Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Paul-Ehrlich-Institut

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

ARZNEIMITTEL IM BLICK

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

FORSCHUNG

NEUES IN KÜRZE

PRAC-MELDUNGEN

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

INHALT Ausgabe 3 | September 2018

Kommunikation als ein Schwerpunkt der regulatorischen Arbeit zur Sicherstellung einer hochwertigen Arzneimitteltherapie 03

Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox®) 04

Depressionen und sexuelle Funktionsstörungen unter Anwendung von Finasterid zur Behandlung der androgenetischen Alopezie 11

Sicherheit der Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) 17

Sicherheit von und Versorgung mit Blutprodukten – unzutreffende Informationen in den Medien 24

Die Fälschungsschutzrichtlinie – ein Maßnahmenpaket zum Schutz der Patienten vor Arzneimittelfälschungen in der legalen Vertriebskette innerhalb der EU 26

Digitalisierung: Epidemiologische Studie mit App-basierter Erfassung von Symptomen nach betriebsärztlicher Influenzaimpfung 30

Meldungen aus BfArM und PEI 33

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli 2018 bis September 2018 34

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 36

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 42

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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

IMPRESSUM

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

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

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

LAYOUT
FOCON GmbH, 52062 Aachen

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

// Kommunikation als ein Schwerpunkt der regulatorischen Arbeit zur Sicherstellung einer hochwertigen Arzneimitteltherapie //

Liebe Leserinnen und Leser,

um die pharmazeutische Qualität zu verbessern, wurde in Frankreich die Formulierung eines levothyroxinhaltigen Arzneimittels geändert und vom Zulassungsinhaber angezeigt.

Warum erwähnen wir einen solchen Routinevorgang am Anfang dieser Ausgabe und bringen zusätzlich einen Beitrag in dieser Zeitung? Nun, dieser eigentlich alltägliche Vorgang führte in Frankreich zu Tausenden Nebenwirkungsmeldungen, Verunsicherung der Patienten bis hin zu einer Online-Petition mit dem Ziel, zur alten Zusammensetzung wieder zurückzukehren; eine Forderung, die sich die französische Gesundheitsministerin zu eigen machte. Die hohe mediale Aufmerksamkeit und die parallele Einführung eines neuen, vereinfachten Online-Meldesystems für mögliche Nebenwirkungen waren in diesem Zusammenhang eine besondere Herausforderung für die Sicherheitsbewertung.

Wie der folgende Beitrag verdeutlichen wird, beschränkt sich die Arbeit der Aufsichtsbehörden nicht auf die Prüfung von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln. Die Kommunikation der Konsequenzen dieser Prüfung u.a. für die ärztliche Verordnung und Einnahme durch den Patienten sowie die Information der Medien im Falle einer öffentlichen Diskussion ist eine zentrale Aufgabe der nationalen und europäischen Aufsichtsbehörden. Zusammen mit den verantwortlichen Unternehmen planen und führen wir diese Kommunikation mit den Patienten, Ärzten und Apothekern. Als Informationsmittel dienen hierfür u.a. Fach-, Gebrauchs- und spezielle Patienteninformationen sowie Rote-Hand-Briefe. Zusätzlich wird diese Kommunikation durch unser Internetinformationsangebot und diese Publikation komplettiert. Darüber hinaus ergänzen unsere Zusammenarbeit mit der Presse und der wissenschaftliche Austausch durch Publikationen und Konferenzbeiträge unsere Kommunikationstätigkeiten. Wir streben an, durch die Bereitstellung verständlicher, glaubwürdiger und nützlicher Inhalte zu einer qualitativ hochwertigen sowie sicheren medizinischen Versorgung beizutragen.

Nach Abschluss eines europäischen Bewertungsverfahrens sowie sorgfältiger wissenschaftlicher Prüfung und im engen Austausch mit den anderen nationalen EU-Behörden und der Europäischen Arzneimittelagentur EMA ist nun die Einführung der neuen Formulierung von Euthyrox® auch für Deutschland geplant. Begleitet wird sie von einer umfassenden mehrstufigen Kommunikation mit dem Ziel, alle Beteiligten vor und zur Einführung der neuen Formulierung bestmöglich und direkt zu informieren.

Neben dieser präventiven Kommunikationsstrategie kommt es aber gerade auch bei neuen akut aufgetretenen Risikosituationen auf eine schnelle und koordinierte Kommunikation und verständliche Informationsvermittlung an. Der aktuelle Fall der in valsartanhaltigen Arzneimitteln entdeckten Verunreinigungen zeigt noch einmal, wie wichtig unsere Arbeit für die Patientensicherheit ist. Basierend auf den Erfahrungen aus der Aufarbeitung dieser Problematik wird das BfArM alle Beteiligten zu einem runden Tisch einladen, um potenzielle Optimierungsmöglichkeiten besonders hinsichtlich einer schnellen Koordination notwendiger Maßnahmen und transparenter Kommunikation zu erarbeiten.

Prof. Dr. Karl Broich

// Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox®) //

J. PAESLER

M. FRIZLER

T. GRÜGER

(BfArM)

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Juli 2018 innerhalb eines europäischen Worksharing-Variation-Verfahrens gemeinsam mit den anderen beteiligten EU-Mitgliedstaaten positiv über die geplante Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox®) entschieden. Die Grundlage für diese Entscheidung war die demonstrierte Bioäquivalenz der geänderten Formulierung zu der bisherigen Formulierung innerhalb der engeren Bioäquivalenzgrenzen von 90 bis 111 Prozent. Mögliche langfristige Vorteile der geänderten Formulierung für die Patienten liegen in einer reduzierten Schwankung des Arzneistoffgehaltes innerhalb des Haltbarkeitszeitraums des Arzneimittels und in einer möglicherweise stabileren Versorgungslage (Vermeidung von Lieferengpässen).

In Frankreich gab es nach der Einführung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck Serono (Levothyrox®) mit der gleichen Änderung der Formulierung im März 2017 gehäufte Berichte über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen. Die Analyse dieser Berichte zeigte kein neues Risiko im Zusammenhang mit der geänderten Formulierung. Das Profil der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen vor und nach der Umstellung auf die geänderte Formulierung unterscheidet sich nicht wesentlich, auch wenn sich die Anzahl der Berichte nach der Einführung der geänderten Formulierung drastisch erhöhte. Die mediale Aufmerksamkeit scheint eine wichtige Rolle bei der Erhöhung der Meldebereitschaft gespielt zu haben. Die Ereignisse in Frankreich, welche die Einführung der geänderten Formulierung begleitet haben, wurden für die geplante Einführung der geänderten Formulierung in Deutschland und den anderen EU-Ländern berücksichtigt.

Aufgrund der engen therapeutischen Breite von Levothyroxin kann es beim Wechsel auf ein Präparat eines anderen Herstellers oder einer wesentlichen Veränderung eines zuvor bereits verordneten Präparates in einigen Fällen zu einem inadäquaten Arzneistoffspiegel, dadurch bedingten Nebenwirkungen und der daraus folgenden Notwendigkeit einer Anpassung der individuellen Dosis kommen. Eine adäquate Kommunikation an das medizinische Fachpersonal sowie die Patienten vor und während der Umstellungsphase von der bisherigen auf die geänderte Formulierung von Euthyrox® ist deshalb wichtig, um das potenzielle Risiko eines Ungleichgewichts der Schilddrüsenhormone und assoziierter Nebenwirkungen zu minimieren und einer möglichen Verunsicherung der betroffenen Patienten entgegenzutreten.

HINTERGRUND DER FORMULIERUNGSÄNDERUNG

Die Änderung der Formulierung verfolgte den Zweck, die Stabilität des Arzneistoffs im Arzneimittel zu verbessern. Sie geht im Fall der Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck auf eine Forderung der französischen Arzneimittelbehörde ANSM aus dem Jahre 2012 zurück, die Probleme bezüglich der Gewährleistung des Arzneistoffgehaltes innerhalb der deklarierten Grenzen für den Haltbarkeitszeitraum beobachtete.[1] Aus vergleichbaren Gründen erwirkte die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA im

Jahr 2007 eine ähnliche Einschränkung der Grenzen für den Arzneistoffgehalt innerhalb des Haltbarkeitszeitraums für levothyroxinhaltige Arzneimittel.[2]

Die neue Formulierung enthält statt des Hilfsstoffes Laktose die Hilfsstoffe Mannitol und Zitronensäure. Beide Hilfsstoffe sind sowohl in der Arzneimittelherstellung als auch in der Herstellung von Lebensmitteln schon seit langer Zeit im Einsatz. Mannitol ist ein in Pflanzen, Pflanzensäften sowie Pilzen weitverbreiteter sechswertiger Zuckeralkohol.

In der pharmazeutischen Industrie wird Mannitol unter anderem als inertes Füllmittel für Tabletten und Kapseln eingesetzt;[3] in der Lebensmittelindustrie wird es unter anderem als Zuckerersatz, zum Beispiel in Süßwaren, Diabetikerlebensmitteln, Backwaren und Marmelade,[4] verwendet. Zitronensäure ist eine der verbreitetsten Pflanzensäuren und natürlicher Bestandteil von Blut, Harn, Muskel und Milch von Säugetieren. Zitronensäure wird pharmazeutisch unter anderem als Bestandteil von Brausepulvern, als Geschmackskorrigens und zur pH-Wert-Stabilisierung eingesetzt; in der Lebensmittelindustrie wird sie unter anderem bei der Herstellung von Limonaden oder als Essigersatz verwendet.[3]

Das Gesamtgewicht der Tabletten mit all ihren Hilfsstoffen beträgt bei Euthyrox® für jede Dosisstärke 100 mg, die eingesetzten Mengen an Mannitol und Zitronensäure bewegen sich im unteren Milligrammbereich.

Ein positiver Nebeneffekt des Verzichts auf den Hilfsstoff Laktose ist, dass die neue Formulierung besser für Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption geeignet sein könnte.

Die neue Formulierung verbessert die Stabilität des Arzneistoffs Levothyroxin und erlaubt so die Einhaltung engerer Grenzen für den Arzneistoffgehalt über den gesamten Haltbarkeitszeitraum des Arzneimittels. Die neu festgelegten Grenzen sind jetzt 95 bis 105 Prozent des deklarierten Arzneistoffgehaltes.

Nach der Umstellung auf die neue Formulierung erhalten die Patienten somit ein Arzneimittel, bei dem die möglichen Schwankungen im Arzneistoffgehalt gegenüber der alten Formulierung verringert sind. Ganz praktisch bedeutet dies, dass sich der regulatorisch in den Spezifikationen des Arzneimittels noch akzeptierte Unterschied des Arzneistoffgehaltes zwischen einer Packung Euthyrox®, die am Anfang der Laufzeit erworben wurde, und einer Packung Euthyrox®, die am Ende der Laufzeit erworben wurde, verringert. Geringere Schwankungen im Arzneistoffgehalt helfen dabei, zu gewährleisten, dass die Patienten möglichst konstant die für die Therapie ihrer Schilddrüsenerkrankung verschriebene Arzneistoffdosis erhalten. Ein konstanterer Arzneistoffgehalt verringert die Risiken, die mit einer Unter- oder Überdosierung von Levothyroxin einhergehen können.[5]

Wie in einer Veröffentlichung in der Deutschen Apothekerzeitung aus dem Jahre 2015 diskutiert wurde, sind die galenischen Herausforderungen zur Herstellung stabiler Levothyroxin-Tabletten hoch, und dies kann sich auch auf die Lieferfähigkeit der Arzneimittel auswirken. Laut dieses Artikels gehören „nicht lieferbare Levothyroxin-Präparate inzwischen zum Alltag in deutschen Apotheken". Mögliche genannte Ursachen waren hier laut der zitierten Herstellerinformationen „eine Überschreitung der Spezifikation von Wirkstoffgehalt und Abbauprodukten".[6]

Ein aktuellerer Bericht aus der Apothekerzeitung des Jahres 2017 diskutiert ebenfalls die galenischen Schwierigkeiten bei der Verarbeitung der „von vornherein chemisch empfindlichen Substanz" und die auffallend häufigen Lieferschwierigkeiten.[7]

Zusammengefasst liegen mögliche längerfristige Vorteile der Einführung der geänderten Formulierung für die Patienten also in einer reduzierten Schwankung des Arzneistoffgehaltes innerhalb des Haltbarkeitszeitraums des Arzneimittels und in einer stabileren Versorgungslage (Vermeidung von Lieferengpässen).

VORSICHTSMASSNAHMEN BEIM WECHSEL EINER EINGESTELLTEN LEVOTHYROXIN-THERAPIE

Die Fachinformationen der in Deutschland zugelassenen levothyroxinhaltigen Arzneimittel enthalten einen Warnhinweis bezüglich der möglichen Folgen eines Präparatewechsels. Dieser ist bei Euthyrox® (Stand der Fachinformation: August 2018) zum Beispiel wie folgt ausformuliert: „Bei bestehender, eingestellter Levothyroxin-Therapie wird empfohlen bei Präparatewechsel, die Dosierung entsprechend dem klinischen Ansprechen des Patienten und der Laborwerte anzupassen." Dieser Warnhinweis soll unter anderem der geringen therapeutischen Breite von Levothyroxin Rechnung tragen. Beim Titrieren der optimalen Levothyroxin-Substitution kann der Arzt, je nach verschriebenem Präparat, mit sehr klein abgestuften Dosisänderungen reagieren. Es kann sein, dass bei einem Wechsel des Präparates, zum Beispiel auf ein Generikum, ein anderes Originalarzneimittel oder, wie im hier diskutierten Fall, auf eine wesentlich geänderte Formulierung, unter Beibehaltung der nominell identischen Levothyroxin-Dosis eine Dosisanpassung notwendig ist. Die Notwendigkeit einer solchen Dosisanpassung kann durch eine engmaschige Überwachung des klinischen Ansprechens des Patienten und zusätzliche Kontrollen der Laborwerte, insbesondere der TSH-Spiegel, festgestellt werden. Die Angaben zum Zeitpunkt für die labormedizinische Kontrolle schwanken jedoch in der medizinischen Fachliteratur. Während die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin eine Kontrolle der Schilddrüsenhormone frühestens acht Wochen nach Initiierung sowie nach Veränderung der Levothyroxin-Dosis empfiehlt,[8] ist die US-amerikanische Fachgesellschaft „American Thyroid Association" beispielsweise der Auffassung, dass eine solche Kontrolle nach vier bis sechs Wochen erfolgen sollte.[9]

Aus den oben aufgeführten Gründen sind levothyroxinhaltige Arzneimittel seit Dezember 2014 in der sogenannten Substitutionsausschlussliste gemäß § 129 Absatz 1a Satz 2 SGB V aufgeführt.[10]

Bei Patienten, die nach einer Umstellung der Therapie über Nebenwirkungen klagen und die möglicherweise besonders sensibel auf kleine Schwankungen der Levothyroxin-Spiegel reagieren, kann eine Anpassung der individuellen Dosis unter Umständen auch dann erforderlich sein, wenn sich die TSH-Werte nach wie vor innerhalb des Referenzbereiches befinden. So gibt es Publikationen, die die Möglichkeit diskutieren, für Hypothyreose-Patienten einen individuell optimierten TSH-Spiegel („Zielbereich") innerhalb des Referenzbereiches zu suchen, der sich auch am physischen und psychischen Wohlbefinden orientiert. Der Autor einer Publikation zu dem Thema spricht von einer „Wohlfühldosis".[11] Es gibt aber auch Publikationen, die beschreiben, dass kleine Änderungen in der Levothyroxin-Dosis bei Patienten mit primärer Hypothyreose möglicherweise keinen messbaren Unterschied im psychischen Wohlbefinden verursachen.[12]

PROBLEME IN FRANKREICH DURCH LEVOTHYROXIN-PRÄPARATE MIT GEÄNDERTER FORMULIERUNG

Die Firma Merck Serono vertreibt in Frankreich seit März 2017 ihr levothyroxinhaltiges Arzneimittel Levothyrox® in einer geänderten Formulierung. Die in Frankreich am 2. März 2017 publizierten Empfehlungen an die Ärzte und Apotheker führen unter anderem auf, dass für Risikopatienten nach der Umstellung auf die neue Levothyroxin-Formulierung ein spezielles Monitoring des hormonellen Gleichgewichtes durchgeführt werden sollte. Als Risikopatienten wurden dabei Patienten mit Schilddrüsenmalignom, mit kardio-vaskulären Vorerkrankungen, Patienten, bei denen die Dosiseinstellung der Schilddrüsenhormone besonders problematisch war/ist, Kinder, Schwangere und ältere Patienten definiert.[13]

In Frankreich gab es nach der Einführung der geänderten Formulierung von Levothyrox® gehäufte Berichte über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, wie die französische Arzneimittelbehörde ANSM feststellte.[14] In einer Petition mit der Forderung, zur alten Formulierung zurückzukehren, konnten in Frankreich Hunderttausende Unterschriften gesammelt werden. Angesichts des Ausmaßes der Bewegung kündigte die französische Gesundheitsministerin Agnès Buzyn am 15. September 2017 an, dass die alte Formulierung in Frankreich vorübergehend erneut auf dem Markt erhältlich sein würde.[15]

Die ANSM informierte in einer Pressemitteilung vom 6. Juli 2018 jedoch darüber, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten die neue Formulierung gut verträgt.[14]

Laut des Studienberichts, der zusammen mit der o. g. Pressemitteilung veröffentlicht wurde, meldeten 1,43 Prozent der mit der geänderten Formulierung behandelten Patienten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen. Der Anteil von Patienten, die Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gemeldet haben, ist somit eher gering, in absoluten Zahlen handelt es sich hier allerdings um rund 31.411 Berichte. Ein mögliches Over- oder Underreporting, also die Anzahl der Patienten, die möglicherweise nicht oder mehrfach meldeten, ist allerdings nicht quantifizierbar. Als eine mögliche Erklärung für die „(…) völlig unerwartete Meldehäufigkeit" wurde die „Multiplikatorwirkung des etablierten Meldeportals und sozialer Netzwerke" aufgeführt.[16]

Wie in der Abbildung, die freundlicherweise von der ANSM für diesen Artikel zur Verfügung gestellt wurde, ersichtlich ist, nimmt die quartalsbezogene Anzahl der in die französische BNPV-Datenbank aufgenommenen Berichte über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Levothyrox seit der Einführung der geänderten Formulierung allmählich ab.

Es sollte beachtet werden, dass das Datum des erstmaligen Auftretens eines unerwünschten Ereignisses in den meisten o. g. Berichten vor Januar 2018 lag, mit einem Schwerpunkt im Zeitraum nach Einführung der neuen Formulierung bis September 2017, wie dem von der ANSM veröffentlichen Studienbericht zu entnehmen ist.[16]

Im Rahmen dieses Studienberichts[16] wird weiterhin diskutiert, dass das Profil der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen vor und nach der Umstellung auf die neue Formulierung sich nicht wesentlich unterscheidet. Gleichwohl wird in dem o. g. Studienbericht postuliert, dass ein Ungleichgewicht der Schilddrüsenhormone bei einigen wenigen Patienten bei dem Wechsel auf die neue Formulierung entstehen kann. Es wird in dem o. g. Studienbericht auch darauf hingewiesen, dass unspezifische klinische Symptome, die auf eine Hypo- bzw. Hyperthyreose hindeuten könnten, auch bei den Patienten berichtet wurden, die TSH-Werte im Referenzbereich aufwiesen.

