

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 1 | März 2018

ARZNEIMITTEL IM BLICK

PRAC – europäische Zusammenarbeit für sichere Arzneimittel 03

Diskrepanzen zwischen berichteter und verifizierter Penicillinallergie: Mögliche Implikationen für den Patienten und das Gesundheitssystem 04

Aktuelles Risikobewertungsverfahren zu Fluorchinolonen und Chinolonen 11

Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2016 17

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Medikationsfehler in der Praxis: Stärkeangaben in den Bezeichnungen von Arzneimitteln als Ursache von Medikationsfehlern 25

Überschreitung des in den Produktinformationen angegebenen Füllvolumens bei kleinvolumigen Parenteralia 33

FORSCHUNG

NEUES IN KÜRZE

Mortalität, Morbidität und assoziierte Folgen perioperativer Bluttransfusionen orthopädischer Patienten mit Hüft- und Kniegelenkersatz: ein systematischer Review 35

Meldungen aus BfArM und PEI 38

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – November 2017 bis März 2018 39

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 47

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 54

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

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

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

Die Printversion kann bestellt oder abonniert werden bei: Pressestelle BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3256
Fax: +49-(0)228-99-307-3195
E-Mail: presse@bfarm.de

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen (www.bfarm.de/bulletin und www.pei.de/bulletin-sicherheit) oder unter presse@bfarm.de abonniert werden.

ISSN (Print) 2190-0779

ISSN (Internet) 2190-0787

NACHDRUCK

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten.

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche und männliche Personen.

Die zu einzelnen Wirkstoffen genannten Präparate stellen aufgrund des Umfangs zugelassener Arzneimittel teilweise nur eine Auswahl dar, der keine Bewertung zugrunde liegt.

In dem Bulletin finden Sie diagnostische und therapeutische Hinweise und Empfehlungen. Diese können die Arbeit des Arztes lediglich ergänzen, nicht aber diagnostische und therapeutische Einschätzungen und Entscheidungen des Arztes ersetzen. Die ärztliche Behandlung, insbesondere auch die Verschreibung und Dosierung von Medikamenten, erfolgt stets in eigener Verantwortung des Arztes.

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

Das Spontanmeldesystem ist eines der wichtigsten Instrumente bei der Früherkennung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Es kann wertvolle Hinweise (Signale) auf seltene, bislang unbekannte Nebenwirkungen, auf eine Erhöhung der Häufigkeit von bekannten Nebenwirkungen, auf durch Qualitätsmängel hervorgerufene Häufungen bestimmter Nebenwirkungen oder auf Veränderungen der Art oder Schwere bekannter Nebenwirkungen geben.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

Schriftlich: Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit:

www.bfarm.de/uaw-meldebogen

www.pei.de/meldeformulare-human

// PRAC – europäische Zusammenarbeit für sichere Arzneimittel //

Liebe Leserinnen und Leser,

Europa ist in den letzten Jahrzehnten weiter zusammengewachsen und die Menschen profitieren inzwischen in vielen Bereichen von der europäischen Zusammenarbeit. So trägt das europäische Arzneimittelregulierungssystem dazu bei, den EU-Bürgerinnen und -Bürgern den Zugang zu sicheren und wirksamen Arzneimitteln von hoher Qualität zu ermöglichen. Das europäische Netzwerk der Arzneimittelzulassungsbehörden – eine Partnerschaft zwischen zuständigen nationalen Behörden der EU und des EWR (Europäischer Wirtschaftsraum) sowie der koordinierenden Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) – und die Europäische Kommission überwachen u. a. die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln. Die Pharmakovigilanz in Deutschland ist nicht nur eine nationale Aufgabe der zuständigen Bundesoberbehörden – des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel –, sondern ist im Zusammenhang mit einer von den EU-Mitgliedsländern insgesamt getragenen, arbeitsteilig organisierten Gesamtaufgabe für die EU zu sehen. Die Arbeitsergebnisse der dafür eingesetzten EU-Gremien haben für alle EU-Mitgliedsländer unmittelbare Gültigkeit oder müssen entsprechend in nationales Recht umgesetzt werden.

Bei der EMA als zuständiger EU-Behörde ist im Jahr 2012 der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) geschaffen worden, der sich ausschließlich mit der Sicherheit von Humanarzneimitteln befasst. Der Aufgabenbereich des PRAC umfasst alle Aspekte des Risikomanagements. Dazu zählen die Ermittlung, Bewertung, Minimierung und Kommunikation der Risiken von Nebenwirkungen, unter gebührender Berücksichtigung des therapeutischen Nutzens des Arzneimittels. Der Ausschuss ist auch für die Gestaltung und Bewertung der Ergebnisse der Unbedenklichkeitsstudien nach der Marktzulassung zuständig. Im PRAC gestalten Experten von BfArM und PEI die Arzneimittelsicherheit in Europa aktiv mit und leisten so einen wesentlichen Beitrag für die Versorgung der Patientinnen und Patienten in Europa mit sicheren und wirksamen Arzneimitteln.

Um dieser wichtigen Bedeutung des PRAC gerecht zu werden und den Leserinnen und Lesern des Bulletins die relevanten Informationen zur Arzneimittelsicherheit zur Verfügung zu stellen, haben wir eine neue Rubrik eingeführt, in der wir über die Aktivitäten des PRAC und deren Konsequenzen für Deutschland berichten werden.

Prof. Dr. Karl Broich

Prof. Dr. Klaus Cichutek

// Diskrepanzen zwischen berichteter und verifizierter Penicillinallergie: Mögliche Implikationen für den Patienten und das Gesundheitssystem //

B. SACHS
T. GRÜGER
E. PANTKE
(BfArM)

In der Literatur wird berichtet, dass ca. zehn Prozent der Patienten in den USA den Vermerk „Penicillinallergie“ tragen.^{1,2} Andererseits soll sich nur bei bis zu zehn Prozent der Patienten mit der anamnestischen Angabe einer Penicillinallergie eine Sensibilisierung nachweisen lassen.²⁻⁴ Da ein Patient mit dem Vermerk Penicillinallergie in der Regel andere Antibiotika erhält, ergeben sich Konsequenzen für ihn, aber auf übergeordneter Ebene auch für das Gesundheitssystem. In der Literatur wurde diese Thematik schon vor über 15 Jahren⁵ beschrieben und die Bedeutung der Abklärung einer berichteten Penicillinallergie in Bezug auf Antibiotikaresistenzen und Kosten diskutiert.^{6,7} Ziel dieses Artikels ist es, eine kurze Einführung in diese Thematik zu geben, die aufgrund der Entwicklung der Antibiotikaresistenzen⁸⁻¹⁰ wieder an Aktualität und Relevanz gewonnen hat.

SOFORTTYP UND SPÄTTYPREAKTIONEN AUF PENICILLINE

Überempfindlichkeitsreaktionen* auf Arzneimittel können in Bezug auf die Latenzzeit bis zum Auftreten der Reaktion nach erfolgter Einnahme/Anwendung in Soforttyp- (Minuten bis eine Stunde) und verzögerte/Spättypreaktionen (mehr als eine Stunde bis Tage) unterteilt werden.¹¹⁻¹⁴ Das klinische Spektrum der Soforttypreaktionen reicht von Urtikaria und Angioödem bis hin zum anaphylaktischen Schock.^{13,14} Zu den Spättypreaktionen zählen typischerweise makulopapulöse Exantheme, aber auch die sehr seltenen Maximalvarianten, wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN).¹³ Die Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen auf Arzneimittel wurde in einer Untersuchung aus der Schweiz mit 1,6 / 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben.¹⁵ Die Inzidenz schwerer Spättypreaktionen (z. B. SJS, TEN) beträgt ca. 1,5 / 1 Million Einwohner pro Jahr.¹⁶ Diese Zahlen sind nur grob orientierend, da die Inzidenz auch von dem angewendeten Arzneimittel abhängt. Anaphylaktische Reaktionen scheinen somit aber ungefähr zehnmal häufiger vorzukommen als schwere Hautreaktionen wie SJS und TEN.¹⁷ In der Literatur wird im Kontext mit der in der Einleitung beschriebenen Diskussion oft auf die IgE-mediierten Soforttypreaktionen fokussiert, die im schlimmsten Fall mit einer Anaphylaxie verbunden sein können.²

PENICILLININDUZIERT ANAPHYLAXIEN

In Deutschland zählt Amoxicillin zu den zehn Wirkstoffen mit der höchsten Berichtsrate für anaphylaktische Reaktionen.¹⁷ Das Risiko einer Anaphylaxie unter Behandlung mit Penicillinen wurde mit 0,015 bis 0,04 Prozent aller behandelten Patienten,^{1,4,18} das einer fatalen Anaphylaxie mit 0,0015 bis 0,002 Prozent beschrieben.^{4,18,19} Rechnerisch entwickelten 2,17 von 10.000 gesunden Militärrekruten, die eine einmalige Prophylaxe mit Benzathin-Penicillin erhielten, eine Anaphylaxie.²⁰ In Europa sollen bis zu 20 Prozent der tödlichen arzneimittelinduzierten Anaphylaxien, in den USA bis zu 75 Prozent auf Penicillin zurückzuführen sein.²¹⁻²³ In einer Studie über 151 tödliche penicillininduzierte Anaphylaxien hatte ein Drittel der Patienten bereits vorher eine Soforttypreaktion auf Penicilline erlebt.^{18,19}

* Der Begriff Überempfindlichkeit umfasst echte allergische und nicht allergische Überempfindlichkeitsreaktionen. Da es sich bei den Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline in der Regel um echte allergische Reaktionen handelt (positive Hauttests, Nachweis von spezifischen IgE), wird im Folgenden – auch aus Gründen der Lesbarkeit – der Begriff Penicillinallergie verwendet.

HÄUFIGKEIT EINER PENICILLINALLERGIE

Die genaue Prävalenz einer Penicillinallergie* in der Bevölkerung ist unbekannt, da keine entsprechenden prospektiven Studien vorliegen, die die Sensibilisierungsraten unter Behandlung mit Penicillinen erfassen.²⁴ Die in der Literatur gemachten Angaben schwanken in Abhängigkeit vom untersuchten Kollektiv (ambulant, stationär etc.). Oftmals wird auch nicht differenziert, ob nur Patienten mit Soforttyp- oder auch solche mit Spättypreaktionen erfasst wurden und welchen Schweregrad diese Reaktionen aufwiesen. Die hier referenzierten Studien fokussieren überwiegend auf Soforttypreaktionen und zeigen eine Spannweite penicillinallergischer Patienten von zwei bis 20 Prozent auf.^{3, 6, 24–26}

DER VERMERK PENICILLINALLERGIE IN DER PATIENTENAKTE

Eine Penicillinallergie kann früh im Leben diagnostiziert werden und diese Information verbleibt dann in der Krankenakte des Patienten, ohne dass die Diagnose zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal überprüft wird.² Oftmals basiert der Vermerk Penicillinallergie aber auf der anamnestischen Auskunft des Patienten, die sich auf ein zurückliegendes Ereignis, z. B. in der Kindheit, beziehen kann und von den Ärzten nicht weiter abgeklärt wird.⁶

Bei Exanthemen in der Kindheit, die im Zusammenhang mit der Gabe von Penicillinen aufgetreten sind, muss differenzialdiagnostisch aber auch an die Möglichkeit eines Virusexanthems gedacht werden.²⁷ Auch ruft die Anwendung von Ampicillin oder Amoxicillin bei einer im Jugendalter häufigen Virusinfektion, der infektiösen Mononukleose, oft ein Exanthem hervor.²⁸ Diesem Exanthem kann eine echte Sensibilisierung zugrunde liegen;²⁹ in der Regel ist dies aber nicht der Fall und Aminopenicilline werden später problemlos vertragen.

Ca. zehn bis 66 Prozent der Patienten können die klinische Symptomatik ihrer allergischen Reaktion auf Penicilline nicht mehr erinnern³⁰ und wenn eine Beschreibung erfolgt, kann diese so vage sein, dass keine Differenzierung im Hinblick auf den Reaktionstyp (Soforttyp- vs. Spättypreaktion) und die Schwere der Reaktion möglich ist.⁶

Weiterhin muss differenziert werden zwischen einer „generellen“ Penicillinallergie, die sich gegen alle Penicilline richtet, und einer isolierten, z. B. seitenkettenspezifischen, Sensibilisierung gegen bestimmte Penicilline (oft Aminopenicilline wie Amoxicillin und Ampicillin).³¹

KREUZALLERGIE MIT BETALAKTAMANTIBIOTIKA OFT ÜBERSCHÄTZT

Betalaktamantibiotika werden aufgrund ihrer chemischen Struktur mit charakteristischem Betalaktamring als Penicilline, Cephalosporine, Monabaktame, Carbapeneme sowie Clavame und Pename klassifiziert. Allergische IgE-medierte Soforttypreaktionen gegenüber diesen Betalaktamantibiotika richten sich allerdings in der Regel nicht gegen den gemeinsamen Betalaktamring, sondern gegen ganz spezifische Seitenketten. Daraus resultiert, dass Kreuzreaktivitäten typischerweise nur zwischen bestimmten Betalaktamantibiotika bestehen, die strukturell ähnliche Seitenketten, insbesondere eine ähnliche R1-Seitenkette, enthalten.^{49, 50} So weisen z. B. das oft eingesetzte Amoxicillin und Ampicillin die gleiche R1-Seitenkette auf wie Cefadroxil und Cefaclor zwei noch gängige Cephalosporine der ersten bzw. zweiten Generation.⁵¹ Die Häufigkeit einer Kreuzreaktivität bzw. das Risiko hierfür wurde jedoch lange überschätzt, basierend auf ersten Studien aus den 1960er und 1970er Jahren, die mit Cephalosporinen der ersten Generation mit

* In Publikationen über Penicillinallergien findet sich nicht immer eine klare Angabe, auf welche konkreten Wirkstoffe sich die Penicillinallergie bezieht. Also, ob damit eine Allergie nur auf die Beta-Lactamase-sensitiven Penicilline Phenoxymethylpenicillin und Benzylpenicillin (Penicillin V und G) gemeint ist oder ob Penicilline als übergeordneter Gruppenbegriff für verschiedene Penicilline verwendet wird (z. B. auch auf solche mit erweitertem Wirkspektrum und Beta-Lactamase-resistente Penicilline). Aminopenicilline (Amoxicillin, Ampicillin) werden allerdings oft separat benannt. Diese Unschärfe muss bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

ähnlichen Seitenketten wie Penicillinen durchgeführt wurden, und vor dem Hintergrund, dass zur damaligen Zeit Cephalosporine oft mit geringen Spuren von Penicillinen verunreinigt waren.^{51, 52}

Zahlreiche neuere Studien legen nahe, dass die Kreuzreaktivität zwischen Penicillinen und Cephalosporinen der zweiten oder dritten Generation nur etwa bei ein Prozent der Patienten liegt, die über eine Penicillinallergie berichten, und bei etwa 2,5 Prozent der Patienten mit nachgewiesener Penicillinallergie.⁵¹

Eine retrospektive amerikanische Kohortenstudie zeigte zudem, dass die Dokumentation einer Beta-laktamallergie sehr unterschiedlich ausfällt und z. B. nur in 24,0 bis 58,2 Prozent der Fälle ein spezifisches Betalaktam als Allergen identifiziert wurde.^{25, 32} Die oft fehlende diagnostische Abklärung des spezifischen Allergens und Überschätzung des Risikos für eine Kreuzreaktivität führt in diesen Fällen dazu, dass auch Cephalosporine, Monobaktame oder Carbapeneme nicht verordnet bzw. angewendet werden, obwohl sie Mittel der Wahl gewesen wären. Es gibt zudem Untersuchungen, die zeigen, dass bei 50 Prozent der negativ getesteten Patienten sich dennoch zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung ein Hinweis auf Penicillinallergie in der Krankenakte findet bzw. bei 36 Prozent der Patienten bei Wiederaufnahme nach einem Jahr.⁵³

GABE ALTERNATIVER ANTIBIOTIKA UND DISKUTIERTE KLINISCHE FOLGEN

Penicilline sind die Erstlinienantibiotika für häufige Infektionen^{33, 34} und die Anwendung alternativer Antibiotika kann bei bestimmten Infektionen weniger wirksam sein, z. B. bei einer Bakteriämie mit *Staphylococcus aureus*.³⁵ Zusätzlich sollten bakterielle Infektionen wenn möglich mit Antibiotika mit schmalen Wirkspektrum behandelt werden, die gegen typischerweise das Krankheitsbild verursachende Erreger wirksam sind. Alternativ werden jedoch häufiger Breitspektrumantibiotika verordnet. Verschiedene Studien berichten, dass Patienten mit einer Penicillinallergie in der Anamnese in der Regel ein alternatives Antibiotikum, beispielsweise Fluorchinolone, Clindamycin, Vancomycin oder Makrolide, erhalten. In diesen Studien werden auch die Folgen der Anwendung solcher alternativen Antibiotika bei Patienten mit Penicillinallergie auf die Entwicklung entsprechender Antibiotikaresistenzen und die daraus entstehenden Probleme der Behandlung einer Infektion mit methicillinresistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder *Clostridium difficile* und die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen diskutiert.^{1, 25, 32, 35}

Eine retrospektive Kohortenstudie mit gematchten Kontrollen zeigte, dass Patienten mit Penicillinallergie eine um 14,1 Prozent (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: 7,1 %–21,6 %) höhere Prävalenzrate für eine MRSA-Infektion hatten als erwartet, verglichen mit Patienten ohne Penicillinallergie.¹ Dies fand sich analog auch für eine Infektion mit *Clostridium difficile* (um 23,4 % erhöht; 95 %-KI: 15,6 %–31,7 %) und vancomycinresistenten Erreger (um 30,1 % erhöht; 95 %-KI: 12,5 %–50,4 %).¹

Zudem wurde in einer Studie gezeigt, dass bei Verzicht auf ein Betalaktamantibiotikum aufgrund einer angeblichen Betalaktamallergie, obwohl ein solches Antibiotikum Mittel der Wahl gewesen wäre, es zu mehr Komplikationen kam als bei Patienten ohne Angabe einer Allergie (adjustierte Odds Ratio 3,18; 95 %-KI: 1,28–7,89). Die relevanten Komplikationen waren hauptsächlich unerwünschte Arzneimittelwirkungen (8 %) und Rehospitalisierungen (24 %). Patienten mit Angabe einer Betalaktamallergie, die trotzdem mit einem Betalaktam behandelt wurden, wiesen keine erhöhte Komplikationsrate auf (adjustierte Odds Ratio 1,33; 95 %-KI: 0,62–2,87).⁵⁴

Weiterhin heißt es in einer nationalen Leitlinie, dass die Reduktion von Cephalosporinen und/oder Fluorchinolonen oder ihr Ersatz durch Penicilline die Häufigkeit der Infektion durch *Clostridium difficile* reduzieren und wahrscheinlich auch die Häufigkeit von Infektionen durch multiresistente Erreger günstig beeinflussen kann.³⁷

REFERENZEN

1. Macy E et al.: Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin „allergy“ in hospitalized patients. A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):790-796
2. Trubiano JA et al.: Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA.* 2017;318(1):82-83
3. Gadde J et al.: Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA.* 1993;270(20):2456-2463
4. Mirakian R et al.: Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clinical & Experimental Allergy.* 2015;45(2):300-327
5. MacLaughlin EJ et al.: Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med.* 2000;9(8):722-726
6. Sade K et al.: The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(4):501-506
7. Arroliga ME et al.: Penicillin allergy: consider trying penicillin again. *Cleve Clin J Med.* 2003; 70(4):313-314,317-318,320-321 passim
8. Antibiotika-Resistenz-Surveillance; <https://ars.rki.de>
9. European Centre for Disease Prevention and Control: Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm 2017; <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016>
10. WHO: Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. ISBN 9789241564748; www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/surveillance-report/en/
11. Johansson SGO et al.: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-836
12. Blanca M et al.: Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy.* 2009;64(2):183-193

DISKUTIERT E IMPLIKATIONEN FÜR DAS GESUNDHEITSSYSTEM

In den meisten publizierten Studien wurden höhere Kosten für Antibiotika für penicillinallergische Patienten im Vergleich zu nicht penicillinallergischen Patienten festgestellt.³⁵ In einer Fall-Kontroll-Studie in einem großen dänischen Universitätskrankenhaus wurden 1,5-fach bis 1,7-fach höhere Antibiotikakosten für penicillinallergische Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Penicillinallergie beschrieben.³⁸ Eine ältere Studie aus Israel zeigte ebenfalls, dass die durchschnittlichen täglichen Antibiotikakosten für stationäre, penicillinallergische Patienten um 63 Prozent höher lagen als bei Patienten ohne Penicillinallergie (81,7+/-80,5 US-Dollar versus 52,5+/-53 US-Dollar; P=0,0154).⁶ Analog errechnete eine Studie aus England zusätzliche Kosten pro Patient in Höhe von 90 Pfund für stationäre Patienten mit Penicillinallergie.³⁹ Eine US-amerikanische Studie berichtete, dass Patienten mit dem Vermerk „Penicillinallergie“ im Durchschnitt 0,6 Tage länger im Krankenhaus verbleiben.¹

Auch gab es Untersuchungen über die Einsparmöglichkeiten, wenn eine Penicillinallergie abgeklärt und Patienten mit im Hauttest ausgeschlossener Allergie doch behandelt wurden. In einer amerikanischen Studie mit 145 Patienten, die bei negativem Haut- und Provokationstest mit Penicillin behandelt werden konnten, ergab sich eine Ersparnis von 225 US-Dollar pro Patient, bezogen auf einen Zeitraum von fünf Monaten.⁴⁰ In einer anderen US-amerikanischen Studie wurden 37 Patienten mit Penicillinallergie, die im Hauttest negativ auf Penicillin reagiert hatten, auf ein Betalaktamantibiotikum umgestellt, was zu einer Einsparung von 297 US-Dollar pro Patient geführt haben soll.⁴¹ In einer anderen, ebenfalls US-amerikanischen Studie wurde berechnet, dass die zusätzlichen Kosten, die für penicillinallergische Patienten entstehen, ca. 9,5-mal höher sind als die Kosten, die durch eine Testung auf Penicillinallergie entstehen.¹

In Zusammenhang mit der Diskussion um mögliche Kostenersparnisse wurde kritisiert, dass unklar sei, ob in allen Studien die Kosten für die Durchführung eines Penicillintests (Material, Reagenzien, Arbeitszeit) kalkulatorisch berücksichtigt worden waren. Der ökonomische Vorteil könne daher geringer ausfallen als vermutet.⁴² Auch wurden Einschränkungen der Studien bemängelt. So enthielten sie z. B. keine komparativen Analysen (clinical and microbiological cure, mortality), die penicillinallergische Patienten mit und ohne Hauttestungen miteinander verglichen haben.

