abfragen kann der individuellen Situation des Meldenden besser Rechnung getragen werden. Gleichzeitig wird zumindest ein Teil weiterer, erst im Rahmen der Bewertung aufkommender Nachfragen vermieden, die den ganzen Prozess häufig signifikant verlängern.

TEILPROJEKT 2: MOBILE APPS ALS SURVEILLANCE-TOOL FÜR DIE IMPFSTOFFVERTRÄGLICHKEIT

Im Rahmen digitaler Meldewege darf auch die Möglichkeit von Meldungen über mobile Applikationen (Apps) nicht außer Acht gelassen werden.

Mobile Apps erfahren in einigen Ländern der Europäischen Union bereits breite Anwendung im Kontext der Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen.⁹

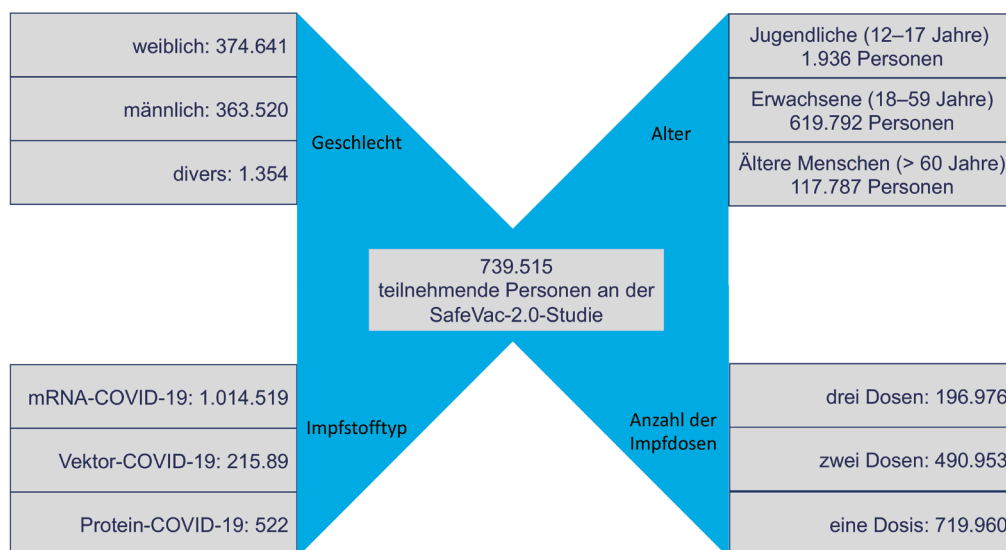
Das Paul-Ehrlich-Institut bedient sich dieser Option seit dem Jahr 2018. Mit Hilfe von mobilen Apps lassen sich allerdings nicht nur Spontanmeldungen erfassen, sondern es lässt sich ebenso gezielt die Impfstoffsicherheit in der populationsbasierten Anwendung kontrolliert und prospektiv überwachen.

Startpunkt bildete die Smartphone-App SafeVac 1.0, angelegt als Machbarkeitsstudie im Rahmen des Post-Marketing-Safety-Monitorings nach Influenzaimpfung.¹ Aufbauend auf diesen Erfahrungen wurde anschließend zu Zeiten der COVID-19-Pandemie und der nachfolgenden nationalen Impfkampagne die App SafeVac 2.0 als Beobachtungsstudie zur aktiven Überwachung der Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe entwickelt.¹⁰

Abbildung 2:
Grundcharakteristika der registrierten Daten zu Teilnehmenden und in SafeVac 2.0 erfasste Impfungen (Zeitraum: 27.12.2020–30.09.2022)

Anzahl teilnehmender Personen bezogen auf Registrierungen gesamt (einschließlich ohne Eingabe Impfung/Dosis).

Die Diskrepanz zwischen der Anzahl der teilnehmenden Personen in der SafeVac-Studie und den Personen, die sich mit mindestens einer Impfung registriert haben, ergibt sich aus der Tatsache, dass nicht alle teilnehmenden Personen auch mindestens eine Impfung eingetragen haben.



Auch wenn die Anzahl der teilnehmenden Personen angesichts der Zahl geimpfter Personen (ca. 65 Millionen Personen in Deutschland)¹¹ nicht sehr hoch erscheinen mag, kann eine solche prospektive Beobachtungsstudie durch die gezielte Abfrage spezifischer Angaben und den daraus resultierenden Erhalt informativer Fälle sowie eine zeitnahe Verfügbarkeit der gemeldeten Information einen wertvollen Beitrag zur Pharmakovigilanz leisten. Diese Form der Arzneimittelüberwachung ermöglicht außerdem die Erfassung von Informationen von geimpften Personen, die keine Symptome nach Impfung aufwiesen. Des Weiteren zeigt sie, dass Bereitschaft, Interesse und Akzeptanz hinsichtlich der Nutzung technologisch moderner Meldewege vorhanden sind.

Ähnlich wie in Teilprojekt 1 (elektronische Meldeplattform) beschrieben, wird daher auch im Bereich der mobilen App eine Weiterentwicklung hin zu einer Version 3.0 angestrebt mit Einbindung KI-gestützter Methoden zur verbesserten Eingabeassistenz sowie zur Unterstützung von Plausibilitäts- und Validitätsprüfungen.

