

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2025

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Die Zukunft der Arzneimittelsicherheit – Innovationen im Spannungsfeld von Fortschritt und Schutz 03

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Signalverfahren zu Pankreatin (Pankreaspulver vom Schwein) – Risiko einer Infektion durch Virusübertragung 04

CAR-T-Zelltherapie und sekundäre Tumorentstehung – Zufall oder Zusammenhang? 11

NEUES IN KÜRZE

50 Jahre Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) – Rückblick, Überblick und Ausblick 15

Darstellung der Wirkstärke in Medikationsplänen – Probleme erkennen, melden und vermeiden 21

PRAC-MELDUNGEN

Meldungen aus BfArM und PEI 24

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Oktober bis Dezember 2025 28

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 29

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 35

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,
Medien- und Öffentlichkeitsarbeit 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 Bulletin 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 weiblicher und männlicher Formen umfasst grundsätzlich auch 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 Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: www.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 <https://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

// Die Zukunft der Arzneimittelsicherheit – Innovationen im Spannungsfeld von Fortschritt und Schutz //

Die Therapie mit chimären Antigenrezeptoren (CAR-T-Zelltherapie) hat sich als innovativer und hoch-effektiver Therapieansatz bei bestimmten hämatologischen Krebserkrankungen etabliert. Durch die genetische Veränderung körpereigener T-Lymphozyten ermöglichen diese Therapien eine gezielte Erkennung und Eliminierung maligner Zellen und bieten Patientinnen und Patienten mit zuvor ungünstiger Prognose neue Heilungschancen.

Parallel zur wachsenden Anwendung solcher Gentherapien gewinnen auch seltene, aber potenziell schwerwiegende unerwünschte Effekte an Bedeutung, die es im Rahmen der Arzneimittelsicherheit zu beobachten und zu bewerten gilt. In jüngster Zeit hat insbesondere das Auftreten von sekundären malignen Erkrankungen mit T-Zell-Ursprung nach CAR-T-Zelltherapie Besorgnis ausgelöst und zu einem europaweiten Signalbewertungsverfahren unter der Mitarbeit des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) geführt. In der aktuellen Ausgabe wird über die Ergebnisse des Verfahrens berichtet.

Die CAR-T-Zelltherapie ist nur ein Beispiel für die Vielzahl innovativer Arzneimittel, die in den letzten Jahren die Medizin revolutioniert haben. Solche Therapien stellen neue Anforderungen an die Zulassung, die Qualitätssicherung und die Risikobewertung – nicht nur hinsichtlich der klassischen Nebenwirkungen, sondern hinsichtlich der langfristigen Sicherheit und der Interaktion mit anderen Medikamenten.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) stehen gemeinsam vor der Aufgabe, Innovationen im Arzneimittelbereich zu ermöglichen, ohne dabei die Sicherheit der Patientinnen und Patienten aus den Augen zu verlieren. Die stetige Weiterentwicklung der regulatorischen Rahmenbedingungen, die enge Zusammenarbeit mit internationalen Partnern und die kontinuierliche Anpassung der Pharmakovigilanzsysteme sind entscheidend, um auch bei komplexen, innovativen Therapien ein hohes Maß an Sicherheit zu gewährleisten. Dabei bleibt das Ziel, die Balance zwischen Fortschritt und Schutz zu wahren – für eine sichere und wirksame Versorgung der Bevölkerung mit modernen Arzneimitteln.

Apl. Prof. Dr. Stefan Vieths und Prof. Dr. Karl Broich

Die Printproduktion des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit wird mit dieser Ausgabe eingestellt. Weitere Informationen auf Seite 33.

// Signalverfahren zu Pankreatin (Pankreaspulver vom Schwein) – Risiko einer Infektion durch Virusübertragung //

D. ORTIZ DE ORUE
LUCANA

T. MEIER

A. DÜCHTING

(BfArM)

Pankreatin (d. h. Pankreaspulver vom Schwein) wird bei Verdauungsstörungen (Maldigestion), meist infolge ungenügender oder fehlender Funktion der Bauchspeicheldrüse (exokrine Pankreasinsuffizienz) zum Beispiel im Rahmen einer Mukoviszidose (cystische Fibrose, CF), eingesetzt. Eine epidemiologische Studie weist nun auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pankreatin und dem Auftreten einer chronischen Hepatitis durch HEV-Infektion bei Patientinnen und Patienten mit cystischer Fibrose nach einer Lungentransplantation hin. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat daraufhin im September 2025 ein europäisches Signalverfahren für Pankreatin angestoßen. Ziel ist es, den möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pankreatin und dem Risiko von Erkrankungen durch eine Übertragung von Schweineviren auf Basis der neuen Daten nochmals zu bewerten.

HINTERGRÜNDE

Pankreatin – Pharmakologie und Anwendung

Pankreatin enthält als Hauptwirkstoffe die Verdauungsenzyme Lipase, Amylase und Protease. Es kann diese Enzyme bei Personen ersetzen, bei denen die Ausschüttung in den Darm zu gering ist oder fehlt, um eine ausreichende Verdauung von Fetten, Zuckern und Proteinen zu gewährleisten. Erkrankungen, die mit einer solchen Maldigestion einhergehen, sind beispielsweise eine ungenügende oder fehlende Funktion der Bauchspeicheldrüse (exokrine Pankreasinsuffizienz) aufgrund einer Mukoviszidose, einer akuten oder chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung, von Bauchspeicheldrüsenkrebs oder nach Bauchspeicheldrüsenoperationen.¹

Um das Pankreatin funktionsfähig zu erhalten und vor der Zerstörung durch Magensäure zu bewahren, ist es in Kapseln eingeschlossen und mit einem magensaftresistenten Film überzogen, der sich erst im Dünndarm auflöst. Pankreatinkapseln sollten während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit oder einer Zwischenmahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Verdauung zu gewährleisten. Abhängig von dem jeweiligen Bedarf wird Pankreatin als Dauermedikation und mit an die Pankreasfunktion und Nahrungsaufnahme angepassten individuell variierenden Dosen eingesetzt.² Bei einer solchen Pankreasersatztherapie können dauerhaft Dosen von bis zu 24 Kapseln täglich notwendig sein.

Pankreatin – Herstellung und virale Sicherheit

Pankreatin wird aus den Bauchspeicheldrüsen von Schweinen hergestellt, die bei der Produktion von Schweinefleisch für Lebensmittelzwecke in Schlachthöfen gewonnen werden. Bei der Verwendung von tierischen Materialien zur Arzneimittelherstellung ist gemäß des Europäischen Arzneibuches (Pharmacopoeia Europea, Ph.Eur. Kapitel 5.1.7) die Virussicherheit des Arzneimittels sicherzustellen.

Um die Funktionsfähigkeit der Enzyme zu bewahren, muss allerdings ein schonender Herstellungsprozess gewählt werden. Bestimmte Schritte im Herstellungsprozess des Pankreatins dienen der Inaktivierung potenziell vorhandener behüllter Viren. Kleine unbehüllte Viren wie z. B. das Porcine Parvovirus (PPV), Porcine Circovirus (PCV) oder das Hepatitis-E-Virus (HEV), die im Ausgangsmaterial vorhanden

sein können, werden jedoch aufgrund ihrer höheren physiko-chemikalischen Resistenz durch diese Schritte nicht (oder nur geringfügig) inaktiviert. Während des Herstellungsprozesses von Pankreatin wird auf das Vorhandensein von HEV getestet, um gegebenenfalls kontaminierte Chargen aussortieren zu können.³

HEV ist ein einzelsträngiges RNA-Virus, für das acht Genotypen beschrieben wurden, von denen vier beim Menschen Infektionskrankheiten auslösen können (humanpathogen). Während HEV-Genotyp 1 und 2 (HEV1/2) primär fäkal-oral durch kontaminiertes Trinkwasser übertragen werden, erfolgt die Übertragung von HEV-Genotyp 3 und 4 (HEV3/4) vom Tier auf den Menschen.^{4,5} HEV3/4 sind weltweit in Schweineherden verbreitet, die das Hauptreservoir für das Virus darstellen, und prägen sich in den Tieren asymptomatisch aus. Verschiedene Untersuchungen zeigen eine HEV-Seroprävalenz (Nachweis von Virusantikörpern im Blutserum, die auf Kontakt des Tieres mit einem Krankheitserreger schließen lassen⁶) bei Schlachtschweinen zwischen 30 und 100 Prozent.⁷⁻⁹ Eine Studie an Minischweinen untersuchte experimentelle Infektionen mit HEV und zeigte, dass die Bauchspeicheldrüse stark betroffen war.¹⁰

Eine Studie aus dem Jahr 2012 zeigte, dass die Prävalenz von Antikörpern gegen HEV in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands mit dem Alter zunimmt und bei den über 60-Jährigen 25 Prozent erreicht.¹¹ Laut einer Studie aus dem Jahr 2011 beträgt die durchschnittliche HEV-Seroprävalenz, getestet an Blutspendern, im Südwesten Frankreichs 52 Prozent und ist, wie in Deutschland, altersabhängig. Damit ist sie höher als in Deutschland, aber auch höher als im Norden Frankreichs. Bei Blutspendern aus ländlichen Gebieten liegt die HEV-Seroprävalenz mit 63,1 Prozent höher als bei Blutspendern aus städtischen Gebieten (42,9%), woraus geschlossen werden kann, dass ein direkter Kontakt zu infizierten Tieren ein Risikofaktor für die Übertragung darstellt. Zusätzlich wird als Übertragungsweg der Genuss von nicht erhitzten tierischen Lebensmitteln postuliert (44% der in Toulouse, im Südwesten Frankreichs, gekauften Schweineleberwürste sind HEV-positiv).¹²

Es besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen der verhältnismäßig kleinen Zahl diagnostisch gesicherter, klinischer Hepatitis-E-Fälle verglichen mit der Seroprävalenz in der Bevölkerung. Dies wird damit erklärt, dass eine HEV-Infektion bei immunkompetenten Personen in der Regel symptomlos oder symptomarm verläuft und keiner Behandlung bedarf.¹³ Vorübergehende asymptomatische Infektionen bei blutspendenden Personen stellen jedoch eine Gefahr für Immunsupprimierte dar, da sich bei diesen nach Empfang der Blutprodukte chronische HEV-Infektionen entwickeln können.¹⁴ Prinzipiell kann eine HEV-Infektion ein breites Spektrum klinischer Symptomatik hervorrufen, bis hin zu fulminanten Hepatitiden (insbesondere bei bestehender Vorschädigung der Leber oder unter Immunsuppression).¹⁵ Bei immunsupprimierten Personen sind ebenfalls chronische Verläufe möglich, die innerhalb von Jahren zu Leberzirrhose und lebensbedrohlichen Komplikationen führen können. Bei Schwangeren kann eine Infektion mit HEV, insbesondere mit Genotyp 1 und 2, zu einer fulminanten Hepatitis mit Leber- und Multiorganversagen und einer Mortalitätsrate von ca. 25 Prozent führen.⁴ Neben der Manifestation in der Leber wurden auch extrahepatische Krankheitsverläufe beschrieben, die vor allem durch neurologische Symptome gekennzeichnet sind.⁵

Patientinnen und Patienten mit cystischer Fibrose

Cystische Fibrose ist die häufigste lebensverkürzende, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung in Deutschland und betrifft etwa eines von 3.300 bis 4.800 Neugeborenen. Bei mehr als 85 Prozent der an CF Erkrankten tritt eine exokrine Pankreasinsuffizienz auf, die bereits im Mutterleib entsteht. Daher ist bei diesen Personen eine lebenslange Ersatztherapie mit Pankreasenzympräparaten erforderlich.^{16,17} CF-Patientinnen und -Patienten leiden zusätzlich unter einer angeborenen und funktionell relevanten

Immunschwäche, die häufige Infektionen und Entzündungen begünstigt. Immunsupprimierte Patientinnen und Patienten haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, dass eine HEV-bedingte Leberentzündung einen chronischen Verlauf nimmt und zu einer lebensbedrohlichen Leberzirrhose führen kann.¹⁸ CF ist zudem eine der häufigsten Ursachen für Lungentransplantationen.¹⁹

Aufgrund der Verbreitung von Viren (einschließlich HEV) in Schweineherden einerseits und da andererseits durch den Herstellungsprozess von Pankreatin nicht vollständig gewährleistet werden kann, dass alle Viren entfernt oder inaktiviert werden, besteht theoretisch die Möglichkeit, Schweineviren über pankreatinhaltige Arzneimittel auf den Menschen zu übertragen. Ob das ein relevantes Risiko für Patientinnen und Patienten darstellt, wurde in der Vergangenheit untersucht und diskutiert. Diese Analyse wird nachfolgend kurz vorgestellt.

Frühere Risikobewertungsverfahren

2012/2013 bewerteten die Biologics Working Party (BWP) und der CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Virussicherheit von pankreatinhaltigen Produkten folgendermaßen:²⁰

- Pankreatin wird aus porcinem Pankreasgewebe hergestellt. Die Schweine müssen für den menschlichen Verzehr geeignet sein und in zugelassenen Schlachthöfen unter tierärztlicher Aufsicht geschlachtet werden. Bei der Schlachtieruntersuchung werden jedoch Tiere mit asymptomatischen Infektionen nicht als infiziert erkannt. Darüber hinaus wird keine Untersuchung des Ausgangsmaterials auf Viren durchgeführt, da dies praktisch nicht durchführbar ist.
- Der Herstellungsprozess enthält Prozessschritte, die effektiv behüllte Viren inaktivieren können, jedoch wenig bis gar nicht wirksam für unbehüllte Viren wie Porcines Parvovirus (PPV) und Porcines Circovirus (PCV) sowie das Hepatitis-E-Virus (HEV) sind.
- HEV ist ein humanpathogenes Virus, das u. a. durch den Verzehr von rohem Schweinefleisch übertragen werden kann. Das Risiko, dass mit HEV kontaminiertes Pankreasgewebe in den Herstellungsprozess gelangen und dass HEV in den Wirkstoffchargen vorhanden sein könnte, kann nicht ausgeschlossen werden. Angesichts der geringen Empfindlichkeit der für Pankreatin anwendbaren analytischen Detektionsmethode könnte der HEV-RNA-Gehalt im Arzneimittel relativ hoch sein. Die Methoden zum Nachweis des infektiösen Hepatitis-E-Virus selbst befinden sich noch in der Entwicklung.
- Es wurden jedoch keine dokumentierten Fälle von Virusübertragungen im Zusammenhang mit pankreatinhaltigen Produkten gemeldet.

Die BWP und der CHMP kamen zum damaligen Zeitpunkt zu dem Schluss, dass das virale Risiko im Zusammenhang mit pankreatinhaltigen Arzneimitteln als rein theoretisch einzustufen ist, da keine empirischen Beweise für eine tatsächliche Übertragung vorlagen. Daher wurde entschieden, dass ein harmonisierter Warnhinweis in der Fachinformation aller pankreatinhaltigen Arzneimittel in der EU nicht erforderlich ist. Jedoch forderten die BWP und der CHMP von den Zulassungsinhabern die kontinuierliche Verbesserung der Herstellungsprozesse bezüglich der Virussicherheit und die Entwicklung sensitiverer Testmethoden zur Detektion von u. a. kleinen, unbehüllten Viren. Das BfArM hat diese Bemühungen im Rahmen von regulatorischen Prozessen stetig begleitet und geprüft.

Der Bericht stellte außerdem fest, dass Frankreich (Stand Mitte 2012) der einzige Mitgliedstaat sei, in dem eine Warnhinweispflicht hinsichtlich dieses theoretischen Risikos besteht. In diesem Warnhinweis wird betont, dass keine Fälle von Infektionskrankheiten im Zusammenhang mit Pankreatin gemeldet worden waren. Mittlerweile ist ein ähnlicher Warnhinweis zur Virussicherheit in den Produktinformationen für pankreatinhaltige Produkte auch in Italien enthalten, nicht jedoch in anderen EU-Ländern.