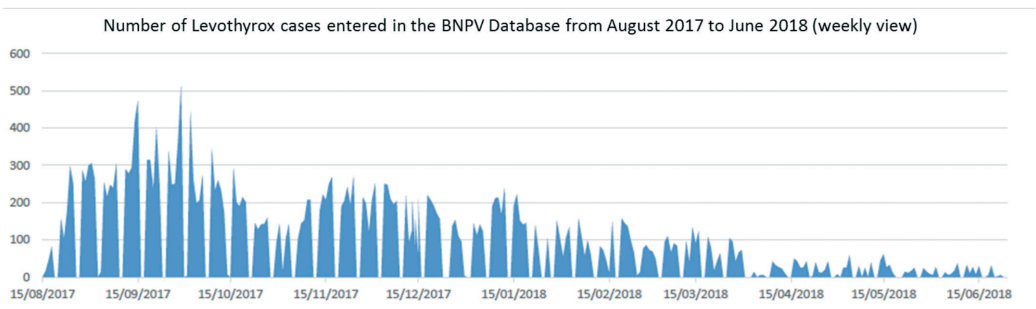


Abbildung: Anzahl der Berichte über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Levothyrox®, die in der französischen BNPV-Datenbank zwischen August 2017 und Juni 2018 registriert wurden

Quelle: ANSM

FORMULIERUNGSÄNDERUNG IN ANDEREN EU-LÄNDERN

Die Firma Merck hatte für das in Deutschland zugelassene Arzneimittel Euthyrox® per Worksharing-Variation die gleiche Änderung der Formulierung wie für das von Merck in Frankreich vertriebene Arzneimittel Levothyrox® beantragt. Das BfArM hat diese Worksharing-Variation als federführendes Mitgliedsland (Reference Member State, RMS) bewertet. An dieser Variation waren weitere 20 EU-Mitgliedstaaten als sogenannte Concerned Member States (CMS) beteiligt.

Das BfArM hat sich bei der Bewertung der eingereichten Worksharing-Variation an den regulatorischen Standards für die Zulassung von Generika orientiert. Die neue Formulierung der Firma Merck zeigte in einer in Deutschland durchgeführten klinischen Bioäquivalenzstudie Ergebnisse innerhalb von engeren Bioäquivalenzgrenzen von 90 bis 111 Prozent auf. Die regulatorisch üblicherweise akzeptierten Grenzen für die Prüfung auf Bioäquivalenz sind mit 80 bis 125 Prozent etwas weiter. Die engeren Grenzen waren hier nach vorheriger wissenschaftlicher Beratung, unter anderem durch die ANSM, definiert und bereits vorab im Studienprotokoll der Bioäquivalenzstudie festgelegt worden. Zusätzlich zur Bioäquivalenzstudie, die in 216 gesunden Probanden Ausmaß und Geschwindigkeit der Arzneistoffresorption (Pharmakokinetik) der bisherigen Formulierung mit der geänderten Formulierung verglich, wurde eine Studie zum Vergleich der Proportionalität der unterschiedlichen Dosisstärken (Dosage Form Proportionality) durchgeführt. Die Studienergebnisse wurden im Jahr 2016 in der Fachzeitschrift Current Medical Research and Opinion veröffentlicht.[5]

Während der Bewertung der Worksharing-Variation wurden dem BfArM und den anderen beteiligten EU-Mitgliedstaaten Informationen über eine Häufung der Berichte über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Arzneimittel Levothyrox® in Frankreich bekannt. Um die Geschehnisse in Frankreich nach der Umstellung auf die geänderte Formulierung von Levothyrox® zu verstehen und daraus die adäquaten Schlüsse zu ziehen und um somit letztlich eine ähnliche Situation mit einer entsprechenden möglichen Verunsicherung der Patienten in Deutschland und den anderen beteiligten EU-Mitgliedstaaten zu verhindern, wurde der Zeitraum für das Bewertungsverfahren entsprechend verlängert.

Für die weitere Bewertung der Rezepturänderung von Euthyrox® stand das BfArM dann in engem Austausch mit den anderen nationalen EU-Arzneimittelbehörden, unter anderem der ANSM, sowie mit der Europäischen Arzneimittelagentur EMA. Im Januar 2018 wurde auch der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA in die Bewertung der Situation in Frankreich involviert. Der PRAC teilte die Ansicht des BfArM, dass die aktuell verfügbaren Informationen keinen wesentlichen Unterschied in dem Profil der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen vor und nach der Umstellung auf die geänderte Formulierung erkennen lassen. Ebenso teilte der PRAC die Ansicht des BfArM, dass die hohe mediale Aufmerksamkeit und ein intensives Monitoring (Social-Media-Listening) substanziell zum Anstieg der Anzahl der Berichte über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen beitrug. Der PRAC unterstützte auch die Position des BfArM, dass eine adäquate Kommunikation an das medizinische Fachpersonal und Patienten während der Umstellung auf die geänderte Formulierung notwendig ist, um das potenzielle Risiko eines Ungleichgewichts der Schilddrüsenhormone und assoziierter Nebenwirkungen zu minimieren und einer möglichen Verunsicherung der betroffenen Patienten entgegenzutreten. Die vom BfArM vorgeschlagene Kommunikation via Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) und Patient Information Sheet (PIS) befand der PRAC für angemessen. Der PRAC empfahl außerdem, dass über die Notwendigkeit von weiteren Maßnahmen zur Information des medizinischen Fachpersonals und der Patienten, wie z. B. Pressemitteilungen, FAQs etc., von den einzelnen Arzneimittelbehörden der betroffenen EU-Mitgliedstaaten auf nationaler Ebene entschieden werden sollte.

In Deutschland ist, anders als in Frankreich mit seinem quasi Monopol von Levothyrox, nur ein kleiner Teil der Patienten auf dieses Präparat eingestellt und die Patienten können auch auf andere levothyroxinhaltige Arzneimittel ausweichen.[17] Dies könnte erforderlich sein, wenn die Patienten nach der Umstellung unter Nebenwirkungen, auch subjektiver Natur, leiden sollten, die nicht durch eine Dosisanpassung zu beheben sind.

ADÄQUATE KOMMUNIKATION AN DAS MEDIZINISCHE FACHPERSONAL UND DIE PATIENTEN

Wie oben erläutert ist eine adäquate Kommunikation an das medizinische Fachpersonal und die Patienten während der Umstellung auf die neue Formulierung von hoher Wichtigkeit. Details der Kommunikationsstrategie sind von der Firma Merck vor Einführung der geänderten Formulierung mit den jeweils verantwortlichen nationalen Behörden abzustimmen. Die Kernelemente für die Inhalte der Informationsmaterialien (DHPC und PIS), die bei Bedarf auf nationaler Ebene leicht angepasst werden können, wurden im PRAC abgestimmt; ebenso ein Kommunikationsplan, in dem die Empfänger für die Informationsmaterialien und die Zeitschienen für die Umsetzung festgelegt sind. Die mit dem BfArM abgestimmte deutsche Fassung des DHPC in Form eines Rote-Hand-Briefes wird an die definierten Ärztegruppen und Apotheker kurz vor der Markteinführung in Deutschland durch Merck per Post verteilt. Die Versendung des Rote-Hand-Briefes unmittelbar im Anschluss an das Ende der Worksharing-Variation wurde für nicht sinnvoll erachtet, da die wichtigen Informationen zum Zeitpunkt der Markteinführung, die für das zweite Quartal 2019 geplant ist, unter Umständen dann nicht mehr im Bewusstsein der Ärzte und Apotheker präsent wären. Jeder Rote-Hand-Brief wird die mit dem BfArM abgestimmte deutsche Version des PIS in Form einer Patienteninformation zur Weitergabe an die Patienten enthalten, wobei die Ärzte eine Kopie und die Apotheker fünf Kopien davon erhalten werden. Bei Bedarf werden die Ärzte und Apotheker die Möglichkeit haben, weitere Kopien der Patienteninformation bei Merck kostenfrei zu bestellen oder von einer speziell dafür eingerichteten Webseite herunterzuladen.

Eine der wichtigsten zu vermittelnden Informationen ist dabei, dass die Patienten, analog zur Umstellung auf ein Generikum, von den behandelnden Ärzten nach der Umstellung auf die neue Formulierung klinisch-symptomatisch und labormedizinisch monitoriert werden sollten. Dies dient dazu sicherzustellen, dass die verordnete Dosis adäquat geblieben ist. Besonders wichtig ist die zusätzliche Kontrolle bei Risikopatienten, wie Patienten mit Schilddrüsenmalignom, Patienten mit kardio-vaskulären Vorerkrankungen, Patienten, bei denen die Dosiseinstellung der Schilddrüsenhormone besonders problematisch war / ist, bei Kindern, Schwangeren und älteren Patienten.

Um zu verhindern, dass die Patienten, die bereits auf Euthyrox® in der geänderten Formulierung umgestellt wurden, die alte Formulierung nach der Umstellung erneut erhalten, wurde bereits im Rahmen der Bewertung der Worksharing-Variation dafür Sorge getragen, dass das Design der Faltschachtel und der Blisterpackung für die geänderte Formulierung von Euthyrox® zur besseren Unterscheidung verändert wurde. Im Rote-Hand-Brief und auch in der Patienteninformation wird eine Gegenüberstellung der Verpackung der bisherigen und der geänderten Formulierung enthalten sein, um einen direkten Vergleich für alle betroffenen Parteien zu ermöglichen.

FAZIT

Das BfArM hat im Juli 2018 innerhalb eines europäischen Worksharing-Variation-Verfahrens gemeinsam mit den anderen beteiligten EU-Mitgliedstaaten positiv über die geplante Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox®) entschieden. Die Grundlage für diese Entscheidung war die demonstrierte Bioäquivalenz der geänderten Formulierung zu der bisherigen Formulierung innerhalb der Bioäquivalenzgrenzen von 90 bis 111 Prozent.

Mögliche langfristige Vorteile der geänderten Formulierung für die Patienten liegen in einer reduzierten Schwankung des Arzneistoffgehaltes innerhalb des Haltbarkeitszeitraums des Arzneimittels und in einer möglicherweise stabileren Versorgungslage (Vermeidung von Lieferengpässen).

Die Ereignisse, welche die Einführung der Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck Serono (Levothyrox®) mit der gleichen Änderung der Formulierung in Frankreich begleitet haben, wurden bei der Entscheidung berücksichtigt. Die meisten Patienten in Frankreich haben die geänderte Formulierung gut vertragen. Der Anteil von Patienten in Frankreich, die Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach der Umstellung auf die geänderte Formulierung meldeten, beträgt aktuell 1,43 Prozent. Das Profil der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen vor und nach der Umstellung auf die geänderte Formulierung unterscheidet sich nicht wesentlich, auch wenn sich die Anzahl der Berichte nach der Einführung der geänderten Formulierung drastisch erhöhte. Die mediale Aufmerksamkeit scheint eine wichtige Rolle bei der Erhöhung der Meldebereitschaft gespielt zu haben.

Die Erfahrungen in Frankreich zeigen, dass bei der Umstellung aufgrund der engen therapeutischen Breite von Levothyroxin bei einigen Patienten ein Ungleichgewicht der Schilddrüsenhormone entstehen könnte, was dann ggf. die Notwendigkeit einer Dosisanpassung zur Folge hätte. Eine adäquate Kommunikation an das medizinische Fachpersonal und Patienten während der Umstellung von der bisherigen Formulierung auf die geänderte Formulierung von Euthyrox® ist deswegen notwendig, um das potenzielle Risiko eines Ungleichgewichts der Schilddrüsenhormone und assoziierter Nebenwirkungen zu minimieren und einer möglichen Verunsicherung der betroffenen Patienten entgegenzutreten.

REFERENZEN

1. Casassus B: Risks of reformulation: French patients complain after Merck modifies levothyroxine pills. BMJ. 2018;360:k714

2. FDA: FDA Acts to Ensure Thyroid Drugs Don't Lose Potency Before Expiration Date. 03.10.2007; www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm161259.htm; aufgerufen am 27.08.2018

3. Ammon HPT et al.: Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch. De Gruyter, Berlin 2014, 11. Auflage; 1124

4. Mannit, E 421, Mannitol; www.lebensmittellexikon.de/m0000650.php; aufgerufen am 27.08.2018

5. Gottwald-Hostalek U et al.: New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017;33(2):169-174

6. Uhl D: L-Thyroxin-Präparate mit Stabilitätsproblemen; DAZ.online vom 07.04.2015

7. Schmiedel K: Störanfällige Levothyroxin-Therapie. DAZ.online vom 16.02.2017

8. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM): Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis. S2k-Leitlinie; AWMF-Register-Nr. 053-046; DEGAM-Leitlinie Nr. 18; 06/2016

9. Jonklaas J et al.: Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24(12);1670-1751

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA): Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem); www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/autidem; aufgerufen am 27.08.2018

11. Derwahl K-M: Schilddrüsen-Substitution. Ars Medici. 2008;18:794-796

12. Walsh JP et al.: Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(7):2624-2630

13. ANSM: Levothyrox® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule: suivi des patients à risque pendant la période de transition - Lettre aux professionnels de santé. 02.03.2017; https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Levothyrox-R-levothyroxine-comprimes-secables-nouvelle-formule-suivi-des-patients-a-risque-pendant-la-periode-de-transition-Lettre-aux-professionnels-de-sante; aufgerufen am 27.08.2018

14. ANSM: L'ANSM publie les résultats des enquêtes nationales de pharmacovigilance sur les spécialités à base de lévothyroxine – Communiqué. 06.07.2018; https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/L-ANSM-publie-les-resultats-des-enquetes-nationales-de-pharmacovigilance-sur-les-specialites-a-base-de-levothyroxine-Communique; aufgerufen am 27.08.2018

15. aerzteblatt.de: Frankreich: Patienten siegen im Streit um Schilddrüsenhormone. 02.10.2018

16. ANSM: Résultats de la 3ème analyse de pharmacovigilance sur Levothyrox. 06.07.2018; https://ansm.sante.fr/content/download/146439/1931979/version/2/file/Rapport_Levothyrox_CT-06-07-2018.pdf; aufgerufen am 12.09.2018

17. Ziegler R et al.: Schilddrüsentherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2017. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 2017; 719

// Depressionen und sexuelle Funktionsstörungen unter Anwendung von Finasterid zur Behandlung der androgenetischen Alopezie //

B. SACHS

W. FISCHER-BARTH

N. BICK

(BfArM)

Der Wirkstoff Finasterid ist in Deutschland in einer Formulierung von 1 mg pro Tablette zur Behandlung von frühen Stadien der androgenetischen Alopezie bei Männern und in einer Formulierung von 5 mg pro Tablette zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie zugelassen. Im Rahmen der Anwendung nach der Zulassung gab es Berichte über Depressionen und sexuelle Funktionsstörungen, die teilweise auch nach Absetzen von Finasterid persistierten. Ziel des Artikels ist es, diese Thematik zusammenfassend darzustellen und Ärzte sowie Patienten über diese Nebenwirkungen zu informieren, damit ihr mögliches Auftreten im Rahmen der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn einer Therapie mit Finasterid berücksichtigt werden kann.

FINASTERID ZUR BEHANDLUNG DER ANDROGENETISCHEN ALOPEZIE

Die androgenetische Alopezie kann in verschiedene Schweregrade unterteilt werden.[1, 2, i] Ihre Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an und beträgt Literaturangaben zufolge bei 30-jährigen Männern bis zu 30 Prozent und bei 50-jährigen Männern bis zu 50 Prozent.[2–5] Männer asiatischen und afrikanischen Ursprungs sind seltener betroffen als Männer europäischen Ursprungs.[5] Als wesentliche Ursache für ihre Entwicklung gilt eine genetische Veranlagung.[3, 5] Die androgenetische Alopezie hat primär keine wesentlichen gesundheitlichen Nachteile, kann aber individuell das Wohlbefinden substanziell beeinträchtigen.[6]

Abbildung 1: Androgenetische Alopezie bei Männern
Quelle: CC BY 3.0

Der Wirkstoff Finasterid ist in Deutschland zur Behandlung von frühen Stadien der androgenetischen Alopezie bei Männern im Alter von 18 bis 41 Jahren in einer Formulierung von 1 mg pro Tablette zugelassen.[7] Die Einnahme erfolgt einmal pro Tag. Da Finasterid in dieser Indikation in der Regel nicht von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet wird, liegen keine öffentlich zugänglichen Verordnungszahlen vor.

Finasterid ist ebenfalls zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie zugelassen, hierfür allerdings in einer Formulierung von 5 mg pro Tablette.[8] Der vorliegende Artikel fokussiert auf die 1-mg-Formulierung zur Anwendung bei androgenetischer Alopezie.

[i] In dem Artikel wird aus Gründen der Übersichtlichkeit – anstelle alle Publikationen einzeln zu zitieren – oft auf zusammenfassende Publikationen verwiesen, in denen die einzelnen Originalpublikationen dann aufgeführt sind.

HEMMUNG DER UMWANDLUNG VON TESTOSTERON ZU DEM POTENTEN DIHYDRO-TESTOSTERON

Dass Finasterid in zwei verschiedenen Indikationen wirksam ist, erklärt sich durch sein pharmakologisches Wirkprinzip, das in beiden Indikationen zum Tragen kommt.

In der Prostata und in der Haut wird Testosteron durch das Enzym 5α-Reduktase zu dem potenten Androgen Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt.[9, 10] Das normale Wachstum der Prostata und ihre Vergrößerung sind abhängig von DHT. Analog spielt DHT auch im Haarfollikel eine entscheidende Rolle für die Entwicklung der androgenetischen Alopezie.[5, 9] Finasterid hemmt aufgrund einer strukturellen Ähnlichkeit mit Testosteron kompetitiv das Enzym 5α-Reduktase (Abbildung 2: Originaldatei).[10]

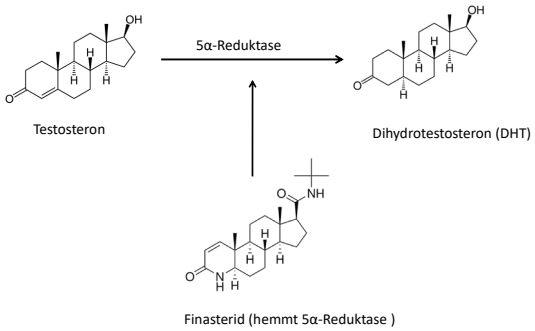


Abbildung 2: Hemmung der Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT) durch Finasterid (vereinfachende Darstellung)

PRÄFERENZIELLE HEMMUNG DER ISOFORMEN 2 UND 3 DER 5α-REDUKTASE

Die 5α-Reduktase kommt im menschlichen Organismus in drei isomeren Formen (Typ 1, 2 und 3) vor.[10, 11]

- Der Typ-1 wird u. a. in den Haarfollikeln und Talgdrüsen der Nicht-Genitalhaut, in der Leber und in einigen Gehirnregionen (z. B. Hippocampus) exprimiert.[10–15]
- Der Typ 2 kommt in relativ hohen Konzentrationen v. a. in der Prostata, der Genitalhaut, den Samendrüsen, Nebenhoden, der Leber und den Muskeln vor.[10, 11, 14, 15]
- Der Typ 3 wurde 2008 beschrieben[16] und soll v. a. im Gehirn, aber auch in der Leber, der Prostata und den Nebenhoden vorhanden sein.[11, 14, 15, 17]

Finasterid hemmt präferenziell die Isoformen 2 und 3 der 5α-Reduktase.[7, 10, 17] Die Affinität zu diesen beiden Isoformen soll zehn- bis 100-mal höher sein als zur Isoform 1 der 5α-Reduktase.[7, 10] Da die Isoformen 1 und 2 der 5α-Reduktase in vielen Geweben exprimiert werden, kann sich eine Hemmung dieser Enzyme potenziell auch in anderen Organsystemen als Haut und Prostata auswirken.[15, 17]

BERICHTE ÜBER SEXUELLE FUNKTIONSSTÖRUNGEN UNTER ANWENDUNG VON FINASTERID

Ergebnisse aus klinischen und epidemiologischen Studien

In klinischen Studien, welche die Anwendung von 1 mg Finasterid in der Indikation „androgenetische Alopezie“ untersuchten, wurden sexuelle Funktionsstörungen beobachtet. Diese traten im Vergleich zu Placebobehandlung mit einer Häufigkeit von ≥ 1 / 1.000 bis < 1 / 100 (gelegentlich) auf. Das klinische Spektrum umfasste erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörung sowie verminderte Libido.[7, 18] In diesen Studien wurde aber nicht über die Persistenz dieser Funktionsstörungen berichtet.[18] Eine Metaanalyse

kam allerdings zu dem Ergebnis, dass die klinischen Studien nicht geeignet waren, sexuelle Funktionsstörungen und deren Persistenz adäquat zu erfassen.[19]

In zwei epidemiologischen Studien konnte keine erhöhte Inzidenz für sexuelle Funktionsstörungen unter der Anwendung von Finasterid im Vergleich zu nicht exponierten Männern mit Alopezie festgestellt werden.[20, 21]

Auch die Vorabinformation über das mögliche Auftreten sexueller Funktionsstörungen kann für das Auftreten oder die Wahrnehmung dieser Nebenwirkung von Bedeutung sein. In einer Studie wurde eine Hälfte von Patienten, die 5 mg Finasterid erhielt, über die Möglichkeit von sexuellen Funktionsstörungen vorab aufgeklärt, die andere Hälfte der Patienten nicht. 43,6 Prozent der vorab informierten Patienten berichteten über sexuelle Funktionsstörungen im Vergleich zu 14,3 Prozent der nicht informierten Kontrollgruppe.[22]

Hinweise auf persistierende sexuelle Funktionsstörungen aus Fallserien und dem Spontanberichtsystem

Nach der Markteinführung von Finasterid zur Behandlung einer androgenetischen Alopezie wurde in Spontanberichten über die Persistenz sexueller Funktionsstörungen (verminderte Libido, erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen) nach dem Absetzen von Finasterid berichtet.[7] Analog zeigte auch eine Analyse der Nebenwirkungsdatenbank der FDA, dass die Anwendung von 1 mg Finasterid in der Indikation androgenetische Alopezie aufgrund überproportionaler Berichtsraten mit dem Risiko persistierender sexueller Dysfunktionen verbunden sein könnte.[23] Weiterhin wiesen auch Fallserien und kleinere Untersuchungen darauf hin, dass sexuelle Funktionsstörungen nach dem Absetzen von Finasterid persistieren könnten.[15, 24–28]

Die Dauer der Persistenz sexueller Funktionsstörungen nach Absetzen der Therapie mit Finasterid betrug Monate bis Jahre. In einzelnen Fallberichten hielten sie länger als zehn Jahre an.[10, 29] Eine auf elektronischen Krankenakten basierende Untersuchung errechnete eine durchschnittliche Dauer der Persistenz von 1.534 Tagen.[24]

Dem BfArM ist ein Fall aus Deutschland bekannt,[ii] in dem die berichteten sexuellen Funktionsstörungen nach Beendigung der Einnahme von Finasterid in der Indikation „androgenetische Alopezie" mehr als zehn Jahre anhielten. Insgesamt liegen 38 Fallberichte zu sexuellen Funktionsstörungen unter Finasterideinnahme in Deutschland vor, für die der Ausgang als „not recovered/not resolved" angegeben wird. Fünfundzwanzig Berichte bezogen sich auf die Indikation androgenetische Alopezie und zwei auf die Indikation „benigne Prostatahyperplasie". In elf Berichten war keine Indikation angegeben.

