

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 1 | März 2020

## EDITORIAL

Transparenz schafft Vertrauen und Wissen – Auswertung der Verdachtsfälle von Impfkomplicationen 03

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Umgang mit Arzneimittelrisiken am Beispiel von Nitrosaminen 04  
Therapie mit NSAID und Paracetamol in der Schwangerschaft 09  
Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2018 15

## FORSCHUNG

Sicherheitsprofil von Rötelnimpfstoffen bei (versehentlicher) Impfung in der Schwangerschaft 23

## PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2020 32  
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 40

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 46

### Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

### Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

### ZIEL

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

### MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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



## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER

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

### REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM  
Tel.: +49-(0)228-99-307-3278  
E-Mail: [Christian.Behles@bfarm.de](mailto: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](mailto:Corinna.Volz-Zang@pei.de)  
Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Pharmakovigilanz PEI

### LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

### VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen werden ([www.bfarm.de/bulletin](http://www.bfarm.de/bulletin) und [www.pei.de/bulletin-sicherheit](http://www.pei.de/bulletin-sicherheit)).

ISSN (Print) 2190-0779  
ISSN (Internet) 2190-0787

### NACHDRUCK

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

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

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

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

## AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

## MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

## // Transparenz schafft Vertrauen und Wissen – Auswertung der Verdachtsfälle von Impfkomplicationen //

Liebe Leserinnen und Leser,

wie in jeder ersten Ausgabe des Jahres haben die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Arzneimittelsicherheit im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen eines Jahres, diesmal für den Zeitraum 2018, analysiert, bewertet und die Ergebnisse zusammengefasst. Es ist zu beachten, dass es sich bei den gemeldeten Fällen um Verdachtsfälle und nicht um nachgewiesene Impfkomplicationen handelt. In vielen Fällen besteht kein ursächlicher, sondern nur ein mehr oder weniger enger zeitlicher Zusammenhang mit einer Impfung. Unerwünschte Ereignisse treten auch rein zufällig zeitlich nach Impfungen auf und können dann fälschlicherweise in einen kausalen Zusammenhang mit Impfungen gebracht werden. Eine niedrige Meldeschwelle ist aber wichtig, damit wir im PEI in Zusammenarbeit mit unseren EU-Schwesterbehörden und der Europäischen Arzneimittelagentur EMA neue Risikosignale zeitnah erkennen und, sofern erforderlich, Maßnahmen zur Risikominimierung einleiten können. Um jenseits der Meldeverpflichtung durch Angehörige der Gesundheitsbehörden auch die Meldung durch die Öffentlichkeit zu fördern, können bereits seit 2012 betroffene Personen oder deren Angehörige Verdachtsfälle von Nebenwirkungen online beim PEI melden (<https://nebenwirkungen.pei.de>).

Zusätzlich zur jährlichen Auswertung der in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle von Impfkomplicationen haben die Expertinnen und Experten der Arzneimittelsicherheit die Rötelnimpfungen im Hinblick auf das Sicherheitsprofil bei (versehentlicher) Impfung in der Schwangerschaft gesondert in den Fokus genommen. Die Impfung mit Lebendimpfstoffen ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Dennoch kam und kommt es immer wieder kurz vor der Empfängnis oder in der Frühschwangerschaft zur Impfung mit Röteln- bzw. Mumps-Masern-Rötelnimpfstoffen. Ist damit ein Risiko für eine iatrogene kongenitale Rötelnembryopathie (congenital rubella syndrome, CRS) verbunden? In einem systematischen Review mit Metaanalyse gingen die Expertinnen und Experten dieser Frage nach. Die aufwendige Analyse bestätigt erneut, dass eine versehentliche Rötelnimpfung in der Frühschwangerschaft nicht zu einem CRS führt. Dieses Ergebnis ist auch vor dem Hintergrund des seit dem 1. März 2020 geltenden Masernschutzgesetzes von Interesse, da die Impfung gegen Masern mit Kombinationsimpfstoffen gegen Mumps, Masern und Röteln (und gegebenenfalls Varizellen) erfolgt.

Prof. Dr. Klaus Cichutek

## // Umgang mit Arzneimittelrisiken am Beispiel von Nitrosaminen //

M. WITTSTOCK

I. JENNICHES

J. DUSSA

(BfArM)

Was im Juni 2018 als möglicher Qualitätsmangel einiger valsartanhaltiger Arzneimittel mit Wirkstoff des Herstellers Zhejiang Huahai in China begann, stellt sich nun anderthalb Jahre später als eine weitreichende Herausforderung dar. Nitrosamine, die auch in einigen Lebensmitteln und Trinkwasser enthalten sind, werden auf Basis von Tierstudien als potenziell krebserregend eingestuft. Weltweit arbeiten die pharmazeutische Industrie und die Arzneimittelüberwachungs- und Zulassungsbehörden daher daran, die Ursachen der in verschiedenen Wirkstoffen und Arzneimitteln gemessenen Spuren von Nitrosaminverunreinigungen aufzuklären und spezifische Maßnahmen zu ergreifen, um das Vorhandensein von Nitrosaminen in Humanarzneimitteln zukünftig zu vermeiden. Die bisher in anderen Wirkstoffen und Arzneimitteln nachgewiesenen Mengen an Nitrosaminen sind deutlich geringer als die in dem Wirkstoff Valsartan von Zhejiang Huahai gemessenen Werte. Zumeist wurden die festgelegten Grenzwerte unter- oder nur gering überschritten. Aufgrund begrenzter Laborkapazitäten und der komplexen Analyse der sehr geringen Nitrosaminkonzentrationen (ppb-Bereich) wird eine flächendeckende Testung der potenziell risikobehafteten Wirkstoffe und Arzneimittel noch einige Zeit in Anspruch nehmen. Die zurzeit zur Verfügung stehenden Analyseergebnisse deuten jedoch auf eine Entspannung des Problems hin. Ein akutes Risiko für die Patienten bestand bei allen bisher gefundenen Nitrosaminverunreinigungen nicht. Das BfArM wird mit zwei Artikeln über die bisherigen Erkenntnisse berichten. In diesem Artikel wird der Fokus vor allem auf der bisherigen Entwicklung und den umgesetzten Maßnahmen liegen, wohingegen sich der zweite Artikel mit der Bewertung aus toxikologischer Sicht befasst.

### ENTDECKUNG DER VERUNREINIGUNGEN

Im Juni 2018 erhielt eine deutsche Landesüberwachungsbehörde Kenntnis von einer bis dahin unbekanntem Verunreinigung im Wirkstoff Valsartan. Ein Zulassungsinhaber für diesen Blutdrucksenker hatte erweiterte, über die analytischen Anforderungen des Arzneibuchs hinausgehende Untersuchungen für Valsartan des chinesischen Herstellers Zhejiang Huahai durchgeführt. Dabei wurde eine unbekannte Verunreinigung entdeckt, die sich als N-Nitrosodimethylamin (NDMA) herausstellte. Zum damaligen Zeitpunkt schien eine mögliche GMP-Nichteinhaltung bzw. eine Umstellung im Herstellungsprozess einer bestimmten Firma ursächlich zu sein. Das Valsartanmolekül enthält in seiner chemischen Struktur einen sogenannten Tetrazolring, der unter bestimmten Reaktionsbedingungen während der Herstellung zur Bildung von NDMA führen kann (Abbildung 1).

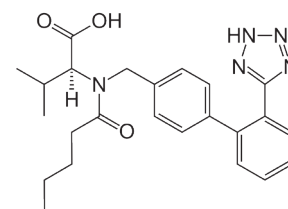


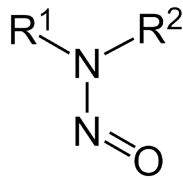
Abbildung 1:  
Valsartanmolekül

Tetrazolring rechts oben

NDMA ist eine flüssige, wasserlösliche Substanz, die keinen charakteristischen Geruch besitzt. Chemisch gehört NDMA in die Gruppe der Nitrosamine. Die allgemeine Strukturformel ist in Abbildung 2 dargestellt, R1 und R2 stehen dabei für Alkyl- oder Aryl-Reste. NDMA wurde von der Internationalen Agentur für Krebsforschung der WHO (IARC) und der EU als vermut-

**Abbildung 2:**  
**Allgemeine Strukturformel für**  
**Nitrosamine**

R1 und R2 stehen dabei für Alkyl- oder Aryl-Reste.



lich krebserregend beim Menschen eingestuft. Nitrosamine kommen in vielen Bereichen vor. Nennenswerte Quellen für den Menschen sind neben Tabakrauch auch Lebensmittel (Bier, geräucherte/gepökelte Fleisch- und Wurstwaren, Käse), Kosmetika und Bedarfsgegenstände aus Gummi.<sup>1</sup>

Die höchsten Mengen der Verunreinigung, die den Grenzwert deutlich überschritten hatten, wurden in den Valsartan-Wirkstoff-Chargen des Herstellers Zhejiang Huahai ermittelt (0,1 bis 240,1 ppm, im Mittel 60,13 ppm).<sup>2</sup> Dies führte zu einer Reihe von vorsorglichen Chargenrückrufen von Fertigarzneimitteln und zu einer Einleitung eines EU-Risikobewertungsverfahrens zur Überprüfung des Herstellungsverfahrens aller sartanhaltigen Arzneimittel. Das BfArM empfahl nach fachlicher Bewertung des Sachverhalts und der Versorgungssituation zusätzlich den Austausch der betroffenen valsartanhaltigen Arzneimittel auf Patientenebene.<sup>3</sup>

### DAS PROBLEM WEITET SICH AUS

Im weiteren Verlauf des Verfahrens wurde festgestellt, dass Nitrosaminverunreinigungen auch im Wirkstoff (Valsartan) anderer Hersteller auftreten können. Diese wurden in einer Vielzahl von Arzneimitteln mit einem hohen Marktanteil in Deutschland sowie der EU und weltweit eingesetzt. Aufgrund der hohen Anzahl potenziell betroffener Patienten ergaben sich daraus neben der Qualitätsproblematik auch gravierende Auswirkungen auf die Arzneimittelversorgung. Grundsätzlich liegt die primäre Zuständigkeit für mögliche Qualitätsmängel und GMP-Nichteinhaltungen bei den Landesüberwachungsbehörden. Da ein Rückruf von Arzneimitteln verschiedener Zulassungsinhaber jedoch in der Regel auch die Zuständigkeit mehrerer Landesbehörden bedeutet, übernehmen die Bundesoberbehörden nach Absprache mit den Landesbehörden in solchen Fällen eine koordinierende Funktion. Im Jahr 2019 haben die Bundesoberbehörden BfArM und PEI durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) zudem eine eigene, ergänzende Rückrufkompetenz erhalten. Das BfArM stellt als zentraler Kontaktpunkt im Schnellwarnsystem für Qualitätsmängel den Informationsfluss zwischen dem Ausland und den deutschen Überwachungsbehörden sicher. Durch die zentrale Koordination soll nicht nur ein harmonisiertes Vorgehen bei der Gefahrenabwehr, sondern auch die Vermeidung von gravierenden Versorgungsengpässen in Deutschland sichergestellt werden. Da von der Valsartanproblematik viele europäische Mitgliedstaaten sowie außereuropäische Länder betroffen waren, übernahm zudem die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) Koordinierungsaufgaben für die EU. Zur raschen Aufklärung der Ursache sowie Umsetzung von Maßnahmen zum Gesundheitsschutz wurde ein EU-weites Maßnahmenpaket geschürt und initiiert. Im Rahmen weiterer geforderter Untersuchungen wurden anschließend auch Spuren von Nitrosaminen in anderen Sartanen sowie in anderen Wirkstoffen wie z. B. den Antidiabetika Pioglitazon und Metformin sowie dem Magensäureblocker Ranitidin<sup>4</sup> nachgewiesen. International wurde ein Grenzwert für eine NDMA-Belastung von 96 ng/Tag festgelegt. In Bezug auf die Tageshöchstdosis von Valsartan (320 mg) ergibt das einen Grenzwert von 0,300 ppm im Wirkstoff. Der Grenzwert berechnet sich unter der Annahme der maximal möglichen zugelassenen Dosierung und der lebenslangen Einnahme eines mit Nitrosaminen belasteten Arzneimittels. Für die Sartane soll zusätzlich nach einer Übergangsfrist von zwei Jahren nach der Veröffentlichung des Abschlussberichtes zum Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 ein Grenzwert von 0,03 ppm (technisches Limit) eingeführt werden.

Für die weiteren Wirkstoffe, in denen bislang Nitrosamine identifiziert wurden, ergeben sich die in der Tabelle auf Seite 6 genannten aktuell geltenden Grenzwerte.

**Tabelle: Grenzwerte NDMA**

Wirkstoff	Tageshöchstdosis [mg]	NDMA-Grenzwert [ng / Tag]	NDMA-Grenzwert im Wirkstoff [ppm]
Valsartan	320	96,0	0,300
Losartan	150	96,0	0,640
Olmesartan	40	96,0	2,400
Irbesartan	300	96,0	0,320
Candesartan	32	96,0	3,000
Ranitidin	900 (Zollinger-Ellison-Syndrom [ZES]: 6.000 mg)	96,0	0,107 (ZES: 0,016 ppm)
Pioglitazon	45	96,0	2,133
Metformin	3.000	96,0	0,032

Die bisherigen Messergebnisse deuten darauf hin, dass im Gegensatz zu Valsartan des Herstellers Zhejiang Huahai bei den anderen untersuchten Wirkstoffen die Verunreinigungen in vielen Fällen unterhalb des jeweiligen Grenzwertes liegen oder diesen nur moderat überschreiten. Alle weiteren bisher untersuchten Arzneimittel sind damit deutlich geringer belastet als Valsartan.

### **MASSNAHMENPAKET IN DEUTSCHLAND**

Zur Koordinierung der regulatorischen Maßnahmen in Deutschland führte das BfArM mehrere Bund-Länder-Telefonkonferenzen durch. Diese Konferenzen dienten, neben der Information aller beteiligten Behörden, in erster Linie der Abstimmung eines harmonisierten Vorgehens innerhalb Deutschlands, u.a. in Bezug auf die Durchführung von Rückrufen belasteter Chargen. Die Information der Öffentlichkeit wurde zudem über Pressemitteilungen und regelmäßig aktualisierte Beiträge auf der Homepage des BfArM sichergestellt. Für die größtenteils vorsorglich durchgeführten Rückrufe der Zulassungsinhaber von valsartan-, irbesartan- und losartanhaltigen Arzneimitteln wurde zudem auf die Homepage der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) mit den entsprechenden Rückrufinformationen verwiesen. Analog wurde bei ranitidinhaltigen Arzneimitteln verfahren. Zusätzlich wurde eine sogenannte „Valsartan-Hotline“ mit Mitarbeitern aus den Bereichen Qualität, Zulassung und Toxikologie im BfArM eingerichtet, sodass Anfragen an das BfArM auch telefonisch durch einen kompetenten Ansprechpartner beantwortet werden konnten.

Über seine Homepage informiert das BfArM außerdem die Öffentlichkeit über von Zulassungsinhabern gemeldete Liefer- und Versorgungsengpässe. Zu Fragen der Sicherstellung der Arzneimittelversorgung wurde als Ergebnis des Pharmadialoges 2016 vom BMG ein „Jour Fixe zu Liefer- und Versorgungsengpässen“ unter der Leitung des BfArM eingerichtet. Zentrales Anliegen des Gremiums, das aus Vertretern der Ärzte- und Apothekerschaft, der Landesbehörden und der pharmazeutischen Industrie besteht, ist es, die Versorgungslage zu beobachten, zu bewerten und geeignete Maßnahmen abzustimmen.<sup>5</sup> So konnten in der 7. Sitzung des Jour Fixe am 04.07.2018 alle erforderlichen Ad-hoc-Maßnahmen im Sinne der Versorgungssicherheit und Patientensicherheit abgestimmt und adressiert werden.<sup>6</sup> Auf Basis der bisher gemessenen Nitrosaminkonzentrationen, inkl. Valsartan, überwiegt der Nutzen aller betroffenen Arzneimittel bisher bei Weitem das Risiko der möglichen Nitrosaminexposition.

### MITARBEIT UND VORGEHEN IN EU-NETZWERKEN

Deutsche Behörden beteiligen sich aktiv in einer Vielzahl von europäischen Netzwerken. Diese Netzwerke sollen einheitliche hohe Standards in Bezug auf die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln sicherstellen. In diese Netzwerke sind auch die Landesüberwachungsbehörden eingebunden. Diese führen in Deutschland sowie in Drittstaaten, wie z. B. Indien und China, GMP-Inspektionen, z. T. gemeinsam mit ihren EU-Kollegen, durch. Die amtlichen Arzneimitteluntersuchungsstellen der Bundesländer kooperieren zudem über das Official Medicines Control Laboratory (OMCL)-Netzwerk des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM). Für Valsartan und andere von einer Nitrosaminverunreinigung betroffene Wirkstoffe entwickelten sie sensitive Analysemethoden zum Nachweis von Nitrosaminen im Spurenbereich. Hierbei wurden neben den Analysemethoden auch Messergebnisse ausgetauscht, um eine Priorisierung der Untersuchungen der zahlreichen Proben zu ermöglichen. Die Durchführung der umfangreichen Messungen war dennoch zu Beginn aufgrund der Etablierung und Validierung der Analysemethoden, der unzureichenden Verfügbarkeit der Referenz-Standards sowie begrenzter Laborkapazitäten für Behörden- und Industrielabore erschwert.

Die Bundesoberbehörden PEI und BfArM arbeiten ebenfalls aktiv in den europäischen Netzwerken zum Zulassungswesen und zur Arzneimittelsicherheit. Informationen zu Rückrufen von valsartanhaltigen und anderen von Nitrosaminverunreinigungen betroffenen Arzneimitteln wurden über das Schnellwarnsystem für Qualitätsmängel ausgetauscht. In ca. 35 Telefonkonferenzen des Netzwerkes wurden und werden weiterhin Messwerte und mögliche daraus resultierende regulatorische Maßnahmen diskutiert. Hierbei wird stets ein europäisch harmonisiertes Vorgehen angestrebt. Hintergrund der Notwendigkeit eines harmonisierten Vorgehens ist das Gemeinschaftsinteresse, da viele Sartane sowie andere betroffene Arzneimittel europäisch zugelassen sind und die Märkte in den EU-Mitgliedstaaten oft von denselben Zulassungsinhabern und Wirkstoffherstellern beliefert werden. Das BfArM war im Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) ebenfalls an dem europäischen Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu Valsartan in herausgehobener Rolle (Funktion des Berichterstatters) beteiligt, das später auf sämtliche Sartane mit einem Tetrazolring ausgeweitet wurde. Als weitere vorsorgliche Maßnahme hat die EMA zudem ein Artikel 5(3)-Verfahren eingeleitet, in dem alle Zulassungsinhaber aufgefordert wurden, spezifische Maßnahmen zu ergreifen, um das Risiko einer möglichen Nitrosaminverunreinigung in allen chemisch hergestellten Humanarzneimitteln zu erkennen und zu vermeiden.<sup>7</sup> Auch in diesem EU-weiten Verfahren ist das BfArM Berichterstatter. Der Abschluss dieser Risikobewertungen und ggf. daraus folgende Analysen sind auf Grund der Vielzahl zugelassener Arzneimittel mit einem sehr hohen Aufwand verbunden und werden noch längere Zeit in Anspruch nehmen.

Die Monographien des europäischen Arzneibuches der verschiedenen Sartane wurden zudem um die Prüfung auf Nitrosamine als mögliche Verunreinigung ergänzt. Die jeweiligen einzuhaltenden Grenzwerte sind darüber hinaus in den sogenannten Certificates of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia (CEP), die vom EDQM für die arzneibuchkonforme Herstellung eines Wirkstoffes ausgestellt werden, festgehalten. Sartanhaltige Fertigarzneimittel müssen außerdem vor der Chargenfreigabe auf die Einhaltung der aktuell geltenden Nitrosamingrenzwerte geprüft werden. Somit wird eine Einhaltung der Grenzwerte auf Ebene der Wirkstoffe sowie der Fertigarzneimittel sichergestellt. Des Weiteren wird aktuell über das oben genannte Artikel-31-Verfahren eine Risikoabschätzung und Einführung von qualitätssichernden Maßnahmen durch die Zulassungsinhaber gefordert. Erfolgt keine bzw. eine unzureichende Umsetzung der vorgesehenen risikominimierenden Maßnahmen, ist beabsichtigt,

## REFERENZEN

1. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL): Nitrosamine – Untersuchungsergebnisse 2009; [www.lgl.bayern.de/lebensmittel/chemie/toxische\\_reaktionsprodukte/nitrosamine/ue\\_2009\\_nitrosamine.htm](http://www.lgl.bayern.de/lebensmittel/chemie/toxische_reaktionsprodukte/nitrosamine/ue_2009_nitrosamine.htm)
2. EMA: Assessment report – Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC on angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group. 14.02.2019, EMA/217823/2019; [www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sartans-article-31-referral-chmp-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sartans-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf)
3. BfArM: Valsartan: BfArM empfiehlt Wechsel auf Arzneimittel, die nicht vom Rückruf betroffen sind. Pressemitteilung 6/18 vom 13.07.2018; [www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2018/pm6-2018.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2018/pm6-2018.html)
4. EMA: EMA to review ranitidine medicines following detection of NDMA. 20.09.2019, EMA/503622/2019; [www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-review-ranitidine-medicines-following-detection-ndma\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-review-ranitidine-medicines-following-detection-ndma_en.pdf)
5. Dahl C et al.: Liefer- und Versorgungsengpässe bei Humanarzneimitteln – Eine Übersicht über die Aktivitäten des BfArM. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2016;4:22-29; [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/4-2016.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/4-2016.pdf)
6. BfArM: Protokoll zum 7. Jour Fixe zum Thema „Liefer- und Versorgungsengpässe“ am 04.07.2018; [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/jourfixe/protokolle/protokoll\\_jf\\_7.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/jourfixe/protokolle/protokoll_jf_7.html)
7. EMA: Request to evaluate the risk of the presence of nitrosamine impurities in human medicinal products containing chemically synthesised active pharmaceutical ingredients. 19.09.2019, EMA/189634/2019; [www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders_en.pdf)

diese Zulassungen bis zur vollständigen Umsetzung ruhen zu lassen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die betroffenen Arzneimittel verunreinigt sind.

