

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 1 | März 2024

ARZNEIMITTEL IM BLICK

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

NEUES IN KÜRZE

PRAC-MELDUNGEN

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Verbesserung der Arzneimittelsicherheit für Frauen und Männer durch Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede	03
Mögliches Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter mit Valproat behandelt wurden	04
Verordnung von antiretroviralen Arzneimitteln bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft	10
Verdachtsfälle von Herpes zoster sowie ausgeprägten Hautreaktionen im Zusammenhang mit der Impfung gegen Herpes zoster und postherpetische Neuralgie: Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei mit Shingrix geimpften Personen in Deutschland	16
Genderspezifische Arzneimittelsicherheit – Aktivitäten des BfArM	22
Meldungen aus BfArM und PEI	28
PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2024	29
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen	30
Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	38

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. Dirk Mentzer, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

Interessierte können sich über folgende Seite mit ihrer E-Mail-Adresse zur Online-Version des 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 bzw. den Leiter der durchführenden Apotheke ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication an die zuständige Landesbehörde übermittelt. Die zuständige Behörde leitet die Meldung unverzüglich an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: BfArM und PEI haben ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über 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

// Verbesserung der Arzneimittelsicherheit für Frauen und Männer durch Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede //

Die nationalen rechtlichen Regelungen und das EU-Recht fordern seit Langem, dass in Deutschland bzw. Europa ausschließlich Arzneimittel zugelassen werden, für die ausreichende Erkenntnisse sowohl für Frauen als auch für Männer unter anderem aus klinischen Prüfungen vorliegen.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) setzen sich im Rahmen ihrer regulatorischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten für die umfassende Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel und Therapien sowie bei deren Zulassung und der Überwachung der Arzneimittelsicherheit ein. Dies ist zugleich ein Beitrag, dem Gender Data Gap mit dem Blick auf Frauen im Bereich der Arzneimitteltherapie entgegenzuwirken.

Pharmakoepidemiologische und Pharmakovigilanz-Studien sowie die Auswertung von Sicherheitsignalen erweitern das Wissen über das Geschlecht als prädisponierenden Faktor für bestimmte Nebenwirkungen und schärfen das Bewusstsein für mögliche Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten. Sie leisten somit einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit.

Die beiden Behörden konzentrieren ihre Forschung auf wichtige und aktuelle Themenschwerpunkte, die sowohl die Arzneimittelzulassung als auch die Optimierung der Arzneimittelsicherheit betreffen. So leisten die Forschungsgruppen Pharmakogenomik und individualisierte Pharmakotherapie sowie Pharmakoepidemiologie des BfArM einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung geschlechtsspezifischer Unterschiede der pharmakologischen Wirkungen und des Auftretens von Arzneimittelnebenwirkungen. Die daraus resultierenden Erkenntnisse ermöglichen die Entwicklung moderner, auf den einzelnen Menschen abgestimmter Behandlungsansätze und tragen zur Erhöhung der Sicherheit neuer Arzneimittel für Patientinnen und Patienten bei.

BfArM und PEI tragen damit ihrem rechtlichen und gesellschaftspolitischen Auftrag Rechnung, im Zuge der Gleichstellung von Frauen und Männern in allen Lebensbereichen auch geschlechtsspezifische Unterschiede im medizinischen Bereich zu berücksichtigen.

Die Angehörigen der Gesundheitsberufe sollten sich der geschlechtsspezifischen Aspekte von Nebenwirkungen bei der Erfassung und Meldung bewusst sein, um die Sicherheit der Arzneimitteltherapie für alle Geschlechter zu verbessern.

Sie werden alle vom Entwurf des Medizinforschungsgesetzes gehört haben, das auch die Arbeit von BfArM und PEI adressiert. Wir arbeiten bereits in vorbereitenden Arbeitsgruppen an Lösungsansätzen und werden in einer der nächsten Ausgaben ausführlicher darüber berichten.

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

// Mögliches Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter mit Valproat behandelt wurden //

A. KLEINAU
C. BEHLES
(BfArM)

Der PRAC empfiehlt Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung männlicher Patienten mit valproathaltigen Arzneimitteln. Diese Maßnahmen betreffen ein möglicherweise erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden. Der PRAC empfiehlt, dass die Behandlung männlicher Patienten mit Valproat von einem Spezialisten für die Behandlung von Epilepsie, bipolaren Störungen oder Migräne (in Deutschland eine Off-Label-Indikation) eingeleitet und überwacht wird. Ärzte sollen männliche Patienten über das mögliche Risiko aufklären und die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung sowohl für den Patienten als auch für seine Partnerin besprechen.

Valproathaltige Arzneimittel sind zugelassen zur Behandlung von generalisierten, fokalen und sekundär generalisierten Anfällen sowie von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Laut Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses¹ ist eine Off-Label-Anwendung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen verordnungsfähig, ausgenommen sind aufgrund der teratogenen Wirkungen Frauen im gebärfähigen Alter. Valproathaltige Arzneimittel werden unter verschiedenen Handelsnamen wie Convulex, Depakine, Ergenyl und Orfiril in Deutschland vermarktet.