TEILPROJEKT 3: ENTWICKLUNG VON ML-ALGORITHMEN FÜR DIE ANALYSE VON VERDACHTSFÄLLEN EINER NEBENWIRKUNG ALS GRUNDLAGE FÜR DIE IDENTIFIZIERUNG BISHER UNBEKANNTER SICHERHEITSSIGNALE

Ein wesentlicher Teil der Überwachung der Arzneimittelsicherheit besteht darin, mögliche neue Sicherheitssignale zu erkennen und weiter zu untersuchen. Ein Signal ist gemäß GVP Module IX eine Information, die (i) aus einer oder mehreren Quellen (einschließlich Beobachtungen und Experimenten) stammt, (ii) auf einen neuen potenziell kausalen Zusammenhang oder einen neuen Aspekt eines bekannten Zusammenhangs zwischen einer Intervention (z. B. Impfung) und einem Ereignis oder einer Reihe damit verbundener Ereignisse, entweder nachteilig oder vorteilhaft, schließen lässt und (iii) eine hinreichende Wahrscheinlichkeit aufweist, um eine Überprüfungsmaßnahme zu rechtfertigen.¹²

Kompa et al. stellten in diesem Zusammenhang in ihrer Übersichtsarbeit zu „Artificial Intelligence Based on Machine Learning in Pharmacovigilance“ fest: „Pharmakovigilanz (PV) ist ein grundsätzlich datengetriebener Bereich, da sie die Erfassung, Verwaltung und Analyse großer Datenmengen erfordert, welche aus einem breiten Spektrum unterschiedlicher Quellen gesammelt wurden.“¹³

Entlang des strukturierten Signalmanagementprozesses wird aus einem möglichst breiten Datenpool geschöpft. Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen aus Spontanmeldesystemen wie dem Meldeportal nebenwirkungen.bund.de², aggregierte Surveillance-Daten, z. B. aus Beobachtungsstudien wie der SafeVac 2.0¹⁰, Literatur und Pharmakovigilanzstudien sind nur einige der Quellen, die das Paul-Ehrlich-Institut nutzt.

Die Menge an Daten kann gerade in Pandemiezeiten, wenn viele Informationen in vergleichsweise kurzer Zeit verarbeitet, analysiert und kommuniziert werden wollen, Herausforderungen bergen. Wie die COVID-19-Pandemie zeigte, sind bei Massenimpfprogrammen, im Rahmen derer innerhalb kurzer Zeit ein breiter Kreis der Bevölkerung geimpft wird, eine schnelle Signaldetektion und -management essenziell, um die richtigen Entscheidungen, unter anderem bezüglich geeigneter Maßnahmen zur Risikominimierung, rasch treffen zu können. Dies führen auch die Heads of Medicines Agencies (HMA), das Netzwerk der Leiter der nationalen Zulassungsbehörden für Human- und Tierarzneimittel im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) sowie die EMA in ihren „Produkt- und populationspezifischen Betrachtungen zur prophylaktischen Impfung gegen infektiöse Erkrankungen“ aus.¹⁴ Gleichwohl gilt es aber auch, zeitnah zu bewerten, wie sich die Zahl der Meldungen zur erwarteten Hintergrundinzidenz in der geimpften Population verhält.

Während der COVID-19-Pandemie haben sich statistische Methoden wie z. B. Disproportionalitätsanalysen oder Observed-versus-Expected-Analysen zur Signalerkennung und -validierung bewährt.¹⁵ Diese statistischen Methoden könnten in Zukunft durch weitere Methoden zur Signaldetektion aus dem Bereich der KI bzw. des ML ergänzt werden.

Allein von 2010 bis 2020 stieg die Publikationsrate zum Thema ML und Pharmakovigilanz um das ca. Sechsfache an.¹³ Im Scoping-Review von Kompa et al.¹³ zeigte sich zudem, dass das wissenschaftliche Interesse gegenüber KI-Methoden des sogenannten Deep Learnings (einer Form des ML) dem Interesse gegenüber statistischen Methoden gleichauf, wenn nicht sogar voran ist.

Das Paul-Ehrlich-Institut, als forschende Bundesoberbehörde, nimmt sich dieser Thematik ebenfalls an. Seit 2022 läuft das vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) drittmittelgeförderte Projekt „Regulatorische Nutzung KI-gestützter Methoden zur effizienten Bewertung und Regulation von biomedizinischen Arzneimitteln“.¹⁶

REFERENZEN

1. Nguyen MTH et al.: Postmarketing Safety Monitoring After Influenza Vaccination Using a Mobile Health App: Prospective Longitudinal Feasibility Study. JMIR Mhealth Uhealth. 2021;9(5):e26289

2. www.nebenwirkungen.bund.de (abgerufen am 28.11.2023)

3. <https://www.meddra.org> (abgerufen am 28.11.2023)

4. <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/ai-pact> (abgerufen am 28.11.2023)

5. <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/regulatory-framework-ai> (abgerufen am 28.11.2023)

6. Draft – Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in 5 the medicinal product lifecycle EMA/CHMP/CVMP/83833/2023; 13. Juli 2023

7. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 2/2012; www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2012/2-2012.pdf

8. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 4/2018; www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2018/4-2018.pdf

9. Parracha ER et al.: Mobile apps for quick adverse drug reaction report: A scoping review. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2023;32(1):19-27

10. www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/201222-sa-fevac-app-smartphone-befragung-vertraeglichkeit-covid-19-impfstoffe.html (abgerufen am 28.11.2023)

11. www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquoten-Tab.html (abgerufen am 11.07.2023)

12. EMA/HMA; Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev. 1); Oktober 2017

13. Kompa B et al.: Artificial Intelligence Based on Machine Learning in Pharmacovigilance: A Scoping Review. Drug Saf. 2022; 45(5): 477-491

Ein Teilaspekt des Projekts bildet die Erforschung von ML-Algorithmen für die Analyse von Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen als Grundlage für die Identifizierung neuer Sicherheitssignale.

Fragestellungen der Klassifikation und Regression können mittels KI-Methoden des überwachten ML (supervised ML) beantwortet werden. Unüberwachte maschinelle Lernmethoden (unsupervised ML) hingegen ermöglichen Clustering (Trennung von Daten nach Ähnlichkeitsmaß) und Assoziationsanalysen (Identifikation von Regeln und Zusammenhängen in Daten).

Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen können damit beispielsweise hinsichtlich Auffälligkeiten und Mustern in gemeldeten Beschwerdebildern, Populationscharakteristika oder Impfschemata analysiert werden. Datensätze aus Pandemiezeiten und bereits geklärte Fragestellungen zu COVID-19-Impfstoffen dienen dem Projekt als Ausgangsmaterial und Kontrolle für Untersuchungen, wie sich bestimmte analytische Methoden des ML im jeweiligen Kontext, d. h. in Abhängigkeit der Daten, der Fragestellung und im Vergleich zu etablierten Methoden, verhalten.