Das mögliche Patientenrisiko, das sich aus den Nitrosaminverunreinigungen ergeben kann, wurde auf europäischer Ebene in der Safety Working Party (SWP) bewertet. Das mögliche zusätzliche Krebsrisiko durch die Verunreinigung mit Nitrosaminen wurde als sehr gering eingeschätzt. Bei einer sogenannten Worst-Case-Betrachtung wurde angenommen, dass Patienten über einen Zeitraum von sechs Jahren täglich ein mit 60,13 ppm NDMA verunreinigtes Valsartan in der höchsten Dosierung von 320 mg eingenommen haben. Die 60,13 ppm entsprechen der durchschnittlichen NDMA-Belastung der Valsartan-Chargen von Zhejiang Huahai, dessen Chargen mit Abstand am höchsten kontaminiert waren. Dieses Szenario wird als sehr unwahrscheinlich und deshalb als Worst-Case angesehen. In diesem Worst-Case könnten unter 100.000 Patienten 22 zusätzliche Krebsfälle auftreten.

Bei dieser Worst-Case-Betrachtung, die auf einer rein statistischen Hochrechnung beruht, kann davon ausgegangen werden, dass die Bedingungen höchstwahrscheinlich auf keinen Patienten zutreffen. Das patientenindividuelle Risiko ergibt sich dann aus den tatsächlichen Bedingungen, wie der eingenommenen Tagesdosis, dem Einnahmezeitraum und vielem mehr. Bei Valsartan, aber vor allem auch bei den weiteren Wirkstoffen waren und sind viele Chargen völlig unbelastet oder unterhalb der geltenden Grenzwerte. Eine detaillierte toxikologische Bewertung wird im Rahmen des zweiten Artikels des BfArM beschrieben sein.

## FAZIT

Die Bearbeitung des Nitrosamin-Falls hat gezeigt, dass die erfolgreiche Umsetzung derart umfangreicher Ursachenanalysen und Maßnahmen nur in enger Zusammenarbeit der Landesüberwachungsbehörden, Bundesoberbehörden und pharmazeutischen Industrie erfolgen kann. Zur raschen Eindämmung der Problematik und zum Gesundheitsschutz waren und sind kombinierte Maßnahmen auf Zulassungsebene und auf Überwachungs- und Inspektionsebene notwendig. Die benötigte Koordination des harmonisierten Vorgehens wurde und wird auch weiterhin in Deutschland vom BfArM und in der Europäischen Union von der EMA übernommen. Alle bisher in anderen Wirkstoffen und Fertigarzneimitteln nachgewiesenen Nitrosaminverunreinigungen sind um ein Vielfaches geringer als die 2018 festgestellten NDMA-Werte in Valsartan des Herstellers Zhejiang Huahai. Die Nitrosaminkonzentrationen in den untersuchten Arzneimitteln liegen in vielen Fällen unterhalb der jeweiligen Grenzwerte bzw. geringfügig bis moderat darüber (ppb-Bereich). Die Grenzwerte werden stets in Abhängigkeit von der Tageshöchstdosis und lebenslanger täglicher Aufnahme berechnet. Zudem orientiert sich der Grenzwert an dem karzinogenen Potenzial des jeweiligen Nitrosamins, das nicht für alle Nitrosamine bestätigt ist. Unabhängig vom toxikologisch festgelegten Grenzwert müssen Entscheidungen über regulatorische Maßnahmen immer einzelfallbezogen getroffen werden, da stets die Schwere der zu behandelnden Erkrankung, die therapeutische Bedeutung der Arzneimittel sowie die Verfügbarkeit von alternativen Präparaten berücksichtigt werden müssen. Eine sichere Arzneimittelversorgung umfasst stets auch die Vermeidung gravierender Versorgungsengpässe auf Basis einer patientenorientierten Nutzen-Risiko-Abwägung. Weiterhin arbeiten Industrie und Behörden intensiv daran, um Nitrosaminverunreinigungen in Arzneimitteln zu vermeiden.



## // Therapie mit NSAID und Paracetamol in der Schwangerschaft //

K. DATHE

C. SCHAEFER

(Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin)

Schmerzen, Fieber und entzündliche Erkrankungen gehören auch bei Schwangeren zu den häufigen Indikationen einer Arzneimittelanwendung, wobei in der Schwangerschaft die Notwendigkeit einer Arzneimittelbehandlung besonders kritisch geprüft werden muss. Neben nicht medikamentösen Therapiealternativen zählen in üblicher Dosierung NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) im ersten und zweiten Trimenon und Paracetamol in der gesamten Schwangerschaft zu den Arzneimitteln der ersten Wahl. NSAID sollten aufgrund des erwiesenen Prostaglandin-Antagonismus mit Auswirkungen auf den fetalen Kreislauf (Verengung des Ductus arteriosus Botalli) und die Nierenfunktion des Fetus nach der 28. Schwangerschaftswoche nicht mehr eingenommen werden. Einzelfallbeobachtungen deuten darauf hin, dass NSAID auch vor der 28. Schwangerschaftswoche die genannten, durch Prostaglandin-Antagonismus erklärten Effekte auslösen können.

NSAID wirken über die Hemmung der Cyclooxygenase-1 und Cyclooxygenase-2, wobei die als „Coxibe“ bezeichneten Arzneimittel selektiv Cyclooxygenase-2 inhibieren. Hiervon abzugrenzen ist Paracetamol, das als atypischer Cyclooxygenase-Inhibitor zusätzliche direkte Angriffspunkte im Zentralnervensystem aufweist. Paracetamol wirkt antipyretisch und analgetisch, zeigt jedoch keine antiphlogistischen Eigenschaften und gehört definitiv nicht zu den NSAID.

Nachfolgend werden wichtige Studienergebnisse beim Menschen zu potenziellen Effekten von NSAID und Paracetamol getrennt für das erste Trimenon (Embryonalphase) sowie für das zweite und dritte Trimenon (Fetalphase) aufgeführt.

### EXPOSITION IM ERSTEN TRIMENON

In den ersten zwölf Schwangerschaftswochen (SSW) entwickelt und differenziert sich das embryonale Gewebe, die Organsysteme werden angelegt. Während der sensiblen Embryonalphase können durch exogene Noxen, wie beispielsweise Arzneimittel, angeborene Fehlbildungen und Organfunktionsstörungen entstehen.

#### Paracetamol

Zu Paracetamol wurden in den vergangenen Jahren Studienergebnisse publiziert, die einen Zusammenhang zwischen Einnahme in der Schwangerschaft und Auffälligkeiten beim Kind zum Thema hatten. Hierzu gehörten u. a. ADHS und Autismus-Spektrum-Störungen,<sup>1-3</sup> Sprachentwicklungsverzögerung,<sup>4</sup> Asthma<sup>5,6</sup> und Hodenhochstand.<sup>7</sup> Auch wenn die in diesen Studien ermittelten Ergebnisse hinsichtlich beobachtetem Effekt, vulnerablen Expositionsintervall, Reproduzierbarkeit durch andere Forschergruppen, Diagnosekriterien etc. zum Teil inkonsistent sind und die Schädigungsmechanismen spekulativ bleiben,<sup>8</sup> haben die Publikationen zur Verunsicherung beim Einsatz dieses Analgetikums geführt.

Paracetamol ist zur Anwendung während der Schwangerschaft zugelassen. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzestmöglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit eingenommen werden.

## NSAID

Auch für verschiedene NSAID wurden in den vergangenen Jahren Studien zur Exposition im ersten Trimenon durchgeführt, die sich zunächst meist auf die Wirkstoffgruppe als solche, aber auch speziell auf Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen bezogen. Einige dieser Studien, vor allem retrospektive Fall-Kontroll-Untersuchungen, ergaben eine Assoziation mit speziellen Fehlbildungen, z. B. Herzfehler (Septumdefekte), Gastroschisis oder Lippen(-Kiefer-Gaumen)-Spalten.<sup>9-12</sup> Andere populationsbasierte Studien, die mehrere tausend Schwangerschaftsverläufe auswerteten, zeigten jedoch kein erhöhtes allgemeines oder spezifisches Fehlbildungsrisiko für Ibuprofen oder Diclofenac.<sup>13, 14</sup> Für Naproxen und Nimesulid ist die Studienlage diskrepant, sodass noch nicht abschließend geklärt ist, ob ein gering erhöhtes Risiko für spezifische Fehlbildungen besteht.<sup>12, 13, 15, 16</sup> Auch ein leicht erhöhtes Fehlgeburtsrisiko nach NSAID-Exposition um den Konzeptionszeitpunkt und im ersten Trimenon wurde diskutiert;<sup>17-19</sup> andere Studien konnten dies nicht bestätigen.<sup>20</sup>

Aufgrund der insgesamt unzureichenden Studienlage zur Sicherheit von NSAID im ersten Trimenon wurden vom Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie weitere Untersuchungen durchgeführt. Prospektive Beobachtungsstudien mit Vergleichsgruppen sowie Fallserien auf Basis prospektiv archivierter Schwangerschaftsverlaufsdaten (Embryotoxkohorte) sind etablierte Verfahren an unserem Institut. Hinsichtlich der Sicherheit von NSAID im ersten Trimenon wurden als primäre Endpunkte angeborene Fehlbildungen und Spontanaborte analysiert. Fragestellungen zu später im Kindes- oder im Erwachsenenalter auftretenden Störungen, wie z. B. Verhaltensauffälligkeiten oder Fertilitätsstörungen, können auf Basis der in der Embryotoxkohorte dokumentierten Daten nicht untersucht werden.

Gemäß den zugelassenen Produktinformationen sollten NSAID im ersten und zweiten Trimenon nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Die Dosis sollte so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Während des dritten Trimesters sind NSAID kontraindiziert.

### Ibuprofen

Ibuprofen ist eines der am häufigsten angewendeten NSAID im ersten und zweiten Trimenon, auch weil es in niedriger Dosierung rezeptfrei in der Apotheke erhältlich ist. In der Studie, die auf Daten der Embryotoxkohorte basiert, wurden 1.117 Schwangerschaftsverläufe mit Ibuprofenexposition im ersten Trimenon einer nicht exponierten Vergleichskohorte (n=2.229) gegenübergestellt. Es wurde keine erhöhte Rate für angeborene Fehlbildungen nachgewiesen (4,8 % vs. 4,1 %; Odds Ratio adjustiert [OR adjustiert] 1,11; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,75–1,64), auch die Rate von Spontanaborten, berechnet als kumulative Inzidenz in Prozent, war unauffällig (15,5 % vs. 16,6 %; Hazard Ratio adjustiert [HR adjustiert] 0,85; 95 %-KI: 0,65–1,11). Ein Großteil der Schwangeren nahm Ibuprofen bei akuten Situationen maximal eine Woche lang ein. Eine Subanalyse von Schwangerschaften mit einer längeren Therapie ( $\geq 30$  Tage), z. B. im Rahmen einer chronischen Symptomatik, zeigte kein höheres Risiko für angeborene Fehlbildungen beim Kind.<sup>21</sup>

### Diclofenac

Außerhalb der Schwangerschaft ist auch Diclofenac als Analgetikum und Antiphlogistikum etabliert. In der Schwangerschaft ist der Erfahrungsumfang allerdings begrenzt. Die Embryotox-Studie ergab bei 260 im ersten Trimenon exponierten Schwangeren im Vergleich zu 778 nicht exponierten Schwangeren weder einen Hinweis auf erhöhte Fehlbildungsrisiken (1,8 % vs. 3,1 %; OR adjustiert 0,59; 95 %-KI: 0,17–2,08) noch auf eine erhöhte Spontanabortalrate (13,4 % vs. 16,8 %; HR adjustiert 0,90; 95 %-KI: 0,56–1,46).<sup>22</sup> Kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko fand sich auch in einer italienischen Studie mit 145 exponierten Schwangeren im Vergleich zu 501 nicht exponierten Schwangeren.<sup>23</sup>

## REFERENZEN

1. Brandlistuen RE et al.: Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol.* 2013;42(6):1702-1713
2. Liew Z et al.: Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* 2014;168(4):313-320
3. Ji Y et al.: Association of Cord Plasma Biomarkers of In Utero Acetaminophen Exposure With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry.* 2019;1-11
4. Bornehag C-G et al.: Prenatal Exposure To Acetaminophen And Children's Language Development At 30 Months. *Eur Psychiatry.* 2018;51:98-103
5. Henderson AJ et al.: Acetaminophen and asthma. *Paediatric respiratory reviews.* 2013;14(1):9-16
6. Shaheen SO et al.: Prescribed analgesics in pregnancy and risk of childhood asthma. *Eur Respir J.* 2019; 53(5):1801090
7. Snijder CA et al.: Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod.* 2012;27(4):1191-1201
8. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Berlin: [embryotox.de](http://embryotox.de); [www.embryotox.de/das-institut/aktuelles/details/paracetamol-maerz-2018/](http://www.embryotox.de/das-institut/aktuelles/details/paracetamol-maerz-2018/)
9. Torfs CP et al.: Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology.* 1996;54(2):84-92
10. Ofori B et al.: Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Res (Part B).* 2006;77(4):268-279
11. Bird TM et al.: Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study. *J Pediatr Surg.* 2009;44(8):1546-1551
12. Hernandez RK et al.: Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):228.e1-e8

## Acetylsalicylsäure

In niedriger Dosis (low-dose) wird Acetylsalicylsäure (ASS) u. a. wegen seiner antithrombotischen Eigenschaften in der Schwangerschaft bei speziellen Indikationen, wie z. B. der Präeklampsie-Prävention, eingesetzt; die Erfahrungen zum Risiko und Nutzen der Low-dose-Therapie sind hier hoch. Weniger gut ist die Studienlage für die Therapie mit einer höheren Dosierung (>300 mg/d) als Analgetikum oder Antipyretikum im ersten Trimenon hinsichtlich des Fehlbildungs- und Spontanabortrisikos. Zu dieser Fragestellung wurde die Embryotoxkohorte ausgewertet. Im Vergleich zu einer nicht exponierten Kohorte (n=501) fanden sich bei den 253 ASS-exponierten Schwangeren keine Hinweise auf erhöhte Risiken für Fehlbildungen (2,8 % vs. 4,5 %, OR adjustiert 0,42; 95 %-KI: 0,16–1,12) oder Spontanaborte (13 % vs. 17 %; HR adjustiert 0,81; 95 %-KI: 0,47–1,38).<sup>24</sup> Allerdings ist ASS in analgetischer Dosis weiterhin kein bevorzugtes Mittel für eine Therapie in der Schwangerschaft.

## Coxibe

Die zugelassenen oralen Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmer (Coxibe) sind formal in der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert. Dennoch kommt es aus verschiedenen Gründen vor, dass Coxibe in der Schwangerschaft eingenommen werden, beispielsweise bei unerkannter Schwangerschaft oder bei Fortführung einer stabil eingestellten Therapie. Wegen der begrenzten Evidenzlage sind Schwangere und betreuende Ärzte oftmals unsicher und besorgt. In der Embryotoxkohorte wurden zwischen 2000 und 2016 insgesamt 174 Schwangerschaftsverläufe mit Coxibanwendung im ersten Trimenon dokumentiert. Im Vergleich zu einer Kohorte (n=521) ohne Exposition gegenüber NSAID oder Coxiben war die Rate angeborener Fehlbildungen nicht erhöht (2,9 % vs. 2,7 %, OR adjustiert 0,96; 95 %-KI: 0,28–3,26), die Rate an elektiven Schwangerschaftsabbrüchen war jedoch höher (17,5 % vs. 7,0 %), bei einer Spontanabortrate von 14,3 Prozent vs. 20,0 Prozent (HR adjustiert 0,87; 95 %-KI: 0,49–1,56). Alle Kinder mit Fehlbildungen aus der Coxibkohorte wiesen allerdings Herzfehlbildungen auf, zwei Kinder hatten einen Vorhofseptumdefekt und zwei eine Transposition der großen Arterien. Dies kann Zufall sein, ein Risiko speziell für Herzfehlbildungen kann aber nicht ausgeschlossen werden und sollte in zukünftigen Studien geprüft werden.<sup>25</sup> Eine frühe pränatale Herz-Ultraschalluntersuchung ist nach einer Exposition im ersten Trimenon vorsichtshalber zu empfehlen.

## Metamizol

Obwohl Metamizol nicht zu den NSAID gezählt wird, soll kurz auf den Wirkstoff eingegangen werden, da er im klinischen Alltag auch bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht selten eingesetzt wird. Metamizol ist ein Pyrazolon-Derivat und weist analgetische, antipyretische, antiemetische und spasmolytische Eigenschaften auf. Metamizol ist auch ein COX-Inhibitor, wirkt jedoch nicht antiphlogistisch. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt, eine zentrale Komponente über das Cannabinoid- und Opioid-System wird diskutiert.<sup>26, 27</sup> Die Agranulozytose ist eine bekannte Nebenwirkung von Metamizol, weshalb dessen Einsatz kritisch geprüft werden sollte und auch bei Schwangeren nicht empfohlen ist. Zudem ist der Erfahrungsumfang für Metamizol speziell in der Schwangerschaft begrenzt. Die einzige größere Beobachtungsstudie basiert auf den Daten der Embryotoxkohorte.<sup>28</sup> Im Zeitraum zwischen 2000 und 2015 wurden 446 Schwangerschaftsverläufe mit einer Metamizolexposition im ersten Trimenon dokumentiert. Diese wurden mit einer nicht exponierten Schwangerschaftskohorte (n=887) verglichen. Die Rate an angeborenen Fehlbildungen war nicht erhöht und lag in beiden Kohorten bei 1,9 Prozent (OR adjustiert 1,15; 95 %-KI: 0,4–3,5). Die Rate an Spontanaborten war ebenfalls nicht erhöht (12,2 % vs. 19,4 %, HR adjustiert 0,72; 95 %-KI: 0,5–1,1). Die etwas häufiger beobachteten elektiven Schwangerschaftsabbrüche (12,5 % vs. 9,4 %; HR adjustiert 1,48; 95 %-KI: 0,98–2,2) könnten durch eine komplexe Symptomatik oder einen höheren Anteil nicht geplanter Schwangerschaften zu erklären sein.

13. Daniel S et al.: Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy. *J Rheumatol.* 2012;39(11):2163-2169

14. Nezvalova-Henriksen K et al.: Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG.* 2013;120(8):948-959

15. Kaellen BAJ et al.: Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol.* 2003;17(3):255-261

16. Cantarutti A et al.: Use of Nimesulide During Early Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations: A Population-Based Study from Italy. *Adv Ther.* 2018;35(7):981-992

17. Li DK et al.: Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(3):275.e1-275.e8

18. Li DK et al.: Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ.* 2003;327:368

19. Nakhai-Pour HR et al.: Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2011;183(15):1713-1720

20. Daniel S et al.: Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. *CMAJ.* 2014;186(5):E177-E182

21. Dathe K et al.: No evidence of adverse pregnancy outcome after exposure to ibuprofen in the first trimester – Evaluation of the national Embryotox cohort. *Reprod Toxicol.* 2018;79:32-38

22. Padberg S et al.: Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol.* 2018;77:122-129

23. Cassina M et al.: First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol.* 2010;30(3):401-404

24. Padberg S et al.: Acetylsalicylic acid in analgetic dosage during first trimester – A prospective observational cohort study on pregnancy outcome. *Reproductive Toxicology.* 2018;80:147

Die Produktinformationen weisen darauf hin, dass die Anwendung von Metamizol während des ersten und zweiten Trimenons nicht empfohlen wird. Im dritten Trimenon ist die Anwendung kontraindiziert.

Zusammenfassend kann nach aktuellem Kenntnisstand gefolgert werden, dass sich nach Anwendung von Ibuprofen, Diclofenac, ASS > 300 mg/d, Coxiben oder Metamizol im ersten Trimenon keine Hinweise auf ein relevantes Risiko für angeborene Fehlbildungen sowie für Spontanaborte ergeben haben.

## EXPOSITION IM ZWEITEN UND DRITTEN TRIMENON NSAID

Für das dritte Trimenon (nach der 28. SSW) gilt es durch eine Vielzahl von klinischen Berichten als qualitativ gesichert, dass NSAID aufgrund der zunehmenden Sensibilität des Ductus arteriosus Botalli zu dessen vorzeitiger Verengung bzw. vorzeitigem Verschluss führen können. Am Anfang des dritten Trimenons wird die Ansprechbarkeit mit etwa fünf bis zehn Prozent, in der 32. SSW mit 50 Prozent und ab der 34. SSW mit deutlich über 60 Prozent angegeben.<sup>29, 30</sup> Eine Verengung des Ductus kann zur Rechtsherzdilatation und pulmonaler Hypertonie führen. Es gibt dazu etliche Fallbeschreibungen von Feten mit einer (reversiblen) Konstriktion des Ductus arteriosus nach mütterlicher NSAID-Exposition.<sup>31–35</sup> Ein kompletter Verschluss ist ein gefürchtetes Ereignis, da dieser unerkannt mit einem intrauterinen Fruchttod enden kann.