In Deutschland betrugen die durchschnittlichen Nettokosten für die definierten Tagesdosen (DDD) 2016 zu Lasten der GKV für Phenoxymethylpenicillin 1,71 Euro und für Amoxicillin (Monosubstanz) 0,85 Euro. Die DDD-Nettokosten für Antibiotika, die typischerweise bei Penicillinallergikern alternativ eingesetzt werden, betrugen: Clindamycin 2,36 Euro, Erythromycin 2,09 Euro, Fluorchinolone 2,52 Euro und ggf. Vancomycin 84,61 Euro.⁴³

DIAGNOSTIK BEI PENICILLINALLERGIE

In Bezug auf das abgestufte diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf Penicillinallergie mit Soforttypsymptomatik und die Validierung der verschiedenen Testmethoden wird an dieser Stelle auf entsprechende Leitlinien^{13, 44} und die Literatur verwiesen.⁴⁵ Wesentliche Elemente sind Anamnese, Hauttestung, Bestimmung des spezifischen IgE und ggf. Provokationstestungen.^{13, 44, 45} Die Sensitivität der Hauttestungen hängt u. a. davon ab, welche Komponenten (Major-, Minordeterminanten) und Testsubstanzen (auch Amoxicillin und Ampicillin) eingesetzt werden. Grob orientierend soll nach Literaturangaben die Sensitivität ca. 70 Prozent und die Spezifität ca. 97 Prozent betragen.⁴⁵ In einer anderen Studie wurde ein negativer prädiktiver Wert von 97–99 Prozent (Major- und Minordeterminanten) berichtet.^{46, 47}

13. Brockow K et al.: Leitlinie Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. Allergo J Int. 2015;24:94-105

14. Klimek L et al.: Die zwei Seiten der „Antibiotika-Medaille“: eindeutig diagnostizieren oder sicher ausschließen. Allergo J Int. 2017;26:212-218

15. Helbling A et al.: Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940 000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. Clin Exp Allergy. 2004;34(2):285-290

16. Mockenhaupt M: Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen. Der Hautarzt. 2014;65(5):415-423

17. Sachs B et al.: Reporting rates for severe hypersensitivity reactions associated with prescription-only drugs in outpatient treatment in Germany. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015;24(10):1076-1084

18. Idsoe O et al.: Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. Bull World Health Organ. 1968;38(2):159-188

19. Kaufman DW: Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12(3):195-202

20. Napoli DC et al.: Anaphylaxis to Benzathine Penicillin G. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2000;14(4):329-332

21. Neugut AI et al.: Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. Arch Intern Med. 2001;161(1):15-21

22. Delage C et al.: Anaphylactic deaths: a clinicopathologic study of 43 cases. J Forensic Sci. 1972;17(4):525-540

23. Lenler-Petersen P et al.: Drug-related fatal anaphylactic shock in Denmark 1968–1990. A study based on notifications to the Committee on Adverse Drug Reactions. Journal of Clinical Epidemiology. 1995;48(9):1185-1188

24. Solensky R: Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;24(3):201-219

25. Shah NS et al.: Documenting Penicillin Allergy: The Impact of Inconsistency. PLoS One. 2016;11(3):e0150514

Hervorzuheben ist, dass sich der Prozentsatz der Patienten, die im Hauttest positiv auf Penicillin reagieren, über die Jahre verändert hat. Von initial 77,7 Prozent im Hauttest positiven Patienten fiel der Prozentsatz in derselben Population von 42,1 Prozent auf 22,1 Prozent über die Jahre.¹² Ein Verlust der Hauttestreaktivität ist aber nicht mit einem Verlust der Sensibilisierung gleichzusetzen.

Generell werden Hauttestungen mit Penicillinen als relativ sicher angesehen.^{4, 47} Allerdings wurden systemische Reaktionen bei 0,7 bis elf Prozent der Patienten mit positivem Hauttest beschrieben.^{3, 4, 48} In der älteren Literatur wird auch über Todesfälle im Zusammenhang mit einer Penicillinhauttestung berichtet.⁴

Für die Bestimmung des spezifischen IgE sind in der Literatur Sensitivitäten von 38 bis 54 Prozent und Spezifitäten von 87 Prozent bis 95–100 Prozent beschrieben.¹²

PENICILLINANWENDUNG BEI PATIENTEN MIT BERICHTETER PENICILLINALLERGIE UND NEGATIVEM HAUTTEST

Ein wichtiger Punkt ist, wie sicher Patienten mit Penicillinallergie mit dem Hauttest zuverlässig identifiziert werden können. Dazu wurden in der Literatur verschiedene Studien publiziert. Einer Übersichtsarbeit zufolge traten IgE-medierte Soforttypreaktionen wie Urtikaria und Angioödem bei 0 bis 4,3 Prozent der Patienten auf, die einen negativen Hauttest gehabt und ein Penicillin erhalten hatten.⁴⁷ In der Tabelle sind die Ergebnisse einiger Untersuchungen dargestellt. Es handelt sich dabei nicht um eine vollständige Auflistung aller Studien. Die Spannweite der Patienten mit anamnestischer Penicillinallergie, die im Hauttest negativ waren, aber bei Gabe von Penicillinen reagierten, liegt – je nach Größe der Studie – zwischen 0 und 11,4 Prozent.

Tabelle: Studien zu Penicillinanwendung bei Patienten mit berichteter Penicillinallergie und negativem Hauttest

Anzahl der Patienten mit anamnestischer Penicillinallergie	Anzahl der Patienten mit negativem Hauttest	Anzahl der Patienten mit negativem Hauttest, die Penicillin erhielten	Anzahl der Patienten, die auf die Gabe von Penicillin* reagierten	Publikation
n.a.	1.246	568	65 (11,4 %) ^a	16
596	527 (88,4 %)	189	5 (3 %) ^b	7
146	145 (99,3 %)	145	0 (0 %)	19
90 ^d	85 (94 %) ^e	85	1 (1 %) ^f	13
50	50 (100 %)	50	1 (2 %) ^c	11

* Je nach Studie, Provokation oder dauerhafte Behandlung.

^a Keine schweren Reaktionen.

^b Bei zwei dieser fünf Patienten wurde eine IgE-medierte Reaktion vermutet.

^c Dieser Patient hatte vor ca. 20 Jahren mit Urtikaria auf Penicillin reagiert.

^d Patienten mit berichteter Beta-Laktam-Allergie.

^e 1 x positiv, 4 x Testungen nicht verwertbar, da keine Reaktion auf die Positivkontrolle.

^f Ein Patient (1 %) entwickelte einen nicht schwerwiegenden Hautausschlag einen Tag nach der Anwendung.

26. Salden OA et al.: Diagnosis of allergy against beta-lactams in primary care: prevalence and diagnostic criteria. *Fam Pract.* 2015;32(3):257-262

27. Keighley CL et al.: Viral exanthems. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(2):139-150

28. Lerner VD et al.: Epstein-Barr virus and skin manifestations in childhood. Abbreviation: *Int J Dermatol.* 2013;52(10):1177-1184

29. Renn CN et al.: Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol.* 2002;147(6):1166-1170

30. Li M et al.: A real-time prospective evaluation of clinical pharmacoeconomic impact of diagnostic label of „penicillin allergy“ in a UK teaching hospital. *J Clin Pathol.* 2014;67(12):1088-1092

31. Sachs B et al.: Combined in vivo and in vitro approach for the characterization of penicillin-specific polyclonal lymphocyte reactivity: tolerance tests with safe penicillins instead of challenge with culprit drugs. *Br J Dermatol.* 2004;151(4):809-816

32. Lee CE et al.: The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2819-2822

33. AWMF: Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis. Stand: 08/2015. AWMF-Register-Nr. 017/024; www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-024.html

34. AWMF: Rhinosinusitis. Stand: 04/2017. AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012; www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-049.html und www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-012.html

35. Li Y et al.: Economic impact of drug allergy. S.: 11-18. In: Khan D, Banerji A. (Hrsg.): *Drug Allergy Testing*. 1st Edition. Elsevier. 2017

36. Blumenthal KG et al.: The Impact of Reporting a Prior Penicillin Allergy on the Treatment of Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *PLOS ONE.* 2016;11(7):e0159406

Angaben der Literatur zufolge sollen Patienten mit einem negativen Hauttest kein größeres Risiko in Bezug auf eine allergische Reaktion auf Betalaktamantibiotika als die Allgemeinbevölkerung haben.⁴⁸

PENICILLINÜBEREMPFFINDLICHKEIT AUS REGULATORISCHER SICHT

Die derzeitigen Warnhinweise in den Fachinformationen von Penicillin V in Bezug auf schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Kreuzallergien mit anderen Betalaktamen sind ähnlich, aber nicht vereinheitlicht, so findet sich z.B. in der Regel folgende absolute Kontraindikation:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Penicillin, Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (Gefahr eines anaphylaktischen Schocks). Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen β -Laktam-Antibiotika kann bestehen.

Der Hinweis auf eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Betalaktamen gibt allerdings keine Häufigkeiten an. Zudem findet sich in einzelnen Produktinformationen auch eine zusätzliche absolute Kontraindikation in Bezug auf „Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) auf ein anderes Betalaktamantibiotikum in der Anamnese“.

Unter Berücksichtigung der oft nicht vorhandenen Kreuzallergie erscheint eine solche absolute Kontraindikation fraglich.

Als Warnhinweis finden sich teilweise recht gute Hinweise in den Fachinformationen, die auf eine bessere Abklärung der möglichen Penicillinallergie drängen:

Vor Beginn einer Behandlung mit <Arzneimittelname> sollte die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Betalaktamantibiotika und andere Allergene sorgfältig abgeklärt werden.

Schwere und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) wurden bei mit Penicillinen (einschließlich dem oralen Phenoxymethylpenicillin) behandelten Patienten beobachtet. Kreuzallergien können in Verbindung mit Cephalosporinen und anderen Betalaktamantibiotika auftreten.

Personen mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline oder Cephalosporine in der Vorgeschichte und Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft (z. B. Heuschnupfen, Asthma bronchiale) tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen, weshalb <Arzneimittelname> in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden muss. Beim Auftreten allergischer Reaktionen sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene Behandlung mit den üblichen Wirkstoffen (z. B. Adrenalin bzw. andere blutdrucksteigernde Amine, Antihistamine oder Kortikosteroide) erfolgen.

37. AWMF: S3-Leitlinie – Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Register-Nr. 092/001; www.awmf.org/leitlinien/detail/II/092-001.html

38. Borch JE et al.: The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98(4):357-362

39. Satta G et al.: β -lactam allergy: clinical implications and costs. *Clin Mol Allergy.* 2013;11(1):2

40. Rimawi RH et al.: The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship. *J Hosp Med.* 2013;8(6):341-345

41. King EA et al.: Penicillin skin testing in hospitalized patients with beta-lactam allergies: Effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(1):67-71

42. Unger NR et al.: Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmaco-therapy.* 2013;33(8):856-867

43. Kern WV: Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2015 – Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 2016

44. Brockow K et al.: General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002;57(1):45-51

45. Torres MJ et al.: Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2003;58(10):961-972

46. Lieberman P et al.: The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3, Supplement 2): S483-S523

47. Fox S et al.: Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(1):1-7

48. Valyasevi MA et al.: Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(5):363-365

FAZIT

In verschiedenen Publikationen wird darüber berichtet, dass bei einem großen Teil der Patienten mit anamnestischer Penicillinallergie diese nicht verifiziert werden kann und die Patienten im Anschluss mit Penicillin behandelt werden können. Es gibt eine im Verhältnis sehr kleine Anzahl von Patienten mit anamnestischer Penicillinallergie, bei denen, möglicherweise aufgrund der nicht optimalen Sensitivität der Testungen, eine Penicillinallergie in den Testungen nicht nachgewiesen werden kann. Diese Patienten können dann bei Gabe von Penicillinen reagieren. In maximaler Ausprägung der Reaktion kann eine Anaphylaxie auftreten, die in seltenen Fällen tödlich verläuft.

Das Risiko einer Kreuzallergie mit anderen Betalaktamantibiotika ist insgesamt sehr gering, sodass selbst bei nachgewiesener Penicillinallergie eine Therapie mit zuvor definierten Cephalosporinen in Betracht gezogen werden kann.

Generell wird empfohlen, Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel weiter abklären zu lassen. Bezogen auf die Penicillinallergie könnte sich dadurch möglicherweise die Verwendung alternativer Antibiotika, die ggf. eine schlechtere Wirksamkeit und höhere Nebenwirkungsraten aufweisen, reduzieren. Dies würde in vielen Fällen nicht nur eine optimalere Antibiotikatherapie ermöglichen, sondern könnte in der Folge möglicherweise auch die Häufigkeit von Infektionen mit *Clostridium difficile* und vancomycinresistenten Erregern verringern.

Darüber hinaus würde der geringere Einsatz von Breitspektrum- und Reserveantibiotika auch positive Auswirkungen in Bezug auf Antibiotikaresistenzen vermuten lassen und könnte Kostenersparnisse mit sich bringen. Bei Überlegungen zu möglichen Kostenersparnissen müssen allerdings die zusätzlichen Kosten für die allergologischen Testungen mitberücksichtigt werden.

49. Audicana M et al.: Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy.* 1994;49(2):108-113

50. Stejskal VD et al.: Side-chain-specific lymphocyte responses in workers with occupational allergy induced by penicillins. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1987;82(3-4):461-464

51. Campagna JD et al.: The Use of Cephalosporins in Penicillin-allergic Patients: A Literature Review. *J Emerg Med.* 2012;42(5): 612-620

52. Lee QU: Use of cephalosporins in patients with immediate penicillin hypersensitivity: cross-reactivity revisited. *Hong Kong Med J.* 2014;20(5):428-436

53. Chen JR et al.: Evaluation of Penicillin Allergy in the Hospitalized Patient: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:40

54. MacFadden DR: Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):904-910

// Aktuelles Risikobewertungsverfahren zu Fluorchinolonen und Chinolonen //

T. GRÜGER
B. SACHS
(BfArM)

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Februar 2017 ein europäisches Risikobewertungsverfahren für Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone und Chinolone angestoßen. Ziel ist eine umfassende Bewertung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, die zu starken Einschränkungen und unter Umständen dauerhaften Beeinträchtigungen führen können.¹

FLUORCHINOLONE – VIELFACH ANGEWENDETE ANTIBIOTIKA

Fluorchinolone sind hochwirksame Antibiotika mit breitem Wirkspektrum, u. a. gegen gramnegative und grampositive Bakterien, die eine wichtige Rolle zur Behandlung von lebensbedrohlichen Infektionen spielen.^{2,3}

Die in Deutschland und der EU zugelassenen Anwendungsgebiete umfassen u. a. die Behandlung von intraabdominellen Infektionen, Infektionen der Knochen und Gelenke, der akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis, der ambulant erworbenen Pneumonie, der akuten Exazerbation der chronischen Sinusitis, der akuten bakteriellen Sinusitis sowie von komplizierten und unkomplizierten Harnwegsinfektionen.⁴ Nicht alle Wirkstoffe sind aber für die zuvor genannten Anwendungsgebiete zugelassen, da das Wirkspektrum sich innerhalb der Gruppe der Chinolone und Fluorchinolone deutlich unterscheidet.

Zulassungen bestehen in Deutschland derzeit für Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin. Die strukturmäßig ähnlichen Chinolone sind in Deutschland nicht mehr zugelassen, in wenigen anderen EU-Ländern aber noch verfügbar.^{3,4}

In Deutschland waren Fluorchinolone 2016 mit rund 32 Millionen definierten Tagesdosen unter den Antibiotika die viertstärkste Verordnungsgruppe zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen nach Beta-laktamen, Makroliden und Tetracyklinen.⁵

Unterteilung in vier Gruppen

Fluorchinolone können in vier Gruppen unterteilt werden^{6,7} (von einigen Autoren⁵ in drei Gruppen). In Gruppe I werden die oralen Fluorchinolone wie z. B. Norfloxacin zusammengefasst, die fast nur zur Therapie von Harnwegsinfektionen (Harnwegsfluorchinolone) eingesetzt werden. In der zweiten Gruppe finden sich Fluorchinolone mit breiter Indikation und Schwerpunkt im gramnegativen Bereich des Spektrums. Der dritten Gruppe sind Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger zugeordnet, wie zum Beispiel Levofloxacin. Die vierte Gruppe umfasst Fluorchinolone mit zusätzlich verbesserter Aktivität gegen Anaerobier, wie z. B. Moxifloxacin (Atemwegsinfektionsfluorchinolone).⁵⁻⁷

Hemmung bakterieller DNA-Topoisomerasen

Angriffspunkte der Fluorchinolone sind die bakterielle DNA-Topoisomerase II (Gyrase) und die DNA-Topoisomerase IV. Sie verhindern damit die Teilung des bakteriellen Chromosoms, was bei anstehender DNA-Replikation zum Absterben der Bakterien führt. Der früher oft verwendete Begriff „Gyrasehemmer“ spiegelt wider, dass die ersten Vertreter der Chinolone, wie Nalidixinsäure oder Oxolinäure, nur

die DNA-Gyrase hemmten und dieses Enzym als Zielstruktur identifiziert wurde. Erst später wurde die Topoisomerase IV als zweite Zielstruktur der dann weiterentwickelten Fluorchinolone erkannt.⁸

Typische Nebenwirkungen

Bei der Anwendung von Fluorchinolonen wurden einige typische Nebenwirkungen beobachtet, wie z. B. Sehnenrupturen, neuropsychiatrische Nebenwirkungen und Neuropathien, Sehstörungen, Photosensitivität, QT-Intervallverlängerung, Vaskulitiden, Dysglykämien und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Einige dieser Nebenwirkungen gelten als Klasseneffekte. Allerdings gibt es Unterschiede in den individuellen Risikoprofilen der Fluorchinolone für diese Nebenwirkungen.^{9–11}

Frühere Risikobewertungsverfahren

Wie bereits in einem früheren Artikel im Bulletin dargestellt, wurden Risiken bei systemischer Anwendung einiger Fluorchinolone bereits in früheren Risikoverfahren bewertet. In der Folge wurden zusätzliche Warnhinweise und Informationen über schwerwiegende Nebenwirkungen in die Produktinformationen aufgenommen, die Anwendung eingeschränkt und Produktinformationen in Bezug auf diese Angaben harmonisiert.¹²

Konkret wurden unter anderem schwerwiegende neuropsychiatrische und kardiale Nebenwirkungen, Fälle schwerer Leberschädigungen sowie das Auftreten von Sehnenentzündungen und Sehnenrupturen analysiert und bewertet.⁷ Weiterhin wurde auch ein mögliches Risiko von Netzhautablösungen, bestimmten Formen von Augenentzündungen (Uveitis) und Aortenaneurysmen/-dissektionen im Rahmen von europäischen Signalverfahren ausführlich evaluiert.^{12, 13}

Bei einzelnen Fluorchinolonen, wie z. B. Sparfloxacin, Temafloxacin, Trovafloxacin, Gemifloxacin, Grepafloxacin, Gatifloxacin oder dem nicht fluorierten Garenoxacin, waren schwerwiegende Nebenwirkungen ein Grund, warum sie nicht mehr in den USA oder der EU verfügbar sind oder nicht zugelassen wurden.^{7, 11, 27–31}

HINTERGRUND DES AKTUELLEN RISIKOBEWERTUNGSVERFAHRENS

Im Jahr 2016 beendete die amerikanische Behörde FDA eine Analyse von lang anhaltenden (> 30 Tage), körperlich beeinträchtigenden, potenziell dauerhaften Nebenwirkungen bei systemischer Anwendung von Fluorchinolonen.¹⁴ Diese Nebenwirkungen manifestierten sich am peripheren und/oder zentralen Nervensystem sowie an Sehnen, Muskeln und Gelenken und konnten auch zusammen auftreten.

Basierend auf diesem Review wurden von der FDA dann Änderungen der Produktinformationen für Fluorchinolone zur systemischen Anwendung beschlossen. Diese Änderungen betrafen insbesondere die Aufnahme von Warnhinweisen sowie die Einschränkung der Therapieempfehlung bei akuter bakterieller Sinusitis, akuter Bronchitis sowie unkomplizierten Harnwegsinfektionen für Patienten, für die andere Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (Streichung der Erstlinientherapie).¹⁴ Die kanadische Gesundheitsbehörde hat mittlerweile ebenfalls ihre Bewertung abgeschlossen und auch Ergänzungen und Änderungen der Produktinformationen angekündigt.¹⁵

Der Risikoaspekt der lang anhaltenden, körperlich beeinträchtigenden potenziell dauerhaften Nebenwirkungen wurde im Rahmen früherer EU-Risikobewertungsverfahren bis jetzt noch nicht systematisch für alle in der EU zugelassenen Fluorchinolone bewertet.¹⁶ So sind zwar die Nebenwirkungen als solche in den Produktinformationen der meisten Fluorchinolone aufgeführt. Allerdings sind die potenzielle Irreversibilität und die Schwere dieser Nebenwirkungen nicht vollständig abgebildet.

Auch für die EU wurde auf Initiative des BfArM im Februar 2017 ein entsprechendes Risikobewertungsverfahren eingeleitet, in dem schwere, anhaltende und gegebenenfalls dauerhaft beeinträchtigende Nebenwirkungen, wie periphere Neuropathien, neuropsychiatrische Nebenwirkungen, Sehnenrupturen oder -entzündungen, Beeinträchtigung des Seh-, Hör- Geschmacks- und Geruchsvermögens, schwere Hautreaktionen und kardiovaskuläre Nebenwirkungen, umfassend untersucht und gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikominimierung eingeleitet werden.

Die Chinolone wurden aufgrund der hohen chemisch-strukturellen Verwandtschaft mit den Fluorchinolonen mit in das europäische Risikobewertungsverfahren einbezogen. Sie sind aber in Deutschland, wie oben bereits geschrieben, nicht mehr zugelassen.

Fallbeispiele schwerwiegender und langanhaltender Nebenwirkungen

Fallbeschreibung 1

Ein 58-jähriger Patient wurde im Januar 2005 in Frankreich infolge einer Prostatentzündung mit Ciprofloxacin (2 x 500 mg / Tag) acht Tage lang behandelt. Von Dezember 2001 bis Dezember 2004 nahm der Patient Ciprofibrat als Lipidsenker zur Therapie einer Hypercholesterinämie in unbekannter Dosis ein. Bereits während der antibiotischen Therapie mit Ciprofloxacin berichtete der Patient über schmerzhafte Muskelempfindungen im Bereich beider Beine. Drei Tage nach Beendigung der Therapie wurden bei dem Patienten, neben nekrotisierenden Vaskulitiden der Beine mit Ulcus- und Blasenbildungen sowie kapillären Einblutungen, eine Glomerulonephritis anhand von Urinwerten und einer Nierenbiopsie diagnostiziert. Im gleichen Zeitraum wurden Entzündungen der rechten und linken Achillessehne, Sensibilitätsstörungen an der Haut im Fußbereich sowie ein Ödem der linken Fußsohle festgestellt. Circa fünf Monate nach Beendigung der Therapie bestanden weiterhin Sensibilitätsstörungen im Bereich der Füße, das Ödem der linken Fußsohle und die Glomerulonephritis. Acht Monate nach Absetzen der Ciprofloxacinmedikation hatte sich der Patient vollständig von der beidseitigen Achillessehnenentzündung und den schmerzhaften Muskelempfindungen in den Beinen erholt, wohingegen nicht genauer definierte Folge-/Dauerschäden durch die nekrotisierenden Vaskulitiden, die Glomerulonephritis und die Sensibilitätsstörungen an der Haut im Fußbereich verblieben. Das Ödem der linken Fußsohle zeigte zu diesem Zeitpunkt Anzeichen weiterer Abheilung. Eine vollständige Abheilung ist nicht dokumentiert.

