

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1 | März 2022

EDITORIAL

Die SARS-CoV-2-Pandemie: Entwicklung von Impfstoffen und Therapeutika 03

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Dabigatran und Rivaroxaban: Behandlung und Rezidivprophylaxe von venösen Thromboembolien bei Kindern und Jugendlichen 04

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung mit Comirnaty® bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren aus Deutschland 15

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Nebenwirkungsmeldungen in Deutschland: Aktuelles und Hintergründe 22

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2022 29

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 35

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
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

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

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

Die Printversion kann auf der Homepage des BfArM (www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Print-Abo/_node.html) bestellt oder abonniert werden.

Interessierte können sich über folgende Seite mit ihrer E-Mail-Adresse zur Online-Version des Bulletins anmelden: www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Online-Abo/_node.html

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen werden (www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/_node.html und www.pei.de/bulletin-sicherheit).

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

NACHDRUCK

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

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

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

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN VON ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: BfArM und PEI haben ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über www.nebenwirkungen.bund.de erreichbar.

Schriftlich: Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit: www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.html
www.pei.de/meldeformulare-human

// Die SARS-CoV-2-Pandemie: Entwicklung von Impfstoffen und Therapeutika //

Liebe Leserinnen und Leser,

nachdem Ende 2019 aus China ungewöhnliche Fälle einer Pneumonie berichtet wurden, sah sich die Welt schnell mit der SARS-CoV-2-Pandemie konfrontiert. Obwohl die Entwicklung neuer Impfstoffe und Therapeutika in der Regel viele Jahre beansprucht, konnte bereits im Juli 2020 mit Veklury® ein Virostatikum und im Dezember 2020 der erste COVID-19-Impfstoff in der EU zugelassen werden. Von Vorteil für die Zulassung von Veklury® war dabei sicherlich, dass zu diesem Wirkstoff bereits Daten aus Voruntersuchungen, wenn auch in anderen Indikationen, vorlagen. Der präventive COVID-mRNA-Impfstoff war eine Neuentwicklung, wobei bereits Daten aus klinischen Prüfungen von mRNA-Krebsimmuntherapeutika bekannt waren. Inzwischen stehen fünf Impfstoffe, mehrere Virostatika für die Therapie und monoklonale Antikörper für Vorbeugung bzw. Therapie einer COVID-19-Infektion zur Verfügung – eine enorme wissenschaftliche und regulatorische Leistung.

Die Pandemie erforderte eine intensive und schnelle weltweite Zusammenarbeit zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Arzneimittelbehörden. Dazu gehören sowohl die kurzfristige, den weiteren Verlauf eng begleitende Beratung zu den Entwicklungsprogrammen als auch beschleunigte Zulassungsverfahren oder Zulassungen unter Auflagen sowie die Nutzung innovativer, flexibler und dynamischer Genehmigungsverfahren, wie das „rolling review“. Es ermöglicht die parallele Einreichung von Daten aus nicht klinischen Untersuchungen und zur pharmazeutischen Qualität, das Nachreichen weiterer Daten und deren sukzessive Bewertung – und damit insgesamt eine Beschleunigung des Zulassungsverfahrens. So konnten Impfstoffe und Therapeutika schnell zur Verfügung gestellt und ein wesentlicher Beitrag zur Bekämpfung der Pandemie geleistet werden.

Trotz Beschleunigung der Verfahren haben wir als Bundesoberbehörden auf die Beibehaltung der erforderlichen wissenschaftlichen Standards für die Bewertung der vorzulegenden Nachweise zu Herstellung und Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit Wert gelegt. Es wurden außerdem umfangreiche kontrollierte klinische Prüfungen mit sehr hoher Teilnehmerzahl durchgeführt und dabei erhobene Daten bei den Arzneimittelbehörden eingereicht, bevor eine Zulassung erteilt werden konnte. Aufgrund der positiven Erfahrungen dürften die Grundprinzipien des „rolling review“ auch zukünftig für Zulassungsverfahren dringend notwendiger Arzneimittel Anwendung finden. Wir werden Kriterien entwickeln, wann dieses Instrument sinnvoll eingesetzt werden kann.

Bei der wissenschaftlichen Beratung, dem „rolling review“ der Zulassungsanträge, durch die verkürzten Bewertungsverfahren und viele parallel laufende Verfahren haben die Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts und des BfArM sowie der europäischen Schwesterbehörden ihre hohe Flexibilität und Einsatzbereitschaft zeigen können, die ein wichtiger Beitrag zur Pandemiebekämpfung sind.

Für die fortlaufende Sicherheitsbeurteilung nach erteilter Zulassung benötigen wir wie bei allen anderen Arzneimitteln eine möglichst breite Datenbasis aus der Pharmakovigilanz. Bitte unterstützen Sie uns bei dieser Aufgabe weiterhin durch die Meldung von Verdachtsfällen von Arzneimittelnebenwirkungen und Impfkomplicationen. Die Sicherheit von Geimpften, Patientinnen und Patienten steht für uns bei der agilen Bewertung und Zulassung ebenso wie bei der Nebenwirkungsbeobachtung im Fokus.

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

// Dabigatran und Rivaroxaban: Behandlung und Rezidivprophylaxe von venösen Thromboembolien bei Kindern und Jugendlichen //

M. FRIZLER

(BfArM)

Venöse Thromboembolie (VTE) ist eine häufige Ursache von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter. Im Kindesalter ist die VTE selten, primär sind Kinder mit Risikofaktoren betroffen. Eine Zunahme der jährlichen Inzidenz für die pädiatrische VTE ist allerdings zu verzeichnen. Dies hängt möglicherweise mit dem Fortschritt der intensivmedizinischen Behandlungsoptionen bei kritisch kranken Kindern zusammen.

Gemäß den therapeutischen Leitlinien können parenterale Antikoagulanzen einschließlich unfractionierter und niedermolekularer Heparine sowie Vitamin-K-Antagonisten zur Antikoagulation bei Kindern eingesetzt werden. Die Empfehlungen zur Antikoagulation bei Kindern mit den o.g. Wirkstoffen basieren zum größten Teil auf unkontrollierten Beobachtungsstudien und leiten sich auch weiterhin maßgeblich aus den Empfehlungen für Erwachsene ab.

2021 wurden zwei direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) – Dabigatran und Rivaroxaban – für die Behandlung und Rezidivprophylaxe der VTE bei Kindern und Jugendlichen auf Basis von pädiatrischen klinischen Studien zugelassen. Pädiatrische Arzneiformen für diese Wirkstoffe bedürfen einer Rekonstitution. Medikationsfehler aufgrund einer inkorrekten Rekonstitution können durch Fehldosierungen zu u. U. schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Deswegen ist eine korrekte Rekonstitution essenziell. Der Patient oder die Betreuungsperson sollten über die Rekonstitution und Dosierung aufgeklärt werden.

In diesem Artikel werden Grundzüge der VTE im Kindes- und Jugendalter vorgestellt und die bestehenden pharmakotherapeutischen Möglichkeiten diskutiert. Anschließend wird auf Dabigatran und Rivaroxaban als eine neue Option zur Antikoagulation bei Kindern mit VTE eingegangen und die Wichtigkeit einer korrekten Rekonstitution der pädiatrischen Arzneiformen für diese Wirkstoffe erläutert.

Unter einer Thromboembolie wird ein Gefäßverschluss durch ein Blutgerinnsel verstanden. Abhängig von dem beteiligten Gefäß unterscheidet man zwischen venösen Thromboembolien (VTE) und arteriellen Thromboembolien (ATE).

Unter dem Begriff VTE wird ein Gefäßverschluss durch ein Blutgerinnsel in einer Vene verstanden. Ist eine der tiefen Venen betroffen, spricht man von einer tiefen Venenthrombose (TVT). Im Prinzip kann eine TVT in allen tiefen Venen des Körpers entstehen. Am häufigsten sind bei Erwachsenen die Bein- und Beckenvenen betroffen.¹ Eine Manifestation in den tiefen Venen der oberen Extremitäten ist bei Erwachsenen seltener und beträgt etwa 4–13 Prozent der TVT-Fälle.¹ Bei Kindern sind jedoch die oberen und die unteren Extremitäten mit einer ähnlichen Häufigkeit betroffen.² Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass zwei Drittel der pädiatrischen VTE-Fälle katheterbedingt sind.²

Die häufigste schwerwiegende Folge einer VTE ist die Lungenembolie (pulmonale Embolie, PE), wobei eine TVT der unteren Extremitäten ein höheres Risiko für diese Komplikation darstellt.¹ Weitere VTE-Formen schließen unter anderen Nierenvenen-, Lebervenen-, Pfortader-, Mesenterialvenen-, Retinavenen- und Sinusvenenthrombosen ein.³ Auch die Hohlvenen und das rechte Atrium können betroffen sein.³

Die VTE ist eine häufige Ursache von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter. Im Kindesalter ist die VTE selten, primär sind Kinder mit Risikofaktoren betroffen.² Allerdings ist eine Zunahme der jährlichen Inzidenz für die pädiatrische VTE zu verzeichnen, was möglicherweise mit dem Fortschritt der intensivmedizinischen Behandlungsoptionen bei kritisch kranken Kindern zusammenhängt.⁴

Gemäß den relevanten therapeutischen Leitlinien können parenterale Antikoagulanzen einschließlich unfraktionierter und niedermolekularer Heparine sowie Vitamin-K-Antagonisten zur Antikoagulation bei Kindern eingesetzt werden.⁵ Die Empfehlungen zur Antikoagulation bei Kindern mit den o.g. Wirkstoffen leiten sich maßgeblich aus den Empfehlungen für Erwachsene und unkontrollierten pädiatrischen Beobachtungsstudien ab.⁵

2021 wurden zwei DOAK – Dabigatran und Rivaroxaban – für die Behandlung und Rezidivprophylaxe der VTE bei Kindern und Jugendlichen auf Basis von pädiatrischen klinischen Studien zugelassen.^{6,7}

In den nachstehenden Kapiteln werden Grundzüge der VTE im Kindes- und Jugendalter und die bestehenden pharmakotherapeutischen Möglichkeiten vorgestellt. Anschließend wird auf Dabigatran und Rivaroxaban als eine neue Option zur Antikoagulation bei Kindern mit VTE eingegangen und die Wichtigkeit einer korrekten Rekonstitution der pädiatrischen Arzneiformen für diese Wirkstoffe erläutert.

EPIDEMIOLOGIE

Die jährliche Gesamtinzidenz für die pädiatrische VTE in den Industrieländern beträgt 0,07 bis 0,29 pro 10.000 Kinder, wobei die Ergebnisse der vorhandenen Beobachtungsstudien abhängig von den Einschlusskriterien und dem Studiendesign substantiell variieren.^{8–11} Bei hospitalisierten pädiatrischen Patienten ist die VTE-Inzidenz deutlich höher und kann ≥ 58 Fälle pro 10.000 Krankenhauseinweisungen betragen.^{5,12}

Die VTE kann idiopathisch (unprovoziert) oder provoziert sein. Unter einer provozierten VTE versteht man eine VTE, die auf vorliegende Grunderkrankungen oder identifizierbare Risikofaktoren zurückgeführt werden kann.²

Bei hospitalisierten Kindern ist die VTE in 80 Prozent der Fälle provoziert; nur etwa 2–8,5 Prozent der VTE-Fälle sind bei hospitalisierten Kindern ohne identifizierbare Risikofaktoren zu verzeichnen, die meisten davon in der späten Kindheit und in der Jugend.^{2,13} Dies steht im Gegensatz zu hospitalisierten Erwachsenen, bei denen bis zu 50 Prozent der VTE-Fälle idiopathisch sind.^{2,13}

Insgesamt gibt es zwei Inzidenzpeaks für die VTE im Kindesalter. Der erste Peak ist bei Kindern im Alter von unter zwei Jahren zu verzeichnen und der zweite bei Jugendlichen, wobei bei Jugendlichen Risikofaktoren wie Rauchen, Fettsucht, Schwangerschaft und insbesondere die Anwendung von oralen Kontrazeptiva eine Rolle spielen.^{2,14} Das VTE-Risiko bei weiblichen Jugendlichen kann im Vergleich zu männlichen Jugendlichen um das Zweifache erhöht sein.^{2,14}

RISIKOFAKTOREN

Das VTE-Risiko bei Kindern ist deutlich geringer als bei Erwachsenen.^{2,4} Grund dafür ist, dass erworbene Risikofaktoren (Rauchen, Anwendung von oralen Kontrazeptiva, Schwangerschaft, onkologische Erkrankungen etc.) bei Kindern seltener sind.² Weiterhin sind Erkrankungen, die mit einer Schädigung des vaskulären Endotheliums einhergehen können (z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck), im Kindesalter ebenfalls seltener.² Außerdem bestehen substantielle physiologische Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen bezüglich des Koagulationssystems.² Mehr als 80 Prozent der pädiatrischen VTE-Fälle entstehen bei Kindern mit einem oder mehreren Risikofaktoren.^{2,14} Nur bei einem kleinen Anteil der pädiatrischen VTE-Fälle können keine Risikofaktoren identifiziert werden.²

Der wichtigste Risikofaktor für die pädiatrische VTE ist die Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK); zwei Drittel der pädiatrischen VTE-Fälle sind darauf zurückzuführen, wobei das Risiko abhängig von dem Anlageort unterschiedlich sein kann.^{2, 14} Im Vergleich zu einer Anlage über die Vena jugularis interna (ca. 8 %) entwickelte ein höherer Anteil von pädiatrischen Patienten eine VTE bei einer Anlage über die Vena femoralis (ca. 32 %), Vena subclavia (ca. 27 %) und Vena brachialis (ca. 12 %).^{2, 15} Andere Risikofaktoren schließen die Immobilität, Infektionen, Traumata, onkologische Erkrankungen, chronisch-entzündliche Erkrankungen und erbliche Thrombophilien ein.^{2, 14} Die wichtigsten Risikofaktoren für eine VTE im Kindesalter sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Risikofaktoren für die VTE im Kindesalter^{2, 14, 15}

Alter	höchste Inzidenz in den pädiatrischen Altersgruppen < 1 und > 13 Jahre
zentraler Venenkatheter (ZVK)	bei > 90 % der neonatalen VTE-Fälle bei > 33 % der anderen pädiatrischen VTE-Fälle Risiko vom Anlageort abhängig (Vena femoralis > Vena subclavia > Vena brachialis > Vena jugularis interna)
chirurgische Eingriffe	bei 10–15 % der pädiatrischen VTE-Fälle
onkologische Erkrankungen	bei 25 % der pädiatrischen VTE-Fälle Verdopplung des VTE-Risikos hohes Risiko bei akuter lymphoblastischer Leukämie
Infektion/Sepsis	bei > 33 % der pädiatrischen VTE-Fälle
größere Traumata/Verbrennungen	bei ca. 10 % der pädiatrischen VTE-Fälle
Arzneimittel	Chemotherapie orale Kontrazeptiva parenterale Ernährung (möglicherweise mit der Anlage eines ZVK zusammenhängend)
Immobilität	bei ca. 25 % der pädiatrischen VTE-Fälle
Schwangerschaft	zweifach erhöhtes VTE-Risiko
kongenitale Thrombophilien	Faktor-V-Leiden Antithrombin-III-Mangel Protein-C/S-Mangel erhöhter Faktor VIII
erworbene Thrombophilien	nephrotisches Syndrom Antiphospholipidsyndrom (APS) Kollagenosen
Fettsucht	–
Herzerkrankungen	kongenitale Herzerkrankungen und deren chirurgische Behandlungen
entzündliche Darmerkrankungen	Morbus Crohn Colitis ulcerosa
Sichelzellanämie	–
venöse Anomalien	May-Thurner-Syndrom angeborene Stenose der Vena cava

KLINISCHE MANIFESTATIONEN

Die klinischen Symptome der VTE sind von der Lokalisation und der Ausdehnung des Thrombus abhängig.²

Die ZVK-assoziierte VTE ist oft asymptomatisch. Sie kann aber mit einem rekurrenten Verlust der Durchgängigkeit des ZVK, einer katheterassoziierten Sepsis, Umgehungskreisläufen und Schwellungen einhergehen.²

Die TVT ist oft in den unteren Extremitäten und im Becken lokalisiert. Die Iliakal-, Femoral- und Poplitealvenen sind häufig betroffen.² Bei Kindern ist eine Lokalisation in den oberen Extremitäten ebenso wahrscheinlich.² Die Symptome sind oft unspezifisch, einseitige Bein-, Leisten- und Beckenschmerzen sowie Schwellungen und Verfärbungen der betroffenen Extremität sind möglich.²

Etwa 50 Prozent der Erwachsenenpatienten mit einer TVT haben okkulte Lungenembolien und etwa 30 Prozent der Patienten mit der Lungenembolie haben eine nachweisbare TVT.¹ Die PE ist jedoch selten bei Kindern.² Dennoch sollte diese bei kritisch kranken pädiatrischen Patienten mit einer kardiovaskulären Instabilität immer in Erwägung gezogen werden.² Symptome können Brustschmerzen, Husten, gesteigerte Atemfrequenz, Hypoxie, Tachykardie und Kreislaufkollaps einschließen.²

Typische Symptome einer Nierenvenenthrombose sind abdominelle Schwellung, eine Hämaturie und Thrombozytopenie.^{2,3} Bei Neugeborenen mit einer unklaren Hämaturie muss eine Nierenvenenthrombose ausgeschlossen werden. Starke Kopfschmerzen, Stauungspapille, Lähmungserscheinungen, Nackensteifigkeit oder Koma können Symptome einer Sinusvenenthrombose sein.^{2,3}

Bezüglich der diagnostischen Verfahren wird auf die relevanten Leitlinien verwiesen.

PHARMAKOTHERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN

Die Behandlung der pädiatrischen VTE ist vom Typ und der Lokalisation des Thrombus abhängig.² Ziel der Therapie sind die Prävention der Progression des Thrombus und dessen Embolisierung, die Prophylaxe des Wiederauftretens und die Minimierung der Langzeitkomplikationen.² Die Dauer der Therapie hängt maßgeblich davon ab, ob die VTE idiopathisch oder provoziert ist.²

Die relevante Leitlinie der American Society of Hematology (ASH) von 2018, in der die pädiatrische Anwendung von DOAK noch nicht adressiert wird, empfiehlt eine Antikoagulation bei pädiatrischen Patienten mit einer symptomatischen TVT/PE sowie bei pädiatrischen Patienten mit einer Sinusvenenthrombose ohne vorliegende Hirnblutung.⁵ Bei pädiatrischen Patienten mit einer Sinusvenenthrombose mit gleichzeitig vorliegender Hirnblutung sowie bei Neugeborenen mit einer Nierenvenenthrombose sollte eine Antikoagulation ebenfalls in Erwägung gezogen werden.⁵ Für weitere VTE-Formen wird auf die Leitlinie verwiesen.

Gemäß der o. g. Leitlinie kann die Antikoagulation bei Kindern mit niedermolekularen Heparinen oder Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt werden, wobei keine Präferenz in Bezug auf das einzusetzende Antikoagulans spezifiziert wird.⁵ Insgesamt wird in der Leitlinie darauf verwiesen, dass die Empfehlungen zur Antikoagulation bei Kindern mit den o. g. Wirkstoffen sich maßgeblich aus den Empfehlungen für Erwachsene ableiten, da keine gut konzipierten pädiatrischen klinischen Studien mit diesen Wirkstoffen existieren.⁵ Die meisten existierenden relevanten Beobachtungsstudien sind laut der Leitlinie klein und haben keine adäquate Vergleichskohorte.⁵

Eine ältere Leitlinie des American College of Chest Physicians (2012) empfiehlt, dass die Antikoagulation bei pädiatrischen Patienten mit VTE mit unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularen Heparinen starten sollte.^{2,16} Unfraktioniertes Heparin könnte in den Fällen verwendet werden, wo eine rasche

Aufhebung der Antikoagulation notwendig sein könnte – z. B. bei einem erhöhten Risiko für Blutungen nach chirurgischen Eingriffen.² Niedermolekulare Heparine haben allerdings einige Vorteile im Vergleich zu unfractioniertem Heparin: Weniger Überwachung und Dosisanpassungen sind bei der Behandlung mit niedermolekularen Heparinen notwendig, sie können zudem subkutan verabreicht werden.²

Für eine Langzeittherapie bei Kindern mit VTE können Vitamin-K-Antagonisten verwendet werden.² Dennoch kann eine kontinuierliche Langzeitbehandlung mit niedermolekularen Heparinen bei pädiatrischen Patienten sinnvoll sein.² Die Überwachung der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, im Speziellen bei jüngeren Kindern, ist kompliziert und erfordert zudem häufige Blutentnahmen.²

Auf die 2021 zugelassenen DOAK – Dabigatran und Rivaroxaban – als eine neue pharmakotherapeutische Option bei Kindern mit einer VTE wird im nächsten Abschnitt detaillierter eingegangen.