Während fetotoxische Auswirkungen auf den Ductus arteriosus und auch auf die fetalen Nieren (mit Abnahme des Fruchtwassers, Oligohydramnion) im dritten Trimenon allgemein anerkannt sind, so ist die Datenlage zum Risiko von NSAID im zweiten Trimenon (13. bis 28. SSW) unbefriedigend. In Bezug auf ein Ansprechen des Ductus arteriosus soll in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass NSAID, z. B. Ibuprofen, bei extremen Frühgeborenen mit persistierendem Ductus arteriosus (PDA) postnatal wirksam eingesetzt werden, um diesen medikamentös zu verschließen.<sup>36–38</sup>

Unsicherheiten hinsichtlich negativer Auswirkungen bestehen insbesondere dann, wenn NSAID im zweiten Trimenon über einen längeren Zeitraum eingenommen werden. Hier stellt sich in der klinischen Situation die Frage, ab welcher SSW und in welchem Ausmaß ein relevantes Risiko für den Fetus besteht und ob zusätzliche pränatale Ultraschalluntersuchungen (Ductus arteriosus, Fruchtwassermenge) erfolgen sollten. Anders als bei den NSAID wurden für Paracetamol im zweiten Trimenon bisher kein vorzeitiger Ductus-arteriosus-Verschluss oder Auswirkungen auf die Fruchtwassermenge beschrieben.

Um die Frage näher zu beleuchten, ob und in welchem Umfang eine kurzzeitige Einnahme von NSAID in akuten Situationen (Schmerzen, Fieber) mit einem erhöhten Risiko negativer Effekte beim Fetus einhergeht, wurde im Rahmen des Embryotox-Forschungsprojektes eine systematische Literaturrecherche in Medline zum fetalen Nebenwirkungsprofil nach NSAID-Anwendung im zweiten Trimenon durchgeführt.<sup>39</sup> Neben den pränatalen Auswirkungen auf den Ductus arteriosus und die Fruchtwassermenge wurden auch funktionelle Nierenstörungen und die primäre pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen als Endpunkte mit in die Recherche aufgenommen. In der Literatur wird mehrfach über fetale Auswirkungen auch nach NSAID-Exposition im zweiten Trimenon berichtet. Viele dieser Studien bzw. Fallberichte wurden vor 2000 publiziert und beziehen sich auf Nebenwirkungen beim Fetus nach längerer Indometacin-Therapie, damals häufig als Tokolytikum verwendet. In den folgenden Jahren wurden zur Tokolyse andere Arzneimittel mit einem günstigeren Risiko-Nutzen-Profil bevorzugt. Publierte Arbeiten zeigen, dass der Ductus arteriosus bereits vor der 28. SSW in utero auf NSAID ansprechen kann. Die relevanten Publikationen haben wir in einer Übersichtsarbeit aufgelistet.<sup>39</sup> Eine Auswertung hinsichtlich Wirkstoffspezifität ist hierbei schwierig, da oftmals über Indometacin als Tokolytikum berichtet wurde

25. Dathe K et al.: Exposure to cox-2 inhibitors (coxibs) during the first trimester and pregnancy outcome: a prospective observational cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(4):489-495

26. Jasiocka A et al.: Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish journal of veterinary sciences.* 2014;17(1):207-214

27. Chandrasekharan NV et al.: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(21):13926-13931

28. Dathe K et al.: Metamizole use during first trimester-A prospective observational cohort study on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(10):1197-1204

29. Moise KJ Jr et al.: Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 1988;319(6):327-331

30. Moise KJ Jr: Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(5):1350-1353

31. Torloni MR et al.: Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(2):227-229

32. Talati AJ et al.: Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report. *Am J Perinatol.* 2000;17(2):69-71

33. Rasanen J et al.: Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):20-25

34. Vermillion ST et al.: The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(2):256-261

35. Weintraub A et al.: Dipyron-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction. *Isr Med Assoc J.* 2006;8(10):722-723

36. Dani C et al.: The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta Paediatr.* 2008;97(9):1176-1180

und generell Bezugsgrößen fehlen, also Angaben, bei wie vielen Patientinnen der Wirkstoff angewendet wurde, ohne dass negative Effekte beim Fetus aufgetreten sind. Es gibt kaum Berichte, über eine Ductus-arteriosus-Verengung nach kurzzeitiger NSAID-Exposition, was dahingehend interpretiert werden kann, dass das Risiko sehr klein sein dürfte. Zudem muss berücksichtigt werden, dass sich der Ductus arteriosus sehr selten auch spontan verschließen kann, d. h. ohne eine vorangegangene Medikamenteneinnahme.<sup>40, 41</sup>

Um der Sicherheit von NSAID im zweiten und dritten Trimenon weiter nachzugehen, wurde auch die Embryotoxkohorte in Bezug auf beobachtete, unerwünschte fetale Ereignisse geprüft. Zwischen 2008 und 2018 wurden Daten zu 1.092 Schwangerschaftsverläufen mit abgeschlossenem Follow-up archiviert. Die Expositionsdauer sowie die Dosis und der verwendete Wirkstoff innerhalb der Studienkohorte waren heterogen und es lag ein hoher Anteil an Bedarfsmedikation vor. Die Auswertung hinsichtlich einer Verengung bzw. eines Verschlusses des Ductus arteriosus ergab in fünf (0,5%) Schwangerschaften der Studienkohorte eine Verengung des Ductus arteriosus; in der Vergleichskohorte (n = 1.154) mit einer NSAID-Exposition ausschließlich im ersten Trimenon trat keine Verengung des Ductus arteriosus auf. Nachfolgend werden exemplarisch die fünf Fallberichte mit einer Ductus-arteriosus-Konstriktion aufgeführt, da diese Situation besonders schwerwiegende Konsequenzen mit sich bringen kann.

- Fallbericht 1: Verengung des Ductus arteriosus in SSW 26 + 5\*, auch Oligohydramnion ab SSW 22; Medikation: Diclofenac 150 mg/d von SSW 0 bis 27, Ibuprofen 600 mg/d von SSW 16 bis 21; Indikation: rheumatoide Arthritis.
- Fallbericht 2: Verengung des Ductus arteriosus in SSW 33 + 4; Medikation: Diclofenac 75–150 mg/d von SSW 33 + 3 bis 33 + 4; Indikation: Schmerz.
- Fallbericht 3: Verengung des Ductus arteriosus in SSW 34 + 6; Medikation: Acetylsalicylsäure 10.000 mg, Überdosierung (Suizidversuch).
- Fallbericht 4: Verengung des Ductus arteriosus, genaue SSW unbekannt, im pädiatrischen Bericht erwähnt; Medikation: Diclofenac 150–225 mg/d SSW 0 bis 39 + 0; Indikation: rheumatoide Arthritis.
- Fallbericht 5: Verengung des Ductus arteriosus, genaue SSW unbekannt; Medikation: Ibuprofen 400–600 mg/d SSW 0 bis 32 + 0 ca. dreimal wöchentlich; Indikation: Migräne.

Nur beim ersten aufgeführten Fallbericht erfolgte eine Anwendung im zweiten Trimenon. Es wurden eine Verengung des Ductus arteriosus sowie ein Oligohydramnion diagnostiziert. Die NSAID-Dauertherapie spricht für einen kausalen Zusammenhang.

Basierend auf unserer Literaturrecherche und den Ergebnissen der Embryotox-Studie kann festgehalten werden, dass eine kurzzeitige Anwendung von etablierten NSAID als Schmerzmittel oder zur Fiebersenkung im zweiten Trimenon kein substanzielles Risiko birgt. Bei einer längerfristigen Einnahme, insbesondere am Ende des zweiten Trimenon, steigt das Risiko für fetotoxische Auswirkungen. Aus diesem Grund sollten bei (hinsichtlich Notwendigkeit kritisch geprüfter) längerfristiger Therapie im zweiten Trimenon Ductus arteriosus und Fruchtwassermenge per Ultraschall kontrolliert werden, um eventuell auffällige Befunde zu erkennen und rechtzeitig handeln zu können.

### Paracetamol

Es wird auch diskutiert, ob die Einnahme von Paracetamol im dritten Trimenon den NSAID vergleichbare Auswirkungen auf den fetalen Ductus arteriosus haben kann. Hintergrund der Diskussion ist, dass es bei der Behandlung eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA) beim Neugeborenen ähnlich potent wie NSAID (Indometacin, Ibuprofen) zu sein scheint.<sup>37, 38, 42, 43</sup> Wenn Paracetamol postnatal therapeutisch beabsichtigt zu einem Verschluss des Ductus arteriosus führt, so ist es denkbar, dass Paracetamol auch

\* Schwangerschaft besteht seit 26 Wochen und 5 Tagen

37. El-Mashad AE-R et al.: Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr.* 2017;176(2):233-240
38. El-Farrash RA et al.: Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018:1-8
39. Dathe K et al.: Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Europ J Clin Pharmacol.* 2019;75(10):1347-1353
40. Luchese S et al.: Intrauterine ductus arteriosus constriction: analysis of a historic cohort of 20 cases. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(4):405-410
41. Lopes LM et al.: Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):638-645
42. Ohlsson A et al.: Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(4):CD010061
43. Ohlsson A et al.: Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD010061
44. Allegaert K et al.: Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(1):245-251
45. Becquet O et al.: Paracetamol/Acetaminophen During Pregnancy Induces Prenatal Ductus Arteriosus Closure. *Pediatrics.* 2018;142(1):e20174021
46. Dathe K et al.: Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. *BJOG.* 2019;126(13):1560-1567

pränatal zu einem Verschluss führen könnte. Hierzu gibt es wenige Fallberichte.<sup>44, 45</sup>

Auch hier wurde für eine Bewertung der Situation auf die archivierten Daten der Embryotoxkohorte zurückgegriffen. Die untersuchte Studienkohorte umfasste 604 prospektiv erfasste Schwangerschaften mit Paracetamolexposition im dritten Trimenon, wobei Dauer und Dosis der Medikation heterogen waren. Die exponierten Schwangerschaften wurden mit einer Kohorte (n = 1.192) verglichen, bei denen eine Paracetamoleinnahme ausschließlich im ersten und/oder zweiten Trimenon erfolgt war. In keiner der beiden Studienkohorten wurde eine pränatale Verengung des Ductus arteriosus berichtet. Auch die weiteren analysierten pränatalen (Oligohydramnion, Totgeburt im dritten Trimenon) oder postnatalen Endpunkte (primäre pulmonale Hypertonie, funktionelle Nierenstörung, PDA) ergaben keine Hinweise auf erhöhte Risiken. Zudem wurden alle in der Embryotoxdatenbank dokumentierten retrospektiven Fallberichte zu Paracetamoleinnahmen im dritten Trimenon zu dieser Fragestellung kritisch analysiert. Oftmals lag in diesen Fallberichten eine Komedikation (NSAID) oder eine klinisch komplexe Situation vor, die einen Zusammenhang zwischen Paracetamol und den berichteten fetalen Befunden fraglich erscheinen lassen.<sup>46</sup>

Ein Risiko für unerwünschte Auswirkungen auf den Kreislauf oder die Nierenfunktion des Fetus nach Paracetamolexposition im letzten Trimenon wird auf Basis dieser Daten, wenn überhaupt vorhanden, als sehr gering eingeschätzt. Es besteht daher weiter Konsens, dass Paracetamol in der gesamten Schwangerschaft als Mittel der Wahl angewendet werden kann. Da NSAID im dritten Trimenon kontraindiziert sind, gibt es bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber im letzten Schwangerschaftsdrittel keine wirklichen medikamentösen Alternativen zu Paracetamol.

### FAZIT

Die auf der Embryotoxkohorte basierenden Beobachtungsstudien zur Anwendung von Ibuprofen, Diclofenac, Metamizol, ASS und Coxiben im ersten Trimenon ergaben für keine der untersuchten Substanzen ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen oder Spontanaborte. Nach einer Exposition mit Coxiben ist zur Sicherheit eine weiterführende pränatale Ultraschall-diagnostik mit Fokus auf die Herzentwicklung zu empfehlen.

Hinsichtlich fetotoxischer Auswirkungen auf Kreislauf und Nierenfunktion des Fetus sprechen sowohl die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche als auch eine prospektive Kohortenstudie basierend auf der Embryotoxkohorte dafür, dass eine kurzzeitige Anwendung von etablierten NSAID wie Ibuprofen im zweiten Trimenon zu vernachlässigen ist.

In einer ebenfalls auf Embryotoxdaten beruhenden prospektiven Kohortenstudie zur Paracetamolexposition im dritten Trimenon wurde bei keinem der über 600 pränatal exponierten Feten eine Verengung bzw. ein Verschluss des Ductus arteriosus beobachtet. Auch vor dem Hintergrund, dass Paracetamol weltweit als Schmerzmittel der Wahl im dritten Trimenon empfohlen wird und es dennoch nur sehr sporadisch Fallberichte zu einer fetalen Ductusverengung unter maternaler Paracetamoleinnahme gibt, wird auch hier von keinem bedeutsamen Risiko ausgegangen.

Eine unkritische Einnahme sollte aber keineswegs erfolgen, weder von Paracetamol im dritten Trimenon, noch von NSAID im zweiten Trimenon. Die Dosis sollte so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach wie vor sind NSAID im dritten Trimenon wegen erwiesener Fetotoxizität kontraindiziert.

## // Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2018 //

D. MENTZER  
B. KELLER-STANISLAWSKI  
(PEI)

**Impfungen sind eine effektive Maßnahme zum Schutz vor Infektionskrankheiten und damit zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impflücken können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. Um den Impfgedanken zu stärken, ist es besonders wichtig, reale und vermeintliche Risiken von Impfungen zeitnah zu detektieren, zu untersuchen und transparent zu kommunizieren. Voraussetzung dafür ist, dass Verdachtsfälle von Impfkomplicationen möglichst zahlreich gemeldet werden. Im Folgenden wird eine Übersicht der dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Jahr 2018 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplicationen vorgestellt.**

### MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung hat nach § 63 c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldeverpflichtung, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen an die Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance der Europäischen Arzneimittelagentur zu melden, die die Meldungen zu Impfstoffen aus Deutschland an das Paul-Ehrlich-Institut weiterleitet.

Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer Nebenwirkung (Synonym für Nebenwirkung: unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW) an die jeweilige Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beziehungsweise dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Informationen zu den gemeldeten UAW austauschen. Darüber hinaus besteht nach § 6 Abs. 1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldeverpflichtung bei Verdacht auf eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung (Synonym: Impfkomplication). Eine namentliche Meldeverpflichtung für Ärzte an das örtliche Gesundheitsamt existiert bereits dann, wenn der Verdacht besteht, dass nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen nicht eindeutig auf andere Ursachen zurückgeführt werden können und die gesundheitliche Schädigung das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreitet. Typische Beschwerden nach einer Impfung sind Rötung, Schwellungen und Schmerzen an der Impfstelle. Auch Allgemeinreaktionen wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen und Unwohlsein sind möglich. Diese Reaktionen sind Ausdruck der erwünschten Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Impfstoff und klingen in der Regel nach wenigen Tagen komplett ab und sind daher nach IfSG nicht meldepflichtig. Die Gesundheitsämter sind nach § 11 Abs. 2 IfSG verpflichtet, die gemeldeten Verdachtsfälle unverzüglich der zuständigen Landesbehörde zu melden. Die zuständige Behörde meldet dem PEI die Verdachtsfälle in pseudonymisierter Form. Das Paul-Ehrlich-Institut leitet diese Meldungen elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank weiter, in der sich auch internationale Meldungen zu UAW befinden.

### METHODIK

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Impfnebenwirkung/Impfkomplication, die dem PEI im Jahr 2018 aus Deutschland berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2018 an das PEI gemeldet und in die Auswertung einbezogen.

Das PEI bewertet Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation(WHO).<sup>1</sup> Der WHO-Algorithmus unterscheidet zwischen einem unerwünschten Ereignis, das konsistent bzw. inkonsistent mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung ist, einer Meldung, bei der aufgrund fehlender klinischer Informationen eine Beurteilung nicht möglich (nicht klassifizierbar) ist, und Ereignissen, bei denen keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vorliegt (unbestimmt).

Die Gesamtzahl der Einzelmeldungen kann die Zahl der Verdachtsfälle übersteigen, da der gleiche Verdachtsfall von mehr als einer Quelle gemeldet werden kann (beispielsweise Meldung durch Gesundheitsamt und gleichzeitig durch den Zulassungsinhaber). Die Auswertung der Meldungen umfasst außerdem sowohl fallbezogene Auswertungen (auf der Ebene einer betroffenen Person) als auch reaktionsbezogene Auswertungen (auf der Ebene der einzelnen unerwünschten Reaktionen zu einem Fall), da eine Meldung mehrere unerwünschte Reaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung bei einem Patienten enthalten kann.

Meldungen über einen Impfdurchbruch oder mangelnde Wirksamkeit wurden im folgenden Bericht nicht ausgewertet.

### AUSWERTUNG

Im Jahr 2018 erhielt das PEI insgesamt 3.570 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 511 (14,9%) Meldungen das Impfdatum und bei 473 (13,2%) Meldungen das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2018 lagen. 21 Meldungen bezogen sich auf den pandemischen A503-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, davon berichteten vier Meldungen nicht schwerwiegende und 17 schwerwiegende Verdachtsfälle. Bei 369 (10,6%) Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Bei 497 (13,9%) Verdachtsmeldungen wurde kein Alter der geimpften Person angegeben. Eine Übersicht der Meldungen und der prozentuale Anteil bezogen auf die Zahl der Meldungen pro Altersgruppe ist in der Tabelle dargestellt.

**Tabelle:**  
**Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplikationen/ Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2018**

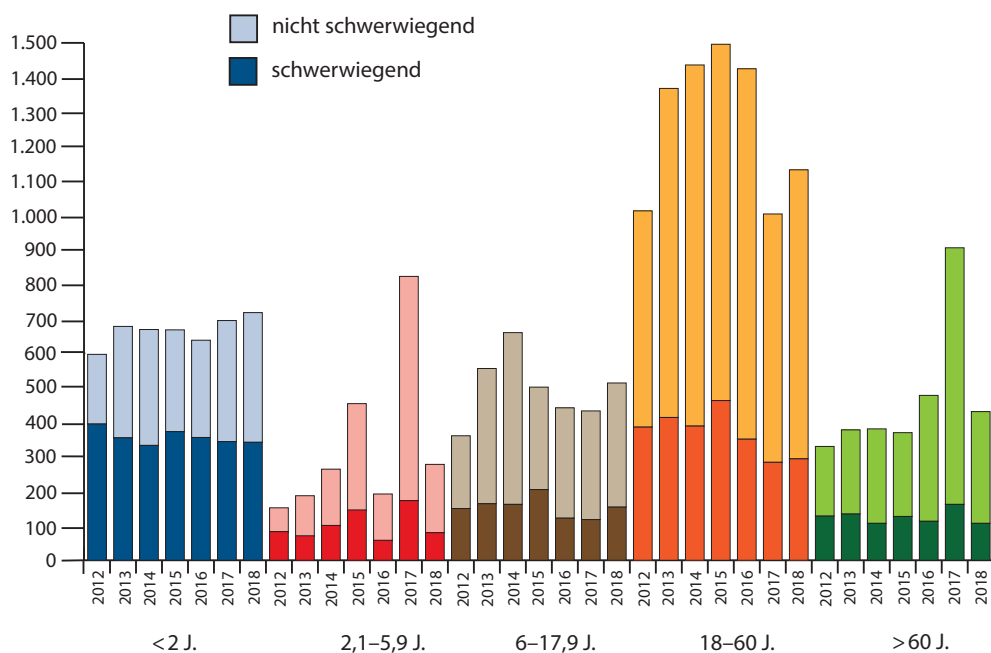
\* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung

\*\* 442 Fälle ohne Angaben zum Alter

	gesamt	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥60 Jahre	Kinder 0–23 Monate	Kinder ≥2 <6 Jahre	Kinder ≥6 <18 Jahre
<b>Fälle (gesamt)**</b>	<b>3.570</b>	<b>1.132</b>	<b>431</b>	<b>718</b>	<b>278</b>	<b>514</b>
schwerwiegende Fälle	1.070 (30,0%)	294 (26,3%)	107 (24,8%)	342 (47,6%)	80 (28,8%)	154 (30,0%)
weiblich	59,4%	65,5%	65,9%	45,7%	37,4%	73,3%
männlich	35,2%	31,4%	31,1%	49,7%	53,6%	24,9%
Geschlecht unbekannt	5,4%	4,1%	3,0%	4,6%	9,0%	1,8%
Todesfälle	22 (0,6%)	0	11 (2,6%)	8 (1,1%)	0	1 (0,2%)
bleibender Schaden	82 (2,3%)	34 (3,0%)	2 (0,5%)	22 (3,2%)	9 (3,2%)	12 (2,3%)
Allgemeinzustand verbessert*	180 (5,0%)	64 (5,7%)	36 (8,3%)	35 (4,8%)	11 (4,0%)	21 (4,1%)
wiederhergestellt	1.534 (43,1%)	476 (42,5%)	164 (38,0%)	400 (55,6%)	143 (51,4%)	218 (42,4%)
nicht wiederhergestellt*	730 (20,4%)	285 (25,4%)	118 (27,4%)	120 (16,6%)	46 (16,6%)	106 (20,6%)
unbekannt	1.022 (28,6%)	273 (24,4%)	100 (23,2%)	134 (18,7%)	69 (24,8%)	156 (30,4%)



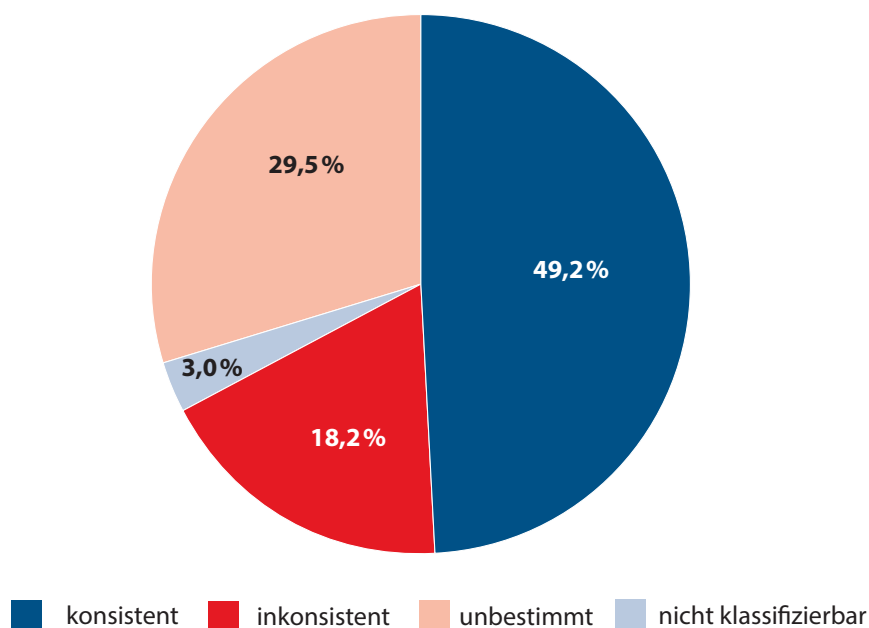
**Abbildung 1:**  
Nicht schwerwiegende  
und schwerwiegende  
Verdachtsfälle in den ver-  
schiedenen Altersgruppen  
von 2012–2018



483 Meldungen (14%) wurden von einem Gesundheitsamt/von der zuständigen Landesbehörde an das PEI gemeldet.

Die Zahl der schwerwiegenden Meldungen und nicht schwerwiegenden Meldungen in den einzelnen Altersgruppen im Jahr 2018 ist vergleichbar mit den Vorjahren seit 2012 (Abbildung 1). Die Bewertung der Einzelfallberichte im PEI gemäß WHO-Kriterien ist in Abbildung 2 dargestellt.