AUFTRETEN VON DEPRESSIONEN UNTER DER ANWENDUNG VON FINASTERID

Nach der Markteinführung von Finasterid wurde auch über das Auftreten von Depressionen[iii] in Zusammenhang mit der Einnahme berichtet.[7, 8, 10] Eine retrospektive Fallserie informierte über 19 Patienten, bei denen unter Anwendung von Finasterid zur Behandlung einer androgenetischen Alopezie Stimmungsveränderungen auftraten. Diese verschwanden allerdings nach Absetzen von Finasterid.[30] In einer weiteren Untersuchung, einer nicht kontrollierten prospektiven Studie, wurde ein signifikanter Anstieg

[ii] Basierend auf einer am 10.07.2018 durchgeführten Recherche in der Eudravigilance Datenbank.

[iii] In den Fachinformationen finasteridhaltiger Arzneimittel wird Depression als Nebenwirkung angegeben. In den Literaturberichten wird gelegentlich auch von depressiven Störungen berichtet. Daher werden hier beide Termini verwendet.

depressiver Symptome unter Anwendung von Finasterid zur Behandlung einer androgenetischen Alopezie beobachtet. Die Symptome persistierten nach Absetzen der Behandlung nicht.[31] Weiterhin zeigte sich eine signifikant höhere Rate an depressiven Störungen bei ehemaligen Anwendern von Finasterid, bei denen sexuelle Funktionsstörungen persistierten.[18] Es wurde vermutet, dass persistierende sexuelle Funktionsstörungen auch das Risiko für Suizidvorstellungen erhöhen könnten.[23]

Es ist nicht abschließend geklärt, inwieweit depressive Störungen reaktiv in Folge des Erlebens der sexuellen Funktionsstörungen auftreten oder unabhängig davon, ebenfalls als Nebenwirkung einer Behandlung mit Finasterid. Andererseits ist auch denkbar, dass depressive Störungen zu sexuellen Funktionsstörungen führen. Zu dieser Fragestellung soll es allerdings kaum publizierte Studien geben.[18]

Die Thematik persistierender sexueller und depressiver Störungen wurde auch in verschiedenen deutschen Medien aufgegriffen.[iv] In diesem Zusammenhang wurde der Begriff des Post-Finasterid-Syndroms verwendet,[10] zu dem es auch eine Website gibt.[v]

PHARMAKOLOGISCHE PLAUSIBILITÄT DES AUFTRETENS VON DEPRESSIONEN UND SEXUELLEN FUNKTIONSSTÖRUNGEN UNTER ANWENDUNG VON FINASTERID

Finasterid kann die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und dort die 5α-Reduktase hemmen.[7, 8, 18] Im Gehirn kommt v. a. die Isoform 1 vor.[11–13, 31] Finasterid hemmt diese jedoch deutlich schwächer als die Isoform 2.[7, 10] Eine gewisse Voraussetzung für das im Folgenden vorgestellte Konzept aus der Literatur ist, dass diese Hemmung der Isoform 1 sowie die damit einhergehenden hormonellen Änderungen im Gehirn ausreichend ist.

Die 5α-Reduktase[vi] ist für die Synthese verschiedener neuroaktiver Steroide im Gehirn von großer Bedeutung.[10, 12, 18, 31–33] Insofern ist die Überlegung naheliegend, dass ihre Hemmung mit Nebenwirkungen – und zwar unterschiedlicher Natur – verbunden sein kann.

In diesem Zusammenhang wurde beschrieben, dass Finasterid durch eine Hemmung der 5α-Reduktase die Konzentration verschiedener neuroaktiver Steroide vermindert und zwar nicht nur solcher Steroide, die von Testosteron, sondern auch jener, die von Progesteron und Desoxycorticosteron abstammen.[10, 18, 34] Dies soll auch solche neuroaktiven Steroide betreffen, die einen Anstieg der Libido und der sexuellen Erregbarkeit auslösen.[24]

Es wurde auch vermutet, dass eine Verminderung der Konzentration jener Steroide, die eine GABAerge Erregung hemmen, eine Rolle für die Entwicklung depressiver Störungen unter einer Finasteridbehandlung spielen könnte.[10, 18, 34] Dabei scheint insbesondere ein Metabolit, das Allopregnanolon, von Bedeutung zu sein, das an den GABA-Rezeptor bindet[18] und anxiolytische Wirkungen[vii] entfalten soll.[10, 31, 35] So finden sich bei depressiven Individuen niedrigere Spiegel von Allopregnanolon im Liquor cerebrospinalis als bei nicht depressiven Individuen.[18, 31, 36, 37]

Daten aus Tierstudien stützen dieses Konzept. So hemmte Finasterid in Tierstudien die Metabolisierung von Testosteron und Progesteron im Gehirn und vermindert die Bildung von Allopregnanolon.[31, 38] Weiterhin zeigten sich bei Ratten unter Anwendung von Finasterid erhöhte Depressionsraten.[18, 39]

[iv] www.welt.de/wirtschaft/article162963926/Wie-gefaehrlich-ist-das-Haarwuchsmittel-Finasterid.html?wtrid=socialmedia.email.sharebutton, www.zeit.de/2018/09/finasterid-haarwuchsmittel-erektionsprobleme-klage-pharmaindustrie

[v] www.pfsfoundation.org

[vi] Viele der zitierten Publikationen, die eine Hemmung der Synthese neuroaktiver Steroide durch Finasterid diskutieren, geben nicht explizit an, auf welche Isoform der 5α-Reduktase diese Hemmung zurückzuführen ist.

[vii] In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass auch „Angst" als Nebenwirkung in die Fachinformationen finasteridhaltiger Arzneimittel aufgenommen werden soll.

Nach Angaben in der Literatur führt bereits die 1-mg-Dosierung zu einer beinahe maximalen Hemmung der 5α-Reduktase.[24, 40] Analog reduzieren die 1-mg und die 5-mg-Formulierung die Bildung von Dihydrotestosteron (DHT) in ähnlichem Ausmaß.[41] Dies könnte erklären, warum sich das Nebenwirkungsprofil bei beiden Dosierungen ähnelt.[14, 42] Auch stellt die Dosierung (niedrig vs. hoch) einen geringeren Risikofaktor für die Entwicklung persistierender sexueller Funktionsstörungen dar als die Dauer der Behandlung mit Finasterid.[24]

Zusammenfassend gibt es eine pharmakologische Plausibilität für das Auftreten der beobachteten Nebenwirkungen unter Behandlung mit Finasterid. Allerdings ist noch unklar, wie es zu einer Persistenz dieser Beschwerden nach Absetzen der Therapie kommen kann.

In einer aktuellen Untersuchung wurden 25 Finasteridanwender mit persistierenden sexuellen Störungen nach Absetzen von Finasterid, 13 Finasteridanwender ohne sexuelle Störungen und 18 gesunde Männer, die niemals Finasterid angewendet hatten, miteinander verglichen. Es fanden sich keine Unterschiede in Bezug auf eine Androgendefizienz, verminderte periphere Androgenaktivität oder persistierende periphere Hemmung der 5α-Reduktase. Allerdings zeigten symptomatische Finasteridanwender depressive Verstimmungen wie bei einer Depression.[43]

RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTWICKLUNG EINER DEPRESSION SOWIE SEXUELLER FUNKTIONSSTÖRUNGEN UNTER DER ANWENDUNG VON 1 MG FINASTERID

Es stellt sich die Frage, ob es Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression oder (persistierender) sexueller Funktionsstörungen gibt oder ob eine Gruppe von Patienten identifiziert werden kann, die besonders empfänglich für die Entwicklung solcher Nebenwirkungen ist. Diesbezüglich liegen noch nicht viele Daten vor. In einer Untersuchung, die auf einem Online-Survey von Männern beruhte, fand sich bei über 50 Prozent der Patienten mit persistierenden physischen und psychischen Nebenwirkungen eine psychiatrische Vorerkrankung vor Beginn der Therapie mit Finasterid. Möglicherweise könnte diese Patientengruppe empfänglicher für psychische Störungen unter Anwendung von Finasterid sein. Diese Studie weist allerdings, wie die Autoren selbst ausführen, relevante methodenimmanente Limitierung auf.[44] Allerdings wird auch in einer anderen Untersuchung geschlussfolgert, dass Finasterid bei Patienten mit einem hohen Risiko für Depression nur vorsichtig angewendet werden sollte.[34]

AKTUELLE ANGABEN IN DEN PRODUKTINFORMATIONEN

Sexuelle Funktionsstörungen, konkret erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung (einschl. verminderte Ejakulatvolumen), verminderte Libido und Depression sind in den Produktinformationen von Finasterid zur Anwendung bei androgenetischer Alopezie und bei benigner Prostatahyperplasie als Nebenwirkungen aufgeführt. Es wird darauf hingewiesen, dass sexuelle Dysfunktionen (verminderte Libido, erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen) nach Absetzen der Therapie persistieren können. Kürzlich wurde ein Warnhinweis in die Fach- und Gebrauchsinformationen aller finasteridhaltigen Arzneimittel aufgenommen, dass Patienten, die mit Finasterid behandelt werden, hinsichtlich psychiatrischer Symptome überwacht werden sollten. Sollte ein Patient psychiatrische Symptome unter 1 mg Finasterid entwickeln, sollte die Behandlung beendet und dem Patienten geraten werden, medizinischen Rat einzuholen. Sollte ein Patient psychiatrische Symptome unter 5 mg Finasterid entwickeln, sollte dem Patienten geraten werden, medizinischen Rat einzuholen. Zusätzlich wird Angst als neue Nebenwirkung in die Produktinformationen beider Dosierungen aufgenommen. In einem aktuellen Rote-Hand-Brief vom 5.7.2018 wurde über die Thematik informiert und auf die jüngsten Änderungen der Produktinformationen hingewiesen.[29]

REFERENZEN

1. Norwood OT: Male Pattern Baldness: classification and Incidence. South Med J. 1975;68(11):1359-1365

2. Hamilton JB.: Patterned loss of hair in man; types and incidence. Ann N Y Acad Sci. 1951;53(3):708-728

3. Rossi A et al.: Multi-therapies in androgenetic alopecia: review and clinical experiences. Dermatol Ther. 2016;29(6):424-432

4. Ellis JA et al.: Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. Expert Rev Mol Med. 2002;4(22):1-11

5. Hanneken S et al.: Androgenetische Alopezie: aktuelle Aspekte eines vertrauten Phänotyps. Der Hautarzt. 2003;54:703-712

6. Kanti V et al.: Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. J Eur Acad of Dermatol Venereol. 2018;32(1):11-22

7. Fachinformation Propecia. März 2017

8. Fachinformation Proscar. August 2017

9. Sachs B.: Finasterid: Brustkrebsrisiko bei Männern. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2010; Ausgabe 3/2010:13-15

10. Herbert Kuhl I.: Das Post-Finasterid-Syndrom. Gynäkologische Endokrinologie. 2017;15:153-163

11. Wang K et al.: Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications. Asian J Androl. 2014;16(2):274-279

12. Steckelbroeck S et al.: Characterization of the 5alpha-reductase-3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase complex in the human brain. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1324-1331

13. Stoffel-Wagner B et al.: Expression of 5α-Reductase and 3α-Hydroxisteroid Oxidoreductase in the Hippocampus of Patients with Chronic Temporal Lobe Epilepsy. Epilepsia. 2000;41(2):140-147

14. Said MA: The Impact of 5α-Reductase Inhibitor Use for Male Pattern Hair Loss on Men's Health. Curr Urol Rep. 2018;19(8):65

FAZIT

Spontanberichte sowie Publikationen aus der Literatur berichten über das Auftreten einer Depression sowie sexueller Funktionsstörungen, die unter der Anwendung von Finasterid auftraten und teilweise nach Absetzen von Finasterid persistieren können. Dies gilt sowohl für die 1-mg-Formulierung zur Behandlung der androgenetischen Alopezie als auch für die 5-mg-Formulierung zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. Im Falle der androgenetischen Alopezie liegen einzelne Fallberichte von persistierenden sexuellen Funktionsstörungen vor, die auch nach dem Absetzen der Therapie länger als zehn Jahre fortbestanden. Das Auftreten der Nebenwirkungen (sexuelle Dysfunktionen einschließlich erektiler Dysfunktion, Ejakulationsstörung und verminderter Libido sowie Depressionen) ist pharmakologisch plausibel.

Ärzte und Patienten sollten die in den Produktinformationen aufgeführten, möglichen Nebenwirkungen einer Therapie mit Finasterid einschließlich Depressionen und sexueller Funktionsstörungen zur Beurteilung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, insbesondere in der Indikation „androgenetische Alopezie", vor Beginn einer Therapie mit Finasterid berücksichtigen. Patienten sollten während der Therapie entsprechend überwacht werden.

15. Chiriacò G et al.: An observational retrospective evaluation of 79 young men with long-term adverse effects after use of finasteride against androgenetic alopecia. Andrology. 2016;4(2):245-250

16. Uemura M et al.: Novel 5[alpha]-steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer. Cancer Sci. 2008; 1:81-86

17. Yamana KF et al.: Human type 3 5α-reductase is expressed in peripheral tissues at higher levels than types 1 and 2 and its activity is potently inhibited by finasteride and dutasteride. Horm Mol Biol Clin Investig. 2010;2(3):293-299

18. Irwig MS: Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. J Clin Psychiatry. 2012;73(9):1220-1223

19. Belknap SM et al.: Adverse event reporting in clinical trials of finasteride for androgenic alopecia: a meta-analysis. JAMA Dermatol. 2015;151(6):600-606

20. Hagberg KW et al.: Risk of erectile dysfunction associated with use of 5-α reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia or alopecia: population based studies using the Clinical Practice Research Datalink. BMJ. 2016;354:i4823

21. Tosti A et al.: Evaluation of sexual function in subjects taking finasteride for the treatment of androgenetic alopecia. J Eur Acadof Dermatoland Venereol. 2001;15(5):418-421

22. Mondaini N et al.: Finasteride 5mg and Sexual Side Effects: How Many of these are Related to a Nocebo Phenomenon? J Sex Med. 2007;4:1708-1712

23. Ali AK et al.: Persistent Sexual Dysfunction and Suicidal Ideation in Young Men Treated with Low-Dose Finasteride: A Pharmacovigilance Study. Pharmacotherapy. 2015;35(7):687-695

24. Kiguradze T et al.: Persistent erectile dysfunction in men exposed to the 5alpha-reductase inhibitors, finasteride, or dutasteride. PeerJ. 2017;5:e3020

25. Traish AM et al.: Adverse Side Effects of 5α Reductase Inhibitors Therapy: Persistent Diminished Libido and Erectile Dysfunction and Depression in a Subset of Patients. J Sex Med. 2011;8(3):872-884

26. Irwig MS et al.: Persistent Sexual Side Effects of Finasteride: Could They Be Permanent? J Sex Med. 2012;9(11):2927-2932

27. Irwig MS et al.: Persistent Sexual Side Effects of Finasteride for Male Pattern Hair Loss. J Sex Med. 2011;8(6):1747-1753

28. Irwig MS: Androgen levels and semen parameters among former users of finasteride with persistent sexual adverse effects. JAMA Dermatolol. 2014;150(12):1361-1363

29. Rote-Hand-Brief zu Finasterid. 05. Juli 2018

30. Altomare G et al.: Depression Circumstantially Related to the Administration of Finasteride for Androgenetic Alopecia. J. Dermatol. 2002;29(10):665-669

31. Rahimi-Ardabili B et al.: Finasteride induced depression: a prospective study. BMC Clin Pharmacol. 2006;6:7

32. Stoffel-Wagner B: Neurosteroid metabolism in the human brain. Eur J Endocrinol. 2001;145(6):669-679

33. Devoto P et al.: Inhibition of 5a-reductase in the nucleus accumbens counters sensorimotor gating deficits induced by dopaminergic activation Psychoneuroendocrinology. 2012;37(10):1630–1645

34. Dusková M et al.: Finasteride treatment and neuroactive steroid formation. Prague Med Rep. 2009; 110(3):222-230

35. Bitran D et al.: Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABAA receptors. J Neuroendocrinol. 1995;7(3):171-177

36. Uzunova V et al.: Increase in the Cerebrospinal Fluid Content of Neurosteroids in Patients with Unipolar Major Depression who are Receiving Fluoxetine or Fluvoxamine. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(6):3239-3244

37. van Broekhoven F et al.: Neurosteroids in depression: a review. Psychopharmacology (Berl) 2003;165(2):97-110

38. Kokate TG et al.: Finasteride, a 5alpha-reductase inhibitor, blocks the anticonvulsant activity of progesterone in mice. J Pharmacol Exp Ther. 1999;288(2):679-684

39. Frye CA et al.: Hippocampal 3α,5α-THP may alter depressive behavior of pregnant and lactating rats. Pharmacol Biochem Behav. 2004;78(3):531-540

40. Roberts JL et al.: Clinical dose ranging studies with finasteride, a type 2 5α-reductase inhibitor, in men with male pattern hair loss. J Am Acad Dermatol. 1999;41(4):555-563

41. Frankel S: Study of the Food and Drug Administration files on Propecia: dosages, side effects, and recommendations. Arch Dermatol. 1999;135(3):257-258

42. Gormley GJ et al.: The Effect of Finasteride in Men with Benign Prostatic Hyperplasia. N Engl J Med. 1992;327(17):1185-1191

43. Basaria S et al.: Characteristics of Men Who Report Persistent Sexual Symptoms After Finasteride Use for Hair Loss. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(12):4669-4680

44. Ganzer CA et al.: Emotional Consequences of Finasteride: Fool's Gold. Am J Mens Health. 2018;12(1):90-95

// Sicherheit der Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) //

D. OBERLE

U. DRECHSEL-BÄUERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Im Juni 2018 dehnte die Ständige Impfkommission (STIKO) die Empfehlung für die HPV-Impfung auf Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren aus. Anlässlich der neuen Impfempfehlung fasst dieser Artikel die wichtigsten Erkenntnisse zur Sicherheit der HPV-Impfung zusammen.