Fallbeschreibung 2

Ein 80-jähriger Patient in Frankreich nahm im November des Jahres 2007 zur Therapie einer akuten Sinusitis Ciprofloxacin (2 x 250 mg / Tag) für acht Tage ein. Begleitend nahm der Patient Furosemid, Clopidogrel, Enalapril und Atorvastatin-Calcium in unbekannten Dosen und bei nicht näher beschriebenen Grunderkrankungen ein. Bei einer vorherigen Einnahme von Ciprofloxacin im Jahr 2006 waren keine Nebenwirkungen aufgetreten. Sieben Tage nach Beginn der Therapie wurde eine beidseitige Achillessehnenentzündung diagnostiziert, die zunächst mit Schmerzmitteln (Dextropropoxyphen und Paracetamol) symptomatisch behandelt wurde, jedoch nach ausbleibender Besserung zur Beendigung der Therapie mit Ciprofloxacin am achten Tag führte. Circa drei Monate nach dem Beginn der Beschwerdepotential beklagte der Patient weiterhin Schmerz-, Entzündungs- und Schwellungszustände im Bereich der Knöchel vor allem beim Gehen bzw. Laufen. Ebenso gab der Patient ca. zwölf Monate nach dem Auftreten der Beschwerden keine Besserung an, da ein Gehen bzw. Laufen ohne Schmerzen weiterhin nicht möglich war und die maximal zurücklegbare Strecke bei 500 bis 800 Metern lag. Risse der Achillessehnen konnten zum damaligen Zeitpunkt nicht nachgewiesen werden. Im März 2009, 16 Monate nach Beendigung der Therapie mit Ciprofloxacin, berichtete der Patient erstmalig über eine

REFERENZEN

1. Pressemitteilung 6/17 des BfArM vom 10.02.2017: Fluorchinolone und Chinolone: BfArM stößt europäisches Risikobewertungsverfahren an.
2. Jackson MA et al.: The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20162706
3. BfArM: Fluorchinolone und Chinolone zur systemischen Anwendung oder Inhalation: Europäisches Risikobewertungsverfahren wegen lang anhaltender Nebenwirkungen insbesondere im Bereich des Bewegungsapparates und des Nervensystems initiiert. Risikobewertungsverfahren. 10.02.2017; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-fluorchinolone-bewegungsapparat.html
4. BfArM: Europäische Risikobewertungsverfahren- Fluorchinolone und Chinolone, lang anhaltende und ggf. dauerhaft beeinträchtigende Nebenwirkungen, Start des Verfahrens nach Art. 31 der RL 2001/83/EG. Ergebnisprotokoll der 80. Routinesitzung nach § 63 AMG am 16. Mai 2017. 14.07.2017; www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/RoutinesitzungPar63AMG/Protokolle/80Sitzung/protokoll_80.html
5. Kern WV: Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2017*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 2017
6. Kurt G et al.: Einteilung der Fluorchinolone. *Chemotherapie Journal*. 1998;7(2):66-68
7. Höffler D et al.: Unerwünschte Wirkungen und Risiken von Fluorchinolonen. *Dtsch Arztebl*. 2000;97(45):A-3022
8. Hooper DC et al.: Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(9)
9. Mandell L et al.: Safety of fluoroquinolones: An update. *Can J Infect Dis Med*. 2002;13(1):54-61
10. Jones SC et al.: US-based emergency department visits for fluoroquinolone-associated hypersensitivity reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(10):1099-1106
11. Liu HH: Safety Profile of the Fluoroquinolones. *Drug Saf*. 2010;33(5):353-369

Besserung der Beschwerden, wobei sich die zurücklegbare Wegstrecke vergrößerte und die Schmerzsymptomatik verringerte. Eine vollständige Abheilung ist nicht dokumentiert.

Fallbeschreibung 3

Ein 54-jähriger Patient wurde im Februar des Jahres 2010 in Deutschland aufgrund einer erkältungsbedingten Verschlechterung einer Bronchitis mit Levofloxacin (500 mg/Tag) fünf Tage lang behandelt. Zur Therapie einer asthmatischen Grunderkrankung nahm der Patient ein Cortisonpräparat in unbekannter Dosis und Ramipril ebenfalls in unbekannter Dosis und bei nicht näher beschriebener Grunderkrankung ein. Am zweiten Tag der Therapie empfand der Patient Schmerzen im Rücken, worauf am dritten Tag Schmerzen in der rechten Wade und am vierten Tag Schmerzen in der linken Wade hinzukamen. Am fünften Tag der Therapie mit Levofloxacin konsultierte der Patient infolge auftretender Schmerzen im Bereich der Achillessehne seinen Arzt und die Einnahme von Levofloxacin wurde daraufhin abgebrochen. Nachdem am vierten Tag nach Beendigung der Therapie mit Levofloxacin nur eine geringgradige Besserung der Beschwerdepotential eintrat, wurde der Patient symptomatisch mit Schmerzmitteln (Diclofenac) behandelt. Zum Zeitpunkt dieses Berichts (ca. 2,5 Monate nach Therapieende) hatte sich der Patient noch nicht erholt.

Oxidativer Stress und mitochondriale Toxizität

Oxidativer Stress und eine verzögerte mitochondriale Toxizität werden als zentrale Pathomechanismen für fluorchinoloninduzierte Toxizität und Nebenwirkungen diskutiert.^{17, 18}

So haben verschiedene In-vivo- und In-vitro-Studien gezeigt, dass Fluorchinolone zu einer Überproduktion von reaktiven Sauerstoffspezies (oxidativer Stress) führen können. Mitochondrien sind Quelle und Ziel von intrazellulären freien Radikalen, wie z. B. reaktiven Sauerstoffspezies. Daher kann oxidativer Stress einerseits die Mitochondrien schädigen, andererseits können geschädigte Mitochondrien oxidativen Stress induzieren.

Weiterhin sollen Fluorchinolone aufgrund der Schädigung mitochondrialer DNA eine verzögerte Schädigung der Mitochondrien induzieren. Dieser Befund wäre ein pathophysiologisches Korrelat zu dem beobachteten verspäteten Auftreten mancher fluorchinolonmediierter Nebenwirkungen.^{18–22, 23, 24}

Chelatisierung zwei- und dreiwertiger Kationen

Als ein weiterer wichtiger Pathomechanismus für fluorchinoloninduzierte Toxizität und Nebenwirkungen wird die Bindung (Chelatisierung) zweiwertiger Kationen, insbesondere von Magnesium und Eisen und anderen Metallionen, diskutiert.^{9, 17, 32} Metallionen, wie Magnesium, Eisen, Kupfer, Zink und Mangan, spielen im Körper eine besondere Rolle für enzymatische Co-Faktoren und für rezeptorvermittelte, interzelluläre Interaktionen.¹⁷

Ziel des Risikobewertungsverfahrens

Ziel des Verfahrens ist eine umfassende Analyse und Risikobewertung von schwerwiegenden und dauerhaften Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen stehen.²⁵ Darauf basierend soll dann entschieden werden, ob und gegebenenfalls welche risikominimierenden Maßnahmen notwendig sind.

Dazu werden auf europäischer Ebene alle Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu starken Einschränkungen und potenziell bleibenden Beeinträchtigungen führen können, neu bewertet.

12. Seemann W et al.: Neue Daten zum Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen unter der Gabe von Fluorchinolonen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 1/2017:3-11; www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/Archiv/bulletin-archiv2017.html

13. Strassman V et al.: Fluorchinolone und das potenzielle Risiko einer Netzhautablösung. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 4/2012:13-19; www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/Archiv/bulletin-archiv2012.html

14. FDA: FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. 05.12.2016; www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm

15. Health Canada: Summary Safety Review - Fluoroquinolones - Assessing the potential risk of persistent and disabling side effects. 23.01.2017; www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-fluoroquinolones-assessing-potential-risk-persistent-disabling-effects.html

16. EMA: Notification to the PRAC/EMA secretariat of a referral under article 31 of Directive 2001/83. 2017

17. Michalak K et al.: Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8023935

18. Golomb BA et al.: Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multi-symptom adverse effects. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015209821

19. Kaleagasioglu F et al.: Fluoroquinolone-induced tendinopathy: etiology and preventive measures. *Tohoku J Exp Med*. 2012;226(4):251-258

20. Kalghatgi S et al.: Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci Transl Med*. 2013;5(192):192ra85

21. Pouzaud F et al.: In Vitro Discrimination of Fluoroquinolones Toxicity on Tendon Cells: Involvement of Oxidative Stress. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004;308(1):394-402

Weiterhin wird auch die aktuelle wissenschaftliche Literatur ausgewertet.¹

Es soll auch die Frage beantwortet werden, ob das Risiko für die genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis hat, insbesondere bei der Anwendung der Arzneimittel für die Behandlung oder Prophylaxe von weniger schwerwiegenden Infektionen, wie akuter bakterieller Sinusitis, akuter Exazerbation der chronischen Sinusitis, akuter Exazerbation der chronischen Bronchitis, Reisedurchfall oder unkomplizierten Harnwegsinfektionen.^{1, 25}

Betroffene Wirkstoffe

Das Bewertungsverfahren umfasst die folgenden Wirkstoffe: Cinoxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Flumequin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Moxifloxacin, Nalidixinsäure, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Pipemidinsäure, Prulifloxacin und Rufloxacin. Die Bewertung betrifft nur inhalative und systemisch angewendete Arzneimittel (oral oder per Injektion). Topische Anwendungen, die direkt auf der Haut, den Augen oder den Ohren angewendet werden, sind aufgrund der geringen systemischen Verfügbarkeit nicht in die Bewertung einbezogen.^{3, 25}

Die meisten der betroffenen Arzneimittel haben eine nationale Zulassung, nur ein Arzneimittel ist zentral zugelassen.²⁵

Zeitplan und aktueller Verfahrensstand

Die Notifizierung des Referrals durch Deutschland erfolgte am 1. Februar 2017.¹⁶ Am 9.2.2017 wurde das Verfahren dann offiziell mit den Berichterstattern Tschechien und Deutschland gestartet.²⁶ Der Zeitplan des Verfahrens ist auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) publiziert.²⁵ Dort können auch Dokumente zu dem Verfahren abgerufen werden. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der EMA hat zuletzt im Februar 2018 alle verfügbaren Daten evaluiert und die Notwendigkeit risikominimierender Maßnahmen geprüft.

Die Zulassungsinhaber wurden aufgefordert, noch offene Fragen zu beantworten. Zudem sollen im Juni 2018 im Rahmen einer öffentlichen Anhörung insbesondere betroffene Patienten nochmals ihre Sichtweise darlegen können. Der Abschluss des Risikobewertungsverfahrens ist dann für Juli 2018 vorgesehen.

FAZIT

Das BfArM hat ein europäisches Verfahren ausgelöst, in dem körperlich beeinträchtigende, potenziell permanente Nebenwirkungen umfassend bewertet werden. Basierend auf dieser Bewertung wird auch geprüft, ob und gegebenenfalls welche Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich sind.

Zwar sind die Nebenwirkungen als solche in den Produktinformationen der meisten Fluorchinolone bereits aufgeführt. Allerdings ist die potenzielle Irreversibilität und Schwere dieser Nebenwirkungen noch nicht vollständig abgebildet und auch deren Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der zugelassenen Anwendungsgebiete bislang nicht bewertet worden.

Nicht nur aufgrund der im Vergleich zu anderen Antibiotika besonderen Risiken, sondern auch zum Erhalt der Wirksamkeit und zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung sollten Fluorchinolone sehr zurückhaltend und wohlbedacht verordnet bzw. angewendet werden, damit diese zur Behandlung von lebensbedrohlichen bakteriellen Infektionen auch weiterhin als wirksame Alternative zur Verfügung stehen.

Mit einer Entscheidung des zuständigen Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der EMA wird im Juli 2018 gerechnet.

22. Wefers Bettink-Remeijer M et al.: Uveitis-like syndrome and iris transillumination after the use of oral moxifloxacin. *Eye* (Lond). 2009;23(12):2260-2262

23. Lowes DA et al.: The mitochondria targeted antioxidant MitoQ protects against fluoroquinolone-induced oxidative stress and mitochondrial membrane damage in human Achilles tendon cells. *Free Radic Res*. 2009;43(4):323-328

24. van der Linden PD et al.: Tendon disorders attributed to fluoroquinolones: a study on 42 spontaneous reports in the period 1988 to 1998. *Arthritis Rheum*. 2001;45(3):235-239

25. EMA: Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones_and_fluoroquinolones_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000065.jsp

26. EMA: Timetable for the procedure; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones_and_fluoroquinolones_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000065.jsp

27. EMA: Article 31 referrals: Zagam; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zagam/human_referral_000177.jsp

28. EMA: Withdrawn applications: Garenoxacin mesylate; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000747/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000066.jsp

29. EMA: PUBLIC STATEMENT ON TROVAN/TROVAN IV/TURVEL/TURVEL IV. WITHDRAWAL OF THE MARKETING AUTHORISATIONS. 21.03.2001; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018333.pdf

30. EMA: Withdrawn applications. Factive; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000995/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000032.jsp

31. FDA: Determination That TEQLIN (Gatifloxacin) Was Withdrawn From Sale for Reasons of Safety or Effectiveness. 02.09.2008, FDA-2006-P-0081; www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/cd07129-n.pdf

32. Stahlmann R et al.: Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical with quinolone-induced arthropathy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:2013-2018

// Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2016 //

D. MENTZER

D. OBERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

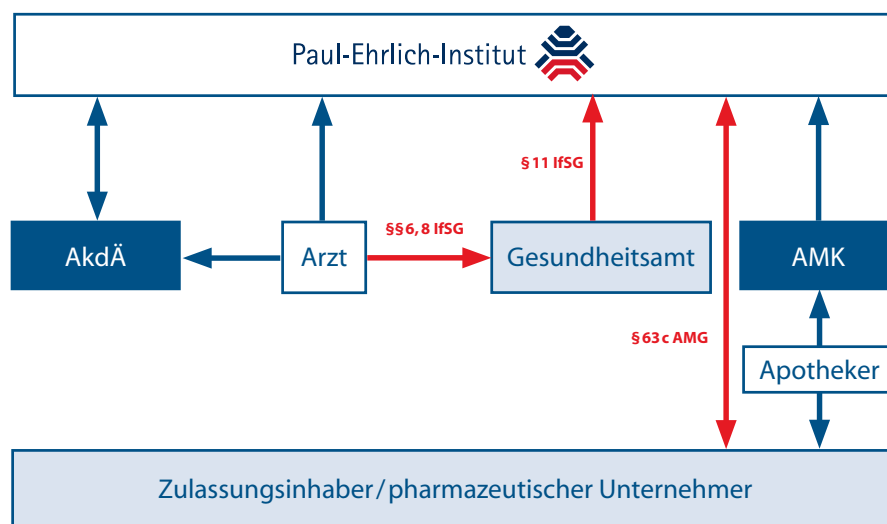
Impfungen sind eine effektive Maßnahme zum Schutz vor Infektionskrankheiten und damit zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impflücken können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. Um den Impfgedanken zu stärken, ist es besonders wichtig, reale und vermeintliche Risiken von Impfungen zeitnah zu detektieren, zu untersuchen und transparent zu kommunizieren. Grundlage dafür ist, dass Verdachtsfälle von Impfkomplicationen möglichst zahlreich gemeldet werden. Im Folgenden wird eine Übersicht der dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Jahr 2016 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplicationen vorgestellt.

MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung hat nach § 63 c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldeverpflichtung. Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer Nebenwirkung (synonym für für Nebenwirkung: unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW) an die jeweilige Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem PEI Informationen zu UAW austauschen. Darüber hinaus besteht nach § 6 Abs. 1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldeverpflichtung bei Verdacht auf eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung (Impfkomplication). Eine namentliche Meldeverpflichtung für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt besteht bereits dann, wenn der Verdacht existiert, dass nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und die gesundheitliche Schädigung das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreitet. Die Gesundheitsämter sind nach § 11 Abs. 2 IfSG verpflichtet, die gemeldeten Verdachtsfälle unverzüglich der zuständigen Landesbehörde und dem PEI in pseudonymisierter Form zu melden (Abbildung 1, Meldeverpflichtungen 2016).

Abbildung 1:
Meldeverpflichtungen von
Verdachtsfällen von Neben-
wirkungen und Impf-
komplikationen

rot: gesetzliche
Meldeverpflichtungen
Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft=AkdÄ
Arzneimittelkommission der
Apotheker=AMK
Arzneimittelgesetz=AMG
Infektionsschutzgesetz=IfSG



METHODIK

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Impfnebenwirkung/Impfkomplikation, die dem PEI im Jahr 2016 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2016 an das PEI berichtet und in die Auswertung einbezogen. Das PEI bewertet Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen nach den Kriterien der WHO^{1,2} (siehe dazu auch Bulletin 1/2014). Die Gesamtzahl der Einzelmeldungen kann die Zahl der Verdachtsfälle übersteigen, da der gleiche Verdachtsfall von mehr als einer Quelle gemeldet werden kann (beispielsweise Meldung durch Gesundheitsamt und gleichzeitig durch den Zulassungsinhaber). Die Auswertung der Meldungen umfasst außerdem sowohl fallbezogene Auswertungen (auf der Ebene einer betroffenen Person) als auch reaktionsbezogene Auswertungen (auf der Ebene der einzelnen unerwünschten Reaktionen zu einem Fall), da eine Meldung mehrere unerwünschte Reaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung bei einem Patienten enthalten kann.

Tabelle 1:
Meldungen über Verdachtsfälle
von Impfkomplikationen/
Nebenwirkungen an das PEI
im Jahr 2016

* Angabe zum Zeitpunkt
der Meldung

** 496 Fälle ohne Angaben
zum Alter

AUSWERTUNG

Im Jahr 2016 erhielt das PEI insgesamt 3.673 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 666 (18,1 %) Meldungen das Impfdatum und bei 452 (12,3 %) Meldungen das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2016 lagen. Bei 982 (26,7 %) Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Bei 496 (13,5 %) Verdachtsmeldungen wurde kein Alter der geimpften Person angegeben. Eine Übersicht der Meldungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

	gesamt	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥60 Jahre	Kinder 0–23 Monate	Kinder ≥2 <6 Jahre	Kinder ≥6 <18 Jahre
Fälle (gesamt)**	3.673	1.425	478	638	194	442
schwerwiegende Fälle	1.080 (29,4 %)	351 (24,6 %)	113 (23,6 %)	356 (55,8 %)	58 (29,9 %)	122 (27,6 %)
weiblich	59,8 %	68,2 %	64,9 %	42,6 %	37,6 %	70,1 %
männlich	35,9 %	30,4 %	33,1 %	53,9 %	56,2 %	26,9 %
Geschlecht unbekannt	4,3 %	1,4 %	2,1 %	3,4 %	6,2 %	2,9 %
Todesfälle	15 (0,4 %)	0 (0 %)	3 (0,6 %)	11 (1,7 %)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
bleibender Schaden	53 (1,4 %)	33 (2,3 %)	1 (0,2 %)	10 (1,6 %)	1 (0,5 %)	4 (0,9 %)
Allgemeinzustand verbessert*	185 (5,0 %)	76 (5,3 %)	34 (7,1 %)	32 (5,0 %)	10 (5,2 %)	22 (5,0 %)
wiederhergestellt	1.542 (42,0 %)	603 (42,3 %)	175 (36,6 %)	355 (55,7 %)	100 (51,6 %)	201 (45,5 %)
nicht wiederhergestellt*	572 (15,6 %)	254 (17,8 %)	92 (19,3 %)	92 (14,4 %)	23 (11,8 %)	75 (17,0 %)
unbekannt	1.306 (35,6 %)	459 (32,3 %)	173 (36,2 %)	138 (21,6 %)	59 (30,4 %)	140 (31,6 %)

Abbildung 2:
Nicht schwerwiegende und
schwerwiegende Verdachts-
fälle in den verschiedenen Al-
tersgruppen von 2012–2016

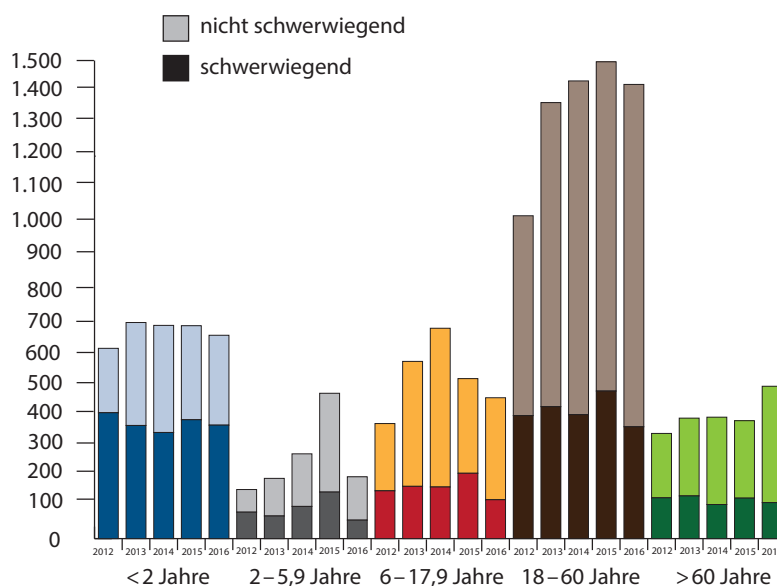


Abbildung 3:
Zahl der im Jahr 2016 er-
folgten Verdachtsmeldungen
von Impfkomplicationen
durch Gesundheitsbehörden
(n = 402)



27 Meldungen bezogen sich auf den pandemischen A/S03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, davon betrafen vier Meldungen nicht schwerwiegende und 23 schwerwiegende Verdachtsfälle. Ein Anstieg der Gesamtzahl der 2016 gemeldeten Verdachtsfälle im Vergleich zu den Auswertungen der vergangenen Jahre wurde nicht festgestellt. Auch das Verhältnis der schwerwiegenden zu den nicht schwerwiegenden Verdachtsfallmeldungen hat sich gegenüber dem Vorjahr mit Ausnahme der Altersgruppe der über 60 Jahre alten Impflinge nicht wesentlich verändert (Abbildung 2).

MELDUNGEN DURCH GESUNDHEITSÄMTER NACH INFECTI- ONSSCHUTZGESETZ UND ANDERE MELDEQUELLEN

402 der 3.673 Meldungen (10,9%) wurden über die Gesundheitsämter bzw. die zuständige Landesbehörde entsprechend der Vorgaben des IfSG mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 3 dargestellt. Insgesamt 929 Meldungen (25,3%) wurden durch Angehörige der Gesundheitsberufe direkt an das PEI gemeldet und 374 (10,2%) erfolgten durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Patienten und Angehörige übermittelten dem PEI insgesamt 109 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung (3,0%). Die Hälfte der Meldungen erhielt das PEI, wie auch in den Jahren zuvor, durch die Zulassungsinhaber.

MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN VON NEBENWIR- KUNGEN/IMPFKOMPLIKATIONEN MIT TÖDLICHEM VERLAUF

Das PEI erhielt 15 (0,4%) Meldungen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelt sich um zwölf Kinder im Alter von zwei Monaten bis fünf Jahren, einen Erwachsenen im Alter von 77 und zwei Erwachsene im Alter von 81 Jahren.

In keinem einzigen Fall war ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Impfung und der berichteten Todesursache festzustellen.

In sechs der 15 Fälle wurde ein plötzlicher Kindstod bei Kindern im Alter von zwei bis 18 Monaten als Todesursache berichtet: drei Kinder nach einer Kombination aus einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) mit 13-valentem Pneumokokken- und Rotavirusimpfstoff und ein Kind nach einer Kombination aus einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) mit einem Rotavirusimpfstoff und je ein Kind nach einer Impfung mit einem Meningokokken-C-Impfstoff bzw. einem Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff. Fünf Kinder im Alter von drei Monaten bis fünf Jahren starben an den Folgen einer schwerwiegenden Infektion. Bei drei dieser Kinder wurde eine Infektion mit Pneumokokkenserotypen diagnostiziert, die nicht durch den verabreichten 13-valenten Pneumokokkenimpfstoff abgedeckt waren. Bei einem drei Monate alten Jungen, der mit einer Kombination aus einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) mit 13-valentem Pneumokokken und Rotavirusimpfstoff geimpft worden war, wurde in der Autopsie eine schwere Infektion der Atemwege und Lunge als Todesursache festgestellt.