NEUE DATEN ZUM RISIKO DER VIRUSÜBERTRAGUNG DURCH PANKREATIN

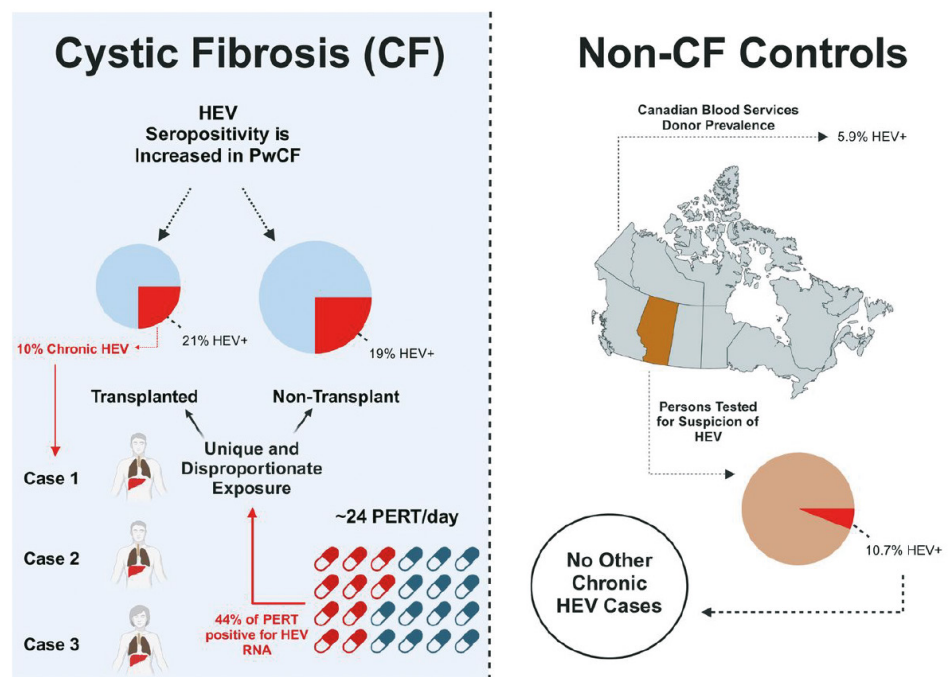
Eine 2024 publizierte kanadische Beobachtungsstudie aus einem Zentrum in Alberta, Kanada, deutet darauf hin, dass die Ersatztherapie mit Pankreasenzympräparaten aus Schweinen bei Lungentransplantationspatienten und -patientinnen mit CF mit einer chronischen Hepatitis-E-Infektion in Verbindung stehen könnte.²¹ Aufbauend auf den Ergebnissen dieser kanadischen Studie untersuchte eine französische Forschergruppe, ob die Ersatztherapie mit Pankreasenzympräparaten aus Schweinen eine Ursache für die Übertragung des Hepatitis-E-Virus sein könnte.²² Vor Kurzem wurden die Ergebnisse einer weiteren Studie aus einem Zentrum in British Columbia, Kanada, veröffentlicht. Die Daten zeigen, dass die HEV-Seroprevalenz in der CF-Kohorte höher war als im kanadischen Durchschnitt.²³ Diese Studien werden nachfolgend kurz vorgestellt.

Kanadische Studie – Ersatztherapie mit Pankreasenzymen aus Schwein könnte mit einer chronischen Hepatitis-E-Virusinfektion bei CF-Patienten und -Patientinnen mit Lungentransplantation in Verbindung stehen²¹

In der Studie wurde über die ersten drei Fälle einer chronischen HEV-Infektion bei CF-Patienten und -Patientinnen berichtet, die in einem Zentrum (Southern Alberta Adult CF Clinic) behandelt wurden. Da zuvor in ganz Kanada nur ein Fall einer chronischen HEV-Infektion dokumentiert worden war, untersuchten die Autorinnen und Autoren die HEV-Seroprevalenz aller an CF Erkrankten in diesem Zentrum. Dafür wurden die drei folgenden Kohorten untersucht: CF-Patienten und -Patientinnen mit Lungentransplantation, CF-Patientinnen und -Patienten ohne Lungentransplantation und alle Patientinnen und Patienten der Provinz Alberta, die mit dem Verdacht auf eine Lebererkrankung ins Krankenhaus kamen. Die HEV-Seropositivität war bei transplantierten und nicht transplantierten CF-Patientinnen und -Patienten ähnlich (21 % und 19 %). Diese Raten waren jedoch ca. doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe von nicht an CF Erkrankten mit klinischem Verdacht auf eine HEV-Infektion (10,7 %) (Abbildung).

Abbildung:
Grafische Zusammenfassung:
HEV = Hepatitis-E-Virus;
PERT = Pankreas-Enzym-
ersatztherapie;
pwCF = Patienten und Patien-
tinnen mit cystischer Fibrose

Quelle: Thornton et al.²¹



REFERENZEN

1. Doccheck flexicon: Exokrine Pankreasinsuffizienz: https://flexikon.doccheck.com/de/Exokrine_Pankreasinsuffizienz
2. Fachinformation zu Pankreatin Mikro-ratiopharm 20 000. Stand: März 2021, Version 4; www.ratiopharm.de/produkte/details/pankreatin-mikro-ratiopharm-20-000-pzn-7097563.html
3. Kuhn RJ et al.: CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Adv Ther.* 2010;27(12):895-916; doi: 10.1007/s12325-010-0085-7. Epub 2010 Nov 15
4. Bender D et al. Die Virushepatitiden A bis E: Prävalenz, Erregermerkmale und Pathogenese. *Bundesgesundheitsbl.* 2022;65:139-148; <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03472-0>
5. John R et al.: Das Hepatitis-E-Virus – ein zoonotisches Virus: Verbreitung, Übertragungswege und Bedeutung für die Lebensmittelsicherheit. *Bundesgesundheitsbl.* 2022;65:202-208; <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03476-w>
6. Veterinary Public Health Institute der Universität Bern: Epidemiologische Masszahlen – Seroprävalenz. www.vphibern.ch/e_epi/masszahlen/seropravalenz.html
7. Lupulovic D et al.: Seroepidemiological Survey of Hepatitis E Virus in Intensive Pig Farming in Vojvodina Province, Serbia. *Animals.* 2025;15(2):151; <https://doi.org/10.3390/ani15020151>
8. Meester M et al.: Infection dynamics and persistence of hepatitis E virus on pig farms – a review. *Porcine Health Manag.* 2021;7(1):16; doi: 10.1186/s40813-021-00189-z
9. Grierson S et al.: Prevalence of Hepatitis E Virus Infection in Pigs at the Time of Slaughter, United Kingdom, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(8):1396-1401; doi: 10.3201/eid2108.141995
10. Jung S et al.: Experimental infection of hepatitis E virus induces pancreatic necroptosis in miniature pigs. *Sci Rep.* 2020;10,12022; <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68959-3>

Alle drei oben erwähnten Fälle einer chronischen Hepatitis durch HEV wurden bei CF-Patientinnen und Patienten mit Lungentransplantation registriert.

In einem Fall wurden bei einem 40-jährigen CF-Patienten ohne Vorgeschichte einer CF-bedingten Lebererkrankung zwei Jahre nach einer Lungentransplantation erstmals Leberfunktionsstörungen festgestellt. Die HEV-Serologie (Antikörper IgG und IgM) und die molekulargenetischen Tests auf Virus RNA (mittels Reverse-Transkriptase quantitative Polymerasekettenreaktion, RT-qPCR) waren positiv. Trotz einer 2,5-jährigen Behandlung mit Ribavirin konnte die Virämie (Virusvorkommen im Blut) nicht unterdrückt werden. Vier Jahre nach der Erstdiagnose entwickelte der Patient ein fortschreitendes neurologisches Syndrom mit Übelkeit, Gewichtsverlust, Gangunsicherheit und kognitiven Beeinträchtigungen. Die Diagnose einer HEV-Enzephalopathie (HEV bedingte Erkrankung des Gehirns) wurde nach Ausschluss anderer Ursachen gestellt und die Behandlung mit Sofosbuvir ergänzt. Trotz der Therapie verschlechterte sich der neurologische Zustand des Patienten, und er verstarb neun Monate später.

Im zweiten Fall entwickelte ein 41-jähriger CF-Patient ohne Vorgeschichte einer CF-Lebererkrankung acht Jahre nach einer Lungentransplantation abnormale Leberenzymwerte. Es wurden bei ihm sowohl HEV-IgG/IgM-Antikörper als auch HEV-RNA gefunden. Unter Behandlung mit Ribavirin erreichte er zunächst eine virale Clearance (keine Viren mehr im Blut nachweisbar), erlitt jedoch einen Rückfall. Eine erneute Behandlung mit Ribavirin musste aufgrund von Nebenwirkungen und anhaltender Viruslast abgebrochen werden. Fünf Jahre nach der Diagnose leidet der Patient weiterhin an einer chronischen Infektionserkrankung mit erhöhten Leberenzymen.

Im dritten Fall zeigte eine 36-jährige CF-Patientin neun Jahre nach einer Lungentransplantation abnormale Leberenzymwerte. Analytisch wurde HEV-IgM und -RNA nachgewiesen. Sie begann eine zwölfmonatige Therapie mit Ribavirin, war jedoch bereits nach acht Monaten in Plasma und Stuhl virus-negativ (Test mittels PCR). Wiederholte Tests im folgenden Jahr zeigten ein Wiederauftreten von HEV-RNA, trotz normaler Leberenzymwerte.

Alle drei an CF Erkrankte mit chronischer HEV-Infektion waren in Kanada geborene, in der Stadt lebende Berufstätige. Niemand von ihnen gab an, jemals rohe oder ungewöhnliche Schweinefleischprodukte (z. B. Leber) gegessen zu haben. Zudem hatte keiner der drei nach der Lungentransplantation eine Bluttransfusion erhalten. Bei allen drei wurde eine Pankreasinsuffizienz dokumentiert und sie erhielten Pankreatin.

Da etwa 90 Prozent der CF-Patientinnen und -Patienten auf eine dauerhafte Pankreasenzymtherapie (PERT) angewiesen sind und Pankreatin aus den Bauchspeicheldrüsen von Schweinen hergestellt wird, vermuteten die Autorinnen und Autoren, dass dieses Arzneimittel eine plausible Quelle für die hohe HEV-Seropositivität in der CF-Population sein könnte. Durch eine Untersuchung auf virale RNA konnten sie nachweisen, dass 44 Prozent der Pankreatinkapseln aller vier Hersteller der in Kanada zugelassenen Produkte HEV-RNA-positiv waren. Bei einem durchschnittlichen Konsum von 24 PERT-Kapseln pro Tag (Median der Kohorte) bei CF-Patientinnen und -Patienten (Abbildung S. 8) würde dies einem täglichen und dauerhaften Konsum von etwa elf HEV-RNA-positiven PERT-Kapseln entsprechen.

Weiterhin wurde im Rahmen der Studie die in den CF-Patientinnen und -Patienten sowie die in den Kapseln detektierte HEV-RNA jeweils isoliert und sequenziert. Eine phylogenetische Analyse zeigte, dass die HEV-RNA der drei oben erwähnten Personen dem HEV-Genotyp 3 zugeordnet werden kann und eng mit der in PERT-Kapseln und zuvor in kanadischen Schweinebeständen identifizierten HEV-RNA verwandt ist. Infektiöse Hepatitis-E-Viren konnten jedoch aufgrund von analytischen Herausforderungen (u. a. fehlende Infektionsassays sowie Selbstverdauung des Präparates) nicht nachgewiesen werden, sodass der letzte Nachweis des Infektionsweges über die Pankreatinkapseln ausblieb.

11. Faber MS et al.: Hepatitis E Virus Seroprevalence among Adults, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(10):1654-1657; doi: 10.3201/eid1810.11175
12. Mansuy J et al.: Hepatitis E Virus Antibodies in Blood Donors, France. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(12):2309-2312; <https://doi.org/10.3201/eid1712.110371>
13. Dudareva S et al.: Epidemiologie der Virushepatitiden A bis E in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.* 2022; 65:149-158; <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03478-8>
14. Denner J et al.: Why all blood donations should be tested for hepatitis E virus (HEV). *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):541
15. RKI-Ratgeber: Hepatitis E. Stand: 08.12.2023; www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber_HepatitisE.html
16. Wilschanski M et al.: ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2024;43(2):413-445; doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.017. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38169175
17. Naehrig S et al.: Cystic fibrosis – diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114: 564-74; doi: 10.3238/arztebl.2017.0564
18. Buescher G et al.: Hepatitis E seroprevalence and viremia rate in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2021;41(3):449-455; doi: 10.1111/liv.14695. PMID: 33034121
19. Michel S et al.: Lung Transplantation—Indications, Follow-Up Care and Long-Term Results. *Dtsch Arztebl Int.* 2025;122(2):43-48; doi: 10.3238/arztebl.m2024.0232. PMID: 39670500; PMCID: PMC12415990
20. CHMP/Biologics Working Party report to the CMDh on pancreatin-containing products. EMEA/CHMP/BWP/373049/2013; www.ema.europa.eu/en/documents/report/chmpbiologics-working-party-report-cmdh-pancreatin-containing-products_en.pdf

Schlussfolgerung der Studienautoren und -autorinnen

Die Studie berichtet über die erste kanadische Fallserie chronischer Leberentzündungen durch HEV-Infektion, die ausschließlich bei CF-Patientinnen und -Patienten nach Lungentransplantation auftraten. Die Behandlung der Erkrankung gestaltete sich schwierig; keiner konnte geheilt werden, ein Patient verstarb. Die ungewöhnlich hohe HEV-Seropositivität gerade bei CF-Patientinnen und -Patienten auf der einen Seite und der Nachweis von HEV-RNA in einem Großteil der Pankreatinkapseln legen einen möglichen iatrogenen Übertragungsweg nahe, der allerdings weiter untersucht werden muss. Daher sind HEV-Screenings bei CF-Patienten und -Patientinnen nach Transplantation und die Bestimmung der HEV-Seroprävalenz in anderen CF-Kohorten erforderlich.

Französische Studie – Ersatztherapie mit Pankreasenzymen aus Schwein: Eine Ursache für die Übertragung des Hepatitis-E-Virus?²²

Die Daten von Thornton et al. (s. o.) veranlassten eine Forschergruppe in Frankreich, die mögliche Übertragung von HEV durch eine Enzymersatztherapie mit Pankreatin vom Schwein zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden Daten einer großen Kohorte von Organtransplantationspatienten und -patientinnen aus dem Südwesten Frankreichs untersucht, wo die Seroprävalenz von HEV unter Blutspendern mit 52 Prozent sehr hoch ist. Im Studienzentrum wurden alle Organtransplantationspatienten und -patientinnen (Niere, Leber, Herz, Bauchspeicheldrüse) außer Lungentransplantationspatienten und -patientinnen getestet. Neunundneunzig (99) der 5.071 untersuchten Patientinnen und Patienten nahmen pankreatinhaltige Arzneimittel von zwei verschiedenen Herstellern.

Eine HEV-Infektion wurde bei 161 der 4.972 Transplantationspatienten und -patientinnen diagnostiziert, die Pankreatin nicht erhielten (3,2%), und bei zwei der 99 Transplantationspatientinnen und -patienten (2%), die Pankreatin erhielten. In einem der beiden Fälle ging es um eine 55-jährige Frau mit einer Nierentransplantation, die mehrere Monate lang Pankreatin erhielt. Die HEV-Infektion wurde 106 Monate nach der Transplantation diagnostiziert. Die HEV-Clearance erfolgte spontan innerhalb des ersten Monats nach der Diagnose. Im zweiten Fall ging es um einen 51-jährigen Mann, der mehrere Jahre lang Pankreatin und gleichzeitig eine Nieren- und Bauchspeicheldrüsentransplantation erhielt. Die HEV-Infektion wurde 168 Monate nach der Transplantation diagnostiziert. Er entwickelte eine chronische HEV-Infektion, die eine Ribavirin-Therapie erforderlich machte. Die HEV-Clearance wurde einen Monat nach Beginn der Ribavirin-Behandlung erreicht. In beiden Fällen ergab die phylogenetische Analyse der HEV-RNA-Sequenz eine Infektion mit HEV-Genotyp 3. Keine der beiden Personen hatte innerhalb des Jahres vor der HEV-Diagnose Blutprodukte erhalten. Die Art bzw. der Ursprung der HEV-Infektion konnte in beiden Fällen nicht bestimmt werden.