Die Antikoagulation bei pädiatrischen Patienten mit einer provozierten TVT/PE sollte für ≤ 3 Monate fortgesetzt werden.^{2,5} Bei Kindern mit einer ZVK-assoziierten VTE sollte gemäß der ASH-Leitlinie ein durchgängiger Katheter eher nicht entfernt werden.⁵ Wenn der Katheter nicht durchgängig ist oder nicht mehr gebraucht wird, empfiehlt die Leitlinie die Entfernung des Katheters; in diesem Fall sollte der Katheter einige Tage nach dem Beginn der Antikoagulation entfernt werden.⁵ Eine kürzere Antikoagulation könnte in Betracht gezogen werden, wenn der Katheter entfernt wurde und der Patient asymptomatisch ist.^{2,16} Bei pädiatrischen Patienten mit einer idiopathischen TVT/PE sollte die Antikoagulation für ein Minimum von sechs Monaten (sechs bis zwölf Monate) fortgesetzt werden.^{2,5} Bezüglich der Dauer der Antikoagulation bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenvenen- bzw. Sinusvenenthrombose macht die ASH-Leitlinie keine Vorgaben.⁵ Die Therapiedauer sollte individuell angepasst werden. Kinder mit einer rezidivierenden VTE mit einem persistierenden Risikofaktor können einer lebenslangen Antikoagulation bedürfen.²

Eine extensive PE mit hämodynamischer Instabilität kann bei pädiatrischen Patienten eine Thrombolyse (gefolgt von einer Antikoagulation) erfordern.^{5,16} Eine Thrombolyse kann auch bei Neugeborenen mit einer lebensbedrohlichen Nierenvenenthrombose notwendig sein.^{5,16} Wenn eine Thrombolyse notwendig ist, sollten gewebespezifische Plasminogenaktivatoren (tissue-type plasminogen activators, tPA) anderen Thrombolytika vorgezogen werden, da diese im Allgemeinen ein geringeres immunogenes Potenzial haben.^{2,16}

DOAK ALS NEUE BEHANDLUNGSOPTION

2021 wurden zwei DOAK – Dabigatran- und Rivaroxaban – für die Behandlung und Rezidivprophylaxe der pädiatrischen VTE zugelassen.^{6,7}

Dabigatran (Pradaxa)

Pradaxa ist derzeit in Form von Hartkapseln, als überzogenes Granulat sowie als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zugelassen, wobei die beiden letzteren Arzneiformen speziell für die pädiatrische Anwendung entwickelt wurden. Hartkapseln können bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen ab acht Jahren, die in der Lage sind, diese im Ganzen zu schlucken, angewendet werden.¹⁷ Überzogenes Granulat kann bei Kindern unter zwölf Jahren zum Einsatz kommen, sobald das Kind in der Lage ist, weiche Nahrung zu sich zu nehmen.¹⁷ Die Lösung zum Einnehmen sollte nur bei Kindern unter einem Jahr angewendet werden.¹⁷ Pradaxa überzogenes Granulat und Pradaxa Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen sind in Deutschland noch nicht in den Markt eingeführt worden (Stand: 08.03.2022).

Zur Behandlung der VTE bei Kindern und Jugendlichen sollte die Behandlung mit Dabigatran im Anschluss an eine mindestens fünftägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans beginnen, die Rezidivprophylaxe sollte im Anschluss an die vorhergehende Behandlung beginnen.¹⁷ Die Dosis richtet sich nach Alter und Körpergewicht.¹⁷ Für genaue Angaben wird auf die aktuelle Produktinformation verwiesen.¹⁷ Die Therapiedauer sollte nach Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses individuell angepasst werden.¹⁷ Dabei sind die Angaben der bestehenden Leitlinien zu berücksichtigen.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Dabigatran im Rahmen der Behandlung von VTE und der Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen wurde in zwei Phase-III-Studien (DIVERSITY und 1160.108) untersucht.¹⁷ Bei der DIVERSITY-Studie handelte es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie mit Parallelgruppen.¹⁷ Insgesamt wurden 267 pädiatrische Patienten mit einer VTE-Diagnose, die eine Antikoagulation für mindestens drei Monate benötigten, nach einer initialen Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans im Verhältnis 2 : 1 randomisiert.¹⁷ Davon wurden 176 Patienten mit Dabigatran und 90 Patienten mit der Standardtherapie (unfraktioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine, Vitamin-K-Antagonisten oder Fondaparinux) behandelt.¹⁷ Ein randomisierter Patient wurde nicht behandelt.¹⁷ Die Altersverteilung in der DIVERSITY-Studie kann der Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Altersverteilung in der DIVERSITY-Studie¹⁷

	Pädiatrische Altersgruppe		
	< 2 Jahre	2 bis < 12 Jahre	12 bis < 18 Jahre
Anzahl der Patienten	35	64	168

Der primäre Endpunkt setzte sich aus der vollständigen Auflösung von Thromben, der Abwesenheit rezidivierender VTE und der Abwesenheit einer VTE-bedingten Mortalität zusammen.^{17, 18}

Die Index-VTE wurde klassifiziert als katheterbedingte Thrombose, Hirnvenen- und Sinusthrombose (HVST), TVT oder PE. Die Verteilung der VTE-Diagnosen in der DIVERSITY-Studie kann der Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Verteilung der VTE-Diagnosen in der Studie DIVERSITY¹⁸

	Standardtherapie (n = 90)	Dabigatran (n = 177)
katheterbedingte Thrombose	20 (22 %)	27 (15 %)
HVST	6 (7 %)	20 (11 %)
TVT	60 (67 %)	110 (62 %)
PE	4 (4 %)	20 (11 %)

In der Standardtherapie-Gruppe wurde der primäre Endpunkt bei 38 Patienten (42,2 %) und in der Dabigatran-Gruppe bei 81 Patienten (45,8 %) erreicht; die Differenz zwischen den Gruppen (Mantel-Haenszel weighted difference) belegte die Nichtunterlegenheit von Dabigatran (–0,04; 90 %-Konfidenzintervall [KI]: –0,14 bis 0,07; $p < 0,0001$ für Nichtunterlegenheit).^{17, 18} Der Anteil von Patienten in den verschiedenen Altersgruppen, die den primären Endpunkt erreicht haben, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Anteil der Patienten in verschiedenen Altersgruppen, die den primären Endpunkt erreicht haben¹⁷

	Anteil der Patienten mit dem erreichten primären Endpunkt		
	< 2 Jahre	2 bis < 12 Jahre	12 bis < 18 Jahre
Standardtherapie	7/13 (53,8%)	12/21 (57,1%)	19/56 (33,9%)
Dabigatran	13/22 (59,1%)	21/43 (48,8%)	47/112 (42,0%)

Bestätigte schwere Blutungen wurden in der Standardtherapie-Gruppe bei zwei Patienten (2,2%) und in der Dabigatran-Gruppe bei vier Patienten (2,3%) festgestellt (Hazard Ratio [HR]: 0,94; 95%-KI: 0,17 bis 5,16).^{17, 18} In der Standardtherapie-Gruppe hatten 22 Patienten (24,4%) und in der Dabigatran-Gruppe 38 Patienten (21,6%) eine bestätigte Blutung beliebigen Schweregrades (HR: 1,15; 95%-KI: 0,68 bis 1,94).^{17, 18} Den kombinierten Endpunkt aus schwerer Blutung oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutung erreichten in der Standardtherapie-Gruppe drei (3,3%) und in der Dabigatran-Gruppe sechs Patienten (3,4%).¹⁷

Zur Bewertung des Risikoprofils von Dabigatran im Rahmen der Prävention rezidivierender VTE bei pädiatrischen Patienten wurde eine weitere offene Phase-III-Studie mit einer einarmigen prospektiven Sicherheitskohorte durchgeführt (1160.108).¹⁷ Patienten, die nach einer initialen VTE-Behandlung von mindestens drei Monaten oder nach einer abgeschlossenen Teilnahme in der DIVERSITY-Studie (siehe oben) eine weitergehende Antikoagulation aufgrund eines fortbestehenden Risikofaktors benötigten, waren für die Teilnahme in der Studie geeignet.¹⁷ Primäre Endpunkte waren das Wiederauftreten einer VTE, Blutungsereignisse und Mortalität.¹⁷ Insgesamt wurden 214 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Altersverteilung in der Studie 1160.108 kann der Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Altersverteilung in der Studie 1160.108¹⁷

	Pädiatrische Altersgruppe		
	< 2 Jahre	2 bis < 12 Jahre	12 bis < 18 Jahre
Anzahl der Patienten	9	43	162

Innerhalb der ersten zwölf Monate nach Behandlungsbeginn trat bei drei Patienten (1,4%) eine rezidivierende VTE auf.¹⁷ Bestätigte Blutungen wurden während der ersten zwölf Monate bei 48 Patienten (22,5%) festgestellt. Bei drei Patienten (1,4%) trat innerhalb der ersten zwölf Monate eine schwere Blutung auf.¹⁷ Bei drei Patienten (1,4%) wurde innerhalb der ersten zwölf Monate eine klinisch relevante nicht schwere Blutung verzeichnet.¹⁷ Todesfälle traten während der Behandlung nicht auf. Innerhalb der ersten zwölf Monate entwickelten drei Patienten (1,4%) ein postthrombotisches Syndrom (PTS) oder eine Verschlechterung eines PTS.¹⁷

Die Ergebnisse der Studien haben eine Nichtunterlegenheit von Pradaxa gegenüber der Standardtherapie gezeigt. Schwere Blutungen waren selten. Bezüglich der Blutungsraten bestanden keine substantiellen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine weitergehende Charakterisierung des Blutungsrisikos, speziell in der Altersgruppe unter zwei Jahren, wird im Rahmen einer Studie nach Zulassung fortgesetzt.¹⁹

Rivaroxaban (Xarelto)

Xarelto ist derzeit als Filmtabletten und als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zugelassen, wobei die letztere Arzneiform speziell für die pädiatrische Anwendung entwickelt wurde. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 2,6 kg und weniger als 30 kg sollte ausschließlich die Suspension zum Einnehmen angewendet werden.²⁰ Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg kann Xarelto einmal täglich als Suspension zum Einnehmen oder als 15-mg- oder 20-mg-Filmtablette verabreicht werden.²⁰

Die Behandlung der pädiatrischen VTE mit Rivaroxaban sollte nach mindestens fünf Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie eingeleitet werden.²⁰ Die Rezidivprophylaxe sollte im Anschluss an die vorhergehende Behandlung beginnen. Dosis und Häufigkeit der Anwendung richten sich nach dem Körpergewicht.²⁰ Für weitere Informationen sollte die Produktinformation beachtet werden.²⁰

Die Behandlung aller Kinder, außer Kindern unter zwei Jahren mit katheterbedingter Thrombose, sollte über mindestens drei Monate erfolgen.²⁰ Die Behandlung kann auf bis zu zwölf Monate ausgedehnt werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.²⁰ Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer über drei Monate hinaus fortgesetzten Therapie sollte individuell beurteilt werden, wobei das Risiko für eine rezidivierende Thrombose gegen das potenzielle Blutungsrisiko abzuwägen ist.²⁰

Die Behandlung von Kindern unter zwei Jahren mit katheterbedingter Thrombose sollte über mindestens einen Monat erfolgen.²⁰ Die Behandlung kann auf bis zu drei Monate ausgedehnt werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.²⁰ Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer über einen Monat hinaus fortgesetzten Therapie sollte individuell beurteilt werden, wobei das Risiko für eine rezidivierende Thrombose gegen das potenzielle Blutungsrisiko abzuwägen ist.²⁰

Insgesamt wurden 727 Kinder mit einer akuten VTE im pädiatrischen klinischen Programm für Rivaroxaban untersucht, von denen 528 Kinder Rivaroxaban erhielten.²⁰

Die Phase-III-Studie EINSTEIN Junior war eine randomisierte kontrollierte offene klinische Studie mit 500 pädiatrischen Patienten mit einer bestätigten VTE.²⁰ Die Altersverteilung in der EINSTEIN-Junior-Studie ist in der Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Altersverteilung in der Studie EINSTEIN Junior^{20, 21}

	<2 Jahre		2 bis <6 Jahre		6 bis <12 Jahre		12 bis <18 Jahre	
	Rivaroxaban (n=37)	Vergleich (n=17)	Rivaroxaban (n=47)	Vergleich (n=22)	Rivaroxaban (n=67)	Vergleich (n=34)	Rivaroxaban (n=184)	Vergleich (n=92)
Geschlecht								
weiblich	15 (41 %)	6 (35 %)	24 (51 %)	9 (41 %)	24 (36 %)	15 (44 %)	97 (53 %)	55 (60 %)
männlich	22 (59 %)	11 (65 %)	23 (49 %)	13 (59 %)	43 (64 %)	19 (56 %)	87 (47 %)	37 (40 %)

Die Index-VTE wurde klassifiziert als katheterbedingte VTE (ZVK-VTE), Hirnvenen- und Sinusthrombose (HVST) oder andere VTE einschließlich TVT/PE (Nicht-ZVK-VTE).^{20, 21} Die Verteilung der VTE-Diagnosen in der EINSTEIN-Junior-Studie kann der Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Verteilung der VTE-Diagnosen in der Studie EINSTEIN Junior²¹

	< 2 Jahre		2 bis < 6 Jahre		6 bis < 12 Jahre		12 bis < 18 Jahre	
	Rivaroxaban	Vergleich	Rivaroxaban	Vergleich	Rivaroxaban	Vergleich	Rivaroxaban	Vergleich
Index-VTE								
HVST	4 (11%)	5 (29%)	23 (49%)	12 (55%)	31 (46%)	17 (50%)	16 (9%)	9 (10%)
ZVK-VTE	26 (70%)	11 (65%)	19 (40%)	7 (32%)	16 (24%)	8 (24%)	29 (16%)	11 (12%)
Nicht-ZVK-VTE	7 (19%)	1 (6%)	5 (11%)	3 (14%)	20 (30%)	9 (26%)	139 (76%)	72 (78%)

Die involvierten Patienten erhielten eine Initialbehandlung mit einem parenteralen Antikoagulans und wurden anschließend im Verhältnis 2:1 auf die Behandlung mit Rivaroxaban oder Vergleichs-
arzneimitteln über eine dreimonatige Behandlungsphase (ein Monat bei Kindern unter zwei Jahren mit
katheterbedingter Thrombose) randomisiert. Insgesamt erhielten 335 Patienten Rivaroxaban und 165
die Standardtherapie (Heparine, Vitamin-K-Antagonisten).^{20,21} Primärer Wirksamkeitsendpunkt war eine
symptomatische rezidivierende VTE.^{20,21} Primärer Sicherheitsendpunkt war die Kombination aus schwe-
ren Blutungen und nicht schweren klinisch relevanten Blutungen.^{20,21}

Die wichtigsten Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse sind in den Tabellen 8 und 9 aufgeführt, für
weitere Ergebnisse wird auf die Primärliteratur und den EPAR (European Public Assessment Report)
verwiesen (siehe ²¹ und ²²). Bei vier von 335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und fünf von 165
Patienten in der Vergleichsgruppe war eine rezidivierende VTE zu verzeichnen (HR: 0,40; 95%-KI: 0,11
bis 1,41).^{20,21} Bei vier von 335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und sieben von 165 Patienten
in der Vergleichsgruppe wurde der kombinierte Endpunkt berichtet, der sich aus dem Auftreten einer
symptomatischen VTE und dem Auftreten von schweren Blutungen zusammensetzt (HR: 0,30; 95%-KI:
0,08 bis 0,93).^{20,21}

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse in der Studie EINSTEIN Junior²⁰

Ereignis	Rivaroxaban n= 335*	Vergleich n= 165*
rezidivierende VTE	4 (1,2%, 95%-KI: 0,4%–3,0%)	5 (3,0%, 95%-KI: 1,2%–6,6%)
symptomatische rezidivierende VTE + schwere Blutung	4 (1,2%, 95%-KI: 0,4%–3,0%)	7 (4,2%, 95%-KI: 2,0%–8,4%)
letale oder nicht letale Lungenembolie	1 (0,3%, 95%-KI: 0,0%–1,6%)	1 (0,6%, 95%-KI: 0,0%–3,1%)

*Gesamtgruppe, alle randomisierten Kinder

Der zusammengesetzte Endpunkt aus schweren Blutungen und nicht schweren klinisch relevanten
Blutungen wurde bei zehn der 329 (3%) mit Rivaroxaban behandelten Patienten und drei von 162
(1,9%) der mit einem Vergleichsarzneimittel behandelten Patienten berichtet (HR: 1,58; 95%-KI: 0,51
bis 6,27).^{20,21} In der Rivaroxaban-Gruppe gab es 119 (36,2%) Kinder mit behandlungsbedürftigen
Blutungen und 45 (27,8%) Kinder in der Vergleichsgruppe.²⁰

REFERENZEN

1. Douketis JD: Tiefe Venenthrombose (TVT). MSD MANUAL. www.msd-manuals.com/de-de/profi/herz-kreislauf-krankheiten/periphere-venenerkrankungen/tiefe-venenthrombose-tvt (abgerufen am 14.02.2022)
2. Jinks S et al.: Venous thromboembolism in paediatrics. *BJA Educ.* 2019;19(9):305-312
3. Nowak-Göttl U et al.: K3 Thrombosen im Kindesalter. <http://ph-muenster.de/pdf/leitlinien.pdf> (abgerufen am 14.02.2022)
4. Mahajerin A et al.: Epidemiology and Risk Assessment of Pediatric Venous Thromboembolism. *Front Pediatr.* 2017;5:68
5. Monagle P et al.: American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018; 2(22):3292–3316
6. EMA: Xarelto. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after-xarelto-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (abgerufen am 14.02.2022)
7. EMA: Pradaxa. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after-pradaxa-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (abgerufen am 14.02.2022)
8. Andrew M et al.: Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994;83(5):1251-1257
9. van Ommen CH et al.: Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* 2001;139(5):676-681
10. Tuckuviene R et al.: Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr.* 2011;159(4):663-669
11. Sabapathy CA et al.: Incidence Trends and Mortality from Childhood Venous Thromboembolism: A Popu-

Tabelle 9: Sicherheitsdaten in der Studie EINSTEIN Junior²⁰

Ereignis	Rivaroxaban n= 329*	Vergleich n= 162*
schwere Blutungen + nicht schwere klinisch relevante Blutungen	10 (3,0 %, 95 %-KI: 1,6 %–5,5 %)	3 (1,9 %, 95 %-KI: 0,5 %–5,3 %)
schwere Blutungen	0 (0,0 %, 95 %-KI: 0,0 %–1,1 %)	2 (1,2 %, 95 %-KI: 0,2 %–4,3 %)
behandlungsbedürftige Blutungen	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*Sicherheitsgruppe, alle randomisierten Kinder, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben

Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Rivaroxaban war zwischen der pädiatrischen VTE-Population und der erwachsenen TVT/LE-Population weitestgehend vergleichbar, allerdings war der Anteil der Patienten mit Blutungen in der pädiatrischen VTE-Population höher als in der erwachsenen TVT/LE-Population.²⁰ Das Blutungsrisiko, speziell in der Altersgruppe unter zwei Jahren, wird im Rahmen einer Studie nach Zulassung weitergehend charakterisiert.²²

REKONSTITUTION

Die pädiatrischen Arzneiformen von Pradaxa und Xarelto bedürfen einer Rekonstitution vor der Anwendung. Eine korrekte Dosierung ist essenziell. Deswegen ist es sehr wichtig, dass die Rekonstitution korrekt durchgeführt wird. Um die korrekte Rekonstitution und Handhabung zu gewährleisten, enthalten die Produktinformationen von Pradaxa und Xarelto eine genaue Anleitung zur Rekonstitution.^{17,20} Außerdem wurden die Zulassungsinhaber verpflichtet, ein Schulungsvideo zur Rekonstitution zur Verfügung zu stellen.