**Abbildung 2:**  
Bewertung der Einzel-  
fallmeldungen im PEI gemäß  
WHO-Kriterien



## MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN VON NEBENWIRKUNGEN/ IMPFKOMPLIKATIONEN MIT TÖDLICHEM VERLAUF

Das PEI erhielt 22 (0,6 %) Meldungen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelte sich um neun Kinder im Alter von zwei Monaten bis 14 Jahren und elf Erwachsene im Alter von 20 bis 100 Jahren. In zwei Fällen war keine genaue Altersangabe verfügbar. Diese beiden Meldungen wurden nicht als UAW-Verdachtsfälle klassifiziert, da sie nicht den international anerkannten Minimalkriterien einer UAW genügen. Es handelt sich um angebliche Todesfälle nach HPV-Impfung vom Hörensagen (n=1) bzw. Erwähnung in einer Zeitung (n=1).

Bei zwölf Einzelfallmeldungen mit tödlichem Ausgang wurde kein ursächlicher Zusammenhang (inkonsistent) mit der jeweiligen Impfung gesehen. Dies waren:

- Sechs Fälle in unterschiedlichem zeitlichem Abstand zu einer Gripeschutzimpfung bei älteren Patienten im Alter von 81 bis 100 Jahren mit Risikofaktoren für Schlaganfall (n=4), Herzinfarkt (n=1), akute Herzinsuffizienz (n=1).
- Zwei Fälle eines unklaren Todes nach Gripeschutzimpfung bei älteren (75 und 87 Jahre) multimorbiden Patienten mit schwerwiegenden fortgeschrittenen Malignomen.
- Zwei Fälle eines plötzlichen Kindstodes (SIDS)/plötzlichen Todes einen bzw. drei Tage nach Säuglingsimpfungen. Bisher konnte in umfangreichen Studien kein Zusammenhang zwischen SIDS im ersten Lebensjahr und verschiedensten Impfstoffen nachgewiesen werden.
- Ein Fall einer traumatischen subduralen Blutung, Netzhautblutung und Hirnblutungen bei Ausschluss einer Gerinnungsstörung. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung besteht nicht.
- Ein Fall eines Guillain-Barré-Syndroms (akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie) in einem nicht plausiblen Zeitintervall von zwei Tagen nach Impfung zum Schutz vor Tollwut. Anamnestisch waren ein gastrointestinaler und respiratorischer Infekt bekannt, die bekanntermaßen mit einem nachfolgenden GBS assoziiert sind. Der Patient verstarb 136 Tage nach Impfung an einer Aspirationspneumonie.

Wegen fehlender Informationen zum Verlauf des unerwünschten Ereignisses, zu Begleiterkrankungen, Begleitmedikation oder unklarer Diagnose konnten acht Einzelfallmeldungen nicht beurteilt werden:

- Drei Fälle einer Pneumokokkenkrankung trotz Pneumokokkenimpfung bei einer 80-jährigen Frau (fünf Jahre nach Pneumovax®23-Impfung) und bei zwei Kindern (Prevenar 13®), die hier aufgeführt werden, weil keine Angaben zum Serotyp gemacht wurden und diese also nicht als bestätigte Impfversagen gewertet werden konnten (siehe Methodik).
- Ein elf Monate alter Säugling mit einer seltenen rezessiv vererbten Erkrankung (Sengers-Syndrom) mit Katarakt und hypertropher Kardiomyopathie entwickelte nach einer Mumps-Masern-Röteln (MMR)- und Varizellenimpfung Fieber und verstarb Tage später. Die Todesursache wurde nicht dokumentiert.
- Zwei Fälle eines plötzlichen Todes bei drei und fünf Monate alten Säuglingen nach gleichzeitiger hexavalenter (DTPa-HepB-IPV-Hib) (n=2), Pneumokokkenkonjugat- (n=2) und Rotavirusimpfung (n=1) mit minimalen Informationen. In einem der beiden Fälle erfolgte die Impfung bereits im Jahr 2008.
- Ein Fall eines Myokardinfarktes bei einem 78-jährigen Mann am Tag der Tdap-IPV-Impfung. Begleiterkrankungen und Begleitmedikation wurden nicht mitgeteilt.
- Ein Fall einer Myokarditis bei einem Jugendlichen nach HPV-Impfung. Der zeitliche Abstand zur Impfung sowie Vor- und Begleiterkrankungen wurden nicht mitgeteilt.

### MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG

Insgesamt wurden dem PEI 82 Fälle mit einem bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. Das entspricht 2,4 Prozent aller im Jahr 2018 gemeldeten Fälle (3.570). Beachtenswert ist, dass z.T. weit zurückliegende Impfungen und Reaktionen berichtet wurden. So lag der Zeitpunkt der Impfung bei 64,6 Prozent der Einzelfallmeldungen vor dem Jahr 2018 und bei 58,5 Prozent begann die unerwünschte Reaktion vor dem Jahr 2018. In 17 Berichten wurde kein Impfdatum mitgeteilt und in acht Fällen war kein Datum der Reaktion berichtet worden.

In elf Meldungen lokaler Reaktionen (Abszess n=6, Granulom n=2, Weichteilnekrose n=1, Embolica cutis medicamentosa n=1) wurde über einen bleibenden Schaden (Narbe, Gewebsverlust) nach verschiedensten Impfstoffen bei Säuglingen und Kindern im Alter von drei Monaten bis fünf Jahren berichtet. Der ursächliche Zusammenhang mit der jeweiligen Impfung wurde als wahrscheinlich (konsistent) bewertet.

Sieben Meldungen beziehen sich auf eine Narkolepsie nach AS03-adjuvantiertem pandemischen H1N1-Impfstoff bei Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von elf bis 21 Jahren. Über eine Assoziation zwischen Narkolepsie und Impfung mit Pandemrix® wurde in mehreren Studien einschließlich der in Deutschland durchgeführten Fall-Kontroll-Studie berichtet.<sup>2</sup> Folglich wurde vom PEI der Zusammenhang zwischen der Impfung mit Pandemrix® und Narkolepsie als „konsistent“ bewertet.

Bei einer 17-jährigen Jugendlichen kam es wenige Minuten nach einer Pertussisimpfung im Jahr 2004 zu Bewusstseinsverlust. Synkopen als emotionale Reaktion auf eine Impfung sind bekannte unerwünschte Reaktionen, die allerdings nicht spezifisch für Impfungen sind, sondern auch bei anderen medizinischen Interventionen beobachtet werden. Unklar ist in diesem Fall, wie es zu dem bleibenden Schaden gekommen ist.

Bei einem 8,5 Monate alten Jungen wurde eine chronische Rotavirusinfektion, verursacht durch das Impfvirus, mit positiven PCR-Befunden im Serum und Leukozyten gemeldet. Das Kind entwickelte außerdem multiple andere lebensbedrohliche Infektionen, die zu einem Lungenversagen mit mechanischer Beatmung führten. Bei dem Kind wurde eine schwere, angeborene Immundefizienz (SCID) festgestellt, die zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht diagnostiziert war. Wegen der schweren Immundefizienz wurde eine Stammzelltransplantation durchgeführt. Sechs Monate nach Stammzelltransplantation nahm die Rotavirus-RNA-Konzentration im Stuhl ab und die Virusausscheidung hörte auf. Wenngleich die chronische Rotavirusinfektion erfolgreich durch die Stammzelltherapie behandelt werden konnte, entwickelte der Junge eine schwere Hirnatrophie und außerdem eine Leberfibrose, vermutlich aufgrund des initialen Lungenversagens.<sup>3</sup> Auch wenn der Beitrag der Impfung am Krankheitsverlauf nicht eindeutig zu beurteilen ist, wurde der Zusammenhang mit der Impfung als konsistent bezeichnet.

In 39 Einzelfallberichten war der Zusammenhang mit der jeweiligen Impfung inkonsistent/unwahrscheinlich, weil der Abstand zwischen Impfung und dem unerwünschten Ereignis biologisch nicht plausibel war (n=22 Meldungen), alternative Ursachen für die Auslösung der unerwünschten Ereignisse wahrscheinlicher waren (n=9) und/oder es keine wissenschaftliche Evidenz aus klinischen Studien für einen Zusammenhang gibt (n=15). Es ist zu beachten, dass zu einer Fallmeldung mehr als ein Grund vorliegen kann, der gegen einen kausalen Zusammenhang mit der Impfung spricht. So wurde z.B. in Studien kein Zusammenhang zwischen Typ-1-Diabetes mellitus und verschiedensten Kinderimpfstoffen, multipler Sklerose und Impfstoffen wie Hepatitis-B-Impfung und HPV-Impfung gefunden.<sup>4</sup> Immer wieder wird auch über die Diagnose einer Epilepsie bei Kindern im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung berichtet.

Zwar können Impfstoffe bei kleinen Kindern selten Fieberkrämpfe auslösen, diese sind aber nicht mit einem erhöhten Risiko einer Epilepsie assoziiert.<sup>5</sup> In Studien zur Ätiologie der Epilepsie wurden bei den meisten Kindern mit Epilepsiebeginn um den Zeitpunkt der Impfung genetische oder strukturelle Veränderungen gefunden, was darauf hinweist, dass Impfungen als mögliche auslösende Faktoren für erste Anfälle bei suszeptiblen Kindern und nicht jedoch als primäre, kausale Faktoren angesehen werden können.<sup>6,7</sup>

Ein zwölf Monate alter Junge entwickelte drei Wochen nach MMR-Impfung erstmals eine subakute zerebelläre Ataxie mit instabiler Haltung beim Sitzen, Wackeln des Kopfes und Zittern, sodass er Gegenstände nicht greifen konnte. Der Muskeltonus war leicht reduziert. Eine Woche vor diesen Symptomen hatte er eine leichte Infektion der oberen Atemwege durchgemacht. Die Magnetresonanztomografie (MRT) wies auf eine Läsion in der linken Kleinhirnhälfte hin. Unter der Annahme einer postinfektiösen Kleinhirnentzündung als mögliche Ursache wurde mit hochdosiertem intravenösem Methylprednisolon (10 mg/kg Körpergewicht/Tag) über Tage behandelt. Der Patient erholte sich vollständig von der Ataxie innerhalb von drei Wochen. Mehrere kraniale MRTs wurden während der nächsten 14 Monate durchgeführt. Die Kleinhirnläsion war nun gut begrenzt und vergrößerte sich nicht. Bis heute ist die Ätiologie der Läsion unbekannt.

Eine zweite Episode mit Ataxie ereignete sich acht Monate später, dieses Mal zeitlich assoziiert (ein Tag) mit einer Meningokokken-C-Impfung. Auf eine dreitägige intravenöse Dexamethason-Behandlung folgte erneut die vollständige Erholung innerhalb von drei Wochen. Es folgten bis zum Alter von 36 Monaten weitere Episoden.

Die psychomotorische Entwicklung des Jungen wurde ausgiebig untersucht. Der Test seiner kognitiven Entwicklung im ersten Lebensjahr zeigte eine normale Entwicklung. Mit 18 Monaten wiesen die Testergebnisse auf eine Verzögerung der Sprachentwicklung mit kognitiver und motorischer Entwicklung im unteren Normalbereich hin. Mit 29 Monaten zeigte sich eine schwere Verzögerung der Sprachentwicklung. Aufgrund der anamnestischen Angaben der Mutter, sich an Episoden einer Ataxie in ihrer Kindheit zu erinnern, wurde eine Exom-Sequenzierung des Patienten durchgeführt. Es zeigte sich eine heterozygote autosomal-dominante Mutation im SCN2A-Gen (NM\_021007, c.4949T>C; p.L1650P), die auch bei der Mutter und dem jüngeren Bruder festgestellt wurde. Eine genetische Mutation im SCN2A-Gen ist sehr selten und geht mit einem heterogenen klinischen Bild einher, darunter Epilepsie, Autismus und/oder Entwicklungsstörungen. In diesem Fall einer impfbezogenen Exazerbation lag ein eher ungewöhnlicher Phänotyp mit episodischer Ataxie und verzögerter Sprachentwicklung vor.<sup>8</sup>

Der Fall verdeutlicht, dass von einer zeitlichen Koinzidenz eines unerwünschten Ereignisses mit einer Impfung nicht unmittelbar auf einen ursächlichen Zusammenhang geschlossen werden kann. Ganz wichtig sind intensive weiterführende Untersuchungen, sofern notwendig auch genetische Analysen.

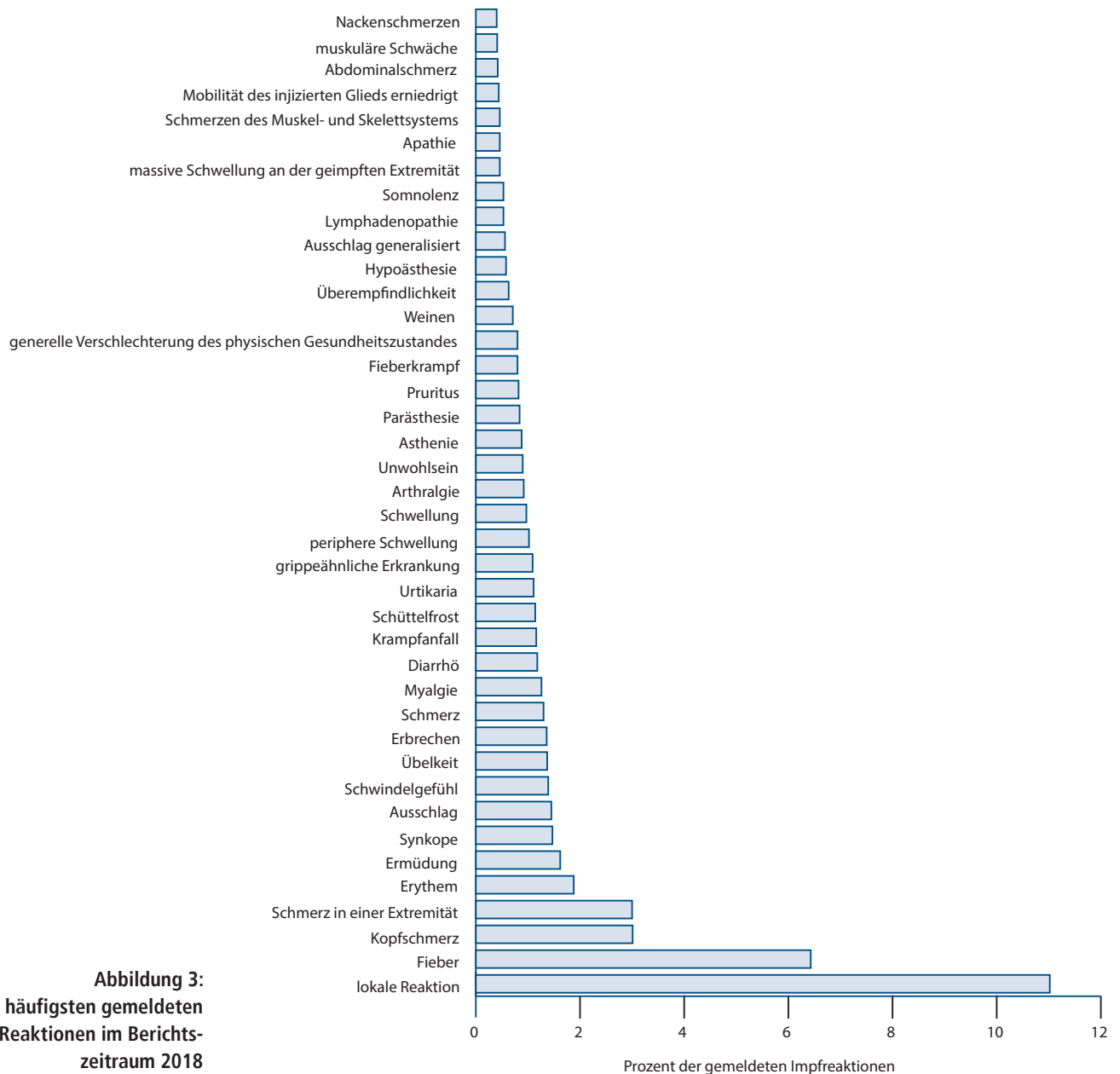
Nicht beurteilbar wegen fehlender Informationen zum Krankheitsverlauf, zur Diagnose, zu Begleiterkrankungen, zur Begleitmedikation oder zum Abstand erster Symptome zur Impfung waren 23 Einzelfallberichte. Zum Beispiel wurde in einem Fall ein Ausschlag ohne Angabe des Symptombeginns nach Impfung gegen Hepatitis B berichtet. Wenngleich vorübergehende Überempfindlichkeitsreaktionen kurze Zeit nach Impfung mit einem inaktivierten Impfstoff auftreten können, ist ohne Angabe des zeitlichen Abstandes zur Impfung aber unklar, ob der Ausschlag auf die Impfung oder einen anderen Auslöser zurückzuführen ist. Überempfindlichkeitsreaktionen nach Impfung klingen üblicherweise nach

kurzer Zeit vollständig wieder ab. Es ist also ohne Zusatzinformation nicht nachvollziehbar, warum die Reaktion zu einem bleibenden Schaden geführt haben soll.

In einem Fall war die wissenschaftliche Evidenz nicht ausreichend, um den ursächlichen Zusammenhang zwischen Impfung und der unerwünschten Reaktion zu beurteilen (Pigmentepithelerkrankung der Retina wenige Tage nach Impfung mit einem Tdap-IPV- und Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff).

### DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2018 wurden dem PEI insgesamt 11.189 unerwünschte Reaktionen gemeldet. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/Symptome zu einem Fall berichtet werden können. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind nicht schwerwiegende bekannte Lokal- und Allgemeinreaktionen, die üblicherweise folgenlos abklingen (Abbildung 3).



**Abbildung 3:**  
Die 40 häufigsten gemeldeten  
Reaktionen im Berichts-  
zeitraum 2018

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2018 wurden 3.570 Verdachtsfälle einer Impfkomplication gemeldet. Es wurde kein neues Risikosignal für bisher unbekannte Nebenwirkungen durch die in Deutschland angewandten Impfstoffe im Jahr 2018 identifiziert.

Impfungen sind eine der wirksamsten Interventionen im öffentlichen Gesundheitswesen und moderne Impfstoffe haben eine ausgezeichnete Sicherheitsbilanz. In sehr seltenen Fällen kommt es jedoch bei einigen Personen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen. Die Untersuchung der Ursachen solcher Ereignisse ist von entscheidender Bedeutung und kann dazu beitragen, die Impfstoffsicherheit zu verbessern.