INFEKTIONEN MIT HUMANEN PAPILLOMVIREN

Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) sind sehr weit verbreitet.[1, 2] Es wird davon ausgegangen, dass HPV-Infektionen zu den häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen gehören. Infektionen mit Hochrisiko-HPV-Typen (v. a. HPV 16 und 18) können aufgrund ihres onkogenen Potenzials zu malignen Tumoren führen, während Niedrigrisiko-HPV-Typen (v. a. HPV 6 und 11) für Genitalwarzen verantwortlich sind. Der häufigste HPV-induzierte Tumor ist das Zervixkarzinom, das weltweit den vierthäufigsten Tumor bei Frauen darstellt.[3] In Deutschland erkranken jährlich etwa 4.600 Frauen neu an einem Zervixkarzinom und etwa 1.600 versterben an dieser malignen Erkrankung.[4] Daneben sind HPV-Infektionen assoziiert mit Karzinomen der Vagina, der Vulva, des Anus, des Oropharynx sowie des Penis.[5] Bei Männern treten pro Jahr etwa 600 Anal- und mindestens 250 Peniskarzinome sowie mindestens 750 Karzinome in der Mundhöhle beziehungsweise im Rachen neu auf, die mit einer HPV-Infektion assoziiert sind (HPV-attributable Karzinome).[6]

HPV-IMPFSTOFFE

In Deutschland sind folgende HPV-Impfstoffe zugelassen: Gardasil®, Silgard® (Doublette von Gardasil®), Gardasil 9® und Cervarix®. Gardasil® (MSD VACCINS, Lyon, Frankreich) wurde am 20.09.2006 von der EU-Kommission zugelassen und ist indiziert zur Prävention von Vorstufen maligner Läsionen im Genitalbereich (Zervix, Vulva und Vagina), Vorstufen maligner Läsionen im Analbereich, Zervix- und Analkarzinomen, die durch bestimmte onkogene Typen des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht werden, sowie zur Prävention von Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch spezifische HPV-Typen hervorgerufen werden. Der Impfschutz von Gardasil® umfasst die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18. Gardasil 9® (MSD VACCINS, Lyon, Frankreich, zugelassen am 10.06.2015) hat die gleiche Indikation, schützt aber vor insgesamt neun HPV-Typen, d. h. neben den Typen 6, 11, 16, 18 auch vor den Typen 31, 33, 45, 52 und 58. Zugelassen wurde Cervarix® (GlaxoSmithKline Biologicals s. a., Rixensart, Belgien) am 20.09.2007 zur Prävention von prämalignen ano-genitalen Läsionen der Zervix, Vulva, Vagina und des Anus sowie von Zervix- und Analkarzinomen, die durch bestimmte onkogene humane Papillomviren (HPV) verursacht werden. Der Impfschutz umfasst die Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18. Alle drei HPV-Impfstoffe enthalten Adjuvanzien zur Verstärkung der Immunantwort, und zwar amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat mit 225 µg Aluminium (Al) in Gardasil®, 500 µg Al in Gardasil 9® sowie AS04 (3-O-desacyl-4'-monophosphoryl-lipid A [MPL]^3) und wasserhaltiges Aluminiumhydroxid ($Al[OH]_3$) mit 500 µg Al^{3+} in Cervarix®.

IMPFEMPFEHLUNG

Bis Mai 2017 wurden HPV-Impfstoffe weltweit in 71 nationale Impfprogramme aufgenommen.[7] Bisher wurde in Deutschland nur Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren eine Impfung gegen HPV (Typen HPV

16, 18) empfohlen. Impfziel war es, die Krankheitslast durch das Zervixkarzinom und dessen Vorstufen zu reduzieren.

Seit Juni 2018 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die HPV-Impfung auch für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren.[8] Die Immunisierung sollte vor dem ersten Sexualkontakt erfolgen. Wie bei der HPV-Impfung für Mädchen sind im Alter von 9 bis 14 Jahren zwei Impfungen im Abstand von mindestens fünf Monaten notwendig. Wenn die erste HPV-Impfung im Alter von 15 Jahren oder älter verabreicht wird, sind insgesamt drei Impfungen notwendig. Eine Nachholimpfung sollte bis zum Alter von 17 Jahren erfolgen. Laut STIKO ist das Impfziel der HPV-Impfung von Mädchen und Jungen die Reduktion der Krankheitslast durch HPV-assoziierte Tumoren. Die Empfehlung für die HPV-Impfung von Mädchen bleibt unverändert. Bis Mai 2017 wurden Jungen bereits in elf Ländern routinemäßig gegen HPV geimpft.[7]

IMPFSTOFFSICHERHEIT

Wie auch bei allen Impfstoffen wurde die Sicherheit der HPV-Impfstoffe vor der Zulassung im Rahmen von klinischen Studien untersucht und sie wird nach Markteinführung weiter überwacht. Dennoch erregten einzelne Fallberichte von unerwünschten Ereignissen nach HPV-Impfung große Medienaufmerksamkeit und gaben Anlass zu Sicherheitsbedenken. In der Literatur wird die Furcht vor impfstoffassoziierten unerwünschten Ereignissen u. a. als eine Ursache für geringe Impfraten bei der HPV-Impfung angenommen.[9–13] Das könnte auch für Deutschland gelten: Im Jahr 2015 hatten trotz Empfehlung durch die STIKO lediglich 57,9 Prozent der 17-jährigen Mädchen die HPV-Impfserie begonnen und 44,6 Prozent waren vollständig geimpft.[14] Bonanni et al. bemängeln in diesem Zusammenhang eine unzureichende Kommunikationsstrategie der HPV-Impfprogramme und sehen hier Verbesserungsbedarf.[15]

Unerwünschte Ereignisse, die in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer verabreichten Impfung auftreten, insbesondere, wenn es sich um schwerwiegende Krankheitsbilder wie z. B. Autoimmunerkrankungen handelt, werden häufig mit ihnen assoziiert.[16] Dabei muss nicht zwingend eine Ursachen-Wirkungs-Beziehung vorliegen, meist handelt es sich um rein koinzidente Ereignisse.[17] Um eine Kausalität anzunehmen beziehungsweise sie zu überprüfen, sind zum einen Hinweise auf eine biologische Plausibilität und zum anderen in der Regel pharmakoepidemiologische Studien auf Populationsebene erforderlich.[18]

UNTERSCHIEDE IN DER REAKTOGENITÄT VERSCHIEDENER HPV-IMPFSTOFFE

In klinischen Studien, in denen der bivalente und tetravalente Impfstoff verglichen worden waren, wurden höhere Raten von Lokalreaktionen wie z. B. Schmerz an der Injektionsstelle bei dem bivalenten Impfstoff berichtet.[19–21] Bei systemischen Reaktionen wie z. B. Fieber wurden dagegen keine Unterschiede gefunden.[20, 21] So berichteten in einer randomisierten verblindeten klinischen Prüfung mit 366 Teilnehmerinnen im Alter von 12 bis 13 Jahren 91 Prozent der Mädchen, die mit dem bivalenten Impfstoff immunisiert worden waren, und 81 Prozent der Mädchen, die den tetravalenten Impfstoff erhalten hatten, mindestens eine Lokalreaktion ($p = 0{,}004$) und 58 beziehungsweise 59 Prozent eine systemische unerwünschte Reaktion ($p = 0{,}83$).[20] Der nonavalente Impfstoff war im Vergleich zum tetravalenten in klinischen Studien etwas reaktogener im Hinblick auf Lokalreaktionen[22, 23], was in erster Linie auf die höhere Menge an Aluminium (500 µg vs. 225 µg) zurückzuführen sein dürfte. Systemische unerwünschte Reaktionen waren bei nonavalentem und tetravalentem Impfstoff ähnlich häufig.[22, 23] Beispielsweise fanden im Rahmen einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie der Phase IIb/III mit 14.215 Teilnehmerinnen im Alter von 16 bis 26 Jahren bei 90,7 Prozent der Frauen in der nonavalenten Gruppe

und 84,9 Prozent der Frauen in der tetravalenten Gruppe Lokalreaktionen statt, während systemische Reaktionen bei 55,8 Prozent der Frauen in der nonavalenten Gruppe und 54,9 Prozent der Frauen in der tetravalenten Gruppe aufgetreten waren.[22]

SICHERHEIT DER HPV-IMPFSTOFFE BEI JUNGEN

In klinischen Studien mit dem bivalenten und dem tetravalenten Impfstoff wurde bei männlichen Studienteilnehmern im Vergleich zu weiblichen Studienteilnehmern eine vergleichbare oder geringere Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet.[24] Bezüglich des nonavalenten Impfstoffs zeigte eine multizentrische einarmige klinische Studie mit 1.106 Männern und 1.101 Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren einen geringeren Anteil von unerwünschten Ereignissen unter männlichen im Vergleich zu weiblichen Teilnehmern für Lokalreaktionen (76,2 % vs. 84,1 %) und systemischen Reaktionen (16,0 % vs. 23,4 %).[25] In einer Studie mit 3.066 Teilnehmern, die mit dem nonavalenten Impfstoff (drei Dosen) grundimmunisiert worden waren, wurden weniger Lokalreaktionen bei Mädchen im Alter von 9 bis 15 Jahren (81,9 %) und Jungen im gleichen Alter (72,8 %) beobachtet als bei jungen Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren (85,5 %).[26] Auch bei Männern im Alter von 27 bis 45 Jahren zeigte die Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff ein gutes Sicherheitsprofil bei ähnlicher Wirksamkeit wie bei jüngeren Männern.[27] Frisch et al. untersuchten eine Kohorte von 568.410 Jungen, die zwischen 1988 und 2006 in Dänemark geboren und von 2006 bis 2016 (insgesamt vier Millionen Personenjahre) nachbeobachtet wurden.[28] Die Autoren untersuchten, ob die HPV-Immunisierung von 10- bis 17-jährigen Jungen mit dem tetravalenten Impfstoff mit einem erhöhten Risiko für 39 Autoimmunerkrankungen, zwölf neurologischen Erkrankungen und thromboembolischen Ereignissen vergesellschaftet ist. Insgesamt 7.384 Jungen im Alter von 10 bis 17 Jahren erhielten im Untersuchungszeitraum mindestens eine Dosis des tetravalenten Impfstoffs. Insgesamt bewegten sich die RR um 1 für die kombinierten Outcomes Autoimmunerkrankungen (RR 0,96; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,71–1,28, n = 46 Fälle bei geimpften Jungen) und neurologische Erkrankungen (RR 0,67; 0,41–1,10; n = 16) sowie für thromboembolische Ereignisse (RR 0,88; 0,33–2,35; n = 4). Nach Adjustierung für multiples Testen kam keines der 52 untersuchten Einzeloutcomes bei HPV-geimpften Jungen häufiger vor als bei nicht geimpften.

HPV-IMPFUNG UND SCHWANGERSCHAFT

HPV-Impfstoffe sind in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Dennoch kann es vorkommen, dass Frauen im gebärfähigen Alter kurz vor oder nach der Empfängnis geimpft werden, bevor die Schwangerschaft festgestellt ist. Für keinen der drei Impfstoffe gibt es für diese Fälle Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Ungeborene.[23, 29, 30] In einer klinischen Studie mit dem tetravalenten Impfstoff waren Spontanaborte in der Verumgruppe häufiger als in der Placebogruppe, was die Autoren auf die Tatsache zurückführten, dass in der Verumgruppe mehr Frauen mit erhöhtem Risiko für Spontanaborte waren.[31] In einer großen retrospektiven Kohortenstudie an 92.579 Mädchen und Frauen im Alter von 13 bis 27 Jahren wurde nach Immunisierung mit dem tetravalenten HPV-Impfstoff um den Zeitpunkt der Empfängnis beziehungsweise während der Schwangerschaft kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Gestationsdiabetes, hypertensive Schwangerschaftskomplikationen, Chorionamnionitis, Frühgeburtlichkeit, die Geburt eines Kindes, das zu klein ist für sein Gestationsalter (small for gestational age, SGA), sowie für ausgewählte schwere Fehlbildungen beim Neugeborenen gefunden.[32]

Da HPV-Infektionen eine Schwangerschaft negativ beeinflussen können – so sind sie beispielsweise mit Frühgeburtlichkeit und Präeklampsie assoziiert –, kann sich ein zu Beginn der Schwangerschaft bestehender HPV-Impfschutz positiv auf das Schwangerschaftsergebnis auswirken. In einer populationsbasierten

retrospektiven neuseeländischen Studie wurden Daten von 35.646 ersten Schwangerschaften in einer Datenbank ausgewertet. Die Frauen waren bei Entbindung im Mittel 19 ± 2,1 Jahre alt. Es zeigte sich ein signifikant erniedrigtes Risiko für Frühgeburtlichkeit bei Kindern von Frauen, die gegen HPV geimpft waren, im Vergleich zu nicht geimpften Frauen (Odds Ratio 0,87; 95 %-KI: 0,78–0,96).[33] Für Präeklampsie und Totgeburt fanden sich keine Unterschiede zwischen geimpften und nicht geimpften Frauen.

SICHERHEIT DER HPV-IMPFSTOFFE BEI PATIENTEN MIT VORBESTEHENDER AUTOIMMUNERKRANKUNG

In klinischen Studien bei Populationen mit vorbestehender Autoimmunerkrankung konnte kein Sicherheitssignal detektiert werden. Zwei Studien mit dem tetravalenten Impfstoff bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) zeigten keinen Unterschied in der Wahrscheinlichkeit für Krankheitsschübe bei geimpften und ungeimpften Patienten mit 0,22 und 0,20 Schüben pro Patient und Jahr (p = 0,81). Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen war bei Patienten mit SLE und gematchten gesunden Kontrollen vergleichbar.[34] In einer Studie mit dem bivalenten Impfstoff war die Häufigkeit von lokalen und systemischen Reaktionen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis und gesunden Kontrollen vergleichbar; zudem gab es keine signifikanten Veränderungen in der Krankheitsaktivität oder hinsichtlich relevanter Laborparameter.[35] Von 37 Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung, die mit dem tetravalenten Impfstoff immunisiert wurden, berichteten etwa die Hälfte nach drei erhaltenen Dosen über Schmerz an der Injektionsstelle, während andere unerwünschte Lokalreaktionen weniger häufig vorkamen und systemische unerwünschte Ereignisse selten waren.[36] Insgesamt traten fünf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf: Zweimal kam es zu einer Exazerbation der Grunderkrankung, ein Patient erkrankte an Pneumonie, einmal wurde eine Ovarialtorsion bei vorbestehender Endometriose berichtet und ein Patient suchte die Notaufnahme mit starken Schmerzen aufgrund einer Nasennebenhöhlenentzündung auf. Bei keinem dieser schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde ein kausaler Zusammenhang mit der HPV-Impfung gesehen.

Grönlund et al. untersuchten im Rahmen einer Kohortenstudie das Risiko für das Neuauftreten einer Autoimmunerkrankung bei Mädchen und Frauen mit vorbestehender Autoimmunerkrankung nach Impfung mit dem tetravalenten HPV-Impfstoff.[37] In der ungeimpften Kohorte wurden 5.428 Ereignisse innerhalb von 245.807 Personenjahren beobachtet, was einer Eventrate von 22,1 (95 %-KI: 21,5–22,7) neuen Ereignissen pro 1.000 Personenjahre entspricht. Bei geimpften Mädchen und jungen Frauen traten 124 neue Ereignisse innerhalb von 7.848 Personenjahren auf. Die Eventrate lag dementsprechend bei 15,8 (95 %-KI: 13,2–18,8) pro 1.000 Personenjahre. Mit einem Incidence Rate Ratio (IRR) von 0,77 (95 %-KI: 0,65–0,93) war das Risiko für das Neuauftreten einer Autoimmunkrankheit bei geimpften im Vergleich zu nicht geimpften Patientinnen mit vorbestehender Autoimmunerkrankung sogar leicht reduziert.[37]

SICHERHEIT DER HPV-IMPFUNG BEI IMMUNKOMPROMITTIERTEN UND HIV-INFIZIERTEN PERSONEN

Immunkompromittierte Personen haben ein höheres Risiko für HPV-assoziierte Infektionen, daher ist die HPV-Impfung für diese Personengruppe besonders wichtig.[38] Studien bei Organtransplantierten zeigen ein positives Sicherheitsprofil der HPV-Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff bei suboptimaler Immunogenität.[39] Die Verträglichkeit der HPV-Impfung bei HIV-Infizierten wurde im Rahmen von fünf klinischen Studien untersucht.[40–44] So beeinflusste die Immunisierung mit dem bivalenten Impfstoff weder Krankheitsprogression ($CD4^+$-Zellzahl) noch virale Last und die Inzidenz von lokalen sowie systemischen unerwünschten Reaktionen war bei HIV-positiven und -negativen Frauen vergleichbar.[40] Ein positives

Sicherheitsprofil zeigte sich auch für den tetravalenten Impfstoff bei 46 HIV-positiven und 46 HIV-negativen Impflingen bei nicht signifikant unterschiedlicher Serokonversionsrate (85 % vs. 91 %), obwohl Schmerz an der Injektionsstelle bei HIV-positiven Patienten häufiger war (32,6 % vs. 18,8 %).[42] In einer doppelblinden kontrollierten randomisierten „Head-to-head"-Studie mit dem bivalenten vs. tetravalenten Impfstoff bei HIV-positiven Patienten wurde gezeigt, dass Lokalreaktionen bei Immunisierung mit dem bivalenten Impfstoff häufiger waren (91,1 % vs. 69,6 %; p = 0,02)[43], was zuvor auch in Studien bei HIV-negativen Impflingen ermittelt wurde.[19–21] Ein gute Übersicht der Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfung bei immunkompromittierten Personen bietet der Review von Deeks et al.[45]

HPV-IMPFUNG UND NEUAUFTRETEN VON AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