Die Schulungsmaterialien für Xarelto einschließlich der Schulungsvideos sind auf der Website des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu finden.²³ Das Schulungsvideo zu Pradaxa wird vor der Markteinführung mit dem BfArM besprochen und anschließend veröffentlicht. Der Patient oder die Betreuungsperson sollten über die Rekonstitution und Dosierung aufgeklärt werden. Es sollte nach einer erfolgten Schulung stets überprüft werden, ob der Patient bzw. die Betreuungsperson die kritischen Schritte der Rekonstitution versteht und diese selbständig durchführen kann. Die erfolgte Schulung sollte dokumentiert werden. Eine regelmäßige Überprüfung, ob die Kenntnisse über die korrekte Rekonstitution weiterhin bestehen, wird angeraten.

Der Patient bzw. die Betreuungsperson sollte weiterhin angewiesen werden, die Gebrauchsanweisung sorgfältig zu lesen und zu befolgen.

Medikationsfehler aufgrund einer inkorrekten Rekonstitution können durch Fehldosierungen zu u. U. schwerwiegenden Nebenwirkungen beim Patienten führen. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit derartigen Medikationsfehlern sollten dem BfArM unter Angabe der Begleitumstände und möglicher Ursachen, die zu dem Medikationsfehler geführt haben, angezeigt werden (siehe Seite 2).

lation-Based Cohort Study. *J Pediatr.* 2016;172:175-180

12. Raffini L et al.: Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics.* 2009;124(4):1001-1008

13. Chalmers EA: Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and Children. *Thromb Res.* 2006;118(1):3-12

14. Morgan J et al.: Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland Guidelines Working Group on Thromboprophylaxis in Children. Prevention of perioperative venous thromboembolism in pediatric patients: Guidelines from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APAGBI). *Paediatr Anaesth.* 2018;28(5):382-391

15. Male C et al.: PROTEKT Study Group. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost.* 2005;94(3):516-521

16. Monagle P et al.: Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2):e737S-e801S

17. EMA: Pradaxa. Produktinformation. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_de.pdf (abgerufen am 14.02.2022)

18. Halton J et al.: Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(1):e22-e33

19. EMA: Pradaxa H-C-829-X-0122-G: EPAR – Assessment Report – Extension. www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/pradaxa-h-c-829-x-0122-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf (abgerufen am 14.02.2022)

20. EMA: Xarelto. Produktinformation. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_de.pdf (abgerufen am 01.02.2022)

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Mit Pradaxa (Dabigatran) und Xarelto (Rivaroxaban) stehen zwei neue pharmakotherapeutische Optionen zur Behandlung und Rezidivprophylaxe der VTE bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung. Für die Anwendung bei Kindern liegen geeignete pädiatrische Arzneiformen vor.

Die Behandlung einer VTE im Kindes- und Jugendalter mit den o.g. Arzneimitteln sollte nach mindestens fünf Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie eingeleitet werden. Die Rezidivprophylaxe sollte im Anschluss an die vorhergehende Behandlung beginnen. Bei Dabigatran richtet sich die Dosierung nach Alter und Körpergewicht, bei Rivaroxaban nach dem Körpergewicht. Für detaillierte Angaben zur Dosierung und Art der Anwendung wird auf die Produktinformationen und auf die Schulungsmaterialien verwiesen.

Die Dauer der Therapie hängt maßgeblich davon ab, ob die VTE idiopathisch oder provoziert ist, wobei auch die Lokalisation des Thrombus eine Rolle spielt. Die Empfehlungen der aktuellen Produktinformationen und der relevanten Leitlinien sollten beachtet werden.

Pädiatrische Arzneiformen von Pradaxa und Xarelto bedürfen einer Rekonstitution vor der Anwendung. Eine korrekte Dosierung ist essenziell. Deswegen ist es sehr wichtig, dass die Rekonstitution korrekt durchgeführt wird.

Die Produktinformationen von Pradaxa und Xarelto enthalten eine genaue Anleitung zur Rekonstitution. Außerdem ist die Zulassung mit der Auflage verbunden, ein Schulungsvideo zur Rekonstitution zur Verfügung zu stellen. Die Schulungsmaterialien für Xarelto einschließlich der Schulungsvideos sind auf der BfArM-Website zu finden. Die aktualisierten Schulungsmaterialien für Pradaxa werden vor der Markteinführung mit dem BfArM besprochen und anschließend veröffentlicht. Der Patient oder die Betreuungsperson sollten über die Rekonstitution und Dosierung anhand der Anleitung in der Produktinformation aufgeklärt werden. Außerdem sollten die Schulungsvideos als anschauliche Hilfe verwendet werden. Es sollte auch nach einer erfolgten Schulung überprüft werden, ob der Patient bzw. die Betreuungsperson die kritischen Schritte der Rekonstitution versteht und diese selbständig durchführen kann.

Medikationsfehler aufgrund einer inkorrekten Rekonstitution können zu u. U. schwerwiegenden Nebenwirkungen beim Patienten führen. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit derartigen Medikationsfehlern sollten dem BfArM unter Angabe der Begleitumstände und möglicher Ursachen, die zu dem Medikationsfehler geführt haben, angezeigt werden.

Danksagung: Herrn Dr. Mittmann wird für hilfreiche Kommentare und für das kritische Lesen des Manuskriptes gedankt.

21. Male C et al.: EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(1):e18-e27

22. EMA: Xarelto-H-C-944-X-0074-G: EPAR – Assessment Report – Variation. www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-x-0074-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (abgerufen am 14.02.2022)

23. BfArM: Schulungsmaterialien. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/functions/Schulungsmaterial_Formular.html (abgerufen am 01.02.2022)

// Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung mit Comirnaty® bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren aus Deutschland //

Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut bis zum 03.03.2022

D. MENTZER
B. KELLER-STANISLAWSKI
(PEI)

Bis zum 03.03.2022 sind dem Paul-Ehrlich-Institut 859 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung nach Comirnaty® bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren berichtet worden. Die Melderate beträgt vier Fälle auf 10.000 Impfungen, Mädchen und Jungen waren etwa gleich häufig betroffen. Die überwiegende Mehrzahl der unerwünschten Reaktionen war nicht schwerwiegend. Die gemeldeten Reaktionen ähneln denen in klinischen Prüfungen vor Zulassung. Ein neues Risikosignal wurde nicht identifiziert. Bis zum Stichtag der Auswertung wurde kein Fall einer bestätigten Myokarditis und/oder Perikarditis berichtet.

EINLEITUNG

Am 26.11.2021 hat die EU-Kommission die Zulassungserweiterung für den COVID-19-Impfstoff Comirnaty® von BioNTech/Pfizer für Kinder von 5–11 Jahren genehmigt. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hatte zuvor die Indikationserweiterung empfohlen. Die Impfung bei Kindern sieht zwei Impfstoffdosen des mRNA-Impfstoffes Comirnaty® von BioNTech in einer altersgemäßen Formulierung (10 Mikrogramm pro Dosis) vor. Der Abstand zwischen den beiden Impfungen beträgt drei bis sechs Wochen.

Zum Zeitpunkt der Zulassung waren Sicherheitsdaten aus klinischen Prüfungen bei mehr als 3.000 Kindern im Alter von 5–11 Jahren verfügbar. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Kindern in dieser Altersgruppe in der klinischen Prüfung auftraten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle, Muskelschmerzen und Schüttelfrost. Diese Reaktionen waren meist leicht oder mäßig ausgeprägt und klangen innerhalb weniger Tage nach der Impfung ab.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat am 17.12.2021 die COVID-19-Impfempfehlung aktualisiert und empfohlen, dass Kinder im Alter von 5–11 Jahren mit Vorerkrankungen die Impfung gegen COVID-19 erhalten sollen sowie Kinder, in deren Umfeld sich Angehörige oder andere Kontaktpersonen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die selbst nicht geimpft werden können oder bei denen der begründete Verdacht besteht, dass die Impfung nicht zu einem ausreichenden Schutz führt. Bei individuellem Wunsch können auch Kinder ohne Vorerkrankung geimpft werden.

Im Folgenden fasst das Paul-Ehrlich-Institut die bis 03.03.2022 gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren zusammen.

MELDEVERPFLICHTUNGEN UND METHODIK

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Impfstoffen, da auf diese Weise zeitnah neue Risikosignale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unerwünschte Reaktionen oftmals im zeitlichen, nicht aber unbedingt im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung gemeldet werden.

Es ist ausdrücklich erwünscht, dass auch solche Reaktionen berichtet werden, deren Zusammenhang mit der Impfung eher fraglich ist. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Nebenwirkungen gemeldet werden, z. B., weil ein Zusammenhang mit der Impfung nicht gesehen wird oder weil nach dem Infektionsschutzgesetz keine Meldepflicht besteht (siehe unten). Daher lassen sich mit der Spontanerfassung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen zwar sehr gut neue mögliche Risikosignale detektieren, zumeist ist die Spontanerfassung aber nicht geeignet, die Kausalität einer unerwünschten Reaktion mit der Impfung zu belegen und/oder die Häufigkeit einer Nebenwirkung zu ermitteln. Dafür müssen bei entsprechendem Verdacht auf ein Risikosignal weitere Untersuchungen oder Studien durchgeführt werden.

Um mögliche Risikosignale zu detektieren, vergleicht das Paul-Ehrlich-Institut die Rate der gemeldeten Verdachtsfälle bestimmter unerwünschter Reaktionen in einem definierten Zeitfenster mit der in diesem Zeitfenster ohne Impfung erwarteten Häufigkeit der Erkrankungen (Observed-versus-Expected Analyse).¹

Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz (§§ 6, 8, 11 IfSG) über die Gesundheitsämter. Die Ärzte sind gesetzlich verpflichtet, Impfkomplicationen, d. h., gesundheitliche Beschwerden, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen und nicht evident auf andere Ursachen zurückzuführen sind, namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden, das wiederum unverzüglich und in pseudonymisierter Form (d. h. ohne Angaben des Namens und der Adresse des Patienten) an das Paul-Ehrlich-Institut meldet. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut von den Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte Verdachtsfallmeldungen aufgrund bestehender standesrechtlicher Meldeverpflichtung. Zulassungsinhaber haben nach dem Arzneimittelgesetz eine Verpflichtung zur Weitergabe gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen an die Europäische Datenbank (EudraVigilance, www.adrreports.eu). Meldungen aus Deutschland werden von dort an das Paul-Ehrlich-Institut weitergeleitet.

Die Fachkreise sowie Impflinge bzw. deren Angehörige können direkt Verdachtsfälle von Nebenwirkungen an das Paul-Ehrlich-Institut melden (www.nebenwirkungen.bund.de). Im Paul-Ehrlich-Institut werden gleiche Meldungen aus verschiedenen Quellen zusammengeführt. Eine Verdachtsfallmeldung kann mehrere unerwünschte Reaktionen beinhalten, beispielsweise Fieber plus Kopfschmerzen plus Schmerzen an der Injektionsstelle. Auswertungen erfolgen sowohl auf Fallebene (ein Patient) als auch auf Reaktionsebene (in einer Meldung bei einem Patienten können mehrere unerwünschte Reaktionen berichtet werden).

Im nachfolgenden Text umfasst der Begriff der Nebenwirkung (Definition im Arzneimittelgesetz) auch die als über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung (Definition des Infektionsschutzgesetzes). Schwerwiegende Nebenwirkungen sind nach § 4 des Arzneimittelgesetzes Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen.

Die Exposition der einzelnen COVID-19-Impfstoffe wurde auf der Basis der Daten des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM) und der Daten aus dem niedergelassenen Bereich ermittelt, die das Paul-Ehrlich-Institut freundlicherweise vom Robert Koch-Institut erhält.

ÜBERSICHT ÜBER MELDUNGEN ÜBER DEN VERDACHT EINER NEBENWIRKUNG NACH COVID-19-IMPfung BEI 5–11-JÄHRIGEN KINDERN

In der Altersgruppe von 5–11 Jahren sind dem Paul-Ehrlich-Institut 865 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung berichtet worden. In vier Fällen wurde der Name des COVID-19-Impfstoffes nicht genannt. In zwei Fällen wurde der Impfstoff Spikevax® (Moderna) genannt.

Insgesamt 859 Meldungen bezogen sich auf den Impfstoff Comirnaty®, wobei ca. zwei Millionen Comirnaty®-Impfdosen in der Altersgruppe verimpft wurden: 55,36 Prozent der Impfungen traten nach Erstimpfung auf, 44,52 Prozent nach Zweitimpfung und 0,12 Prozent bezogen sich auf eine Auffrischimpfung. Mädchen und Jungen waren etwa gleich häufig betroffen. Die Charakteristika der Verdachtsfallmeldungen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Anzahl der Verdachtsfälle nach Impfung mit Comirnaty® (nach Geschlecht und prozentualer Anteil an den Meldungen insgesamt)

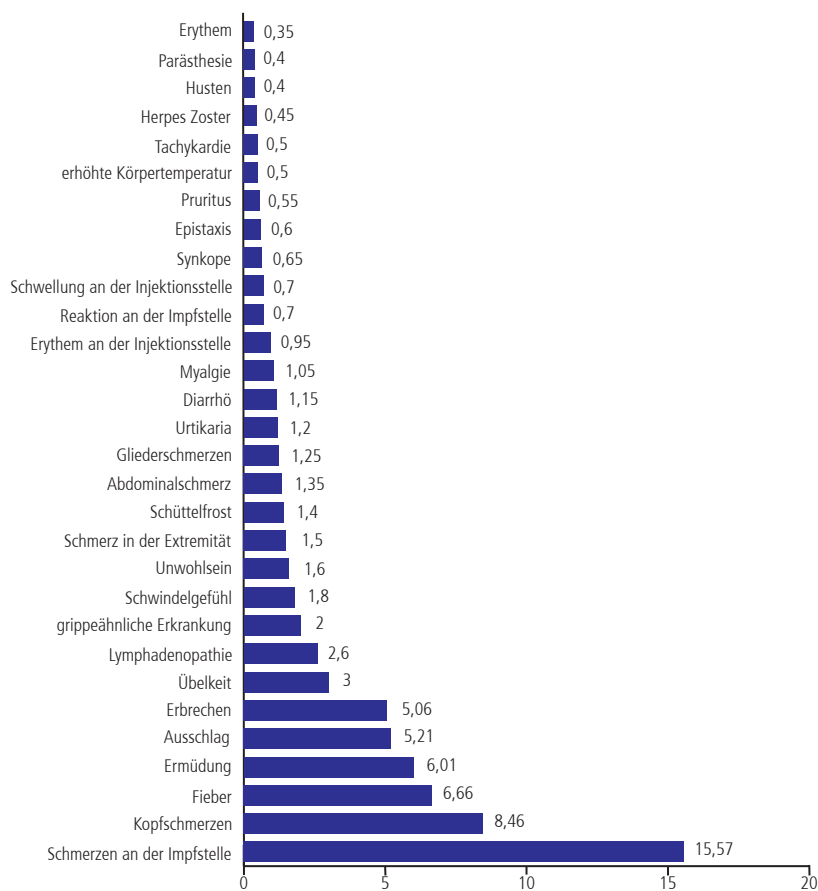
Geschlecht	Verdachtsfälle gesamt, %	nicht schwerwiegend	schwerwiegend
	n=859	n=806	n=53
Mädchen	422 (49,13 %)	396 (47,37 %)	26 (49,06 %)
Junge	433 (50,41 %)	406 (48,56 %)	27 (50,94 %)
unbekannt	4 (0,47 %)	4 (0,48 %)	0
MW Alter (in Jahren) Min., Max.	8,0 (5–11)	7,9 (5–11)	8,6 (5–11)

Von 100 Prozent abweichende Gesamtprozentzahlen sind durch Rundungen bedingt.

Als schwerwiegende Fälle wurden 54 der 865 Verdachtsmeldungen klassifiziert. In einem Fall ist der Name des COVID-19-Impfstoffs nicht bekannt. Hierbei handelt es sich um ein zehnjähriges Mädchen, das wegen akuter Gliederschmerzen und Schmerzen im Bereich des Brustkorbes in ein Krankenhaus eingewiesen wurde. Die Diagnostik ergab keinen pathologischen Befund. 53 Fälle, die als schwerwiegend eingestuft wurden, haben im zeitlichen Zusammenhang zuvor eine Comirnaty®-Impfung erhalten (Tabelle 1), d. h., 6,2 Prozent der Meldungen wurden als schwerwiegend klassifiziert, 97,3 % als nicht schwerwiegend. In 24 Fällen wurde Comirnaty® zum ersten Mal geimpft, 14 Kinder hatten die zweite Comirnaty®-Impfung erhalten und in 14 weiteren Fällen wurde die Dosis nicht genannt. Die Melderate von Verdachtsfällen einer Nebenwirkung betrug 43 Verdachtsfallmeldungen auf 100.000 Impfungen und für schwerwiegende Reaktionen 2,65 Verdachtsfallmeldungen auf 100.000 Impfdosen.

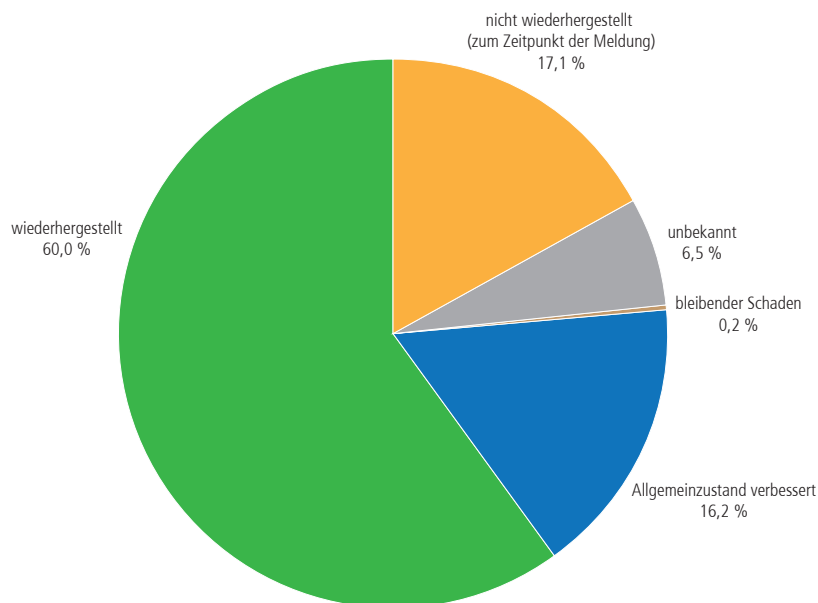
Am häufigsten wurden nicht schwerwiegende, vorübergehende Reaktionen wie Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Ermüdung und Fieber berichtet (Abbildung 1).

Abbildung 1:
Melderate häufiger unerwünschter Reaktionen bezogen auf 100.000 Comirnaty®-Impfungen bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren (mehrere Reaktionen können pro Fall berichtet werden)



Bei der überwiegenden Mehrzahl der Kinder (76,2%) waren die Symptome zum Zeitpunkt der Meldung vollständig wieder abgeklungen bzw. gebessert (Abbildung 2). In zwei Fällen wurde ein bleibender Schaden berichtet: Ein epileptischer Krampfanfall bei einem achtjährigen Kind und ein Fall einer Psoriasis bei einem neunjährigen Kind, bei dem aber offenbar Jahre zuvor bereits einzelne psoriatische Herde festgestellt worden waren. Ein tödlicher Verlauf wurde in keiner Meldung mitgeteilt.

Abbildung 2:
Ausgang der unerwünschten Reaktionen der berichteten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (Fallebene)



VERDACHTSFÄLLE SCHWERWIEGENDER REAKTIONEN UND UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN VON BESONDEREM INTERESSE

Insgesamt 53 Verdachtsfälle wurden aufgrund der Definition im AMG als schwerwiegend klassifiziert. Eine Übersicht über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen zeigt Tabelle 2, wobei Meldungen wie z. B. Müdigkeit, Fieber etc. als „Allgemeinreaktion“ zusammengefasst wurden.