Um das Risiko einer HEV-Infektion im Zusammenhang mit PERT in Frankreich abzuschätzen, wurden 59 PERT-Kapseln von den beiden in Frankreich zugelassenen Herstellern gemäß dem von Thornton et al. beschriebenen Protokoll analysiert. HEV-RNA wurde in 2/59 (3%) der Pankreatinkapseln nachgewiesen.

Schlussfolgerung der Studienautorinnen und -autoren

Die Daten deuten darauf hin, dass das HEV-Infektionsrisiko für PERT-Patienten und -Patientinnen ähnlich ist wie für Patienten und Patientinnen ohne PERT, aber eine Rolle von PERT als Übertragungsweg für HEV nicht ausgeschlossen werden kann. Weitere Studien sind erforderlich, um die infektiöse Dosis in Pankreatinkapseln zu bewerten.

Europäisches Signalverfahren

Das Signal wurde durch das BfArM am 17. September 2025 bestätigt. Auf seiner Sitzung vom 29. September bis 2. Oktober 2025 empfahl der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigi-

21. Thornton CS et al.: Porcine-derived pancreatic enzyme replacement therapy may be linked to chronic hepatitis E virus infection in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Gut*. 2024;73(10):1702-1711; doi: 10.1136/gutjnl-2023-330602. PMID: 38621922; PMCID: PMC11420761

22. Kamar N et al.: Porcine-derived pancreatic enzyme replacement therapy: a cause of hepatitis E virus transmission? *Gut*. 2025;74(2):331-332; doi: 10.1136/gutjnl-2024-332744. PMID: 38960583

23. Waddell BJ et al.: Hepatitis E virus seroprevalence is increased amongst pancreatic insufficient adults with cystic fibrosis – A single centre study. *J Cyst Fibros*. 2025;24(5):1011-1012; doi: 10.1016/j.jcf.2025.08.001. Epub 2025 Aug 20. PMID: 40841296

lanz (PRAC) bei der EMA, dass die Zulassungsinhaber von pankreatinhaltigen Arzneimitteln noch offene Fragen zum Risiko einer möglichen Übertragbarkeit von humanpathogenen Viren über pankreatinhaltige Arzneimittel beantworten sollten. In den weiteren Verlauf des Signalverfahrens wird die Biologics Working Party der EMA mit einbezogen. Der Abschluss des Signalverfahrens ist für das Frühjahr 2026 vorgesehen.

Zweite kanadische Studie

Nach Start des Signalverfahrens wurde eine weitere kanadische Studie veröffentlicht: Die Seroprävalenz des Hepatitis-E-Virus ist bei Erwachsenen mit Pankreasinsuffizienz und zystischer Fibrose erhöht – eine Single-Center-Studie.²³

Im Anschluss an die Studie von Thornton et al. (s. o.), in der Daten von CF-Patienten und -Patientinnen eines Zentrums in Alberta, Kanada, analysiert worden waren, wurde die HEV-Seroprävalenz in einer Kohorte erwachsener CF-Patienten und -Patientinnen eines anderen Zentrums in British Columbia, Kanada, untersucht. Die Studie basierte auf einer Serum-Biobank von CF-Patienten und -Patientinnen mit Proben, die zwischen 2012 und 2023 entnommen worden waren. Es wurde festgestellt, dass die HEV-Seroprävalenz in der Kohorte 18,7 Prozent betrug, was dreimal höher war als der kanadische Durchschnitt von 5,9 Prozent. Zudem hatten Personen, die PERT aufgrund einer Pankreasinsuffizienz erhielten, eine signifikant höhere HEV-Seroprävalenz (22,4 %) im Vergleich zu jenen ohne Pankreasinsuffizienz und PERT (6,7 %).

Schlussfolgerung der Studienautorinnen und -autoren

Angesichts der von Thornton et al. (s. o.) berichteten Fälle von chronischen HEV-Infektionen bei CF-Patienten und -Patientinnen nach Lungentransplantationen, die ebenfalls PERT erhalten, empfehlen die Studienautorinnen und -autoren, die Sicherheit von PERT insbesondere bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten zu überprüfen. Darüber hinaus betonen sie, dass der Entwicklung alternativer PERT-Produkte, die nicht auf Schweinen basieren, Vorrang eingeräumt werden sollte und dass CF-Patientinnen und -Patienten mit transplantierten Lungen bei Zulassung als Erste davon profitieren sollten.

FAZIT

Das BfArM hat ein europäisches Signalverfahren eingeleitet, in dem das Risiko einer Virustransmission und möglichen Infektion durch Pankreatin (Pankreaspulver vom Schwein) auf Basis der neuen Daten bewertet wird. Basierend auf dieser Bewertung wird auch geprüft, ob und gegebenenfalls welche Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich sind.

Mit einer Empfehlung des PRAC wird im Frühjahr 2026 gerechnet.

// CAR-T-Zelltherapie und sekundäre Tumorentstehung – Zufall oder Zusammenhang? //

P. BERG
G. RUPPERT-SEIPP
S. MÜLLER
M. FUNK
(PEI)

Neu auftretende maligne Erkrankungen mit T-Zell-Ursprung scheinen eine seltene Komplikation nach der Behandlung mit zugelassenen CAR-T-Zelltherapien darzustellen. Diese Fälle erfordern eine individuelle Beurteilung und idealerweise eine molekulare Testung, um mögliche produkt- oder patientenspezifische Einflussfaktoren besser zu verstehen und für eine Risikominimierung zu nutzen. Vor dem Hintergrund mehrerer Meldungen solcher Ereignisse wurde auf Ebene der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) ein Signalverfahren eingeleitet, um die verfügbare Evidenz systematisch zu bewerten. Die Ergebnisse dieser pharmakovigilanzbasierten Auswertung, an der das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) beteiligt war, werden im Folgenden zusammengefasst.

HINTERGRUND

Krebszellen können sich auf vielfältige Weise der Erkennung und Eliminierung durch das Immunsystem entziehen. Ein neuer Ansatz der Krebstherapie zielt deshalb darauf ab, körpereigene Immunzellen genetisch zu verändern und mit einem neuen Rezeptor (chimärer Antigenrezeptor, CAR) auszustatten, damit diese Krebszellen mit bestimmten Oberflächenmerkmalen (z. B. CD19 oder BCMA) gezielt erkennen und beseitigen. Bei den in der EU zugelassenen Therapien dieser Klasse werden patienteneigene T-Lymphozyten, kurz T-Zellen, entnommen und mithilfe eines viralen Vektors („Genfähre“) modifiziert, sodass die Zellen mit dieser genetischen Information chimäre Antigenrezeptor (CAR) produzieren können.

Die CAR-T-Zellen werden anschließend außerhalb des Körpers expandiert (vermehrt) und den Patientinnen und Patienten als Infusion verabreicht. Im Körper erfolgt eine Aktivierung durch die Oberflächenmerkmale der Krebszellen. In der Folge vermehren sich die CAR-T-Zellen und beginnen, maligne Zellen zu beseitigen. In der EU sind aufgrund überzeugender Wirksamkeitsdaten aus klinischen Studien aktuell sieben Produkte in definierten hämato-onkologischen Indikationen zugelassen.

Aufgrund des induzierten Abbaus von Tumorzellen (Tumorlyse) zeigten sich schon bei den ersten klinischen Studien unerwünschte Reaktionen, die in den ersten Tagen der CAR-T-Zelltherapie auftreten. Hierzu gehören das Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) mit einer systemischen Entzündungsreaktion verschiedener Organe, bei dem es zu Fieber, Schüttelfrost und Blutdruckabfall kommt. Zudem können ausgeprägte neurologische Symptome (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) mit Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Sprachstörungen auftreten.¹

Mit der zunehmenden Zahl von CAR-T-Zelltherapien und länger andauernden Nachbeobachtungen der behandelten Personen steigt die Wahrscheinlichkeit, auch seltene unerwünschte Reaktionen nachzuweisen. Ende 2023 und Anfang 2024 kam es vermehrt zu Meldungen von neuen T-Zell-Lymphomen und Leukämien nach vorheriger CAR-T-Zelltherapie, die bei der EMA ein Signalverfahren auslösten.^{2,3} Bei diesem Verfahren werden die Zulassungsinhaber aufgefordert, alle Daten aus Studien und der Literatur vorzulegen, die auf die Entstehung eines Zweitumors hinweisen könnten.

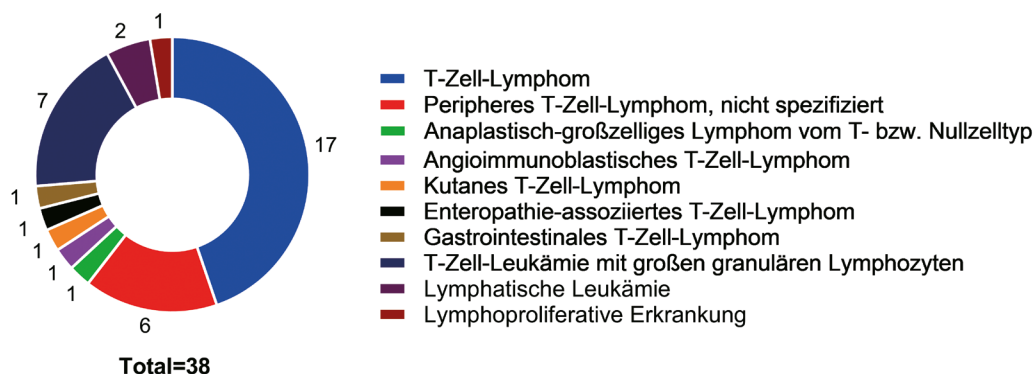
ERGEBNISSE

Bis zum definierten Stichtag (11.04.2024) wurden insgesamt 38 Fälle identifiziert, die vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der EMA unter Beteiligung des Paul-Ehrlich-Instituts bewertet wurden.²

Die meisten der 38 Verdachtsmeldungen (84 %) kamen aus dem Post-Marketing-Bereich und ließen keine Häufung bei Patientinnen und Patienten mit einer bestimmten Grunderkrankung erkennen.

Abbildung 1:
Verteilung der identifizierten
T-Zell-Lymphome und
Leukämien nach Subtypen im
Rahmen der Pharmakovigi-
lanz-Analyse von Verdachts-
fällen nach CAR-T-Zelltherapie

Dargestellt sind die verschiedenen
Formen von T-Zell-Lymphomen,
die in den 38 untersuchten Fällen
dokumentiert wurden.



Die Untersuchung des Manifestationszeitpunktes ergab, dass bei 22 der betroffenen Patientinnen und Patienten (ca. 58 %) die Dauer von der Beendigung der CAR-T-Zelltherapie bis zum Nachweis eines Zweittumors unter zwölf Monaten lag. Bei 13 Betroffenen (34 %) lag der Zeitraum zwischen zwölf und 60 Monaten und bei drei Personen (8 %) fehlte diese Angabe.

Die 38 Fälle wurden im Zeitraum von 01.01.2018 bis 11.04.2024 gemeldet, wobei 2024 mit 16 dokumentierten Manifestationen von Zweittumoren bis zum Stichtag ein (vorläufiger) Höhepunkt erreicht wurde. In diesem Zeitraum hatten mehr als 40.000 Patientinnen und Patienten CAR-T-Zellen erhalten. Das entspricht somit einer Häufigkeit von etwa einem Verdachtsfall von sekundärem T-Zell-Malignom auf 1.000 Behandlungen.

Abbildung 2:
Kumulative Fallzahl und Zeit
bis zum Nachweis von
Zweittumoren nach
CAR-T-Zelltherapie

(01.01.2018–11.04.2024)

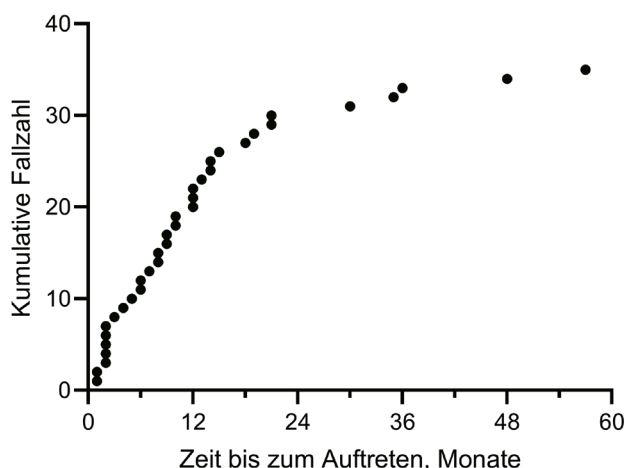
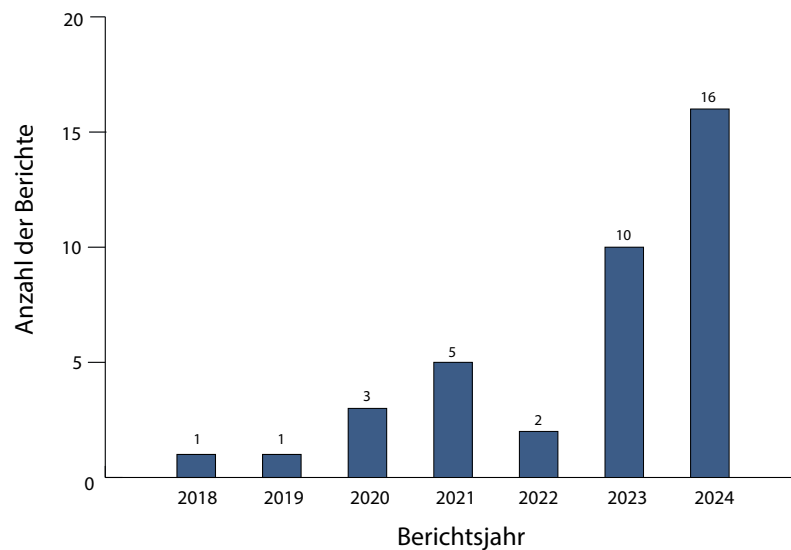


Abbildung 3:
Zeitliche Verteilung nach
Jahren der Meldungen sekundärer
T-Zell-Malignome nach
CAR-T-Zelltherapie in den
Jahren 2018 bis 2024
(11.04.2024)



Ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem frühen Auftreten des Zweittumors und der vorausgegangenen CAR-T-Zelltherapie besteht, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Da kurz vor der CAR-T-Zellinfusion eine Lymphodepletion (starke Reduktion der Lymphozyten) durchgeführt wird, wurde diese als Risikofaktor diskutiert. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die T-Zellen zum Zeitpunkt der Lymphodepletion nicht im Körper sind. Darüber hinaus stoßen gängige Bewertungskriterien für Pharmakovigilanz-Meldungen bei Gentherapien an ihre Grenzen, gehen diese doch von Arzneimitteln aus, die regelmäßig eingenommen werden und deren Wirkung nach einer gewissen Zeit nachlässt – und die unerwünschte Wirkung ebenfalls.

Gentherapien, wie CAR-T-Zellen, werden dagegen einmalig angewandt, führen aber zu bleibenden Veränderungen. Da diese Veränderungen nachweisbar sind, wurde seitens des Paul-Ehrlich-Instituts ein modifizierter Bewertungsalgorithmus vorgeschlagen, bei dem die molekulare Analyse ein entscheidendes Element darstellt.³ Genetische Untersuchungen von Tumorproben können Aufschluss darüber geben, ob Tumorzellen transduziert wurden (d. h. den CAR-Vektor enthalten) und wo genau die Integration in das Genom stattgefunden hat. Die Aktivität von Genen in der Nähe einer Insertion kann untersucht werden, um Rückschlüsse auf die Auswirkungen auf die Transkriptions- oder Translations-ebene zu ziehen.