Ein vier Monate alter Junge entwickelte eine Woche nach einer Impfung mit einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) und einem 13-valenten Pneumokokkenimpfstoff ein Kawasaki-Syndrom mit kardialen Komplikationen, an deren Folgen der Junge verstarb. Ein Zusammenhang zwischen Kawasaki-Syndrom und Impfung konnte bisher nicht belegt werden. Ein 81-jähriger Mann und eine 81-jährige Frau entwickelten im zeitlichen Zusammenhang mit einer Grippeimpfung eine Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz, in deren Folgen beide Personen verstarben. Ein 77-Jähriger verstarb im zeitlichen Zusammenhang nach einer Grippeimpfung an einem Herz-Kreislauf-Versagen bei bekannter Herzinsuffizienz und Herzarrhythmie.

MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG

Insgesamt wurden dem PEI 53 Fälle mit einem bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. Das entspricht 1,4 Prozent aller dem PEI 2016 gemeldeten Fälle, darunter waren 15 Kinder und Jugendliche im Alter von zwei Monaten bis 14 Jahren und 34 Erwachsene im Alter von 18 bis 61 Jahren. In vier Fällen wurden keine Angaben zum Alter berichtet, jedoch kann aus der Fallbeschreibung entnommen werden, dass es sich um erwachsene Personen handelte.

- Vier Fälle (drei Kinder im Alter zwischen fünf und sieben Monaten und eine 56-jährige Frau) eines sterilen Abszesses und Abheilung unter Narbenbildung sind kausal auf die Impfungen (zwei Fälle nach Sechsfachimpfung DTaP-IPV-HBV/Hib, je ein Fall nach einem Tdap-Dreifachimpfstoff bzw. Meningokokken-B-Impfung) zurückzuführen.
- Ein fünf Monate alter Junge hatte am Tag nach der Impfung mit einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) und 13-valenten Pneumokokkenimpfstoff einen Krampfanfall bei hohem Fieber. Nach wiederholten Krampfanfällen erfolgte drei Monate nach der Impfung die Diagnose einer Epilepsie. Der initiale Krampfanfall kann möglicherweise in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung gesehen werden kann, da Fieber durch Impfungen ausgelöst werden kann. Fieberkrämpfe sind allerdings in der Regel gutartig. Nur drei bis vier Prozent der Kinder mit einem Krampfanfall bei Fieber entwickeln später eine Epilepsie.³ Das Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie ist dabei abhängig vom Alter der Kinder beim ersten Krampfanfall und der Anzahl der weiteren Krampfanfälle.⁴ Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Epilepsie nach Impfung wird dagegen als inkonsistent bewertet, da bisher in Studien kein Zusammenhang zwischen Impfung und Epilepsie hergestellt wurde.⁵ Vielmehr haben Untersuchungen von Kindern mit Epilepsie in zeitlichem Zusammenhang mit Impfungen ergeben, dass die Ursache der Erkrankung zumeist genetische und organische Defekte waren.^{6, 7}

- Aus dem gleichen Grund wurde auch der Zusammenhang zwischen Epilepsie und einer zwei Monate zuvor verabreichten Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfung bei einem vier Jahre alten Jungen als inkonsistent bewertet.
- Bei sechs Kindern, die zwischen zwei und drei Monate alt waren, wurde ein bis drei Wochen nach einer Rotavirusimpfung eine Darminvagination diagnostiziert, die durch eine operative Entfernung des Invaginats behandelt werden musste. Invagination ist eine bekannte Nebenwirkung der Rotavirusimpfung, die zumeist innerhalb von sieben Tagen nach der ersten Impfung auftritt. Zu diesem Thema führt das PEI aktuell eine Fall-Kontroll-Studie durch.⁸
- Bei einem 14-jährigen Mädchen wurde sieben Tage nach einer Impfung gegen humane Papillomaviren ein Morbus Crohn diagnostiziert. Die Ergebnisse einer großen Kohortenstudie in Frankreich zeigten, dass es keinen ursächlichen Zusammenhang zwischen entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) und HPV-Impfung gibt.⁹ Der ursächliche Zusammenhang wurde in diesem Fall daher als inkonsistent bewertet.
- Im Jahr 2016 wurden dem PEI 14 Fälle eine Narkolepsie bei drei Jugendlichen im Alter zwischen 13 und 15 Jahren und bei zehn Erwachsenen im Alter von 18 bis 61 Jahren berichtet. Zudem wurde ein Literaturfall gemeldet, in dem kein Alter genannt wurde. Es kann jedoch angenommen werden, dass eine jugendliche Person betroffen ist, da es sich bei dem eingesetzten Impfstoff um einen FSME-Kinderimpfstoff handelt. Drei Jugendliche und acht Erwachsene wurden mit dem pandemischen Grippeimpfstoff Pandemrix® geimpft. Über eine Assoziation zwischen Narkolepsie und Impfung mit Pandemrix® wurde in mehreren Studien einschließlich der in Deutschland durchgeführten Fall-Kontroll-Studie berichtet.¹⁰ Folglich wurde vom PEI der Zusammenhang zwischen Pandemriximpfung und Narkolepsie als „konsistent“ bewertet. In einem weiteren Fall wurden Symptome der Narkolepsie zwei Tage nach einer Impfung mit einem saisonalen Grippeimpfstoff in Kombination mit einer Masern-Mumps-Röteln- und DTaP-IPV-Impfung festgestellt. Einen Zusammenhang mit der Impfung sieht das PEI nicht, da der zeitliche Abstand zwischen Impfung und Auftreten erster Symptome zu kurz ist. Eine weitere Meldung betrifft einen 21-jährigen Mann, bei dem sieben Jahre nach einer FSME-Impfung die Diagnose Narkolepsie gestellt wurde. In diesem Fall ist von einem zufällig koinzidenten Geschehen auszugehen.
- Bei 22 Personen im Alter von 18 bis 47 Jahren wurde im zeitlichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Impfungen eine multiple Sklerose (MS) diagnostiziert. In drei der 22 Meldungen gab es keine Informationen zum genauen Alter. In acht Fällen wurde jeweils gegen Hepatitis A oder B bzw. in Kombination gegen Hepatitis A und B geimpft. Neun Personen wurden mit einem FSME-Impfstoff geimpft. Weitere fünf Personen wurden jeweils mit einem HPV-, Diphtherie-, Tetanus-, Gelbfieber- bzw. Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff geimpft. Epidemiologische Studien weisen nicht auf einen Zusammenhang zwischen HBV-, HAV-, Tetanus- sowie HPV-Impfung und dem Entstehen einer MS hin.^{11–13} Das PEI sieht daher keinen ursächlichen, sondern einen zeitlich zufälligen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MS und den oben genannten Impfstoffen.
- Weitere vier Fälle (Erwachsene zwischen 20 und 55 Jahren) beziehen sich auf das Auftreten eines Guillain-Barré-Syndroms, einer Myelitis transversa, einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) und einer unklaren somatoformen Erkrankung verschiedener Organsysteme. Bei keiner dieser Meldungen konnte ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den verabreichten Impfstoffen und den diagnostizierten Erkrankungen festgestellt werden.

PANDEMISCHE IMPFUNGEN UND NARKOLEPSIE

Narkolepsie ist eine seltene Erkrankung, die nach der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-3, 2014) zu den Hypersomnolenzen zentralen Ursprungs gehört und die durch das Kernsymptom übermäßige Tagesschläfrigkeit gekennzeichnet ist. Bei der Narkolepsie Typ 1 kommt es darüber hinaus zu Kataplexie (unwillkürlicher, meist beidseitiger plötzlicher Verlust des Muskeltonus ausgelöst durch Emotionen), die bei der Narkolepsie Typ 2 nicht auftritt. Als weitere fakultative Symptome sind imperative Einschlafattacken, Halluzinationen beim Einschlafen und/oder Aufwachen, Alpträume, Schlafähmung, automatisches Handeln sowie eine starke Gewichtszunahme zu nennen, wobei das Krankheitsbild von Patient zu Patient sehr variiert. Die Ursache der Erkrankung ist ungeklärt. In wenigen Fällen tritt Narkolepsie nach Schädigung bestimmter Hirnregionen (Hirnstamm und Diencephalon) auf. Es werden multifaktorielle Ursachen mit Störungen im cholinergen und noradrenergen System sowie der Untergang hypocretinproduzierender Neurone im dorsolateralen Hypothalamus angenommen. Genetische Faktoren scheinen eine bedeutende Rolle zu spielen. 98 Prozent der kaukasischen Narkolepsiepatienten haben den HLA-DRB1*1501-DQB1*0602-Typ¹⁴, während der Anteil dieses Typs in der Normalbevölkerung 25 bis 35 Prozent beträgt. In jüngerer Zeit werden neben anderen Faktoren auch vermehrt Autoimmunprozesse als Ursachen diskutiert.^{15, 16} Zurzeit gibt es keine kurative Therapie für die Erkrankung, sondern lediglich eine symptomatische Behandlung (v. a. mit Stimulanzien und Antidepressiva).

Pandemrix® (GlaxoSmithKline) wurde im September 2009 zum Schutz gegen die durch den Influenzastamm A/H1N1pdm verursachte Virusgrippe in der EU zugelassen. Während der Influenzapandemie 2009/2010 wurden etwa 30,8 Mio. Menschen in der EU mit Pandemrix® geimpft. Mit der Information der schwedischen Arzneimittelbehörde Läkemedelsverket am 18. August 2010 über Fälle einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen nach Pandemrix®-Impfung wurde erstmals die Aufmerksamkeit auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Impfung und dem Auftreten von Narkolepsie gelenkt.

Das PEI hat Hinweise aus Schweden und Finnland auf ein erhöhtes Risiko für Narkolepsie nach Pandemrix®-Impfung bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren sowie die in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle zum Anlass genommen, in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) eine epidemiologische Studie zu den Risikofaktoren von Narkolepsie sowie zur Narkolepsie-Inzidenz in Deutschland im Zeitverlauf durchzuführen. Das Studiendesign des ersten Teils der Untersuchung entsprach einer multizentrischen retrospektiven gematchten Fall-Kontroll-Studie. Im zweiten Teil der Studie sollten aussagefähige Daten zur Inzidenz von Narkolepsie in Deutschland in verschiedenen Altersgruppen für den Zeitraum 2007–2011 erhoben werden. Die deutschlandweite Narkolepsie-Studie wurde in schlafmedizinischen Zentren durchgeführt und umfasste das gesamte Bundesgebiet.

Die Fall-Kontroll-Studie weist auf ein etwa vierfach erhöhtes Risiko für Narkolepsie nach Impfung gegen die pandemische Influenza A/H1N1pdm verglichen mit Nichtexponierten hin. Das gilt für Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene.¹⁷ Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten anderer europäischer Studien.^{18–24} Aufgrund der Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien muss man von zwei bis sechs zusätzlichen (zusätzlich zu den Fällen, die natürlicherweise auftreten) Fällen von Narkolepsie pro 100.000 verimpften Dosen Pandemrix® bei Kindern und Jugendlichen und von 0,6 bis 1 zusätzlichen Fällen pro 100.000 verimpften Dosen Pandemrix® bei Erwachsenen ausgehen.

Für die Jahre 2007–2011 konnten valide Schätzer für die Narkolepsie-Inzidenz in Deutschland berechnet werden.²⁵ Bei Kindern und Jugendlichen stieg die altersstandardisierte adjustierte Inzidenzrate zwischen der präpandemischen Periode mit 0,14/100.000 Personenjahren und der postpandemischen Periode mit 0,50/100.000 Personenjahren auf das über Dreifache an (Incidence Density Ratio 3,6;

95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,9–7,0). Eine ähnliche Zunahme war weder bei Erwachsenen noch auf Populationsebene zu verzeichnen. Der Anstieg begann im Frühjahr 2009, ab November 2009 (Beginn der Impfkampagne) war kein weiterer signifikant ansteigender Trend festzustellen.

DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2016 wurden dem PEI insgesamt 12.180 unerwünschte Reaktionen gemeldet. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/Symptome zu einem Fall berichtet werden können. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind in Abbildung 4 dargestellt.

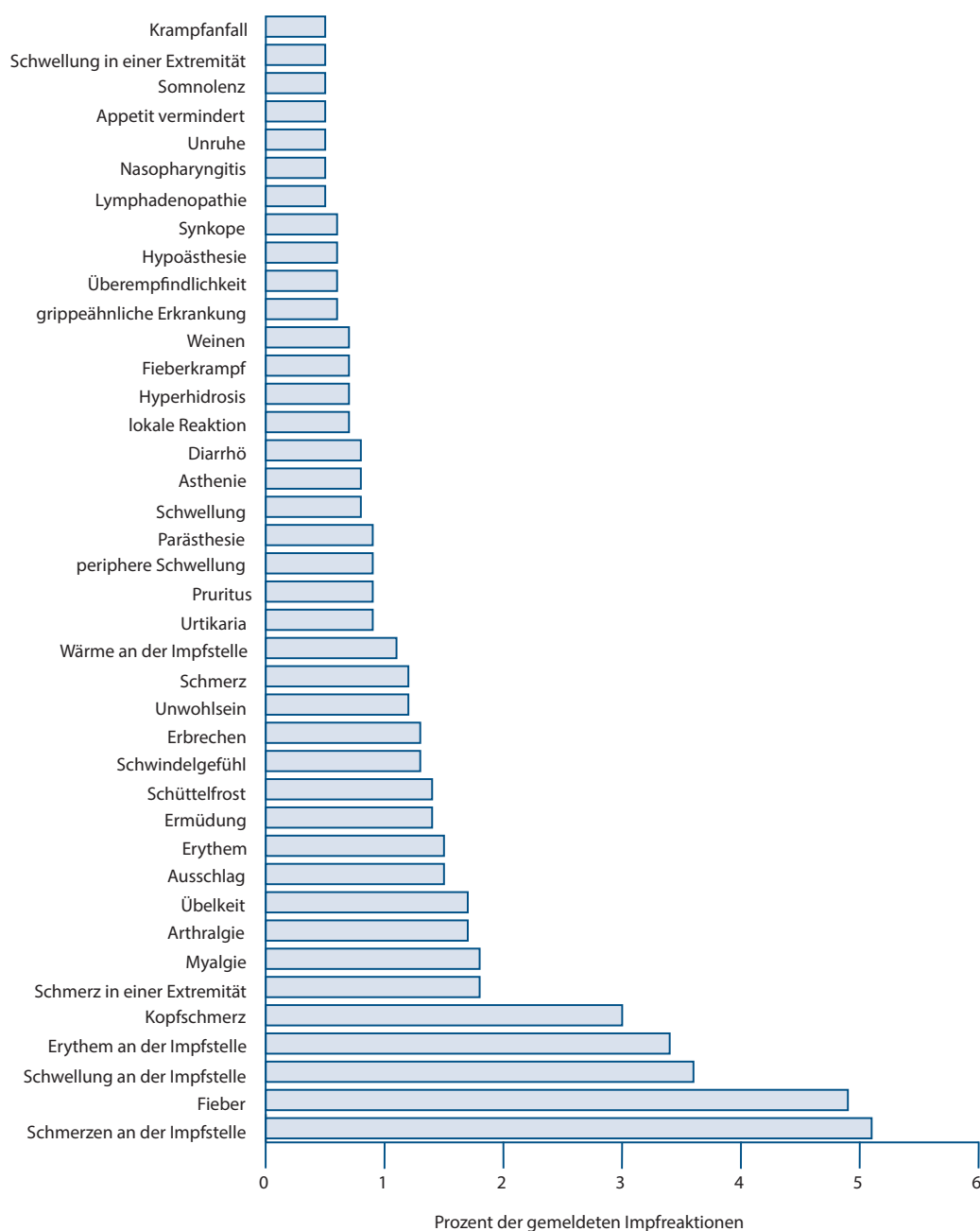


Abbildung 4:
Die 40 häufigsten gemeldeten
Reaktionen im Berichtszeit-
raum 2016

REFERENZEN

1. Causality assessment of an adverse event following immunization – AEFI. User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. Publication date: MARCH 2013 Languages: English; ISBN: 978 92 4 150533 8; WHO reference number: WHO/HIS/ EMP/QSS; online: www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_manual.pdf
2. Keller-Stanislawski B: Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2014;1:31-35
3. Berg AT et al.: A prospective study of recurrent febrile seizures. N Engl J Med. 1992 ;327(16):1122-1127
4. Offringa M et al.: Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. J Pediatr. 1994;124(4):574-584
5. Sun Y et al.: Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. JAMA. 2012;307(8):823-831
6. Verbeek NE: Etiologies for seizures around the time of vaccination. Pediatrics. 2014;134(4):658-666
7. Scheffer IE: Vaccination Triggers, Rather Than Causes, Seizures. Epilepsy Curr. 2015;15(6):335-337
8. www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/forschung/invagination-studie/invagination-studie-node.html
9. Miranda S et al.: Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. Vaccine. 2017;35(36):4761-4768
10. www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html
11. Farez MF et al.: Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2011;258(7):1197-1206
12. Scheller NM et al.: Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA. 2015;313(1):54-61

Insgesamt wurden 1.312 verschiedene Reaktionen gemeldet, wobei sich mehr als die Hälfte dieser Reaktionen in den häufigsten 40 Reaktionen zusammenfassen lassen. Die Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach dem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Katalog auf der „Preferred Term“-Ebene. Am häufigsten wurden bekannte, in der Regel vorübergehende und blande Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Unwohlsein, Schüttelfrost und Gelenkschmerzen berichtet.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2016 wurden 3.673 Verdachtsfälle einer Impfkomplication gemeldet. Im Vergleich zum Vorjahr (3.919) ist somit ein Rückgang der Zahl der Verdachtsfallmeldungen verzeichnen.

Nur etwa zehn Prozent der Meldungen erhielt das PEI von Gesundheitsämtern. Der Anteil ist damit deutlich geringer als der Anteil der Meldungen durch die Zulassungsinhaber oder der durch die Fachkreise.

Ein neues Risikosignal für bisher unbekannte Nebenwirkungen durch die in Deutschland angewandten Impfstoffe ergab sich im Jahr 2016 nicht.

13. DeStefano F et al.: Vaccinations and risk of central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. Arch Neurol. 2003;60(4):504-509
14. Mignot E et al.: HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. Sleep. 1997; 20:1012-1020
15. Arango M-T et al.: Is narcolepsy a classical autoimmune disease? Pharmacological research. 2015;92:6-12
16. Barateau L et al.: Narcolepsy type 1 as an autoimmune disorder: evidence, and implications for pharmacological treatment. CNS Drugs. 2017;31(10):821-834. doi: 10.1007/s40263-017-0464-6
17. Oberle D et al.: Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany. Sleep Medicine. 34:71-83. doi: 10.1016/j.sleep.2017.02.026
18. Nohynek H et al.: AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. PLOS one 2012; 7(3); e33536. doi:10.1371/journal.pone.0033536
19. Szakacs A et al.: Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. Neurology. 2013;80(14):1315-1321
20. Heier MS et al.: Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. Sleep Med. 2013; 14(9):867-871
21. Dauvilliers Y, Narcoflu-VF study group: Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. Brain. 2013;136(Pt 8):2486-2496
22. Miller E et al.: Risk of narcolepsy in children receiving an AS03 adjuvanted AH1N1 (2009) influenza vaccine: Retrospective analysis of cases diagnosed by sleep centres in England. BMJ. 2013; 346:f794
23. O’Flanagan, D et al.: Investigation of an association between onset of narcolepsy and vaccination with pandemic influenza vaccine, Ireland April 2009-December 2010. Euro surveillance. 2014;17:15-25
24. Stowe J et al.: Risk of Narcolepsy after AS03 Adjuvanted Pandemic A/ H1N1 2009 Influenza Vaccine in Adults: A Case-Coverage Study in England. Sleep. 2016;39(5):1051-1057
25. Oberle D et al.: Incidence of Narcolepsy in Germany. Sleep. 2015;38:1619-1628

// Medikationsfehler in der Praxis: Stärkeangaben in den Bezeichnungen von Arzneimitteln als Ursache von Medikationsfehlern //

C. KAYSER
(BfArM)

Seit 2012 werden vom BfArM Analysen von Berichten über Medikationsfehler durchgeführt. Quellen dieser Berichte sind Meldungen von Medikationsfehlern durch die Fachkreise und durch andere Personengruppen, wie auch Patienten, an das BfArM sowie die Meldungen von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Medikationsfehlern an die UAW-Datenbank. Bei der Auswertung dieser Meldungen werden Dosierungsfehler (z. B. Überdosierungen, Nichteinhalten der vorgegebenen Dosierungsschemata sowie Unterdosierungen) am häufigsten gemeldet; auch Verwechslungen von Arzneimitteln, die ihre Ursache oft in einer ähnlichen Aufmachung der Arzneimittel haben (sog. Look-alikes), werden häufig genannt.

Die Ursachen von Dosierungsfehlern sind vielfältig und nicht grundsätzlich durch regulatorische Maßnahmen behebbar. Falls Medikationsfehler aber durch irreführende oder nicht verständliche Kennzeichnung verursacht sein könnten, kann das BfArM – zusammen mit den Zulassungsinhabern – Lösungen erarbeiten, um solche Unklarheiten zu beseitigen. Dies erfolgt auch bei formal nicht zu beanstandenden Kennzeichnungen.

Im Folgenden werden einige Beispiele von Medikationsfehlern beschrieben, die dem BfArM berichtet worden sind und die die Notwendigkeit eindeutiger Angaben in der (erweiterten) Arzneimittelbezeichnung unterstreichen.

Stärkeangaben spielen in der Kennzeichnung eines Arzneimittels eine bedeutende Rolle. Wenn sie fehlen oder nicht eindeutig und damit unverständlich sind bzw. sich im Markt nicht einheitlich zeigen und damit missverstanden werden könnten, wären erhebliche Probleme hinsichtlich der sicheren Anwendung im Hinblick auf die Dosierung möglich. Zwingend vorgesehen ist die nachfolgende Stärkeangabe laut Arzneimittelgesetz (AMG)¹ seit 2005. Dies ergibt sich auch aus dem Wortlaut des § 8 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 AMG, der darauf abstellt, ob die Bezeichnung des Arzneimittels mit den entsprechenden Ergänzungen als solche irreführend ist oder nicht. Weitere Angaben auf der äußeren Umhüllung oder in der Packungsbeilage des Arzneimittels können Stärkeangaben in der Kennzeichnung eines Arzneimittels kaum ersetzen.

Seit 2009 gibt es im europäischen Raum darüber hinaus auch eine Vorschrift, wie Stärkeangaben dargestellt werden sollen (QRD-Recommendations on the expression of strength in name of centrally authorised human medicinal products).²

Bei jeder Verschreibung eines Arzneimittels ist deshalb darauf zu achten, dass neben dem eigentlichen Namen bzw. der Bezeichnung eines Arzneimittels auch die Stärke und die Darreichungsform angegeben werden und damit die Bezeichnung wichtige Ergänzungen erfährt.

Die Stärkeangabe spielt daher eine wichtige Rolle zur eindeutigen Identifizierung eines Arzneimittels, weil sie für die richtige Dosierung eines Arzneimittels von besonderer Bedeutung ist.

Darüber hinaus fordert die Rechtsprechung die Einheitlichkeit von Stärkeangaben von Arzneimitteln am Markt und damit die Vergleichbarkeit der Stärkeinformationen sowohl innerhalb einer Arzneimittelserie

als auch im Verhältnis zu anderen Arzneimitteln mit demselben Wirkstoff, um Irreführungen mit hinreichender Sicherheit ausschließen zu können (vgl. VG Köln vom 18. April 2006).³

Die hier dargestellten Medikationsfehlermeldungen verdeutlichen diese Problematik bzw. diese Irreführungsgefahr und damit die Möglichkeit von Über- wie Unterdosierungen, die sich aus Missverständnissen ergeben können, sehr anschaulich. Ein Schaden für Patienten ist aber vor allem dann zu erwarten, wenn durch eine falsch verstandene Stärkeangabe eine Überdosierung erfolgt oder bei einer Unterdosierung keine ausreichende Wirkung erzielt werden kann.