Tabelle 2: Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung mit Comirnaty® (ein Fall kann ≥ 1 unerwünschte Reaktion berichtet haben)

Symptom	Anzahl Meldungen (n=Reaktionen)
Allgemeinreaktionen	17
Synkope	9
Krampfanfall*	8
Herzrhythmusstörung	5
Vaskulitis**	4
Überempfindlichkeitsreaktion***	4
Schmerzen an der Injektionsstelle	4
Brustkorbschmerzen	4
Gesichtsparese	3
Parästhesie	3
Multi-Inflammationssyndrom (PIMS)	2
anaphylaktoide Reaktion (BC Level 5), Coxitis, Enzephalitis-MOG-Antikörper positiv bei gleichzeitiger COVID-19-Erkrankung, Guillain-Barré-Syndrom (BC-Level 4), Hämolyse, Herpes Zoster, Immunthrombozytopenie, Proteinurie, Psoriasis	jeweils 1 Fall

*davon 1 Fall Fieberkrampf und 1 Fall eines afebrilen Krampfanfalls bei Fieberkrämpfen in der Anamnese;
 davon 3 Fälle Purpura Schönlein-Henoch; *davon 1 Fall Angioödem; BC-Level 4: nach der Brighton-Collaboration (BC) Falldefinition für Guillain-Barré-Syndrom (GBS)² sind die Informationen nicht ausreichend, um die diagnostische Sicherheit zu beurteilen; Anaphylaxie-Falldefinition BC-Level 5: Die übermittelten klinischen Informationen erfüllen nicht die Kriterien der Falldefinition, die Diagnose ist nach derzeit vorliegenden Informationen fraglich.³

Die Mehrzahl der gemeldeten schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen bezog sich auf bekannte Lokal- und Allgemeinreaktionen oder eine Synkope. Drei Meldungen beschreiben eine Fazialisparese (Gesichtsparese) im Abstand von 1–13 Tagen nach der Impfung. Bei Kindern im Alter von 1–15 Jahren wird die Inzidenz einer idiopathischen Fazialisparese mit 6,1 Fällen pro 100.000 Personenjahre angegeben.^{4,5} Unter Berücksichtigung dieser Hintergrundrate ist die Zahl der Meldungen nicht höher als der zufällige Erwartungswert innerhalb eines Zeitabschnitts von 13 Tagen (Erwartungswert 4,34 Fälle innerhalb von 13 Tagen). Ein Risikosignal ergibt sich aus der Zahl der Meldungen einer Fazialisparese derzeit nicht. In klinischen Prüfungen vor der Zulassung wurde bei geimpften Erwachsenen eine höhere Zahl von idiopathischen Fazialisparesen im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt, weshalb Fazialisparese als Nebenwirkung in die Fachinformation aufgenommen wurde.

In vier Fällen wurde eine Vaskulitis nach Impfung berichtet, davon drei Fälle einer Purpura Schönlein-Henoch (PSH; IGA-Vaskulitis, auch als Henoch-Schoenlein-Purpura bezeichnet), die mit einer Inzidenz von 10 bis 20 Fällen pro 100.000 Kinder pro Jahr die häufigste Vaskulitis im Kindesalter ist.⁶ Bei

der PSH sind zumeist Kinder unter zehn Jahren betroffen. Die Erkrankung hat eine gute Prognose und klingt meist innerhalb von wenigen Wochen ab. Die Ursache der PSH ist unbekannt. Eine Assoziation mit Infektionen wird diskutiert, da sie nicht selten einem Infekt der oberen Luftwege folgt. Jedoch tritt die PSH auch in der Folge von Medikamenteneinnahme, Insektenstich, Kälteeinwirkung, chemischen Giftstoffen und der Aufnahme spezifischer Nahrungsmittelallergene auf. In den drei dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten Fällen einer PSH fehlen wichtige klinische Informationen zu Risikofaktoren. Auch ist die Zahl der gemeldeten Fälle nicht höher als die zufällig zu erwartende Anzahl in der Population. Die Parästhesie ist eine nach der Zulassung beobachtete Nebenwirkung von Comirnaty®.

Zwei Verdachtsmeldungen beziehen sich auf Kinder, bei denen ein pädiatrisches inflammatorisches Multiorgansyndrom (pediatric inflammatory multisystem syndrome, PIMS, auch als multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern, multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C, bezeichnet) diagnostiziert wurde. Im Fall eines zehnjährigen Kindes war der Symptombeginn fünf Tage nach der ersten Comirnaty®-Impfung. Im zweiten Fall begann die Symptomatik bei einem siebenjährigen Kind 24 Tage nach der dritten Impfung mit Comirnaty®. Beide Kinder konnten nach Behandlung auf der Intensivstation im Krankenhaus nach kurzer Zeit im gebesserten Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden. Im Fall des siebenjährigen Jungen, welcher der Falldefinition des PIMS gemäß Brighton Collaboration entspricht,⁷ deuten die serologischen Untersuchungen darauf hin, dass der Junge keine Infektion mit SARS-CoV-2 durchgemacht hatte. Im anderen Fall liegen bisher keine serologischen Untersuchungen vor, die eine vorhergehende asymptomatische SARS-CoV2-Infektion ausschließen könnten. Auch fehlen derzeit noch weitere wichtige klinische Befunde.

Eine Analyse der Meldehäufigkeit von unerwünschten Reaktionen von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI), die international definiert wurden, wird in Abbildung 3 dargestellt. Es wurden 33 Fälle gemeldet, wobei diese Meldungen mit wenigen Ausnahmen auch als schwerwiegend klassifiziert wurden. Bis zum Zeitpunkt der Auswertung wurde kein Fall einer Myokarditis oder Perikarditis berichtet.

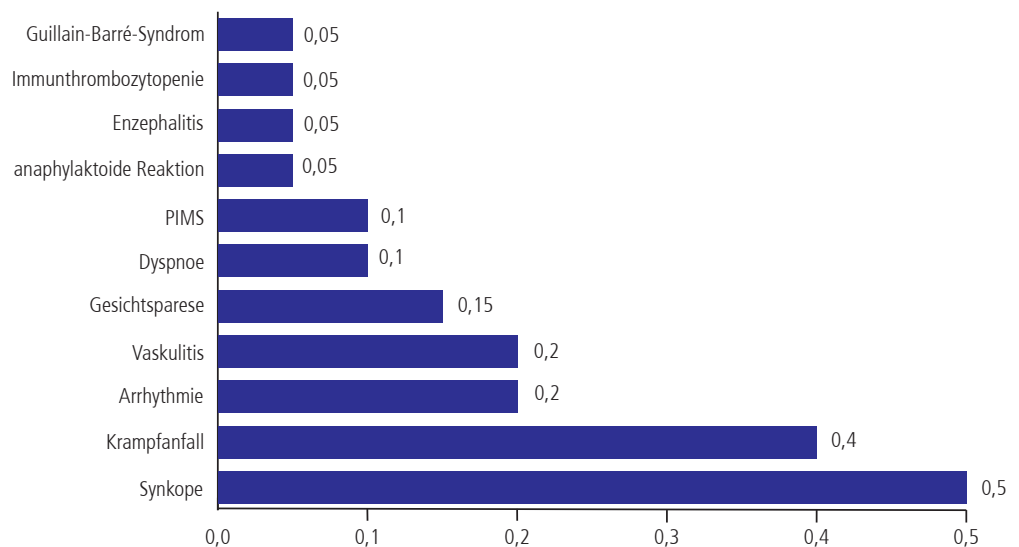


Abbildung 3:
AESI-Melderate
pro 100.000 Impfungen

REFERENZEN

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

2. Sejvar JJ et al.: Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2011;29: 599-612

3. Rüggeberg JU et al.: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2007;25(31):5675-5684

4. Özkale Y et al.: Overview of pediatric peripheral facial nerve paralysis: analysis of 40 patients. *J Child Neurol.* 2015;30:193-199

5. Barr JS et al.: Surgical management of facial nerve paralysis in the pediatric population. *J Pediatr Surg.* 2011;46:2168-2176

6. Hetland LE et al.: Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1160-1166

7. Brighton Collaboration: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adults (MIS-C/A): Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data

8. Comirnaty® – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_de.pdf

9. Feldstein LR et al.: Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383:334-346. PMID:32598831 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>

10. Belay ED et al.: Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatr.* 2021;175:837-845

11. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI): PIMS-Survey in Deutschland: <https://dgpi.de/pims-survey-update/>

ZUSAMMENFASSUNG

Dieser Bericht enthält vorläufige Sicherheitsergebnisse des Spontanmeldesystems zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach dem mRNA-Impfstoff Comirnaty®, Spikevax® und nicht näher bezeichnetem Corona-Impfstoff bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren nach ca. zwei Millionen verabreichten Impfdosen in dieser Altersgruppe. Die Ergebnisse ähneln den Sicherheitsdaten aus Zulassungsstudien für den Impfstoff Comirnaty® in der Altersgruppe.⁸ Auch im Rahmen der Spontanerfassung wurden zumeist nicht schwerwiegende vorübergehende lokale und systemische Reaktionen berichtet. Die Daten weisen nicht auf ein neues Risikosignal hin. Es wurde kein Fall einer Myo- oder Perikarditis berichtet. In Bezug auf schwerwiegende Reaktionen wurden am häufigsten Synkopen (Melderate 1 Fall auf 200.000 Impfungen) berichtet, gefolgt von Krampfanfällen (Melderate 1 Fall auf 250.000 Impfungen). Unprovoked Anfälle sind bei Kindern keine Seltenheit; etwa acht Prozent der Kinder und Jugendlichen erleiden bis zum Alter von 15 Jahren einen Krampfanfall. Die meisten Anfälle sind kurz und selbstlimitierend. Zwei Meldungen bezogen sich auf ein PIMS im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung. In einem der beiden Fälle konnte eine asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion weitgehend ausgeschlossen werden. Studien haben eine Assoziation zwischen PIMS und vorausgegangener SARS-CoV-2-Infektion gezeigt,^{9, 10} siehe auch PIMS-Survey in Deutschland.¹¹ Im zweiten Fall stehen weitere Daten noch aus. Französische und amerikanische Studiendaten weisen auf einen hohen Schutz vor PIMS nach zwei COVID-19-mRNA-Impfungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren hin.^{12, 13} Allerdings wurden die Studien in einer Zeit durchgeführt, in der die Omikron-Variante des SARS-CoV-2 noch nicht dominant war und es fehlten Daten bei 5–11 Jahre alten Kindern. Das Paul-Ehrlich-Institut wird weitere Verdachtsfallmeldungen in der Altersgruppe 5–11 Jahre kontinuierlich detailliert recherchieren.

Die Ergebnisse in diesem Bericht unterliegen Einschränkungen. Die Daten wurden im Rahmen eines passiven Überwachungsmeldesystems gesammelt und analysiert und unterliegen insofern einer Verzerrung durch Untererfassung der Meldungen – insbesondere nicht schwerwiegender Nebenwirkungen – und einer Übererfassung von zeitlich koinzidenten Ereignissen, die nicht kausal auf die Impfung zurückzuführen sind. Auch fehlen in einigen Berichten wichtige Angaben zur Anamnese und zu differenzialdiagnostischen Untersuchungen, sodass der Zusammenhang mit der Impfung nicht beurteilt werden kann. Schließlich sind diese Daten durch den kurzen Überwachungszeitraum begrenzt und könnten sich ändern, da im Rahmen der Spontanerfassung weitere Daten erfasst und analysiert sowie weitere Kinderimpfungen durchgeführt werden.

12. Zambrano LD et al.: Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years – United States, July–December 2021 *MMWR/January 14, 2022/Vol. 71/No. 2*

13. Levy M et al.: Multisystem inflammatory syndrome in children by COVID-19 vaccination status of adolescents in France. *JAMA.* 2021. PMID:34928295 <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23262>

// Nebenwirkungsmeldungen in Deutschland: Aktuelles und Hintergründe //

E. KOMMAS

D. LEX

F. LOHANATHA

M. HUBER

(BfArM)

Das Wissen um die Sicherheit von Arzneimitteln zum Zeitpunkt ihrer Markteinführung ist begrenzt. Spezifische Risiken eines neuen Wirkstoffes oder einer neuen Kombination etablierter Wirkstoffe oder auch nur einer neuen Darreichungsform in der breiten ärztlichen Anwendung, beispielsweise für bestimmte Patientengruppen, zeigen sich manchmal erst Jahre nach der Zulassung des Arzneimittels.

Aufgabe der Pharmakovigilanz ist es, die Sicherheit von Arzneimitteln kontinuierlich zu überwachen, d. h., alle Daten und Informationen auszuwerten, die zu einem Arzneimittel bekannt werden. Neben wissenschaftlicher Literatur und Studienberichten sind insbesondere die Fallberichte zu Nebenwirkungen Gegenstand dieser Untersuchungen. Es bedarf daher der intensiven Mitwirkung von Ärzten, Apothekern und Patienten, da ohne deren Meldungen über Nebenwirkungen keine solche Beurteilung möglich ist.

Obwohl seit vielen Jahren, insbesondere bei Patientenmeldungen, ein deutlicher Anstieg der Meldezahlen festzustellen ist, legt die Entwicklung der aktuellen Meldezahlen an das BfArM die Vermutung nahe, dass das aktuelle Pandemiegeschehen dazu führt, dass ein signifikanter Anteil von Nebenwirkungen ohne Vakzinbezug nicht gemeldet wird, also ein Underreporting von Nebenwirkungsfällen, die nicht mit Covid-19-Impfungen assoziiert sind, vorliegt.

Der deutsche Pharmakologe Gustav Kuschinsky (1904–1992) prägte folgendes häufig zitierte Axiom der evidenzbasierten Arzneimitteltherapie: „Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkungen zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat.“

Im täglichen Umgang mit Arzneimitteln bedeutet dies, dass jede Arzneimittelwirkung nicht nur das Potenzial hat, Patienten zu helfen, sie kann ihnen auch schaden, abhängig von Dosierung, Einnahmeart und -dauer des Arzneimittels wie auch von den individuellen Eigenschaften bzw. Historie wie Alter, Geschlecht oder Vorerkrankungen.

Tatsächlich ist aber zum Zeitpunkt der Zulassung eines Medikaments kein vollständiges Bild seiner Anwendungssicherheit vorhanden, da es am Menschen bislang nur unter den normierten Bedingungen von interventionellen Studien getestet wurde, d. h., seine Prüfung erfolgte an einer eher enger definierten Patientenpopulation im Vergleich zum späteren Einsatz in der regulären Patientenversorgung, mit einer geringen Anzahl von Patienten unter kontrollierten Bedingungen und über einen begrenzten, relativ kurzen Zeitraum.

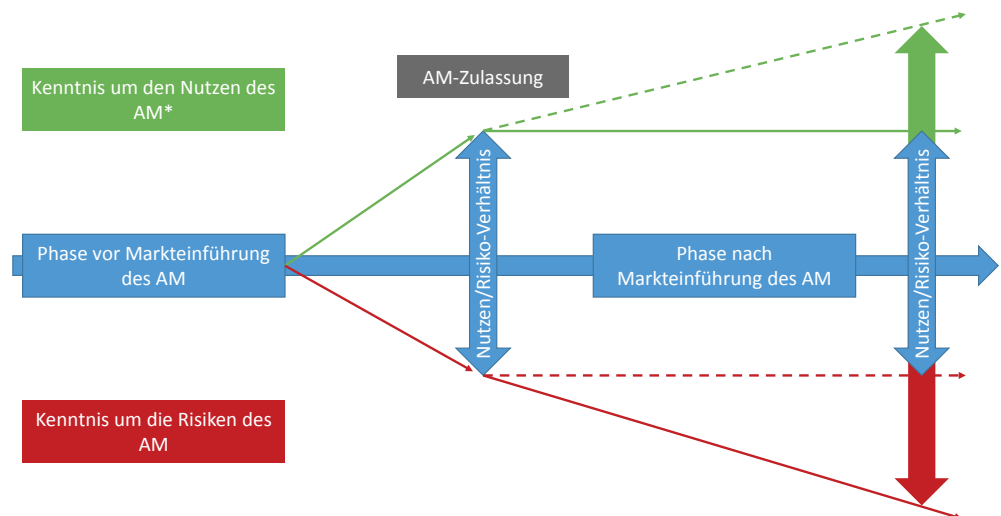
Zwar erhalten nur die Wirkstoffe eine Zulassung, die in diesen Studien ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen, deren Einsatz für Patienten also mehr Nutzen als Risiken zu bringen verspricht und damit eine Therapie rechtfertigen. Dennoch ist die Datenlage bei Erteilung der Zulassung hinsichtlich sehr seltener Nebenwirkungen, Risiken in der Langzeitanwendung, Arzneimitteltherapiesicherheit, Wechselwirkungen oder speziellen Risiken für bestimmte Patientengruppen (z. B. Schwangere, Kinder oder ältere Patienten) aus o. g. Gründen noch begrenzt, und Anwendungsrisiken werden teilweise erst Jahre nach der Zulassung aus der Erfahrung in der breiten Bevölkerung evident (siehe Abbildung 1). Grundlage dieser Erkenntnisse und damit der Maßnahmen der Risikovermeidung bilden u. a. die

**Abbildung 1:
Nutzen-Risiko-Bewertung im
Life-Cycle eines Arzneimittels**

Die Pfeile symbolisieren die Entwicklung des Kenntnisstandes um den Nutzen (grün) bzw. die Kenntnis über Anwendungsrisiken (rot) eines Arzneimittels. Daten zur Wirksamkeit und über Nebenwirkungen werden vor der Zulassung meist aus klinischen Studien gewonnen (grün und rot durchgezogene Linie) und bilden den Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Zulassung. Nach der Markteinführung vervollständigt sich das Bild über die Sicherheit und ergänzt die Erkenntnisse aus der Phase vor der Markteinführung bzw. zum Zeitpunkt der Zulassung (rot durchgezogene Linie). Daten zum Nutzen (d. h., ob ein Arzneimittel in der realen klinischen Umgebung wirkt), die den Kenntnisstand zur Wirksamkeit bei Zulassung ergänzen könnten, sind dagegen in der Zeit nach der Zulassung schwieriger zu ermitteln (grün gestrichelte Linie).

* AM = Arzneimittel

Quelle: modifiziert nach⁷



Erfahrungsberichte von Patienten und Angehörigen der Heilberufe aus der täglichen Praxis und damit in erster Linie die Meldungen von Nebenwirkungsverdachtsfällen. Deren Meldung an die zuständigen Stellen ist daher essenziell, mit ihr steht und fällt letztlich die Arzneimittelsicherheit in Europa.

DEFINITION EINER NEBENWIRKUNG

Unter einer Nebenwirkung versteht man laut Arzneimittelgesetz (§ 4 Abs. 13 AMG) jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Arzneimittel; in der Humanmedizin ist dies losgelöst von den Vorgaben der Produktinformationen. Somit gelten auch schädliche Reaktionen am Patienten als Nebenwirkung, die im Zusammenhang mit Medikationsfehlern, Missbrauch oder Off-Label-Use (Anwendung außerhalb der Zulassungsbedingungen im Sinne der ärztlichen Therapiefreiheit) auftreten bzw. auf den nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch zurückzuführen sind.

MELDUNG VON NEBENWIRKUNGEN IN DEUTSCHLAND¹

Die in Deutschland für die Meldung von Nebenwirkungen von Humanarzneimitteln zuständigen Behörden sind das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Letzteres „ist zuständig für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Gewebezubereitungen, Gewebe, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien, xenogene Arzneimittel und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile“; in die Zuständigkeit des BfArM fallen alle anderen Arzneimittel (§ 77 Absatz 1 und 2 AMG).

In Deutschland gibt es für die Healthcare Professionals (HCP), also die Angehörigen der Heilberufe wie Ärzte und Apotheker, keine Verpflichtung nach AMG, Nebenwirkungen zu melden. Die Pflicht zur Meldung ergibt sich aber aus deren Berufsordnung. Adressat ist dabei die Arzneimittelkommission der jeweiligen Kammer. Diese wiederum geben die Meldungen an die jeweils zuständige Bundesoberbehörde weiter, unterstützen also mit ihren Meldesystemen unmittelbar das der Behörden.