## REFERENZEN

1. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. January 2018; ISBN: 978-92-4-151365-4
2. Oberle D et al.: Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany. *Sleep Med.* 2017;34:71-83
3. Rosenfeld L et al.: Life-threatening systemic rotavirus infection after vaccination in severe combined immunodeficiency (SCID). *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:841-843
4. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2017. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2018;1:19-27; [www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2019/1-2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2019/1-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=3)
5. Sun Y et al.: Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. *JAMA.* 2012;307(8):823-831
6. Scheffer IE: Vaccination Triggers, Rather Than Causes, Seizures. *Epilepsy Curr.* 2015;15(6):335-337
7. Verbeek NE: Etiologies for seizures around the time of vaccination. *Pediatrics.* 2014;134(4):658-666
8. Fazeli W et al.: Dominant SCN2A Mutation Causes Familial Episodic Ataxia and Impairment of Speech Development. *Neuropediatrics.* 2018;49(6):379-384

## // Sicherheitsprofil von Rötelnimpfstoffen bei (versehentlicher) Impfung in der Schwangerschaft //

D. OBERLE  
U. DRECHSEL-BÄUERLE  
B. KELLER-STANISLAWSKI  
(PEI)

Bei einer versehentlichen Rötelnimpfung in der Schwangerschaft stellt sich für Patientinnen wie behandelnde Gynäkologen die Frage, ob damit ein Risiko für eine iatrogene kongenitale Rötelnembryopathie (CRS, congenital rubella syndrome) verbunden ist. Im Rahmen eines systematischen Reviews mit Metaanalyse wurde der Zusammenhang zwischen der Rötelnimpfung kurz vor der Empfängnis oder in der Frühschwangerschaft und einer möglichen Schädigung des Fötus untersucht.<sup>1</sup> Die aktuelle wissenschaftliche Datenlage bestätigt erneut, dass eine versehentliche Rötelnimpfung in der Frühschwangerschaft nicht zu einem CRS führt. Eine transplazentare Infektion (kongenitale Rötelninfektion, congenital rubella infection, CRI) ohne klinische Relevanz durch das Impfvirus kann jedoch beim Neugeborenen vorkommen. Im folgenden Beitrag werden die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchung vorgestellt.

### HINTERGRUND

Während Totimpfstoffe in der Schwangerschaft im Allgemeinen als ungefährlich gelten,<sup>2</sup> liegen zur Sicherheit von attenuierten Lebendimpfstoffen vergleichsweise wenig Daten vor, da Lebendimpfstoffe nach dem Vorsorgeprinzip in der Schwangerschaft kontraindiziert sind. Dennoch kommt es immer wieder zu versehentlichen Impfungen kurz vor der Empfängnis oder in der Frühschwangerschaft. Aus diesem Grund wurde das Sicherheitsprofil von Rötelnimpfstoffen bei Frauen untersucht, die versehentlich einige Wochen vor der Empfängnis und in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft geimpft worden waren.

Rötelnimpfstoffe sind hochwirksame abgeschwächte Lebendimpfstoffe zur Prävention des Fruchttodes sowie des CRS, das auftreten kann, wenn sich eine suszeptible (nicht immune) Schwangere mit dem Rötelnwildvirus infiziert. Das Risiko der Übertragung einer Infektion mit dem Wildvirus auf den Fötus beträgt in den ersten zehn Schwangerschaftswochen bis zu 90 Prozent und nimmt danach stetig ab.<sup>3,4</sup> Zu den Merkmalen eines CRS gehören ein- oder beidseitige Taubheit, Herzvitien oder Katarakt bei gesicherter Rötelninfektion. Des Weiteren können Hepatosplenomegalie und Lernschwierigkeiten auftreten.<sup>5,6</sup> Die Einführung von Rötelnimpfstoffen in den späten 1960-er Jahren führte zu einem starken Rückgang der CRS-Inzidenz, die vor Beginn der Impfkampagnen zwischen 10 und 400 pro 100.000 Lebendgeburten lag.<sup>7</sup> Die Rötelnimpfung wird heutzutage in vielen Ländern bereits routinemäßig im Kindesalter mit Kombinationsimpfstoffen durchgeführt, die neben der Rötelnkomponente lebend-attenuierte Masern- und Mumpsviren enthalten. Daneben wird die Rötelnimpfung jungen Mädchen sowie suszeptiblen erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter angeboten.<sup>5</sup> Aufgrund von Schwankungen in der Impfquote beziehungsweise fehlenden Impfempfehlungen zirkuliert das Rötelnvirus noch immer in vielen Regionen der Welt, sodass weiterhin Fälle von CRS gemeldet werden.<sup>8,9</sup>

Aufgrund des gut dokumentierten Risikos von Infektionen mit dem Rötelnwildvirus für CRS und weil das Impfvirus bekanntermaßen über die Plazenta das Ungeborene infizieren kann,<sup>10</sup> ist die Rötelnimpfung während der Schwangerschaft kontraindiziert. Es wird empfohlen, nach einer Rötelnimpfung vorsorglich einen Monat lang nicht schwanger zu werden.<sup>11,12</sup> Bislang gibt es jedoch keine Hinweise auf eine Schädigung des Fötus durch das Rötelnimpfvirus und eine versehentliche Verabreichung im Monat

vor Empfängnis oder in der Frühschwangerschaft gilt nicht als Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.<sup>5, 11, 13</sup> Dies ist nachzulesen in den Überwachungsstandards der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für impfpräventable Erkrankungen, die kürzlich aktualisiert wurden.<sup>14</sup>

Um die aktuelle Datenlage zur Sicherheit einer Rötelnimpfung kurz vor Empfängnis oder während der Schwangerschaft bewerten zu können, wurde eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zu diesem Thema erstellt.

## METHODEN

Die Literaturrecherche wurde so sensitiv wie möglich gestaltet: Berücksichtigt wurden alle Arten von Untersuchungen, von randomisierten kontrollierten Studien über Beobachtungsstudien bis hin zu Fallserien und Einzelfallberichten.

Gegenstand der Untersuchung waren Frauen, die bei der Rötelnimpfung bereits schwanger waren oder innerhalb von drei Monaten nach der Rötelnimpfung schwanger wurden, sowie deren Kinder. Der US-amerikanische Beratende Ausschuss für Impfpraktiken (ACIP) verkürzte die empfohlene Frist zur Vermeidung einer Schwangerschaft nach Rötelnimpfung im Jahr 2001 von drei Monaten auf 28 Tage wie schon zuvor die Strategische Beratende Expertengruppe der WHO im Jahr 2000.<sup>12</sup> In vielen Ländern wurde daraufhin die Frist entsprechend angepasst. Die meisten Studien zu dem Thema wurden vor der neuen Empfehlung durchgeführt. Daher wurden in der Übersichtsarbeit auch Studien berücksichtigt, bei denen Frauen innerhalb von drei Monaten vor der Empfängnis gegen Röteln geimpft worden waren. Folgende Outcomes wurden evaluiert: CRS, CRI und, soweit es das Studiendesign zuließ, Fehlbildungen, Schwangerschaftsabbruch, Spontanabort, Tod in der Neugeborenenperiode, Totgeburt und Frühgeburt. CRS und CRI wurden gemäß der Definition von CDC und WHO erfasst.<sup>14, 15</sup>

Die Studien wurden anhand verschiedener Informationsquellen identifiziert. Es wurden Recherchen in elektronischen Datenbanken, auf den Websites der öffentlichen Gesundheitsbehörden sowie über persönliche Kommunikation mit Experten auf diesem Gebiet durchgeführt. Auch die Literaturlisten der einbezogenen Publikationen wurden daraufhin geprüft, ob die dort angegebenen Artikel in den Review einbezogen werden sollten. Veröffentlichungen in anderen Sprachen wurden, soweit möglich, ins Englische übersetzt.

Die Literaturdatenbanken, mit denen die Recherche durchgeführt wurde, die Begriffe, nach denen gesucht wurde, die Impfvirusstämme, die berücksichtigt wurden, sowie die Analysemethoden, mit denen etwaigen Verzerrungen bei der Auswertung begegnet wurde, sind detailliert in der Originalpublikation beschrieben.<sup>1</sup>

## ERGEBNISSE

Die Datenbankrecherche lieferte abzüglich von Duplikaten 6.360 Treffer (Abbildung rechts). Nach unabhängiger Bewertung durch zwei Wissenschaftler wurden 406 Publikationen als potenziell relevant identifiziert, von denen schließlich 42 Studien in die weitere Analyse einbezogen wurden: vier Kohortenstudien mit geimpften Schwangeren und einer nicht geimpften Vergleichsgruppe, 17 Schwangerenkohorten mit Information zur Suszeptibilität für Röteln, neun Schwangerenkohorten ohne Information zu Suszeptibilität für Röteln, vier Kohorten von Frauen, die sich vor einem geplanten Schwangerschaftsabbruch freiwillig gegen Röteln impfen ließen, sowie acht Fallserien beziehungsweise Einzelfallberichte.



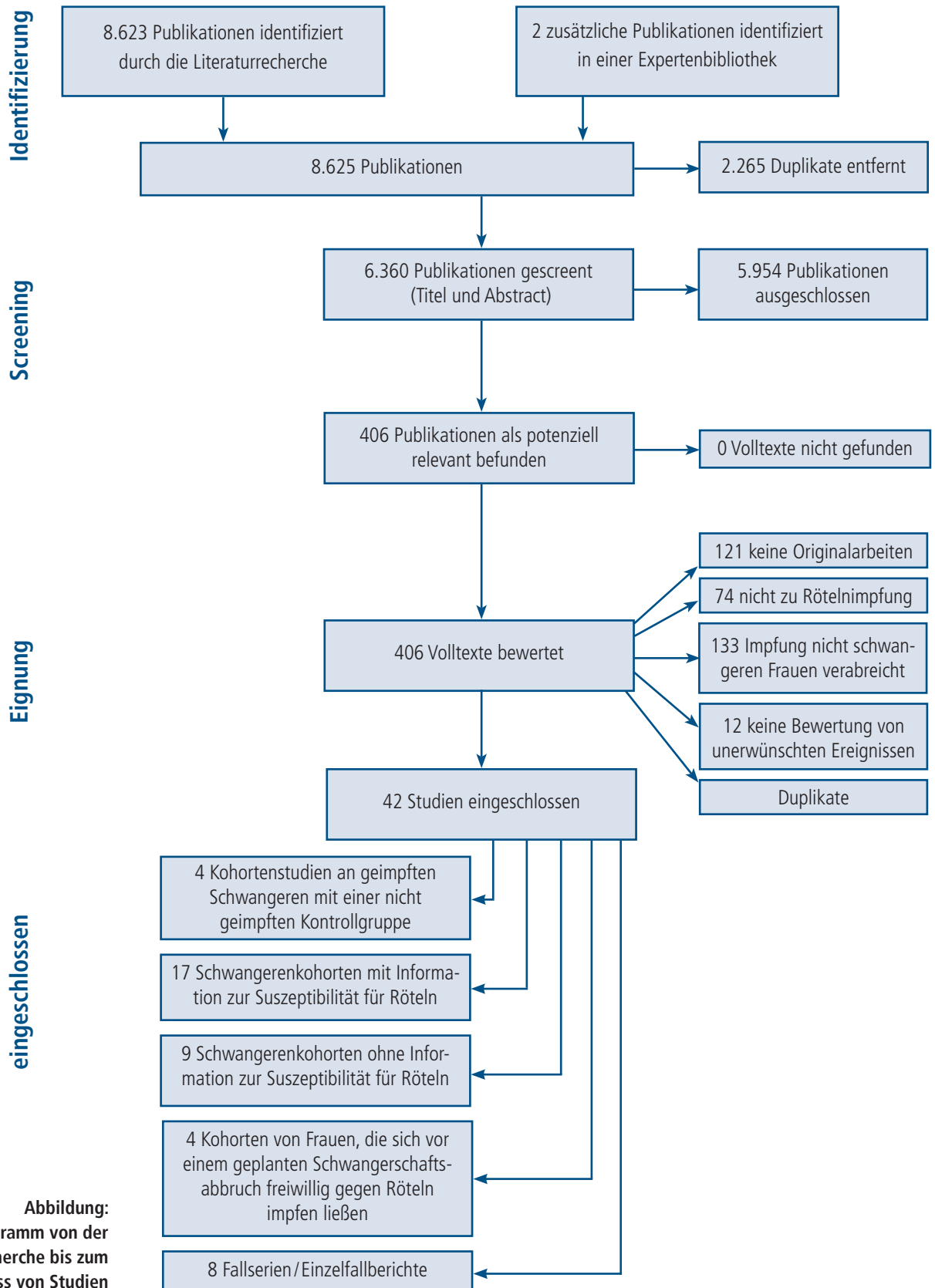


Abbildung:  
Flussdiagramm von der  
Literaturrecherche bis zum  
Einschluss von Studien

### **Kohortenstudien mit geimpften Schwangeren und einer nicht geimpften Kontrollgruppe**

Von den vier Kohortenstudien an geimpften Schwangeren mit nicht geimpfter Kontrollgruppe waren zwei im Rahmen einer Massenimpfkampagne gegen Masern und Röteln im Iran im Jahr 2003 entstanden, wobei die Impfung allen Einwohnern im Alter von fünf bis 25 Jahren angeboten wurde.<sup>16, 17</sup> Frauen wurden passiv rekrutiert, indem ihnen geraten wurde, an der Studie teilzunehmen, wenn sie kurz nach der Impfung schwanger geworden waren.<sup>18</sup> Die Kontrollgruppe umfasste nicht geimpfte Schwangere oder Frauen, die mehr als drei Monate vor Empfängnis geimpft worden waren.<sup>16</sup> In beiden iranischen Studien und in der Studie aus Kanada<sup>19</sup> wurde der derzeit verfügbare RA27/3-Impfstoff verwendet, wobei keine Informationen über eine vorbestehende Immunität aufgrund einer Infektion mit dem Wildtypvirus beziehungsweise Impfung gegen Röteln vorlagen. Es wurde angenommen, dass der Anteil von Frauen mit vorbestehender Immunität bei den kurz nach der Impfung schwanger gewordenen Frauen und der Vergleichsgruppe vergleichbar war. Aus diesem Grund besteht hier ein hohes Risiko für Bias (Verzerrung) durch Confounding. Alle lebend geborenen Kinder wurden nach der Geburt klinisch auf CRS untersucht. Es wurden keine Fälle von CRS festgestellt. Tests auf CRI wurden nicht durchgeführt. Die Nachbeobachtungszeit von Säuglingen variierte, sodass das Risiko für Bias aufgrund von fehlenden Daten als moderat bewertet wurde. Ein CRS könnte zunächst unentdeckt geblieben beziehungsweise Fehlbildungen durch CRS könnten erst im späteren Leben erkannt worden sein.

Die vierte Kohortenstudie aus den USA<sup>20</sup> wurde mit dem damals in den USA noch verfügbaren Cendehill- oder dem HPV-77-Impfstoff durchgeführt. Sie ist die einzige der vier Studien, bei der Informationen zur Suszeptibilität für Röteln bei neun von 60 in die Studie einbezogenen geimpften Schwangeren vorlagen. Für die nicht geimpften Frauen waren derartige Informationen nicht verfügbar. Von den neun Frauen, die vor der Impfung als suszeptibel galten, wurde bei einer nach einem Schwangerschaftsabbruch eine intrauterine Infektion dokumentiert. Die Infektion wurde aufgrund von charakteristischen Merkmalen bei der Virusanzucht aus Probenmaterial auf das Impfvirus zurückgeführt.

Kombiniert man die Ergebnisse aller vier Studien, so beträgt die Risikodifferenz für CRS bei Säuglingen von geimpften (n=634) im Vergleich zu nicht geimpften (n=664) Frauen sechs pro 1.000 (oberes 95%-Konfidenzintervall) (Tabelle 1); d. h., angesichts der aktuellen Evidenz, dass in vier kontrollierten Studien kein einziger Fall von CRS berichtet wurde, ist es unwahrscheinlich, dass sechs oder mehr zusätzliche Fälle von CRS pro 1.000 geimpfte Schwangere auftreten. Wurden in die Analyse nur die drei Studien einbezogen, die mit dem derzeit verfügbaren RA27/3-Impfstoff durchgeführt worden waren, änderte dies nichts am Ergebnis. Auch gab es keine Hinweise auf ein zusätzliches Risiko für kongenitale Fehlbildungen, Spontanaborte, Totgeburten, Todesfälle in der Neugeborenenperiode und Frühgeburten (Tabelle 1).

### **Schwangerenkohorten mit Information zur Suszeptibilität für Röteln**

Weitere Informationen zum Risiko für CRS sowie CRI lieferten 17 Schwangerenkohorten mit Information zur Suszeptibilität für Röteln. Schwangere Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung für Röteln suszeptibel waren, wurden entweder aufgrund fehlender Röteln-IgM- und -IgG-Antikörper oder positiver Röteln-IgM-Antikörpertiter nach der Geburt identifiziert. In keiner der Studien wurde ein Fall von CRS aufgrund des Impfvirus festgestellt, jedoch hatten die Studien unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten und Verluste von Studienteilnehmern im Verlauf (*loss to follow up*), was zu einer Unterschätzung des Risikos für CRS führen kann. Der überwiegende Teil der Daten stammt aus der multizentrischen Studie von Castillo-Solorzano et al.<sup>21</sup> Zu den Zentren gehörte u. a. Brasilien, von wo über 80 Prozent der suszeptiblen Schwangeren stammten. Bei einem Säugling wurde ein CRS diagnostiziert, wobei die

**Tabelle 1: Risiko- und Effektschätzer für kongenitale Rötelnembryopathie (congenital rubella syndrome, CRS) und andere Outcomes in Kohortenstudien mit Schwangeren, die versehentlich kurz vor Empfängnis oder während der Frühschwangerschaft gegen Röteln geimpft wurden, und nicht geimpfter Kontrollgruppe**

							Rohe Risiko-differenz	Gemeinsame Risiko-differenz
	Autor Jahr	Impfstamm	N geimpft / N ungeimpft	Outcome geimpft (%)	Outcome ungeimpft (%)	RD (%) 95%-KI	RD (%) 95%-KI	Test auf Heterogenität (P-Wert)
<b>CRS**</b>	Ebbin AJ 1973 <sup>20</sup>	HPV-77 (n=29) Cendehill (n=11) 1 unbekannt	41/44	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,0 (-4,5, 4,5)	0,0 (-0,6, 0,6)	1,000
	Bar-Oz B 2004 <sup>19</sup>	RA27/3	81/87	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,0 (-2,3, 2,3)		
	Namaei MH 2008 <sup>16</sup>	RA27/3	106*/40	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,0 (-3,6, 3,6)		
	Shahhossei Z 2009 <sup>17</sup>	Masern, Röteln (Stamm nicht berichtet, vermutlich RA27/3)	406/493	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,0 (-0,4, 0,4)		
<b>Fehlbildungen</b>	Bar-Oz B 2004 <sup>19</sup>	HPV-77 Cendehill	81/87	3 (3,7%)	3 (3,4%)	0,3 (-5,4, 5,9)	0,9 (-2,9, 4,7)	0,626
	Namaei MH 2008 <sup>16</sup>	RA27/3	106/40	2 (1,9%)	0 (0,0%)	1,9 (-2,5, 6,3)		
<b>Schwangerschaftsabbruch</b>	Ebbin AJ 1973 <sup>20</sup>	HPV-77 Cendehill	60/47	14 (23%)	2 (4,3%)	19,1 (6,9, 31,2)	11,6 (5,9, 17,3)	0,059
	Bar-Oz B 2004 <sup>19</sup>	RA27/3	94/94	7 (7,4%)	0 (0,0%)	7,4 (1,8, 13,1)		
<b>Spontanabort</b>	Ebbin AJ 1973 <sup>20</sup>	HPV-77 Cendehill	60/47	3 (5,0%)	3 (6,4%)	-1,4 (-10,3, 7,5)	-1,8 (-7,6, 3,9)	0,911
	Bar-Oz B 2004 <sup>19</sup>	RA27/3	94/95	6 (6,4%)	8 (8,4%)	-2,0 (-9,5, 5,4)		
<b>Tod in der Neugeborenenperiode</b>	Ebbin AJ 1973 <sup>20</sup>	HPV-77 Cendehill	41/44	2 (4,9%)	0 (0,0%)	4,9 (-2,9, 12,7)	2,5 (-1,0, 5,9)	0,343
	Bar-Oz B 2004 <sup>19</sup>	RA27/3	81	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1,2 (-2,1, 4,5)		
<b>Totgeburt</b>	Namaei MH 2008 <sup>16</sup>	RA27/3	106*/40	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0,9 (-3,1, 5,0)	0,9 (-3,2, 5,1)	-
<b>Frühgeburt</b>	Ebbin AJ 1973 <sup>20</sup>	HPV-77 Cendehill	41/44	1 (2,4%)	0 (0,0%)	2,4 (-4,0, 8,8)	0,3 (-4,8, 5,5)	0,793
	Bar-Oz B 2004 <sup>19</sup>	RA27/3	81/87	7 (8,6%)	8 (9,2%)	-0,6 (-9,2, 8,1)		
	Namaei MH 2004 <sup>16</sup>	RA27/3	106*/40	8 (7,5%)	3 (7,5%)	0,0 (-9,5, 9,6)		

\* Einschließlich zweier Zwillingsschwangerschaften sowohl in der exponierten wie in der nicht exponierten Gruppe, d. h. 107 Lebendgeburten in der geimpften Gruppe und 42 Lebendgeburten in der ungeimpften Gruppe.

\*\* Beschränkung auf Studien mit dem RA27/3-Stamm (unter Ausschluss von Ebbin et al.<sup>20</sup>) änderte nichts am Ergebnis.

Infektion auf das Wildtypvirus zurückzuführen war, was mithilfe einer PCR (*polymerase chain reaction*)<sup>22</sup> festgestellt wurde. Der kombinierte Schätzer für das Risiko von CRS bei suszeptiblen geimpften Frauen ergab ein oberes 95%-Konfidenzintervall (KI) von eins von 1.008, d. h. ein maximales theoretisches CRS-Risiko von 0,099 Prozent unabhängig vom Impfvirusstamm.