Im Rahmen einer gepoolten Analyse von elf placebokontrollierten klinischen Studien haben Descamps et al. keine Assoziation zwischen der Impfung mit dem bivalenten HPV-Impfstoff und dem Neuauftreten einer Autoimmunerkrankung gefunden.[46] Arnheim-Dahlström et al. führten eine retrospektive datenbankbasierte Kohortenstudie zu neurologischen und thromboembolischen unerwünschten Ereignissen sowie zum Neuauftreten von Autoimmunerkrankungen nach tetravalenter HPV-Impfung in Dänemark und Schweden durch.[47] In diese registerbasierte Kohortenstudie wurden 997.585 Mädchen und junge Frauen eingeschlossen. Die Autoren fanden keinen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und dem Neuauftreten von 23 untersuchten Autoimmunerkrankungen. Ebenso wenig lieferte eine im Rahmen einer in Frankreich durchgeführten Fall-Kontroll-Studie Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Autoimmunerkrankungen idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), demyelinisierende ZNS-Erkrankungen / multiple Sklerose (MS), Guillain-Barré-Syndrom, systemischer Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis / juvenile idiopathische Arthritis und Diabetes mellitus Typ 1 und Autoimmunthyreoiditis nach Impfung mit tetravalentem HPV-Impfstoff.[48] In einer weiteren, umfangreichen Studie aus Frankreich wurden Versichertendaten ausgewertet, um eine mögliche Assoziation zwischen HPV-Impfung (bi- und tetravalent) und der Entstehung von Autoimmunerkrankungen zu untersuchen. Insgesamt wurden Gesundheitsdaten von 842.120 gegen HPV geimpften Mädchen und jungen Frauen im Alter von 13 bis 16 Jahren (ca. 1,4 Millionen Patientenjahre) und von 1.410.596 nicht gegen HPV geimpften Mädchen und jungen Frauen der gleichen Altersgruppe (ca. 4,8 Millionen Patientenjahre) in die Studie einbezogen. Die Studie ergab hinsichtlich der Gesamtheit aller untersuchten Autoimmunreaktionen kein erhöhtes Risiko der geimpften im Vergleich zu den ungeimpften Personen. Der finale Studienbericht vom 02.09.2015 ist auf der Homepage der französischen Zulassungsbehörde ANSM einzusehen.[49] Hviid et al. untersuchten im Rahmen einer großangelegten registerbasierten Kohortenstudie in Dänemark und Schweden das Risiko für das Neuauftreten von Autoimmunerkrankungen und neurologischen Erkrankungen (insgesamt 45 Outcomes) bei erwachsenen Frauen im Alter von 18 bis 44 Jahren nach Impfung mit dem tetravalenten HPV-Impfstoff.[50] In die Studie wurden 3.126.790 Frauen aus Dänemark und Schweden einbezogen. Die Studienkohorte wurde insgesamt 16.386.459 Personenjahre nachverfolgt. Für sieben Outcomes (Hashimoto-Thyreoiditis, Zöliakie, lokalisierter Lupus erythematodes, Pemphigus vulgaris, M. Addision, Raynaud-Syndrom sowie Enzephalitis, Myelitis oder Enzephalomyelitis) fanden sich statistisch erhöhte relative Risiken (RR) nach HPV-Impfung. Nach Adjustierung für multiples Testen und Durchführung von Self-controlled-case-series (SCSS)-Analysen verblieb einzig für Zöliakie eine Assoziation mit der HPV-Impfung (RR 1,56; 95 %-KI: 1,29–1,89). Die Autoren verwiesen darauf, dass möglicherweise viele prävalente Fälle von Zöliakie als inzidente fehlklassifiziert worden sein könnten, denn Zöliakie ist in Skandinavien unterdiagnostiziert. Auch eine populationsbasierte retrospektive Kohortenstudie mit 290.939 Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren, die in Ontario

durchgeführt wurde, fand keine Assoziation zwischen der HPV-Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff und Autoimmunerkrankungen (Rate Ratio 1,12; 95 %-KI: 0,85–1,47).[51] Und eine finnische Kohortenstudie mit 240.605 Mädchen im Alter von 11 bis 15 Jahren lieferte keinen Hinweis auf eine Assoziation zwischen der HPV-Impfung mit dem bivalenten Impfstoff und ausgewählten Autoimmunerkrankungen.[52]

SICHERHEITSSIGNALE

Im Juli 2015 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine zusätzliche Überprüfung des Sicherheitsprofils der humanen Papillomvirusimpfstoffe (HPV-Impfstoffe) initiiert,[53] nachdem die EU-Kommission auf Antrag der dänischen Zulassungsbehörde ein sogenanntes Artikel-20-Verfahren gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004 initiiert hatte. Anlass dafür waren mehrere Verdachtsfallmeldungen von komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS) und posturalem Tachykardiesyndrom (POTS) an die zuständigen nationalen Überwachungsbehörden in Japan und Dänemark nach HPV-Impfung. Das Paul-Ehrlich-Institut berichtete bereits in einer früheren Ausgabe des Bulletins für Arzneimittelsicherheit über dieses Verfahren.[54]

CRPS

Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) „Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome (CRPS)", AMWF-Register-Nr. 030/116, definiert CRPS als „posttraumatisches Schmerzsyndrom einer Extremität, bei dem die Schmerzen im Vergleich zum erwarteten Heilungsverlauf unangemessen stark sind. Die Symptome müssen deshalb außerhalb (in der Regel distal) der Traumastelle auftreten und dürfen sich nicht auf das Innervationsgebiet peripherer Nerven oder Nervenwurzeln beschränken".[55] Wenn es bei der Schädigung zu einer nachweisbaren Verletzung größerer peripherer Nerven kommt, spricht man von CRPS II, andernfalls von CRPS I.[56, 57]

POTS

Gemäß der AWMF-Leitlinie Anfälle und Bewusstseinsstörungen[58] liegt dem POTS kein eigenständiger Synkopenmechanismus zugrunde. Bei diesem Syndrom kommt es im Stehen nur zu einer mäßiggradigen zerebralen Minderperfusion, die zwar zur orthostatischen Intoleranz führt, aber nicht ausreichend ist für die Auslösung einer Synkope. Nach längerem Stehen kann das POTS in eine neurokardiogene Synkope einmünden, gilt deshalb als Risikofaktor für diese Synkopenform und wird deshalb hier aufgeführt. Das POTS ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte orthostatische Tachykardie (≥30 Schläge/min Anstieg oder maximale Herzfrequenz >120 Schläge/min innerhalb von zehn Minuten) ohne bedeutsame Hypotension. Betroffen sind überwiegend weibliche Jugendliche oder Frauen bis zum Alter von 50 Jahren.

Nach Abschluss des Verfahrens gab die EMA im November 2015 bekannt, dass die Überprüfung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) keinen Hinweis darauf ergab, dass sich die Inzidenzraten dieser beiden Syndrome bei geimpften Mädchen und jungen Frauen von den erwarteten Raten in dieser Altersgruppe unterscheiden.[59] Etwa 150 pro Million Mädchen und jungen Frauen im Alter von 10 bis 19 Jahren entwickeln jedes Jahr CRPS und mindestens 150 Mädchen und junge Frauen pro Million jährlich POTS. Der PRAC stellte fest, dass manche Symptome dieser Erkrankungen mit dem chronischen Fatigue-Syndrom überlappen. Inhalte des Verfahrens haben Jefferson et al. in einer Publikation zusammengefasst und dessen Limitationen diskutiert.[60] Seit 2015 wurden weitere Untersuchungen zu CRPS und POTS nach HPV-Impfung veröffentlicht, meist auf Basis von Spontanmeldungen, die keine Assoziation zwischen der HPV-Impfung und den beiden Syndromen

gefunden haben.[61–64] Eine in Finnland durchgeführte Kohortenstudie mit 240.605 Mädchen im Alter von 11 bis 15 Jahren lieferte keinen Hinweis auf eine Assoziation mit CRPS (adjustiertes Hazard Ratio [aHR] 0,34; 95 %-KI: 0,11–1,05) oder POTS (aHR 0,99; 95 %-KI: 0,46–2,11).[52] Weitere großangelegte pharmakoepidemiologische Studien sind erforderlich, um die Risiken für CRPS und POTS nach bivalenter HPV-Impfung weiter zu untersuchen.

FAZIT

Seit der Einführung der HPV-Impfung wurde die Sicherheit von HPV-Impfstoffen in zahlreichen großangelegten Beobachtungsstudien untersucht. Zusammenfassend weist der aktuelle Forschungsstand auf ein gutes Sicherheitsprofil bei weiblichen wie männlichen Impflingen hin. Zurzeit gibt es keine Anhaltspunkte für einen kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und Autoimmunerkrankungen.

REFERENZEN

1. Koutsky, L Am J Med. 1997;102(5A): 3-8

2. Garland SM et al.: BMC Med. 2011; 9:104

3. RKI-Ratgeber HPV. Online verfügbar unter www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HPV.html#doc11064408bodyText3; zuletzt geprüft am 10.09.2018

4. Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., (2017): Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch-Institut

5. Chaturvedi, Anil K.: The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine. 2010; 46(4):S20-26

6. Robert Koch-Institut: Epid Bull 26/2018: 233–251

7. Phillips A et al.: Drug Saf. 2018;41(4):329-346

8. Robert Koch-Institut: Epid Bull 26/2018: 233-250

9. Laz TH et al.:Vaccine. 2012;30(24): 3534-3540

10. Trim K et al.: Obstet Gynecol Int. 2012;2012:921236

11. Patel R, Berenson AB. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(12):2649-2653

12. McRee AL et al.: et al.: J Pediatr Health Care. 2014;28(6):541-549

13. Amdisen L et al.: Vaccine. 2018;36(38):5747-5753

14. Robert Koch-Institut: Epid Bull 1/2018: 1-14

15. Bonanni P et al.: Vaccine. 2018;36(36):5424-5429

16. Wraith DC et al.: Lancet. 2003; 362(9396):1659-66

17. Siegrist CA et al.: Pediatr Infect Dis J. 2007;26(11):979-84

18. WHO: Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI)

19. Nelson EA et al.: Vaccine. 2013; 31(34):3452-3460

20. Gilca et al.: Hum Vaccin Immunother. 2015;11(3):732-738

21. Leung TF et al.: Hum Vaccin Immunother. 2015;11(7):1689-1702

22. Joura EA et al.: N Engl J Med. 2015;372(8):711-723

23. Moreira ED et al.: Pediatrics. 2016;138(2). pii: e20154387

24. Macartney KK et al.: Drug Saf. 2013;36(6):393-412

25. Castellsagué X et al.: Vaccine. 2015;33(48):6892-6901

26. van Damme P et al.: Pediatrics. 2015;136(1):e28-39

27. Giuliano AR et al.: Vaccine. 2015;33(42):5640-5646

28. Frisch M et al.: Int J Epidemiol. 2018;47(2):634-641

29. Angelo MG et al.: Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014;23(5):466-479

30. Skinner SR et al.: Lancet. 2014; 384(9961):2213-2227

31. Clark LR et al.: J Adolesc Health. 2013;52(3):322-9. doi

32. Lipkind HS et al.: Obstet Gynecol. 2017;130(3):599-608

33. Lawton B et al.: Vaccine. 2018; 36(1):134-140

34. Mok CC et al.: Ann Rheum Dis. 2013;72(5):659-664

35. Esposito S et al.: Expert Rev Vaccines. 2014;13(11):1387-1393

36. Jacobson DL et al.: Inflamm Bowel Dis. 2013;19(7):1441-1449

37. Grönlund O et al.: J Intern Med. 2016;280(6):618-626

38. Garland SM et al.: Papillomavirus Res. 2017;4:35-38

39. Kumar D et al.: Am J Transplant. 2013;13(9):2411-2417

40. Denny L et al.: Vaccine. 2013; 31(48):5745-5753

41. Kahn JA et al.: Clin Infect Dis. 2013;57(5):735-744

42. Giacomet V et al.: Vaccine. 2014;32(43):5657-5661

43. Toft L et al.: J Infect Dis. 2014; 15;209(8):1165-1173

44. Kojic EM et al.: Clin Infect Dis. 2014;59(1):127-135

45. Deeks SL et al.: Can Commun Dis Rep. 2017;43(6):138-142

46. Descamps D et al.: Hum Vaccin. 2009;5(5):332-340

47. Arnheim-Dahlström L et al.: BMJ. 2013;347:f5906

48. Grimaldi-Bensouda L et al.: J Intern Med. 2014;275(4):398-408

49. ANSM; Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes: étude pharmacoépidémiologique

50. Hviid A et al.: J Intern Med. 2018;283(2):154-165

51. Liu EY et al.: CMAJ. 2018;190(21):E648-E655

52. Skufca J et al.: Vaccine. 2018 Jul 25. pii: S0264-410X(18)30925-3

53. EMA to further clarify safety profile of human papillomavirus (HPV) vaccines

54. Volz-Zang C, Rocha F: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4/2015: 7-15

55. AWMF 2012. Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome (CRPS)

56. Stanton-Hicks M et al.: Pain. 1995;63(1):127-133

57. Oaklander AL et al.: Pain. 2006;120(3):235-243

58. AWMF 2012. Anfälle und Bewusstseinsstörungen

59. European Medicines Agency 2015

60. Jefferson T, Jørgensen L: Indian J Med Ethics. 2017;2(1):30-37

61. Huygen F et al.: EBioMedicine. 2015;2(9):1114-1121

62. Chandler RE et al.: Drug Saf. 2017;40(1):81-90

63. Cramon C et al.: Dan Med J. 2017;64(7). pii: A5398

64. Arana J et al.: J Adolesc Health. 2017;61(5):577-582

// Sicherheit von und Versorgung mit Blutprodukten – unzutreffende Informationen in den Medien //

S. MÜLLER

M. FUNK

(PEI)

Die moderne Medizin ist undenkbar ohne differenzierte Transfusionstherapie. Seit einigen Jahren tauchen in den Medien jedoch immer wieder Berichte auf, die in teilweise reißerischer Aufmachung ein Bedrohungsszenario durch vermeintlich zu häufige Transfusionen beschwören. Die Thematik ist komplex, was möglicherweise erklärt, weshalb Sachverhalte einseitig oder sogar falsch dargestellt werden.

VERSORGUNGSSITUATION

Immer wieder wird in den Medien berichtet, dass es einen Engpass für Blutkonserven gebe, der sich stetig verschärfe. Die Aussage trifft jedoch in dieser allgemeinen Form nicht zu. Wie dem vom Paul-Ehrlich-Institut veröffentlichten Hämovigilanzbericht 2015[1] zu entnehmen ist, geht der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten, welche die Mehrzahl der transfundierten Blutkomponenten ausmachen, in Deutschland seit Jahren zurück. Dagegen ist der Bedarf an Thrombozytenkonzentraten gestiegen, hauptsächlich durch den gestiegenen Bedarf in der Hämato-Onkologie und hier insbesondere durch den vermehrten Einsatz von Stammzelltherapien.

KOMPLIKATIONEN DURCH BLUTTRANSFUSIONEN

Wiederholt wurde auch berichtet, dass Patienten nach Transfusionen vermehrt Herzinfarkte, Schlaganfälle, Lungenembolien und Infektionen erleiden und es ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten von Krebserkrankungen gibt. Dabei wird meist auf nicht interventionelle (Beobachtungs-) Studien Bezug genommen, deren Ergebnisse durch multiple Störfaktoren und mögliche systematische Verzerrungen mit Vorsicht zu bewerten sind.

In methodisch hochwertigen systematischen Reviews und Metaanalysen wie z. B. der Cochrane-Analyse wurde dagegen kein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle, Lungenembolien und Infektionen gefunden (siehe Tabelle). In diesen Metaanalysen wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen, also Studien mit dem höchsten Evidenzgrad, ausgewertet.[2]

Eine vom PEI durchgeführte Metaanalyse[3] von acht randomisierten kontrollierten Studien bei Patienten mit orthopädischen Operationen kam zu vergleichbaren Ergebnissen. Insbesondere wurden keine signifikanten Unterschiede für eines der beiden Transfusionsregimes (restriktiv / liberal) bezogen auf die Parameter 30-Tage-Mortalität, schwere thromboembolische Ereignisse (TEE, thromboembolic events) und Pneumonie festgestellt. In Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse, auch für das Risiko eines Myokardinfarktes, konnte ein kleiner Unterschied zum Vorteil des liberalen Transfusionsregimes gezeigt werden. Dieses Teilergebnis wurde aber sehr stark durch eine Studie von Carson et al. beeinflusst, in die nur Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen eingeschlossen worden waren.[4] Die Krankenhausverweildauer unterschied sich nicht zwischen den beiden Transfusionsregimen.

Oftmals wird wegen vermeintlicher Transfusionsrisiken auch innerhalb der Fachkreise ein strikt restriktives Vorgehen bei Bluttransfusionen propagiert. Dem stehen international durchaus andere Stimmen gegenüber, die negative Effekte von allzu restriktiver Transfusionstherapie insbesondere bei älteren Patienten (>65 Jahren) und Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen sehen. So stellten Docherty et al. in ihrer 2016 publizierten Metaanalyse mit Daten aus elf Studien (3.033 Patienten) fest, dass Patienten

Cochrane-Review nach Erscheinungsjahr (Anzahl der eingeschl. klinischen Studien)	30-Tage-Mortalität	Kranken-hausaufent-haltsdauer	kardiovaskuläre Ereignisse	Pneu-monie	Infektion (allgemein)	funktionale Erholung	Schlag-anfall	Nieren-versagen
2012 (19 klinische Studien)	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
2015 (nur Patienten mit Hüftfraktur)	nein	nein	niedriger positiver Evidenzgrad für Herzinfarkt für das liberale Regime	nein	nein	nein	nein	nein
2016 (31 klinische Studien)	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Tabelle: Ergebnisse der Cochrane-Analysen aus den Jahren 2012 bis 2016 im Hinblick auf statistisch signifikante Unterschiede in den sekundären Endpunkten zwischen restriktiven und liberalen Transfusionsregimen

mit kardiovaskulären Vorerkrankungen ein höheres Risiko für ein akutes Koronarsyndrom hatten, wenn sie mit einem restriktiven Transfusionsregime behandelt worden waren (RR 1,78; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 1,18–2,70; p = 0,01, I^2 = 0 %).[5] Der Transfusionstrigger für das restriktive Regime lag im Mittel bei 8 g/l. Simon et al. untersuchten in einer Metaanalyse von 13 Publikationen zu neun kontrollierten, klinischen Studien (insgesamt 5.780 Patienten) die Daten von Patienten, die älter als 65 Jahre waren, hinsichtlich ihrer 30- und 90-Tage-Mortalität.[6] Die Studien wurden an orthopädischen, kardialen und onkologischen Patienten durchgeführt. Für beide primären Endpunkte war das Risiko bei einem restriktiven Transfusionsregime höher als beim liberalen Transfusionsregime (RR 1,36; 95 %-KI 1,05–1,74; p = 0,017 für 30-Tage-Mortalität, RR 1,45; 95 %-KI 1,05-1,98; p = 0,022 für 90-Tage-Mortalität). Dies galt auch für den Kombinationsendpunkt „kardiale Komplikationen".

QUALITÄTSSICHERHEITSSTANDARDS BEI TRANSFUSIONSTHERAPIEN IN DEUTSCHLAND

Mit den von der Bundesärztekammer herausgegeben Querschnittsleitlinien „Hämotherapie", welche die verfügbare Evidenz zusammenfassen, gibt es in Deutschland einen verbindlichen Qualitätssicherungsstandard zur Transfusionstherapie, in dem die Indikation zur Transfusion in Abhängigkeit von den Vorerkrankungen und dem Alter des Patienten definiert wird.

FAZIT

Die Transfusion von Blutkomponenten in Deutschland ist sicher. Der Einsatz der wertvollen Ressource erfolgt verantwortungsvoll und risikoadaptiert, sofern die Leitlinien der Bundesärztekammer berücksichtigt werden.

Das Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde überwacht fortlaufend die Sicherheit der Blutkomponenten und ergreift, soweit erforderlich, die notwendigen Maßnahmen zur Risikovorsorge.

REFERENZEN

1. Paul-Ehrlich-Institut: Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2015; www.pei.de

2. Carson JL et al.: Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10:CD002042

3. 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. 2018; DOI: 10.1159/000481994

4. Carson JL et al.: Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. N Engl J Med. 2011;365:2453-2462

5. Docherty AB et al.: Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;352:i1351

6. Simon GI et al.: Outcomes of restrictive versus liberal transfusion strategies in older adults from nine randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2017(10):e465-e474

// Die Fälschungsschutzrichtlinie – ein Maßnahmenpaket zum Schutz der Patienten vor Arzneimittelfälschungen in der legalen Vertriebskette innerhalb der EU //

M. WITTSTOCK
(BfArM)
R. STREIT
(PEI)

Aufgrund der steigenden Anzahl von Fälschungsfällen bei Arzneimitteln in der legalen Vertriebskette beschlossen das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union im Jahr 2011 die Richtlinie 2011/62/EU (sog. Fälschungsschutzrichtlinie), mit der die arzneimittelrechtlichen Bestimmungen ergänzt wurden. Diese Richtlinie beinhaltet ein Maßnahmenpaket mit dem Ziel, Patienten besser vor gefälschten Arzneimitteln zu schützen. Die vier konkreten Bausteine betreffen die Wirkstoffproduktion, den illegalen Internethandel, eine verbesserte Großhandelsqualifizierung und spezifische Sicherheitsmerkmale für die Arzneimittel. In diesem Artikel soll vor allem auf die Einführung der Sicherheitsmerkmale und den aktuellen Stand der Umsetzung zur Serialisierung der Arzneimittelpackungen eingegangen werden. Anhand von konkret aufgetretenen Fälschungsfällen wird außerdem dargestellt, wie die Serialisierung zukünftig das Eindringen von Fälschungen in den legalen Markt verhindern soll.