Oft stehen Ärzte und Apotheker vor der Frage, ob sie jeden Nebenwirkungsverdachtsfall melden sollen und müssen. Von besonderem wissenschaftlichem Interesse sind sämtliche schwerwiegende, unbekannt (also in der Produktinformation in Art, Ausmaß oder Häufigkeit nicht beschriebene) Reaktionen auf ein Arzneimittel.

Auch die Meldung bekannter, nicht schwerwiegender Nebenwirkungen kann wichtig sein, wenn z. B. die Therapiecompliance des Patienten durch diese Nebenwirkungen beeinträchtigt wird. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) beispielsweise haben einen entsprechenden Leitfaden publiziert.^{2,3}

Bei biologischen Arzneimitteln (Biologika)* ist die Nennung der Chargennummer ergänzend zu beachten. Um chargenassoziierte Nebenwirkungen mit entsprechendem Gefahrenpotenzial, z. B. Übertragung von Infektionen, gezielt nachverfolgen zu können, besteht der explizite gesetzliche Auftrag an pharmazeutische Unternehmen und Behörden, immer zu versuchen, diese in Erfahrung zu bringen.

Spontan berichtete Nebenwirkungsverdachtsfälle (d. h., die Meldung stammt nicht aus systematisierten Untersuchungen, in denen u. a. Nebenwirkungen erfasst werden) müssen keine explizite Kausalitätsbeurteilung durch die meldende Person enthalten. Hier ist der Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Arzneimittel und der aufgetretenen Nebenwirkung bereits durch die Meldung selbst impliziert, da sie andernfalls wohl nicht erfolgt wäre. Dennoch ist die medizinische Beurteilung eines Falles durch den behandelnden Arzt, der den betroffenen Patienten und seine Krankengeschichte kennt, eine für die Behörden wertvolle und im Einzelfall nicht ersetzbare Information.

Von dieser generellen Betrachtungsweise der Kausalität bei Spontanberichten wird nur dann abgewichen, wenn die meldende Person einen solchen Zusammenhang ausdrücklich verneint. Der Begriff des „Verdachts“ bedeutet gleichzeitig, dass ein kausaler Zusammenhang nicht bewiesen sein muss, bevor eine Meldung erfolgt. Ein lückenloser Beweis wird nur in den seltensten Fällen geführt werden können, wenn überhaupt.

Seit Umsetzung des Pharmapaketes im Jahr 2012 ist es darüber hinaus gesetzlicher Auftrag der verantwortlichen nationalen Oberbehörden in Europa, „alle geeigneten Maßnahmen [zu treffen], damit Patienten sowie Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Gesundheitsberufe vermutete Nebenwirkungen den zuständigen nationalen Behörden melden. (...) [So sollen sie] Meldungen von Patienten [erleichtern], indem sie neben dem internetbasierten Meldeformat auch andere Meldeformate zur Verfügung stellen“ (Art. 102 Nummer a und b der Richtlinie 2001/83/EU). Patienten und deren Angehörige (beide im Folgenden als „Consumer“ bezeichnet) sowie Angehörige der Heilberufe können daher Nebenwirkungsmeldungen in jedweder Form – telefonisch, postalisch, via E-Mail oder Fax – an das BfArM richten. Des Weiteren (und präferiert) ist eine Meldung über das gemeinsame Online-Portal von BfArM und PEI möglich (<https://nebenwirkungen.bund.de>).

Für die behördliche Risikobewertung von Arzneimitteln ist eine vollumfängliche medizinisch-wissenschaftliche Beschreibung des Einzelfalles von großem Nutzen. Bei Meldungen durch Patienten ist daher eine begleitende ärztliche Beurteilung und Ergänzung mit weiteren Daten, die dem Patienten evtl. nicht vorliegen, wünschenswert, aber keine zwingende Voraussetzung. In die europäische Beurteilung von Arzneimittelrisiken geht jede Meldung in gleicher Weise ein, unabhängig von der Quelle und unabhängig von der medizinischen Qualifikation der meldenden Person.

Angehörige der Heilberufe und Patienten können Nebenwirkungsmeldungen auch gegenüber den Zulassungsinhabern vornehmen. Diese sind nach dem Arzneimittelgesetz verpflichtet, jeden ihnen bekannt gewordenen Nebenwirkungsfall direkt an die europäische Nebenwirkungsdatenbank (EudraVigilance) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zu melden.

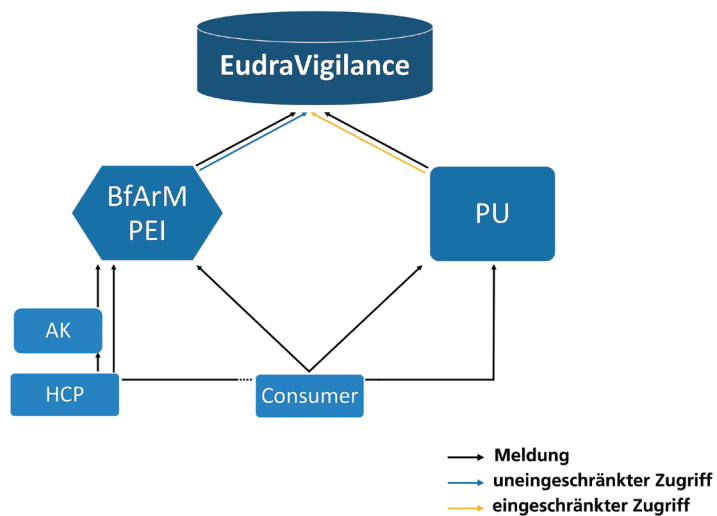
* Gemäß Anhang I, Teil I, Art. 3.2.1.1 der Richtlinie 2001/83/EG ist ein biologisches Arzneimittel ein Arzneimittel, dessen Wirkstoff eine biologische Substanz ist, d. h. eine Substanz, die von einer biologischen Quelle gewonnen wird und zu deren Charakterisierung und Qualitätsbestimmung physikalische, chemische und biologische Verfahren sowie eine Beurteilung des Produktionsprozesses sowie dessen Kontrolle eingesetzt werden. Diese umfassen immunologische Arzneimittel, aus menschlichem Blut und Plasma gewonnene Arzneimittel entsprechend den Definitionen in Art. 1 Abs. 4 und 10, Arzneimittel, die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 fallen, und die in Teil IV dieses Anhangs definierten Arzneimittel für neuartige Therapien.

BEURTEILUNG VON VERDACHTSFÄLLEN VON NEBENWIRKUNGEN¹

Der Großteil der sich heute auf dem Markt befindlichen Arzneimittel ist über europäische Verfahren, d. h. länderübergreifend, zugelassen worden. Entsprechend ist auch die Überwachung der Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) in Deutschland europäisch ausgerichtet (Übersicht siehe Abbildung 2). Eine rein national gestützte Arzneimittelsicherheit würde nur einen kleinen Teil der in Europa exponierten Patienten berücksichtigen, eine enge europäische Zusammenarbeit in der Pharmakovigilanz ist daher zwingend notwendig.

Abbildung 2:
Übersicht über das deutsche Meldesystem von Nebenwirkungsverdachtsfällen im europäischen Austausch

HCP = Healthcare Professionals (Angehörige der Heilberufe);
Consumer = Patienten / deren Angehörige oder deren Vertreter;
PU = pharmazeutischer Unternehmer;
AK = Arzneimittelkommissionen der Heilberufskammern



Daher wird jeder dem BfArM gemeldete Verdachtsfall einer Nebenwirkung entsprechend der europäisch vorgeschriebenen und international festgelegten Standards wie ICH E2B (R3) und MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) an die gemeinsame europäische Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance unter Beachtung der gesetzlich definierten Meldefristen und datenschutzrechtlichen Bestimmungen weitergeleitet. Dabei wird der Informationsgehalt einer frei formulierten Nebenwirkungsmeldung strukturiert (z. B. nach den Angaben zu Arzneimitteln, Nebenwirkungen, Begleiterkrankung) und in standardisierten Datenfeldern hinterlegt. Mittels dieser technischen Aufbereitung ist es möglich, dass die abgegebenen Einzelfallmeldungen überall in Europa (aber auch, ggf. mit Adaptionen, in anderen Regionen der Welt) gelesen, verstanden und analysiert werden können.

Nur selten erlaubt der Informationsgehalt eines einzelnen Verdachtsfalles eine umfassende Beurteilung des Anwendungsrisikos und rechtfertigt die Einleitung weiterer Maßnahmen. Daher werden die in EudraVigilance gespeicherten Nebenwirkungsmeldungen durch Experten der EMA und der nationalen Behörden fortlaufend kumulativ analysiert. Daraus können sich Hinweise (Signale) für bislang unbekannte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung eines bestimmten Arzneimittels bzw. Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination ergeben. Die Bewertung dieses Signals wird durch die Vertreter der EMA und der nationalen Behörden, einschließlich des BfArM und des PEI, unter Einbindung des europäischen Expertengremiums Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) durchgeführt. Pharmazeutische Hersteller sind dabei aufgefordert, ggf. weitere Informationen zur Verfügung zu stellen. Die beim PRAC diskutierten Signale werden auf der Website der EMA publiziert, ebenso die Empfehlungen als Ergebnis der Bewertung durch den PRAC. Diese werden quartalsweise in deutscher Übersetzung in dieser Zeitschrift wiedergegeben (siehe ab Seite 29).

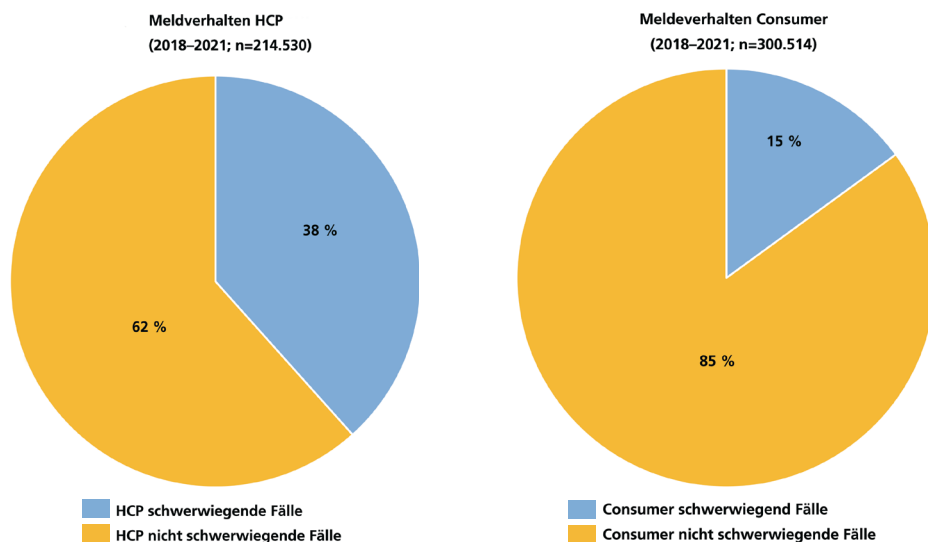
Die Überwachung der Anwendungssicherheit durch die Bewertung von Signalen wird ergänzt durch die Bewertung der vom Zulassungsinhaber vorzulegenden periodischen Sicherheitsberichte (Periodic Safety Update Report, PSUR) sowie durch die Durchführung von Risikobewertungsverfahren, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln bzw. Wirkstoffen /Wirkstoffkombinationen in Frage steht. Aus diesen Überprüfungen können Maßnahmen zur Anwendungsrisikominimierung auf europäischer Ebene abgeleitet und festgelegt werden, die dann in den Mitgliedsländern verbindlich umzusetzen sind. Das Spektrum möglicher Maßnahmen reicht von Änderungen der informativen Texte in Fach- und Gebrauchsinformationen, der Anordnung zur Erstellung weiterer Informationsmaterialien für Ärzte und/oder Patienten (sog. Schulungsmaterial), der Anordnung zur Durchführung weiterer Studien durch die Zulassungsinhaber, der Information der Fachkreise über neue Anwendungsrisiken mit Auswirkungen auf das Ordnungsverhalten mittels Rote-Hand-Briefe bis hin zum Widerruf einer Zulassung, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist, d. h. das Anwendungsrisiko im Verhältnis zum Nutzen eines Arzneimittels als nicht mehr vertretbar erscheint.

CHARAKTERISTIKA DER FALLMELDUNGEN SOWIE ENTWICKLUNG UND INTERPRETATION DER FALLZAHLEN AUS DEUTSCHLAND

Dubrall et al.⁴ publizierten 2018 die Ergebnisse ihrer Analyse von 345.662 spontanen Nebenwirkungsfällen aus der BfArM-Datenbank. Diese waren demnach am häufigsten mit der Einnahme von Antikoagulantien assoziiert, gefolgt von systemischen Antibiotika und Psycholeptika. Die substanzübergreifend am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie, Diarrhö und Arzneimittelabhängigkeit. Dabei stellte sich ein signifikanter Unterschied im Meldungsgegenstand von Patienten und Ärzten heraus: Patienten berichteten in erster Linie über subjektiv empfundene Symptome, die am häufigsten genannten Arzneimittelgruppen waren Diazepine, Fluorchinolone und Heparine. HCP-Meldungen hatten dagegen hauptsächlich eine Diagnose zum Gegenstand, die eine medizinische Expertise voraussetzt; die am häufigsten genannten Arzneimittel waren Interferone, Antithrombotika und selektive Immunsuppressiva.

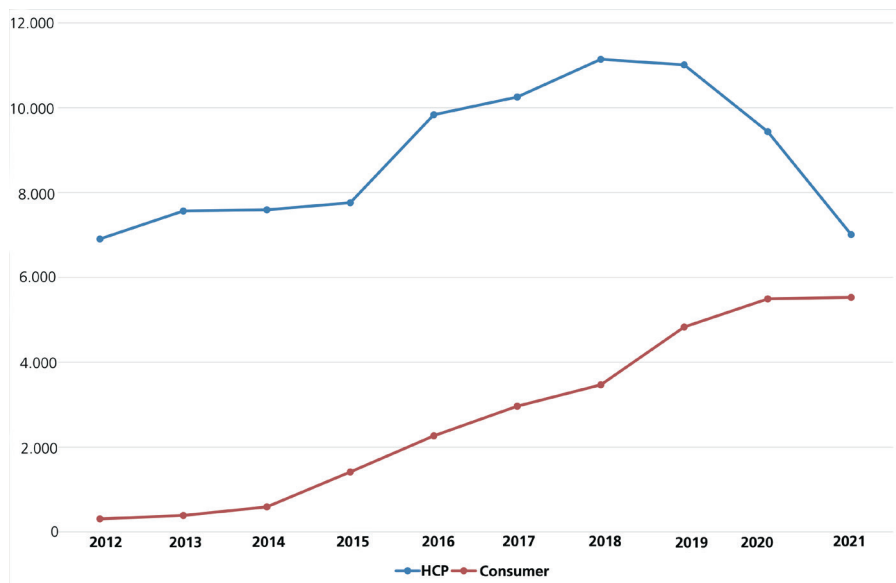
Auch im Meldeverhalten gibt es deutliche Unterschiede zwischen Patienten- und HCP-Meldungen. Im Vergleich von Consumermeldungen zu HCP-Meldungen berichten Letztere beinahe 2,5-mal so häufig über schwerwiegende Nebenwirkungen wie Consumer, während deren Bereitschaft, nicht schwerwiegende Nebenwirkungsmeldungen zu machen, deutlich höher ist (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3:
Vergleich des Meldeverhaltens von HCP und Consumer hinsichtlich Seriousness
(Spontanmeldungen aus Deutschland in EudraVigilance, Stand Januar 2022)



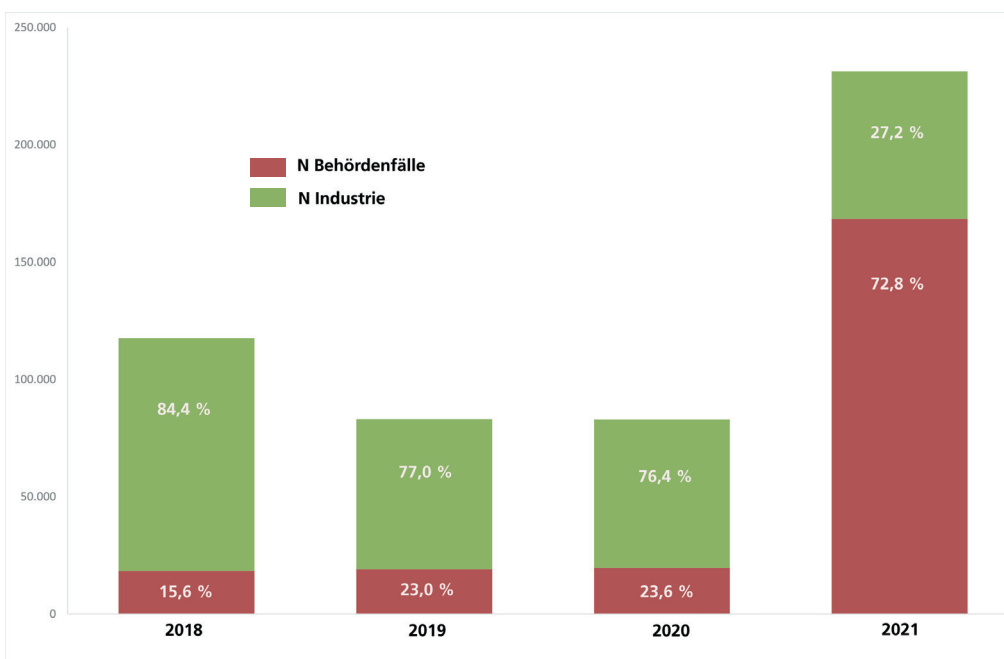
Erfreulicherweise ist in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme von Direktmeldungen an das BfArM zu verzeichnen, insbesondere was die Meldungen von Patienten betrifft (siehe Abbildung 4). Mit Beginn der COVID-19-Pandemie 2020 haben jedoch die Meldungen durch Angehörige der Heilberufe eine signifikante Reduktion von über 35 Prozent erfahren (Anzahl Meldungen durch HCP 2019: 11.010; 2020: 9.433; 2021: 7.011).

Abbildung 4:
Entwicklung der Anzahl von Direktmeldungen durch Angehörige der Heilberufe (Healthcare Professionals; HCP) und Patienten/deren Angehörige oder Vertreter (Consumer) an das BfArM seit 2012



Gleichzeitig haben sich die HCP-Meldungen des PEI gemäß einer Recherche in der europäischen Datenbank EudraVigilance mehr als verdoppelt. Es ist also davon auszugehen, dass der Rückgang der Meldungen an das BfArM im Kontext des aktuellen Pandemiegesehens und der hohen Belastung in Kliniken und Praxen zu sehen ist, der dann auch zulasten der Meldebereitschaft nicht vakzinassoziierter Nebenwirkungen geht. Diese Annahme wird gestützt durch einen Vergleich der Herkunft der Fälle in EudraVigilance (siehe Abbildung 5). Wurden in den Jahren 2018–2020 lediglich etwa 20 Prozent der

Abbildung 5:
Entwicklung der Meldezahlen (Spontanfälle) aus Deutschland von Industrie und Behörden an EudraVigilance (Stand: Januar 2022)



REFERENZEN

1. Kommas E et al.: Verdacht auf Nebenwirkungen – wie das behördliche Pharmakovigilanz-System die Arzneimittelsicherheit fördert. Deutsche Apothekerzeitung. 2019;37(159):3000-3005
2. www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Nebenwirkungen_melden.pdf (letzter Abruf 20.01.2021)
3. Zagermann-Muncke P et al.: Pharmakovigilanz: Unerwünschte Wirkungen an die AMK melden Pharmazeutische Zeitung. 2010;10/2010:16-23
4. Dubrall D et al.: Frequent adverse drug reactions, and medication groups under suspicion – a descriptive analysis based on spontaneous reports to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices from 1978–2016. Dtsch Arztebl Int. 2018;115:393-400, DOI: 10.3238/arztebl.2018.0393
5. Statistisches Bundesamt: Pressemitteilung Nr. 445 vom 22. September 2021
6. Bühring P: Psychotherapie: Weniger Patienten während Coronapandemie. Dtsch Arztebl (PP). 2020;5:198
7. Hammad TA et al.: The future of population-based postmarket drug risk assessment: a regulator's perspective. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2013;94(3):349-358; <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.118>

Spontanmeldungen aus Deutschland durch die beiden Bundesoberbehörden BfArM und PEI vorgenommen und waren daher also auf Direktmeldungen an die Behörden zurückzuführen, stieg dieser Anteil im Jahr 2021 auf über 70 Prozent.