Gem. Art. 1 Ziffer 22 Richtlinie 2001/83/EG⁴ entspricht „die Stärke je nach Darreichungsform dem Wirkstoffanteil pro Dosierungs-, Volumen- oder Gewichtseinheit“. Bei der Angabe der Stärke sind insbesondere die Vorgaben der jeweils aktuellen EU-Vorschriften, wie die SmPC-Guideline, zu beachten.⁵

Auf die Besonderheiten bei der Verwendung der Maßeinheiten und der Bezugsgrößen ist zu achten. Reine Zahlenangaben ohne Maßeinheiten sind als Stärkeangabe unzulässig; die Maßeinheit ist immer anzugeben. Bei zwei oder mehr Wirkstoffen ist jede Stärkeangabe separat mit der jeweiligen Maßeinheit anzuzeigen.

Beispiel:

Falsch: <Bezeichnung> 50/250 mg

Richtig: <Bezeichnung> 50 mg/250 mg

Für eine korrekte Angabe sind darüber hinaus die schon angeführten QRD-Empfehlungen zu berücksichtigen.²

In diesen Empfehlungen finden sich für alle Darreichungs- bzw. Arzneimittelformen zugeordnete Stärkeinformationen, die sich sehr stark an den praktischen Erfordernissen orientieren. In Abhängigkeit davon, ob die gesamte Wirkstoffmenge oder eine Teilmenge an Wirkstoff abgegeben werden soll, wird eine Gesamtmenge oder eine Wirkstoffkonzentration vorgegeben:

Für flüssige Parenteralia zu einer einmaligen Gesamtentnahme (=total amount in the container) gilt die Angabe: **z mg**.

Für flüssige Parenteralia zu Mehrfachentnahme (=amount per unit volume) gilt die Angabe: **x mg/ml**.

MEDIKATIONSFEHLERMELDUNGEN ALS BEISPIELE AUS DER PRAXIS

Flupentixolhaltige Arzneimittel

Eine Fallmeldung zu Fluanxol® Depot 10 %, die dem BfArM von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) weitergeleitet wurde, belegt, dass falsch verstandene Stärkeangaben zu ernststen Dosierungsproblemen führen können.

Im genannten Fall wurde eine 79-jährige Patientin aus dem Krankenhaus entlassen mit der Empfehlung einer dauerhaften Behandlung mit 20 mg Flupentixoldecanoat, einem Mittel gegen chronische schizophrene Psychosen. Der Hausarzt wählte bei der Verschreibung das Arzneimittel, das als erstes in der Verschreibungssoftware aufgeführt war. Dabei handelte es sich um Fluanxol® Depot 10 %. Die Patientin erhielt zu insgesamt drei Zeitpunkten jeweils den Inhalt der gesamten Ampulle Fluanxol® Depot 10 %. Dies entspricht jeweils 100 mg Flupentixoldecanoat anstelle der beabsichtigten 20 mg.

Trotz der erheblichen, fünffachen Überdosierung erlitt die Patientin keinen Schaden. Dennoch könnte aus einer solchen Konstellation eine Schädigung von Patienten resultieren, z. B. könnten durch Verlängerung der QT-Zeit schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auftreten.

Die Austauschbarkeit der Produkte ist aufgrund unterschiedlicher Angaben zur Stärke nicht immer gewährleistet bzw. nicht immer sofort erkennbar, wie an dem folgenden Beispiel deutlich wird:

a) Fluanxol® Depot 2% 0,5 ml

1 Ampulle (= 0,5 ml Injektionslösung) enthält 10 mg Flupentixoldecanoat (Ester), entspr. 8,6 mg Flupentixol.

b) Fluanxol® Depot 2% 1 ml

1 Ampulle (= 1 ml Injektionslösung) enthält 20 mg Flupentixoldecanoat (Ester), entspr. 17,2 mg Flupentixol.

c) Fluanxol® Depot 2% Durchstechflasche

1 Durchstechflasche (= 10 ml Injektionslösung) enthält 200 mg Flupentixoldecanoat (Ester), entspr. 172,3 mg Flupentixol.

Bei der 2%-Stärkeangabe in den Bezeichnungen von a, b und c werden unterschiedliche Füllmengen mit dem Wirkstoff geführt, die zu unterschiedlichen Gesamtinhalten an Wirkstoff in einem Behältnis führen.

Beim Arzneimittel Flupentixol-neuraxpharm® wird die Stärke in mg/ml angegeben:

d) Flupentixol-neuraxpharm® 20 mg/ml

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Flupentixoldecanoat.

e) Flupentixol-neuraxpharm® 100 mg/ml

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 100 mg Flupentixoldecanoat.

f) Flupentixol-neuraxpharm® 200 mg/10 ml

1 Durchstechflasche enthält 10 ml Injektionslösung.

1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Flupentixoldecanoat.

Das BfArM hat in diesem Zusammenhang Kontakt zum Zulassungsinhaber aufgenommen und ergänzend die AkdÄ um Information gebeten, welche Stärkeangabe (Prozent oder die Konzentrations[Mengen]angabe in mg/ml) unter Berücksichtigung der jeweils vorhandenen (Verordnungs-) Software von (Fach-) Ärzten bevorzugt wird oder eher zu Missverständnissen führen könnte.

Im Ergebnis der Befragung trägt der Verzicht auf Prozentangaben im Arzneimittelnamen in erheblichem Umfang zu einer sichereren Verordnung bei, da die Prozentangabe nicht als hilfreich, sondern eher als verwirrend empfunden wird und – wie im obigen Fallbeispiel – eher fehlerhafte Verordnungen begünstigt.

Stattdessen sollte in den Namen von Arzneimitteln als Injektionslösung (oder in flüssiger oraler Darreichungsform) der Wirkstoffgehalt in **mg/ml** aufgenommen werden (z. B. Fluanxol® Depot 100 **mg/ml**).

Mit dem Zulassungsinhaber konnten – nach erstmaliger Kontaktaufnahme – im gegenseitigen Einvernehmen die folgenden Maßnahmen vereinbart werden, zumal die erweiterte Bezeichnung nach der Prozentangabe jeweils auch eine Mengenangabe pro ml (= als zusätzliche Stärkeinformation) enthält und damit der strengen Empfehlung des BfArM schon nachgekommen worden war.

Auch befinden sich auf den gesamten Packmitteln (= Faltschachtel sowie Beschriftungen der Spritzen [Durchstechflaschen sowie Ampullen]) sowohl Angaben **in %** als auch Informationen in **mg/ml**.

Eine veränderte Darstellung der Stärkeangabe in der Roten Liste und in der ärztlichen Verordnungssoftware soll weiteren Irrtümern entgegenwirken:

- a) **IFA-GmbH:** Ein Antrag zur Erweiterung der bestehenden Namen in der IFA-Liste wurde gestellt und dabei die Aufnahme der Stärke **in mg/ml** vorgegeben.
- b) **Lauer-Taxe:** Die Lauer-Taxe folgt den Bezeichnungen der IFA-Datenbank und die Verordnungssoftware folgt im Normalfall der Lauer-Taxe.
- c) **Rote Liste:** Ein Antrag bei der Roten Liste wurde gestellt, um die Stärke auch **in mg/ml** auf der Website/der Software/im Buch in der Bezeichnung sichtbar zu machen.

Ibuprofenhaltige Säfte

Ein weiteres Beispiel ist ein Bericht über kritische Vorkommnisse im Rahmen des CIRS-Systems eines Krankenhauses (CIRS=Critical Incident Reporting System) zu unterschiedlichen Nurofen-Säften in verschiedenen Stärken, aber ebenfalls mit Prozentangaben (2 % und 4 %). Das Beispiel verdeutlicht, dass falsch verstandene Stärkeangaben aufgrund von Prozentangaben zu Dosierungsproblemen führen können.

Die Fallmeldung beschreibt eine Verwechslung zwischen den Arzneimitteln Nurofen Saft 4 % und Nurofen Saft 2 %, deren Verpackungen sich in Aufmachung und Design sehr ähneln und leicht verwechselt werden können. Darüber hinaus wird in der Meldung berichtet, dass Umrechnungen von Prozentangaben in Konzentrationsangaben (=Mengenangaben pro Milliliter=mg/ml) sehr fehleranfällig sind. Hier werden ebenfalls klare und eindeutige Stärkeinformationen in **mg pro ml** gefordert.

Auch im Fall ibuprofenhaltiger Säfte sind die Stärkeangaben im jeweiligen Arzneimittel sehr heterogen. Der Wirkstoff Ibuprofen wird bei einigen Krankheitsbildern in Verbindung mit Schmerzen und Fieber und oft auch bei Kindern unterschiedlichen Alters angewendet. Gerade bei der erhöhten Vulnerabilität dieser jungen Patienten darf es aufgrund mangelnder Einheitlichkeit der Stärkeangaben auf dem Markt nicht zu Fehlkalkulationen kommen.

Das BfArM hat auch hier Kontakt zu den Zulassungsinhabern aufgenommen, die Zulassungen für Arzneimittel mit alter Angabe der Stärkeinformation in Prozent (2 % bzw. 4 %) in der Bezeichnung halten. Fast alle der angeschriebenen Zulassungsinhaber haben sich bereit erklärt, eigenverantwortlich die Prozentangaben in der Stärkeangabe gegen eine Mengenangabe pro ml (20 mg/ml bzw. 40 mg/ml) auszutauschen.⁴ Diese Entscheidung entspricht auch den entsprechenden aktuellen EU-QRD-Empfehlungen.

Valproinsäurehaltige Lösungen zum Einnehmen

Ein Bericht aus der Universitätsklinik Köln beschreibt unter Bezug auf eine Publikation⁶ das Risiko von Fehldosierungen beim Austausch von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln, weil es von diesen Arzneimitteln, die auch als Lösung angeboten werden, zwei Stärken gibt von 60 mg/ml und 300 mg/ml (fünffache Stärke!). Auch fehlten zum Verständnis die genaueren Bezeichnungen, ergänzt durch die Stärkeinformationen, was zu Unklarheiten geführt habe. Konkret wurde bei der Aufnahme eines Patienten in die pädiatrische Abteilung eines Krankenhauses das ambulant verordnete Arzneimittel Orfiril® Saft (**5 ml** entsprechen 300 mg Valproat) durch eine Pflegekraft auf Ergenyl® Tropfen (**1 ml** entsprechen 300 mg Valproat) umgestellt. Der aufnehmende Stationsarzt hatte die bisherige ambulante Verordnung (5 ml, dreimal täglich alle acht Stunden) lediglich in Millilitern angegeben (Orfiril® Saft 5 ml–5 ml–5 ml). Dies entsprach der ambulanten Dosierung gemäß dem aktuellen Medikationsplan. Die Pflegekraft stellte die Medikation volumengleich (5 ml–5 ml–5 ml) von Orfiril® Saft auf Ergenyl® Tropfen um. Dadurch wurde

die Menge an Valproinsäure verfünffacht (3 x 1.500 mg) und das Arzneimittel deutlich überdosiert. Diese hohe Dosierung fiel einem neuen Stationsarzt bei einer Visite auf.

Auch dieser Fall zeigt, dass für eine sichere Verordnung folgende Angaben essenziell sind:

- Präparat/Wirkstoff
- Konzentration/Stärke
- Dosierung einschließlich Arzneiform (= Darreichungsform)

Insbesondere bei Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite ist eine auf den Patienten individuell eingestellte Dosierung unerlässlich und damit auch eine klare und eindeutige Arzneimittelbezeichnung mit einer unmissverständlichen und mit anderen wirkstoffidentischen Arzneimitteln vergleichbaren Stärkeangabe.

Das BfArM hat auch in diesem Fall mit allen betroffenen Zulassungsinhabern Kontakt aufgenommen, deren Bezeichnungen keine Angaben zur Stärke enthielten, und konnte eigenverantwortliche Änderungen durch die pharmazeutischen Unternehmer erreichen, sodass die Stärkeangabe als Mengenangabe pro ml (60 mg/ml bzw. 300 mg/ml) aufgenommen worden ist.

Methotrexathaltige Fertigspritzen

Der Wirkstoff Methotrexat (MTX) wird auch außerhalb von Kliniken zur Dauermedikation in der Rheumatologie und Dermatologie eingesetzt. Dazu erwerben die Patienten das verschreibungspflichtige Arzneimittel in der Apotheke und applizieren es einmal wöchentlich per Fertigspritze selbst. Fehlerhafte Dosierung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden, u. U. tödlich verlaufenden Nebenwirkungen führen.

Die Meldung eines beinahe erfolgten Irrtums eines Apothekers aufgrund von nicht verständlichen Stärkeangaben mit nicht vorhersehbaren Folgen für den Patienten nach der Anwendung eines Methotrexatpräparates hatte das BfArM veranlasst, sämtliche Stärkeangaben von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Methotrexat vergleichend zu überprüfen.

Es zeigte sich, dass bei vielen Präparaten aus der Arzneimittelserie (in Wirkstoff und Darreichungsform identische Arzneimittel unterschiedlicher Zulassungsinhaber) Stärkeangaben in der Kennzeichnung verwendet werden, die mit der tatsächlichen Gesamtkonzentration des Wirkstoffes in der Fertigspritze nicht übereinstimmen, denn nur bei der 1-ml-(Fertig-)Spritze entspricht die Angabe der Konzentration bei der Gesamtentnahme auch dem tatsächlichen Gesamtwirkstoffgehalt.

Beispiel für methotrexathaltige Arzneimittel mit unterschiedlichen Gesamtwirkstoffgehalten

Zulassung Methotrexat [pharmazeutischer Unternehmer-Name] 7,5 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:

Packungsgrößen (z. B.): **1, 4, 5, 6, 12 oder 30** Fertigspritzen mit je unterschiedlichem Wirkstoffgehalt (= Füllmengen = Volumen):

Nur bei der Packungsgröße 1 ml entspricht die Angabe der Stärke auch der realen Gesamtmenge an Wirkstoff.

Tabelle: Methotrexathaltige Arzneimittel – Packungsgrößen (=Füllvolumen) versus Wirkstoffgehalt

MTX 7,5 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze	Füllvolumen in ml	Gehalt an Wirkstoff in mg
7,5 mg/ml	0,33	2,50
7,5 mg/ml	0,50	3,75
7,5 mg/ml	1	7,50
7,5 mg/ml	1,33	10,00
7,5 mg/ml	2,67	20,00
7,5 mg/ml	2,00	15,00
7,5 mg/ml	3,33	25,00

Aufgrund von Rabattverträgen werden diverse methotrexathaltige Arzneimittel ausgetauscht. Die notwendigen Umrechnungen im Hinblick auf die anzuwendende Wirkstoffmenge führen immer wieder zu (Beinahe-)Fehlern.

Füllmengen unterhalb von 1 ml können aufgrund der Konzentrationsangabe pro ml zu irrtümlichen Unterdosierungen und bei Füllmengen über 1 ml zu Überdosierungen führen.

Beispiele für Dosierungsfehler:

- a) Gefahr der Unterdosierung:
z. B. Füllmenge von **0,5 ml** führt zu **3,75 mg Wirkstoffgehalt** (= Hälfte der angegebenen Konzentration)
- oder
- b) Gefahr der Überdosierung:
z. B. Füllmenge von **1,33 ml** führt zu **10 mg Wirkstoffgehalt** (= 33 % mehr als die angegebene Konzentration)

Zur Ermittlung des jeweils enthaltenen Wirkstoffgehaltes in einer Fertigspritze bei der Teilentnahme muss daher erst eine Berechnung anhand von Konzentrationsangabe und Volumen durchgeführt werden. Solche zusätzlichen Berechnungen zur enthaltenen Wirkstoffmenge pro Dosis sind fehleranfällig und daher unbedingt zu vermeiden.

Die Darstellung in mancher Apothekensoftware zeigt dazu exemplarisch das folgende Bild:

1. Methotrexat 1A Pharma® 7,5 mg/ml Fertigspritzen
2. MTX Sandoz® 7,5 mg/ml Inj.-L.Fertigsp. 25 mg/3,33 ml
3. Lantarel® FS 25 mg/ml Fertigspritzen
4. Lantarel® FS 25 mg Fertigspritzen
5. MTX HEXAL® 20 mg/ml Fertigspritze 25 mg
6. MTX Sandoz® 20 mg/ml Inj.-L.Fertigspr. 25 mg/1,25 ml
7. MTX Medac® FS 25 mg 10 mg/ml Fertigspritzen
8. METEX® FS 25 mg 50 mg/ml Fertigspritzen

Alle austauschbaren Präparate im Rahmen von Aut-idem-Regelungen haben trotz unterschiedlicher Stärkeangaben eine gemeinsame Konzentration von **25 mg** pro ml.

Auch in diesem Fall ist das BfArM an die betroffenen Zulassungsinhaber herangetreten. Eine Änderung der Bezeichnungen ist auf rein nationaler Ebene allerdings nicht möglich, da die europäischen Bezüge der zugrunde liegenden Zulassungsverfahren berücksichtigt werden müssen und sich bisher kein europäisch harmonisiertes Verfahren etablieren ließ, um die betreffenden Zulassungen zu splitten.

In diesem Zusammenhang machen wir aber verstärkt darauf aufmerksam, dass das Risiko von Medikationsfehlern durch Missverständnisse über den realen Wirkstoffgehalt von MTX-haltigen Fertigspritzen in der angegebenen Indikation aus Sicht des BfArM erfolgreich über eine eindeutige Arzneimittelbezeichnung minimiert werden könnte.

So weisen die Originatorzulassungen von Lantarel FS eindeutige Stärkeangaben in der Arzneimittelbezeichnung auf, die jeweils auf den Gesamtgehalt an Wirkstoff abheben:

Lantarel FS 7,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg und 25 mg.

Durch die Angabe der Stärke direkt in der Arzneimittelbezeichnung verhindert der Originator aus Sicht des BfArM das Risiko für Missverständnisse über den realen Wirkstoffgehalt und damit die Möglichkeit für Fehldosierungen (Unter- und Überdosierung). Auch andere Generikazulassungen sind diesem Beispiel gefolgt und tragen so zur Erhöhung der Patientensicherheit bei, obwohl ihnen dadurch Mehrkosten durch die Pflege mehrerer Zulassungen entstehen.

Zinkhaltige Arzneimittel

Die Meldung eines Arztes über Zinkorotat® 20 mg hat das BfArM dazu veranlasst, sämtliche Angaben zur Wirkstoffmenge in den Arzneimittelbezeichnungen zinkhaltiger Arzneimittel mit der tatsächlich enthaltenen Menge, bezogen auf den eigentlichen aktiven Wirkstoff (Base), d. h. ohne Berücksichtigung unterschiedlicher Salze, zu vergleichen. Bis auf zwei Ausnahmen beziehen sich die Stärkeangaben aller zugelassenen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Zink auf den eigentlichen aktiven Wirkstoff (Zink oder das Zink-Ion), in den zwei genannten Ausnahmefällen jedoch auf das als Wirkstoff vorliegende Salz Zinkorotat 2 H<2>O.

Aufgrund der großen Mengenunterschiede zwischen Salz und Base (20 mg Zinkorotat 2 H<2>O entsprechen nur 3,2 mg Zink, 1/6 des eigentlichen Gewichts) kam es zu erheblichen Abweichungen der tatsächlich enthaltenen Wirkstoffmenge, die nicht durch die Angabe der Zahl 20 ersichtlich wurde und zu unnötigen Missverständnissen führte. Für den Anwender, der i. d. R. über keine pharmazeutischen Kenntnisse verfügt, ist aus der Bezeichnung Zinkorotat nicht ohne Weiteres zu erkennen, dass hier nicht Zink als Wirkstoff, sondern ein bestimmtes Salz gemeint ist und sich die Stärkeangabe auf das Salz und nicht auf den eigentlichen Wirkstoff bezieht. Damit können Verwechslungen mit Risiken für eine deutliche Unterdosierung für die Anwender nicht ausgeschlossen werden, wenn die Angabe 20 mg jeweils bezogen auf die Menge der aktiven Wirksubstanz missverstanden wird.

Auch in diesem Fall konnte das BfArM eigenverantwortliche Maßnahmen des betroffenen Zulassungsinhabers bewirken. Es ist nunmehr vorgesehen, die Nennung des Wirkstoffes und der Stärkeangaben (mit Angabe der Maßeinheiten) in der Arzneimittelbezeichnung dem realen Wirkstoffgehalt der eigentlichen Wirksubstanz/Base (active moiety) anzupassen.

FAZIT

Die Analyse und Bewertung von Berichten über Medikationsfehler leistet als Teil der Pharmakovigilanz einen wichtigen Beitrag zur Verhinderung von Fehlern im Medikationsprozess und damit zur Patientensicherheit. Vorliegende Berichte über Medikationsfehler haben gezeigt, dass neben der Nennung des Arzneimittelnamens der eindeutigen Angabe von Stärke und Darreichungsform in der Arzneimittelbezeichnung eine besondere Rolle im Medikationsprozess zukommt. Seit 2012 erfasst und bewertet das BfArM Meldungen und Mitteilungen zu Medikationsfehlern, auch wenn diese nicht zu Nebenwirkungen geführt haben. Dosierungsprobleme, wie unbeabsichtigte Über- und Unterdosierungen, sind die häufigsten Ursachen für Medikationsfehler im Spektrum der Meldungen, die das BfArM zu Medikationsfehlern erhält. Die hier aufgeführten Beispiele zeigen anschaulich, dass gerade auch missverständliche oder nicht einheitliche Stärkeminformationen wirkstoffgleicher Arzneimittel Ursachen von Fehldosierungen sein können. Die Zusammenarbeit mit den Arzneimittelkommissionen der Heilberufe und die Bereitschaft der pharmazeutischen Industrie, eigenverantwortlich tätig zu werden, bleiben dabei wichtige Bausteine zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit, um vermeidbare Nebenwirkungen verhindern zu helfen.

REFERENZEN

1. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz-AMG); http://bundesrecht.juris.de/amg_1976/index.html
2. EMA: Final QRD Recommendations on the Expression of Strength in the Name of Centrally Authorised Human Medicinal Products. Doc. Ref. EMA/707229/2009; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500056428.pdf
3. VG Köln vom 18. April 2006, Az. 7 K 1543/04; <https://openjur.de/u/117589.html>
4. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Consolidated version: 16/11/2012); http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm
5. EC: NOTICE TO APPLICANTS: A GUIDELINE ON SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC). September 2009; http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpec_guideline_rev2_en.pdf
6. Kantelhardt P: Medikationsfehler – Tropfen sind kein Saft! Krankenhauspharmazie. 2015;36(8):428

// Überschreitung des in den Produktinformationen angegebenen Füllvolumens bei kleinvolumigen Parenteralia //

I. ACKERMANN

K. BUHRE

(BfArM)

Im Rahmen kürzlich durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bearbeiteter Zulassungsverfahren für generische Muskelrelaxantien ist aufgefallen, dass die entnehmbaren Volumina das in den Produktinformationen (Beschriftung) angegebene Füllvolumen (Nennvolumen) mitunter erheblich überschritten. In zwei Fällen konnten aus einer 5-ml-Durchstechflasche bis ca. 5,9 ml, aus einer 10-ml-Durchstechflasche bis zu 11,8 ml entnommen werden, was einer Überfüllung von annähernd 16 und 18 Prozent, berechnet auf das Nennvolumen, entspricht.