Bei der Hälfte der 38 identifizierten Fälle waren allerdings keine Tumorproben auf das Vorhandensein des CAR-Vektors untersucht worden. Die Kausalitätsbewertung ist damit deutlich eingeschränkt, da auch andere Faktoren beziehungsweise andere vorausgegangene Therapien bei onkologischen Patientinnen und Patienten einen Zweittumor auslösen können.

Gründe für die Nichtuntersuchung waren unter anderem das Fehlen geeigneter Proben oder die fehlende Einwilligung der Patientinnen und Patienten. In den übrigen Fällen waren Analysen mit verschiedenen Methoden durchgeführt worden. Von den 19 untersuchten Tumorproben bestanden sieben (37%) aus CAR-positiven Tumorzellen. Für keinen der Fälle mit CAR-dominanten Klonen lagen zum Zeitpunkt der PRAC-Untersuchung Transkriptomdaten vor. Insgesamt sieben Proben waren negativ für den CAR-Vektor, was auf eine T-Zell-Transformation unabhängig von der Vektorinsertion hindeutet. In fünf Fällen wiesen die Tumorproben eine niedrige Kopienzahl auf, was vermutlich auf in das Tumorge-webe infiltrierende CAR-T-Zellen zurückzuführen ist und nicht als Hinweis auf eine von CAR-T-Zellen abstammende dominante Zellpopulation gewertet wurde.

REFERENZEN

1. Neelapu SS et al.: Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(1):47-62
2. Berg P et al.: Secondary malignancy of T-cell origin after CAR T-cell therapy: EMA's conclusions from the evaluation of 38 suspected cases. *Gene Ther.* 2025 (accepted)
3. Berg P et al.: CAR T-cell-associated secondary malignancies challenge current pharmacovigilance concepts. *EMBO Mol Med.* 2025;17(2):211-218

DISKUSSION

Mit der Einführung der CAR-T-Zelltherapie bei onkologischen Erkrankungen wurden schon im Rahmen der klinischen Zulassungsstudien schwerwiegende Nebenwirkungen wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) wie auch neurologische Störungen (ICANS) dokumentiert. Nach der Zulassung der neuen Produkte (Post-Marketing-Bereich) wurden in den letzten Jahren Verdachtsfälle von sekundären Malignomen gemeldet, bei denen ein Zusammenhang mit den CAR-T-Zelltherapien bestehen kann.^{2,3} Die Meldehäufigkeit für diese seltene Nebenwirkung liegt damit bei etwa 1 : 1.000. Die Häufigkeit der bestätigten therapiebedingten Zweittumoren lässt sich derzeit aufgrund fehlender Labordaten nicht sicher beziffern. Ursächlich können neben der CAR-T-Zellbehandlung auch weitere Faktoren wie Grunderkrankung, Vorbehandlung oder auch genetische Disposition von wesentlicher Bedeutung sein. Auch die Suppression des Immunsystems durch die CAR-T-Zellen und CAR-vermittelte Entzündungsprozesse könnten eine Rolle spielen.

Das Vorhandensein von anderen Risikofaktoren schließt einen ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung nicht aus. Bei einer durchschnittlichen Dosis von etwa 100 Millionen CAR-positiven Zellen pro Behandlung und inzwischen über 40.000 durchgeführten Therapien wurde das menschliche Erbgut häufig von Vektorinsertionen getroffen. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer klinisch relevanten Insertionsmutagenese kommt, also einer Veränderung im Erbgut, die in seltenen Fällen die Entstehung von Tumoren begünstigen kann.

FAZIT

Die Signalbewertung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA führte nach Analyse der gemeldeten Fälle zu der Einschätzung, dass die Entstehung sekundärer Malignome nach einer CAR-T-Zellbehandlung möglich ist. Zu weiteren Kausalitätsbewertungen sind definierte und standardisierte Laboruntersuchen erforderlich (CAR-Vektorpräsenz, Insertionsstellenanalyse, gegebenenfalls Transkriptomanalyse). Um die Aufmerksamkeit für Malignome mit T-Zell-Ursprung und entsprechendes Patientenmonitoring zu erhöhen, wurden deshalb die Produktinformationen und das Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe aktualisiert. Trotz dieses zusätzlichen Risikos bleibt der PRAC bei einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung. In ihren zugelassenen Indikationen bieten die CAR-T-Zelltherapien Patientinnen und Patienten mit ansonsten schwer behandelbaren malignen Erkrankungen oft eine überzeugende therapeutische Wirksamkeit und potenziell kurative Behandlungsoption.

// 50 Jahre Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) – Rückblick, Überblick und Ausblick //

A. SAID
L. FREUDEWALD
O. ILIESCU
N. PARRAU

A. SCHWARZROCK-
FABIAN

M. SCHULZ

(Arzneimittelkommission
der Deutschen Apotheker,
AMK)

Seit nunmehr 50 Jahren erfasst und bewertet die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) systematisch die ihr von Apothekerinnen und Apothekern gemeldeten Arzneimittelrisiken und verantwortet zugleich die adäquate Risikokommunikation an Apotheken.

Die AMK bildet heute als Pharmakovigilanzzentrum der deutschen Apothekerschaft die Schnittstelle zwischen der pharmazeutischen Praxis (öffentliche Apotheken und Krankenhausapotheken), den zuständigen Behörden (u. a. BfArM, PEI), den pharmazeutischen Unternehmern, den Arzneimittelkommissionen anderer Heilberufe und der (Fach-)Öffentlichkeit.

Darauf basierend ist die AMK stimmberechtigt in den Sachverständigenausschüssen für Verschreibungs- und Apothekenpflicht nach § 53 Abs. 2 AMG sowie im Beirat nach § 52b Abs. 3b AMG zu Liefer- und Versorgungsengpässen vertreten. Als stufenplanbeteiligte Institution ist die AMK zudem an der Routinesitzung gemäß § 63 AMG beteiligt und Gast im UAW-Ausschuss der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Weiterhin ist die AMK zunehmend in diversen klinischen Leitlinienprogrammen (u. a. in den Nationalen Versorgungsleitlinien) aktiv.

Ihr 50-jähriges Bestehen gibt somit Anlass, die Geschichte der AMK zu rekapitulieren, aktuelle Herausforderungen der Arzneimittel(therapie)sicherheit aus Sicht der Apothekerschaft zu diskutieren und auch die apothekerlichen Perspektiven für ihre (zukünftige) Rolle in der Pharmakovigilanz zu skizzieren.



Quelle: ABDA, AMK

HISTORIE UND ORGANISATION DER AMK

Die AMK wurde 1975 als wissenschaftlicher Fachausschuss der ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (damals Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker) gegründet. Konkret fand die konstituierende Sitzung der AMK am 26. August 1975 im Deutschen Apothekershaus in Frankfurt/M. statt – mit Heinz Glück, damaliger Geschäftsführer von ABDA, der Bundesapothekerkammer (BAK) und dem Deutschen Apothekerverband (DAV), als erstem Vorsitzenden sowie Lothar Hempel, ehemals Leiter des sogenannten Arzneibüros der ABDA, als dessen Stellvertreter.¹

Hintergrund der Gründung der AMK war die Verabschiedung des Arzneimittelgesetzes von 1976, das – maßgeblich geprägt durch die Contergan-Katastrophe von 1961 – die Kriterien Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln als verbindliche Maßstäbe für eine Zulassung erstmalig festschrieb.

Die AMK hatte in ihrem Gründungsjahr 13 Kommissionsmitglieder berufen, die als Experten bzw. Sachverständige die wichtigsten Arbeitsbereiche der Pharmazie repräsentieren sollten: öffentliche Apotheke, Krankenhaus, Pharmakologie, Toxikologie, pharmazeutische Chemie, pharmazeutische Technologie und Wehrpharmazie. Auch die Leiter des Zentrallaboratoriums Deutscher Apotheker (ZL) und des Deutschen Arzneiprüfungsinstituts (DAPI) wurden damals als Kommissionsmitglieder berufen. So wurde bereits in den Anfangsjahren die enge und zweckmäßige Verzahnung der zentralen Institutionen der Apothekerschaft mit der AMK erreicht, die auch heute noch fortbesteht.

Von 1977 bis 2008 prägte Prof. Dr. Volker Dinnendahl als AMK-Vorsitzender die Arbeit der AMK, deren Aufgaben und Ziele er präziserte und konsequent fortentwickelte.² Ab 2009 übernahm Prof. Dr. Martin Schulz den AMK-Vorsitz, der im Jahr 2012 auch den Umzug der AMK von Eschborn nach Berlin begleitete; seit 2019 befindet sich die AMK-Geschäftsstelle im Deutschen Apothekerhaus in Berlin.^{3,4}

Heute sind neben dem Vorsitzenden insgesamt 20 Expertinnen und Experten aus diversen Bereichen – öffentliche und Krankenhausapotheke, Universität, Medizin, Pharmakologie, klinische Pharmazie und Wehrpharmazie – ehrenamtlich für die AMK tätig. Ihre Berufung erfolgt für vier Jahre durch den ABDA-Vorstand. Auch die Leitung des ZL e. V. sowie je ein Vertreter der DAC / NRF-Kommission (Deutscher Arzneimittel Codex / Neues Rezeptur-Formularium), des DAPI e. V., des BfArM, des PEI und von AVOXA / ABDA Pharma-Daten-Service können an den Sitzungen der Kommission teilnehmen.⁵

Die Kommission diskutiert aktuelle Entwicklungen in der Pharmakovigilanz und gibt eigene Empfehlungen zu Arzneimittelrisiken ab. Darüber hinaus publiziert die Kommission eigene Stellungnahmen und Resolutionen zur Patientensicherheit.⁶⁻⁸ Ergänzend bearbeiten und bewerten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der AMK-Geschäftsstelle die täglich eingehenden Spontanberichte zu Verdachtsfällen von Arzneimittelrisiken aus Apotheken. Demgemäß stehen die Kommissionsmitglieder und die AMK-Geschäftsstelle fachlich in engem Austausch – Spontanberichte aus Apotheken bilden die Basis für die inhaltliche Arbeit der Kommission.

AUFGABENSPEKTRUM DER AMK

Die gesetzlich festgelegten Aufgaben der AMK ergeben sich im Wesentlichen aus dem Arzneimittelgesetz (AMG, §§ 62 und 63), in Verbindung mit dem sogenannten Stufenplan (Verwaltungsvorschrift), worin die systematische Erfassung von Arzneimittelrisiken verankert ist. Ergänzend sind Apothekerinnen und Apotheker durch die Berufsordnung ihrer jeweiligen Landesapothekerkammer zur Meldung von Arzneimittelrisiken an die AMK verpflichtet.

Von Beginn an betrachtete die AMK Arzneimittelrisiken gesamtheitlich und beschränkte die Risikofassung nicht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), einschließlich Wechselwirkungen, Miss- bzw. Fehlgebrauch und Abhängigkeit, sondern auch auf Verdachtsmomente von Qualitätsmängeln (QM) von Arzneimitteln, wie Verpackungsfehler, mechanische oder galenische Defekte, Deklarationsmängel, bis hin zu Fälschungsverdachtsfällen.⁹ Kann zudem eine laboranalytische Untersuchung des betroffenen Arzneimittels entscheidend zur Bewertung des Sachverhalts beitragen, erfolgt dies in enger Kooperation mit dem ZL, das im Auftrag der AMK entsprechende Analysen durchführt und die wissenschaftliche Begutachtung unterstützt.¹⁰ Die Zahl an Mustereinsendungen aus Apotheken an die AMK beläuft sich aktuell auf rund 500 Einsendungen jährlich. Im Jahr 2024 wurde davon knapp jedes zehnte Muster durch das ZL laboranalytisch untersucht.¹¹

Analog zum (breiten) Aufgabenspektrum der AMK ist im Laufe der 50 Jahre parallel die Zahl der Meldungen konstant gestiegen. Die erste Meldung erreichte die AMK am 20. April 1976; im Mai 2002 ging

bei der AMK bereits der 100.000. Berichtsbogen ein.¹² 2024 erreichte die Anzahl an Meldungen – nach einem pandemiebedingten Rückgang – sogar einen neuen Höchststand (siehe Abbildung 1).

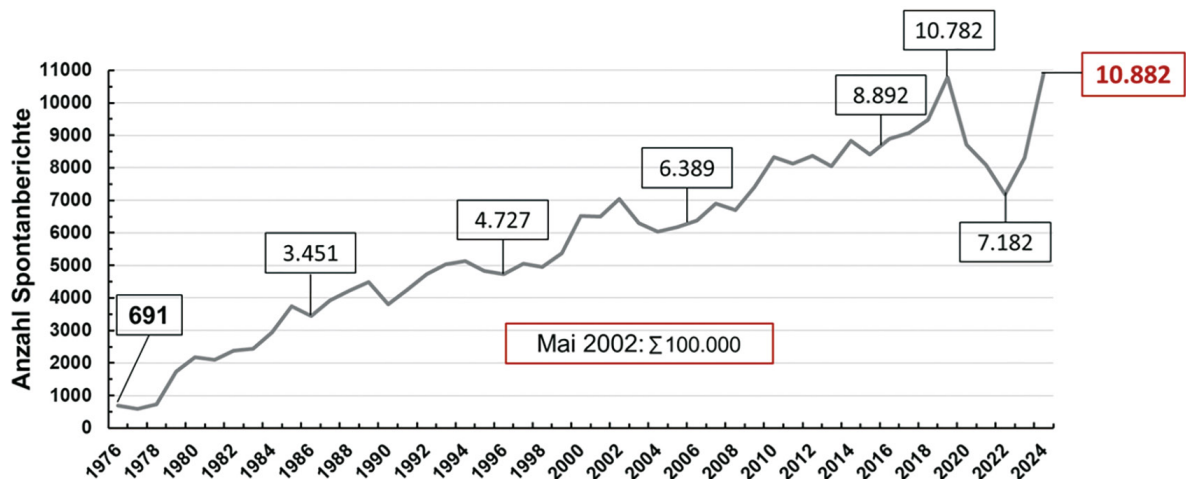


Abbildung 1:
Anzahl der eingehenden
Spontanberichte an die AMK
1976–2024
Quelle:AMK

Während in den Anfangsjahren die Dokumentation von Arzneimittelnebenwirkungen bzw. UAW und QM im Mittelpunkt stand, bezieht die AMK heute verstärkt Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in ihre Arbeit mit ein. Seit 2010 umfasst die Definition von Nebenwirkungen auch Medikationsfehler (laut EU-Richtlinie 2001/83/EG). Damit gelten nun auch Schäden für Patientinnen und Patienten, die zum Beispiel durch versehentliche Anwendungs- oder Dosierfehler oder durch Verwechslungen ähnlich aussehender oder klingender Arzneimittel (Look- und Soundalikes) entstehen, als UAW. Die AMK appelliert besonders an die Apotheken, auch potenzielle oder abgefangene Medikationsfehler konsequent an die AMK zu melden – also auch solche, die (noch) keine UAW bei Patientinnen oder Patienten verursacht haben –, um frühzeitig die Notwendigkeit präventiver Risikoabwehrmaßnahmen abschätzen zu können.^{13, 14}

Die AMK begleitet zudem auch die zunehmend neuen Herausforderungen für Apotheken und erweitert so das eigene Aufgabenfeld. In den vergangenen Jahren stieg insbesondere die Zahl an Meldungen zu Patientenrisiken in Verbindung mit Lieferengpasssituationen. So zeigte sich aufgrund von Meldungen aus Apotheken an die AMK, dass nicht nur die Nichtverfügbarkeit von Arzneimitteln mit Patientenrisiken assoziiert ist. Auch der zur Überbrückung von Liefer- und Versorgungsengpässen zunehmend zugelassene Einsatz importierter Arzneimittel (in nicht deutscher Aufmachung und/oder mit fremdsprachiger Packungsbeilage) kann das Risiko von Anwendungsfehlern erhöhen und somit die Therapiesicherheit beeinträchtigen. Daher betont die AMK die zentrale Rolle der Apotheken, die durch angemessene Beratung der Patientinnen und Patienten vor Ort entscheidend dazu beitragen, die notwendige Balance zwischen Versorgungssicherheit und Patientensicherheit zu wahren.^{15, 16}