Des Weiteren könnte auch eine Rolle spielen, dass weniger Patienten einen Arzt aufsuchen und/oder notwendige Operationen verschoben werden,^{4,5} was konsekutiv auch zu weniger durchgeführten medikamentösen Behandlungen führen würde.

In jedem Fall ist jedoch davon auszugehen, dass die SARS-CoV-2-Pandemie das ohnehin schon bestehende Problem des Underreportings zumindest mit Blick auf nicht vakzinasoziierte Meldungen verschärft; es ist abzuwarten, ob und welche Konsequenzen dies für die Arzneimittelsicherheit in Europa insgesamt haben wird.

FAZIT

Erfreulicherweise verzeichnet das BfArM eine kontinuierliche Zunahme von Direktmeldungen von Nebenwirkungsverdachtsfällen über die letzten Jahre hinweg. Die vorliegenden Zahlen zeigen jedoch auch, dass das aktuelle Pandemiegeschehen einen Einfluss auf die Meldebereitschaft nicht vakzinasoziiierter Nebenwirkungsfälle durch Angehörige der Heilberufe zu haben scheint, der sich in einem signifikanten Rückgang der Meldezahlen dieser Gruppe im Jahr 2021 äußert. Um ein größtmögliches Wissen um die Anwendung von Arzneimitteln und damit deren Sicherheit gewährleisten zu können, sind die für die Überwachung zuständigen Behörden in Europa auf Nebenwirkungsmeldungen angewiesen. Gerade die Meldungen durch Ärzte und Apotheker, die nah am Patienten sind und die Situation medizinisch-fachlich beurteilen können, beinhalten die Informationen, deren Kenntnis für die Behörden bei der Beurteilung von Arzneimittelisiken unverzichtbar sind. Im Sinne der Arzneimittelsicherheit und damit im Sinne der aktuell und zukünftig betroffenen Patienten appelliert das BfArM insbesondere an die Angehörigen der Heilberufe, auch angesichts der aktuellen Arbeitsbelastung Verdachtsfälle von Nebenwirkungen weiterhin zu melden, auch zu Arzneimitteln, die nicht im Fokus der Pandemie stehen.

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2022 //

(STAND 16.03.22)

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

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

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

keine

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

keine

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

Januskinase-Inhibitoren zur Behandlung von Entzündungskrankheiten: Risiko für ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis sowie für die Entwicklung von Krebs

Der PRAC hat eine Überprüfung der Sicherheit von Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) begonnen. Die JAK-Inhibitoren werden zur Behandlung verschiedener chronischer Entzündungskrankheiten (verschiedene Formen von Gelenkentzündungen wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis oder Spondylitis ankylosans, aber auch chronische Darmentzündung (Colitis ulcerosa) und chronische Hautentzündungen (atopische Dermatitis) eingesetzt.

Anlass für die Überprüfung waren Ergebnisse einer klinischen Studie (Studie A3921133) mit dem JAK-Inhibitor Xeljanz® (Tofacitinib). Diese zeigten im Vergleich zu einer Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren, dass Patienten mit erhöhtem Risiko für Herzerkrankungen, die Xeljanz® zur Behandlung einer rheumatoiden Arthritis einnahmen, ein höheres Risiko für ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung) sowie auch ein höheres Risiko für die Entwicklung von Krebs aufwiesen. Die Studie zeigte auch, dass die Behandlung mit Xeljanz® im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren mit einem höheren Sterblichkeitsrisiko, schweren Infektionen und Blutgerinnseln in der Lunge und in tiefen Venen (venöse Thromboembolien, VTE) verbunden war.

Darüber hinaus deuten vorläufige Ergebnisse einer Beobachtungsstudie mit einem anderen JAK-Inhibitor, Olumiant® (Baricitinib), auch auf ein erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse und VTE bei Patienten mit rheumatoider Arthritis hin im Vergleich zu Patienten, die mit TNF-alpha-Inhibitoren behandelt wurden. Bei der Behandlung von Entzündungskrankheiten wirken Olumiant® und andere JAK-Inhibitoren ähnlich wie Xeljanz®. Der PRAC wird daher überprüfen, ob diese Risiken mit allen in der EU zur Behandlung von Entzündungserkrankungen zugelassenen JAK-Inhibitoren verbunden sind und ob die Zulassungen für diese Arzneimittel geändert werden sollen.

Basierend auf einer im Jahr 2020 abgeschlossenen Überprüfung, bei der die Zwischenergebnisse der Studie A3921133 analysiert wurden, wurden für Xeljanz® bereits einige Maßnahmen zur Minimierung dieser Risiken ergriffen. Darüber hinaus wurde die Produktinformation für Xeljanz® im Jahr 2021 aktualisiert, um das erhöhte Risiko für schwere Herz-Kreislauf-Probleme und Krebs, das nach Erhalt zusätzlicher Daten aus dieser Studie beobachtet wurde, widerzuspiegeln.

Die Januskinase-Inhibitoren, die Gegenstand dieser Überprüfung¹ sind, werden zur Behandlung verschiedener chronischer Entzündungskrankheiten eingesetzt. Die Wirkstoffe dieser Arzneimittel blockieren die Wirkung von Enzymen, die als Januskinasen bezeichnet werden. Diese Enzyme spielen eine wichtige Rolle bei den Entzündungsprozessen, die bei diesen Erkrankungen auftreten. Indem sie die Wirkung der Enzyme blockieren, helfen die Arzneimittel, die Entzündung und andere Symptome dieser Erkrankungen zu verringern.

Einige JAK-Inhibitoren (Jakavi® und Inrebic®) werden auch zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen (bösartige Erkrankungen des Blutes und blutbildender Organe) eingesetzt, diese Arzneimittel werden aber in diesem Stadium nicht in die Überprüfung einbezogen.

Die Überprüfung der JAK-Inhibitoren zur Behandlung von Entzündungserkrankungen wurde auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und seine Empfehlungen abgeben wird. Diese Empfehlungen werden anschließend an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet, der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Stellungnahme abgeben wird. Die letzte Phase des Überprüfungsverfahrens ist die Annahme durch die Europäische Kommission, deren Entscheidung in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindlich ist.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki

Terlipressinhaltige Arzneimittel zur Behandlung von Nierenproblemen bei Menschen mit fortgeschrittener Lebererkrankung (hepatorenales Syndrom): Risiko für das Auftreten von Atemwegserkrankungen mit Todesfällen

Die EMA hat eine Überprüfung terlipressinhaltiger Arzneimittel eingeleitet. Diese Arzneimittel sind in mehreren EU-Ländern zur Behandlung von Nierenproblemen bei Menschen mit fortgeschrittener Lebererkrankung (hepatorenales Syndrom; HRS) sowie zur Behandlung von Blutungen aus vergrößerten Venen in der Passage zwischen Mund und Magen (der Speiseröhre) und bestimmten Formen von Blutungen im Zusammenhang mit Operationen zugelassen.

Der PRAC leitete diese Überprüfung aufgrund von Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Ergebnisse einer großen klinischen Studie an Patienten mit einer Form des HRS ein, bei der sich die Nierenfunktion rasch verschlechtert. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten, die mit Terlipressin behandelt wurden, innerhalb von 90 Tagen nach der ersten Dosis mit höherer Wahrscheinlichkeit an Atemwegserkrankungen erkrankten und daran starben als Patienten, die ein Placebo (ein Scheinmedikament) erhielten. Atemwegserkrankungen, wie zum Beispiel Atemversagen (schwere Atembeschwerden), sind ein bekanntes Risiko dieser Arzneimittel. Die Häufigkeit des Atemversagens in dieser Studie (10 %) war jedoch höher als in der Produktinformation angegeben, in der es als gelegentlich bezeichnet wird (das heißt, es betrifft bis zu 1 % der Patienten).

Aufgrund dieser Bedenken forderte die dänische Arzneimittelbehörde eine Überprüfung der Sicherheit terlipressinhaltiger Arzneimittel im Verhältnis zu ihrem Nutzen bei der Behandlung von HRS. Diese Überprüfung erstreckt sich derzeit nicht auf die Verwendung von Terlipressin zur Behandlung von Blutungen, da keine neuen Informationen über Sicherheitsbedenken für diese Indikationen bekannt geworden sind. Solange die Überprüfung andauert, kann Terlipressin gemäß der genehmigten Produktinformation weiterhin für diese Indikationen sowie für die Behandlung von HRS verwendet werden.

¹ Xeljanz® (Tofacitinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib), Jyseleca® (Filgotinib) und Cibinqo® (Abrocitinib)

Nach Abschluss der Überprüfung wird die EMA die Empfehlungen des PRAC veröffentlichen.

Terlipressin ist ein Vasopressinanalogen. Das bedeutet, dass es auf die gleiche Weise wie das natürliche Hormon Vasopressin wirkt. Es verengt bestimmte Blutgefäße im Körper, insbesondere diejenigen, die die Bauchorgane versorgen. Bei Patienten mit HRS führt der erhöhte Blutdruck in der Leber aufgrund eines Leberversagens zu einer Erweiterung dieser Blutgefäße. Dadurch entsteht ein Ungleichgewicht im Blutkreislauf, das zu einer schlechten Blutversorgung der Nieren führt. Durch die Verengung der Blutgefäße, welche die Bauchorgane versorgen, trägt Terlipressin dazu bei, den Blutfluss zu den Nieren wiederherzustellen und so die Nierenfunktion zu verbessern. Terlipressin ist als Lösung und als Pulver zur Herstellung einer Lösung erhältlich – beides zur intravenösen Anwendung.

Terlipressinhaltige Arzneimittel sind in den meisten EU-Mitgliedstaaten unter verschiedenen Namen erhältlich, darunter Glypressin[®], Terlipressinacetat und Variquel[®].

Die Überprüfung terlipressinhaltiger Arzneimittel gemäß Art. 31 der RL 2001/83/EG wurde auf Antrag von Dänemark gestartet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und seine Empfehlungen abgeben wird. Da terlipressinhaltige 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 abgeben wird. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten einschließlich Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist dafür verantwortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für alle Arzneimittel zu gewährleisten, die im Rahmen nationaler Verfahren in Europa zugelassen sind.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/terlipressin-containing-medicinal-products-indicated-treatment-hepatorenal-syndrome

Amfepramon: Risiko für kardiale Nebenwirkungen und pulmonale Hypertonie – Überprüfung gestartet

Die EMA hat eine Überprüfung amfepramonhaltiger Arzneimittel, die zur Behandlung der Adipositas eingesetzt werden, eingeleitet. Diese Arzneimittel sind in einigen Mitgliedstaaten der Europäischen Union zur Behandlung von betroffenen Patienten (Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²), die auf andere gewichtsreduzierende Maßnahmen allein nicht angesprochen haben, zugelassen. Amfepramonhaltige Arzneimittel sind für eine Anwendung von vier bis sechs Wochen und nicht länger als drei Monate zugelassen.

Bei der Überprüfung des jüngsten regelmäßigen, aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts von Amfepramon durch den PRAC der EMA wurden Bedenken geäußert, die eine weitergehende Bewertung erforderlich machen. Hierzu gehören Herzprobleme, Lungenhochdruck, eine Anwendung des Arzneimittels für mehr als drei Monate, die Überschreitung der empfohlenen Höchstdosis und die Anwendung während der Schwangerschaft trotz gegenteiliger Empfehlungen. Aufgrund dieser Bedenken forderte die rumänische Arzneimittelagentur eine Überprüfung der Sicherheit amfepramonhaltiger Arzneimittel im Zusammenhang mit deren Nutzen. Nach Abschluss der Überprüfung wird die EMA über die Empfehlungen des PRAC informieren.

Amfepramon ist ein Sympathomimetikum, das im Gehirn wirkt und dort zu Effekten führt, die denen von Adrenalin ähneln. Solche Arzneimittel reduzieren das Hungergefühl. Innerhalb der EU sind amfepramonhaltige Arzneimittel in Dänemark, Deutschland und Rumänien unter verschiedenen Handelsnamen

wie Regenor[®] und Tenuate retard[®] zugelassen. Die EMA hatte bereits 1996 den Nutzen und die Risiken von Arzneimitteln wie Amfepramon überprüft.

Die Überprüfung amfepramonhaltiger Arzneimittel wurde gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf Antrag Rumäniens gestartet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und seine Empfehlungen abgeben wird. Da alle amfepramonhaltigen Arzneimittel national zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für gegenseitige Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dann eine Position abgeben wird. Das noch laufende Stufenplanverfahren wird nicht weitergeführt, da die weitere Bewertung der Risiken von Amfepramon nunmehr in dem Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf europäischer Ebene erfolgt. Das Ergebnis dieser Bewertung wird ggf. auf nationaler Ebene durch entsprechende Maßnahmen umgesetzt.

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

Nomegestrol und Chlormadinon enthaltende Arzneimittel: Risiko für Meningiome

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat eine Überprüfung des Meningeomrisikos von nomegestrol- und chlormadinonhaltigen Arzneimitteln gestartet.

Diese Arzneimittel können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen wie Amenorrhö (Ausbleiben der Regelblutung) und anderen Menstruationsstörungen, Gebärmutterblutungen, Endometriose (eine Erkrankung, bei welcher der Gebärmutter-schleimhaut ähnliches Gewebe an anderen Stellen des Körpers wächst), Brustspannen, als Hormoner-satztherapie oder als Verhütungsmittel (zur Geburtenkontrolle) verwendet werden.

Die französische Arzneimittelbehörde (ANSM) forderte die Überprüfung aufgrund neuer Daten aus zwei epidemiologischen Studien, die in Frankreich zur Untersuchung des Meningeomrisikos bei Frauen, die diese Arzneimittel einnehmen, durchgeführt wurden. Bei einem Meningeom handelt es sich um einen Tumor der Hirnhaut, die das Gehirn und das Rückenmark umschließt. In der Regel handelt es sich um einen gutartigen Tumor, der nicht als Krebs angesehen wird. Aufgrund seiner Lage im und um das Gehirn und Rückenmark kann das Meningeom aber in seltenen Fällen ernste Probleme verursachen.

Fälle von Meningeomen wurden bei Frauen, die nomegestrol- oder chlormadinonhaltige Arzneimittel einnehmen, gemeldet. Warnhinweise sind bereits in der Fach- und Gebrauchsinformation einiger Arzneimittel enthalten. Allerdings können diese in den EU-Mitgliedstaaten unterschiedlich sein. Daten aus zwei Studien deuten darauf hin, dass das Risiko für Meningeome mit der Dosis und Dauer der Behandlung zunimmt und bei Frauen, die nomegestrol- oder chlormadinonhaltige Arzneimittel über einige Jahre einnehmen, größer sein kann. Die Studien haben auch gezeigt, dass das Risiko für die Entwicklung dieser Tumore bei Frauen ein Jahr oder länger nach Absetzen nomegestrol- oder chlormadinonhaltiger Arzneimittel geringer war und mit dem Risiko bei Personen, die diese Arzneimittel nie eingenommen haben, vergleichbar war.

Angesichts dieser neuen Daten wird der PRAC der EMA nun die verfügbaren Erkenntnisse prüfen und Empfehlungen abgeben, ob die Zulassungen nomegestrol- und chlormadinonhaltiger Arzneimittel in der ganzen EU angepasst werden sollen.

Nomegestrol- oder chlormadinonacetathaltige Arzneimittel, die derzeit geprüft werden, sind als Tabletten zum Einnehmen zugelassen. Sie sind allein oder in Kombination mit Estrogenen zugelassen und

werden unter verschiedenen Handelsnamen in Verkehr gebracht, darunter Belara[®], Zoely[®] und mehrere Generika. Mit Ausnahme des zentral zugelassenen Zoely[®] (Nomegestrolacetat/Estradiol) wurden alle anderen betroffenen Arzneimittel im Rahmen nationaler Verfahren zugelassen.

Die Überprüfung nomegestrol- und chlormadinonhaltiger Arzneimittel gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG wurde auf Antrag Frankreichs gestartet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und seine Empfehlungen abgeben wird. Die PRAC-Empfehlungen werden dann an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der für die wissenschaftliche Bewertung von Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Stellungnahme abgeben wird. Die letzte Phase des Prüfungsverfahrens ist die rechtsverbindliche Entscheidung durch die Europäische Kommission, die in allen EU-Mitgliedstaaten umgesetzt werden muss.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden:
www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/nomegestrol-chlormadinone

EMA: PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market. News 11/02/2022; www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-suspending-hydroxyethyl-starch-solutions-in-infusion-market-0

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

Empfehlung des PRAC, Hydroxyethylstärkelösungen zur Infusion vom Markt zu nehmen

Der PRAC hat empfohlen, die Zulassungen für Hydroxyethylstärkelösungen (HES) zur Infusion in der gesamten Europäischen Union auszusetzen. Diese Produkte wurden als Ergänzung zu anderen Behandlungen zum Ersatz des Plasmavolumens nach akutem (plötzlichem) Blutverlust zugelassen.

Die Sicherheit von HES-Infusionslösungen wurde 2013 in zwei getrennten Verfahren überprüft, und eine Reihe von Einschränkungen und Maßnahmen zur Minimierung des Risikos von Nierenschäden und Tod bei bestimmten Patienten (kritisch Kranke, Patienten mit Verbrennungen oder mit Sepsis, einer bakteriellen Infektion im Blut) wurden damals eingeführt.

Als Ergebnis einer dritten Überprüfung im Jahr 2018 wurde die Verwendung von HES-Infusionslösungen weiter auf akkreditierte Krankenhäuser beschränkt, und die Angehörigen der Heilberufe, die diese Arzneimittel verschreiben oder verabreichen, mussten in ihrer sachgemäßen Verwendung geschult werden. Darüber hinaus wurden weitere Warnhinweise in die Produktinformationen aufgenommen, um die Angehörigen der Heilberufe daran zu erinnern, dass diese Arzneimittel nicht bei Patienten mit Sepsis oder Nierenfunktionsstörungen oder bei anderen gefährdeten Patienten, wie z. B. kritisch kranken Menschen, verwendet werden dürfen. Mit diesen Maßnahmen sollte sichergestellt werden, dass HES-Infusionslösungen nicht bei Patienten verwendet werden, die einem erhöhten Schadensrisiko ausgesetzt sind. Die Unternehmen, die HES-Lösungen zur Infusion vermarkteten, wurden außerdem aufgefordert, eine Studie über die Verwendung dieser Arzneimittel durchzuführen, um zu prüfen, ob diese Einschränkungen in der klinischen Praxis eingehalten worden waren, und die Ergebnisse dieser Studie der EMA vorzulegen.

Der PRAC hat nun die Ergebnisse dieser Studie geprüft, aus denen hervorgeht, dass HES-Lösungen zur Infusion immer noch entgegen der in der Produktinformation enthaltenen Empfehlungen verwendet werden. Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass die 2018 eingeführten weiteren Beschränkungen nicht ausreichend sichergestellt haben, dass die Arzneimittel sicher verwendet werden, und dass HES-Lösungen weiterhin bei bestimmten Patientengruppen verwendet werden, bei denen schwerwiegende Schäden nachgewiesen wurden.

Da die Einhaltung des 2018 vereinbarten Maßnahmenpakets eine Voraussetzung für die sichere Anwendung von HES-Infusionslösungen war und die Studie gezeigt hat, dass dies nicht geschehen ist, wird davon ausgegangen, dass der Nutzen dieser Arzneimittel ihre Risiken nicht mehr überwiegt.

Der PRAC untersuchte die Möglichkeit, zusätzliche Maßnahmen einzuführen, um sicherzustellen, dass HES-Lösungen entsprechend der Produktinformation verwendet werden, kam jedoch zu dem Schluss, dass es keine anderen Maßnahmen oder eine Kombination von Maßnahmen gibt, die durchführbar und ausreichend wären, um die Patienten zu schützen.