Die Entnehmbarkeit des Nennvolumens ist im Europäischen Arzneibuch¹ geregelt (EP 2.9.17 Extractable Volume) und wird im Rahmen des Zulassungsverfahrens geprüft. Eine geringfügige Überfüllung von kleinvolumigen Injektionslösungen, die weniger als 100 ml Nennvolumen enthalten, ist aus praktischen Gründen notwendig, da die Entnahme des gesamten Inhalts nahezu unmöglich ist. Dies trifft besonders für visköse Flüssigkeiten und Emulsionen zu. Die Anforderungen des Arzneibuchs gelten dann als erfüllt, wenn belegt wird, dass mindestens das Nennvolumen entnommen werden kann. Die Erfüllung dieser Vorgaben ist für die Produktkontrolle im Routinebetrieb vor Inverkehrbringen des Arzneimittels bindend. In der Praxis geht man davon aus, dass der pharmazeutische Unternehmer aus wirtschaftlichen Gründen auf eine exakte Befüllung achtet. Vor diesem Hintergrund ist die etwaige Überfüllung im Europäischen Arzneibuch nicht geregelt und kann bei der Zulassung nicht eingefordert werden.

Im Gegensatz zum Europäischen Arzneibuch gehen andere Pharmacopoen (Arzneibücher) in ihren Anforderungen weiter. Die United States Pharmacopeia (USP) gibt beispielsweise abhängig von Viskosität und Nennvolumen konkrete Obergrenzen für die Überfüllung vor:

Tabelle: Empfohlene Obergrenzen für die Überfüllung in Abhängigkeit von Viskosität und Nominalvolumen in der United States Pharmacopeia (USP 37)², ergänzt um die entsprechende prozentuale Überfüllung in Klammern

Labeled size	Mobile liquids	Viscous liquids
0.5 ml	0.10 ml (20 %)	0.12 ml
1.0 ml	0.10 ml (10 %)	0.15 ml
5.0 ml	0.30 ml (6 %)	0.50 ml
10.0 ml	0.50 ml (5 %)	0.70 ml
20.0 ml	0.60 ml (3 %)	0.90 ml
30.0 ml	0.8 ml (2.7 %)	1.20 ml
> 50.0 ml	2 %	3 %

Die Empfehlungen der USP werden in europäischen Zulassungsanträgen vom Antragsteller vereinzelt aufgegriffen, können aber im Regelfall nicht eingefordert werden, da Arzneibücher von Drittstaaten im europäischen Geltungsbereich keinen rechtsverbindlichen Charakter haben. In der Praxis wird

eine Beschränkung der Überfüllung seitens der Behörden nur dann verlangt, wenn diese im Einzelfall darin ein Sicherheitsrisiko sehen und dies begründen können. Wird die zu applizierende Dosis vor der Verabreichung durch das medizinische Personal exakt in einer Spritze abgemessen, kann das Sicherheitsrisiko als gering eingestuft werden. Allerdings ist in der Praxis nicht immer davon auszugehen, dass medizinischem Personal, Ärzte sowie Pflegepersonal eingeschlossen, bewusst ist, dass kleinvolumige Injektionslösungen im Einzelfall über das Nennvolumen hinaus signifikant überfüllt sein können. Im Einzelfall besteht dann eine erhebliche Diskrepanz zwischen den Angaben in der Produktinformation und dem tatsächlichen Inhalt. Zu Recht wird hier eine korrekte Mengenangabe des Inhalts erwartet. In der täglichen Routine, insbesondere im OP- oder Notfallbereich, ist daher im Einzelfall ein Dosierungsfehler nicht auszuschließen. Denkbar sind Szenarien, in denen patientennah eine verdünnte Lösung hergestellt wird und nach Beimischung des Gesamtvolumens die Endkonzentration nicht der erwarteten entspricht. Es könnte auch dazu kommen, dass der komplett in Spritzen aufgezugene Inhalt einer Durchstechflasche ohne weitere Kontrolle des tatsächlich enthaltenen Volumens appliziert wird. In Abhängigkeit von der therapeutischen Breite des jeweiligen Wirkstoffs kann dies ein vermeidbares Risiko für den Patienten bedeuten.

FAZIT

Das Überfüllungsvolumen von Parenteralia ist im Europäischen Arzneibuch nicht verbindlich geregelt und daher uneinheitlich. Es kommt ggf. zur erheblichen Diskrepanz zwischen den Angaben in den Produktinformationen (Beschriftung) und dem tatsächlichem Füllvolumen, was im Einzelfall Dosierungsfehler zur Folge haben kann. Zur Gewährleistung der Dosierungsgenauigkeit ist daher in der klinischen Praxis eine Volumenkontrolle insbesondere kleinvolumiger Injektionslösungen unverzichtbar.

REFERENZEN

1. edqm: European Pharmacopoeia. 9th EDITION. 2017. ISBN: 978-92-871-8133-6; www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition
2. USP: United States Pharmacopeia (USP). <1151> Pharmaceutical Dosage Forms: General Considerations; www.usp.org

// Mortalität, Morbidität und assoziierte Folgen perioperativer Bluttransfusionen orthopädischer Patienten mit Hüft- und Kniegelenkersatz: ein systematischer Review //

S. MÜLLER

D. OBERLE

U. DRECHSEL-BÄUERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

M. FUNK

(PEI)

In den vergangenen zehn Jahren gab es vermehrt Bedenken bezüglich potenzieller Risiken durch Transfusionen von Blutkomponenten jenseits des Risikos übertragbarer Infektionen. Hierzu wurde eine Fülle von Daten veröffentlicht, die sich mit transfusionsassoziierten Infektionen, Hämolyse, TRALI (transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz) und anderen Risiken befassen.

Die aktuelle Diskussion beschäftigt sich unter anderem mit der Frage, ob eine restriktive oder eine liberale Transfusionsstrategie positive Effekte und Risiken besser ausbalanciert.^{1,2} Eine restriktive Transfusionsstrategie orientiert sich hierbei an einem Transfusions-Hb-Grenzwert von ≤ 8 g/dl, die liberale Transfusionsstrategie an einem Grenzwert von ≤ 10 g/dl.

Befürworter der liberalen Strategie verweisen auf eine höhere Sauerstofftransportkapazität, größere Kreislaufstabilität und schnellere Mobilisierung beziehungsweise Rehabilitation, insbesondere bei den Patienten mit größeren orthopädischen Eingriffen wie Hüftgelenks- oder Kniegelenkersatz. Die Verfechter der restriktiven Strategie verweisen hingegen auf höhere postoperative Wundinfektionsraten, mehr postoperative thromboembolische und kardiovaskuläre Ereignisse, verlängerte Liegezeiten und letztlich eine erhöhte Mortalität.

In der aktualisierten Version der „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage 2014“³ wird derzeit eine absolute Transfusionsindikation bei einem Hb < 6 g/dl und fortbestehender Blutung gesehen, oberhalb dieses Grenzwertes wird eine Transfusionsindikation in Abhängigkeit von patientenspezifischen Risikofaktoren definiert.

METAANALYSE ZUR UNTERSUCHUNG RANDOMISierter KLINISCHER STUDIEN MIT RESTRIKTIVEN VERSUS LIBERALEN TRANSFUSIONSREGIMEN

Wir führten daher eine systematische Analyse der vorhandenen klinischen Studienliteratur mit Auswahl der Studien anhand eines prädefinierten Protokolls und vorher festgelegter klinischer Outcomes durch.⁴

Die Suche nach relevanten Veröffentlichungen erfolgte in MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, DAHTA Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, gms, gms Meetings, Health Technology Assessment Database, EMBASE, EMBASE Alert, ETHMED, CAB Abstracts, GLOBAL Health, BIOSIS Previews, BIOSIS Previews, ISTPB + ISTEP/ISSHP und SciSearch.

Wie in der Abbildung auf Seite 36 gezeigt, wurden insgesamt 880 Publikationen identifiziert und 15 Studien mit Hilfe des genannten Protokolls ausgewählt (neun retrospektive oder prospektive randomisierte klinische Studien und sechs Beobachtungsstudien). In der Metaanalyse wurden dann die Auswirkungen von restriktivem versus liberalem Transfusionsregime bei orthopädischen Patienten mit größeren Gelenkersatzoperationen wie Hüft- und Knieendoprothese (Knie-Totalendoprothese, TEP) sowie TEP-Wechsel untersucht.

Dabei wurden die folgenden klinischen Endpunkte festgelegt und verglichen:

- das Risiko, überhaupt eine Erythrozytentransfusion zu erhalten
- die 30-Tage-Mortalität
- das Risiko für thromboembolische Ereignisse (TEE)
- das Risiko für Schlaganfall oder TIA (transitorische ischämische Attacke)
- das Risiko für einen Myokardinfarkt
- das Risiko für eine Wundinfektion
- das Risiko für eine Pneumonie
- die Krankenhausverweildauer

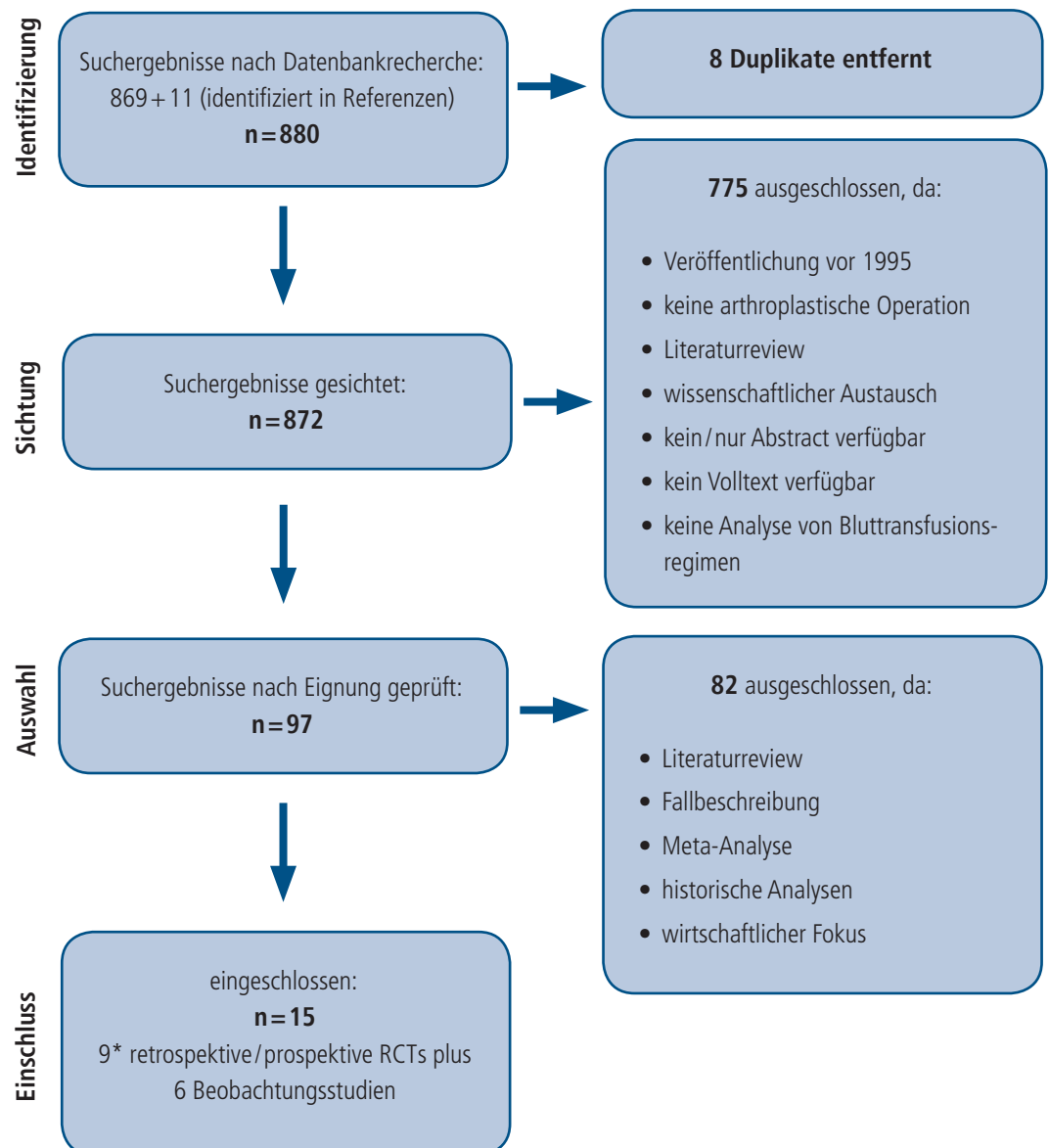


Abbildung:

**Suche nach relevanten
Veröffentlichungen**

RCT: randomised clinical trial,
randomisierte klinische Studie

* eine Post-hoc-Analyse eines RCT,
die auf denselben Daten beruht

Für alle eingeschlossenen Studien erfolgte eine Biasrisiko-Analyse, die zu dem Ergebnis kommt, dass das Risiko insgesamt niedrig ist (mit wenigen Ausreißern in einzelnen Kategorien in Richtung mittleres Risiko). Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da in einer analysierten Studie nur Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Grunderkrankung als Studienpopulation eingeschlossen wurden und diese Studie das höchste relative Gewicht hatte.

ERGEBNISSE

Die Metaanalyse der primären Endpunkte zeigte keine signifikanten Unterschiede für eines der beiden Transfusionsregimes bezogen auf die Parameter 30-Tage-Mortalität, TEE und Pneumonie. In Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse konnte ein kleiner Unterschied zum Vorteil des liberalen Transfusionsregimes gezeigt werden. Schlaganfälle beziehungsweise TIA und Wundinfektionen traten hingegen unter restriktiveren Transfusionsregimen weniger häufig auf. Bezüglich des Myokardinfarkt-Risikos zeigte die Analyse einen Vorteil für das liberalere Regime, jedoch wurde dieses Ergebnis sehr stark durch eine Studie von Carson et al. beeinflusst.⁵ Die Autoren selbst bestätigten in dem ein Jahr später publizierten Cochrane Review⁶, dass auch für kardiale Risikopatienten ein restriktiveres Transfusionsregime bei einem niedrigeren Hämoglobingehalt als sicher betrachtet werden kann, mit Ausnahme der Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder akutem Nierenversagen, für die es bisher keine spezifischen Untersuchungsergebnisse gibt.

Hinsichtlich der sekundären Endpunkte war die Wahrscheinlichkeit einer Bluttransfusion in der Gruppe mit einem liberalen Transfusionsregime signifikant höher als in der Gruppe mit einem restriktiven Regime. Bei der Krankenhausverweildauer fand sich kein signifikanter Unterschied.

FAZIT

Im Hinblick auf die aktuellen „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage 2014“³, die eine absolute Transfusionsindikation nur bei einem Hb <6 g/dl und bei andauernder Blutung und eine Transfusionsindikation zwischen einem Hb von >6 und <8–10 g/dl in Abhängigkeit von vorhandenen individuellen Risikofaktoren empfiehlt, sehen die Autoren keinen Handlungsbedarf für striktere und neuere Richtlinien zur Transfusion von Blutkomponenten.

REFERENZEN

1. Hebert PC et al.: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340:409-417
2. Meybohm P et al.: Patient blood management is associated with a substantial reduction of red blood cell utilization and safe for patient's outcome: a prospective, multicenter cohort study with a noninferiority design. *Ann Surg.* 2016;264:203-211
3. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage 2014; www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/
4. Müller S et al.: Mortality, Morbidity and Related Outcomes Following Perioperative Blood Transfusion in Patients with Major Orthopaedic Surgery. A Systematic Review. *Transfus Med Hemother (Transfusion Medicine and Hemotherapy).* 2018; <https://doi.org/10.1159/000481994>
5. Carson JL et al.: Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med.* 2011;365:2453-2462
6. Carson JL et al.: Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD002042

NEUES IN KÜRZE

**KEYTRUDA® (PEMBROLIZUMAB):
AUFNAHME VON PNEUMONIE ALS NEBEN-
WIRKUNG IN DIE FACHINFORMATION**

Keytruda® (Pembrolizumab) ist ein humanisierter monoklonaler „anti-programmed cell death-1“ (PD-1)-Antikörper. Aufgrund von Meldungen über Pneumonie soll die unerwünschte Reaktion mit der Häufigkeit „gelegentlich“ in die Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen werden. Die Produktinformationen anderer Checkpoint-Inhibitoren wie Ipilimumab und Nivolumab verfügen bereits über eine entsprechende Information.

**TALTZ® (IXEKIZUMAB): AUFNAHME VON ANAPHYLAXIE IN DIE
FACHINFORMATION**

Taltz® (Ixezumab) ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Ferner ist Taltz®, allein oder in Kombination mit Methotrexat, angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Nach der Zulassung wurden vier Fälle einer Überempfindlichkeitsreaktion berichtet, die die Kriterien einer anaphylaktischen Reaktion erfüllen. Anaphylaxie soll als seltene Nebenwirkung in die Fachinformation und die Packungsbeilage aufgenommen werden.

**LEMTRADA® (ALEMTUZUMAB): ÄNDERUNG DES WARNHINWEISES ZU LISTERIOSE/LISTERIENMENINGITIS UND NEUER
WARNHINWEIS ZU PNEUMONITIS IN DER FACHINFORMATION**

Lemtrada® (Alemtuzumab) ist ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat im Oktober 2017 Änderungen der Produktinformation und der Gebrauchsinformation beschlossen, um u.a. den aktuellen Wissensstand zu den Risiken einer Pneumonitis sowie Listeriose widerzuspiegeln. Ferner wurde eine Kontraindikation für Patienten mit

einer schweren aktiven Infektion bis zu deren Abklingen empfohlen.

Aufgrund von Spontanmeldungen einer Listeriose/Listerienmeningitis wurde der bereits bestehende Warnhinweis in der Fachinformation erweitert. Um das Infektionsrisiko zu reduzieren, sollten Patienten, die Lemtrada® erhalten, den Verzehr von rohem oder nicht durchgegartem Fleisch, Weichkäse und unpasteurisierten Milchprodukten nicht nur mindestens einen Monat nach der Lemtrada®-Infusion, sondern bereits zwei Wochen vor Beginn der Therapie vermeiden.

Außerdem wurden gelegentlich Fälle einer Pneumonitis unter der Behandlung mit Alemtuzumab beobachtet. Die meisten Fälle traten innerhalb des ersten Monats nach der Behandlung mit Lemtrada® auf. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, auf Symptome einer Pneumonitis zu achten. Hierzu gehören Kurzatmigkeit, Husten, Giesen, Brustkorbschmerz oder Brustenge sowie Bluthusten.

**YERVOY® (IPIILIMUMAB): AUFNAHME VON PEMPHIGOID UND HÄMOPHAGOZYTISCHE HISTIOZYTÖSE ALS
NEBENWIRKUNGEN IN DIE FACHINFORMATION**

Yervoy® (Ipilimumab) ist ein vollständig humaner Anti-CTLA-4-Antikörper (IgG1κ). Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren und älter indiziert.

Bei vier Meldungen eines Pemphigoid unter Ipilimumab (drei Literaturfälle und ein Fall aus einer Studie) hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung mit Ipilimumab gesehen. Meldungen eines Pemphigoid wurden auch zu anderen Checkpoint-Inhibitoren (Nivolumab als auch Pembrolizumab) berichtet. Daher beschloss der PRAC, dass Pemphigoid als neue Nebenwirkung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ in Abschnitt 4.8 der SmPC und Abschnitt 4 der Packungsbeilage aufgenommen werden soll.

Außerdem wurden 17 Fälle von hämophagozytischer Histiozytose mit Ipilimumab in Verbindung gebracht. Die unerwünschten Reaktionen sprachen meist gut auf Kortikosteroide an. Der PRAC beschloss, dass „hämophagozytische Histiozytose“ als neuer Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der SmPC und als neue Nebenwirkung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ in Abschnitt 4.8 der SmPC und in die Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage aufgenommen werden soll.

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar 2018 bis März 2018 //

(STAND 15.03.2018)

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist zuständig für die Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit von Humanarzneimitteln. Neben Vertretern der 28 EU-Mitgliedstaaten (darunter Vertreter des BfArM und PEI) sowie von Island und Norwegen gehören dem PRAC unabhängige wissenschaftliche Experten, Vertreter von Angehörigen der Heilberufe und Patientenvertreter an. Die Sitzungen des PRAC finden monatlich bei der EMA in London statt.

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

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

HYDROXYETHYLSTÄRKE (HES)-HALTIGE ARZNEIMITTEL: PRAC-EMPFIEHLT RUHEN DER ZULASSUNGEN – CMDH BESTÄTIGT PRAC-EMPFEHLUNG

(abgeschlossene PRAC-Bewertung – Abschluss am 12.01.2018, CMDh-Bewertung am 24.01.2018, EMEA/H/A-107i/1457)

Die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) bestätigt die Empfehlung des PRAC, die Zulassungen HES-haltiger Arzneimittel zur Infusion in Europa ruhen zu lassen. Diese Produkte werden als Plasmavolumenersatzmittel nach akutem (plötzlichem) Blutverlust eingesetzt, sofern eine Behandlung mit Kristalloiden als nicht ausreichend angesehen wird. Das Ruhen der Zulassungen soll erfolgen, da diese Arzneimittel trotz der 2013 eingeführten Anwendungsbeschränkungen zur Reduzierung der Risiken von Nierenproblemen und tödlichen Verläufen weiterhin bei kritisch kranken Patienten und Patienten mit Sepsis (Blutvergiftung) angewendet werden.

Die Bewertung HES-haltiger Arzneimittel zur Infusion wurde vom PRAC im Rahmen des im Oktober 2017 gestarteten Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 107i der Richtlinie 2001/83 durchgeführt, das die Ergebnisse von Studien zur Arzneimittelanwendung (sog. Drug Utilisation Studies) zusammen mit den derzeit verfügbaren Daten zum Nutzen und Risiko aus klinischen und nicht interventionellen Studien sowie Rückmeldungen von Interessensvertretern und Experten bewertet hat. Der PRAC hat aus dieser Bewertung gefolgert, dass die 2013 eingeführten Beschränkungen nicht ausreichend effektiv sind.

Der PRAC hat auch die Möglichkeit der Einführung zusätzlicher Maßnahmen zum Schutz der dem Risiko ausgesetzten Patienten untersucht, ist aber zu dem Schluss gekommen, dass solche Maßnahmen ineffektiv bzw. unzureichend wären.

Da die CMDh-Position per Mehrheitsentscheid angenommen wurde, wurde die CMDh-Position zur Europäischen Kommission übersandt mit dem Ziel, eine EU-weite rechtsverbindliche Entscheidung zu treffen.

Angehörige der Heilberufe werden schriftlich über das Ergebnis der Bewertung und die endgültige Entscheidung informiert.

Weitere Informationen können Sie dem Informationsangebot der EMA unter [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch_\(HES\)_containing_medical_products/human_referral_prac_000068.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch_(HES)_containing_medical_products/human_referral_prac_000068.jsp) entnehmen.

**ESMYA® (ULIPRISTALACETAT) ZUR BEHANDLUNG VON UTERUSMYOMEN:
PRAC VERABSCHIEDET VORLÄUFIGE MASSNAHMEN ZUM SCHUTZ DER PATIENTINNEN
(laufendes Risikobewertungsverfahren, gestartet am 30.11.2017, vorläufige PRAC-
Empfehlung am 09.02.2018, EMEA/H/A-20/1460)**

Der PRAC bewertet momentan das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya® aufgrund von Berichten zu schweren Leberschäden, einschließlich Fällen von Leberversagen, die zur Lebertransplantation führten. Während der andauernden Risikobewertung empfiehlt der PRAC als zwischenzeitliche Maßnahme regelmäßige Leberwerttests für Frauen, die Esmya® zur Therapie von Uterusmyomen erhalten.