FAZIT

Wie die dargestellten Teilprojekte zeigen, lassen sich KI-gestützte Methoden in viele Bereiche der Pharmakovigilanz einbinden. Mit den beschriebenen Weiterentwicklungen sollen bestehende Methoden in kontrolliertem Rahmen sinnvoll erweitert werden, um die Überwachung der Arzneimittelsicherheit unter Nutzung innovativer digitaler Techniken zu optimieren.

14. HMA/ EMA; Guideline on good pharma Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations I: Vaccines for prophylaxis against infectious diseases; 09. December 2013

15. Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25(2):215-222

16. www.pei.de/DE/forschung/forschungsfoerderung-drittmittel/forschungsfoerderung-node.html (abgerufen am 28.11.2023)

NEUES IN KÜRZE

EMA MIT NEUGESTALTETER WEBSITE

Die Geschäftsstelle der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wird am 5. Dezember ihre neu gestaltete Website veröffentlichen. Das Erscheinungsbild wird überarbeitet und die Seiten werden sicherer und einfacher zu navigieren sein und den Bedürfnissen der Zielgruppen besser entsprechen. Alle Informationen zu den Arzneimittelseiten und Produktinformationen der EMA werden weiterhin verfügbar sein. Sollten sich Links zu aktuellen Seiten ändern, werden Umleitungen eingerichtet, die zu den gewünschten Informationen führen. Die meisten Seiten, Dokumente und visuellen Elemente werden daher wie bisher funktionieren. Die Homepage der EMA-Geschäftsstelle kann wie bisher unter www.ema.europa.eu/en aufgerufen werden.

Die neue Website bietet eine spezielle, einfache Arzneimittelsuche. Diese Landing Page wird dazu beitragen, die Bedürfnisse von Patienten, Angehörigen der Heilberufe und anderen Personen zu erfüllen, die schnell Informationen über zentral zugelassene Arzneimittel finden wollen. Die vereinfachte Navigation verfügt, anstelle des blauen Menüs, am oberen Rand jeder Seite über Links, die anzeigen, auf welcher Webseite der Leser sich befindet, und es ihm ermöglichen, leicht zu übergeordneten Seiten zurückzukehren. Wichtige Seiten werden neue Webadressen (URL) haben. Davon betroffen sind u. a. die Zusammenfassung der Stellungnahmen des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) und des Ausschusses für Tierarzneimittel (CVMP),

die Liste zurückgezogener Zulassungsanträge für neue Arzneimittel sowie die Empfehlungen zu Indikationserweiterungen. In diesen Fällen werden die aktuellen URL auf die neue Website umgeleitet.

Weiterhin unterstützt die neu gestaltete Website keine Links mehr, die auf die Version vor September 2018 verweisen. Das bedeutet, dass alle Links zu Webseiten, die mit „http:“ beginnen (z. B. <http://www.ema.europa.eu/>), nicht mehr funktionieren werden.

Fragen zum Relaunch der EMA-Website können an newwebsite@ema.europa.eu gesendet werden.

GLUCAGON-LIKE-PEPTIDE-1(GLP-1)-REZEPTORAGONISTEN: VERFÜGBARE EVIDENZ BELEGT KEINEN ZUSAMMENHANG MIT SCHILDDRÜSENKREBS

Der PRAC ist im Rahmen eines europäischen Signalverfahrens zu dem Schluss gekommen, dass die vorliegende Evidenz keinen kausalen Zusammenhang zwischen einer Therapie mit den Glucagon-Like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptor-Agonisten – Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid, Semaglutid und Lixisenatid – und dem Auftreten von Schilddrüsenkrebs belegt.¹

GLP-1-Rezeptor-Agonisten werden zur Behandlung von Typ-2-Diabetes und in einigen Fällen unter bestimmten Bedingungen auch zur Behandlung von Adipositas und Übergewicht eingesetzt. Der PRAC begann mit der Bewertung dieses Sicherheitssignals, nachdem eine Studie veröffentlicht worden war, die darauf hindeutete, dass bei der Verwendung dieser Arzneimittel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenkrebs bestehen könnte.

Der Ausschuss untersuchte die Evidenz aus der veröffentlichten Literatur – darunter Beobachtungsstudien^{2–5} und kumulative Daten, die von den Zulassungsinhabern vorgelegt worden waren –, die präklinische, klinische und Post-Marketing-Daten beinhaltet. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist der PRAC der Ansicht, dass auf der Grundlage der verfügbaren Daten keine Aktualisierungen der Produktinformationen erforderlich sind.

Die Zulassungsinhaber für Liraglutid (einschließlich Victoza, Saxenda, Xultophy), Semaglutid (einschließlich Ozempic, Rybelsus, Wegovy), Exenatid (einschließlich Bydureon, Byetta), Dulaglutid (d. h. Trulicity) und Lixisenatid (einschließlich Lyxumia, Suliqua) enthaltende Arzneimittel sollten derartige Ereignisse, einschließlich etwaiger neuer Veröffentlichungen, im Rahmen ihrer Pharmakovigilanzaktivitäten weiterhin aufmerksam verfolgen und alle neuen Erkenntnisse zu diesem Thema in ihren Periodic Safety Update Reports (PSUR) mitteilen.

1. EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 23-26 October 2023 – News 27/10/2023. www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-october-2023

2. Bezin J et al.: GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care*. 2022;46(2):384-390. doi: 10.2337/dc22-1148

3. Alves C et al.: A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(2):271-284. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.008. Epub 2012 Sep 23. PMID: 23010561

4. Hu W et al.: Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:927859. doi: 10.3389/fendo.2022.927859. PMID: 35898463; PMCID: PMC9309474

5. Bea S et al.: Risk of thyroid cancer associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Sep 21; doi: 10.1111/dom.15292. Epub ahead of print. PMID: 37735822

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – September bis November 2023 //

(STAND 10.12.23)

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.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 27–30 November 2023. News 01-December-2023; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-november-2023

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

PRAC-Empfehlung für pseudoephedrinhaltige Arzneimittel zur Minimierung der Risiken des posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) und des reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndroms (RCVS)

PRES und RCVS sind seltene Krankheitsbilder, die mit einer verminderten Blutversorgung des Gehirns einhergehen und zu schweren, lebensbedrohlichen Komplikationen führen können. Bei rechtzeitiger Diagnose und Behandlung klingen die Symptome von PRES und RCVS in der Regel ab.