MASSNAHMENPAKET ZUM SCHUTZ DER LEGALEN VERTRIEBSKETTE

Arzneimittelfälschungen können von ihrer Art her sehr unterschiedlich sein. Daher sind die Methoden hinsichtlich der Entdeckung sowie das Risikopotenzial für die Patientensicherheit ebenfalls sehr unterschiedlich. Die geringe Anzahl der bekanntgewordenen Fälle von Arzneimittelfälschungen in der legalen Vertriebskette lässt den Schluss zu, dass diese in Deutschland bisher als sicher angesehen werden kann. Anders sieht es naturgemäß bei illegalen Vertriebswegen, insbesondere dem illegalen Internethandel aus.[1] Die Trends zeigen, dass aber auch in der legalen Vertriebskette vermehrte Anstrengungen nötig sein werden, um diese sicher zu halten und den illegalen Handel mit Fälschungen weiter einzudämmen.[2] Mit der Fälschungsschutzrichtlinie 2011/62/EU[3] wurde ein Maßnahmenpaket beschlossen, das die legale Vertriebskette vor Arzneimittelfälschungen schützen soll.

ERWEITERUNG DER LEITLINIEN ZUR GUTEN VERTRIEBSPRAXIS

Die Lieferketten von Arzneimitteln verlaufen häufig vom pharmazeutischen Unternehmer über mehrere Großhändler und ggf. Parallelimporteure, bis sie schließlich in einer Apotheke enden. Was den europäischen Arzneimittelmarkt betrifft, ist festzustellen, dass diese Lieferketten oft länderübergreifend innerhalb der EU verlaufen, d. h., es sind Unternehmen in mehreren EU-Mitgliedstaaten involviert. Die 2015 ergänzten Leitlinien zur Guten Vertriebspraxis (Good Distribution Practice, GDP) sollen noch effizienter sicherstellen, dass die Arzneimittel auf diesem Weg ordnungsgemäß transportiert, gelagert und gehandelt werden.[4] Jeder Großhändler innerhalb der Lieferkette muss überprüfen, ob sein Lieferant und sein Käufer Arzneimittel entsprechend den Anforderungen transportieren, lagern und handeln darf. Die benötigten Informationen hierzu sind in der EudraGMDP-Datenbank zu finden. Die zuständigen Behörden, für Deutschland sind das im Arzneimittelbereich die Landesüberwachungsbehörden, tragen die qualifizierten Großhändler in die EudraGMDP-Datenbank ein. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass die Arzneimittel in der legalen Lieferkette bleiben bzw. dass keine illegalen Produkte eingeschleust werden.

INTERNET-LOGO DER EU FÜR DEN ARZNEIMITTELHANDEL

2014 wurde ein einheitliches Logo in der EU geschaffen, das es ermöglicht zu erkennen, ob es sich bei der Internetapotheke um eine legale Apotheke handelt. Das Logo (Abbildung) enthält in der jeweiligen Landessprache die Aufforderung, auf das Logo zu klicken und dadurch eine Bestätigung für die Legalität des jeweiligen Internethändlers zu erhalten. Die Bestätigung findet in Deutschland durch das Versandapothekenregister des DIMDI statt.[5] Deutsche Internetapotheken sind seit Oktober 2015 verpflichtet, dieses Logo auf ihrer Homepage zu führen. Das EU-Logo löste das freiwillige deutsche Logo des DIMDI ab. Durch das EU-weit geltende Logo ist es nun möglich, bei der Vielzahl der im Internet vertretenen Händler eine legale Internetapotheke sicher zu erkennen.

Abbildung: Internet-Logo der EU für den Arzneimittelhandel

MANIPULATIONSSCHUTZ DER ARZNEIMITTELPACKUNG

Der Erstöffnungsschutz oder Manipulationsschutz (anti-tampering device) ist eine Vorrichtung an der äußeren Verpackung von Arzneimitteln, d. h. zum Beispiel an der Faltschachtel, welche die Arzneimittelblister, das Plastikfläschchen mit den Kapseln oder Tabletten, Durchstechflaschen oder auch Fertigspritzen enthält. Diese Vorrichtung soll ermöglichen, die Unversehrtheit der äußeren Verpackung zu erkennen. Dadurch sind sowohl die vorherige Entnahme des Arzneimittels aus der äußeren Verpackung als auch eine mögliche Manipulation des Inhalts erkennbar. Ein unauffälliges Verpacken von gefälschten Arzneimitteln in eine Originalpackung wird damit deutlich erschwert bis unmöglich gemacht. Für die Anbringung des Manipulationsschutzes gibt es in Abhängigkeit von der Beschaffenheit der äußeren Verpackung verschiedene Möglichkeiten;[6] sie kann bei einer Faltschachtel zum Beispiel aus einem an der Öffnung aufgeklebten Siegel bestehen, das beim Öffnen zerstört wird.

SERIALISIERUNG DER ARZNEIMITTELPACKUNG

Eine weitere wichtige Maßnahme ist die Serialisierung der Arzneimittel auf der äußeren Verpackung durch Aufbringung eines für diese Schachtel individuellen Erkennungsmerkmals (unique identifier). Damit ist jede einzelne Packung eines Arzneimittels, die diesen „unique identifier" trägt, einzigartig und damit individuell erkenn- und nachverfolgbar. Dieses individuelle Erkennungsmerkmal wird in einem maschinenlesbaren 2D-Barcode und in Klarschrift aufgebracht und enthält Produktcode, Seriennummer, Chargennummer, Verfallsdatum und Kostenerstattungsnummer. In Deutschland werden Produktcode und nationale Erstattungsnummer durch die Pharmazentralnummer (PZN) abgedeckt. Die Serialisierung wird vom Hersteller des Arzneimittels aufgedruckt und ermöglicht es der Apotheke, die ab 09.02.2019 vorgeschriebene Identitätsprüfung jeder Packung durchzuführen; die Großhändler sind ab diesem Zeitpunkt ebenfalls zur Überprüfung verpflichtet, sofern sie nicht direkt vom Hersteller ihr Arzneimittel bezogen haben. Ein Präparat, dessen Überprüfung negativ ausfällt, darf vom Apotheker oder Großhändler nicht abgegeben werden. Grundsätzlich werden die Verpackungen aller verschreibungspflichtigen Arzneimittel dieses individuelle Erkennungsmerkmal tragen müssen, während alle verschreibungsfreien Arzneimittel mit wenigen Ausnahmen von der Serialisierung ausgenommen sind. Hiervon sind aktuell nur bestimmte omeprazolhaltige Arzneimittel betroffen.

Darüber hinaus gibt es auch Ausnahmen für verschreibungspflichtige Arzneimittel, sofern diese gemäß Artikel 45 der delegierten Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission im Anhang I dieser Verordnung aufgeführt sind. Weiter besteht die Möglichkeit, in die sogenannte „White List" der Europäischen Kommission aufgenommen zu werden, wenn das Arzneimittel unter anderem ein geringes Fälschungspotenzial aufweist. Anträge zur Aufnahme auf die „White List" sind an die zuständige Zulassungsbehörde zu

stellen und werden von dort über das Bundesministerium für Gesundheit an die Europäische Kommission weitergeleitet, die auch abschließend über die Aufnahme entscheidet.

AKTUELLER SACHSTAND ZUR SERIALISIERUNG DER ARZNEIMITTEL

Die Regelungen zu den Sicherheitsmerkmalen wurden 2011 mit der Richtlinie 2011/62/EU festgeschrieben. Am 02.10.2015 wurde von der Europäischen Kommission ergänzend hierzu die delegierte Verordnung (EU) 2016/161[7] verabschiedet, welche die Umsetzung der Serialisierung konkret beschreibt. Mit Verabschiedung dieser Verordnung wurde der Startschuss zur Umsetzung der Serialisierung gegeben, die am 09.02.2019 EU-weit zu erfolgen hat. Eine um drei Jahre längere Umsetzungsfrist haben lediglich Belgien, Griechenland und Italien erhalten, da dort schon nationale Serialisierungssysteme existieren. Auch können Arzneimittel, die vor dem 09.02.2019 freigegeben wurden, noch bis zum Ende ihrer Haltbarkeit ohne Serialisierung auf den Markt gebracht werden. Zusätzlich zur delegierten Verordnung hat die Europäische Kommission ein Fragen-und-Antworten-Dokument veröffentlicht, das regelmäßig ergänzt wird. In den Mitgliedstaaten arbeiten die beteiligten Akteure zurzeit mit Hochdruck daran, das ehrgeizige Ziel der Umsetzung der Serialisierung pünktlich bis Februar 2019 zu erreichen. In Deutschland hatte sich dafür schon im Jahr 2011 ein privates Konsortium aus den Verbänden der pharmazeutischen Industrie, der Apothekerschaft und dem Großhändlerverband gebildet, der securPharm e. V.[8] Der securPharm e. V. koordiniert den Aufbau des nationalen Datenspeichers zum Upload der Serialisierungsnummern der pharmazeutischen Unternehmer. Dieser steht kurz vor der Fertigstellung. Parallel dazu wird ein weiterer Datenspeicher, der sogenannte Apothekenserver, durch die Netzgesellschaft Deutscher Apotheker mbH (NGDA) als Teil des securPharm-Systems, konzipiert. Beide Systeme sind aus Datenschutzgründen räumlich voneinander getrennt. Am Ende müssen alle pharmazeutischen Unternehmer verschreibungspflichtiger Arzneimittel, alle deutschen Großhändler und alle Apotheken, inkl. der Krankenhaus- und krankenhausversorgenden Apotheken an diese Systeme angeschlossen sein. Das System ist als sogenanntes „end-to-end"-System vorgesehen, d. h., der Hersteller bucht seine Arzneimittel ein und die Apotheke bucht die abzugebende Ware aus.

Für den Warenverkehr innerhalb des europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) hat die Europäische Kommission mittels der hierfür gegründeten Europäischen Arzneimittel-Verifikationsorganisation (EMVO, European Medicines Verification Organisation) einen Datenspeicher eingerichtet, der die nationalen Systeme miteinander verbindet.

Zum Monitoring der Fortschritte bei der Umsetzung in den Mitgliedstaaten und zur Klärung weiterer offener Fragen werden regelmäßige Treffen von der Europäischen Kommission ausgerichtet, an denen für Deutschland das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) teilnimmt. In Deutschland finden zudem u. a. monatliche Telefonkonferenzen mit allen Beteiligten aus Industrie, Apothekerschaft und Behörden statt, in denen die Fortschritte und die noch offenen Detailfragen diskutiert werden.

AUSWIRKUNGEN DER SERIALISIERUNG AUF BISHER ANGEWENDETE FÄLSCHUNGSMUSTER

Arzneimittelfälschungen können von ihrer Beschaffenheit her sehr unterschiedlich sein. Die Bandbreite reicht von einem komplett gefälschten Präparat, dessen Wirkstoff, pharmazeutische Formulierung und Primär- und Sekundärverpackung gefälscht ist, bis zu Originalpräparaten für Nicht-EU-Staaten, die illegal für den europäischen Markt umverpackt werden, oder Originalpräparaten, die gestohlen wurden und wieder in die legale Vertriebskette eingeschleust werden. Diese Vielfalt von möglichen illegalen Sachverhalten spiegelt sich auch in der Fälschungsdefinition des § 4 (40) des Arzneimittelgesetzes (AMG) wider.[9] Dort heißt es: „Ein gefälschtes Arzneimittel ist ein Arzneimittel mit falschen Angaben

über die Identität, die Herkunft oder den in Aufzeichnungen und Dokumenten beschriebenen Vertriebsweg." Bei allen Fälschungsvarianten wird es für den Fälscher nun deutlich schwieriger bzw. nahezu unmöglich, seine Ware in die legale Vertriebskette einzubringen, da Apotheken, aber auch Großhändler, die nicht direkt vom Hersteller beziehen, verpflichtet sind, die Präparate zu verifizieren. Anders stellt sich die Situation bei gestohlenen Arzneimitteln dar. Hier handelt es sich um Originalware, die Serialisierungscodes trägt. Im Rahmen des „Herceptin-Falls" von 2014, bei dem gestohlene Arzneimittel aus Italien illegal in die legale Vertriebskette eingeschleust und über den Parallelhandel in mehreren EU-Ländern vermarktet wurden, zeigte sich, dass es extrem schwierig und aufwendig ist, lange intransparente Lieferketten, die ihren Weg quer durch die EU nehmen, zurückzuverfolgen.[10] Mit der Aufbringung der Serialisierungscodes sollte es zukünftig möglich sein, nach Bekanntwerden eines Arzneimitteldiebstahls die Codes gestohlener Arzneimittel im System zu deaktivieren, sodass bei der Verifizierung die Packungen als Fälschung entlarvt werden und nicht an den Patienten abgegeben werden können.

Es bleibt abzuwarten, wie sich das Thema Fälschungen bei Arzneimitteln zukünftig nach der Umsetzung der Fälschungsschutzrichtlinie entwickeln wird. Es ist jedenfalls davon auszugehen, dass das Einbringen von Arzneimittelfälschungen in die legale Vertriebskette durch die oben beschriebenen Maßnahmen deutlich erschwert sein wird. Kriminelle Akteure haben zukünftig ein deutlich erhöhtes Risiko hinsichtlich der Aufdeckung ihrer illegalen Geschäfte und werden zwangsläufig einen viel höheren Aufwand betreiben müssen, um ihre Geschäftsmodelle aufrechtzuerhalten. Die Serialisierung wird den Strafverfolgungsbehörden Polizei, Zoll und Staatsanwaltschaft zudem eine bessere Rückverfolgbarkeit der gefälschten Arzneimittel ermöglichen. Bis es allerdings soweit ist, dass die Serialisierung in allen EU-Mitgliedstaaten (inkl. Belgien, Italien und Griechenland) für verschreibungspflichtige Arzneimittel in der EU umgesetzt sein wird und alle im Verkehr befindlichen Arzneimittel den Serialisierungscode tragen, wird jedoch noch einige Zeit vergehen. Die Serialisierung in Kombination mit den weiteren Maßnahmen der Fälschungsschutzrichtlinie wird nach ihrer EU-weiten Umsetzung voraussichtlich einen großen Fortschritt für sicherere Arzneimittel in der legalen Vertriebskette für die Patienten bedeuten.

REFERENZEN

1. Wittstock M et al.: Aktuelle Fälschungsfälle bei Arzneimitteln in der Zuständigkeit des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) – Fallbeispiele und Ausmaß. Bundesgesundheitsbl. 2017;60:1196-1202

2. Arzneimittelkriminalität: Ein Wachstumsmarkt, Bericht des Bundeskriminalamts (BKA), Kriminalistisches Institut, Forschungs- und Beratungsstelle Organisierte Kriminalität, Wirtschaftskriminalität und Kriminalprävention (IZ 34) vom 17. Oktober 2016

3. Richtlinie 2011/62/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 8. Juni 2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette

4. Leitlinien vom 19. März 2015 zu den Grundsätzen der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe von Humanarzneimitteln (2015/C95/01) in Kraft 21. Sept. 2015

5. DIMDI: Versandhandels-Register; www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/versandhandel

6. CEN Norm 16679:2014 „Verpackung – Merkmale zur Überprüfung von Manipulationen an Arzneimittelpackungen" (DIN EN 16679:2015-03)

7. Delegierte Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission vom 2. Oktober 2015 – L 32/1 zur Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung genauer Bestimmungen über die Sicherheitsmerkmale auf der Verpackung von Humanarzneimitteln

8. Bergen M et al.: securPharm e.V. – der Schutzschild gegen gefälschte Arzneimittel, Bundesgesundheitsbl. 2017;60:1255-1260

9. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist

10. Streit R: Der Herceptin-Fall – Ein Fälschungsfall von Arzneimitteln größeren Ausmaßes. Bundesgesundheitsbl. 2017;60:1203-1207

// Digitalisierung: Epidemiologische Studie mit App-basierter Erfassung von Symptomen nach betriebsärztlicher Influenzaimpfung //

D. MENTZER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

J. J. OTT

G. KRAUSE

(HZI)

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, Risiken von Impfungen und möglicherweise bestimmten Impfstoffen oder Impfstoffchargen zeitnah zu detektieren, zu untersuchen und transparent zu kommunizieren. Grundlage dafür ist, dass Verdachtsfälle von Impfkomplikationen umfassend gemeldet werden. Die Meldung des Verdachtes unerwünschter Impfreaktionen (Nebenwirkungen*) ist ein wichtiges und wesentliches Werkzeug für die Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen. Im Folgenden wird eine für die Influenzaimpfsaison 2018/2019 geplante epidemiologische Studie vorgestellt, bei der eine App-basierte Erfassung von Symptomen nach betriebsärztlicher Influenzaimpfung zum Einsatz kommt. Das Forschungsprojekt wird vom Paul-Ehrlich-Institut in Kooperation mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig, durchgeführt.

Ärzte, Apotheker und Angehörige von Heilberufen haben in Deutschland eine gesetzliche Verpflichtung, den Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung nach Impfung an das Gesundheitsamt zu melden (§ 6 [3] IfSG).[1] Die Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen nach Impfungen durch Ärzte, Apotheker und Angehörige von Heilberufen können aber auch direkt an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet werden. Betroffene oder Angehörige sollten beim Verdacht einer Nebenwirkung ihren Hausarzt beziehungsweise den Arzt informieren, der die Impfung vorgenommen hat. Es besteht jedoch auch für Betroffene und Angehörige die Möglichkeit, Verdachtsfälle von Impfkomplikationen direkt an das PEI zu melden. Dies kann online[2] oder per Post, Fax oder Telefon erfolgen.

Das Melden von Nebenwirkungen an die Überwachungsbehörden ist eine bedeutende Informationsquelle, um mehr Informationen über mögliche Risiken nach Impfung in der breiten Anwendung nach der Zulassung zu gewinnen. Die Meldung von Nebenwirkungen erfolgt jedoch oft zeitverzögert und unvollständig, sodass mögliche Nebenwirkungen nicht mehr mit der Impfung, dem Impfstoff oder einer Impfstoffcharge in Zusammenhang gebracht werden können. Hier bietet die zunehmende Verbreitung mobiler Technologien (Apps, Smartphones, Tablets) das Potenzial für Verbesserungen: Die Technologien könnten für eine zeitnahe und nutzerfreundliche Erfassung der Meldungen von Nebenwirkungen durch Geimpfte oder deren Angehörige, Ärzte und Apotheker genutzt werden.