Weitere apothekenspezifische Risikobetrachtungen der AMK betreffen u. a. die Bedenklichkeit von Rezepturausgangsstoffen sowie insbesondere die Sicherheit von apothekenpflichtigen (OTC-)Arzneimitteln, aber auch weiterer apothekenüblicher Medizinprodukte und Chemikalien, bis hin zu Nahrungsergänzungs- bzw. Lebensmitteln (Novel Foods).^{17–19}

Die AMK bemüht sich komplementierend um die Erschließung (neuer) digitaler Werkzeuge, um den Meldeprozess für Apotheken weiter zu vereinfachen. Bereits über 70 Prozent der Meldungen aus

REFERENZEN

1. Institutionalisierung langjähriger Aktivitäten: Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker. Pharmazeutische Zeitung. 1975;120(36):1300-1301
2. Dinnendahl V: Die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker: Aufgaben und Ziele. Pharmazeutische Zeitung. 1979;124(41):1949-1954
3. DAZ: Schulz neuer AMK-Vorsitzender (19.01.2009). www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2009/az-4-2009/schulz-neuer-amk-vorsitzender (Zugriff am 07.10.2025)
4. Neues Apothekerhaus. Die ABDA bezieht ihr neues Domizil (16.05.2019). www.pharmazeutische-zeitung.de/die-abda-bezieht-ihr-neues-domizil/ (Zugriff am 07.10.2025)
5. AMK: Vorsitzender und Mitglieder der AMK. www.abda.de/fuer-apotheker/azneimittelkommission/wir-ueber-uns/vorstand-amk/ (Zugriff am 07.10.2025)
6. AMK: Patientensicherheit vor ökonomischen Interessen. Resolution der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK). Pharmazeutische Zeitung. 2019;164(15):91
7. AMK: Statement der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) zur Freigabe von Cannabis zu »Genusszwecken«. Pharmazeutische Zeitung. 2022;167(8):66
8. AMK: Stellungnahme der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) zur vorgesehenen rabattvertragsgesteuerten »automatischen Substitution« von Biologika/Biosimilars in öffentlichen Apotheken. Pharmazeutische Zeitung. 2022;167(10):53
9. Zagermann-Muncke P: 20 Jahre Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker. Pharmazeutische Zeitung. 1996;141(41):3735-3740
10. AMK und ZL: Gemeinsam für mehr Patientensicherheit. Pharmazeutische Zeitung. 2025;170(44):3116-3121
11. AMK: Zahlen und Fakten. Die AMK in Zahlen: Das Jahr 2024. www.abda.de/fuer-apotheker/azneimittelkommission/amk/zahlen-und-fakten/ (Zugriff am 07.10.2025)

Apotheken werden elektronisch über Online-Formulare an die AMK übermittelt. Die Fallbewertung und Datenauswertung finden ausschließlich digital statt. Seit 2024 ermöglicht eine Schnittstelle zu DokuPIK (eine Online-Datenbank zur Dokumentation pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus) zudem die direkte Übermittlung von pharmazeutischen Interventionen, z. B. im Rahmen von (potenziellen) Medikationsfehlern, aus Krankenhausapotheken an die AMK.²⁰ Zukünftig soll der Meldeprozess auch über weitere Apothekensoftwaresysteme ermöglicht werden.

Als Pharmakovigilanzzentrum der deutschen Apothekerschaft versteht sich die AMK dabei nicht nur als Meldestelle für Apotheken. Ihr Ziel ist es, (neue) Risiken im Medikationsprozess frühzeitig zu erkennen und die sichere Arzneimittelanwendung auch empirisch zu analysieren. Hierzu bedient sich die AMK eines einzigartigen Netzwerks aus Referenzapotheken.²¹

DAS AMK-REFERENZAPOTHEKENNETZWERK

Ein zentrales Instrument der AMK ist das Referenzapothekennetzwerk (Abbildung 2). Dieses deutschlandweit einzigartige System verfügte anfänglich über 137 Apotheken (um 1979) und umfasst aktuell (2025) über 700 öffentliche und 60 Krankenhausapotheken aus allen Bundesländern.



Abbildung 2:
AMK-Referenzapotheken können sich mittels Logo ausweisen

Quelle: AMK

Die Akquise der Referenzapotheken erfolgt in Zusammenarbeit mit den Landesapothekerkammern nach definierten Qualitätskriterien. Ziel ist es, ein Netzwerk aus Apotheken aus allen Lagen (städtisch bis ländlich) und Größen zu vertreten, d. h. kleine, mittlere und größere Apotheken (bezogen auf die Anzahl pharmazeutischen Personals).

Mittels Umfragen sollen gezielte, thematisch fokussierte Erhebungen über Arzneimittelrisiken durchgeführt werden, die über die Sachverhalte einzelner Meldungen aus Apotheken hinausgehen. In Ergänzung zum Spontanberichtswesen ermöglicht das Referenzapothekennetzwerk der AMK, identifizierte Risikokonstellationen quantitativ zu bewerten und praktische Erfahrungen der Apothekenteams zu ausgewählten Themen der AMTS empirisch zu analysieren. Die so erhobenen Daten fließen in die (gemeinsame) Risikobewertung der AMK mit Bundesoberbehörden und anderen Institutionen mit ein, wie folgende Umfragen exemplarisch verdeutlichen sollen:

• **AMTS im Kontext der Einführung des E-Rezeptes²²**

Zum Jahresbeginn 2024 befragte die AMK die Referenzapotheken zur Einführung des elektronischen Rezepts (E-Rezept). Ziel war es, die Auswirkungen der Digitalisierung auf die AMTS zu bewerten. Obschon zum Zeitpunkt der Umfrage etwa 85 Prozent der E-Rezepte über die elektronische Gesundheitskarte (eGK) eingelöst wurden, erkannten Apotheken, dass ein Papierausdruck (Token) insbesondere von älteren oder digital weniger erfahrenen Patientinnen und Patienten bevorzugt wurde. Moniert wurde auch deren fehlende Einsicht zu Verordnungsinhalten ihrer E-Rezepte auf der eGK. Etwa ein Viertel der Apotheken bewertete das E-Rezept als deutliche Verbesserung für die AMTS, 39 Prozent sahen teilweise positive Effekte, zehn Prozent jedoch auch Risiken. Mit fehlerhaften oder technisch inkorrekt übersetzten Freitextverordnungen sowie der häufig (noch) fehlenden Freigabe von E-Rezepten (per Signatur der Verordnenden), wurden zudem zwei Problemfelder identifiziert, die für bisherige Muster-16-Verordnungen nahezu unbekannt waren und sich explizit neu aus dem Kontext der elektronischen Verordnungen ergaben.

12. Dinnendahl V: Die AMK – bei Fragen zur Sicherheit die erste Adresse. Rundschreiben Apothekerkammer Berlin. 2002;3:129-133

13. Said A et al.: Medikationsfehler in der Praxis: Die Bedeutung von Look- und Soundalikes als Mitursache von Medikationsfehlern. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2019;2:24-36

14. Parrau N et al.: Dosierung flüssiger Zubereitungen zum Einnehmen – Potenzial für Medikationsfehler. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2021;2:25-35

15. Said A et al.: Drug shortages may compromise patient safety: Results of a survey of the reference pharmacies of the Drug Commission of German Pharmacists. Health Policy. 2018;122(12):1302-1309

16. AMK: Amoxicillin Aurobindo 250 mg/5 ml und Amoxiclav Aurobindo 400 mg/57 mg, Trockensaft (USA): fehlende Dosierhilfe und Markierung zur Rekonstitution. Pharmazeutische Zeitung. 2023;168(36):71

17. AMK: Bedenkliche Rezepturarztmittel Stand Juni 2025. Pharmazeutische Zeitung. 2025;170(27):85

18. Said A et al.: Trends in dispensing oral emergency contraceptives and safety issues: a survey of German community pharmacists. International Journal of Clinical Pharmacy. 2019;41(6):1499-150

19. Bundesapothekerkammer: Arzneimittelmisbrauch – Leitfaden für die apothekerliche Praxis. www.abda.de/themen/versorgungsfragen/medikamentenmisbrauch/ (Zugriff am 07.10.2025)

20. Freudewald L et al.: Enabling direct medication error reporting from hospital pharmacists to the Drug Commission of German Pharmacists via a technical interface: DokuPIK. Poster presentation (HPS-072) 83rd FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Copenhagen, DK, 31.08.–03.09.2025. Pharmacy Education. 2025; 25(4):45

21. AMK: Referenzapotheken der AMK. www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/wir-ueber-uns/referenzapotheken-der-amk/ (Zugriff am 07.10.2025)

• **Dosierungsangabe auf dem Rezept – Erhöhung der AMTS?**²³

Eine weitere Referenzapothekenumfrage befasste sich mit der seit November 2020 verpflichtenden Angabe der Dosierung auf ärztlichen Verschreibungen (§ 2 Abs. 1 Nr. 7 Arzneimittelverschreibungsverordnung, AMVV). So sollte drei Jahre nach Inkrafttreten der Änderung der AMVV evaluiert werden, ob u. a. durch die Angabe der Dosierung eine Verbesserung der AMTS erreicht worden ist. Dies bestätigten knapp 44 Prozent der Referenzapotheken: Konkrete Dosierungsangaben, deren Richtigkeit vorausgesetzt, erleichtern die Patientenansprache und sind geeignet, um im Beratungsgespräch die Einnahmetreue zu stärken sowie potenzielle Medikationsfehler im Zusammenhang mit Dosis, Einnahmezeitpunkt und Darreichungsform zu erkennen. Weitere 53 Prozent sahen die AMTS hingegen nur teilweise verbessert oder unverändert. So wurde der Dosierungsvermerk als oftmals zu ungenau bzw. veraltet erkannt. Zudem wird aus Sicht der Referenzapotheken die Angabe „>> Dj <<“ (Bestätigung des Arztes, dass dem Patienten oder der Patientin eine schriftliche Dosierungsanweisung vorliegt) oftmals auch ohne Vorliegen eines Medikationsplans oder alternativer Dosieranweisung gesetzt. Diese Angabe leistet somit keinen vergleichbaren Beitrag zur AMTS.

• **Referenzapotheken-Umfrage zum Blaue-Hand-Schulungsmaterial**²⁴

Anfang 2020 führte die AMK eine Umfrage durch, um zu ermitteln, in welchem Umfang behördlich genehmigtes Schulungsmaterial (Blaue Hand) in Apothekenteams bekannt ist, angewendet wird und welche Verbesserungsmöglichkeiten im Umgang mit den Materialien gesehen werden. Alle befragten Krankenhausapotheken und 86 Prozent der öffentlichen Apotheken gaben an, Blaue-Hand-Material grundsätzlich zu kennen; jedoch hielten nur 77 Prozent der öffentlichen Apotheken und 59 Prozent der Krankenhausapotheken entsprechendes Material dafür geeignet, (potenzielle) Anwendungsrisiken zu minimieren. Die größte Herausforderung war laut Rückmeldung, das Material in den täglichen Arbeitsroutinen zu verankern. Viele Apotheken sprachen sich zudem dafür aus, das Material klarer, kompakter und zielgruppenorientierter zu gestalten, z. B. durch QR-Codes auf Packungen oder multimediales Material.

Auf Basis der erhobenen Daten kann ein gemeinsamer, interprofessioneller Austausch mit dem Bundesministerium für Gesundheit, den Bundesoberbehörden, der AkdÄ und anderer Beteiligter auf nationaler und internationaler Ebene gelingen. Die praktischen Erfahrungen der Apothekerinnen und Apotheker bieten hierbei die nötige Grundlage für risikoorientierte Maßnahmen im Sinne der Patientensicherheit.

RISIKOKOMMUNIKATION: VON DER MELDUNG ZUR MASSNAHME

Eine wichtige Aufgabe der AMK ist die schnellstmögliche Information der Apothekerinnen und Apotheker über (neu) bekanntgewordene Arzneimittelrisiken sowie über Maßnahmen zur Verbesserung der AMTS. Diese umfassen beispielsweise Maßnahmen der nationalen (Bundesober-)Behörden, Empfehlungen und Beschlüsse der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) beziehungsweise der EU-Kommission sowie Stellungnahmen von Fachgesellschaften wie der AMK selbst; ebenso gehören abgestimmte Empfehlungen pharmazeutischer Unternehmer zur Risikoabwehr, in Form von Rote-Hand- oder Informationsbriefen dazu.

Die AMK gibt ergänzend chargenbezogene Mitteilungen zu Arzneimitteln und apothekenüblichen Produkten bekannt. Bei Chargenrückrufen und -überprüfungen sind Apotheken dazu veranlasst – im Sinne des vorbeugenden Patientenschutzes – ihre Lagerbestände zu kontrollieren und (sofern vorhanden) qualitätsgeminderte Arzneimittel nicht mehr abzugeben bzw. an die betroffenen Zulassungsinhaber zurückzusenden.

22. Said A et al.: AMK-Referenzapothekenumfrage: Auswirkungen auf die AMTS im Zusammenhang mit der Einführung des E-Rezepts. Pharmazeutische Zeitung. 2024;169(43):2986-2989

23. Schwarzrock-Fabian A et al.: AMK-Referenzapothekenumfrage: Dosierungsanweisung auf Rezept – Erhöhung der AMTS? Pharmazeutische Zeitung. 2024;169(17):1169-1172

24. Said A et al.: Pharmacists' perception of educational material to improve patient safety: A cross-sectional study on practices and awareness in Germany. Medicine (Baltimore) 2021;100(11):e25144

25. AMK: Nitrosierbarkeit aminophenazonhaltiger Arzneimittel. Pharmazeutische Zeitung. 1976;121(14):489-491

26. AMK: NDMA-Belastung ist besorgniserregend. Pharmazeutische Zeitung. 2018;162(31):2152

27. AMK: Schriftliche Information zur 95. Routinesitzung nach § 63 AMG: TOP 6 Verschiedenes: AMK-PHAGRO-Schnellinformationssystem. Unter: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/Routinesitzung/Protokolle/95Sitzung/protokoll_95.html?nn=594586 (Zugriff am 07.10.2025)

Jährlich veröffentlicht die AMK über 300 Risikoinformationen an die Apotheken. Die erste AMK-Nachricht stammt vom 1. April 1976 und informierte über das Risiko der Kanzerogenität durch die Nitrosierbarkeit aminophenazonhaltiger Arzneimittel – ein Risiko, das über 40 Jahre später mit der Identifikation von Nitrosaminen (NDMA u. a.) in Sartanen im Jahr 2018 erneut notwendige Aufmerksamkeit erhielt.²⁵ Auch hier hatte die AMK früh eine vorläufige Stellungnahme zum toxikologischen Risiko für betroffene Patientinnen und Patienten veröffentlicht.²⁶

Für besonders dringliche Risiken, die mit einem akuten Gefahrenpotenzial einhergehen, kommt ein Schnellinformationssystem zum Einsatz, das die AMK mit dem Bundesverband des pharmazeutischen Großhandels (PHAGRO) vereinbart hat und seit 1996 betreibt.²⁷ Dieses AMK-PHAGRO-Schnellinformationssystem erlaubt es, bei Bedarf alle Apotheken in Deutschland innerhalb weniger Stunden über dringliche Arzneimittelrisiken zu informieren. Das Schnellinformationssystem kam zwischen 2013 und 2020 über 20-mal zum Einsatz; beispielsweise nach identifizierten Fälschungen von Remicade® (Infliximab) oder nach partikulärer Kontamination von cyclophosphamidhaltigen Infusionslösungen.

Mit ihrer risikoadaptierten Kommunikationsstrategie unterstützt die AMK Apotheken dabei, qualitäts-geminderte Arzneimittel konsequent aus dem Verkehr zu nehmen und betroffene Patientinnen und Patienten angemessen über mögliche Risiken informieren zu können. Somit bleibt die Apotheke vor Ort ein zentraler Garant für aktiven Patientenschutz.

FAZIT

Im Jubiläumsjahr 2025 blickt die AMK auf fünf Jahrzehnte intensiver Arbeit zurück. Seit 1975 ist die AMK fester Bestandteil der Arzneimittel(therapie)sicherheit in Deutschland und steht für ein einzigartiges Zusammenwirken von wissenschaftlicher Expertise, strukturierter Risikoerfassung und -kommunikation sowie praxisnaher Empirie.