Der PRAC hat empfohlen, dass pseudoephedrinhaltige Arzneimittel bei Patienten mit schwerem oder unkontrolliertem (nicht behandeltem oder therapieresistentem) Bluthochdruck oder mit schweren akuten (plötzlichen) oder chronischen (langfristigen) Nierenerkrankungen oder Nierenversagen nicht angewendet werden sollen.

Der PRAC hat außerdem empfohlen, dass Angehörige der Heilberufe ihren Patienten raten sollen, die Einnahme dieser Arzneimittel sofort abzubrechen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn sie Symptome von PRES oder RCVS entwickeln, wie z.B. starke, plötzlich auftretende Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrung, Krampfanfälle und Sehstörungen.

Diese Empfehlungen beruhen auf einer Überprüfung aller verfügbaren Daten, einschließlich der Sicherheitsdaten nach dem Inverkehrbringen, die zu dem Ergebnis führten, dass Pseudoephedrin mit dem Risiko von PRES und RCVS verbunden ist. Während der Überprüfung holte der PRAC den Rat einer Expertengruppe ein, die sich aus Allgemeinärzten, HNO-Ärzten, Allergologen (und einem Patientenvertreter) zusammensetzte. Der PRAC berücksichtigte auch Informationen, die von einer dritten unabhängigen Partei, die Angehörige der Gesundheitsberufe vertritt, vorgelegt wurden.

Die Produktinformationen aller pseudoephedrinhaltigen Arzneimittel sollen aktualisiert werden, um die Risiken in Bezug auf PRES und RCVS sowie die neuen zu ergreifenden Maßnahmen aufzunehmen. Die Produktinformationen dieser Arzneimittel enthalten bereits Einschränkungen und Warnhinweise zur Verringerung der kardiovaskulären und zerebrovaskulären ischämischen Risiken (mit verminderter Blutzufuhr zu Herz und Gehirn).

Pseudoephedrin wirkt, indem es die Nervenendigungen zur Freisetzung des Botenstoffs Noradrenalin anregt, der die Verengung der Blutgefäße bewirkt. Dadurch wird weniger Flüssigkeit aus den Gefäßen freigesetzt, was zu einer geringeren Schwellung und einer geringeren Schleimproduktion in der Nase führt.

Pseudoephedrinhaltige Arzneimittel sind in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von Erkältungs- und Grippe-symptomen wie Kopfschmerzen, Fieber und Schmerzen, allergischer Rhinitis (Entzündung der Nasengänge aufgrund von Allergien) oder vasomotorischer Rhinitis (Entzündung der Nasengänge aufgrund nichtallergischer oder nichtinfektiöser Ursachen) bei Menschen mit verstopfter Nase zugelassen. Pseudoephedrin ist in anderen EU-Mitgliedstaaten, nicht aber in Deutschland, auch zur Behandlung von Aerotitis (Entzündung des Mittelohrs aufgrund plötzlicher Luftdruckänderungen) in einer Fixdosiskombination mit Tripolidin zugelassen. In

der EU sind pseudoephedrinhaltige Arzneimittel unter verschiedenen Handelsnamen erhältlich, darunter Aerinaze, Aspirin Complex und Nurofen Cold and Flu.

Die Überprüfung pseudoephedrinhaltiger Arzneimittel wurde gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf Antrag Frankreichs gestartet. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen abgegeben hat. Die Empfehlungen des PRAC werden nun an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet, der für die EMA eine finale Stellungnahme abgeben wird.

Diese wird dann an die Europäische Kommission weitergeleitet, die eine endgültige, rechtsverbindliche Entscheidung erlassen wird, die in allen EU-Mitgliedstaaten gilt.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem BfArM abgerufen werden:

www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/pseudoephedrine-containing-medicinal-products
www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/pseudoephedrin.html

Weitere Maßnahmen zur Minimierung der Risiken von pseudoephedrinhaltigen Produkten sind der Seite 32 zu entnehmen.

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

keine

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

Hydroxyprogesteronhaltige Arzneimittel: Überprüfung zum Krebsrisiko

Hinweis: In Deutschland sind seit dem 10.12.2005 keine hydroxyprogesteronhaltigen Arzneimittel mehr zugelassen.

Die EMA hat eine Überprüfung hydroxyprogesteronhaltiger Arzneimittel eingeleitet, nachdem Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit dieser Arzneimittel aufgekommen sind. In der EU sind diese Arzneimittel als Hydroxyprogesteroncaproat erhältlich und werden schwangeren Frauen als Injektion verabreicht, um Fehlgeburten oder Frühgeburten zu verhindern. In einigen Ländern sind sie auch für die Behandlung verschiedener gynäkologischer Störungen zugelassen, darunter auch solche, die durch einen Mangel an einem Hormon namens Progesteron verursacht werden.

Weitere Informationen im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Ausgabe 2/2023, Seite 45:

www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/2023/2-2023.html

und unter folgendem Link bei der EMA:

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

SONSTIGE PRAC-BEWERTUNGEN IM ZUSAMMENHANG VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

keine

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28–31 August 2023. News 01/09/2023; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-31-august-2023

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 23–26 October 2023 PRAC meeting. 20 November 2023, EMA/PRAC/477436/2023; www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-update-product-information-adopted-23-26-october-2023-prac_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 23. BIS 26. OKTOBER 2023

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 23. bis 26. Oktober 2023 Dapagliflozin; Dapagliflozin, Metformin; Dapagliflozin, Saxagliptin – erworbene Phimose und Phimose (EPITT-Nr. 19935)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und der Antworten der Zulassungsinhaber stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Dapagliflozin enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen wie im Folgenden beschrieben zu ergänzen:

Für Dapagliflozin-Monoprodukte

Es wurden Fälle von Phimose/erworbener Phimose berichtet, die gleichzeitig mit Genitalinfektionen auftraten, und in einigen Fällen war eine Beschneidung erforderlich.