Sie sollen mindestens einmal pro Monat Leberfunktionstests unterzogen werden. Sollte der Test abnorme Leberwerte ergeben („normale“ Obergrenze um mehr als das Zweifache überschritten), sollten die Ärzte die Therapie mit Esmya® beenden und die Leberwerte engmaschig kontrollieren. Die Leber-tests sollten zwei bis vier Wochen nach Therapieende erneut wiederholt werden.

Bei Patientinnen, die Anzeichen oder Symptome zeigen, die auf einen Leberschaden hinweisen könnten (wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, Anorexie, Asthenie, Gelbsucht) sollen unverzüglich die Transaminasenwerte überprüft werden. Sollten die Transaminasenwerte die „normale“ Obergrenze um mehr als das Zweifache überschreiten, ist die Therapie zu beenden und die Patientin engmaschig zu beobachten.

Der PRAC empfiehlt außerdem, bis auf Weiteres keine neuen Patientinnen auf Esmya® einzustellen. Patientinnen, die ein Intervall abgeschlossen haben, sollen kein weiteres Intervall beginnen.

Dies sind zwischenzeitliche Maßnahmen, bis die laufende Analyse der EMA zu Esmya® abgeschlossen ist.

Ärzte, die innerhalb der EU Esmya® verschreiben, werden einen Brief mit weiteren Informationen erhalten.

Ulipristalacetat ist auch der Wirkstoff von ellaOne®, einem zugelassenen Notfallkontrazeptivum zur Einmalgabe. Es sind bislang keine schwerwiegenden Fälle von Leberschäden unter ellaOne® gemeldet worden und es gibt derzeit keine diesbezüglichen Bedenken zu diesem Arzneimittel.

Das Risikobewertungsverfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004 wurde von der EU-Kommission am 30. November 2017 eingeleitet. Die finalen Empfehlungen des PRAC werden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der ein Gutachten verabschiedet wird. Das Neubewertungsverfahren wird durch die Annahme eines für alle Mitgliedstaaten rechtsverbindlichen Beschlusses der Europäischen Kommission abgeschlossen werden.

Weitere Informationen können Sie dem Informationsangebot der EMA unter www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Esmya/human_referral_prac_000070.jsp entnehmen.

**FLUPIRTIN: PRAC EMPFIEHLT DEN WIDERRUF DER ZULASSUNG
(abgeschlossene PRAC-Bewertung – Abschluss am 08.02.2018, EMEA/H/A-31/1458)**

Der PRAC hat empfohlen, die Zulassungen flupirtinhaltiger Schmerzmittel zu widerrufen. Dies bedeutet, dass diese Arzneimittel in der EU nicht mehr verfügbar sein werden.

Das Risikobewertungsverfahren zu Flupirtin wurde auf Ersuchen Deutschlands nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet und knüpft an ein Risikobewertungsverfahren aus dem Jahr 2013 an, dem Berichte über schwerwiegende Leberschäden im Zusammenhang mit der Einnahme dieser Arzneimittel zugrunde lagen und das zu Maßnahmen zur Einschränkungen ihrer Anwendung führte. Als Teil dieser Maßnahmen wurde die Anwendung von Flupirtin auf höchstens zwei Wochen bei Patienten mit

akuten Schmerzen, die keine anderen Schmerzmittel verwenden können, eingeschränkt und wöchentliche Laborkontrollen der Leberwerte während der Behandlung eingeführt.

Die EMA verlangte außerdem Studien, um die Befolgung dieser Einschränkungen in der klinischen Praxis und ihre Wirksamkeit bei der Verringerung des Risikos für Leberschädigungen zu beurteilen.

Der PRAC hat jetzt die Ergebnisse dieser Studien zusammen mit den aktuell verfügbaren Daten zu Nutzen und Risiken aus klinischen Prüfungen und Fallberichten, einschließlich der seit dem Risikobewertungsverfahren im Jahr 2013 berichteten neuen Fälle schwerer Leberschäden, bewertet. Der PRAC kommt zu dem Schluss, dass die im Jahre 2013 eingeführten Einschränkungen nicht ausreichend in der Praxis befolgt wurden und dass weiterhin Fälle schwerwiegender Leberschäden, einschließlich Leberversagen, auftraten. Der Ausschuss konnte keine Maßnahmen identifizieren, die die Beachtung der Einschränkungen verbessern und das Risiko für Leberschäden ausreichend verringern würden.

Der PRAC war daher der Ansicht, dass Patienten, die flupirtinhaltige Arzneimittel einnehmen, weiterhin schwerwiegenden Risiken ausgesetzt sind, die den Nutzen dieser Arzneimittel überwiegen, und empfahl den Widerruf der Zulassungen dieser Arzneimittel. Alternative Behandlungsmöglichkeiten sind verfügbar.

Die PRAC-Empfehlung wird von der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) geprüft, die dann eine abschließende Stellungnahme abgibt.

Sobald das Verfahren abgeschlossen ist, werden weitere Details, einschließlich Hinweisen für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe, veröffentlicht werden.

Weitere Informationen können Sie dem Informationsangebot der EMA unter www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Flupirtine-containing_medicinal_products/human_referral_prac_000069.jsp entnehmen.

RETINOIDE: AKTUALISIERUNG DER SCHWANGERSCHAFTSVERHÜTUNGSMASSNAHMEN WÄHREND DER ANWENDUNG UND AUFNAHME EINES WARNHINWEISES ZU MÖGLICHEN RISIKEN NEUROPSYCHIATRISCHER ERKRANKUNGEN FÜR ALLE ORAL ANZUWENDENDEN RETINOIDE

(abgeschlossene PRAC-Bewertung – Abschluss am 08.02.2018, EMEA/H/A-31/1446)

Der PRAC hat die Bewertung retinoidhaltiger Arzneimittel abgeschlossen und empfohlen, die Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen zu aktualisieren und einen Warnhinweis zum möglichen Risiko neuropsychiatrischer Erkrankungen (z. B. Depression, Angst und Stimmungsschwankungen) in die Produktinformationen aufzunehmen. Im Rahmen seiner Bewertung hat der PRAC neben den vorhandenen Daten einschließlich der publizierten Literatur und der Nebenwirkungsberichte nach der Zulassung auch die Sichtweise von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe berücksichtigt.

Der PRAC hat bestätigt, dass alle oral einzunehmenden Retinoide schädigende Effekte auf das ungeborene Kind haben können und daher während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden dürfen. Die oral einzunehmenden Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin dürfen außerdem nicht von Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen werden, sofern die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms nicht eingehalten werden. Obwohl Schwangerschaftsverhütungsprogramme für diese Retinoide bereits in einigen Mitgliedstaaten eingeführt wurden, hat der PRAC nun die Schwangerschaftsverhütungsprogramme aktualisiert und harmonisiert.

Die pharmazeutischen Unternehmer, die Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin vermarkten, werden außerdem eine Studie und eine Untersuchung zur Bewertung der Effektivität der aktualisierten Maßnahmen durchführen.

Für die oralen Retinoide Bexaroten und Tretinoin wurde ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm als nicht notwendig erachtet, da diese Arzneimittel, die zur Behandlung einiger Krebsarten angewendet werden, in einer ganz anderen Patientengruppe unter enger medizinischer Überwachung eingesetzt werden und die aktuellen Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung als angemessen angesehen werden.

Für topisch (auf der Haut) anzuwendende Retinoide haben die Daten gezeigt, dass die über die Haut in den Körper aufgenommene Wirkstoffmenge extrem gering ist und dass es daher unwahrscheinlich ist, dass diese Produkte Schaden beim ungeborenen Kind hervorrufen. Dennoch könnten ein übermäßiger Gebrauch oder Schädigungen der Haut möglicherweise die Aufnahme der Retinoide erhöhen. Der PRAC empfiehlt daher als Vorsichtsmaßnahme, dass topische Retinoide nicht in der Schwangerschaft und bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, eingesetzt werden dürfen.

Der PRAC hat außerdem die verfügbaren Daten zum möglichen Risiko neuropsychiatrischer Erkrankungen (z. B. Depression, Angst und Stimmungsschwankungen) durch Retinoide bewertet. Obwohl Warnhinweise zu diesem möglichen Risiko bereits in der Produktinformation einiger oral einzunehmender Retinoide enthalten sind, hat der Ausschuss den Umfang und die Art dieser Warnhinweise bewertet, um sicherzustellen, dass sie die verfügbare Datenlage widerspiegeln und dass sie einheitlich gelten.

Für oral anzuwendende Retinoide hat der PRAC Limitierungen der verfügbaren Daten festgestellt und berücksichtigt, dass nicht eindeutig nachgewiesen werden kann, ob das Risiko durch diese Arzneimittel hervorgerufen wurde. Der PRAC hat berücksichtigt, dass Patienten mit schweren Hauterkrankungen aufgrund der Art der Erkrankung möglicherweise gefährdeter sind, neuropsychiatrische Erkrankungen zu entwickeln. Der PRAC empfiehlt deshalb, dass die Produktinformationen für alle oral einzunehmenden Retinoide einen Warnhinweis zu diesem Risiko enthalten sollen, einschließlich der Anzeichen und Symptome (z. B. Stimmungsschwankungen und Verhaltensänderungen).

Obwohl die verfügbaren Daten für topische Retinoide extrem begrenzt sind, deuten diese darauf hin, dass diese Arzneimittel kein Risiko für psychiatrische Nebenwirkungen haben und es daher nicht erforderlich ist, zusätzliche Warnhinweise in die Produktinformationen aufzunehmen.

Die Bewertung retinoidhaltiger Arzneimittel gemäß Artikel 31 der Direktive 2001/83/EG wurde am 08. Juli 2016 auf Ersuchen von Großbritannien initiiert.

Die PRAC-Empfehlung wird nun an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) zur Annahme des Gutachtens der EMA weitergeleitet. Der CHMP wird ein Gutachten verabschiedet. Das Bewertungsverfahren wird durch die Annahme eines für alle Mitgliedstaaten rechtsverbindlichen Beschlusses der Europäischen Kommission abgeschlossen.

Weitere Details einschließlich Hinweisen für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe werden zum Zeitpunkt des CHMP-Gutachtens veröffentlicht.

Weitere Informationen können Sie dem Informationsangebot der EMA unter www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Retinoids_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000061.jsp entnehmen.

VALPROAT ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL: PRAC EMPFIEHLT NEUE MASSNAHMEN, UM EINE VALPROATEXPOSITION IN DER SCHWANGERSCHAFT ZU VERMEIDEN**(abgeschlossene PRAC-Bewertung – Abschluss am 09.02.2018, EMEA/H/A-31/1454)**

Der PRAC empfiehlt neue Einschränkungen, um eine Valproatexposition ungeborener Kinder im Mutterleib zu vermeiden. Eine Valproatexposition ungeborener Kinder kann zu angeborenen Missbildungen und Entwicklungsstörungen führen.

Bei bestehender Zulassung für bipolare Störungen oder Migräne:

Während der Schwangerschaft – Valproat darf nicht angewendet werden.

Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter – Valproat darf nicht angewendet werden, es sei denn, die Bedingungen des neu eingeführten Schwangerschaftsverhütungsprogramms (siehe unten) werden erfüllt.

Bei Epilepsie:

Während der Schwangerschaft – Valproat darf nicht angewendet werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es bei einigen Patientinnen mit Epilepsie nicht möglich sein wird, die Valproattherapie abubrechen, und dass die Behandlung (unter fachspezifischer Betreuung) während der Schwangerschaft fortgeführt werden soll.

Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter – Valproat darf nicht angewendet werden, es sei denn, die Bedingungen des neu eingeführten Schwangerschaftsverhütungsprogramms (siehe unten) werden erfüllt.

Des Weiteren empfiehlt der PRAC, dass die äußere Verpackung valproathaltiger Arzneimittel durch visuelle Warnhinweise zum Risiko der Anwendung in der Schwangerschaft ergänzt wird. Eine Patientenerinnerungskarte wird der äußeren Verpackung beigelegt.

Pharmazeutische Unternehmer, die Valproat in den Verkehr bringen, müssen aktualisiertes Schulungsmaterial in Form eines Leitfadens für Angehörige der Heilberufe und die Patienteninformationsbroschüre zur Verfügung stellen.

Es wird ein neues Schwangerschaftsverhütungsprogramm eingeführt:

- Bewertung der Patientinnen hinsichtlich ihrer Gebärfähigkeit. Hierzu ist es ratsam, die Patientin für eine fundierte Entscheidung in die Bewertung bezüglich ihrer individuellen Umstände mit einzubeziehen.
- Durchführung von Schwangerschaftstests vor Therapiebeginn und bei Bedarf während der Therapie.
- Beratung von Patientinnen über die Risiken einer Behandlung mit Valproat.
- Aufklärung über die Notwendigkeit einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung während der gesamten Behandlungsdauer.
- Durchführung von mindestens jährlichen fachärztlichen Kontrollen der Behandlung.
- Einführung eines neuen Bestätigungsformulars, auf dem dokumentiert wird, dass eine angemessene Beratung durch den verordnenden Arzt erfolgt ist und diese von der Patientin verstanden wurde.

Es ist bekannt, dass eine Valproatexposition von Ungeborenen im Mutterleib zu einem erheblichen Risiko angeborener Missbildungen und Entwicklungsstörungen führen kann. In einem früheren Bewertungsverfahren wurden bereits Maßnahmen empfohlen, die zur besseren Unterrichtung der Frauen über diese Risiken zum Ziel hatte, um die Anwendung der Medikamente in der Schwangerschaft zu verringern.

Die jetzige Bewertung wurde eingeleitet, weil Bedenken bestanden, dass diese Maßnahmen nicht ausreichend wirksam waren. Der PRAC stellte fest, dass Frauen weiterhin nicht immer rechtzeitig die erforderliche Information erhielten und dass weitere Maßnahmen benötigt werden, um eine Einnahme während der Schwangerschaft zu vermeiden. Es war jedoch andererseits offensichtlich, dass für einige Frauen mit spezifischen Formen der Epilepsie Valproat die einzige optimale und unter Umständen lebensrettende Behandlung darstellt.

Der PRAC war daher der Auffassung, dass die Vorgaben zur Anwendung geändert werden sollten, und hat die o.g. Maßnahmen empfohlen.

Darüber hinaus empfahl der PRAC, dass Firmen, die dieses Medikament vermarkten, weitere Studien durchführen, um Art und Umfang der durch Valproat hervorgerufenen Risiken weiter zu charakterisieren, die weitere Verwendung von Valproat zu beobachten und dessen langfristige Wirkung im Falle einer Einnahme während der Schwangerschaft nachzuverfolgen.

Weil Valproat enthaltende Arzneimittel ausschließlich im Rahmen nationaler Zulassungsverfahren zugelassen wurden, werden die Empfehlungen des PRAC nun an die CMDh gesandt. Die CMDh wird hierzu eine Stellungnahme abgeben.

In der Zwischenzeit wird empfohlen, dass Frauen, die Bedenken bezüglich der Einnahme von Valproat haben, sich an ihren Arzt wenden. Frauen und Mädchen, denen Valproat verschrieben wurde, sollten das Medikament nicht absetzen, ohne sich mit ihrem Arzt diesbezüglich abzustimmen, da ein Therapieabbruch zu gesundheitlichen Schäden bei sich selbst oder ihrem ungeborenen Kind führen könnte.

Das Risikobewertungsverfahren Valproat wurde am 9. März 2017 auf Ersuchen der französischen Arzneimittelagentur (ANSM) gem. Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC eingeleitet.

Weitere Informationen können Sie dem Informationsangebot der EMA unter www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000066.jsp entnehmen.

XOFIGO®: KONTRAINDIKATION FÜR ANWENDUNG ZUSAMMEN MIT ZYTIGA® UND PREDNISON/PREDNISOLON

(laufende PRAC-Bewertung, gestartet am 30.11.2017, vorläufige PRAC-Empfehlung am 09/03/2018, EMEA/H/A-20/1459/C/002653/0028)

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat eine Kontraindikation für die Verwendung des Prostatakrebsarzneimittels Xofigo® (Radium-223-dichlorid) in Kombination mit Zytiga® (Abirateronacetat) und Prednison/Prednisolon aufgrund eines erhöhten Risikos für Todesfälle und Knochenbrüche empfohlen.

Der PRAC hat die vorläufigen Daten einer laufenden klinischen Studie bei Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs überprüft. In dieser Studie sind 34,7 Prozent der Patienten, die mit Xofigo®, Zytiga® und Prednison/Prednisolon behandelt wurden, bisher gestorben, verglichen mit 28,2 Prozent der Patienten, die Placebo, Zytiga® und Prednison/Prednisolon erhielten. Knochenbrüche traten mit der Xofigo®-Kombination häufiger auf als mit der Placebokombination (26 % versus 8,1 %).

Angesichts der Schwere der gemeldeten Fälle hat der PRAC zum Schutz der Patienten vorläufige Maßnahmen empfohlen, während die eingehende Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Xofigo® weiterhin fortgeführt wird. Als Teil dieser vorläufigen Maßnahmen hat der PRAC eine Kontraindikation für die Anwendung von Xofigo® eingeführt.

Xofigo® ist derzeit zur Anwendung bei Männern zugelassen, deren Prostatakrebs sich auf die Knochen ausgebreitet hat und Symptome verursacht.

Angehörige der Gesundheitsberufe in der EU dürfen keine Kombination von Xofigo® mit dem Antandrogen Zytiga® und Prednison/Prednisolon anwenden und sollten diese Kombination bei Männern, die derzeit damit behandelt werden, abbrechen und die Behandlung dieser Patienten überprüfen. Angehörige der Gesundheitsberufe werden außerdem darauf hingewiesen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo® in Kombination mit der Klasse von Arzneimitteln, die als Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation bezeichnet werden, wie Xtandi® (Enzalutamid), nicht erwiesen ist.

Patienten, die aktuell mit Xofigo® behandelt werden und Fragen zu ihrer Behandlung haben, sollten mit ihrem Arzt sprechen.

Die Empfehlungen werden an die Europäische Kommission zur sofortigen rechtsverbindlichen Entscheidung übermittelt.

Dies sind vorübergehende Maßnahmen, bis die eingehende Prüfung der Vorteile und Risiken von Xofigo® abgeschlossen ist. Die EMA wird zum Abschluss der Überprüfung weiter informieren.

Das Risikobewertungsverfahren zu Xofigo® wurde von der Europäischen Kommission auf der Grundlage des Artikels 20 der Verordnung (EG) 726/2004 eingeleitet. Die Empfehlung des PRAC wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der für Humanarzneimittel betreffende Fragen verantwortlich ist und ein Gutachten verabschiedet wird. Das Risikobewertungsverfahren ist nach Verabschiedung eines rechtsverbindlichen Beschlusses der Europäischen Kommission in allen Mitgliedstaaten umzusetzen.

Weitere Informationen können Sie dem Informationsangebot der EMA unter www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Xofigo/human_referral_prac_000071.jsp entnehmen.

ZINBRYTA (DACLIZUMAB): SOFORTIGES RUHEN DER ZULASSUNG UND RÜCKRUF

(laufende PRAC-Bewertung im Rahmen eines Dringlichkeitsverfahrens, gestartet am 30.11.2017, vorläufige PRAC-Empfehlung am 09/03/2018, EMEA/H/A-20/1459/C/002653/0028)

Am 07.03.2018 hat der PRAC das sofortige Ruhen der Zulassung und den Rückruf von Zinbryta (Dacilizumab) empfohlen. Diese Empfehlung basiert darauf, dass weltweit insgesamt zwölf Berichte über schwere entzündliche Erkrankungen des Gehirns (Enzephalitis und Meningoenzephalitis) bekannt geworden waren. Inzwischen sind vier Patienten verstorben. Die meisten Fälle traten innerhalb von acht Monaten nach Beginn der Behandlung auf. Die derzeit verfügbare Evidenz weist auf ein Risiko für schwere entzündliche Hirnerkrankungen infolge autoimmunbedingter Reaktionen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Zinbryta hin. Die vorliegenden Daten deuten außerdem darauf hin, dass Zinbryta mit anderen immunvermittelten Erkrankungen wie Blutbildveränderungen, Thyreoiditis oder Glomerulonephritis in Verbindung gebracht werden könnte.

Diese vorläufige Empfehlung basiert auf einem Dringlichkeitsverfahren, das am 2. März gestartet worden ist. Sie wird nun an die Europäische Kommission gesendet, die eine rechtlich bindende Entscheidung treffen kann. Die EMA wird hierzu parallel eine tiefergehende Bewertung der Daten vornehmen und die abschließende Bewertung veröffentlichen.

Der Zulassungsinhaber von Zinbryta, Biogen Idec Ltd., hat bereits am 01.03.2018 mitgeteilt, dass er eigenverantwortlich auf die Zulassung von Zinbryta verzichte und einen Rückruf des Arzneimittels initiiere.

Eine vorangegangene PRAC-Bewertung im Jahr 2017 hatte ergeben, dass unvorhersehbare und potenziell tödliche immunvermittelte Leberschäden mit Zinbryta bis zu sechs Monate nach Beendigung der Behandlung auftreten können. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass Patienten, die die Behandlung abbrechen, entsprechend überwacht werden sollten.

Weitere Informationen für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe können Sie der Website des PEI entnehmen: www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2018/ablage2018/2018-03-08-auch-ema-empfehl-sonfortigen-rueckruf-zinbryta.html.

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

Fluorchinolone und Chinolone zur systemischen Anwendung oder Inhalation: Europäisches Risikobewertungsverfahren wegen lang anhaltender Nebenwirkungen insbesondere im Bereich des Bewegungsapparates und des Nervensystems

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1452, gestartet am 09.02.2017)

Diese Nebenwirkungen sind von besonderer Bedeutung, wenn die Medikamente für weniger schwere Infektionen eingesetzt werden.

Im Februar 2017 hat die EMA im PRAC auf Initiative des BfArM ein Bewertungsverfahren für orale, injizierbare und inhalierbare Antibiotika aus der Gruppe der Chinolone und Fluorchinolone nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG gestartet, um die Persistenz seltener schwerwiegender Nebenwirkungen zu bewerten, die hauptsächlich Muskeln, Gelenke und das Nervensystem betreffen und von denen einige von langer Dauer sein können.

Der PRAC hat entschieden, im Rahmen der Bewertung der Fluorchinolone und Chinolone eine öffentliche Anhörung zu organisieren, um die Erfahrungen der interessierten Parteien direkt zu hören, sodass diese in die Empfehlung des Ausschusses mit einbezogen werden können. Diese öffentliche Anhörung wird während der Tagung des Ausschusses im Juni 2018 stattfinden. Weitere Informationen, einschließlich einer Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken, einer Liste spezieller Fragen, zu denen Informationen von der Öffentlichkeit gefragt sind, sowie praktische Informationen zur Teilnahme und ein Antragsformular werden bald auf der Homepage der EMA veröffentlicht werden.

Patienten, die während des laufenden Risikobewertungsverfahrens zu ihrem (fluor-) chinolonhaltigen Arzneimittel Fragen haben, sollten sich an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Weitere Informationen können Sie dem Beitrag auf den Seiten 11 bis 16 und dem Informationsangebot der EMA unter www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones_and_fluoroquinolones_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000065.jsp entnehmen.

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

PRAC-SITZUNG VOM 5. BIS 8. FEBRUAR 2018

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 5. bis 8. Februar 2018

Filgrastim; Lenograstim; Lipegfilgrastim; Pegfilgrastim – Aortitis (EPITT-Nr. 18940)

Informationen der Zulassungsinhaber weisen auf eine zumindest begründete Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen dem Auftreten einer Aortitis und einer Therapie mit G-CSF-haltigem Arzneimittel hin. Nach der Anwendung von G-CSF wurde bei gesunden Probanden und bei Krebspatienten über Aortitis berichtet. Zu den Symptomen, die auftraten, zählten Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z. B. C-reaktives Protein und Anzahl weißer Blutkörperchen). In den meisten Fällen wurde die Aortitis durch CT-Scan diagnostiziert und klang nach Absetzen von G-CSF im Allgemeinen wieder ab. Der PRAC empfiehlt daher, in den Produktinformationen auf dieses Risiko hinzuweisen und sie innerhalb von zwei Monaten entsprechend zu ändern.