Ihre Wirksamkeit entfaltet sich dabei auf drei tragenden Säulen:

1. Die unabhängige, interprofessionell aufgestellte Kommission der AMK vereint pharmazeutische, medizinische und klinische Fachkompetenz. Ihre berufenen Mitglieder bringen Erfahrungen aus Praxis, Wissenschaft und Klinik ein, bewerten (neue) Risiken und publizieren zuverlässig praxisnahe Empfehlungen zur Arzneimittelsicherheit.
2. Die Geschäftsstelle der AMK bildet die operative Schnittstelle für die Erfassung und Bewertung von Spontanberichten aus Apotheken sowie einer direkten und zielgerichteten Risikokommunikation. Ein besonderer Fokus liegt dabei in der konsequenten Fortentwicklung des Meldesystems und der sachgerechten Einbindung weiterer Kompetenzzentren der Apothekerschaft (ZL, DAC/NRF, DAPI, ABDATA).
3. Das etablierte AMK-Referenzapothekennetzwerk ermöglicht über gezielte, thematisch fokussierte Umfragen eine sinnvolle Ergänzung zum Spontanberichtswesen. Identifizierte Risikokonstellationen können so quantitativ bewertet werden. Die praktischen Erfahrungen der Apothekerschaft im Kontext komplexer AMTS-Risiken bieten hierbei die nötige Grundlage.

Auch zukünftig wird die AMK ihre Rolle als unabhängige Instanz der Arzneimittel(therapie)sicherheit fortführen und weiterentwickeln und dabei als Pharmakovigilanzzentrum der Apothekerschaft die Verbindung zwischen Praxis, Behörden und (Fach-)Öffentlichkeit stärken.

// Darstellung der Wirkstärke in Medikationsplänen – Probleme erkennen, melden und vermeiden //

R. HOFFMANN

A.-K. GOTTZEIN

(BfArM)

Medikationspläne wie der bundeseinheitliche Medikationsplan oder der elektronische Medikationsplan stellen grundlegende Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) dar, tragen aber auch das Potenzial für die Entstehung von neuen Arzneimittelrisiken in sich. In diesem Artikel wird am Beispiel des Hochrisikoarzneimittels Methotrexat gezeigt, wieso eine erhöhte Aufmerksamkeit bei der Nutzung von Medikationsplänen geboten ist.

Die sichere und transparente Arzneimitteltherapie stellt eine der zentralen Herausforderungen im deutschen Gesundheitswesen dar. Insbesondere bei multimorbiden Patientinnen und Patienten, die häufig mehrere Medikamente gleichzeitig einnehmen, steigt das Risiko für Wechselwirkungen, Doppelverordnungen oder Anwendungsfehler erheblich. Um diesem Risiko wirksam zu begegnen, wurde bereits 2016 mit der Einführung des bundeseinheitlichen Medikationsplans (BMP) ein Instrument geschaffen, das allen Beteiligten – Ärztinnen und Ärzten, Apothekerinnen und Apothekern sowie den Patientinnen und Patienten selbst – eine klare und verständliche Übersicht über die aktuelle Medikation bietet. Mit der fortschreitenden Digitalisierung des Gesundheitswesens wurde dieses Konzept konsequent weiterentwickelt: Der elektronische Medikationsplan (eMP) integriert die Informationen in die Telematikinfrastruktur und ermöglicht so einen sicheren, jederzeit verfügbaren Zugriff auf aktuelle Daten.

Die gesetzliche Verankerung der Medikationspläne ist im § 31a SGB V festgelegt. Hier wird über den Absatz 3b auch eine Regelung über die zu verwendenden Angaben bei Fertigarzneimitteln in Bezug auf die Wirkstoffbezeichnung, die Darreichungsform und die Wirkstärke des Arzneimittels getroffen. Für diese drei Angaben sind „[...] einheitliche Bezeichnungen zu verwenden, die in der Referenzdatenbank nach § 31b SGB V zur Verfügung gestellt werden“¹.

Für das Betreiben der Referenzdatenbank nach § 31b SGB V ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zuständig. Für Wirkstoffbezeichnung, Darreichungsform und Wirkstärke werden die in der Zulassung, Registrierung oder Genehmigung zum Inverkehrbringen festgelegten Angaben herangezogen. Diese werden, falls erforderlich, in Abstimmung mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und weiteren Organisationen gemäß § 31b Abs. 3 Satz 2 und 3 SGB V so vereinheitlicht, dass sie für Patientinnen und Patienten verständlich sind und Verwechslungen vermieden werden können. Zusätzlich zu den drei genannten Pflichtangaben wurde im Datenpaket der Referenzdatenbank die behördlich zugelassene Arzneimittelbezeichnung ergänzt, um eine eindeutige Identifizierung von Arzneimitteln in Primärsystemen zu ermöglichen, die nicht auf Basis der Pharmazentralnummer (PZN) arbeiten. Damit ist das Ziel der Referenzdatenbank, durch eine verbindliche Datenbasis die Anwendung des bundeseinheitlichen Medikationsplans und des elektronischen Medikationsplans zu optimieren.

FALLBESCHREIBUNG

Dem BfArM liegen Meldungen zu potenziellen Arzneimittelrisiken vor, die den Verdacht auf eine inkorrekte Abbildung der Wirkstärke von methotrexathaltigen Fertigspritzen im Medikationsplan beschreiben. Diese Meldungen haben gemeinsam, dass nach der Auswahl eines Fertigarzneimittels mit einer spezi-

fischen absoluten Einheit (hier: Milligramm) an Methotrexat in einer Fertigspritze die Wirkstoffstärke an Methotrexat im BMP sowohl in der Arzneimittelbezeichnung als auch in der „Stärke“-Spalte nur noch als Konzentration angezeigt wird:

Beispiel A (Darstellung der Wirkstärke als Konzentration; wie in Meldungen angegeben)

1. Auswahl einer methotrexathaltigen Fertigspritze im Primärsystem als „Methotrexat Firma A 15 mg (20 mg/ml) Inj.-Lsg.i.e.F.-Sp“
2. Anzeige im BMP

Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	monatlich morgens mittags abends zur Nacht	Einheit	Hinweise	Grund
Methotrexat	Methotrexat 20 mg/ml Injektionslösung	20 mg/ml	Spritze	Siehe nächste Zeile			Rheumatoide Arthritis
Jeden Montag wiederholen: 8 Uhr: 1 Stk							

Abbildung 1: Beispiel A (Darstellung der Wirkstärke als Konzentration im BMP)

Eine Recherche ergab, dass neben der oben gezeigten Darstellung der Wirkstärke als Konzentration andere methotrexathaltige Fertigspritzen mit ihrer Wirkstoffmasse als absolute Einheit angezeigt werden.

Beispiel B (Darstellung der Wirkstärke als absolute Einheit)

1. Auswahl einer methotrexathaltigen Fertigspritze im Primärsystem als „Methotrexat Firma B 15 mg (20 mg/ml) Inj.-Lsg.i.e.F.-Sp“
2. Anzeige im BMP

Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	monatlich morgens mittags abends zur Nacht	Einheit	Hinweise	Grund
Methotrexat	Methotrexat 15 mg (20 mg/ml) Injektionslös...	15 mg	Spritze	Siehe nächste Zeile			Rheumatoide Arthritis
Jeden Montag wiederholen: 8 Uhr: 1 Stk							

Abbildung 2: Beispiel B (Darstellung der Wirkstärke als absolute Einheit im BMP)

Das in den Fallberichten beschriebene Beispiel A weist nun zwei Probleme auf:

1. Für das Produkt von Firma A kann allein aus der Arzneimittelbezeichnung und/oder der Wirkstärke keine Information über die gewollte Einzeldosis im BMP geschlossen werden. Wenn die gewünschte Einzeldosis zusätzlich in den Feldern Dosierung/Hinweise oder Zusatzinformationen nicht als absolute Einheit, sondern lediglich als Stückzahl angegeben wird, ist die Information zur gewollten Einzeldosis komplett verloren gegangen.
2. Die angezeigte Konzentration von 20 mg/ml kann als absolute Einheit missinterpretiert werden und fälschlicherweise in der Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg anstelle von 15 mg resultieren.

Beide Probleme beschreiben potenzielle Risiken im optimalen Medikationsprozess und stören damit die Arzneimitteltherapie- und Patientensicherheit.

ERLÄUTERUNG

Um die Beobachtungen aus den Meldungen erklären zu können, ist bereits der erwähnte Hinweis aus den rechtlichen Hintergründen wichtig: „Die Wirkstoffbezeichnung, die Darreichungsform und die Wirkstärke basieren auf den Angaben, die der Zulassung, der Registrierung oder der Genehmigung für das Inverkehrbringen des jeweiligen Arzneimittels zugrunde liegen.“² Somit entspricht die Angabe der Wirkstärke, die auch in der Arzneimittelbezeichnung vorhanden ist, derjenigen in der Zulassung. Gibt

REFERENZEN

1. Bundesministerium der Justiz: Sozialgesetzbuch (SGB V) – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung – § 31a Medikationsplan, Abs. 3b. Gesetze im Internet. 1988; www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/31a.html (Zugriff am 31.10.2025)

2. Bundesministerium der Justiz: Sozialgesetzbuch (SGB V) – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung – § 31b Referenzdatenbank für Fertigarzneimittel, Abs. 3 Satz 1. Gesetze im Internet. 1988; www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/31b.html (Zugriff am 31.10.2025)

3. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. (DGRh): Potenziell folgenschwere Schwachstelle im Bundeseinheitlichen Medikationsplan bei Dokumentation der Methotrexat-Dosierung. 23.01.2025; https://dgrh.de/dam/jcr:38b0ce29-b9f0-4cb3-b402-070dc-cde5673/250121_DGRh%2520S-N%2520MTX%2520Dosierung.pdf (Zugriff am 31.10.2025)

4. BfArM: Telematikanwendungen. 2021; www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/Aufgaben/Telematikanwendungen/node.html (Zugriff am 31.10.2025)

es für die verschiedenen Volumina der Fertigspritzen und damit absoluten Einheiten keine gesonderte Zulassung, sondern lediglich eine gemeinsame Zulassung in Form einer Konzentrationsangabe, werden sie in der Referenzdatenbank und den darauf aufbauenden Medikationsplänen einheitlich mit derselben Arzneimittelbezeichnung und Wirkstärke (als Konzentration) geführt. Das trifft im Beispiel A für Firma A zu.

Davon abgegrenzt wird eine Unterscheidung der verschiedenen Fertigspritzen in den Medikationsplänen dann möglich, wenn diese, wie in Beispiel B für Firma B, für jede absolute Einheit als Wirkstoffstärke eine eigene Zulassung haben. Es liegt somit kein eigentlicher Fehler in den Referenzdaten vor, sondern vielmehr eine regulatorische Besonderheit, die der optimalen Darstellung in den Medikationsplänen entgegensteht.

AUSWIRKUNG AUF DIE PRAXIS

Bei der Verwendung von Medikationsplänen, sei es als Quelle in der Arzneimittelanamnese, beim stationären Entlassmanagement oder als allgemeine Arzneimittelübersicht für Patientinnen und Patienten, ist trotz höchster Datenqualität Vorsicht geboten. Die enthaltenen Angaben sollten, vor allem bei Hochrisikoarzneimitteln wie Methotrexat, vor Anwendung auf Plausibilität geprüft und ggf. angepasst werden. Ein gleichlautender Hinweis wurde bereits aus einem anderen Grund von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. (DGRh) bei Dokumentation der Methotrexatdosierung im BMP veröffentlicht.³ Eine Möglichkeit ist die konsequente Nutzung von absoluten Einheiten in Milligramm, Milliliter oder einer anderen adäquaten SI-Einheit in den Dosierungsangaben bzw. die Nutzung der Felder für Hinweise und Zusatzinformationen zur Abbildung von komplexen Dosierschemata.

MELDEN VON ARZNEIMITTLRISIKEN

Die Meldung von (potenziellen) Arzneimittelrisiken, wie dem oben beschriebenen, bildet eine wesentliche Grundlage für weitere regulatorische Maßnahmen. So können die zuständigen Bundesoberbehörden gemeinsam mit anderen Interessengruppen Risiken erkennen, bewerten und geeignete Gegenmaßnahmen entwickeln. Dies gilt auch für Arzneimittelrisiken, die nicht zu einem Personenschaden geführt haben. Angehörige der Heilberufe sind daher aufgefordert, entsprechende Meldungen an ihre Arzneimittelkommissionen weiterzugeben, die diese an die zuständige Bundesoberbehörde übermitteln. Auffälligkeiten oder Fehlerkonstellationen bei der Nutzung der Telematikinfrastruktur – einschließlich der Medikationspläne – können zudem direkt an die zuständige Meldestelle im BfArM adressiert werden.⁴

FAZIT

(Potenzielle) Medikationsfehler können auch aus eigentlich die AMTS fördernden Maßnahmen wie dem bundeseinheitlichen Medikationsplan oder dem elektronischen Medikationsplan entstehen. Dabei können regulatorische Besonderheiten eine wichtige Rolle in der Entstehung spielen. Umso wichtiger ist die stetige Aufmerksamkeit der beteiligten Interessengruppen und die Nutzung des Spontanmeldesystems bei Auffälligkeiten, um auch mittelfristige Lösungen anstoßen zu können.

NEUES IN KÜRZE

PERIKARDERGUSS UNTER SOTATERCEPT: AKTUALISIERUNG DER FACH- UND GEBRAUCHSINFORMATION MIT PERIKARDERGUSS ALS NEUE NEBENWIRKUNG

Im Rahmen des europäischen Verfahrens zur Bewertung der periodischen Sicherheitsberichte (PSUR Single Assessment) wurde für den Wirkstoff Sotatercept auf Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) Perikarderguss als neue Nebenwirkung in die Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen.

Im Rahmen des letzten periodischen Sicherheitsberichts (PSUR) nach der Zulassung von Sotatercept wurden 19 Fälle von Perikardergüssen bei der Anwendung von Sotatercept umfassend bewertet. Vier Fälle wurden aus interventionellen Studien und 15 Fälle nach der Markteinführung berichtet. Es ist bekannt, dass die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) und deren Progression ein Risikofaktor für die Entstehung von Perikardergüssen sind. Jedoch wurde in einigen berichteten Fällen der Perikarderguss trotz stabilem PAH-Verlauf oder Verbesserung der PAH-Hämodynamik beobachtet und daher eine iatrogene Ursache des Perikardergusses vermutet. Darüber hinaus wurde im Dezember 2024 eine klinische Phase-II-Studie mit dem ähnlichen Arzneimittel Ciboterecept (eine Ligandenfalle für Rezeptor Typ IIB [ActRIIB]) wegen Perikardergüssen abgebrochen und die klinische Entwicklung des Präparates eingestellt. Angesichts dieser Meldungen wurde der Zulassungsinhaber von Sotatercept aufgefordert, eine ausführliche Analyse aller gemeldeten Fälle von Perikardergüssen vorzulegen.

Eine Suche nach Fallberichten in interventionellen und nicht interventionellen Studien sowie im Spontanmeldesystem EVDAS (EudraVigilance-Datenbank) ergab unter Berücksichtigung einer Doppelmeldung (Duplikat) insgesamt 19 Fälle von Perikardergüssen, darunter fünf Fälle von Perikardtamponaden. Die statistische Berechnung des Quotenverhältnisses (Reporting Odds Ratio; untere Grenze ROR(-)) für Perikarderguss bzw. Perikardtamponade ergab die Werte 108,37 bzw. 33,78. Diese hohen Werte sprachen gegen die Hintergrundinzidenz von PAH als ein Störfaktor. Allerdings wurden in zwölf Fällen andere Arzneimittel wie Prostazyklinanaloge angewendet und/oder es bestanden Bindegeweberkrankungen (vor allem Sklerodermie), die einen Perikarderguss verursacht haben könnten.