Für Dapagliflozin und Metformin sowie Dapagliflozin und Saxagliptin enthaltende Kombinationspräparate

Im Zusammenhang mit Dapagliflozin wurde über Fälle von Phimose/erworbener Phimose zusammen mit Infektionen des Genitalbereichs berichtet und in einigen Fällen war eine Beschneidung erforderlich.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 23. bis 26. Oktober 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal
Elasomeran (COVID-19 mRNA vaccine) – Spikevax	20015	postmenopausale Hämorrhagien
Esomeprazol; Omeprazol	19976	erektile Dysfunktion
Osimertinib	19984	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Tozinameran (COVID-19mRNA vaccine) – Comirnaty	19989	postmenopausale Hämorrhagien

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 23. bis 26. Oktober 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Amivantamab	19928	anaphylaktische Reaktion	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten ¹	18292	Schilddrüsenkarzinom	Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz (siehe Neues in Kürze Seite 24)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 25–28 September 2023 PRAC meeting. 23 October 2023, EMA/PRAC/416575/2023; www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/prac-recommendations-signals-adopted-25-28-september-2023-prac.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 25. BIS 28. SEPTEMBER 2023

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. September 2023

Azacitidin (injizierbare Formulierungen) – kutane Vaskulitis (EPITT-Nr. 19929)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und der Literatur stimmt der PRAC überein, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Therapie injizierbarer Azacitidin-Formulierungen und dem Auftreten einer kutanen Vaskulitis zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt.

Daher sollen die Zulassungsinhaber von azacitidinhaltigen Arzneimitteln (nur zur intravenösen und subkutanen Anwendung) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformationen um diese Nebenwirkung bei unbekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. September 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal
Abemaciclib; Palbociclib; Ribociclib	19973	Erythema multiforme
Chlorhexidin nur zur kutanen Anwendung und andere relevante Kombinationsarzneimittel ²	19970	anhaltende Verletzung der Hornhaut und erhebliche Sehbehinderung
Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten ³	19974	Aspiration und Aspirationspneumonie
Teriparatid	19972	Alopezie

¹ Dulaglutid; Exenatid; Insulin degludec, Liraglutid; Liraglutid; Lixisenatid; Insulin glargine, Lixisenatid; Semaglutid

² engl.: Chlorhexidine, chlorocresol, hexamidine; chlorhexidine gluconate, chlorocresol, hexamidine; chlorocresol, hexamidine, chlorhexidine digluconate; benzalkonium chloride, chlorhexidine gluconate; chlorhexidine gluconate, benzoxonium chloride, retinol; benzalkonium chloride, chlorhexidine gluconate, benzyl alcohol; chlorhexidine gluconate; chlorhexidine gluconate, cetrimonium; chlorhexidine gluconate, chlorocresol, hexamidine; chlorhexidine gluconate, dexpanthenol; chlorhexidine gluconate, hydrocortisone; chlorhexidine gluconate, hydrogen peroxide, isopropyl alcohol; chlorhexidine gluconate, isopropyl alcohol; chlorhexidine gluconate, ethanol; chlorhexidine gluconate, phenol; benzalkonium chloride, chlorhexidine gluconate; benzalkonium chloride, chlorhexidine digluconate; chlorhexidine digluconate; chlorhexidine digluconate, ethanol; chlorhexidine digluconate, isopropyl alcohol; chlorhexidine dihydrochloride; benzalkonium chloride, chlorhexidine dihydrochloride, isopropyl myristate, liquid paraffin; chlorhexidine dihydrochloride, dexpanthenol; chlorhexidine dihydrochloride, nystatin; chlorhexidine dihydrochloride, nystatin, dexamethasone; chlorhexidine dihydrochloride, nystatin, hydrocortisone; chlorhexidine dihydrochloride, zinc oxide, pramocaine hydrochloride; triamcinolone acetonide; chlorhexidine dihydrochloride, dexpanthenol, alphanatocopherol acetate, vitamin A; chlorhexidine gluconate; cetrimide, chlorhexidine digluconate; chlorhexidine acetate; cetrimide, chlorhexidine acetate; retinol palmitate, chlorhexidine acetate; retinol palmitate, benzocaine, retinol, chlorhexidine acetate; bacitracin zinc, chlorhexidine acetate; nystatin, hydrocortisone, chlorhexidine acetate

³ Dulaglutid; Exenatid; Insulin Degludec, Liraglutid; Liraglutid; Insulin Glargin, Lixisenatid; Lixisenatid; Semaglutid; Tirzepatid

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. September 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Azacitidin (orale Formulierung)	19929	kutane Vaskulitis	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) (für injizierbare Formulierungen s. o.)
Baricitinib	19880	interstitielle Lungenerkrankung	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Chlorhexidingluconat, Isopropylalkohol; Chlorhexidindigluconat, Isopropylalkohol	19969	Brandgefahr	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Rituximab	19916	orale lichenoidale Reaktionen	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 28–31 August 2023 PRAC meeting, 25 September 2023, EMA/PRAC/359902/2023; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-31-august-2023-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 28. BIS 31. August 2023

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. bis 31. August 2023

Acetazolamid – Aderhauterguss (chorioidaler Erguss) und Aderhautabhebung (EPITT-Nr. 19924)

Nach Prüfung der verfügbaren Informationen aus Fallberichten aus EudraVigilance und der Literatur stimmt der PRAC darin überein, dass die Zulassungsinhaber von acetazolamidhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um die Nebenwirkungen Aderhauterguss (chorioidaler Erguss) und Aderhautabhebung bei unbekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Nach der Anwendung von Acetazolamid wurden Fälle von Aderhauterguss (chorioidalem Erguss)/Aderhautabhebung gemeldet. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden nach Beginn der Behandlung mit Acetazolamid ein. Bei Verdacht auf Aderhauterguss (chorioidalem Erguss)/Aderhautabhebung sollte Acetazolamid so schnell wie möglich abgesetzt werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. bis 31. August 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal
Amphotericin B	19966	Hyperkaliämie
Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab; Tislelizumab; Tremelimumab	19958	Zöliakie
Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab; Tislelizumab; Tremelimumab	19955	Pankreasversagen
Avatrombopag	19954	Antiphospholipidsyndrom
Cefotaxim	19960	Arzneimittlexantheme mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Cobimetinib; Vemurafenib	19961	Aphthen, orale Ulzerationen, Stomatitis
Minoxidil (topisch)	19951	Hypertrichose bei Kindern nach unbeabsichtigter Exposition durch Patienten
Osimertinib	19959	anaphylaktische Reaktion
Palbociclib	19963	Rhabdomyolyse durch Wechselwirkung mit Statinen