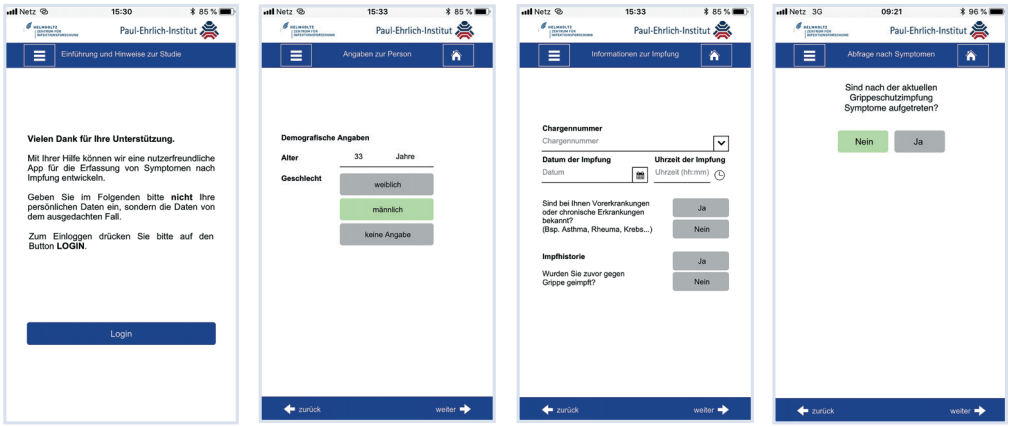
APP-BASIERTE ERFASSUNG

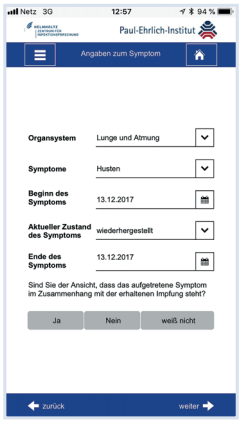
Vor diesem Hintergrund haben das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständige Bundesoberbehörde für die Untersuchung und Bewertung der Impfstoffsicherheit in Deutschland und die Abteilung Epidemi-

* Definition: Nebenwirkungen sind schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf ein Arzneimittel oder Impfstoffe, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind.

ologie des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) eine durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderte epidemiologische Studie zur Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Symptomen durch eine spezifisch konzipierte mobile Anwendung bzw. eines Programmes (App) zur Anwendung auf Smartphones konzipiert. Das Ziel ist es, die bestehende Überwachung der Sicherheit der saisonalen Influenzaimpfung durch den Einsatz dieser spezifischen App als Instrument zur Erfassung von Verdachtsmeldungen zu erweitern, das kompatibel mit den im PEI existierenden Prozessen der elektronischen Erfassung unerwünschter Impfreaktionen ist.

Für die Entwicklung der Studien-App wurde bereits 2017 eine Vorstudie unter Mitarbeitern einer Bank in Berlin durchgeführt, die eine betriebsärztliche Influenzaimpfung erhielten und freiwillig teilnahmen (siehe Abbildungen).





Die Vorstudie diente der Vorbereitung der Pilotstudie in der Influenzaimpfsaison 2018/2019, in der ein App-basiertes Meldesystem von Verdachtsfallmeldungen von Impfnebenwirkungen zum Einsatz kommt. Die Ergebnisse der Vorstudie lieferten Informationen zur App-Konzeption. An der Vorstudie haben 65 Personen teilgenommen, die eine betriebsärztliche saisonale Grippeimpfung erhalten hatten.[3] Personen, die in der Impfsaison 2018/2019 von Betriebsärzten in den drei ausgewählten Studienzentren in Berlin, Frankfurt und Langen gegen Influenza geimpft werden und die Einschlusskriterien für die Studie erfüllen, sollen mittels der App „SafeVac" über ihre Smartphones das Auftreten sowie Ausbleiben unerwünschter Impfreaktionen erfassen, in der App dokumentieren und über eine gesicherte Internetverbindung anonym an das PEI übermitteln.

STUDIENABLAUF 2018

Um die Beschäftigten/Mitarbeiter in den jeweiligen Institutionen/Betrieben über die geplante Studie zu informieren, wird begleitend zur jährlichen Ankündigung zur betrieblichen Influenzaimpfung das entsprechende Informationsmaterial sowie der Link zum Download der App (Applestore und Google Playstore) zur Verfügung gestellt werden. Zum Zeitpunkt des Erscheinens beim Betriebs-/Werksarzt für die Influenzaimpfung und nach erfolgter Impfung wird interessierten Personen bei Teilnahmeeinwilligung und Erfüllung der Vorbedingungen (z. B. Volljährigkeit, Nutzung eines Smartphones) eine zufallsgenerierte Teilnehmeridentifikationsnummer für die Anmeldung an der Studie über die App ausgehän-

digt. Hierfür wird geschultes Studien- und Rekrutierungspersonal zur Verfügung stehen. Neben den Daten zur erfolgten Impfung (z. B. Impfstoff, Impfzeitpunkt, Chargennummer) wird mit Hilfe der App das Auftreten beziehungsweise Ausbleiben von Symptomen erfragt. Zudem werden die teilnehmenden Personen gebeten, demografische Angaben (z. B. Geschlecht, Alter), Vorerkrankungen und Impfhistorie einmalig zu dokumentieren. Die gezielten Abfragen zum Gesundheitszustand nach der Impfung erfolgt zu insgesamt 15 definierten Zeitpunkten innerhalb von zwölf Wochen nach der Impfung. Die App bleibt nach Abschluss des Erfassungszeitraums noch weitere drei Monate nutzbar, um gegebenenfalls weitere Informationen bereitzustellen. Die Übermittlung der Informationen zur Impfung und das Auftreten beziehungsweise Ausbleiben von Ereignissen oder Symptomen nach der Impfung erfolgt durch eine gesicherte Internetverbindung an das PEI. Das PEI erhält hierbei ausschließlich Informationen, die auf dem Smartphone der Studienteilnehmer mittels der APP vor der Übermittlung an das PEI pseudonymisiert wurden. Ein entsprechendes Datenschutzkonzept wurde entwickelt und von Ethikkommission und zuständigen Stellen (Bundesdatenschutz) geprüft.

Generell ist die Studie pseudo-anonym, d. h., personenidentifizierende Daten der Teilnehmer werden nur erfasst, wenn diese an einem Gewinnspiel teilnehmen. Während der gesamten Dauer der Studie wird es für Fragen zum technischen Support eine Studienhotline geben. Für Fragen zu Impfreaktionen besteht die dafür vorgesehene Hotline beim PEI.

FAZIT

Die gravierendste Einschränkung der Aussagekraft der Routineüberwachung von Impfstoffen mittels des Spontanmeldesystems ist dadurch bedingt, dass nicht klar ist, wie viele der Geimpften eine Impfkomplikation erleiden und welcher Art diese Impfkomplikation ist. Die fehlende Erfassung einer Nennergröße kann aus epidemiologischer Sicht und hinsichtlich der Methodik evidenzbasierter Medizin zu Verzerrungen und Einschränkung der Aussagekraft führen.

Da in der geplanten Studie prospektiv in einer definierten Population sowohl das Auftreten wie auch das Ausbleiben von Impfkomplikationen nach Impfung erfasst werden, erlaubt diese Untersuchung die Erfassung einer Nennergröße sowie die detaillierte und zeitnahe Erfassung möglicher assoziierte Komplikationen. Durch die epidemiologische Konzeption und Auswertung generiert das Projekt substanzielle wissenschaftliche Evidenz für diese Methode der Überwachung von Impfstoffen nach der Zulassung. Die gewonnenen Informationen können langfristig die gesellschaftliche Diskussion zur Sicherheit von Impfungen sowie bestimmten Impfstoffen versachlichen und diesbezüglichen Polarisierungstendenzen entgegenwirken.

Ferner können die aus der Studie gewonnenen Erkenntnisse die Grundlage für eine weiterführende Konzeptausweitung in der Anwendung der App auf weitere Zielgruppen bzw. Impfstoffe sein.

Danksagung:

Die Studienleitung bedankt sich bei Minh Tam Nguyen, Monika Schlüter, Mahrrouz Hoodgarzadeh (HZI) und Marcus Hoffelner (PEI) für die intensive Unterstützung bei Entwicklung und Durchführung des beschriebenen Forschungsprojektes.

REFERENZEN

1. Infektionsschutz Gesetz (Gesetz zur Neuordnung seuchenrechtlicher Vorschriften) Bundesgesetzblatt Jahrgang 2000 Teil I Nr.33 vom 25.7.2000 im Bundesanzeiger; www.bgbl.de

2. www.pei.de > Nebenwirkungen melden > Verdacht einer Impfkomplikation nach Infektionsschutzgesetz

3. Nguyen MTH et al.: Evaluation of acceptance and preferences of app-based reporting of suspected adverse events following immunization. Poster, 13. DGEpi Jahreskongress, Bremen, 2018

NEUES IN KÜRZE

IBEROGAST®: RISIKO FÜR LEBERSCHÄDIGUNGEN – UMSETZUNG DER IM RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN ANGEORDNETEN ÄNDERUNGEN DER FACH- UND GEBRAUCHSINFORMATION

Die vom BfArM angeordneten Änderungen beinhalten die Kontraindikation, dass bei bestehenden Lebererkrankungen oder solchen in der Vorgeschichte oder bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit leberschädigenden Eigenschaften Iberogast® nicht eingenommen werden darf. Zudem wurde folgende Ergänzung im Abschnitt Nebenwirkungen angeordnet: „Bei der Anwendung von Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln sind Fälle von Leberschädigungen (Anstieg der Leberenzymwerte und des Bilirubins bis hin zu arzneimittelbedingter Gelbsucht (medikamentös-toxischer Hepatitis)) sowie Fälle von Leberversagen aufgetreten." Weiterhin wurden auch Warnhinweise zum Vorgehen bei Anzeichen einer Leberschädigung und Hinweise zur ärztlichen Konsultation bei Nichtbesserung, Verschlechterung oder neu auftretenden Beschwerden angeordnet. Außerdem darf Iberogast® von Schwangeren und Stillenden nicht eingenommen werden. Hintergrund sind dem BfArM bekannt gewordene Nebenwirkungsmeldungen von Leberschädigungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Iberogast. Die berichteten Leberreaktionen entsprechen in den meisten Fällen dem in den Bescheiden des BfArM dargestellten Spektrum. Darunter befindet sich nun ein im Juli 2018 bekannt gewordener zweiter Fall eines Leberversagens mit Lebertransplantation, der letztlich tödlich endete. Das BfArM erhielt bis zum 10.09.2018 weitere wichtige Informationen der meldenden Ärzte, die einen Zusammenhang mit der vorherigen Anwendung von Iberogast nahelegen. Der Zulassungsinhaber, die Bayer Vital GmbH, hat am 10.09.2018 verbindlich zugesichert, die vom BfArM angeordneten Änderungen der Produktinformationen für Iberogast® innerhalb von vier Wochen vollständig umzusetzen. Damit erübrigt sich die Anordnung des Sofortvollzugs durch das BfArM, der andernfalls im Lichte der jetzt vorliegenden Informationen geboten gewesen und erlassen worden wäre. Das BfArM behält sich diese Maßnahme weiterhin vor, sollte der Zulassungsinhaber den eingegangenen Verpflichtungen wider Erwarten nicht nachkommen.

ELTROMBOPAG (REVOLADE®): BERICHTE ÜBER EINE MÖGLICHE BEEINFLUSSUNG VON ERGEBNISSEN LABORMEDIZINISCHER UNTERSUCHUNGEN, EINSCHLIESSLICH DER BILIRUBIN- UND KREATININ-TESTS

Im Rahmen des letzten PSUR-Bewertungsverfahrens für Eltrombopag wurde eine Analyse aller vorhandenen Daten in Bezug auf eine mögliche Beeinflussung von Ergebnissen labormedizinischer Untersuchungen durch Eltrombopag vorgelegt. Der Zulassungsinhaber für Revolade® konnte neun Berichte über die Serumverfärbung und eine daraus resultierende Beeinflussung von Testergebnissen für Bilirubin und Kreatinin identifizieren. Sechs Berichte führten eine vermutete Beeinflussung von Testergebnissen für Bilirubin auf, wobei falsch-niedrige/-normale Werte berichtet wurden; in zwei von diesen Berichten wurden falsch-normale Werte ungeachtet einer klinisch manifestierten Gelbsucht beschrieben. Drei Berichte führten eine vermutete Beeinflussung von Testergebnissen für Kreatinin auf, wobei falsch-hohe Werte berichtet wurden. Zusätzlich konnten mehrere Publikationen identifiziert werden, in denen eine mögliche Beeinflussung von Ergebnissen labormedizinischer Untersuchungen durch Eltrombopag diskutiert werden. Auf der Basis der vorgelegten Analyse wurde eine Aktualisierung der Produktinformation von Revolade® zwecks Aufnahme eines entsprechenden Warnhinweises empfohlen. Der Mechanismus für die Beeinflussung der Testergebnisse für Bilirubin und Kreatinin scheint pH- und methodenabhängig zu sein und könnte mit der Verfärbung des Serums durch Eltrombopag erklärt werden, wobei die Serumkonzentration von Eltrombopag eine Rolle spielen könnte. Das medizinische Fachpersonal sollte beachten, dass falsch-niedrige/-normale Werte für Bilirubin und falsch-hohe Werte für Kreatinin bei labormedizinischer Untersuchung von Patienten unter Eltrombopag möglich sind. Die Beeinflussung von weiteren Tests kann nicht ausgeschlossen werden. Es kann empfohlen werden, Ergebnisse labormedizinischer Untersuchungen bei Patienten unter Eltrombopag mit einer alternativen Methode zu bestätigen, wenn die Validität der zuvor verwendeten Methode beispielsweise aufgrund einer Inkonsistenz zwischen dem labormedizinischen Befund und der klinischen Beobachtung angezweifelt wird.

PAUL-EHRLICH-INSTITUT UNTERSTÜTZT BLUTSPENDEEINRICHTUNGEN MIT NEUER ONLINE-DATENBANK

Seit dem 03. September stellt das Paul-Ehrlich-Institut eine Online-Datenbank für Blutspendeeinrichtungen bereit. Sie bietet Zugang zu Informationen über das weltweite Vorkommen von Infektionen mit bestimmten Erregern, die für die Sicherheit von Blutspenden relevant sind. Das Informationsangebot hilft den Beschäftigten in den Blutspendeeinrichtungen bei der Entscheidung, ob und wie lange Personen, die sich in bestimmten Ländern aufgehalten haben, von der Blutspende ausgeschlossen werden müssen. Die Daten sind für die Blutspendeeinrichtungen übersichtlich und schnell abrufbar, auch über mobile Endgeräte. Sie werden quartalsweise aktualisiert.

Mit der Datenbank wird ein rechtlicher Rahmen geschaffen, um damit die Qualität und Sicherheit bei der Herstellung von Blutprodukten und die Handhabbarkeit bei der Spenderrückstellung zu erhöhen.

Weitere Informationen: Datenbank Spenderrückstellung und Anordnung der Nutzung einer Online-Datenbank des Paul-Ehrlich-Institutes zum Ausschluss von Blutspenden für die Herstellung von Blutzubereitungen von Reisenden nach Rückkehr aus Endemiegebieten.

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli 2018 bis September 2018 //

(STAND 13.09.2018)

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

XOFIGO® (RADIUM-223-DICHLORID) ZUR BEHANDLUNG DES PROSTATAKARZINOMS: PRAC EMPFIEHLT ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON PROSTATAKREBS – EMA BESTÄTIGT ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN

(abgeschlossene PRAC-Bewertung, vorläufige PRAC-Empfehlung am 09.03.2018 – Abschluss am 12.07.2018, EMEA/H/A-20/1459/C/002653/0028)

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat ihre Überprüfung des Krebsarzneimittels Xofigo® (Radium-223-Dichlorid) abgeschlossen und auf der Grundlage der Bewertung des PRAC und der CHMP-Opinion vom Juli 2018 empfohlen, seine Anwendung auf Patienten zu beschränken, die zuvor bereits zwei Behandlungen gegen metastasierenden Prostatakrebs (Prostatakrebs, der sich bis auf den Knochen ausgebreitet hat) erhalten haben oder für die keine anderen Behandlungsoptionen in Frage kommen. Xofigo® darf nicht mit den Arzneimitteln Zytiga® (Abirateronacetat) und den Kortikosteroiden Prednison oder Prednisolon verwendet werden. Xofigo® sollte ferner nicht mit anderen systemischen Krebstherapien eingesetzt werden, ausgenommen sind Behandlungen zur Erhaltung eines reduzierten männlichen Hormonspiegels (Hormontherapie). Das Arzneimittel sollte in Übereinstimmung mit der aktuellen Indikation auch nicht bei Patienten ohne Symptome und nicht bei Patienten mit einer geringen Anzahl von (osteoblastischen) Knochenmetastasen zum Einsatz kommen.

Die Überprüfung von Xofigo® wurde vom PRAC durchgeführt, nachdem Daten aus einer klinischen Studie darauf hindeuteten, dass Patienten, denen Xofigo® in Kombination mit Zytiga® und Prednison/Prednisolon verabreicht wurde, früher sterben könnten und mehr Frakturen hatten als Patienten, die Placebo (eine Scheinbehandlung) mit Zytiga® und Prednison/Prednisolon erhielten. Im Gegensatz zur zugelassenen Indikation, welche die Anwendung von Xofigo® nur bei Patienten mit Symptomen erlaubt, schloss diese Studie sowohl Patienten ohne Symptome als auch mit leichten Symptomen ein. In dieser Studie verstarben Patienten, die mit Xofigo® in Kombination mit Zytiga® (Abirateronacetat) und Prednison/Prednisolon behandelt worden waren, durchschnittlich 2,6 Monate früher als Patienten, die Placebo in Kombination mit Zytiga® und Prednison/Prednisolon erhalten hatten. Darüber hinaus traten bei 29 Prozent der Patienten, die mit der Xofigo-Kombination therapiert worden waren, Knochenbrüche auf, verglichen mit elf Prozent der Patienten, welche die Placebo-Kombination erhalten hatten.

Es wird angenommen, dass Xofigo®, das vom Knochen aufgenommen wird, sich verstärkt an Stellen ansammelt, an denen der Knochen bereits vorgeschädigt ist (z. B. durch Osteoporose oder Mikrofrakturen), und dadurch das Risiko einer Knochenfraktur erhöht. Die Gründe für die mögliche frühere Sterblichkeit in dieser Studie sind noch nicht vollständig geklärt. Das pharmazeutische Unternehmen, das Xofigo® vermarktet, wurde verpflichtet, weitere Studien durchzuführen, um diese Ereignisse weiter zu charakterisieren und die dahinterstehenden Mechanismen zu klären.

Die Empfehlungen des PRAC wurden nun vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA gebilligt und der Europäischen Kommission zur endgültigen rechtlichen Entscheidung übermittelt.

Ergänzende Informationen finden sich auf der Website der EMA: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Xofigo/human_referral_prac_000071.jsp

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)

Der PRAC bewertet zurzeit alle Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu starken Einschränkungen und potenziell bleibenden Beeinträchtigungen führen können. Weiterhin werden auch die aktuelle wissenschaftliche Literatur und die Informationen der öffentlichen Anhörung des PRAC vom 13.06.2018 ausgewertet.

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

Weitere Informationen auf Seite 46 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2018 (www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/1-2018.pdf).

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones_and_fluoroquinolones_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000065.jsp

METHOTREXAT: EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN WEGEN DES MÖGLICHEN RISIKOS VON DOSIERUNGSFEHLERN

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1463, gestartet am 13.04.2018)

Die EMA setzt das Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zur Überprüfung des Risikos von Dosierungsfehlern mit Methotrexat fort.

Weitere Informationen auf Seite 41 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 2/2018 (www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/2-2018.pdf).

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Methotrexate_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000075.jsp

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

EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis zum 12. Juli 2018. 06.08.2018, EMA/PRAC/502958/2018

PRAC-SITZUNG VOM 09. BIS 12. JULI 2018

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. Juli 2018

Antiretrovirale Arzneimittel – Autoimmunhepatitis (EPITT-Nr. 18956)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance und der Literatur sowie der Antwort der Zulassungsinhaber hinsichtlich des Risikos für das Auftreten einer Autoimmunhepatitis unter der Therapie mit antiretroviralen Arzneimitteln (Liste s. u.) hat der PRAC beschlossen, dass die Zulassungsinhaber der betroffenen Arzneimittel innerhalb von drei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Fachinformationen um diese Nebenwirkung zu ergänzen.

Betroffen sind alle antiretrovirale Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen z. B. Tenofovir, Efavirenz, Emtricitabine, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.