Auch in der Literatur wurde über Perikardergüsse bei der Anwendung von Sotatercept berichtet. Hoepfer et al.¹ berichteten über zwei placebokontrollierte Phase-III-Studien (STELLAR und ZENITH) mit insgesamt 428 Patienten mit PAH. In diesen zwei Studien wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Sotatercept und Placebo bei der Entstehung von Perikardergüssen beobachtet. Sahay et al.² berichteten über 384 mit Sotatercept behandelte Patientinnen und Patienten, von denen 20 (5,2%) einen Perikarderguss entwickelten. Bei der Mehrheit (13/20) war die PAH assoziiert mit Bindegeweberkrankungen. Elf von den 20 entwickelten Perikardergüsse trotz Verbesserung ihrer PAH-Hämodynamik, sodass ein kausaler Zusammenhang zwi-

schen Perikarderguss und Sotatercept vermutet wurde. Larson et al.³ schilderten die Fälle von vier Patienten bzw. Patientinnen, bei denen Sotatercept zur Entwicklung eines neuen Perikardergusses oder Verschlimmerung eines bestehenden Perikardergusses führte. Zwei von ihnen entwickelten Perikardtamponaden. Nach der Dosisreduzierung bzw. dem Absetzen von Sotatercept kam es zur Verbesserung des Perikardergusses. McKenna et al.⁴ berichteten von fünf Patientinnen und Patienten, die nach zwei- bis achtmonatiger Therapie mit Sotatercept Perikardergüsse entwickelten. Drei hatten sklerodermieassoziierte PAH. In einem Fall kam es zur Entwicklung eines neuen Perikardergusses und in vier Fällen zur Verschlimmerung eines bestehenden Perikardergusses trotz stabilem PAH-Verlauf oder Verbesserung der PAH-Hämodynamik.

Der Pathomechanismus des Perikardergusses bei der Anwendung von Sotatercept ist nicht geklärt, unter anderem wurden mögliche Off-Target-Effekte von Sotatercept an knochenmorphogenetischen Proteinen postuliert. In der Publikation von Pulkkinen et al.⁵ wurde das knochenmorphogenetische Protein 2 (bone morphogenetic protein 2 [BMP2]) mit der Entwicklung von Perikarderguss in ischämischem Schweineherzmuskel in Verbindung gebracht. Knochenmorphogenetische Proteine sind ein Bestandteil des TGF- β -Signalwegs. In der Publikation von Tager et al.⁶ wurde darauf hingewiesen, dass die Bindung von Activin A durch Sotatercept eine Kaskade entzündlicher Reaktionen hervorrufen könnte und dass

NEUES IN KÜRZE

25

der TGF- β /Activin-Signalweg eine Rolle bei der Gefäßintegrität spielt, dessen Hemmung würde zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität und infolgedessen zum Perikarderguss führen. Auf Basis der Analyse aller vorliegenden Daten im letzten PSUR Single Assessment (PSUSA/00011076/202503) war der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Perikarderguss und der gleichzeitigen Anwendung von Sotatercept zumindest eine begründete Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Nebenwirkung Perikarderguss mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ zur Produktinformation von Sotatercept hinzugefügt werden soll.

Bei mit Sotatercept behandelten PAH-Patienten, die im Verlauf der Therapie einen Perikarderguss entwickeln, sollte auch an die Möglichkeit eines sotaterceptinduzierten Perikardergusses gedacht werden.

Über das Arzneimittel

Sotatercept (Winrevair) ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das aus der extrazellulären Domäne des humanen Activin-Rezeptors Typ IIA (ActRIIA) und einer humanen IgG1-Fc-Domäne besteht. Es bindet als Ligandenfalle hochselektiv Activin A, ein dimeres Glykoprotein, das zur Liganden-Superfamilie des Transforming-Wachstumsfaktors- β (transforming growth factor, TGF- β) gehört. Dadurch wird die Bindung von Activin A an seinen Rezeptor (ActRIIA) verhindert, der Schlüsselsignale bei Inflammation, Zellproliferation, Apoptose und Gewebemöostase reguliert. Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien ist für die Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) zugelassen.

REFERENZEN

1. Hoepfer MM et al.: STELLAR and ZENITH trial investigators. Pericardial effusion in sotatercept phase 3 trials: insights from STELLAR and ZENITH. *Eur Respir J.* 2025;66(3):2500768. doi: 10.1183/13993003.00768-2025. PMID: 40774811; PMCID: PMC12461899
2. Sahay S et al.: Pericardial effusions and sotatercept therapy in pulmonary arterial hypertension: a multicentre, real-world experience. *Eur Respir J.* 2025;66(4):2501040. doi: 10.1183/13993003.01040-2025. PMID: 40774808
3. Larson J et al.: Sotatercept and the Development of Pericardial Effusions: An Emerging Safety Signal. *Chest.* 2025. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2025.07.4083>
4. McKenna AM et al.: A Case Series: Pericardial Effusion in Patients Treated With Sotatercept. *Pulm Circ.* 2025;15(3):e70162. doi: 10.1002/pul2.70162. PMID: 40922947; PMCID: PMC12414260
5. Pulkkinen HH et al.: BMP2 gene transfer induces pericardial effusion and inflammatory response in the ischemic porcine myocardium. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1279613. doi: 10.3389/fcvm.2023.1279613. PMID: 38028463; PMCID: PMC10655027
6. Tager D et al.: Pericardial Effusion and Prostacyclin Analog Toxicity After Initiation of Sotatercept. *Pulm Circ.* 2025;15(3):e70141. doi: 10.1002/pul2.70141. PMID: 40717711; PMCID: PMC12296709

PROMETHAZIN: NEUE KONTRAINDIKATION FÜR KINDER UNTER SECHS JAHREN

Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation infolge einer neuen Sicherheitsbewertung

Anlässlich der für promethazinhaltige Arzneimittel eingeführten Kontraindikation bei Kindern unter sechs Jahren in Neuseeland, Australien und Großbritannien gelangt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nach einer durchgeführten nationalen Sicherheitsbewertung zu der Einschätzung, dass die Einführung einer Kontraindikation für Kinder unter sechs Jahren (bisher: unter zwei Jahren) auch für Deutschland geboten ist.

Das BfArM gelangte in seiner Bewertung zur Auffassung, dass aufgrund entsprechender Berichte die Anwendung von Promethazin bei Kindern unter sechs Jahren zu zentralnervösen und psychiatrischen Nebenwirkungen – insbesondere Halluzinationen und aggressivem Verhalten – führen kann. Daher erwirkte das BfArM auf nationaler Ebene eine Kontraindikation für Kinder unter sechs Jahren und entsprechende Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen, die nunmehr umgesetzt wurden. Weiterhin besteht für die Altersgruppe von zwei bis fünf Jahren kein zwingender medizinischer Anwendungsbedarf für Promethazin, da für die betroffenen Indikationen therapeutische Alternativen mit einem günstigeren Nutzen-Risiko-Profil zur Verfügung stehen. In der pädiatrischen Praxis spielt Promethazin daher inzwischen lediglich eine untergeordnete Rolle.

NEUES IN KÜRZE

TRIMETHOPRIM – KONTRAINDIKATION IM ERSTEN TRIMENON, NEUE NEBENWIRKUNGEN HALLUZINATIONEN UND DRESS

Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation von Trimethoprim infolge der Bewertung periodischer Sicherheitsberichte

Schwangerschaft

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten sowie in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC zu der Auffassung gelangt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Trimethoprim und angeborenen Fehlbildungen sowie Spontanaborten besteht und dass die Produktinformationen für Arzneimittel, die Trimethoprim enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Abschnitt 4.3 der Fachinformation (bzw. Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation) wurde daher mit der Information ergänzt, dass Trimethoprim während des ersten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert ist.

In Abschnitt 4.6 der Fachinformation (bzw. Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation) wurde der bereits zuvor bestehende Warnhinweis, dass tierexperimentelle Studien bei Gabe hoher Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt haben und dass eine Anwendung im ersten Trimester nicht empfohlen wird, an den aktuellen Kenntnisstand angepasst und der Wortlaut entsprechend verschärft. Neben dem Verweis auf die Kontraindikation im Abschnitt 4.3 und die teratogene Wirkung im Tiermodell wird nun auch auf epidemiologische Studien

und das dort nachgewiesene erhöhte Risiko für Spontanaborte und angeborene Fehlbildungen (insbesondere Neuralrohrdefekte, Mundspalten und kardiovaskuläre Defekte) bei Kindern von Müttern, die während des ersten Trimesters der Schwangerschaft mit Trimethoprim behandelt worden waren, verwiesen. Ebenso wird auf den vermuteten Wirkmechanismus im Sinne einer Interferenz von Trimethoprim mit Folaten und auf eine möglichst zu vermeidende Anwendung im zweiten und dritten Trimester hingewiesen.

Halluzinationen und DRESS

Darüber hinaus ist der PRAC in Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten auch zu der Auffassung gelangt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Trimethoprim und dem Auftreten von Halluzinationen sowie der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) besteht. Bezüglich DRESS wurde hierbei ebenso ein plausibler Wirkmechanismus durch den PRAC berücksichtigt.

Entsprechend wurde Abschnitt 4.8 der Fachinformation (bzw. Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation) daher mit den neuen Nebenwirkungen Halluzinationen (Häufigkeit „Sehr selten“) und DRESS

(Häufigkeit „Nicht bekannt“) ergänzt.

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation (bzw. Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation) wurde anlässlich der Neuaufnahme von DRESS in Abschnitt 4.8 zusätzlich ein Warnhinweis bezüglich schwerer kutaner Nebenwirkungen (SCARs) aufgenommen, welcher die bereits zuvor bekannten Nebenwirkungen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN) umfasst und ebenso entsprechende Handlungsempfehlungen zum Umgang mit diesen Reaktionen enthält.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmte die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu. Weitere Informationen sind auf der Website der EMA verfügbar: PSU-SA/00003045/202501 – periodic safety update report single assessment; www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00003045-202501

NEUES IN KÜRZE

INTRAVENÖSE TRANEXAMSÄURE – SCHWERWIEGENDE EINSCHLIESSLICH TÖDLICHER NEBENWIRKUNGEN AUFGRUND EINER VERSEHENTLICHEN INTRATHEKALEN VERABREICHUNG

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) hat den Versand eines Rote-Hand-Briefs (DHPC) beschlossen, um dafür zu sensibilisieren, dass bei der Handhabung und Verabreichung von parenteralen Tranexamsäure-Präparaten äußerste Vorsicht geboten ist. Injizierbare Tranexamsäure-Formulierungen sind nur zur intravenösen Anwendung zugelassen. Sie dürfen nicht intrathekal, epidural, durch intraventrikuläre Injektion oder durch intrazerebrale Anwendung verabreicht werden.

Tranexamsäure ist indiziert für Erwachsene und Kinder ab einem Alter von einem Jahr zur Vorbeugung und Behandlung von Blutungen aufgrund einer allgemeinen oder lokalen Fibrinolyse.

Der PRAC hat Fälle von Medikationsfehlern, darunter auch Berichte aus der EU, bewertet, in denen Tranexamsäure zur Injektion aufgrund von Verwechslungen mit anderen Arzneimitteln zur Injektion, meist Lokalanästhetika, fälschlicherweise intrathekal oder epidural verabreicht wurde. Die intrathekale Anwendung führte zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, darunter starke Schmerzen in Rücken, Gesäß und Beinen, Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen und in einigen Fällen zum Tod.

Folgende Maßnahmen sollten ergriffen werden, um mögliche Verwechslungen zwischen injizierbarer Tranexamsäure und anderen injizierbaren Arzneimitteln (insbesondere solchen, die intrathekal verabreicht und während desselben Eingriffs verwendet werden können, wie z. B. Lokalanästhetika) zu vermeiden und die korrekte Applikationsart von Tranexamsäure sicherzustellen:

- Spritzen, die Tranexamsäure enthalten, deutlich zur Identifizierung und als „nur zur intravenösen Anwendung“ kennzeichnen
- injizierbare tranexamsäurehaltige Arzneimittel getrennt von injizierbaren Lokalanästhetika aufbewahren

Die Produktinformationen sowie äußeren Umhüllungen von tranexamsäurehaltigen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung werden aktualisiert, um die Warnungen zu verschärfen, dass diese Arzneimittel ausschließlich intravenös angewendet werden dürfen. Es wird zusätzlich eine neue Kontraindikation für die epidurale Anwendung eingefügt, da das Risiko besteht, dass Tranexamsäure bei chirurgischen Eingriffen an der Wirbelsäule (z. B. aufgrund einer erhöhten Durchlässigkeit der Meningen) in die Rückenmarksflüssigkeit gelangen könnte.

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Oktober bis Dezember 2025 //

(STAND 12.12.25)

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 27 EU-Mitgliedstaaten (darunter Vertreter des BfArM und PEI) sowie von Island und Norwegen gehören dem PRAC unabhängige wissenschaftliche Experten, Vertreter von Angehörigen der Heilberufe und Patientenvertreter an. Die Sitzungen des PRAC finden monatlich bei der EMA in Amsterdam statt.

Die Informationen ergeben sich meist aus den von der EMA veröffentlichten Informationen. Andere Quellen sind explizit im Text angegeben.

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

Keine

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)

Levamisol: Überprüfung des Risikos für eine Leukoenzephalopathie

Hinweis: Levamisolhaltige Arzneimittel befinden sich derzeit in Deutschland nicht im Verkehr.

Der PRAC, der für Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständige Ausschuss der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), hat mit der Überprüfung levamisolhaltiger Arzneimittel begonnen, um das Risiko einer Leukoenzephalopathie zu bewerten. Diese sind in vier Ländern der Europäischen Union (EU), nicht jedoch in Deutschland, zur Behandlung von Infektionen durch parasitäre Würmer bei Erwachsenen und Kindern zugelassen.

Weitere Informationen im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 3, Seite 32–33:

www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/2025/3-2025.html

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

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

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

Keine

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 27–30 October 2025 PRAC meeting. 24 November 2025, EMA/PRAC/323705/2025; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-october-2025-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 27. BIS 30. OKTOBER 2025

Bosutinib – kutane Vaskulitis (EPITT-Nr. 20184)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz aus EudraVigilance, der Literatur und der Antworten der Zulassungsinhaber stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber bosutinibhaltiger Arzneimittel innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Nebenwirkung kutane Vaskulitis mit der Häufigkeitsangabe „Gelegentlich“ zu ergänzen.

Datopotamab deruxtecan – anaphylaktische Reaktion (EPITT-Nr. 20181)

Nach Prüfung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und eines vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Reviews stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Datroway (DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in den Produktinformationen auf das Risiko für anaphylaktische Reaktionen hinzuweisen und diese als Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ zu ergänzen.

Bei Datopotamab deruxtecan wurden schwere anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Patientinnen und Patienten sollten engmaschig aufgrund von Überempfindlichkeit/allergischen Reaktionen beobachtet werden, die das gleiche klinische Erscheinungsbild wie eine infusionsbedingte Reaktion aufweisen können. Arzneimittel zur Behandlung solcher Reaktionen sowie Notfallausrüstungen sollten sofort zur Verfügung stehen. Im Falle einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Daptotamab deruxtecan unverzüglich und dauerhaft beendet werden.