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. bis 31. August 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Megestrol	19923	Meningiom	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)
– Draft agenda for the meeting on 27–30 November 2023, EMA/PRAC/477373/2023;
www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-27-30-november-2023_en.pdf

Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 27. bis 30. November 2023 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)	
Brolucizumab (EPITT 20016)	Skleritis
Doxycyclin (EPITT 19997)	Suizidalität
Ethambutol (EPITT 20018)	Arzneimittlexantheme mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Glatiramer (EPITT 19990)	Anaphylaxie mit langer Latenzzeit
Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor (EPITT 20000)	intrakranielle Druckerhöhung
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Afatinib (EPITT 19987)	Wimpernwachstum
laufende Signalverfahren	
Axicabtagene ciloleucel (EPITT 19940)	progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Dabrafenib; Trametinib (EPITT 19947)	periphere Neuropathie
Exenatid; Dulaglutid; Insulin glargin, Lixisenatid; Lixisenatid; Liraglutid; Semaglutid (EPITT 19946)	Suizidgedanken und Selbstverletzungsgedanken
Pirfenidon (EPITT 19920)	Arzneimittlexantheme mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen	
keine	

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25–28 September 2023. News 29/09/2023;
www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-september-2023

Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

Neue Sicherheitsinformationen für Omega-3-Säureethylester

Der PRAC stimmt überein, Vorhofflimmern als häufige Nebenwirkung in die Produktinformationen für Arzneimittel, die Omega-3-Säureethylester enthalten, aufzunehmen. Diese Arzneimittel sind für die Behandlung der Hypertriglyceridämie angezeigt, wenn eine Änderung der Ernährung und des Lebensstils allein nicht ausreicht, um den Triglyceridspiegel im Blut zu senken. Hypertriglyceridämie ist ein Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten. Patienten, die diese Medikamente einnehmen, leiden häufig an anderen Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes.

Im Rahmen eines PSUSA-Verfahrens (Periodic Safety Update Single Assessment) wertete der PRAC systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen randomisierter kontrollierter klinischer Studien aus. Diese zeigten ein dosisabhängig erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten mit etablierten Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren auf, die mit Omega-3-Säureethylestern im Vergleich zu Placebo behandelt worden waren. Das beobachtete Risiko ist bei einer Dosis von 4 g/Tag am höchsten. Wenn sich Vorhofflimmern entwickelt, sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 27–30 November 2023. News 01/12/2023; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-november-2023

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 27–30 November 2023. News 01/12/2023; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-november-2023

Der PRAC kommt überein, eine Aktualisierung der Produktinformation zu empfehlen, um Angehörige der Heilberufe und Patienten über das Risiko von Vorhofflimmern zu informieren. In Kürze wird eine direkte Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) verschickt, um den Ärzten weitere Einzelheiten mitzuteilen.⁴

Nach ihrer Verabschiedung wird diese DHPC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren bei Humanarzneimitteln (CMDh) weitergeleitet. Nach der Stellungnahme der CMDh wird der DHPC vom Zulassungsinhaber nach einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Heilberufe weitergegeben und auf der Seite „Direct healthcare professional communications“ der EMA sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.^{5, 6}

Risikominimierung bei pseudoephedrinhaltigen Produkten: neue Sicherheitsinformationen für Angehörige der Gesundheitsberufe

Im Rahmen seiner Beratung anderer EMA-Ausschüsse zu sicherheitsrelevanten Aspekten diskutierte der PRAC eine Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) mit wichtigen Informationen zu pseudoephedrinhaltigen Produkten.

Die DHPC wird Angehörige der Heilberufe über die Maßnahmen zur Risikominimierung für die mit diesen Arzneimitteln verbundenen Nebenwirkungen posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) und reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) informieren.

Die DHPC für pseudoephedrinhaltige Arzneimittel werden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet. Nach ihrer Verabschiedung werden die DHPC von den Zulassungsinhabern gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Heilberufe verteilt und auf der Seite „Direct healthcare professional communications“ der EMA sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.^{5, 6}

GLP-1-Rezeptor-Agonisten enthaltende Arzneimittel: PRAC fordert weitere Informationen von den Zulassungsinhabern an

Der PRAC hat die verfügbaren Informationen aus klinischen Studien, der Arzneimittelüberwachung nach der Zulassung (Post-marketing Surveillance) und der veröffentlichten Literatur über gemeldete Fälle von Selbstmordgedanken und Gedanken an Selbstverletzung im Zusammenhang mit Arzneimitteln, die als GLP-1-Rezeptor-Agonisten bekannt sind, geprüft.⁷ Auch wenn zum jetzigen Zeitpunkt keine Schlussfolgerung über einen kausalen Zusammenhang gezogen werden kann, gibt es Fragen, die noch geklärt werden müssen. Der Ausschuss hat sich auf eine weitere Liste von Fragen geeinigt, die von den jeweiligen Zulassungsinhabern für diese Arzneimittel, nämlich Ozempic, Rybelsus, Wegovy, Victoza, Saxenda, Kultophy, Byetta, Bydureon, Lyxumia, Suliqua und Trulicity, zu beantworten sind.

Der PRAC wird dieses Thema auf seiner Sitzung im April 2024 erneut erörtern. Sobald neue Informationen verfügbar sind, wird die EMA diese übermitteln.