Das Risiko einer kongenitalen Rötelninfektion (CRI) wurde auch in Untergruppen einiger der geimpften suszeptiblen Kohorten von Schwangeren untersucht. Das Risiko für CRI variierte je nach Studie und Impfstamm, z. B. von 4,1 Prozent bei suszeptiblen Frauen in den USA von 1971–1979, die versehentlich mit dem Cendehill-Röteln-Impfstoff geimpft wurden,<sup>23</sup> 3,54 Prozent in der gepoolten Analyse der Kohortenstudien aus Lateinamerika<sup>21</sup> und 1,95 Prozent in der ACIP-Analyse der Studien mit dem RA27/3-Stamm.<sup>24</sup> Die Studien von Lina et al.<sup>25</sup> und Reyna et al.<sup>26</sup> wiesen deutlich niedrigere CRI-Raten auf als alle anderen Studien, die Gründe dafür sind unbekannt. Daraus resultiert eine statistisch signifikante Heterogenität. Lässt man diese beiden Studien unberücksichtigt, so ist keine Heterogenität mehr zu verzeichnen. Der Punktschätzer für CRI lag ebenfalls etwas höher und das Konfidenzintervall war weiter. In der Fixed-effects-Metaanalyse betrug das kombinierte Risiko für CRI, unabhängig vom Impfvirusstamm, 1,74 Prozent (95%-KI; 1,21–2,28) und war vergleichbar, wenn nur Studien mit dem RA27/3-Impfstoff in die Analyse einbezogen wurden (Tabelle 2). Unter Verwendung einer Random-effects-Metaanalyse (die Methode wird von einigen Wissenschaftlern kritisiert<sup>27</sup>), die kleine Studien höher gewichtet, erhält man einen höheren Punktschätzer und ein weiteres Konfidenzintervall: 2,11 Prozent (95 %-KI; 0,37–3,85) (Tabelle 2). Zum Vergleich des CRI-Risikos zwischen Impfvirus und Wildvirus fehlten ungeimpfte suszeptible Frauen.

### **Schwangerenkohorten ohne Information zur Suszeptibilität für Röteln**

Schwangerenkohorten ohne Information zur Suszeptibilität für Röteln müssen aufgrund der kleinen Stichprobengröße und der zahlreichen Quellen für Bias (insbesondere *information* und *misclassification bias*) sowie des Fehlens einer ungeimpften Kontrollgruppe mit Vorsicht interpretiert werden. Larson<sup>28</sup> beobachtete neun Frauen mit unbekannter Suszeptibilität für Röteln, von denen acht einen Schwangerschaftsabbruch vornehmen ließen und eine eine Spontangeburt hatte. Bei zwei von neun Frauen bestand der Verdacht auf eine Infektion von Plazenta und Gebärmutter-schleimhaut durch das Impfvirus. Diese beiden Frauen wurden mit dem HPV-77-Stamm geimpft. Die damals verwendeten und verfügbaren experimentellen In-vitro-Tests ließen auf das Impf- und nicht auf das Wildtypvirus schließen. Im fötalen Gewebe wurde kein Virus nachgewiesen.<sup>28</sup> In einer weiteren Kohortenstudie von Fleet mit 19 Frauen (davon 17 mit unbekannter Suszeptibilität) im Jahr 1974<sup>29</sup> wurde das Rötelnvirus aus dem Auge eines abgetriebenen Fötus einer 25-jährigen Frau isoliert. Sie hatte einen unklaren Röteln-Antikörpertiter vor der Impfung und war etwa sieben Wochen vor der Empfängnis mit dem HPV77-Stamm immunisiert worden (d. h. außerhalb des derzeit bekannten Risikofensters für eine Übertragung auf den Fötus). Nach 13 Schwangerschaftswochen wurde die Schwangerschaft abgebrochen. Die histopathologische Untersuchung deutete auf eine kongenitale Rötelninfektion des Auges hin und elektronenmikroskopische Aufnahmen ließen virusähnliche Partikeln erkennen. Die aus dem Auge des Kindes entnommenen Proben zeigten in der In-vitro-Zellkultur charakteristische Merkmale des HPV77-Impfvirus. Alle neun Säuglinge, die drei bis elf Monate lang nachbeobachtet wurden, entwickelten sich normal und zeigten keine Anzeichen einer Virusinfektion.

**Tabelle 2: Risiken für kongenitale Rötelnembryopathie (congenital rubella syndrome, CRS) und kongenitale Rötelninfektion (congenital rubella infection, CRI) in Kohortenstudien bei Frauen mit Suszeptibilität vor der Rötelnimpfung kurz vor Empfängnis oder in der Frühschwangerschaft**

	Autor	Jahr	Impfstamm	N suszepti- bel unter Risiko	N Outcome suszepti- bel	CRI rohes Risiko (%) (95%-KI)	CRS oberes 95%-KI für das rohe Risiko***	Gemeinsamer Schätzer für das Risiko (%) (95%-KI)
CRI	ACIP '71-'79 <sup>30</sup>	1983	Cendehill oder HPV-77	61	3	4,9 % (1,0–13,7)		1,74 % (1,21–2,28)****  1,69 % (1,15–2,24) beschränkt auf Studien mit dem RA77/3-Stamm bei Fixed-effects-Meta- analyse  2,11 % (0,37–3,85) bei Random-effects-Meta- analyse
	Enders <sup>31</sup>	1985	Cendehill, RA27/3	95	2	2,1 % (0,3–7,4)		
	ACIP '79-'88 <sup>32</sup>	1989	RA27/3	154	3	1,9 % (0,4–5,6)		
	Tookey <sup>33</sup>	2001	Cendehill, RA27/3**	25	4	16,0 % (4,5–36,1)		
	Enders <sup>34</sup>	2005	RA27/3	13	1	7,7 % (0,2–36,0)		
	Hamkar <sup>18</sup>	2006	RA27/3	35	2	5,7 % (0,7–23,1)		
	Lina <sup>25</sup>	2008	RA27/3	262	1	0,38 % (0,01–2,1)		
	Castillo-Solorzano <sup>21*</sup>	2011	RA27/3	1.980	70	3,5 % (2,8–4,4)		
	Reyna <sup>26</sup>	2011	RA27/3	174	0	0,0 % (0–2,1)		
	<b>gesamt</b>			<b>2.799</b>	<b>87</b>	<b>3,1 % (2,5–3,8)</b>		
	<b>gesamt RA27/3</b>			<b>2.618</b>	<b>78</b>	<b>3,0 % (2,4–3,7)</b>		
CRS	ACIP '71-'79 <sup>30</sup>	1983	Cendehill oder HPV-77	94	0		2,6 %	oberes 95 %-KI 0,099 %, das entspricht einem maximalen theoretischen Risiko von 0,99 von 1.000 suszeptiblen Frauen (Simulation)
	ACIP '79-'88 <sup>32</sup>	1989	RA27/3 e	212	0		1,18 %	
	Hamkar <sup>18</sup>	2006	RA27/3	117	0		2,12 %	
	Enders <sup>31</sup>	1985	Cendehill, RA27/3	98	0		2,52 %	
	Tookey <sup>33</sup>	2001	Cendehill, RA27/3**	25	0		9,47 %	
	Enders <sup>34</sup>	2005	RA27/3	57	0		4,29 %	
	Lina <sup>25</sup>	2008	RA27/3	262	0		0,95 %	
	Castillo-Solorzano <sup>21*</sup>	2011	RA27/3	1.980	0		0,13 %	
	Reyna <sup>26</sup>	2011	RA27/3	174	0		1,4 %	
	<b>gesamt</b>			<b>3.019</b>	<b>0</b>		<b>0,083 %</b>	
	<b>gesamt RA27/3</b>			<b>2.802</b>	<b>0</b>		<b>0,090 %</b>	

\* Daten aus sechs Ländern (Costa Rica, Brasilien, El Salvador, Ecuador, Paraguay and Argentinien)

\*\* Annahme basierend auf anderen Publikationen (Tookey 1991<sup>13</sup> und Castillo-Solorzano 2011<sup>21</sup>)

\*\*\* basierend auf der „Jeffreys“-Methode<sup>35</sup>

\*\*\*\* Test auf Heterogenität  $p < 0,001$

## REFERENZEN

1. Mangtani P et al.: Safety profile of rubella vaccine administered to pregnant women: A systematic review of pregnancy related adverse events following immunisation, including congenital rubella syndrome and congenital rubella infection in the foetus or infant. *Vaccine*. 2020;38(5):963-978
2. Keller-Stanislawski B et al.: Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine*. 2014;32(52):7057-7064
3. Miller E et al.: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*. 1982;2(8302):781-784
4. Andrade JQ et al.: Rubella in pregnancy: intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic. *J Clin Virol*. 2006;35(3):285-289
5. Rubella vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86(29):301-316
6. Centers for Disease C, Prevention. Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome – worldwide, 2009. *MMWR – Morbidity & Mortality Weekly Report*. 2010;59(40):1307-1310
7. Cutts FT et al.: Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, Part 1: Burden of disease from CRS. *Bull WHO*. 1997;75(1):55-68
8. Lambert N et al.: Rubella. *Lancet*. 2015;385(9984):2297-2307
9. Dabagh A et al.: Progress Toward Regional Measles Elimination – Worldwide, 2000–2017. *MMWR – Morbidity and mortality weekly report*. 2018;67(47):1323-1329
10. Preblud SR et al.: Fetal risk associated with rubella vaccine. *JAMA*. 1981;246(13):1413-1417
11. Centers for Disease C, Prevention. Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR – Morbidity & Mortality Weekly Report*. 2001;50(49):1117
12. Rubella vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2000;75(20):161-172

## Einzelfallberichte

Phillips et al.<sup>36</sup> berichteten über eine Infektion embryonalen Gewebes einer geimpften suszeptiblen Frau, die auf der Grundlage von In-vitro-Interferon- und lymphozytären Tests dem Impfvirus zugeschrieben wurde. In einem anderen Fallbericht von Columbo et al.<sup>37</sup> über einen Säugling mit Verdacht auf CRS waren keine virologischen Untersuchungen durchgeführt worden und somit fehlte die Bestätigung einer Infektion mit dem Impfvirus. In Einzelfallberichten fehlten Informationen zum Impfstofftyp. Hofmann et al.<sup>38</sup> berichteten über die einzige PCR-bestätigte In-utero-Infektion bei einer für Röteln suszeptiblen Frau, die in der dritten Schwangerschaftswoche mit dem RA27/3-Impfstoff geimpft worden war. Sie brachte zum Termin ein gesundes Kind zur Welt. Bis zum Alter von 14 Monaten wurde das Kind nachbeobachtet, wobei sich keine Hinweise auf CRS ergaben. Die Persistenz von fötalem Anti-Rubella-IgM und das PCR-bestätigte Shedding (Ausscheidung) des Impfvirus deuten auf eine langfristige fötale Infektion als Folge der mütterlichen Immunisierung mit dem RA27/3-Impfvirus hin. Das Shedding hörte im Alter von fünf Monaten auf.<sup>38</sup>

## Studien an Freiwilligen

Ende der 1960-er und Anfang der 1970-er Jahre wurden Studien durchgeführt, in denen sich Schwangere vor einem geplanten Schwangerschaftsabbruch freiwillig gegen Röteln impfen ließen. Informationen zur Suszeptibilität für Röteln waren in diesen interventionellen Studien nicht für alle Frauen vorhanden und es gab keine Kontrollgruppe. In zwei der vier Studien wurde bei suszeptiblen Frauen eine Übertragung des Rötelnvirus auf den Fötus festgestellt. In der Studie von Bolognese et al.<sup>39</sup> wurde angenommen, dass CRI durch das Wildtypvirus verursacht wurde; diese Annahme basierte auf einem Vergleich der Serologien von Kaninchen, denen das isolierte Virus und der Freedman-, „Wild“-Stamm injiziert wurden. Vaheri<sup>40</sup> untersuchte diverse Gewebeproben von Plazenta und Fötus; das daraus isolierte Rötelnvirus wurde dem Impfstamm zugeordnet, obwohl keine virologischen Tests durchgeführt worden waren.

## DISKUSSION

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden Studien einbezogen, die die Inzidenz der kongenitalen Rötelnembryopathie (CRS) nach versehentlicher Rötelnimpfung in der Schwangerschaft untersuchten. Diese wurden in den USA, in Europa, im Iran und in Lateinamerika durchgeführt. In keiner Studie wurde ein Fall eines bestätigten CRS identifiziert. Basierend auf der Anzahl suszeptibler Frauen mit Exposition gegenüber dem lebend attenuierten Rötelnimpfstoff kurz vor der Empfängnis oder in der Frühschwangerschaft wurde das maximale theoretische Risiko für ein CRS rein rechnerisch auf 0,099 Prozent geschätzt. Eine asymptomatische Infektion des Fötus durch das Impfvirus ist in der Literatur beschrieben. Wichtige Limitationen sind u. a. kleine Fallzahlen, das Fehlen einer Vergleichsgruppe, die Nichtverfügbarkeit von Informationen hinsichtlich einer potenziellen vorbestehenden Immunität der Frauen gegenüber Röteln sowie die Tatsache, dass der überwiegende Teil der Daten aus einer Region (Lateinamerika) stammt.

## SCHLUSSFOLGERUNG

**Es gibt keine Hinweise darauf, dass die kongenitale Rötelnembryopathie (CRS) durch rötelnhaltige Impfstoffe verursacht wird. Eine transplazentare Infektion des Fötus durch das Impfvirus kann vorkommen, die allerdings klinisch nicht relevant für das Neugeborene ist. Die Daten bestätigen frühere Empfehlungen, dass eine versehentliche Impfung während der Schwangerschaft keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch ist. Das kongenitale Rötelsyndrom wird durch die Impfung wirksam verhindert, sodass das Nutzen-Risiko-Verhältnis eindeutig zugunsten der Impfung ausfällt.**

13. Tookey PA et al.: Rubella vaccination in pregnancy. *CDR (London: England Review)*. 1991;1(8):R86-88

14. Congenital Rubella Syndrome Vaccine-preventable diseases Surveillance standards [Internet]. 2018 [30<sup>th</sup> September 2019]. Available from: [www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/WHO\\_SurveillanceVaccinePreventable\\_03\\_CRS\\_R2.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_03_CRS_R2.pdf?ua=1).

15. Mc Lean H et al.: Congenital Rubella Syndrome. In: *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases 5<sup>th</sup> Edition* edn Centers for Disease Control Atlanta, Georgia, USA, 2012

16. Namaei MH et al: Congenital rubella syndrome in infants of women vaccinated during or just before pregnancy with measles-rubella vaccine. *Indian J Med Res* 2008;127(6):551-554

17. Shahhosseini Z et al.: Complications of MR vaccination in pregnant women during mass campaign for measles/rubella vaccination on December 2003 in Iran. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;107:634

18. Hamkar R et al.: Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine*. 2006;24(17):3558-3563

19. Bar-Oz B et al.: Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet. Part A* 2004;130A(1):52-54

20. Ebbin AJ et al.: Inadvertent rubella immunization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;117(4):505-512

21. Castillo-Solorzano C et al.: Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during mass campaigns for rubella and congenital rubella syndrome elimination, the Americas 2001–2008. *J Infect Dis*. 2011;204(2):713-717

22. da Silva Sa GR et al.: Pregnancy outcomes following rubella vaccination: a prospective study in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. *J Infect Dis* 2011;204(2):722-728

23. Bart SW et al.: Fetal risk associated with rubella vaccine: an update. *Rev Infect Dis*. 1985;7(1):95-102

24. Anonymous: Leads from the MMWR. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971–

**FAZIT**

- Im Rahmen einer Übersichtsarbeit mit Metaanalyse wurde die Sicherheit der versehentlichen Rötelnimpfung in der Schwangerschaft bewertet.
- Die Evidenz ist begrenzt; limitierend sind v. a. kleine Stichprobengrößen und das Fehlen einer Vergleichsgruppe.
- Es wurden keine impfstoffassoziierten Fälle der kongenitalen Rötelnembryopathie identifiziert, aber eine Infektion des Fötus mit Impfviren kommt vor.
- Für eine Änderung der bestehenden Empfehlung, einen Monat nach der Rötelnimpfung nicht schwanger zu werden, besteht keine Notwendigkeit.
- Eine versehentliche Rötelnimpfung in der Schwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.

1988. *JAMA*. 1989;261(23):3374-3375, 3383

25. Lina MD, María Teresa E: Seguimiento al estado serológico de mujeres embarazadas que recibieron inadvertidamente la vacuna antirrubéólica, Bogotá, Colombia, 2005–2006. *Investig Andina*. 2008;10(17):77-84

26. Reyna J et al.: Perinatal outcome of inadvertent immunization with the measles-rubella vaccine in pregnant Mexican women during the campaign for the eradication of congenital rubella in 2008. *World J Vacc*. 2011;1:1-4

27. Thompson SG, Pocock SJ: Can meta-analyses be trusted? *Lancet*. 1991;338(8775):1127-1130

28. Larson HE et al.: Inadvertent rubella virus vaccination during pregnancy. *N Engl J Med*. 1971;284(15):870-873

29. Fleet Jr WF et al.: Fetal consequences of maternal rubella immunization. *JAMA* 1974;227(6):621-627

30. Anonymous: Leads from the MMWR. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971–1982. *JAMA*. 1983;250(11):1383-1384

31. Enders G: Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Reviews of Infectious Diseases*. 1985;7(1):103-107

32. Anonymous . Leads from the MMWR. Rubella vaccination during pregnancy. United States, 1971–1988. *JAMA*. 1989, 261 (23), 3374-5. 3383

33. Tookey PA: Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still. *BMJ*. 2001;322(7300):1489

34. Enders G: Accidental rubella vaccination at the time of conception and in early pregnancy. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. 2005;48(6):685-686

35. Brown L et al.: Confidence intervals for a binomial proportion and asymptotic expansions. *The Annals of Statistics*. 2002;30:160-201

36. Phillips CA et al.: Intrauterine rubella infection following immunization with rubella vaccine. *JAMA*. 1970;213(4):624-625.

37. Colombo ML, Dogliani P: A case of rubellar embryopathy due to vaccination Caso Clinico Con Peculiar Caratteristiche. *Minerva Pediatr*. 1976;28(39):2429-2436

38. Hofmann J et al.: Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy. *J Med Virol*. 2000;61(1):155-158

39. Bolognese RJ et al.: Evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;117(7):939-941

40. Vaheri A: Undesirable properties of rubella vaccines with special reference to their use in women of fertile age. *Scand J Infect Dis*. 1972;6(6):24-27

## // PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2020 //

(STAND 24.03.2020)

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

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

### **PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN**

#### **FLUOROURACIL, CAPECITABIN, TEGAFUR UND FLUCYTOSIN: EMPFEHLUNG ZUR TESTUNG UND BEHANDLUNG**

**(abgeschlossene PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 15.03.2019, Abschluss [CHMP-Stellungnahme] am 12.03.2020, EMEA/H/A-31/1481)**

Der PRAC empfiehlt, dass Patienten auf das Fehlen bzw. den partiellen Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) getestet werden sollten, bevor sie eine Krebsbehandlung mit fluorouracilhaltigen Arzneimitteln beginnen, die durch Injektion oder Infusion (Tropf) verabreicht werden. Diese Empfehlung gilt entsprechend für die Behandlung mit den verwandten Wirkstoffen Capecitabin und Tegafur, die im Körper in Fluorouracil umgewandelt werden.

Von dieser Empfehlung nicht betroffen ist die Behandlung schwerer Pilzinfektionen mit Flucytosin (ein weiteres mit Fluorouracil verwandtes Arzneimittel), da der Beginn der Behandlung nicht verzögert werden sollte. Für die Behandlung mit topischem Fluorouracil (Anwendung auf der Haut zur Behandlung verschiedener Hautkrankheiten) ist das Testen auf DPD-Mangel nicht erforderlich.

Das Fehlen eines funktionierenden DPD-Enzyms, das für den Abbau von Fluorouracil erforderlich ist, führt zur Anreicherung von Fluorouracil im Blut. Dies kann zu schweren und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie Neutropenie (geringe Mengen bestimmter weißer Blutkörperchen, die zur Bekämpfung von Infektionen benötigt werden), Neurotoxizität (Schädigung des Nervensystems des Körpers), schwerer Durchfall und Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut) führen.

Der PRAC hat auf Basis der verfügbaren Daten die folgenden Maßnahmen empfohlen, um die sichere Anwendung von fluorouracilhaltigen Arzneimitteln und verwandten Wirkstoffen zu gewährleisten:

#### **Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur**

Es wird empfohlen, Patienten vor Beginn der Behandlung mit Fluorouracil (als Injektion oder Infusion), Capecitabin und Tegafur auf DPD-Mangel zu testen. Dies kann durch die Messung des Spiegels von Uracil (einer Substanz, die durch DPD abgebaut wird) im Blut oder durch die Prüfung auf das Vorhandensein bestimmter Mutationen (Veränderungen) im Gen für DPD erfolgen. Der DPD-Mangel ist mit einem erhöhten Risiko schwerer Nebenwirkungen verbunden. Die entsprechenden klinischen Leitlinien sollten berücksichtigt werden.

Patienten mit einem bekannten vollständigen DPD-Mangel dürfen keine Injektion oder Infusion mit Fluorouracil, kein Capecitabin oder Tegafur erhalten, da sie durch einen vollständigen Mangel an funktionierendem DPD einem erhöhten Risiko schwerer und lebensbedrohlicher Nebenwirkungen ausgesetzt werden.