Normales Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Anwendung (IVIg) – lupusähnliches Syndrom und verwandte Begriffe (EPITT-Nr. 19098)

Unter Berücksichtigung der vorhandenen Informationen einschließlich der Stellungnahme der Blood Product Working Party (BPWP) hinsichtlich des Risikos für das Auftreten eines lupusähnlichen Syndroms unter der intravenösen Anwendung von normalem Immunglobulin vom Menschen (IVIg) hat der PRAC beschlossen, dass die Zulassungsinhaber innerhalb von drei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen sollen, um die Produktinformationen um diese Nebenwirkung bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. Juli 2018)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Certolizumab Pegol; Etanercept; Golimumab; Infliximab	19128	lichenoide Hautreaktionen
Dasabuvir; Ombitasvir, Paritaprevir Ritonavir	19257	interstitielle Lungenerkrankung
Montelukast	19275	Dysphemie (Sprachstörungen)
Olmesartan	19258	Autoimmunhepatitis
Pembrolizumab	19267	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS)
Perindopril	19248	Raynaud-Phänomen
Propranolol	19223	erhöhtes Erkrankungsrisiko für Morbus Parkinson
Ranibizumab	19245	Angioödem
Thiamazol; Carbimazol	19274	Pankreatitis
Vemurafenib	19268	Herzversagen

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. Juli 2018

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Amitriptylin; Dosulepin; Oxybutynin; Paroxetin; Procyclidin; Tolterodin	19263	Demenz	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Fluorchinolone (systemische Anwendung) Ciprofloxacin; Flumequin; Levofloxacin; Lomefloxacin; Moxifloxacin; Norfloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Prulifloxacin; Rufloxacin	18651	Aortenaneurysma und -dissektion	Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformationen (Einreichung am 13.08.2018)
hormonelle Kontrazeptiva	19143	bekannter Zusammenhang zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und einer geringen Zunahme von Brustkrebs – Hinweise einer aktuellen Publikation	Bereitstellung eines Aktualisierungsvorschlags für die Produktinformationen (Einreichung am 01.08.2018)
normales Immunglobulin vom Menschen	19098	medikamenteninduziertes Lupussyndrom und ähnliche Krankheitsbilder	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Hydrochlorothiazid	19138	Hautkrebs	Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformationen; Vorschlag für einen Kommunikationsplan und eine Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) (Einreichung am 03.08.2018)
Levothyroxin; Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir	18896	mögliche Wechselwirkung, die zu einer verringerten Wirksamkeit von Levothyroxin und Hypothyreoidismus führen kann	keine Maßnahmen des Zulassungsinhabers notwendig

EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Juni 2018. 09.07.2018, EMA/PRAC/421646/2018

PRAC-SITZUNG VOM 11. BIS 14. JUNI 2018

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Juni 2018

Nabumeton – Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (EPITT-Nr. 19241)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance hinsichtlich des Risikos für Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit NSAIDs, einschließlich Nabumeton, ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber nabumetonhaltiger Arzneimittel innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieser Nebenwirkungen zu ergänzen. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hinsichtlich schwerer Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und DRESS, hingewiesen und engmaschig im Hinblick auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, sollte die Behandlung mit Nabumeton unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn ein Patient aufgrund der Anwendung von Nabumeton eine schwere Reaktion wie etwa SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf bei diesem Patienten die Behandlung mit Nabumeton zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden.

Vareniclin – Bewusstseinsverlust (EPITT Nr. 19146)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance und der Literatur hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von Bewusstseinsverlust unter Therapie mit vareniclinhaltigen Arzneimitteln ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber vareniclinhaltiger Arzneimittel innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieser Nebenwirkungen zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Juni 2018)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Biotin	19156	Störung klinischer Labortests
Carbimazol; Thiamazol	19238	neue Informationen über das bekannte Risiko von Geburtsfehlern und angeborenen Fehlbildungen in Expositionsfällen während der Schwangerschaft
Dolutegravir	19244	Auswertung vorläufiger Daten einer Beobachtungsstudie bzgl. des Risikos von Geburtsfehlern und angeborenen Fehlbildungen in Expositionsfällen während Schwangerschaft bei mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV)-infizierten Frauen
Dulaglutid; Exenatid; Liraglutid	19237	diabetische Ketoazidose
Nivolumab	19250	Keratoakanthom
Rivaroxaban	19240	erworbene Hämophilie
Tacrolimus (nur systemische Anwendung)	19246	Hepatitis-E-Infektion
Xylometazolin	19242	schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit Long-QT-Syndrom

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Juni 2018

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Hydrochlorothiazid	19138	Hautkrebs	Vorlage der vorgeschlagenen aktualisierten Produktinformation am 25.06.2018

Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 03. bis 06. September 2018 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus den EU Spontaneous Reporting Systems)	
Apixaban (EPITT19265)	Pankreatitis
Gabapentin (EPITT 19296)	Dysphagie
Vorinconazol (EPITT 19276)	DRESS-Syndrom
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Clomipramin; Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI); selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) (betroffene Wirkstoffe, Arzneimittel und Indikationen siehe Tagesordnung der PRAC-Sitzung) (EPITT 19277)	persistierende sexuelle Dysfunktion nach Absetzen
Denosumab (EPITT 18332)	Alopezie
Fingolimod (EPITT 19260)	autoimmunhämolytische Anämie
Nivolumab (EPITT 19282)	Sklerodermie
Pazopanib (EPITT 19281)	Rhabdomyolyse
Pemetrexed (EPITT 19289)	Synkopen
Rivaroxaban (EPITT 19294)	Studienabbruch der GALILEO-Studie bei Patienten, die eine künstliche Herzklappe mittels Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVR) erhalten hatten
Sunitinib (EPITT 19283)	Aortendissektion
Tocilizumab (EPITT 19273)	Psoriasis
laufende Signalverfahren	
Alemtuzumab (EPITT 19193)	Zytomegalievirus-Infektion
Dimethylfumarat (EPITT 19192)	immunthrombozytopenische Purpura und Thrombozytopenie
Duloxetin (EPITT 19175)	interstitielle Lungenerkrankungen
Fluorchinolone Ciprofloxacin; Flumequin; Levofloxacin; Lomefloxacin; Moxifloxacin; Norfloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Prulifloxacin; Rufloxacin (EPITT 18651)	Aortenaneurysma und -dissektion

laufende Signalverfahren	
Hydrochlorothiazid (EPITT 19138)	Hautkrebs
Ipilimumab (EPITT 19207)	Zytomegalievirus-Infektion des Gastro-intestinaltraktes
Olanzapin (EPITT 19202)	Somnambulismus
Sildenafil (EPITT 19287)	Todesfälle und pulmonale Hypertonie bei Anwendung in Off-Label-Indikation (vorzeitige intrauterine Wachstumsrestriktion)
Sitagliptin (EPITT 17608)	mögliche Wechselwirkung zwischen Sitagliptin und Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmern mit erhöhtem Risiko für Angioödeme

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum 11. bis 14. Juni 2018, 09. bis 12. Juli 2018 und 03. bis 06. September 2018 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

18.09.2018

TREPROSTINIL: RISIKO FÜR DAS AUFTRETEN VON GLIEDERSCHMERZ UND HIGH-OUTPUT-HERZ-INSUFFIZIENZ – UMSETZUNG DER EINSTIMMIGEN BESCHLÜSSE DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/33058/2017 VOM 25.01.2017 UND EMA/CMDH/413850/2018 VOM 27.06.2018

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten wird die Aufnahme von Gliederschmerz als häufige Nebenwirkung und von High-Output-Herzinsuffizienz bei nicht bekannter Häufigkeit in die Produktinformationen treprostinilhaltiger Arzneimittel empfohlen. Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid für den Wirkstoff Treprostinil infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG.

LINK
ZUM BEITRAG

18.09.2018

OXYTOCIN: RISIKO FÜR DIE AUSLÖSUNG SCHWERER SYSTEMISCHER REAKTIONEN NACH INFUSION – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/154226/2018 VOM 21.03.2018

Die Bewertung von neun Publikationen während des Berichtszeitraums, in denen der kausale Zusammenhang zwischen Oxytocin und Anaphylaxie untersucht wurde, weist darauf hin, dass die allergische Sensibilisierung gegenüber Latexallergenen ein signifikantes Risiko für die Auslösung schwerer systemischer Reaktionen nach der Infusion von Oxytocin darstellt und dass besondere Aufmerksamkeit bei der Behandlung von Gebärenden, die an einer Latexallergie leiden, angezeigt ist. Angesichts der Schwere einer Anaphylaxie und der in den bewerteten PSURs zu Oxytocin präsentierten Daten hielt der PRAC die Änderungen der Produktinformationen von oxytocinhaltigen Arzneimitteln für gerechtfertigt. Der Beipackzettel soll entsprechend aktualisiert werden. Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid für den Wirkstoff Oxytocin infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG.

LINK
ZUM BEITRAG

11.09.2018

SCHÖLLKRAUTHALTIGE ARZNEIMITTEL ZUR INNERLICHEN ANWENDUNG

Bayer Vital GmbH setzt die im Risikobewertungsverfahren angeordneten Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation für Iberogast auf Drängen des BfArM um. Weitere Informationen auf Seite 33.

LINK
ZUM BEITRAG

11.09.2018

WECHSELWIRKUNG VON FAMOTIDIN UND CALCIUMCARBONAT: VERLUST DER WIRKSAMKEIT VON CALCIUMCARBONAT BEI HÄMODIALYSEPATIENTEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/302864/2018 VOM 30.05.2018

Auf der Grundlage der Überprüfung zweier Veröffentlichungen, in denen ein Verlust der Wirksamkeit von Calciumcarbonat festgestellt wurde, wenn es Hämodialysepatienten als Phosphatbinder gleichzeitig mit Famotidin verabreicht wird, empfahl der PRAC die Änderung von Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, um Informationen über die gleichzeitige Anwendung bei Hämodialysepatienten hinzuzufügen. Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid für den Wirkstoff Famotidin infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG.

LINK
ZUM BEITRAG

11.09.2018

FLUVASTATIN: RISIKO FÜR DAS AUFTRETEN EINER DIARRHÖ – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/304276/2018 VOM 30.05.2018

Während des Berichtszeitraums wurden 81 und kumulativ 553 Fälle von Diarrhö berichtet. Aufgrund der Schwere bestimmter Fälle von Diarrhö war der PRAC angesichts der im Zuge der PSUR-Bewertungsverfahren für Fluvastatin vorgelegten Daten der Auffassung, dass die Aufnahme von Diarrhö bei nicht bekannter Häufigkeit in die Produktinformation von Arzneimitteln, die Fluvastatin enthalten, gerechtfertigt ist.

Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid für den Wirkstoff Fluvastatin infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG.

LINK
ZUM BEITRAG

07.09.2018

WECHSELWIRKUNG VON NAPROXEN UND NIEDRIG DOSIERTER ACETYLSALICYLSÄURE – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/229259/2018 VOM 25.04.2018

Klinische pharmakodynamische Daten deuten darauf hin, dass eine gleichzeitige Anwendung von Naproxen, die über einen Tag hinausgeht, den Effekt von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation verhindern kann. Diese Inhibition kann bis zu mehrere Tage nach Beendigung der Einnahme von Naproxen anhalten. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid für den Wirkstoff Naproxen infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG.

LINK
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

06.09.2018 **WIRKSTOFFKOMBINATION ADAPALEN/BENZOYLPEROXID: VERBRENNUNGSÄHNLICHE REAKTION AN DER ANWENDUNGSSTELLE – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/304100/2018 VOM 30.05.2018**

Auf der Grundlage der Daten, die mit dem PSUSA-Verfahren für den Zeitraum 01. Oktober 2014 bis 30. September 2017 überprüft worden waren, sowie der kumulativen Daten seit erstmaligem Inverkehrbringen innerhalb der EU (European Birth Date) ist der PRAC der Ansicht, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, welche die Wirkstoffe Adapalen/Benzoylperoxid enthalten, wie folgt zu aktualisieren sind: Im Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist die Nebenwirkung „Verbrennungsähnliche Reaktion an der Anwendungsstelle" mit der Häufigkeit „nicht bekannt" und die Aktualisierung der entsprechenden Fußnote hinzuzufügen. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu aktualisieren. Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid für die Wirkstoffkombination Adapalen/Benzoylperoxid infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG.

LINK
ZUM BEITRAG

06.09.2018 **ETOMIDAT: MÖGLICHES ERHÖHTES MORTALITÄTS- UND MORBIDITÄTSRISIKO BEI KRITISCH KRANKEN PATIENTEN, EINSCHLIESSLICH PATIENTEN MIT SEPSIS DURCH NEBENNIERENSUPPRESSION – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/303411/2018 VOM 30.05.2018**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Etomidat wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: Aufgrund der Ergebnisse mehrerer Studien und Metaanalysen, die die Auswirkungen von Etomidat auf die Mortalität und Morbidität in unterschiedlichen Patientenpopulationen untersucht haben, kann ein Zusammenhang zwischen einer durch Etomidat verursachten Nebennierensuppression und einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko bei kritisch kranken Patienten, einschließlich Patienten mit Sepsis, nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus trat bei allen Patienten eine vorübergehende Nebenniereninsuffizienz auf, hauptsächlich infolge der Inhibition von 11β-Hydroxylase, was zu verminderten Cortisolspiegeln führte. Deshalb muss „verminderter Cortisolspiegel" mit der Häufigkeitsangabe „sehr häufig" als Nebenwirkung zur Produktinformation von Etomidat enthaltenden Arzneimitteln hinzugefügt werden. In die Produktinformation muss zudem ein Warnhinweis aufgenommen werden, dass Etomidat bei kritisch kranken Patienten, einschließlich Patienten mit Sepsis, mit besonderer Vorsicht angewendet werden muss. Da eine einzelne Induktionsdosis Etomidat zu vorübergehender Nebenniereninsuffizienz und einem verminderten Serum-Cortisol-Spiegel führen kann, müssen Aussagen entfernt werden, die besagen, dass die Nebennierensuppression erst nach längerer/wiederholter Anwendung beobachtet wird und dass ein durch Nebennierensuppression hervorgerufener verminderter Cortisolspiegel nicht mit Veränderungen der Vitalparameter oder nachgewiesener erhöhter Mortalität assoziiert ist. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu. Das BfArM veröffentlicht den Umsetzungsbescheid für den Wirkstoff Etomidat infolge des europäischen PSUR-Single-Assessment-Verfahrens nach Artikel 107 d) bis g) der Richtlinie 2001/83/EG.

LINK
ZUM BEITRAG

23.08.2018 **HINWEISE FÜR PARALLELIMPORTEURE UND -VERTREIBER ZU DEN AKTUELLEN FÄLSCHUNGSVERDACHTSFÄLLEN BEI ARZNEIMITTELN ITALIENISCHEN URSPRUNGS IN DER EU**

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) weist aus gegebenem Anlass auf die gemeinsam mit dem BfArM veröffentlichte Mitteilung vom 20.10.2014 hin, die nach wie vor Gültigkeit besitzt. Parallelimporteure und -vertreiber werden gebeten, die Legalität von Arzneimitteln italienischen Ursprungs, die in Italien von den Zulassungsinhabern ganz überwiegend an Krankenhäuser und Krankenhausapotheken geliefert werden, mit der italienischen Zulassungsbehörde AIFA abzuklären. Italienische Krankenhausapotheken haben in der Regel keine Großhandelserlaubnis, somit ist davon auszugehen, dass diese Arzneimittel auch nicht aus Italien exportiert werden können.

Nach derzeitigem Kenntnisstand (22.08.2018) handelt es sich um folgende Arzneimittel: Afinitor, Atripla, Avastin, Caelyx, Ecalta, Eviplera, Exjade, Faslodex, Gilenya, Herceptin, Iressa, MabThera, Nplate (250 mg), Prezista, RoActemra, Stelara, Sutent, Tasigna, Truvada, Tysabri, Velcade, Viramune, Viread und Votrient. Die Abklärung mit der italienischen Behörde kann auch über die Bundesoberbehörden BfArM und PEI erfolgen (ras@bfarm.de; pharmakovigilanz1@pei.de).

LINK
ZUM BEITRAG

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Paul-Ehrlich-Institut

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

21.08.2018 **JETREA® (OCRIPLASMIN) – KEINE VERDÜNNUNG MEHR ERFORDERLICH VOR INJEKTION DER NEUEN 0,375 MG/0,3 ML INJEKTIONSLÖSUNG**

ThromboGenics NV informiert darüber, dass JETREA® 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung eine neue Formulierung ist und das bisherige JETREA® 0,5 mg/0,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung ersetzt. Diese neue Formulierung darf vor der Injektion nicht verdünnt werden. Bei Verwendung der neuen Injektionslösung ist das Injektionsvolumen von 0,1 ml direkt aus der Durchstechflasche anzuwenden. Wird die neue Formulierung versehentlich verdünnt, führt dies dazu, dass Patienten nur die Hälfte der empfohlenen Dosis erhalten und somit keine ausreichende therapeutische Wirkung erreicht wird.

LINK ZUM BEITRAG

17.08.2018 **THIOPENTAL INRESA 0,5 G/1,0 G UND TRAPANAL 0,5 G PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLÖSUNG (THIOPENTAL): VERTRIEBS- UND INDIKATIONSEINSCHRÄNKUNGEN AUFGRUND GMP-NON-COMPLIANCE**

Die Firma Inresa Arzneimittel GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief in Abstimmung mit der Aufsichtsbehörde, dem Regierungspräsidium Tübingen, über eine vorsorgliche Einschränkung der Anwendung auf strenge Indikationsstellungen sowie eine Vertriebseinschränkung auf Krankenhäuser und Kliniken. Diese Vertriebs- und Indikationseinschränkungen beruhen auf der GMP-non-Compliance beim Hersteller des sterilen Wirkstoffs Lampugnani Pharmaceutici SPA, die von der italienischen Behörde AIFA am 17. Juli 2018 (Eudra-GMP Database Report No.: IT/NCR/API/1//2018) festgestellt wurde, wonach die Sterilität der betroffenen Arzneimittel nicht mehr in dem gebotenen Maß als gesichert bewertet werden kann.

LINK ZUM BEITRAG

15.08.2018 **THIOPENTAL ROTEXMEDICA 500 mg und THIOPENTAL ROTEXMEDICA 1.000 mg (THIOPENTAL): VERTRIEBS- UND INDIKATIONSEINSCHRÄNKUNGEN AUFGRUND GMP-NON-COMPLIANCE**

Die Firma Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk informiert in einem Rote-Hand-Brief in Abstimmung mit dem Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein über die folgende vorsorgliche Einschränkung der Anwendung auf strenge Indikationsstellungen sowie eine Vertriebseinschränkung auf Krankenhäuser und Kliniken. Diese Vertriebs- und Indikationseinschränkungen beruhen auf der GMP-non-Compliance beim Hersteller des sterilen Wirkstoffs Lampugnani Pharmaceutici SPA, die von der italienischen Behörde AIFA vom 17.Juli 2018 (Eudra-GMP Database Report No.: IT/NCR/API/1//2018) festgestellt wurde, wonach die Sterilität der betroffenen Arzneimittel nicht mehr in dem gebotenen Maß als gesichert bewertet werden kann.

LINK ZUM BEITRAG

14.08.2018 **SACHVERSTÄNDIGENAUSSCHUSS FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT NACH § 53 ABSATZ 2 AMG – 79. SITZUNG (3. JULI 2018) – AUSZÜGE AUS DEM ERGEBNISPROTOKOLL**

TOP 5 Amprolium: Antrag auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht „zur Anwendung bei Tieren – ausgenommen zur Anwendung bei Brieftauben". Ergebnis: einstimmige Zustimmung.

TOP 6 Zubereitung aus Natriumbituminosulfonat und Hydrocortisonacetat: Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht. Ergebnis: mehrheitliche Zustimmung.

TOP 7 Distickstoffmonoxid: Antrag auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht. Ergebnis: einstimmige Zustimmung.

TOP 8 Levocetirizin zur oralen Anwendung: Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht. Ergebnis: einstimmige Zustimmung.

TOP 9 Diclofenac zum äußeren Gebrauch als Pflaster: Antrag auf Erweiterung der bestehenden Ausnahme von der Verschreibungspflicht. Ergebnis: mehrheitliche Zustimmung.

Top 10 Methocarbamol: Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht. Ergebnis: einstimmige Ablehnung.

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