⁴ Rote-Hand-Brief in Deutschland am 16. 11. 2023 veröffentlicht; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-omega-3-fettsaeure.pdf

⁵ BfArM: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/_node.html

⁶ PEI: www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/sicherheitsinformationen-human-node.html

⁷ Dulaglutid, Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid und Semaglutid

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 28. bis 31. August, 25. bis 28. September, 23. bis 26. Oktober und 27. bis 30. November 2023 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA:

www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

14.12.2023 MILTEFOSIN (IMPAVIDO 10 MG/50 MG KAPSELN): AKTUALISIERTER WARNHINWEIS ZU OKULÄREN VERÄNDERUNGEN, U. A. KERATITIS

Die Firma Paesel und Lorei GmbH & Co. KG informiert in einem Rote-Hand-Brief in Abstimmung mit dem BfArM über Fallberichte, bei denen Komplikationen am Auge (u. a. Keratitis) unter einer Behandlung mit Miltefosin beschrieben wurden. In den meisten Fällen traten diese bei einer Behandlungsdauer von mehr als 28 Tagen auf. Es wurde ein neuer Warnhinweis in die Produktinformationen aufgenommen: Vor Beginn der Behandlung sollte eine Augenuntersuchung erwogen und die Vorgeschichte von Augenerkrankungen erfasst werden.

LINK
ZUM BEITRAG

14.12.2023 ETOPOSID (NICHT ETOPOSIDPHOSPHAT): ÜBEREMPFINDLICHKEITSREAKTIONEN BEI DER VERWENDUNG VON INLINE-FILTERN

Die Zulassungsinhaber von Arzneimitteln, die Etoposid (nicht Etoposidphosphat) enthalten, informieren in einem Rote-Hand-Brief in Abstimmung mit dem BfArM darüber, dass ein erhöhtes Risiko für infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Verwendung von Inline-Filtern während der Verabreichung von Arzneimitteln, die Etoposid enthalten, beobachtet wurde. Inline-Filter sollten bei der Verabreichung von Arzneimitteln, die Etoposid enthalten, nicht verwendet werden. Die Empfehlungen gelten nur für Etoposid und nicht für Etoposidphosphat.

LINK
ZUM BEITRAG

14.12.2023 INFORMATIONEN ZU ROTE-HAND-BRIEFEN UND INFORMATIONSBRIEFEN

Hier finden Sie aktuelle Informationen für pharmazeutische Unternehmer zu geplanten Rote-Hand-Briefen/Informationsbriefen sowie weitere Informationen zu Erstellung, Genehmigung und Versand von Rote-Hand-Briefen/Informationsbriefen.

Das aktuelle Register zur Suche von Rote-Hand-Briefen und Informationsbriefen finden Sie [hier](#).

Wir weisen darauf hin, dass alle pharmazeutischen Unternehmer gem. § 11 a Abs. 2 AMG verpflichtet sind, die Fachkreise über therapierelevante Änderungen der Fachinformation zu informieren.

[Zusatzinformationen für die Erstellung von Rote-Hand-Briefen und Informationsbriefen](#)

LINK
ZUM BEITRAG

12.12.2023 FUROSEMID-HAMELN 10 MG/ML (250 MG IN 25 ML; 10 X 25 ML AMPULLEN; PZN 16833989): SICHTBARE PARTIKEL

Die Firma hameln pharma GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief in Abstimmung mit dem Staatlichen Gewerbeaufsichtsamt Hannover (GAA) darüber, dass die Ampullen der betroffenen und im Rote-Hand-Brief genannten Chargen vor Gebrauch visuell auf Partikelfreiheit zu überprüfen sind. Die Lösung ist nur zu benutzen, wenn sie frei von sichtbaren Partikeln ist und das Gefäß unbeschädigt und intakt ist.

LINK
ZUM BEITRAG

06.12.2023 AKTUELLE FALSCHMELDUNG IN DER AUFMACHUNG EINES ROTE-HAND-BRIEFES IM UMLAUF

Das BfArM erhielt in den ersten Dezembertagen 2023 von der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker sowie einigen Ärzten den Hinweis, dass bei ihnen ein Schreiben des „Medizinischen Behandlungsverbundes“ eingegangen sei. Das BfArM erfuhr erst durch diese Hinweise von der Existenz des Briefes.

Das zuständige Paul-Ehrlich-Institut (PEI) erklärt dazu: „Das Schreiben ebenso wie die dort abgeleiteten Schlussfolgerungen sind falsch. Der Aufruf stellt keine behördlich geprüfte und autorisierte Information dar, sondern dient der Verunsicherung durch gezielte Desinformation. Das PEI bittet darum, dem falschen Aufruf nicht Folge zu leisten. Das Rote-Hand-Brief-Zeichen (RHB) wurde ohne Autorisierung des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI) verwendet.“

Weitere Informationen zu dem Schreiben sind auf der [Internetseite des PEI](#) zu finden.

LINK
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

35

01.12.2023 TOPIRAMATHALTIGE ARZNEIMITTEL: RISIKEN BEI DER ANWENDUNG VON TOPIRAMAT IN DER SCHWANGERSCHAFT UND BEI FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER – BESCHIED IM STUFENPLAN-VERFAHREN

Das BfArM setzt mit Bescheid vom 22. November 2023 den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren – Human (CMDh) vom 11. Oktober 2023 zu topiramathaltigen Arzneimitteln um. Damit wird das europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu topiramathaltigen Arzneimitteln abgeschlossen. Die deutschen Texte sind unter folgendem Link unter „[Position provided by CMDh](#)“ zu finden.

[Bescheid vom 22.11.2023](#)

LINK**ZUM BEITRAG****01.12.2023 DAPAGLIFLOZIN; DAPAGLIFLOZIN, METFORMIN; DAPAGLIFLOZIN, SAXAGLIPTIN – PHIMOSE UND ERWORBENE PHIMOSE**

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und der Antworten der Zulassungsinhaber stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Dapagliflozin enthaltenden Arzneimittel innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen wie im Folgenden beschrieben zu ergänzen.

Für Dapagliflozin-Monoprodukte:

Es wurden Fälle von Phimose/erworbener Phimose berichtet, die gleichzeitig mit Genitalinfektionen auftraten, und in einigen Fällen war eine Beschneidung erforderlich.

Für Dapagliflozin und Metformin sowie Dapagliflozin und Saxagliptin enthaltende Kombinationspräparate: Im Zusammenhang mit Dapagliflozin wurde über Fälle von Phimose/erworbener Phimose zusammen mit Infektionen des Genitalbereichs berichtet und in einigen Fällen war eine Beschneidung erforderlich.