Bei Patienten mit einem partiellen DPD-Mangel sollte eine reduzierte Anfangsdosis dieser Arzneimittel in Betracht gezogen werden. Da die Wirksamkeit einer reduzierten Dosis nicht erwiesen ist, können die Folgedosen erhöht werden, wenn keine schweren Nebenwirkungen auftreten. Eine regelmäßige Überwachung der Fluorouracil-Blutspiegel bei Patienten, die Fluorouracil durch kontinuierliche Infusion (Tropf) erhalten, könnte das Behandlungsergebnis verbessern.



Tests vor Behandlungsbeginn oder Dosisanpassungen auf der Grundlage der DPD-Aktivität sind bei Patienten, die topisches Fluorouracil verwenden, nicht erforderlich. Der Grund dafür ist, dass der durch die Haut in den Körper absorbierte Fluorouracil-Spiegel äußerst niedrig und es nicht zu erwarten ist, dass sich die Sicherheit von topischem Fluorouracil bei Patienten mit teilweisem oder vollständigem DPD-Mangel ändert.

### Flucytosin

Flucytosin wird zur Behandlung schwerer Hefe- und Pilzinfektionen, einschließlich einiger Formen von Meningitis (Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute), eingesetzt. Um eine Verzögerung des Therapiebeginns zu vermeiden, sind keine Tests vor Behandlungsbeginn auf DPD-Mangel erforderlich.

Patienten mit einem bekannten vollständigen DPD-Mangel dürfen wegen des Risikos lebensbedrohlicher Nebenwirkungen nicht mit Flucytosin behandelt werden.

Patienten mit einem partiellen DPD-Mangel haben auch ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen. Im Falle von Nebenwirkungen sollte der behandelnde Arzt erwägen, die Behandlung mit Flucytosin abzubrechen. Eine Prüfung der DPD-Aktivität kann ebenfalls in Betracht gezogen werden, da das Risiko schwerer Nebenwirkungen bei Patienten mit einer geringen DPD-Aktivität höher ist.

Die Fach- und Gebrauchsinformationen werden aktualisiert, um die oben genannten Empfehlungen aufzunehmen.

Die Überprüfung wurde im März 2019 auf Antrag der französischen Arzneimittelagentur (ANSM) gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, dem für die Bewertung von Fragen der Sicherheit von Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen abgegeben hat. Die PRAC-Empfehlungen werden nun an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der für Fragen im Zusammenhang mit Humanarzneimitteln zuständig ist und die Stellungnahme der Europäischen Arzneimittelagentur annehmen wird.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal)

### **CYPROTERON – PRAC EMPFIEHLT EINSCHRÄNKUNGEN BEI DER ANWENDUNG AUFGRUND DES MENINGIOMRISIKOS**

**(abgeschlossene PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 11.07.2019, Abschluss am 13.02.2020, EMEA/H/A-31/1488)**

Der PRAC hat empfohlen, dass Arzneimittel mit Tagesdosen von mindestens 10 mg Cyproteron nur bei androgenabhängigen Erkrankungen wie Hirsutismus (übermäßiger Haarwuchs), androgener Alopezie (Haarausfall), Akne und Seborrhö (übermäßig fettige Haut) eingesetzt werden sollten, wenn andere Behandlungsoptionen, einschließlich der Behandlung mit niedrigeren Dosen, versagt haben. Sobald höhere Dosen zu wirken beginnen, sollte die Dosis schrittweise auf die niedrigste effektive Dosis reduziert werden.

Die Arzneimittel sollten nur dann zur Dämpfung des Sexualtriebs bei Sexualdeviationen bei Männern eingesetzt werden, wenn andere Behandlungsoptionen ungeeignet sind.

Es gibt keine Änderung bei der Anwendung der Arzneimittel bei Männern mit Prostatakrebs.

Die Empfehlungen sind das Ergebnis einer Überprüfung des Risikos für die Entstehung des seltenen Meningioms nach Anwendung von Cyproteron. Insgesamt tritt diese Nebenwirkung selten auf. Sie kann eine bis zehn von 10.000 Personen betreffen, abhängig von der Dosierung und Dauer der Behandlung. Das Risiko steigt mit zunehmender kumulativer Dosis (Gesamtmenge eines Arzneimittels, die ein Patient im Laufe der Zeit eingenommen hat).

Die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein Risiko für niedrig dosierte cyproteronhaltige Arzneimittel hin, die ein oder zwei Milligramm Cyproteron in Kombination mit Ethinylestradiol oder Estradiolvalerat enthalten und bei Akne, Hirsutismus, Verhütung oder in der Hormonersatztherapie eingesetzt werden. Als Vorsichtsmaßnahme sollten sie jedoch nicht bei Personen angewendet werden, bei denen ein Meningeom vorliegt oder in der Vergangenheit vorgelegen hat. Diese Einschränkung gilt bereits für die höher dosierten Arzneimittel.

Ärzte sollten die Patienten auf Symptome eines Meningioms überwachen, die Veränderungen der Sehkraft, Hörverlust oder Ohrensausen, Verlust des Riechsinn, Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle oder Schwäche in Armen und Beinen umfassen können. Wenn bei einem Patienten ein Meningiom diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit cyproteronhaltigen Arzneimitteln dauerhaft beendet werden.

Im Rahmen der laufenden Bewertung der Sicherheit dieser Arzneimittel müssen Inhaber von Arzneimittelzulassungen mit Einzeldosen  $\geq 10$  mg Cyproteron eine Studie durchführen, um das Bewusstsein der Ärzte für das Meningiomrisiko und seine Vermeidung zu bewerten.

Das Meningiom ist ein seltener Tumor der Hirnhaut, die Gehirn und Rückenmark umschließt. Er ist meist nicht bösartig und wird nicht als Krebs betrachtet, allerdings können Meningeome aufgrund ihrer Lage im und um das Gehirn und das Rückenmark ernsthafte Probleme verursachen.

Es wird eine direkte Mitteilung (Rote-Hand-Brief) an die Angehörigen der Heilberufe versandt werden, die das Arzneimittel aktuell verschreiben, abgeben oder verabreichen.

Weitere Informationen sind der betreffenden Risikoinformation zu entnehmen: [www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/a-f/cyproteron.html](http://www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/cyproteron.html)

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/cyproterone-containing-medical-products](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/cyproterone-containing-medical-products)

### **HOCHDOSIERTE, ESTRADIOLHALTIGE CREMES: BEGRENZUNG DER ANWENDUNG AUF EINEN EINMALIGEN ZEITRAUM VON MAXIMAL VIER WOCHEN – PRAC BESTÄTIGT SEINE EMPFEHLUNG NACH ERNEUTER ÜBERPRÜFUNG**

**(abgeschlossene PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 11.04.2019, CHMP-Stellungnahme am 03.10.2019, PRAC-Empfehlung im Rahmen einer erneuten Überprüfung am 16.01.2020, EMEA/H/A-31/1482)**

Der PRAC hat seine Empfehlung bestätigt, die Anwendung von hochdosierten Cremes mit 100 Mikrogramm/Gramm (0,01 %) Estradiol auf einen einmaligen Behandlungszeitraum von bis zu vier Wochen zu beschränken. Diese Einschätzung folgt auf eine erneute Überprüfung der Empfehlung vom Oktober 2019, die von einem der Unternehmen beantragt wurde, die hochdosierte estradiolhaltige Cremes vermarkten.

Der PRAC überprüfte die verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von hochdosierten estradiolhaltigen Cremes, die zur Behandlung von Symptomen der vaginalen Atrophie bei Frauen in den Wechseljahren angewendet werden. Diese Daten zeigten, dass bei postmenopausalen Frauen, die diese Cremes angewendet hatten, die Estradiolspiegel im Blut höher waren als die normalerweise zu erwartenden Werte in der Postmenopause.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Aufnahme von Estradiol in die Blutbahn Anlass zur Sorge gibt und zu ähnlichen Nebenwirkungen führen könnte wie bei der Hormonersatztherapie (HRT). Zu den Nebenwirkungen der oral oder transdermal (als Pflaster) angewendeten Hormonersatztherapie gehören venöse Thromboembolien (Bildung von Blutgerinnseln in den Venen), Schlaganfall, Endometriumkarzinom (Krebs der Gebärmutter Schleimhaut) und Brustkrebs. Darüber hinaus gibt es nur begrenzte Sicherheitsdaten zur Langzeitanwendung von hochdosierten estradiolhaltigen Cremes. Aus diesen Gründen empfahl der PRAC, diese Cremes nur für eine einmalige Behandlungsdauer von maximal vier Wochen zu verwenden.

Die Produktinformationstexte für diese Cremes werden mit den neuen Empfehlungen aktualisiert. Auf der Außen- und Innenverpackung wird ein Warnhinweis angebracht, dass das Arzneimittel nur für einen einzigen Behandlungszeitraum von bis zu vier Wochen verwendet werden soll; die Größe der Tube wird auf 25 Gramm begrenzt, um eine längere Anwendung als empfohlen zu verhindern.

Pharmakokinetische Daten über hochdosierte estradiolhaltige Cremes (100 Mikrogramm/Gramm) für den intravaginalen Gebrauch weisen auf eine erhebliche systemische Estradiolresorption hin, deren Werte über dem normalen postmenopausalen Bereich liegen (bis zu fünfmal über der Obergrenze des Referenzwertes für postmenopausale Estradiolserumwerte von 10–20 pg/ml). Die systemische Exposition des Estradiols könnte mit Nebenwirkungen verbunden sein, die denen von oralen und transdermalen HRT-Arzneimitteln ähnlich sind, wie z. B. endometriale Hyperplasie/Karzinom, Brust- und Eierstockkrebs und thromboembolische Ereignisse. Hochdosierte estradiolhaltige Cremes sollten nicht mit anderen HRT-Medikamenten verschrieben werden.

Die in diesem Überprüfungsverfahren behandelten estradiolhaltigen Cremes enthalten 100 Mikrogramm Estradiol pro Gramm Creme. Sie können als topische Hormonersatztherapie betrachtet werden: Sie enthalten das weibliche Hormon Estradiol, das verwendet wird, um das natürliche Estradiolhormon zu ersetzen, dessen Konzentration im Körper nach der Menopause abnimmt. Diese hochdosierten estradiolhaltigen Cremes sind seit einigen Jahren in der EU zur Behandlung von Symptomen der Vaginalatrophie bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Sie werden in Bulgarien, Deutschland, Estland, Kroatien, Lettland, Litauen, Österreich, Slowakei, Tschechien und Ungarn unter den folgenden Markennamen vertrieben: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff und Montadiol.

Die Überprüfung von hochdosierten estradiolhaltigen Cremes (0,01 % w/w) wurde am 11. April 2019 auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Im Jahr 2014 hatte die EMA eine Überprüfung des Risikos zur systemischen Aufnahme hochdosierter estradiolhaltiger Cremes abgeschlossen und Maßnahmen zu deren Minimierung empfohlen, einschließlich einer Anwendungsbegrenzung der Cremes für bis zu vier Wochen. Im März 2019 hat der Europäische Gerichtshof jedoch die Schlussfolgerungen der Überprüfung aus verfahrensrechtlichen Gründen teilweise für nichtig erklärt. Obwohl der Gerichtshof die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen nicht infrage gestellt hat, führte die partielle Nichtigerklärung dazu, dass einige der zur Risikominimierung getroffenen Maßnahmen außer Kraft gesetzt wurden.

Die neue Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der eine Reihe von Empfehlungen ausgespro-

chen hat. Nach einer von einem der Zulassungsinhaber beantragten erneuten Überprüfung bestätigte der PRAC anschließend seine wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für hochdosierte estradiolhaltige Cremes.

Da diese Arzneimittel alle auf nationaler Ebene zugelassen sind, wurden die PRAC-Empfehlungen an die Koordinierungsgruppe für gegenseitige Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet. Diese Empfehlungen wurden von der CMDh im Konsens angenommen und werden nun direkt auf nationaler Ebene umgesetzt.

Die CMDh ist dafür verantwortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für Arzneimittel zu gewährleisten, die nach nationalen Verfahren in der EU, Island, Liechtenstein und Norwegen zugelassen sind. Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medical-products-topical-use](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medical-products-topical-use)

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

#### **ULIPRISTALACETAT: VORLÄUFIGES RUHEN DER ZULASSUNG VON ARZNEIMITTELN ZUR BEHANDLUNG VON GEBÄRMUTTERMYOMEN**

**(laufende PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, laufende PRAC-Bewertung, gestartet am 12.03.2020, vorläufige Bewertung des PRAC am 12.03.2020, EMEA/H/A-31/1496)**

Der PRAC hat Frauen empfohlen, die Einnahme von 5 mg Ulipristalacetat (Esmya® und Generika) zur Behandlung von Uterusmyomen für den Zeitraum des laufenden Risikobewertungsverfahrens einzustellen. Während der Sicherheitsüberprüfung sollen auch keine neuen Patientinnen mehr mit den Arzneimitteln behandelt werden, deren Zulassungen in der gesamten EU vorübergehend ausgesetzt werden. Die Einleitung der Sicherheitsüberprüfung erfolgte auf Antrag der Europäischen Kommission nach dem Bekanntwerden eines kürzlich aufgetretenen Falls von Leberschäden, der zu einer Lebertransplantation bei einer betroffenen Patientin führte.

Eine Überprüfung der EMA 2018 ([www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/a-f/esmya.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/esmya.html)) kam zu dem Schluss, dass bei ulipristalhaltigen Arzneimitteln zur Behandlung von Gebärmuttermyomen ein Risiko für seltene, aber schwere Leberschäden besteht, und es wurden Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos ergriffen. Da jedoch der neue Fall einer schweren Leberschädigung trotz Einhaltung dieser Maßnahmen auftrat, leitet die EMA eine erneute Überprüfung ein.

Von den mehr als 900.000 Patientinnen, die seit der Zulassung im Jahr 2012 mit Ulipristalacetat gegen Myome behandelt wurden, wurden Fälle von schweren Leberschäden gemeldet, von denen fünf zu einer Lebertransplantation geführt haben.

Ulipristalacetat ist auch zur einmaligen Anwendung zur Notfallkontrazeption zugelassen. Dieses Bewertungsverfahren betrifft nicht das mit einmal 30 mg dosierte ulipristalacetathaltige Notfallverhütungsmittel (ellaOne® und andere Handelsnamen). Es gibt keine Hinweise auf eine Leberschädigung bei diesen Arzneimitteln.

Weitere Informationen und aktualisierte Empfehlungen werden nach Abschluss des Verfahrens vorgelegt. Ein Rote-Hand-Brief (RHB) wird am oder kurz nach dem 23. März 2020 an Angehörige der Heilberufe, die das Arzneimittel verschreiben oder abgeben, versendet werden. Der RHB wird auch auf einer gesonderten Seite auf der EMA-Website und auf der BfArM-Homepage veröffentlicht.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Setzen Sie sich so bald wie möglich mit Ihren Patientinnen in Verbindung, die derzeit noch mit Ulipristalacetat gegen Gebärmuttermyome behandelt werden, und beenden Sie die Behandlung. Ziehen Sie gegebenenfalls andere Behandlungsoptionen in Betracht.
- Raten Sie den Patientinnen, Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung (wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, rechtsseitige hypochondrale Schmerzen, Anorexie, Asthenie und Gelbsucht) sofort zu melden.
- Wie in der Produktinformation für die Arzneimittel beschrieben, sollten zwei bis vier Wochen nach Absetzen der Behandlung Leberfunktionstests durchgeführt werden.
- Leiten Sie bei neuen Patientinnen keine Therapie mehr mit Ulipristalacetat zur Behandlung von Uterusmyomen ein.

Die Überprüfung von Esmya®, Ulipristal Acetat Gedeon Richter® und Generika wurde auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen von Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen aussprechen wird. Die PRAC-Empfehlungen werden dann an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der für Fragen im Zusammenhang mit Humanarzneimitteln zuständig ist, und dieser wird ein Gutachten (Opinion) verabschieden. Die letzte Phase des Prüfungsverfahrens ist die Annahme einer rechtsverbindlichen Entscheidung durch die Europäische Kommission, die in allen EU-Mitgliedstaaten gilt.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products)

### **PICATO® (INGENOLMEBUTAT): ÜBERPRÜFUNG DES RISIKOS FÜR DIE ENTSTEHUNG VON HAUTKREBS**

**(laufende PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 20 der Verordnung [EG] Nr. 726/2004, gestartet am 05.09.2019, vorläufige Bewertung des PRAC am 16.01.2020, EMEA/H/A-20/1489/C/2275/1489)**

Die EMA überprüft Daten zur Auslösung von Hautkrebs bei Patienten, die Picato® (Ingenolmebutat), ein Gel zur Behandlung von aktinischen Keratosen, angewendet haben. Die aktinische Keratose ist eine Hauterkrankung, die durch zu viel Sonnenlicht verursacht wird. Auslöser für die Überprüfung waren Daten aus mehreren Studien, die eine höhere Anzahl von Hautkrebsfällen, einschließlich Plattenepithelkarzinomen, bei Patienten, die mit Picato® behandelt wurden, zeigten.

Die Produktinformation für Picato® enthält bereits einen Warnhinweis zu Berichten über das Auftreten eines Hauttumortyps (Keratoakanthom). Nach einer separaten Überprüfung wird diese Warnung derzeit aktualisiert, um Hautkrebs wie Basalzellkarzinom, Morbus Bowen und Plattenepithelkarzinom aufzuführen.

Angehörigen der Gesundheitsberufe wird empfohlen, Picato® mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die in der Vergangenheit Hautkrebs hatten. Darüber hinaus sollten die Patienten weiterhin auf Hautveränderungen achten und ihren Arzt sofort informieren, wenn sie etwas Ungewöhnliches bemerken. Patienten, die Fragen oder Bedenken bezüglich ihrer Behandlung haben, sollten sich an ihren Arzt wenden. Um zu entscheiden, ob Picato® das Hautkrebsrisiko erhöht, wird der PRAC nun eine gründliche Überprüfung aller verfügbaren Daten, auch aus laufenden Studien, durchführen. Der Ausschuss wird die

Auswirkungen der Daten auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Picato® bewerten und empfehlen, ob die Zulassung des Medikaments in der EU geändert werden sollte.

Picato® ist als Gel erhältlich, das auf die von aktinischen Keratosen betroffenen Hautpartien aufgetragen wird. Es wird verwendet, wenn die von aktinischen Keratosen betroffene Oberhaut nicht übermäßig verhornt oder verdickt und erhaben ist. Picato® ist seit November 2012 in der EU zugelassen. Die Überprüfung von Picato® wurde auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/picato](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/picato)

**LEUPRORELINHALTIGE ARZNEIMITTEL: EUROPÄISCHES BEWERTUNGSVERFAHREN ZUR ÜBERPRÜFUNG VON MEDIKATIONSFEHLERN BEI DEPOTZUBEREITUNGEN EINGELEITET (laufende PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 14.06.2019, vorläufige Bewertung des PRAC am 14.06.2019, EMEA/H/A-31/1486)**

Die EMA überprüft leuprorelinhaltige Arzneimittel aufgrund von Berichten zu Medikationsfehlern, die auf Zubereitungs- und Applikationsfehler zurückzuführen waren. Dadurch wurde bei einigen Patienten eine zu geringe Menge des Arzneimittels appliziert, was den Behandlungserfolg beeinträchtigte. Diese Überprüfung umfasst Depotformulierungen, die als Injektion unter die Haut oder in den Muskel appliziert werden und den Wirkstoff langsam über einen bis sechs Monate freisetzen. Darunter fallen Implantate sowie Pulver und Lösungsmittel für die Zubereitung von Injektionen.

Leuprorelinhaltige Arzneimittel sind auch zur täglichen Injektion verfügbar. Diese Zubereitungen unterliegen aber nicht der Überprüfung, da keine Berichte zu Medikationsfehlern mit diesen Zubereitungen vorliegen.

Während des laufenden Verfahrens sollten die Angehörigen der Gesundheitsberufe die Anweisungen für die Handhabung von Leuprorelin-Medikamenten sorgfältig befolgen. Patienten, denen Leuprorelin-Medikamente verschrieben wurden und die irgendwelche Bedenken haben, sollten diese mit ihrem Arzt besprechen.

Die Überprüfung leuprorelinhaltiger Depotzubereitungen gemäß Art. 31 der RL 2001/83/EG wurde auf Antrag von Deutschland gestartet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und seine Empfehlungen abgeben wird. Da leuprorelinhaltige Arzneimittel alle national zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dann eine Position abgibt.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/leuprorelin-containing-depot-medicinal-products](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/leuprorelin-containing-depot-medicinal-products)

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

### **Ifosfamid: EMA leitet Überprüfung zum Enzephalopathierisiko ein**

#### **(laufende PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 12.03.2020, EMEA/H/A-31/1495)**

Die EMA hat ein Risikobewertungsverfahren zu einigen ifosfamidhaltigen Arzneimitteln eingeleitet, um das Risiko zur Entstehung einer Enzephalopathie (Gehirnerkrankung) zu untersuchen. Dabei soll geklärt werden, ob bei Fertiglösungen oder dem Konzentrat zur Zubereitung einer Lösung ein höheres Risiko besteht als bei der Pulverform. Die Arzneimittel sind als Fertiglösung sowie als Konzentrat oder Pulver zur Herstellung von Lösungen in Deutschland und Frankreich erhältlich. In den meisten anderen EU-Mitgliedsländern sind sie nur als Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen erhältlich.

Ifosfamid wird zur Behandlung verschiedener Krebsarten, u. a. verschiedener solider Tumore und Lymphome (Krebserkrankung der weißen Blutzellen, Leukozyten), eingesetzt. Das Risiko zur Entstehung einer Enzephalopathie ist bereits bekannt und spiegelt sich in der Produktinformation für diese Arzneimittel wider.