In Anbetracht der ernststen Risiken, denen bestimmte Patientengruppen nach wie vor ausgesetzt sind, hat der PRAC daher empfohlen, die Zulassungen für HES-Lösungen zur Infusion in der EU auszusetzen. Die Empfehlung des PRAC wurde an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die sie auf ihrer nächsten Sitzung im Februar 2022 bestätigte. Sie wird nun der Europäischen Kommission übermittelt, die bald eine EU-weite rechtsverbindliche Entscheidung treffen wird.

HES-Lösungen zur Infusion wurden für die Behandlung von Hypovolämie (niedriges Blutvolumen) infolge akuten Blutverlusts zugelassen, wenn die Behandlung mit alternativen Infusionslösungen, den sogenannten „Kristalloiden“, allein nicht als ausreichend angesehen wird. HES-Lösungen gehören zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Kolloide bezeichnet werden. Neben Blutprodukten gibt es zwei Arten von Arzneimitteln, die für den Plasmavolumenersatz verwendet werden: Kristalloide und Kolloide. Kolloide enthalten große Moleküle wie Stärke, während Kristalloide Lösungen von Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht sind und Kochsalzlösung und Ringerlösung umfassen. In der EU wurden HES-Lösungen zur Infusion über nationale Verfahren zugelassen und sind in mehreren Mitgliedstaaten unter verschiedenen Handelsnamen erhältlich.

Der PRAC, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist, gab seine Empfehlungen ab, nachdem er die Ergebnisse einer Studie zur Arzneimittelverwendung geprüft hatte, die als Teil zusätzlicher Risikominimierungsmaßnahmen im Rahmen eines 2018 abgeschlossenen Verfahrens nach Artikel 107i angefordert wurde.

Die Empfehlungen des PRAC wurden an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die diese per Mehrheitsposition bestätigte. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist für die Gewährleistung harmonisierter Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die im Rahmen nationaler Verfahren in der EU zugelassen werden. Sie wird nun der Europäischen Kommission übermittelt, die eine EU-weite rechtsverbindliche Entscheidung treffen wird.

Weitere Informationen: EMA: Hydroxyethyl starch (HES) containing medicinal products: Article 107i procedures. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/hydroxyethyl-starch-hes-containing-medicinal-products

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 7–10 February 2022 PRAC meeting. 7 March 2022, EMA/PRAC/75386/2022; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-february-2022-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 07. BIS 10. FEBRUAR 2021

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. Februar 2022

Enzalutamid – Erythema multiforme (EPITT-Nr. 19734)

Nach Prüfung der in EudraVigilance verfügbaren Informationen stimmt der PRAC überein, dass zumindest ein hinreichender Kausalzusammenhang zwischen einer Therapie mit Enzalutamid und dem Auftreten eines Erythema multiforme bei nicht bekannter Häufigkeit besteht und daher die Produktinformationen entsprechend ergänzt werden sollen. Der Hersteller von enzalutamidhaltigen Arzneimitteln (Astellas Pharma Europe B.V.) soll daher innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine entsprechende Änderungsanzeige einreichen.

Obinutuzumab – verdeckte/kompensierte disseminierte intravaskuläre Gerinnung (EPITT-Nr. 19711)

Nach Prüfung der verfügbaren Informationen aus der Literatur und den Spontanberichten sowie der Antworten des Zulassungsinhabers hat der PRAC beschlossen, dass der Zulassungsinhaber für Gazyvaro (Roche Registration GmbH) innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformation um die Nebenwirkung verdeckte/kompensierte disseminierte intravaskuläre Gerinnung mit der Häufigkeit gelegentlich (kann bis zu einen von 100 Behandelten betreffen) zu ergänzen.

Gerinnungsstörungen, inklusive disseminierter intravaskulärer Gerinnung (DIC), einschließlich tödlicher Ereignisse, wurden in klinischen Studien und in der Überwachung nach Markteinführung bei Patienten, die Gazyvaro erhielten, berichtet. In den meisten Fällen handelte es sich um verdeckte/kompensierte DIC mit subklinischen (asymptomatischen) Veränderungen der Thrombozyten und der Laborkoagulationsparameter, die innerhalb von ein bis zwei Tagen nach der ersten Infusion auftraten und in der Regel innerhalb von ein bis zwei Wochen spontan abklingen und die kein Absetzen des Arzneimittels bzw. keine spezifische Intervention erforderten. In einigen Fällen waren die Ereignisse mit IRR und/oder TLS assoziiert. Es wurden keine spezifischen Baseline-Risikofaktoren für DIC identifiziert. Patienten mit Verdacht auf eine verdeckte/kompensierte DIC sollen engmaschig mit Gerinnungsparametern, einschließlich Thrombozyten, und klinischer Beobachtung auf Anzeichen oder Symptome einer manifesten DIC überwacht werden. Gazyvaro soll beim ersten Auftreten des Verdachts auf manifeste DIC abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Sorafenib – Tumorlysesyndrom (TLS) (EPITT-Nr. 19733)

Nach Prüfung der verfügbaren Informationen, einschließlich der vom Zulassungsinhaber (Bayer AG) vorgelegten Daten, stimmt der PRAC überein, dass der Hersteller innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen um die Nebenwirkung Tumorlysesyndrom bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Fälle von TLS, einige mit tödlichem Ausgang, wurden nach der Markteinführung bei mit Sorafenib behandelten Patienten berichtet. Zu den Risikofaktoren für TLS gehören eine hohe Tumorlast, bereits

bestehende chronische Niereninsuffizienz, Oligurie, Dehydratation, Hypotonie und saurer Urin. Diese Patienten sollen engmaschig überwacht und bei klinischer Indikation umgehend behandelt werden. Eine prophylaktische Hydratation soll in Erwägung gezogen werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. Februar 2022)

Wirkstoff	EPITT	Signal
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax®	19781	Amenorrhö
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax®	19780	starke Menstruationsblutungen
Tocilizumab	19360	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
Tozinameran (COVID-19-mRNA-Impfstoff [nukleosidmodifiziert] – Comirnaty®)	19784	Amenorrhö
Tozinameran (COVID-19-mRNA-Impfstoff [nukleosidmodifiziert] – Comirnaty®)	19783	starke Menstruationsblutungen

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. Februar 2022

keine

PRAC-SITZUNG VOM 10. BIS 13. JANUAR 2022

Durvalumab – Arthralgie (EPITT-Nr. 19709)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen (z. B. EudraVigilance) stimmt der PRAC überein, dass zumindest eine begründete Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen einer Therapie mit Durvalumab und dem Auftreten einer Arthralgie besteht. Daher kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen um diese Nebenwirkung mit der Häufigkeit sehr häufig (kann mehr als einen von zehn Behandelten betreffen) ergänzt werden sollen.

Der Hersteller des durvalumabhaltigen Arzneimittels IMFINZI® (Astra Zeneca AB) soll innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine entsprechende Änderungsanzeige einreichen.

Pregabalin – toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (EPITT-Nr. 19723)

Nach Abwägung der verfügbaren Erkenntnisse aus präklinischen und klinischen Studien, EudraVigilance und der Literatur sowie unter Berücksichtigung des pathophysiologischen Mechanismus und der klinischen Merkmale der TEN, die mit denen eines Stevens-Johnson-Syndroms (SJS), einer bekannten Nebenwirkung von Pregabalin, identisch sind, stimmt der PRAC überein, dass die Hersteller von pregabalinhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige vorlegen sollen, um die Produktinformation um das Risiko für das Auftreten einer TEN mit der Häufigkeit selten zu ergänzen.

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 10–13 January 2022 PRAC meeting. 7 February 2022, EMA/PRAC/13254/2022; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-january-2022-prac-meeting_en.pdf
Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. Januar 2022

Es wurde über seltene Fälle von schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit Pregabalin-Behandlungen berichtet. Die Patienten sollen zum Zeitpunkt der Verschreibung auf die Anzeichen und Symptome der Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig auf diese überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, soll die Behandlung mit Pregabalin unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. Januar 2022

Wirkstoff	EPITT	Signal
Inhibitoren im Calcitonin-Gene-Related-Peptide-Signalweg (CGRP): Eptinezumab; Erenumab; Eremanezumab; Galcanezumab	19766	Raynaud-Syndrom
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax®; Tozinameran (früher COVID-19-mRNA-Impfstoff; nukleosidmodifiziert) – Comirnaty®	19743	Kapillarlecksyndrom
normales Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Therapie	19764	Thrombozytopenie
Osimertinib	19769	aplastische Anämie
Roxadustat	19757	zentrale Hypothyreose

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. Januar 2022

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Durvalumab	19709	Arthralgie	siehe Seite 36 <ul style="list-style-type: none"> Erstellung eines kumulativen Reviews für das Signal „Arthritis“ im nächsten PSUR (Einreichung bis zum 9. Juli 2022)
Tocilizumab	18860	Sarkoidose	Beobachtung im Rahmen der Routinepharmakovigilanz

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 29 November–2 December 2021 PRAC meeting. 6 January 2022, EMA/PRAC/683817/2021; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-november-2-december-2021-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 29. NOVEMBER BIS 02. DEZEMBER 2021

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. November bis 02. Dezember 2021

Olmesartan; Olmesartan, Amlodipin; Olmesartan, Hydrochlorothiazid; Olmesartanmedoxomil, Amlodipinbesilat, Hydrochlorothiazid – Autoimmunhepatitis (EPITT-Nr. 19258)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus der veröffentlichten Literatur und Eudra-Vigilance kam der PRAC zu dem Schluss, dass ein kausaler Zusammenhang für das Auftreten einer Autoimmunhepatitis und einer Behandlung mit olmesartanhaltigen Arzneimitteln etabliert werden kann. Der PRAC stimmt überein, dass die Hersteller von olmesartanhaltigen Arzneimitteln (einschließlich von Kombinationsarzneimitteln) daher innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderung der Produktinformation vorlegen sollen, um Autoimmunhepatitis bei unbekannter Häufigkeit einzubeziehen und zusätzlich eine Aufzählung in der Überschrift der Packungsbeilagen, wie in den PRAC recommendations on signals (s. o.) beschrieben, zu streichen.

Nach Markteinführung wurden Fälle von Autoimmunhepatitis mit einer Latenz von wenigen Monaten bis Jahren berichtet, die nach Absetzen von Olmesartan reversibel waren.

COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax® – Myokarditis und Perikarditis – EPIT-Nr. 19713

Nach Prüfung der verfügbaren Daten aus großen Beobachtungsstudien innerhalb und außerhalb des EWR sowie der vom Zulassungsinhaber (MAH) vorgelegten Daten ist der PRAC übereingekommen, dass der MAH für Spikevax® (Moderna Biotech Spain, S.L.) bis Montag, den 6. Dezember eine Änderung der Produktinformation im Hinblick auf ein erhöhtes Risiko von Myokarditis und Perikarditis nach Impfung veranlassen soll.

Tozinameran – COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Cominarty® – Myokarditis und Perikarditis – EPITT-Nr. 19712

Nach Prüfung der verfügbaren Daten aus großen Beobachtungsstudien innerhalb und außerhalb des EWR sowie der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten hat der PRAC beschlossen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Comirnaty® (BioNTech Manufacturing GmbH) bis Montag, den 6. Dezember eine Änderung der Produktinformation im Hinblick auf ein erhöhtes Risiko von Myokarditis und Perikarditis nach Impfung veranlassen soll.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. November bis 02. Dezember 2021)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Abatacept	19751	Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
Atezolizumab	19747	Optikusneuritis
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax®	19750	Autoimmunhepatitis
Dabigatran	19745	autoimmunhämolytische Anämie
Liraglutide	19740	kutane Amyloidose
Tozinameran (früher COVID-19 mRNA-Impfstoff [nukleosid modifiziert] – Comirnaty®)	19749	Autoimmunhepatitis
Vildagliptin; Vildagliptin, metformin	19742	kutane Vaskulitis

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. November bis 02. Dezember 2021

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Canakinumab	19736	interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) und pulmonale alveoläre Proteinose	zurzeit keine Maßnahmen, Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 07–10 March 2022, 07 March 2022, EMA/PRAC/76497/2022; www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-march-2022_en.pdf

Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 07.03. bis 10.03.2022 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
laufende Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)	
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) ² , Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) ³ (EPITT 19772)	pulmonaler Hochdruck
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Pneumococcal Polysaccharide Vaccine 23 (23 Serotypen) (EPITT 19768)	starke Schwellung der geimpften Gliedmaße
Tocilizumab (EPITT 19777)	Pankreatitis
laufende Signalverfahren	
Alemtuzumab (EPITT 19737)	Vitiligo
Cannabidiol; Calcineurin-Inhibitoren (systemische Anwendung) ⁴ ; Mammalian Target of Rapamycin(mTOR)-Hemmer (systemische Anwendung) ⁵ (EPITT 19614)	Arzneimittelwechselwirkung mit Cannabidiol, die zum Anstieg der Serumspiegel von Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren und Toxizität führen kann
Elasomeran (früher COVID-19-mRNA-Impfstoff [nukleosidmodifiziert]); Tozinameran (EPITT 19743)	Kapillarlecksyndrom
Sacubitril, Valsartan (EPITT 19739)	vasoplegische Syndrom
Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen	
keine	

² Citalopram; Escitalopram; Fluoxetin; Fluvoxamin; Paroxetin; Sertralin

³ Desvenlafaxin; Duloxetin; Milnacipran; Venlafaxin; Mirtazapin; Vortioxetin

⁴ Cyclosporin; Tacrolimus – ADVAGRAF – EMEA/H/C/000712/SDA/031, ENVARUS – EMEA/H/C/002655/SDA/003, MODIGRAF – EMEA/H/C/000954/SDA/023, TACFORIUS – EMEA/H/C/004435/SDA/004

⁵ Everolimus – AFINITOR – EMEA/H/C/001038/SDA/033, VOTUBIA – EMEA/H/C/002311/SDA/033; Sirolimus – RAPAMUNE – EMEA/H/C/002311/SDA/055; Temsirolimus – TORISEL – EMEA/H/C/000799/SDA/038

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7–10 March 2022. 11 March 2022; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022

THEMEN VON INTERESSE AUS DER ERWEITERTEN ÜBERWACHUNG VON COVID-19-IMPfstOFFEN

COVID-19-Impfstoff Janssen®: Vaskulitis der kleinen Gefäße als Nebenwirkung hinzugefügt

Der Ausschuss für Arzneimittelsicherheit (PRAC) der EMA hat empfohlen, Vaskulitis der kleinen Gefäße mit kutanen Manifestationen (Entzündung der Blutgefäße in der Haut, die zu einem Ausschlag, spitzen oder flachen, roten Flecken unter der Hautoberfläche und Blutergüssen führen kann) als mögliche Nebenwirkung unbekannter Häufigkeit in die Produktinformation von COVID-19 Impfstoff Janssen® aufzunehmen.

Die Vaskulitis der kleinen Gefäße kann durch virale oder bakterielle Infektionen sowie durch Arzneimittel und Impfstoffe verursacht werden. Im Allgemeinen klingen die Krankheitsmanifestationen mit einer angemessenen unterstützenden Behandlung im Laufe der Zeit spontan ab.

Der PRAC hat im Rahmen des jüngsten zusammenfassenden Sicherheitsberichts insgesamt 21 weltweit gemeldete Fälle überprüft, darunter zehn Fälle, die der etablierten Definition der kutanen Vaskulitis eines einzelnen Organs entsprechen (Vaskulitis, die ein einzelnes Organ betrifft). Für die meisten dieser zehn Fälle konnte keine andere offensichtliche Erklärung gefunden werden; acht dieser Fälle traten kurz nach der Verabreichung des Impfstoffs auf.

Bis zum 31. Dezember 2021 waren weltweit etwa 42,5 Millionen Dosen des Impfstoffs verabreicht worden. Der PRAC wird weiterhin Fälle von Vaskulitis beobachten und weitere Informationen übermitteln, sobald neue Informationen vorliegen.

Spikevax®: neue Warnung vor dem Aufflammen des Kapillarlecksyndroms

Der PRAC hat empfohlen, die Produktinformationen für den COVID-19-Impfstoff Spikevax® um eine Warnung vor dem Auftreten des Kapillarlecksyndroms (CLS) zu ergänzen.

CLS ist eine äußerst seltene, schwerwiegende Erkrankung, bei der Flüssigkeit aus Kapillaren austritt, was zu einem schnellen Anschwellen der Arme und Beine, plötzlicher Gewichtszunahme, Ohnmachtsgefühl, Verdickung des Blutes, niedrigem Albuminspiegel im Blut und niedrigem Blutdruck führt. CLS tritt häufig im Zusammenhang mit Virusinfektionen, einigen Blutkrebsarten, Entzündungskrankheiten und bestimmten Behandlungen auf.

Der PRAC bewertete alle verfügbaren Daten sowie alle Fälle von CLS, die in der Eudravigilance-Datenbank nach Verabreichung der mRNA-Impfstoffe Spikevax® und Comirnaty® gemeldet wurden. Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass es keine ausreichenden Beweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen den beiden Impfstoffen und dem Auftreten neuer Fälle von CLS gibt. Der PRAC empfahl jedoch die Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen für Spikevax®, um Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten für das potenzielle Risiko von Krankheitsschüben zu sensibilisieren. Der Ausschuss empfahl diesen Warnhinweis, da einige Fälle von CLS-Schüben auf einen Zusammenhang mit Spikevax® hinwiesen, während die nach der Impfung mit Comirnaty® gemeldeten Fälle einen solchen Zusammenhang nicht belegen.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten über die Anzeichen und Symptome von CLS und das mögliche Risiko eines Aufflammens bei Personen mit CLS in der Vorgeschichte informiert sein. Geimpfte Personen mit einer Vorgeschichte von CLS sollten bei der Planung ihrer Impfung ihren behandelnden Arzt konsultieren.

Insgesamt wurden 55 gemeldete Fälle von CLS überprüft, davon 11 mit Spikevax® und 44 mit Comirnaty®. Die weltweite Exposition zum Zeitpunkt der Bewertung wurde auf etwa 559 Millionen Dosen für Spikevax® und 2 Milliarden Dosen für Comirnaty® geschätzt.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7–10 February 2022. News 11/02/2022; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022

PRAC prüft Fälle von Zyklus-Unregelmäßigkeiten mit mRNA-COVID-19-Impfstoffen

Der PRAC prüft gemeldete Fälle von starken Menstruationsblutungen (starke Perioden) und Ausbleiben der Menstruation (Amenorrhö) mit den COVID-19-Impfstoffen Comirnaty® und Spikevax®. Der Ausschuss hatte zuvor Berichte über Menstruationsstörungen im Zusammenhang mit den zusammenfassenden Sicherheitsberichten für die in der EU zugelassenen COVID-19-Impfstoffe analysiert und war damals zu dem Schluss gekommen, dass die Erkenntnisse keinen kausalen Zusammenhang zwischen diesen Impfstoffen und Menstruationsstörungen belegen.

Angesichts von Spontanberichten über Menstruationsstörungen bei beiden Impfstoffen und aufgrund von Erkenntnissen aus der Literatur beschloss der PRAC, das Auftreten von starken Regelblutungen oder Amenorrhö nach der Impfung weiter zu bewerten.

Menstruationsstörungen sind sehr häufig und können bei einer Vielzahl von medizinischen Grunderkrankungen sowie bei Stress und Müdigkeit auftreten. Fälle dieser Störungen wurden auch nach einer COVID-19-Infektion gemeldet. Starke Perioden können als Blutungen definiert werden, die durch ein Volumen gekennzeichnet sind, das die körperliche, soziale, emotionale und materielle Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen kann. Amenorrhö kann definiert werden als das Ausbleiben der Menstruationsblutung über drei oder mehr aufeinanderfolgende Monate.

Nach Prüfung der vorliegenden Erkenntnisse beschloss der PRAC, eine eingehende Bewertung aller verfügbaren Daten anzufordern, einschließlich Berichten aus Spontanmeldesystemen, klinischen Studien und der veröffentlichten Literatur. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht klar, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen den COVID-19-Impfstoffen und den Berichten über starke Regelblutungen oder Amenorrhö gibt. Es gibt auch keine Hinweise darauf, dass COVID-19-Impfstoffe die Fruchtbarkeit beeinflussen. Die EMA wird mitteilen, sobald mehr Informationen vorliegen.