LINK**ZUM BEITRAG****01.12.2023 PSEUDOEPHEDRINHALTIGE ARZNEIMITTEL: RISIKEN FÜR POSTERIORES REVERSIBLES ENZEPHALOPATHIESYNDROM (PRES) UND REVERSIBLES ZEREBRALES VASOKONSTRIKTIONSSYNDROM (RCVS) – AKTUALISIERTE EMPFEHLUNGEN ZUR MINIMIERUNG DER RISIKEN**

Der PRAC empfiehlt die umfangreiche Aktualisierung der Produktinformationstexte und die Versendung eines Rote-Hand-Briefs für pseudoephedrinhaltige Arzneimittel, um die Risiken des posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) und des reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndroms (RCVS) zu minimieren.

Weitere Informationen auf Seite 32.

LINK**ZUM BEITRAG****24.11.2023 AKTUELLE INFORMATION ZUR VERKEHRSFÄHIGKEIT HES-HALTIGER ARZNEIMITTEL**

Die Firma Fresenius Kabi Deutschland GmbH hat die im Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission aufgeführten Bedingungen des Anhang III erfüllt. Das Ruhen der betroffenen HES-haltigen Zulassungen der Firma Fresenius Kabi Deutschland GmbH wird somit nicht angeordnet. Die Firma B. Braun Melsungen AG hat in der Zwischenzeit auf ihre HES-haltigen Zulassungen verzichtet. Wegen des Verzichts sind diese Zulassungen gelöscht und folglich kann dafür nicht mehr das Ruhen angeordnet werden.

[Rote-Hand-Brief vom 21.11.2023](#)

[Schulungsmaterial vom 04.12.2023](#)

LINK**ZUM BEITRAG****21.11.2023 HYDROXYETHYLSTÄRKE (HES)-HALTIGE INFUSIONSLÖSUNGEN: MASSNAHMEN ZUR MINIMIERUNG VON RISIKEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER OFF-LABEL-ANWENDUNG**

Nach einer Entscheidung der Europäischen Kommission im Mai 2022, die Zulassungen für HES-haltige Infusionslösungen aufgrund der immer noch erheblichen Off-Label-Anwendung ruhen zu lassen (Deutschland hatte die Anordnung des Ruhens für einen Zeitraum von 18 Monaten aufgeschoben), hat das BfArM entschieden, dass die Bedingungen für die Aufhebung des Ruhens der Zulassung inzwischen erfüllt sind.

Es wird nochmals darauf hingewiesen, dass es unbedingt erforderlich ist, dass HES-haltige Infusionslösungen ausschließlich in den zugelassenen Indikationen und gemäß den Inhalten der verpflichtenden jährlichen Schulungen angewendet werden. Weitere Details zu den neu eingeführten Maßnahmen zur Minimierung von Risiken im Zusammenhang mit der Off-Label-Anwendung sind dem Rote-Hand-Brief zu entnehmen.

LINK**ZUM BEITRAG**

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

21.11.2023 IBUPROFEN, IBUPROFEN-LYSIN (NICHT INDIZIERT BEI DUCTUS ARTERIOSUS) UND IBUPROFEN/COFFEIN: VORABINFORMATION DES BFARM ÜBER DAS ERGEBNIS ZUM PSUSA/00010649/202302

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff (bzw. der Wirkstoffkombination) „Ibuprofen, Ibuprofen-Lysin (nicht indiziert bei Ductus arteriosus) und Ibuprofen/Coffein“ wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt (PSUSA/00010649/202302). Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die CMDh im Oktober 2023 einen einstimmigen Beschluss gefasst zu teilweise umfangreichen Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen (abhängig von der Darreichungsform).

Die einzelnen erforderlichen Änderungen (abhängig von der Darreichungsform) sind dem Anhang II des oben genannten einstimmigen Beschlusses der Koordinierungsgruppe zu entnehmen, der zusammen mit sämtlichen Anhängen (d. h. Anhänge I bis III) in Kürze auf der Website der EMA veröffentlicht werden wird (<https://www.ema.europa.eu/>).

LINK

ZUM BEITRAG

17.11.2023 PROFACT DEPOT 9,45 MG 3-MONATSIMPLANTAT: RISIKO EINER VORZEITIGEN IMPLANTATAUFLÖSUNG/ZUKÜNFTIGE ANPASSUNG DER LAGERTEMPERATUR

Die Firma Cheplapharm Arzneimittel GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über eine zu geringe Wirkstofffreisetzung in der letzten Zeitfraktion (Tag 78–91) des In-vitro-Freisetzungstests. Zur Sicherstellung des Therapieziels, die Testosteronkonzentration dauerhaft unter das Kastrationsniveau zu senken, empfiehlt die Firma ein engmaschiges Testosteronmonitoring mit individueller Anpassung des Dosierungsintervalls oder alternativ, das Dosierungsintervall auf zehn Wochen zu verkürzen. Für neue Chargen wird eine reduzierte Lagertemperatur von 2–8 °C festgelegt.

17.11.2023 aktueller Hinweis:

Es gibt zu dem Arzneimittel Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat der Firma Cheplapharm Arzneimittel GmbH mehrere Parallelimporte, die den Handelsnamen Suprefact tragen.

LINK

ZUM BEITRAG

17.11.2023 OMEGA-3-FETTSÄURE-HALTIGE ARZNEIMITTEL: DOSISABHÄNGIG ERHÖHTES RISIKO FÜR VORHOFFLIMMERN BEI PATIENTEN MIT ETABLIERTEN KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN ODER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN

Die Zulassungsinhaber von Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln informieren in Abstimmung mit dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass systematische Übersichten und Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten mit etablierten kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren, die mit Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo zeigten.

Entsprechende Informationen zu Omega-3-Fettsäure-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln finden Sie auf der [Homepage des Bundesinstituts für Risikobewertung](#) (BfR).

LINK

ZUM BEITRAG

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

BfArM: www.bfarm.de --> Arzneimittel --> Pharmakovigilanz --> Risikoinformationen

PEI: www.pei.de/rhb