Hydroxycarbamid – kutaner Lupus erythematoses (EPITT-Nr. 18939)

Systemischer und kutaner Lupus erythematoses (Häufigkeit: sehr selten)

Informationen der Zulassungsinhaber weisen auf das sehr seltene Auftreten eines systemischen oder kutanen Lupus erythematoses unter der Therapie mit hydroxycarbamidhaltigem Arzneimittel hin. Der PRAC empfiehlt daher, in den Produktinformationen auf dieses Risiko hinzuweisen und sie innerhalb von zwei Monaten entsprechend zu ändern.

Ritonavir; Lopinavir, Ritonavir; Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir; Levothyroxin – Wechselwirkung, die möglicherweise zu verminderter Levothyroxin-Wirksamkeit und Hypothyreose führt (EPITT-Nr. 18896)

Die vorliegenden Informationen – einschließlich Daten aus EudraVigilance und der Literatur sowie der Antworten des Zulassungsinhabers von Norvir and Kaletra (AbbVie Ltd) und der Beratung durch die Pharmacokinetics Working Party (PKWP) – konnten, basierend auf Spontanberichten, eine Wechselwirkung zwischen Levothyroxin und Ritonavir nicht ausschließen. Der PRAC empfiehlt daher, in den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Ritonavir und Levothyroxin enthalten, einschließlich der Kombinationspräparate für die Behandlung der Hepatitis C, auf dieses Risiko hinzuweisen und sie innerhalb von drei Monaten entsprechend zu ändern. Darüber hinaus sollen die Mitgliedstaaten die betroffenen Patientenverbände entsprechend informieren.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 5. bis 8. Februar 2018)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Biotin	19156	Störung klinischer Labortests
Vareniclin	19146	Bewusstlosigkeit

Weitere Empfehlungen im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 5. bis 8. Februar 2018

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	19078	Cholesterinembolie	Beobachtung im Rahmen der regulären Pharmakovigilanz
Baricitinib	18950	Pneumonie	Aktualisierung der Produktinformationen, ergänzende Informationen in den PSUR (Einreichung bis zum 24. April 2018)
humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (aus Blutplasma gewonnen oder rekombinant hergestellt)	18701	Auftreten inhibierender Antikörper bei bisher unbehandelten Patienten (PUPs) mit Hämophilie A, die mit aus Blutplasma gewonnenem oder rekombinant hergestelltem Blutgerinnungsfaktor-VIII-Konzentrat behandelt worden waren	Überwachung im Rahmen des PSUR
Paracetamol	17796	Einnahme in der Schwangerschaft und Störungen der kindlichen neurologischen Entwicklung sowie Auswirkungen auf den Urogenitalapparat	zurzeit keine weiteren Maßnahmen

PRAC-SITZUNG VOM 8. BIS 11. JANUAR 2018**Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 8. bis 11. Januar 2018****Dulaglutid – gastrointestinale Stenose und Obstruktion (EPITT-Nr. 18931)**

Fallberichte aus EudraVigilance und Informationen des Zulassungsinhabers weisen auf ein Risiko für nicht mechanische intestinale Obstruktion unter der Therapie mit Dulaglutid hin. Der PRAC empfiehlt daher, in den Produktinformationen auf dieses Risiko hinzuweisen und sie innerhalb von zwei Monaten entsprechend zu ändern.

Methotrexat – pulmonale alveoläre Blutung (EPITT Nr. 18850)

Fallberichte aus EudraVigilance und Informationen aus der wissenschaftlichen Literatur weisen auf ein Risiko für pulmonale alveoläre Blutung bei der Anwendung von Methotrexat bei rheumatologischen und ähnlichen Indikationen hin. Dieses Ereignis kann auch mit Vaskulitis und anderen Komorbiditäten in Verbindung stehen. Es sollte eine sofortige Untersuchung in Betracht gezogen werden, wenn Verdacht auf eine pulmonale alveoläre Blutung besteht, um die Diagnose zu bestätigen. Der PRAC empfiehlt daher, in den Produktinformationen (auch für Methotrexat enthaltende Arzneimittel bei onkologischen Indikationen) auf dieses Risiko und eine ggf. notwendige Abklärung hinzuweisen und sie innerhalb von zwei Monaten entsprechend zu ändern.

Pemetrexed – nephrogener Diabetes insipidus (EPITT-Nr. 18930)

Fallberichte aus EudraVigilance und Informationen aus der wissenschaftlichen Literatur berichten über ein Auftreten von nephrogenem Diabetes insipidus und Nierentubulusnekrosen bei der Anwendung von Pemetrexed-Monotherapie oder von Kombinationen mit anderen Chemotherapeutika. Die meisten dieser Ereignisse bildeten sich nach dem Absetzen von Pemetrexed wieder zurück. Die Patienten sind regelmäßig auf akute Nierentubulusnekrose, eine eingeschränkte Nierenfunktion sowie Symptome von nephrogenem Diabetes insipidus (z. B. Hybernatriämie) zu überwachen.

Der PRAC empfiehlt daher, in den Produktinformationen auf dieses Risiko hinzuweisen und sie innerhalb von zwei Monaten entsprechend zu ändern.

Natrium enthaltende Arzneimittel (Brausetabletten, dispergierbare und lösliche Tabletten) – kardiovaskuläre Ereignisse (EPITT-Nr. 17931)

Der PRAC erinnert die Zulassungsinhaber, die Produktinformationen bis zum 9. Oktober 2018 an die aktualisierte Version der Excipients-Guideline anzupassen, die im Oktober 2017 veröffentlicht wurde. Die Excipients-Guideline kann auf der Webseite der EMA (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001683.jsp) abgerufen werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 8. bis 11. Januar 2018)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Adalimumab	19128	lichenoid Keratose
Apixaban	19127	tubulo-interstitielle Nephritis
Apixaban Edoxaban	19139	Wechselwirkung zwischen Apixaban oder Edoxaban und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) bzw. Serotonin-Wiederaufnahmehemmern-Blutungen
Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain	19133	Hämorrhagien
Lenalidomid		progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Pembrolizumab	19115	aseptische Meningitis

Weitere Empfehlungen im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 8. bis 11. Januar 2018

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Adalimumab Infliximab	19121	Risiko für das Auftreten von Lymphomen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	zurzeit keine weiteren Maßnahmen
hormonelle Kontrazeptiva	19143	bekannter Zusammenhang zwischen Brustkrebs und der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva – Bewertung aktueller Publikation	zurzeit keine weiteren Maßnahmen
hormonelle Kontrazeptiva	19144	Suizidalität im Zusammenhang mit der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva – Bewertung aktueller Publikation	zurzeit keine weiteren Maßnahmen
Hydrochlorothiazid	19138	Risiko für das Auftreten von Hautkrebs	zurzeit keine weiteren Maßnahmen
Megestrol Vitamin-K-Antagonisten (Acenocoumarol, Flutindion, Phenindion, Phenprocoumon, Warfarin)	18910	Wechselwirkung mit Erhöhung der International Normalized Ratio (INR) und dem Risiko für Hämorrhagien bei der Kombination von Megestrol und Vitamin-K-Antagonisten	Beobachtung im Rahmen der regulären Pharmakovigilanz

PRAC-SITZUNG VOM 27. BIS 30. NOVEMBER 2017**Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 27. bis 30. November 2017****Insulin (Fertigpens und Patronen) – potenzielles erhöhtes Risiko eines Medikationsfehlers im Zusammenhang mit der Entnahme von Insulin aus Fertigpens und Patronen, der zu Dysglykämie führt (EPITT-Nr. 18893)**

Insulinprodukte mit Standard- (100 Einheiten/ml) und niedrigerer (< 100 Einheiten/ml) Stärke:

Zur Vermeidung dieser Medikationsfehler empfiehlt der PRAC, folgenden Text der Produktinformationen und jeden damit zusammenhängenden Text in der Packungsbeilage zu streichen: „Bei einer Funktionsstörung <des Pens/der Infusionspumpe> (siehe Bedienungsanleitung des Pens/der Infusionspumpe) kann die Lösung auch aus der Patrone in eine Spritze aufgezogen (nur Spritzen verwenden, die sich für die Insulinkonzentration 100 Einheiten/ml eignen) und injiziert werden.“ In die Produktinformationen von Patronen soll folgender Text aufgenommen werden: „<Bezeichnung des Arzneimittels in Patronen> ist nur für Injektionen unter die Haut bei Verwendung eines wiederverwendbaren Pens geeignet. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie Insulin auf eine andere Art und Weise spritzen müssen.“ In die Produktinformationen von Fertigpens soll folgender Text aufgenommen werden: „<Bezeichnung des Arzneimittels in Fertigpens> ist nur für Injektionen unter die Haut geeignet. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie Insulin auf eine andere Art und Weise spritzen müssen.“ Der PRAC hat auch Informationen vereinbart, die auf nationaler Ebene an die Fachkreise und Patienten kommuniziert werden sollen.

Tofacitinib – Angioödem (EPITT Nr. 18904)

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit der Anwendung von Tofacitinib berichtet. Allergische Reaktionen einschließlich Angioödem und Urtikaria sowie schwerwiegende Reaktionen traten auf. Wenn schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, sollte Tofacitinib unverzüglich abgesetzt werden. Der PRAC empfiehlt daher, in den Produktinformationen auf dieses Risiko hinzuweisen und sie innerhalb von zwei Monaten entsprechend zu ändern.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 27. bis 30. November 2017)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Daratumumab	19087	Reaktivierung einer Zytomegalievirus-Infektion
Dasatinib	19111	Reaktivierung einer Zytomegalievirus-Infektion
normales Immunglobulin vom Menschen	19098	medikamenteninduziertes Lupussyndrom und ähnliche Krankheitsbilder
Lapatinib	19089	pulmonale Hypertonie
Vortioxetin	19099	Angioödem

**Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung
vom 27. bis 30. November 2017**

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
mTOR-Inhibitoren: Everolimus Sirolimus Temsirolimus	18901	Optikusneuropathie und Papillenödem	Beobachtung im Rahmen der regulären Pharmako- vigilanz
Nivolumab	19086	Tumorlyse-Syndrom	Abklärung im Rahmen des laufenden PSUR-Verfah- rens (EMA/H/C/PSU- SA/00010379/201707)
Phenprocoumon	18902	Risiko für embryonale und fetale Fehlbildungen und Fehlgeburten nach Thera- pie im ersten Trimester in Abhängigkeit vom Termin des Absetzens	Erarbeitung eines Vorschlags einer aktualisierten Produktinformation (Vorlage am 07.02.2018)
Radium-223- dichlorid	19132	Frakturen und Todesfälle bei noch nicht mit Chemo- therapeutika vorbehandel- ten Patienten	Information der Fachkreise (DHPC); Erarbeitung weiterer Maßnahmen im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 20 der Verord- nung (EG) 726/2004 EG
Ritonavir Lopinavir Ritonavir Levothyroxin	18896	mögliche Wechselwirkung mit verminderter Wirksam- keit von Levothyroxin und Hypothyreose	zurzeit keine weiteren Maßnahmen

Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 5.– 8. März 2018 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
Neue Signalverfahren (aus den EU Spontaneous Reporting Systems)	
Amitriptylin (EPITT 19173)	trockene Augen
Clopidogrel (EPITT 19155)	Insulin-Autoimmun-Syndrom
Norepinephrin (EPITT 19172)	Stress-Kardiomyopathie
Pembrolizumab - KEYTRUDA (EPITT 19154)	sklerosierende Cholangitis
Laufende Signalverfahren	
Cefalexin (EPITT 18911)	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Efavirenz – STOCRIN, SUSTIVA Efavirenz, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil – ATRIPLA Emtricitabin – EMTRIVA Tenofoviridisoproxil – VIREAD (EPITT 18956)	autoimmune Hepatitis
div. hormonale Kontrazeptiva (EPITT 19143)	bekannter Zusammenhang zwischen hormonalen Kontrazeptiva und einer geringen Zunahme von Brustkrebs – Bewertung einer neuen Publikation

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum 5. bis 8. März 2018, 5. bis 8. Februar 2018, 8. bis 11. Januar 2018 und 27. bis 30. November 2017 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp.

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

20.03.2018 09.03.2018 XOFIGO® (RADIUM-223-DICHLORID): KONTRAINDIZIERT IN KOMBINATION MIT ABIRATERON UND PREDNISOLON/PREDNISON

Die Firma Bayer AG informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass eine Interimsanalyse einer randomisierten klinischen Studie bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom ein erhöhtes Risiko für Todesfälle und Frakturen bei Patienten gezeigt hat, die Radium-223-dichlorid (Xofigo®) in Kombination mit dem Antiandrogen Abirateron (Zytiga®) und Prednison/Prednisolon erhalten haben (15396/ERA-223 Studie).

Die EMA hat nun für Xofigo® in der Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon eine Kontraindikation empfohlen, solange die Überprüfung noch nicht abgeschlossen ist. Es wird empfohlen, dass die Behandlung von Patienten mit der Kombination von Xofigo® und Abirateron (Zytiga) und Prednison/Prednisolon abgebrochen und die Behandlung dieser Patienten überprüft wird.

Weitere Informationen auf Seite 44.

LINK
ZUM BEITRAG

15.03.2018 LIEFERENGPASS ZU ERWINASE® 10.000 I.E./DURCHSTECHFLASCHE (CRISANTASPASE)

Die Firma Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH informiert darüber, dass aufgrund eines Lieferengpasses Erwinase® 10.000 I.E./Durchstechflasche Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung momentan nur unter Berücksichtigung der Vorschriften des § 73 (3) AMG verfügbar ist. Im Zusammenhang mit der Einfuhr von Erwinase® aus dem Vereinigten Königreich möchte die Firma darüber informieren, dass bei der Anwendung der Charge 186G* als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme eine 5-µm-Filternadel zu verwenden ist.

LINK
ZUM BEITRAG

12.03.2018 ZINBRYTA® (DACLIZUMAB): RÜCKRUF UND RUHEN DER ZULASSUNG

Der pharmazeutische Unternehmer Biogen GmbH informiert in Absprache mit der Europäischen Arzneimittelagentur EMA und der zuständigen Bundesoberbehörde Paul-Ehrlich-Institut, dass er auf die Zulassung von Zinbryta® verzichten und eigenverantwortlich einen Rückruf veranlassen möchte. Gleichzeitig hat die EMA das sofortige Ruhen der Zulassung für Zinbryta® in der Europäischen Union (EU) und den sofortigen Rückruf innerhalb der EU empfohlen. Grund für die Maßnahmen sind Meldungen immunvermittelter Enzephalitis und Meningoenzephalitis bei Patienten mit multipler Sklerose, die mit Zinbryta® behandelt wurden. Ärzte sollen ihre bereits mit Zinbryta® behandelten Patienten so schnell wie möglich kontaktieren und die Therapie mit Zinbryta® stoppen. Patienten sollen sich mit ihrem behandelnden Neurologen in Verbindung setzen und keine weitere Injektion von Zinbryta® mehr vornehmen.

LINK
ZUM BEITRAG

LINK
ZUM BEITRAG

LINK
ZUM BEITRAG

09.03.2018 FLUORCHINOLONE UND CHINOLONE ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG ODER INHALATION: ÖFFENTLICHE ANHÖRUNG

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) hat entschieden, im Rahmen der Bewertung der Fluorchinolone und Chinolone eine öffentliche Anhörung zu organisieren, um die Erfahrungen der interessierten Parteien direkt zu hören, sodass diese in die Empfehlung des Ausschusses mit einbezogen werden können.

Weitere Informationen ab Seite 11.

LINK
ZUM BEITRAG

28.02.2018 INFORMATIONSBRIEF ZU NULOJIX® (BELATACEPT): AKTUALISIERTE INFORMATION ZU DEN HERSTELLUNGSBEDINGTEN EINSCHRÄNKUNGEN DER LIEFERFÄHIGKEIT

Der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb informiert, dass seit März 2017 der Vertrieb von Nulojix® auf Patienten, die bereits mit Belatacept behandelt werden, beschränkt ist. Diese Einschränkung besteht bis voraussichtlich Anfang des ersten Quartals 2019. Es wird empfohlen, keine weiteren Patienten auf Belatacept einzustellen. Die Einschränkung der Lieferfähigkeit ist Folge eines Engpasses der Produktionskapazität.

LINK
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

55

27.02.2018 SONIDEGIBHALTIGE ARZNEIMITTEL (ODOMZO®-KAPSELN): WICHTIGE INFORMATIONEN ZUR MINIMIERUNG DES TERATOGENITÄTSRISIKOS

Die Firma Sun Pharmaceuticals Germany GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über Sicherheitshinweise bezüglich der teratogenen Auswirkungen von Odomzo® und des Schwangerschaftsverhütungsprogramms. Da sonidegibhaltige Arzneimittel embryotoxisch und/oder teratogen sind und bei schwangeren Frauen zum embryofetalen Tod oder schweren Geburtsfehlern führen können, darf Odomzo® während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es wurden deshalb zusätzliche risikominimierende Maßnahmen beauftragt, um das Risiko für das Auftreten von embryonalem Tod oder schweren Geburtsfehlern zu reduzieren.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**26.02.2018 ERNEUTE INFORMATION ZU ERWINASE® 10.000 I.E./DURCHSTECHFLASCHE (CRISANTASPASE): MITTEILUNG VOM 19. FEBRUAR 2018 ÜBER VORÜBERGEHENDE LIEFERENGPÄSSE**

Die Firma Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH geht aktuell davon aus, dass es über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen aufgrund nicht ausreichender Bestände zu vorübergehenden Lieferengpässen bei Neubestellungen von Erwinase® kommen wird. Angesichts der derzeit vorliegenden Informationen wird erwartet, dass Lieferungen ab der ersten Märzwoche 2018 wieder erfolgen können.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**19.02.2018 ESMYA® 5 MG TABLETTEN (ULIPRISTALACETAT): RISIKO FÜR SCHWERE LEBERSCHÄDEN – VORLÄUFIGE SCHUTZMASSNAHMEN**

Die Firma Gedeon Richter Pharma GmbH informiert nach Berichten über schwere Leberschäden, einschließlich akutem Leberversagen, bei mit Esmya® behandelten Patientinnen in einem Rote-Hand-Brief über getroffene vorläufige Schutzmaßnahmen. Bis auf Weiteres sollen keine neuen Patientinnen mehr auf Esmya® eingestellt und Patientinnen, die ein Behandlungsintervall abgeschlossen haben, kein weiteres Intervall mehr erhalten. Ihnen wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktionswerte empfohlen. Patientinnen sollen auch darauf hingewiesen werden, bei Anzeichen und Symptomen einer möglichen Leberschädigung unverzüglich ihren behandelnden Arzt aufzusuchen.

Weitere Informationen auf Seite 40.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**09.02.2018 FLUPIRTIN: PRAC EMPFIEHLT DEN WIDERRUF DER ZULASSUNG DES SCHMERZMITTELS FLUPIRTIN**

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat empfohlen, die Zulassungen flupirtinhaltiger Schmerzmittel zu widerrufen.

Weitere Informationen ab Seite 40.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**09.02.2018 VALPROAT ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL: PRAC EMPFIEHLT NEUE MASSNAHMEN, UM EINE VALPROATEXPOSITION IN DER SCHWANGERSCHAFT ZU VERMEIDEN**

Der PRAC der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) empfiehlt neue Einschränkungen, um eine Valproatexposition ungeborener Kinder im Mutterleib zu vermeiden. Eine Valproatexposition ungeborener Kinder kann zu angeborenen Missbildungen und Entwicklungsstörungen führen.

Weitere Informationen ab Seite 43.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**09.02.2018 ESMYA® (ULIPRISTALACETAT) ZUR BEHANDLUNG VON UTERUSMYOMEN: PRAC VERABSCHIEDET VORLÄUFIGE MASSNAHMEN ZUM SCHUTZ DER PATIENTINNEN**

Patientinnen, die Esmya® zur Behandlung von Uterusmyomen einnehmen, sollten bis zur abschließenden Bewertung durch die EMA regelmäßigen Leberwerttests unterzogen werden. Es sollten vorläufig keine neuen Patientinnen mehr auf Esmya® eingestellt werden.

Weitere Informationen auf Seite 40.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

09.02.2018 **OCALIVA® (OBETICHOLSÄURE): DIFFERENZIERTE DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI PATIENTEN MIT PRIMÄR BILIÄRER CHOLANGITIS (PBC) MIT MITTELSCHWERER UND SCHWERER EINSCHRÄNKUNG DER LEBERFUNKTION**

Die Firma Intercept Pharma Deutschland GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass aufgrund des Risikos für schwerwiegende Leberschäden bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion alle Patienten während der Therapie mit Obeticholsäure hinsichtlich eines Fortschreitens der PBC-Erkrankung durch Labortests und klinische Bewertungen überwacht werden sollen, um festzustellen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

LINK
ZUM BEITRAG

07.02.2018 **MYCOPHENOLATMOFETIL-(MMF)/MYCOPHENOLSÄUREHALTIGE ARZNEIMITTEL (MPA): ANGEPASSTE EMPFEHLUNGEN ZUR KONTRAZEPTION**

Die betroffenen Firmen empfehlen männlichen Patienten oder deren Partnerinnen in einem Rote-Hand-Brief aufgrund der Genotoxizität von Mycophenolatmofetil (MMF) und Mycophenolsäure (MPA), während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

LINK
ZUM BEITRAG

26.01.2018 **HYDROXYETHYLSTÄRKE (HES)-HALTIGE ARZNEIMITTEL: CMDH BESTÄTIGT DIE PRAC-EMPFEHLUNG ZUM RUHEN DER ZULASSUNGEN**

Die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) bestätigt die Empfehlung des PRAC der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), die Zulassungen HES-haltiger Arzneimittel zur Infusion in Europa ruhen zu lassen.

Weitere Informationen auf Seite 39.

LINK
ZUM BEITRAG

22.01.2018 **ROTE-HAND-BRIEF ZU BUCCOLAM® (MIDAZOLAM): RISIKO DER ASPIRATION/DES VERSCHLUCKENS DER VERSCHLUSSKAPPE**

Die Firma Shire Deutschland GmbH informiert über das Risiko der Aspiration/des Verschluckens der Verschlusskappe von vorgefüllten Applikationsspritzen von Buccolam® (Midazolam). Die durchscheinende Verschlusskappe der vorgefüllten Applikationsspritzen kann beim Abziehen der roten Kappe vereinzelt an der Spritzenspitze haften bleiben. Es besteht das Risiko, dass die durchscheinende Verschlusskappe während der Anwendung in den Mund des Patienten gelangt und inhaliert oder verschluckt wird.

LINK
ZUM BEITRAG

17.01.2018 **INFORMATIONSBRIEF ZU NORADRENALIN**

Die Firma Aguettant informiert über die Vermarktung einer noradrenalinhaltigen Infusionslösung in zwei neuen gebrauchsfertigen Stärken:

Noradrenalin Aguettant (Norepinephrin) 0,08 mg/ml, Infusionslösung

Noradrenalin Aguettant (Norepinephrin) 0,25 mg/ml, Infusionslösung

Dieses Produkt unterscheidet sich von den verfügbaren Noradrenalinprodukten sowohl hinsichtlich der Konzentration als auch des Behältnisses. Diese neuen 50-ml-Durchstechflaschen dürfen nicht verdünnt werden. Bitte beachten Sie die Fachinformationen.

LINK
ZUM BEITRAG

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

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

PEI: www.pei.de/rhb