Im Jahr 2016 zeigte eine Untersuchung in Frankreich eine drei- bis vierfach höhere Inzidenz von Enzephalopathie bei Fertiglösungen im Vergleich zum Pulver. Die damals durchgeführten Analysen kamen zu dem Schluss, dass das Risiko mit dem Abbau des Wirkstoffs und den sich im Laufe der Zeit entwickelnden Verunreinigungen zusammenhängen könnte. Infolgedessen wurde die Haltbarkeitsdauer der Lösung in Frankreich verkürzt. Zwei kürzlich durchgeführte Studien<sup>1,2</sup> haben jedoch gezeigt, dass das Risiko des Auftretens einer Enzephalopathie nach Anwendung der gebrauchsfertigen Lösung weiterhin höher ist als nach Anwendung des Pulvers, und eine eingehendere Überprüfung wurde als notwendig erachtet.

Die EMA wird nun die verfügbaren Daten zum Risiko einer Enzephalopathie bei Verwendung einer Ifosfamid-Fertiglösung oder einem Konzentrat zur Herstellung einer Lösung bewerten und empfehlen, ob die Zulassungen für diese Produkte weiterhin gültig bleiben, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Die Überprüfung von ifosfamidhaltigen Arzneimitteln wurde auf Antrag Frankreichs gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Fragen der Sicherheit von Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen aussprechen wird. Da alle ifosfamidhaltigen Arzneimittel auf nationaler Ebene zugelassen sind, werden die PRAC-Empfehlungen an die Koordinierungsgruppe für die gegenseitige Anerkennung und dezentralisierte Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dazu Stellung nehmen wird. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist dafür verantwortlich, EU-weit harmonisierte Sicherheitsstandards für Arzneimittel zu gewährleisten, die über nationale Verfahren zugelassen werden.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ifosfamide-solutions](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ifosfamide-solutions)

<sup>1</sup> Hillaire-Buys D et al.: Liquid formulation of ifosfamide increased risk of encephalopathy: A case-control study in a pediatric population. *Therapie*. 2019;pii: S0040-5957(19)30153-2; <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.08.001>

<sup>2</sup> Chambord J et al.: Ifosfamide-induced encephalopathy: Brand-name (HOLOXAN®) vs generic formulation (IFOSFAMIDE EG®). *J Clin Pharm Ther*. 2019;44:372-380; <https://doi.org/10.1111/jcpt.12823>

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 10–13 February 2020 PRAC meeting. 9 March 2020, EMA/PRAC/64581/2020

### PRAC-SITZUNG VOM 10. BIS 13. FEBRUAR 2020

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. Februar 2020

#### Nivolumab – hämophagozytische Lymphohistiozytose (EPITT-Nr. 19467)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance und der wissenschaftlichen Literatur stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Opdivo (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung dieser Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, in dem auf folgenden Sachverhalt im Abschnitt 4.4 der Fachinformation hingewiesen werden soll:

Eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde mit Nivolumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

In den tabellarischen Übersichten des Abschnitts 4.8 wird HLH unter den Nebenwirkungen bei Anwendung einer Nivolumab-Monotherapie und bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeführt werden, dabei ist die Häufigkeit als „nicht bekannt“ zu bezeichnen.

Entsprechende Ergänzungen zur HLH werden in Abschnitt 2 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) und Abschnitt 4 (Mögliche Nebenwirkungen) der Packungsbeilage eingefügt.

#### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. Februar 2020)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Adalimumab	19520	abnormale Gewichtszunahme
Azithromycin	19528	erhöhtes Krebsrisiko bei Patienten mit Bronchiolitis obliterans nach hämatopoetischer Zelltransplantation
Bevacizumab	19472	Guillain-Barré Syndrom
Lisdexamfetamin	19533	QT-Verlängerung und kardiale Arrhythmien
Lorlatinib	19518	nephrotisches Syndrom
Macrogol 3350; <sup>3,4</sup> Macrogol 4000 <sup>3,4</sup>	19517	ischämische Kolitis
Sevofluran	19531	Diabetes insipidus
Teriparatid	19511	Myelom
Tramadol	19529	Schluckauf

<sup>3</sup> mit oder ohne Elektrolyte

<sup>4</sup> und Kombination/en



### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. Februar 2020

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Ifosfamid	19433	erhöhtes Risiko für Enzephalopathie	zurzeit keine weiteren Maßnahmen
Vismodegib	19470	Pankreatitis	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 13–16 January 2020 PRAC meeting, 10 February 2020, EMA/PRAC/8637/2020

### PRAC-SITZUNG VOM 13. BIS 16. JANUAR 2020

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Januar 2020

##### Abirateron – Hypoglykämie durch Wechselwirkung mit bestimmten Antidiabetika (EPITT-Nr. 19445)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance und der Literatur sowie einer Übersichtsarbeit des Zulassungsinhabers von Zytiga (Janssen-Cilag) stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Abirateron enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung dieser Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieses Risikos zu ergänzen.

##### Golimumab – entzündliche Myopathie (EPITT-Nr. 19460)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance und der Literatur sowie einer Übersichtsarbeit von Janssen Biologics BV stimmt der PRAC überein, dass die Produktinformationen für das Golimumab enthaltende Arzneimittel SIMPONI aktualisiert werden sollen, um das Risiko für die Verschlechterung von Symptomen einer Dermatomyositis wiederzugeben. Der Zulassungsinhaber von SIMPONI soll innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung dieser Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

#### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Januar 2020)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Abirateron	19445	Hypoglykämie durch Wechselwirkung mit Sulfonylharnstoffen (s. o.)
Baricitinib	19496	Divertikulitis
Dabrafenib; Trametinib	19510	disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
Desogestrel	19504	Hemmung der Laktation
Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV)-Hemmer: Alogliptin; Vildagliptin	19466	Rhabdomyolyse
Dupilumab	19509	Beeinträchtigung der Kornea
Mirtazapin	19506	Amnesie
Nivolumab	19505	Lichen sclerosus
Sertralin	19513	mikroskopische Kolitis

### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Januar 2020

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Adalimumab	19457	Perikarditis	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Anastrozol	19449	Halluzinationen	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Fluoroquinolone <sup>5</sup>	19522	Herzklappen-Regurgitation	zurzeit keine weiteren Maßnahmen
Hormonersatztherapie (HRT) <sup>6</sup>	19482	neue Informationen bzgl. des bekannten Risikos für das Auftreten von Brustkrebs	zurzeit keine weiteren Maßnahmen
Immuncheckpoint-Inhibitoren: i) Atezolizumab; Cemiplimab; Durvalumab ii) Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab	19464	Tuberkulose	i) Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformationen (Einreichung am 07.02.2020) ii) Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Prasugrel	19463	schwere Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR)	Einstufung der akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) und der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) als wichtige potenzielle Risiken in zukünftigen PSUR
Sacubitril, Valsartan	19448	ventrikuläre Arrhythmien	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

<sup>5</sup> Ciprofloxacin; Delafloxacin; Levofloxacin; Lomefloxacin; Moxifloxacin; Norfloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Prulifloxacin; Rufloxacin

<sup>6</sup> Chlorotrianisen; konjugierte Östrogene; konjugierte Östrogene, Bazedoxifen; Dienestrol; Diethylstilbestrol; Estradiol; Estradiol, Norethisteron; Estriol; Estron; Ethinylestradiol; Methallenestriol; Moxestrol; Promestrien; Tibolon

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 25–28 November 2019 PRAC meeting. 7 January 2020, EMA/PRAC/629269/2019

### PRAC-SITZUNG VOM 25. BIS 28. NOVEMBER 2019

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. November 2019

keine

#### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. November 2019)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Andexanet alfa	19493	verfälschte Ergebnisse von Laboruntersuchungen für Anti-Faktor-Xa-Aktivität
Idelalisib	19500	Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)
Nilotinib	19497	anaphylaktische Reaktionen

#### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. November 2019

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Ifosfamid	19433	Enzephalopathie	zurzeit keine weiteren Maßnahmen (s. a. Informationen zum eingeleiteten EU-Referral-Verfahren Seite 39)
Insulin <sup>7</sup>	19499	kutane Amyloidose	Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformationen (Einreichung am 10.02.2020)
Thiazide, thiazidähnliche Diuretika und Kombinationen	19468	choroidaler Erguss	Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformationen (Einreichung am 08.01.2020)

<sup>7</sup> Insulin aspart; Insulin aspart/Insulin degludec; Rinderinsulin; Insulin degludec; Insulin degludec/Liraglutide; Insulin detemir; Insulin glulisine; Humaninsulin; Insulin lispro; Insulin glargine; Schweineinsulin

**Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. März 2020  
(aus Tagesordnung)**

Wirkstoff	Signal
<b>neue Signalverfahren (aus den EU Spontaneous Reporting Systems)</b>	
Apixaban (EPITT 19534)	Erythema multiforme
Dabigatran (EPITT 19530)	Gastroösophagitis
Lamotrigin (EPITT 19548)	Photosensitivität
<b>neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)</b>	
Amitriptylin; Bupropion; Citalopram; Escitalopram; Fluoxetin; Mirtazapin; Paroxetin; Sertralin; Trazodon; Venlafaxin (EPITT 19552)	postpartale Hämorrhagien
Lopinavir, Ritonavir (EPITT 19527)	adrenale Dysfunktion bei Kindern
Interferon alfa-2a; Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a; Peginterferon alfa-2b (EPITT 19532)	Neuromyelitis-optica-Spektrum- Erkrankungen
<b>laufende Signalverfahren</b>	
Buprenorphin; Buprenorphin, Naloxon; selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI); <sup>8</sup> Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI); <sup>6</sup> trizyklische Antidepressiva (TCA); <sup>6</sup> Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer; <sup>6</sup> andere Mittel für das Nervensystem; <sup>6</sup> Serotonin-Rezeptor-Antagonist; <sup>6</sup> Antiemetika; <sup>6</sup> andere serotonerge Arzneimittel <sup>6</sup> (EPITT 19475)	Serotonin-Syndrom aufgrund von Arzneimittelwechselwirkung mit serotonerg wirkenden Arzneimitteln
Hormonersatztherapie (HRT) <sup>9</sup> (EPITT 19482)	neue Informationen bzgl. des bekannten Risikos für das Auftreten von Brustkrebs
Mycophenolsäure; Mycophenolat-Mofetil (EPITT 19473)	posteriore reversible Enzephalo- pathie-Syndrom (PRES)
Paroxetin (EPITT 19474)	mikroskopische Kolitis
Thiazide, thiazidähnliche Diuretika und Kombinationen (EPITT 19468)	choroidaler Erguss

<sup>8</sup> betroffene Wirkstoffe und Arzneimittel: siehe Tagesordnung der PRAC-Sitzung

<sup>9</sup> Chlorotrianisen; konjugierte Östrogene; konjugierte Östrogene, Bazedoxifen; Dienestrol; Diethylstilbestrol; Estradiol; Estradiol, Norethisteron; Estriol; Estron; Ethinylestradiol; Methallenestril; Moxestrol; Promestrien; Tibolon

<sup>10</sup> Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 13. bis 16. Januar, 10. bis 13. Februar sowie 09. bis 12. März 2020 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA: [www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights](http://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights)

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

### 27.03.2020 ROTE-HAND-BRIEF ZU BCG – BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN, BCG-MEDAC – EINFÜHRUNG DER PATIENTEN-INFORMATIONSKARTE

Die medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH informiert in Abstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) über die Einführung der Patienten-Informationskarte zu BCG – Bacillus Calmette-Guérin, BCG-medac. Einzelfallberichte haben gezeigt, dass es ein Risiko für das Aufflammen von latenten BCG-Infektionen gibt, die lebensbedrohlich verlaufen können. Eine adäquate Behandlung der latenten BCG-Infektion ist von größter Wichtigkeit. Um sicherzustellen, dass bei Patienten und praktischen Ärzten ein Bewusstsein geschaffen wird, dass eine latente BCG-Infektion auch noch Jahre nach Beendigung der BCG-Behandlung aufflammen kann, wird der BCG-Packung demnächst eine Patienten-Informationskarte beigelegt. Da es einige Zeit dauern wird, bis diese Maßnahme umgesetzt ist, können die Patienten-Informationskarten unter folgender Adresse bestellt werden: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Theaterstr. 6; 22880 Wedel; contact@medac.de.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

### 20.03.2020 XELJANZ® (TOFACITINIB): ERHÖHTES RISIKO FÜR VENÖSE THROMBOEMBOLISCHE EREIGNISSE UND ERHÖHTES RISIKO FÜR SCHWERWIEGENDE UND TÖDLICH VERLAUFENDE INFESTIONEN

Die Firma Pfizer informiert in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass bei Patienten unter Behandlung mit Tofacitinib ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für schwerwiegende venöse thromboembolische Ereignisse beobachtet wurde. Bei Patienten mit entsprechend bekannten Risikofaktoren sollte Tofacitinib, ungeachtet von Indikation und Dosis, nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Patienten über 65 Jahre haben ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von Infektionen. Daher sollte eine Behandlung mit Tofacitinib bei solchen Patienten nur in Betracht gezogen werden, wenn keine geeignete Therapiealternative zur Verfügung steht.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

### 17.03.2020 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF BOTULINUM-TOXIN TYP A ZUR INJEKTION (PH.EUR.): RISIKO FÜR DAS AUFTRETEN VON AUGENLIDÖDEMEN IN DER INDIKATION CHRONISCHE MIGRÄNE – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/497436/2019 VOM 19.09.2019

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 19.09.2019 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Botulinumtoxin A wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Mit Hinblick auf die vier berichteten Rechallenge-Fälle und die Tatsache, dass es sich um eine Nebenwirkung handelt, die für andere Indikationen mit ähnlichen Injektionsstellen angegeben ist, wird der Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen aufgefordert, „Augenlidödem“ als Nebenwirkung für die Indikation chronische Migräne und in die Tabelle der aus Daten nach Markteinführung stammenden Nebenwirkungen aufzunehmen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 11.03.2020 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

### 16.03.2020 CYTOTEC® (MISOPROSTOL): RISIKEN IM ZUSAMMENHANG MIT EINER ANWENDUNG ZUR GEBURTSEINLEITUNG AUSSERHALB DER ZULASSUNG (OFF-LABEL-USE)

Das BfArM informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass zahlreiche neue Berichte über schwere Nebenwirkungen bei der Anwendung von Cytotec® außerhalb der zugelassenen Indikation vorliegen. Das Arzneimittel Cytotec® ist nicht zur Geburtseinleitung zugelassen. Cytotec®-Tabletten sind nicht für eine Teilung konzipiert, sodass bei Teilung eine korrekte Dosierung nicht gewährleistet werden kann. Cytotec® ist lediglich zur oralen Einnahme vorgesehen.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

47

## 16.03.2020 FLUOROURACIL, CAPECITABIN, TEGAFUR UND FLUCYTOSIN: EMPFEHLUNG ZUR TESTUNG UND BEHANDLUNG

Der PRAC empfiehlt, dass Patienten auf das Fehlen bzw. den partiellen Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) getestet werden sollten, bevor sie eine Krebsbehandlung mit fluorouracilhaltigen Arzneimitteln beginnen, die durch Injektion oder Infusion (Tropf) verabreicht werden. Diese Empfehlung gilt entsprechend für die Behandlung mit den verwandten Wirkstoffen Capecitabin und Tegafur, die im Körper in Fluorouracil umgewandelt werden.

Von dieser Empfehlung nicht betroffen ist die Behandlung schwerer Pilzinfektionen mit Flucytosin (ein weiteres mit Fluorouracil verwandtes Arzneimittel), da der Beginn der Behandlung nicht verzögert werden sollte. Für die Behandlung mit topischem Fluorouracil (Anwendung auf der Haut zur Behandlung verschiedener Hautkrankheiten) ist das Testen auf DPD-Mangel nicht erforderlich.

Weitere Informationen auf den Seiten 32 und 33 in dieser Ausgabe.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 13.03.2020 ULIPRISTALACETAT: AUFGETRETENER FALL VON LEBERSCHÄDEN – VORLÄUFIGES RUHEN DER ZULASSUNG VON ARZNEIMITTELN ZUR BEHANDLUNG VON GEBÄRMUTTERMYOMEN

Der PRAC hat Frauen empfohlen, die Einnahme von 5 mg Ulipristalacetat (Esmya® und Generika) zur Behandlung von Uterusmyomen für den Zeitraum des laufenden Risikobewertungsverfahrens einzustellen. Während der Sicherheitsüberprüfung sollen auch keine neuen Patientinnen mehr mit den Arzneimitteln behandelt werden, deren Zulassungen in der gesamten EU vorübergehend ausgesetzt werden.

Die Einleitung der Sicherheitsüberprüfung erfolgte auf Antrag der Europäischen Kommission nach dem Bekanntwerden eines kürzlich aufgetretenen Falls von Leberschäden, der zu einer Lebertransplantation bei einer betroffenen Patientin führte.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 13.03.2020 IFOSFAMID: ENZEPHALOPATHIERISIKO – EMA LEITET ÜBERPRÜFUNG EIN

Die EMA hat ein Risikobewertungsverfahren zu einigen ifosfamidhaltigen Arzneimitteln eingeleitet, um das Risiko zur Entstehung einer Enzephalopathie (Gehirnerkrankung) zu untersuchen. Dabei soll geklärt werden, ob bei Fertiglösungen oder dem Konzentrat zur Zubereitung einer Lösung ein höheres Risiko besteht als bei der Pulverform.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 13.03.2020 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF BOTULINUM-TOXIN TYP A – HÄMAGGLUTININ-KOMPLEX: WENIGE BELEGE FÜR EINEN NUTZBRINGENDEN EFFEKT DER GABE VON ANTITOXIN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/493485/2019 VOM 19.09.2019

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Botulinum-Toxin Typ A – Hämagglutinin-Komplex wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107 e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107 g) der Richtlinie 2001/83/EG am 19.09.2019 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Botulinum-Toxin Typ A – Hämagglutinin-Komplex wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: Insgesamt fand der PRAC keine ausreichende Unterstützung, um eine Empfehlung zur Verwendung von Antitoxin zur Begrenzung des Fortschreitens und der Dauer von Anzeichen und Symptomen des Botulismus aufzunehmen. Dennoch kam der PRAC zu dem Schluss, dass es ausreichende Beweise gibt, um die aktuelle Aussage „Es gibt kein spezifisches Antidot; vom Antitoxin ist keine therapeutische Wirkung zu erwarten“ zu streichen und um auf nur allgemein unterstützende Maßnahmen zu verweisen. (Nähere Angaben zur Bewertung sind der „Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports [PSUSA/00000427/201812]“ zu entnehmen.)

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 10.03.2020 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

**13.03.2020 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF ACETYLSALICYLSÄURE: VERMINDERUNG DER WIRKUNG AUF DIE THROMBOZYTENAGGREGATION BEI GLEICHZEITIGER ANWENDUNG VON METAMIZOL – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/550072/2019 VOM 17.10.2019**

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107 e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107 g) der Richtlinie 2001/83/EG am 17.10.2019 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Acetylsalicylsäure wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: Die gleichzeitige Verabreichung von ASS und Metamizol vermindert in klinisch relevanter Weise die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von ASS. Diese Arzneimittelwechselwirkung wurde bereits während des letzten PSUSA-Verfahrens diskutiert und musste weiter überwacht werden. Ein neuer Artikel zu diesem Thema wurde im Berichtszeitraum veröffentlicht. Darüber hinaus wurde diese Arzneimittelwechselwirkung auch im Zusammenhang mit Metamizol (PSUSA/00001997/201804) diskutiert und die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von metamizolhaltigen Arzneimitteln mussten ihre Produktinformationen entsprechend ändern. Der PSUR-Zyklus bleibt unverändert. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu. Mit Bescheid vom 12.03.2020 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

**13.03.2020 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF BOTULINUM-TOXIN TYP A ZUR INJEKTION (PH.EUR.), FREI VON KOMPLEXPROTEINEN: RISIKO FÜR DAS AUFTRETEN VON MUSKELATROPHIEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/493844/2019 VOM 19.09.2019**

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.), frei von Komplexproteinen, wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107 e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107 g) der Richtlinie 2001/83/EG am 19.09.2019 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen, wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen: Auf der Grundlage der Bewertung der verfügbaren Evidenz wurde die Aufnahme von „Muskelatrophie“ in die Produktinformationen als angemessen erachtet. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu. Mit Bescheid vom 09.03.2020 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

**12.03.2020 INFORMATIONEN FÜR ZULASSUNGSINHABER: BEWERTUNG DES RISIKOS MÖGLICHER NITROSAMINVERUNREINIGUNGEN IN HUMANARZNEIMITTELN MIT CHEMISCH SYNTHETISIERTEN WIRKSTOFFEN**

Im Dezember 2019 wurde das auf der CMDh- und EMA-Homepage veröffentlichte Q & A-Dokument, das sich mit dem Risiko einer möglichen Nitrosaminverunreinigung beschäftigt, erneut aktualisiert und ergänzt. Das Dokument richtet sich an die Zulassungsinhaber aller Humanarzneimittel, die chemisch synthetisierte pharmazeutische Wirkstoffe enthalten. Es soll die pharmazeutischen Unternehmen bei der Risikobewertung in Bezug auf das Vorhandensein von Nitrosaminen in ihren Arzneimitteln unterstützen, damit die Firmen geeignete Risikominimierungsmaßnahmen ergreifen können. Wichtigste Ergänzung im Dokument sind die Grenzwerte für Nitrosamine bei lebenslanger und kürzer als lebenslanger Anwendung der Arzneimittel.

[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](http://www.bfarm.de) --> Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) --> Risikoinformationen

PEI: [www.pei.de/rhb](http://www.pei.de/rhb)