Aktualisierte Leitlinien zu den Kernanforderungen an Risikomanagementpläne für COVID-19-Impfstoffe

Das PRAC hat aktualisierte Leitlinien zu den Kernanforderungen an Risikomanagementpläne (RMP) für COVID-19-Impfstoffe angenommen.

Wie für jedes in der EU zugelassene Arzneimittel müssen Unternehmen bei der Beantragung einer Zulassung einen RMP vorlegen, in dem sie ihren Plan für die Überwachung nach dem Inverkehrbringen und die Maßnahmen zur weiteren Risikobeschreibung und zum Risikomanagement im Einzelnen darlegen. Im Zusammenhang mit der Pandemie verabschiedete die EMA spezielle RMP-Leitlinien für COVID-19-Impfstoffe, welche die bestehenden Leitlinien für das RMP-Format in der EU und die Leitlinien für eine gute Pharmakovigilanzpraxis ergänzen. Nach der Diskussion im PRAC wurde dieser Leitfaden im Lichte der während der Pandemie gesammelten Erfahrungen aktualisiert und enthält nun spezifische Überlegungen zu

- inhaltlichen Anforderungen an die zusammenfassenden Unbedenklichkeitsberichte (ehemals „Monatliche zusammenfassende Unbedenklichkeitsberichte“), die der EMA von den Zulassungsinhabern neu zugelassener COVID-19-Impfstoffe vorzulegen sind, sowie Einzelheiten zu Sicherheitsthemen, für die eine Überwachung mit den üblichen regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSURs) angemessener ist;
- Überlegungen zur Änderung der Häufigkeit von zusammenfassenden Unbedenklichkeitsberichten und zur Frage, wann es angemessen ist, die Verpflichtung zur Vorlage solcher Unbedenklichkeitsberichte aufzuheben.

Die neue Fassung des Leitfadens ist auf der Website der EMA verfügbar.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10–13 January 2022. News 14/01/2022; <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-january-2022>

Vaxzevria® und COVID-19 Vaccine Janssen®: Update zu sehr seltenen Fällen von transverser Myelitis

Der PRAC hat eine Änderung der Produktinformation für Vaxzevria® und COVID-19 Vaccine Janssen® empfohlen, um einen Warnhinweis aufzunehmen, der Angehörige der Gesundheitsberufe und Personen, welche die Impfstoffe erhalten, auf sehr seltene Fälle von transverser Myelitis (TM) aufmerksam macht, die nach der Impfung gemeldet wurden. TM wurde auch als unerwünschte Wirkung unbekannter Häufigkeit hinzugefügt. TM ist eine seltene neurologische Erkrankung, die durch eine Entzündung einer oder beider Seiten des Rückenmarks gekennzeichnet ist. Sie kann Schwäche in den Armen oder Beinen, sensorische Symptome (wie Kribbeln, Taubheit, Schmerzen oder Verlust des Schmerzempfindens) oder Probleme mit der Blasen- oder Darmfunktion verursachen.

Der Ausschuss hat die verfügbaren Informationen über weltweit gemeldete Fälle, einschließlich derjenigen in der europäischen Datenbank für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (EudraVigilance), sowie Daten aus der wissenschaftlichen Literatur zu beiden Impfstoffen geprüft. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass ein Kausalzusammenhang zwischen diesen beiden Impfstoffen und transverser Myelitis zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Das Nutzen-Risiko-Profil der beiden Impfstoffe bleibt unverändert.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten auf Anzeichen und Symptome von TM achten, um eine frühzeitige Diagnose, unterstützende Pflege und Behandlung zu ermöglichen. Personen, die mit einem der beiden Impfstoffe geimpft wurden, wird empfohlen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome der Erkrankung entwickeln.

Die EMA wird diese Angelegenheit weiterhin aufmerksam verfolgen und informieren, sobald neue Informationen vorliegen.

Vaxzevria®: Weniger Fälle von Thrombose mit Thrombozytopenie nach der zweiten Dosis gemeldet

Der PRAC hat empfohlen, die Produktinformation für Vaxzevria® zu aktualisieren, um mehr Informationen über die sehr seltenen Fälle von Thrombose mit Thrombozytopenie (TTS), die nach der Impfung auftraten, hinzuzufügen.

Eine Überprüfung der kumulativen Daten hat ergeben, dass die Mehrzahl der vermuteten TTS-Ereignisse weltweit nach der Verabreichung der ersten Dosis gemeldet wurde. Nach der zweiten Dosis wurden weniger Ereignisse beobachtet. Tatsächlich wurden von den weltweit 1.809 gemeldeten thromboembolischen Ereignissen mit Thrombozytopenie 1.643 nach der ersten Dosis und 166 nach der zweiten Dosis gemeldet.

Gemäß der aktuellen Produktinformation ist die Verabreichung einer zweiten Dosis Vaxzevria bei Personen kontraindiziert, bei denen nach der Impfung mit diesem Impfstoff ein TTS aufgetreten ist.

Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

Dexmedetomidin: erhöhte Mortalität bei Intensivpatienten im Alter von 65 Jahren und jünger

Im Rahmen seiner Beratung anderer EMA-Ausschüsse zu sicherheitsrelevanten Aspekten erörterte der PRAC eine Information an Heilberufler, eine sogenannte Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) – in Deutschland meist ein Rote-Hand-Brief – mit wichtigen Sicherheitsinformationen zu Dexmedetomidin. Dieser DHPC zielt darauf ab, Angehörige der Heilberufe über die erhöhte Mortalität

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7–10 February 2022. News 11/02/2022; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022

bei der Verabreichung von Dexmedetomidin an Intensivpatienten im Alter von 65 Jahren und jünger im Vergleich zu alternativen Sedativa zu informieren.

Dexmedetomidin ist ein Arzneimittel, das für die leichte Sedierung (ein Zustand der Ruhe oder des Schläfrigkeit) erwachsener Patienten auf der Intensivstation zugelassen ist und es den Patienten trotzdem ermöglicht, wach zu bleiben und auf verbale Stimulationen für diagnostische oder chirurgische Verfahren zu reagieren.

Bei der SPICE-III-Studie handelte es sich um eine randomisierte klinische Studie, in der die Gesamtmortalität (Todesfälle aus jeglicher Ursache) bei einer Sedierung mit Dexmedetomidin mit derjenigen bei der üblichen Standardbehandlung bei 3.904 kritisch kranken erwachsenen Intensivpatienten, die mechanisch beatmet werden mussten, verglichen wurde. Die Studie zeigte keinen Unterschied in der 90-Tage-Gesamtmortalität zwischen Dexmedetomidin und den alternativen Sedativa (Propofol, Midazolam). Allerdings war Dexmedetomidin im Vergleich zu den alternativen Beruhigungsmitteln mit einem erhöhten Sterberisiko bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darunter verbunden.

Die Produktinformation für Dexmedetomidin wird mit einem Warnhinweis aktualisiert, in dem diese Erkenntnisse und Risikofaktoren beschrieben werden. Den Angehörigen der Heilberufe wird geraten, diese Ergebnisse gegen den erwarteten klinischen Nutzen von Dexmedetomidin im Vergleich zu alternativen Beruhigungsmitteln in dieser Altersgruppe abzuwägen.

Der DHPC für Dexmedetomidin wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, den CHMP, weitergeleitet. Nach der Entscheidung des CHMP wird die DHPC vom Zulassungsinhaber gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an Angehörige der Heilberufe weitergeleitet und auf der Seite Direct Healthcare Professional Communications sowie auf den nationalen Websites der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

Empfehlung zum Aufschub der Verwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die während der Schwangerschaft oder des Stillens Infliximab ausgesetzt waren

Ein Rote-Hand-Brief (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) soll die Angehörigen der Gesundheitsberufe über die Notwendigkeit informieren, die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit Infliximab ausgesetzt waren, zu verschieben.

Infliximab ist ein entzündungshemmendes Arzneimittel, das für die Behandlung von Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Spondylitis ankylosans, Psoriasis-Arthritis und Psoriasis zugelassen ist. Infliximab ist auch für Patienten zwischen 6 und 17 Jahren mit schwerem, aktivem Morbus Crohn oder schwer aktiver Colitis ulcerosa zugelassen, wenn sie auf andere Arzneimittel oder Behandlungen nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

Nach einer Behandlung während der Schwangerschaft wurde berichtet, dass Infliximab die Plazenta überwindet und bei Säuglingen bis zu zwölf Monate nach der Geburt nachgewiesen wurde. Lebendimpfstoffe sollte Säuglingen bis zwölf Monate nach der Geburt nicht verabreicht werden, wenn sie während der Schwangerschaft mit Infliximab behandelt wurden. Wenn die Infliximab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht nachweisbar sind oder die Verabreichung von Infliximab auf das erste Trimester der Schwangerschaft beschränkt war, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn ein eindeutiger klinischer Nutzen für den einzelnen Säugling besteht.

Daher wird die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs an einen gestillten Säugling, während die Mutter das Arzneimittel erhält, nicht empfohlen, es sei denn, die Infliximab-Serumspiegel des Säuglings sind

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7–10 February 2022. News 11/02/2022; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022

nicht nachweisbar. Es ist wichtig, dass mit Infliximab behandelte Frauen, die schwanger werden oder ihren Säugling stillen, das für die Impfung ihres Säuglings zuständige medizinische Fachpersonal über ihre Behandlung mit Infliximab informieren.

Die DHPC für Infliximab wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, den CHMP, weitergeleitet.

Nach der Entscheidung des CHMP wird die DHPC von den Zulassungsinhabern gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Gesundheitsberufe weitergegeben und auf der Seite Direkte Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10–13 January 2022. News 14/01/2022. www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-january-2022

Mavenclad® (Cladribin-Tabletten): Risiko von schwerwiegenden Leberschäden und neue Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion

Im Rahmen seiner Beratung anderer EMA-Ausschüsse zu sicherheitsrelevanten Aspekten erörterte der PRAC einen DHPC, der wichtige Sicherheitsinformationen für Mavenclad enthält.

Mavenclad® ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS).

Fälle von Leberschäden, einschließlich schwerwiegender Fälle und solcher, die zum Therapieabbruch führten, wurden bei der Behandlung von Patienten mit Mavenclad® berichtet. Eine Überprüfung der verfügbaren Daten ergab einen Zusammenhang zwischen Leberschädigungen und der Behandlung mit Mavenclad®. Die meisten Berichte betrafen Patienten mit leichten klinischen Symptomen. In seltenen Fällen wurde jedoch eine vorübergehende Transaminasenerhöhung von über 1.000 Einheiten pro Liter und das Auftreten einer Gelbsucht beschrieben. Die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomatik war unterschiedlich lang, wobei die meisten Fälle innerhalb von acht Wochen nach der ersten Behandlungsphase auftraten. Die Bewertung der Meldungen zu Leberschäden ergab keinen eindeutigen Mechanismus. Einige der betroffenen Patienten hatten vorbestehende Lebererkrankungen oder es wurden in der Vorgeschichte bereits Leberschäden unter Einnahme anderer Arzneimittel berichtet. Daten aus klinischen Studien ergaben keine Hinweise auf eine Dosisabhängigkeit.

Leberschäden werden als gelegentlich auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkung in die Fachinformation von Mavenclad® aufgenommen. Zusätzlich werden der Fachinformation Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu Leberschäden hinzugefügt, einschließlich Empfehlungen zur Erfassung der Patientenanamnese für zugrunde liegende Lebererkrankungen oder frühere Leberschäden und zur Beurteilung von Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung in Jahr 1 und 2. Das Mavenclad®-Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten wurde entsprechend aktualisiert. Patienten sollten angehalten werden, jedes Anzeichen oder Symptom einer Leberschädigung sofort ihrem Arzt mitzuteilen.

Der DHPC für Mavenclad® (Cladribin-Tabletten) wurde an den Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, den CHMP, weitergeleitet. Nach der Entscheidung des CHMP wurde der DHPC vom Zulassungsinhaber gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an Angehörige der Heilberufe weitergeleitet und auf der Seite Direct Healthcare Professional Communications sowie auf den nationalen Websites der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 29. November bis 02. Dezember 2021, 10. bis 13. Januar, 07. bis 10. Februar und 07. bis 10. März 2022 statt.

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

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

07.03.2022 INFLIXIMAB (REMICADE®, FLIXABI®, INFLECTRA™, REMSIMA® UND ZESSLY®): ANWENDUNG VON LEBENDIMPfstOFFEN BEI SÄUGLINGEN, DIE IN UTERO ODER ÜBER DAS STILLEN EXPONIERT WAREN

Die Zulassungsinhaber von infliximabhaltigen Arzneimitteln informieren in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut) über folgenden Sachverhalt:

Säuglinge, die gegenüber Infliximab in utero (d. h. während der Schwangerschaft) exponiert waren

- Infliximab ist plazentagängig und wurde bis zu zwölf Monate nach der Geburt im Serum von Säuglingen nachgewiesen. Säuglinge könnten nach Exposition in utero ein erhöhtes Infektionsrisiko haben, einschließlich für schwerwiegende disseminierte Infektionen, die tödlich verlaufen können.
- Lebendimpfstoffe (z. B. BCG-Impfstoff) sollten Säuglingen, die in utero gegenüber Infliximab exponiert waren, bis zwölf Monate nach der Geburt nicht gegeben werden.
- Falls ein eindeutiger klinischer Nutzen für den jeweiligen Säugling besteht, könnte die Anwendung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, falls kein Infliximab-Serumspiegel beim Säugling nachweisbar ist oder die Anwendung von Infliximab auf das erste Trimester der Schwangerschaft beschränkt war.

Säuglinge, die gegenüber Infliximab über die Muttermilch exponiert waren

- Niedrige Spiegel Infliximab wurden in der Muttermilch nachgewiesen. Nach Exposition über die Muttermilch wurde Infliximab auch im Serum von Säuglingen nachgewiesen.
- Die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die gestillt werden, während die Mutter Infliximab erhält, wird nicht empfohlen, außer ein Infliximab-Serumspiegel ist beim Säugling nicht nachweisbar.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**07.03.2022 NITROSAMINVERUNREINIGUNGEN – INFORMATIONEN FÜR ZULASSUNGSINHABER: AKTUELLE INFORMATIONEN ZUR EINREICHUNG ZUM SCHRITT 2**

Die EMA, die Arzneimittelbehördenleiter (HMA) und die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und Dezentrale Verfahren (CMDh) haben Dokumente im Zusammenhang mit der Umsetzung des Artikel-5(3)-Verfahrens der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Vermeidung von Nitrosamin-Verunreinigungen in Arzneimitteln veröffentlicht. Diese Dokumente werden regelmäßig aktualisiert. Die jeweils aktuellen Versionen finden Sie auf der CMDh-Website: www.hma.eu/human-medicines/cmdh/advice-from-cmdh/nitrosamine-impurities.html.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**04.03.2022 85. SITZUNG DES SACHVERSTÄNDIGEN-AUSSCHUSSES FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT § 53 ABSATZ 2 AMG (25. JANUAR 2022 PER VIDEOKONFERENZ)**

Am 25. Januar 2022 fand im BfArM die 85. Sitzung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht nach § 53 Abs. 2 AMG statt. Folgende Anträge wurden u. a. behandelt:

Sildenafil 50 mg – Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung

Abstimmung: Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt einstimmig, den Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Sildenafil 50 mg zur oralen Anwendung abzulehnen.

Zubereitung aus Xylometazolin und Ipratropiumbromid – Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur intranasalen Anwendung

Abstimmung: Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich, den Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für die Zubereitung aus Xylometazolin und Ipratropiumbromid zur intranasalen Anwendung abzulehnen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

47

03.03.2022 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF AMIODARON: HINZUFÜGEN DER ARZNEIMITTELWECHSELWIRKUNG MIT SIROLIMUS ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/497293/2021 VOM 16.09.2021

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Amiodaron wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 16.09.2021 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 zu den PSUR für Amiodaron wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanberichten, einschließlich einer zeitlich passenden Abfolge der Arzneimittelwechselwirkung zwischen Amiodaron und Sirolimus, die zu einer erhöhten Sirolimus-Toxizität führt, ist der PRAC der Auffassung, dass die gewichtete kumulative Evidenz ausreichend ist, um einen kausalen Zusammenhang zu belegen. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Amiodaron enthalten, geändert werden sollten, um diese Arzneimittelwechselwirkung mit Sirolimus entsprechend widerzuspiegeln. In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanberichten sieht der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Amiodaron und den Nebenwirkungen Halluzination, Neutropenie, Agranulozytose und verminderte Libido zumindest als eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Amiodaron enthalten, entsprechend geändert werden sollten. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 01.03.2022 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

LINK
ZUM BEITRAG

03.03.2022 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF 5-FLUOROURACIL (INTRAVENÖSE ANWENDUNG) BZW. – UNTER BEACHTUNG DER BEZEICHNUNGSVERORDNUNG – FLUOROURACIL (INTRAVENÖSE ANWENDUNG): HINZUFÜGEN MEHRERER NEBENWIRKUNGEN ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/499912/2021 VOM 16.09.2021

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff 5-Fluorouracil (intravenöse Anwendung) wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 16.09.2021 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 zu den PSUR für Fluorouracil (Synonym: 5-FU) (i.v. Anwendung) wurde die wissenschaftliche Schlussfolgerung gezogen, dass ein Kausalzusammenhang zwischen einer Therapie mit Fluorouracil (i.v.) und dem Auftreten eines kutanen Lupus erythematodes, einer Pneumosis Intestinalis, eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES), einer Laktatatazidose und eines Tumorlysesyndroms zumindest plausible Möglichkeiten sind. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 01.03.2022 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

LINK
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

03.03.2022 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEN WIRKSTOFFEN AMITRIPTYLIN, AMITRIPTYLINOXID UND DER WIRKSTOFFKOMBINATION AMITRIPTYLIN/AMITRIPTYLINOXID: HINZUFÜGEN MEHRERER NEBENWIRKUNGEN ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/529217/2021 VOM 21.09.2021

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoffen Amitriptylin, Amitriptylinoxid und der Wirkstoffkombination Amitriptylin/Amitriptylinoxid wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 21.09.2021 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 zu den PSUR für Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: Angesichts der verfügbaren Daten zur Wechselwirkung mit Duloxetin, pädiatrischer Intoxikation und Brugada-Syndrom hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid und diesen Risiken für grundsätzlich möglich. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid enthalten, entsprechend geändert werden sollten. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 01.03.2022 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

22.02.2022 ANAGRELIDHYDROCHLORID (XAGRID®): THROMBOSERISIKO EINSCHLIESSLICH HIRNINFARKT NACH ABRUPTEM ABSETZEN DER BEHANDLUNG

Die Firma Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch und die Takeda GmbH informieren in einem Rote-Hand-Brief in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM darüber, dass bei abruptem Absetzen von Anagrelid ein erhöhtes Risiko für thrombotische Komplikationen, einschließlich Hirninfarkt besteht. Ein abruptes Absetzen der Behandlung muss aufgrund des Risikos eines plötzlichen Anstiegs der Thrombozytenzahl und potenziell tödlicher thrombotischer Komplikationen wie Hirninfarkte vermieden werden.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

16.02.2022 CLADRIBIN-TABLETTEN (MAVENCLAD®): RISIKO VON SCHWERWIEGENDEN LEBERSCHÄDEN UND NEUE EMPFEHLUNGEN ZUR ÜBERWACHUNG DER LEBERFUNKTION

Die Firma Merck Healthcare Germany GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM über Leberschäden, einschließlich schwerwiegender Fälle, die bei der Behandlung von Patienten mit Mavenclad® berichtet wurden. Vor Beginn der Behandlung sollte eine umfassende Patientenanamnese hinsichtlich vorbestehender Lebererkrankungen oder früherer Leberschädigungen durch andere Arzneimittel erhoben werden. Weitere Informationen auf Seite 45.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

14.02.2022 JANUSKINASE-INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG VON ENTZÜNDUNGSKRANKHEITEN: SCHWERWIEGENDE KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE – BEGINN DER SICHERHEITSÜBERPRÜFUNG DURCH EMA

Der PRAC hat eine Überprüfung der Sicherheit von Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) zur Behandlung von Entzündungskrankheiten begonnen. Weitere Informationen auf Seite 29.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

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

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

PEI: www.pei.de/rhb