Epcoritamab – Hypogammaglobulinämie (EPITT Nr. 20174)

Nach Bewertung der in EudraVigilance und der Fachliteratur verfügbaren Daten und den Stellungnahmen des Zulassungsinhabers hat der PRAC empfohlen, dass der Zulassungsinhaber von Tepkinly (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der Empfehlung eine Änderungsanzeige einreicht, um die Produktinformation zu aktualisieren. Dabei soll insbesondere ergänzt werden, dass bei Auftreten einer febrilen Neutropenie eine Infektion abgeklärt und gemäß lokalen Leitlinien mit Antibiotika, Flüssigkeitssubstitution und weiteren unterstützenden Maßnahmen behandelt werden soll. Zudem wurde das Auftreten von Hypogammaglobulinämie bei mit Epcoritamab behandelten Patientinnen und Patienten berichtet; daher sollen Immunglobulinspiegel vor und während der Behandlung überwacht und Präventions- bzw. Prophylaxemaßnahmen gemäß lokalen institutionellen Vorgaben umgesetzt werden. Hypogammaglobulinämie wird künftig als sehr häufig (alle Schweregrade) und gelegentlich (Grad 3–4) unter den Erkrankungen des Immunsystems aufgeführt.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 27. bis 30. Oktober 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal
Nemolizumab	20207	Erythema multiforme
Selumetinib	20208	photoallergische Reaktion

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 27. bis 30. Oktober 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Adalimumab	20166	Morphea	Zulassungsinhaber von adalimumabhaltigen Arzneimitteln mit der Verpflichtung zur Einreichung von PSUR: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Sulfasalazin	20188	idiopathisch intrakranielle Hypertension, Pseudotumor cerebri	Zulassungsinhaber von sulfasalazin-haltigen Arzneimitteln mit der Verpflichtung zur Einreichung von PSUR: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 29 September-2 October 2025 PRAC meeting. 27 October 2025. EMA/PRAC/303684/2025; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-september-2-october-2025-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 29. SEPTEMBER BIS 02. OKTOBER 2025

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. September bis 02. Oktober 2025

Keine

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. September bis 02. Oktober 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal
Pankreatin	20205	Infektion aufgrund einer Virenübertragung
Tirzepatid	20198	Wechselwirkungen mit Warfarin und anderen Cumarin-Derivaten, die zu einem verringerten International Normalized Ratio (INR)-Wert führen

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. September bis 02. Oktober 2025

Keine

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 1–4 September 2025 PRAC meeting. 29 September 2025. EMA/PRAC/271798/2025; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-1-4-september-2025-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 01. BIS 04. SEPTEMBER 2025

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 01. bis 04. September 2025

Dabrafenib; Trametinib – tattooassoziierte Hautreaktion (EPITT-Nr. 20160)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und der Literatur, einschließlich dem von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Review, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von MEKINIST, SPEXOTRAS (Novartis Europharm Limited) und TAFINLAR, FINLEE (Novartis Europharm Limited) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Nebenwirkung tattooassoziierte Hautreaktion mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ zu ergänzen.

Sollten in Zukunft weitere Erkenntnisse vorliegen, sollten die Zulassungsinhaber von Trametinib und Dabrafenib prüfen, ob weitere Aktualisierungen der Produktinformationen hinsichtlich tattooassoziiierter Hautreaktionen erforderlich sind, wenn die jeweiligen Produkte als Monotherapie angewendet werden oder die Reaktionen auch für die pädiatrische Population relevant sind.

Diazoxid – nekrotisierende Enterokolitis beim Neugeborenen (EPITT-Nr. 20163)

Nach Prüfung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und der Literatur, einschließlich eines von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Reviews, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von diazoxidhaltigen Arzneimitteln (RPH Pharmaceuticals AB, Merck Sharp & Dohme B.V.) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf das Risiko nekrotisierende Enterokolitis beim Neugeborenen hinzuweisen und dieses als Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ zu ergänzen.

Unter Berücksichtigung der bereits bestehenden Formulierungen in einigen national zugelassenen Produkten muss der Text möglicherweise von den Zulassungsinhabern an die einzelnen Produkte angepasst werden.

Bei Neugeborenen, die mit Diazoxid behandelt wurden, wurden Fälle von nekrotisierender Enterokolitis (NEC), einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patientinnen und Patienten sollten auf Symptome wie Erbrechen, aufgetriebener Bauch, blutiger Stuhl und Lethargie überwacht werden, insbesondere Neugeborene mit erhöhten Risikofaktoren (wie z. B. Frühgeborene). Bei Verdacht auf NEC sollte die Behandlung mit Diazoxid abgebrochen und eine angemessene klinische Behandlung eingeleitet werden.

Dinutuximab beta – atypisches hämolytisches urämisches Syndrom (EPITT-Nr. 20169)

Nach Auswertung der in EudraVigilance und der Fachliteratur verfügbaren Daten, einschließlich der kumulativen Bewertung des Zulassungsinhabers, hat der PRAC empfohlen, dass der Zulassungsinhaber von Qarziba (RECORDATI NETHERLANDS B.V.) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreicht, um die Produktinformation zu überarbeiten. Die Aktualisierung soll insbesondere deutlich machen, dass eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion und der Elektrolyte empfohlen wird und dass über atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) bei mit Dinutuximab beta behandelten Patientinnen und Patienten, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet wurde; daher sollen entsprechende klinische Anzeichen und Symptome engmaschig überwacht, im Falle einer aHUS-Diagnose unverzüglich behandelt und Dinutuximab beta dauerhaft abgesetzt werden. Zudem soll aHUS in Abschnitt 4.8 als Nebenwirkung mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ unter den Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aufgeführt werden.

Osimertinib – Hepatitis-B-Reaktivierung (EPITT-Nr. 20172)

Nach Prüfung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und in einem vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Review, stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Tagrisso (AstraZeneca AB) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in den Produktinformationen auf das Risiko Hepatitis-B-Reaktivierung hinzuweisen und dieses als Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ zu ergänzen.

Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus kann bei mit TAGRISSO behandelten Patientinnen und Patienten auftreten und in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen. Personen, bei denen eine positive HBV-Serologie nachgewiesen ist, sollten während der Behandlung mit TAGRISSO auf klinische und im Labor festgestellte Symptome einer HBV-Reaktivierung überwacht werden. Bei Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit TAGRISSO eine HBV-Reaktivierung entwickeln, sollte die Behandlung mit TAGRISSO ausgesetzt und die Betroffenen sollten gemäß den Leitlinien der lokalen Einrichtung behandelt werden.

Somatrogon – Lipoatrophie (EPITT-Nr. 20173)

Nach Prüfung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und der Antworten des Zulassungsinhabers stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Ngenla (Pfizer Europe MA EEIG) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Nebenwirkung Lipoatrophie mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ zu ergänzen. Ebenfalls soll der Hinweis, bei jeder Verabreichung eine andere Injektionsstelle auszuwählen, um Lipoatrophie zu vermeiden, ergänzt werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 01. bis 04. September 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal
Amlodipin	20203	subakuter kutaner Lupus erythematoses
Cefazolin; Cefazolin, Lidocainhydrochlorid	20204	Kounis-Syndrom
Erdafitinib	20194	beschleunigtes Wachstum
Galantamin	20196	Alpträume
Mepolizumab	20197	Alopezie
pegyliertes liposomales Doxorubicin	20193	auf die Nieren begrenzte thrombotische Mikroangiopathie
Pemetrexed	20185	Lupus erythematoses
Risankizumab	20192	Pemphigoid

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 01. bis 04. September 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Binimetinib; Cobimetinib; Dabrafenib; Encorafenib; Trametinib; Vemurafenib	20160	tattooassoziierte Hautreaktion	Novartis Europharm Limited: Dabrafenib und Trametinib: siehe Seite 31 Pierre Fabre Medicament, Roche Registration GmbH: Binimetinib, Cobimetinib, Encorafenib und Vemurafenib: Überwachung im Rahmen der Routine- Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Dabigatran	20164	Milzriss	Boehringer Ingelheim International GmbH: Routine-Pharmakovigilanz
Folsäure		erhöhtes Krebs- risiko bei hoch- dosierter Folsäure (≥1 mg)	Zulassungsinhaber folsäurehaltiger Arzneimittel: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

Bulletin als kostenfreie Onlineausgabe abonnieren

Die Printproduktion des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit wird mit dieser Ausgabe eingestellt.
Das Bulletin erscheint jedoch weiterhin viermal jährlich als **kostenfreie Onlineausgabe**.

Um sich für die Onlineausgabe anzumelden, besuchen Sie bitte die Website [bfarm.de](https://www.bfarm.de) im Bereich **Aktuelles → Publikationen → Bulletin zur Arzneimittelsicherheit**.

Alternativ können Sie den Kurzlink www.bfarm.de/bulletin aufrufen.

Die Digitalausgabe des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit kann wie bisher auch weiterhin direkt auf den Websites des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts abgerufen werden. Auch die Abonnentinnen und Abonnenten des Sicherheitsnewsletters des Paul-Ehrlich-Instituts werden weiterhin über die Veröffentlichung des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit informiert.

Websites und Newsletter für aktuelle Informationen

Über die Websites der beiden Institute erhalten Sie tagesaktuelle Sicherheitsinformationen zu Arzneimitteln und Medizinprodukten sowie Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln.

Zur Anmeldung zum Newsletter/Sicherheitsnewsletter:

www.bfarm.de/newsletter

www.pei.de/newsletter

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 24–27 November 2025. 24 November 2025, EMA/PRAC/354765/2025; www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-24-27-november-2025_en.pdf

Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 24. bis 27.11.2025 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System und/oder anderen Quellen)	
Axicabtagen-Ciloleucel (EPITT 20224)	Signal für ein erhöhtes Risiko eines Hirnödems bei Patientinnen und Patienten mit primärem mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL)
Ponatinib (EPITT 20231)	angeborenes Megakolon bei Exposition der Mutter während der Schwangerschaft
Venlafaxin (EPITT 20230)	Kardiotoxizität
laufende Signalverfahren	
Desogestrel, Etonogestrel (EPITT 20167)	Meningeom
Valproat und verwandte Substanzen ¹ (EPITT 20191)	neurologische Entwicklungsstörungen bei Exposition des Vaters
Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen	
keine	

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 27–30 October 2025; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-october-2025

Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

Injizierbare Tranexamsäure: schwerwiegende Nebenwirkungen bei versehentlicher intrathekaler Verabreichung

Der PRAC hat sich auf einen Rote-Hand-Brief (Direct healthcare professional communication, DHPC) geeinigt, um die Angehörigen der Heilberufe daran zu erinnern, dass bei der Handhabung und Verabreichung von injizierbarer Tranexamsäure äußerste Vorsicht geboten ist, um sicherzustellen, dass es nur intravenös verabreicht wird. Es darf nicht intrathekal, epidural, intraventrikulär oder intrazerebral verabreicht werden.

Weitere Informationen siehe in Neues in Kürze auf Seite 27.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 01. bis 04. September, 29. September bis 02. Oktober, 27. bis 30. Oktober und 24. bis 27. November 2025 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA: www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac

¹ Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat-Semisodium, Valpromid

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

35

08.12.2025 VANCOMYCIN: HÄMOLYTISCHE ANÄMIE, ARZNEIMITTELBEDINGTER LEBERSCHADEN UND KOUNIS-SYNDROM

Hämolytische Anämie

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur hämolytischen Anämie aus der Literatur und aus Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang und ein positives Dechallenge und/oder Rechallenge aufweisen, sowie in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC zu der Auffassung gelangt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Vancomycin und hämolytischer Anämie zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Vancomycin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Arzneimittelbedingter Leberschaden

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu erhöhten Leberenzymen aus der Literatur und aus Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang und ein positives Dechallenge und/oder Rechallenge aufweisen, sowie in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC zu der Auffassung gelangt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Vancomycin und erhöhten Leberenzymen zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Vancomycin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Kounis-Syndrom

In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Kounis-Syndrom aus der Literatur und aus Spontanberichten, die in allen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang und ein positives Dechallenge und/oder Rechallenge aufweisen, sowie in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus, ist der PRAC zu der Auffassung gelangt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Vancomycin und dem Kounis-Syndrom zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Vancomycin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

08.12.2025 PROPYLTHIOURACIL: KONGENITALE ANOMALIEN BEI ANWENDUNG WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanberichten sowie eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC zu der Auffassung gelangt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Propylthiouracil während der Schwangerschaft und kongenitalen Anomalien zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Propylthiouracil enthalten, entsprechend angepasst werden sollte.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

08.12.2025 SACHVERSTÄNDIGEN-AUSSCHUSS FÜR APOTHEKENPFLICHT NACH § 53 ABSATZ 1 AMG – SITZUNG 8. DEZEMBER 2025

Auszug aus dem Kurzprotokoll:

...

Abstimmungsergebnis:

3. *Urtica urens*, Herba rec. Ø (HAB, V. 2b), auch in Mischungen mit Arnika und ihren Zubereitungen

Antrag auf Entlassung aus der Apothekenpflicht zum äußeren Gebrauch

Ergebnis:

Der Sachverständigen-Ausschuss für Apothekenpflicht empfiehlt mehrheitlich, den Antrag auf Entlassung aus der Apothekenpflicht für *Urtica urens* zum äußeren Gebrauch anzunehmen.

...

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

03.12.2025 CASPOFUNGIN: VERSAGEN DER BEHANDLUNG WÄHREND KONTINUIERLICHER NIERENERSATZ-THERAPIE (CRRT) MIT POLYACRYLNITRIL (PAN)-MEMBRANEN

In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Versagen der Behandlung mit Caspofungin während kontinuierlicher Nierenersatztherapie (CRRT) mit Polyacrylnitril (PAN)-Membranen aus der Literatur sowie aus Spontanberichten (einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in fünf Fällen und tödlichen Verläufen) und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus (Adsorption der freien Arzneimittelfraktion durch PAN-Membranen, was zu einer subtherapeutischen Exposition führt) ist der PRAC zu der Auffassung gelangt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Caspofungin und einem Versagen der Behandlung während CRRT mit PAN-Membranen zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Caspofungin enthalten, entsprechend angepasst werden sollten.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

03.12.2025 BOTULINUM-TOXIN TYP A ZUR INJEKTION (PH.EUR.), FREI VON KOMPLEXPROTEINEN: IATROGENER BOTULISMUS

Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur und spontanen Meldungen über iatrogenen Botulismus und eines plausiblen Wirkmechanismus kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die „Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (150 kDa), frei von Komplexproteinen“ enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

02.12.2025 NATRIUMCITRAT/DODECYL(SULFOACETAT)-NATRIUMSALZ, NATRIUMCITRAT/DODECYL (SULFOACETAT)-NATRIUMSALZ/SORBITOL: ANAPHYLAKTISCHE REAKTIONEN UND ANAPHYLAKTISCHE SCHOCKS

Angesichts der verfügbaren Daten zu anaphylaktischen Reaktionen und anaphylaktischen Schocks aus Spontanmeldungen zu schwerwiegenden Ereignissen, einschließlich einiger Fälle mit engem zeitlichem Zusammenhang und eines Falls einer anaphylaktischen Reaktion mit einer positiven Dechallenge und Rechallenge, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen „Natriumcitrat/Dodecyl(sulfoacetat)-Natriumsalz, Natriumcitrat/Dodecyl(sulfoacetat)-Natriumsalz/Sorbitol“ und dem unerwünschten Ereignis anaphylaktische Reaktion oder anaphylaktischer Schock für gesichert. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die „Natriumcitrat/Dodecyl(sulfoacetat)-Natriumsalz, Natriumcitrat/Dodecyl(sulfoacetat)-Natriumsalz/Sorbitol“ enthalten und bei der Behandlung symptomatischer Obstipation indiziert sind, entsprechend geändert werden sollten.

Es wird darauf hingewiesen, dass bestimmte nationale Produktinformationen für diese Arzneimittel bereits diese Nebenwirkungen enthalten; für diese Arzneimittel ist keine Aktualisierung erforderlich.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

28.11.2025 PAUL-EHRLICH-INSTITUT GESTATTET EINFUHR VON VIMKUNYA MIT FRANZÖSISCHER BESCHRIFTUNG

Vimkunya ist ein Reiseimpfstoff, der Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren vor durch das Chikungunya-Virus verursachte Erkrankungen schützt. Der Zulassungsinhaber Bavarian Nordic A/S hat einen Lieferengpass des Impfstoffs vom 22.11.2025 bis voraussichtlich 29.12.2025 gemeldet. Um der erwarteten Nachfrage in diesem Zeitraum nachzukommen, wurde Bavarian Nordic durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gemäß § 10 (1a) und § 11 (1c) Arzneimittelgesetz (AMG) gestattet, im Zeitraum vom 01.12.2025 bis zum 28.12.2025 in französischer Sprache gekennzeichnete Packungen Vimkunya in Deutschland in Verkehr zu bringen. Dieses Produkt ist pharmazeutisch identisch mit dem in deutscher Sprache gekennzeichneten Produkt und unterscheidet sich lediglich in den Packmitteln.

[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