Valproat ist ein bekanntes Teratogen. Das fetale Valproat-Syndrom, das faziale Dismorphien, Neuralrohrdefekte, Hypospadien und andere Fehlbildungen umfasst, wurde bereits in den 1980er-Jahren beschrieben. In den 2010er-Jahren wurde bekannt, dass die Exposition während der Schwangerschaft auch zu neurologischen Entwicklungsstörungen führen kann. Bei 30 bis 40 Prozent der Kinder im Vorschulalter, die *in utero* gegenüber Valproat exponiert waren, kam es zu Verzögerungen der frühkindlichen Entwicklung wie späteres Sprechen und Laufen, geringere Sprachkompetenz und Gedächtnisprobleme. Bei Kindern mit Valproat-Exposition im Mutterleib gab es im Vergleich zur nicht exponierten Bevölkerung ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), ein dreifach erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen sowie ein fünffach erhöhtes Risiko für frühkindlichen Autismus. Der Intelligenzquotient (IQ) bei Kindern mit Valproat-Exposition ist um sieben bis zehn Punkte geringer als bei Kindern, die während der Schwangerschaft anderen Antiepileptika ausgesetzt waren.

RETROSPEKTIVE BEOBACHTUNGSSTUDIE ZUR VÄTERLICHEN VALPROAT-EXPOSITION

Im Jahr 2018 wurde ein Risikobewertungsverfahren durchgeführt, in dem die Risiken der mütterlichen Valproat-Exposition bewertet und umfangreiche Maßnahmen zur Verhinderung einer Valproat-Exposition in der Schwangerschaft beschlossen wurden. Im Rahmen dieses Verfahrens wurde auch die Durchführung einer retrospektiven Beobachtungsstudie zur Untersuchung des Risikos neurologischer Entwicklungsstörungen (einschließlich Autismus-Spektrum-Störungen) nach einer väterlichen Valproat-Exposition beauftragt, die von den pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt wurde. Die nun

vorliegenden Ergebnisse dieser Studie (EUPAS34201)² wurden vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz der EMA (PRAC) bewertet.

Das primäre Studienziel war die Untersuchung des Risikos für neurologische Entwicklungsstörungen (der kombinierte Endpunkt umfasste Autismus-Spektrum-Störungen, geistige Behinderung, Kommunikationsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen, Bewegungsstörungen) bei Kindern bis zu elf Jahren, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat als Monotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Kindern, deren Väter mit Lamotrigin oder Levetiracetam als Monotherapie (andere Arzneimittel zur Behandlung ähnlicher Erkrankungen) behandelt wurden. Das Expositionszeitfenster von drei Monaten vor der Zeugung wurde gewählt, da die Spermatogenese etwa 2,5 Monate dauert. Die retrospektive Beobachtungsstudie³ verwendete Daten aus mehreren Registerdatenbanken aus Dänemark, Norwegen und Schweden.

Die Ergebnisse der Studie weisen nun ebenfalls auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern (im Alter von null bis elf Jahren) hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung Valproat eingenommen haben. Dagegen war das Risiko für angeborene Fehlbildungen nach einer väterlichen Valproat-Exposition nicht erhöht.

Die Daten zeigen, dass etwa fünf von 100 Kindern von Vätern, die mit Valproat behandelt wurden, eine neurologische Entwicklungsstörung aufwiesen (4,0–5,6 %), verglichen mit etwa drei von 100 Kindern von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden (2,3–3,2 %).

Die Metaanalyse der Daten aus allen drei Ländern ergab eine gepoolte bereinigte Hazard Ratio (HR) von 1,50 (95 % KI: 1,09–2,07) für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, verglichen mit einer Lamotrigin- oder Levetiracetam-Behandlung. Das in der Studie beobachtete mögliche Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen nach väterlicher Valproat-Exposition (ca. 5 %) ist geringer als das zuvor bestätigte Risiko nach einer Exposition in der Schwangerschaft (30–40 %).

Die Studie wies eine Reihe von Limitationen auf. Da die verschiedenen Antiepileptika für unterschiedliche Arten und Schweregrade von Epilepsien eingesetzt werden, die Anwendungsgebiete von Valproat, Levetiracetam und Lamotrigin also nicht exakt übereinstimmen, kann eine mögliche Beeinflussung durch die Indikation nicht ausgeschlossen werden. In einer Studie von Tomson et al. (2020)⁴ wurde für Nachkommen von Vätern mit Epilepsie ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (ADHS, Autismus, geistige Behinderung) im Vergleich zu Nachkommen von Vätern, die keine Epilepsie haben, gezeigt. Dagegen war die väterliche Exposition mit einem Antiepileptikum in dieser Studie nicht mit einem erhöhten Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen assoziiert. In der aktuellen Studie ist es nicht möglich zu bestimmen, inwiefern das erhöhte Risiko auf Valproat selbst oder auf die Merkmale der mit Valproat behandelten Patienten, einschließlich der Schwere der Erkrankung, zurückzuführen ist.

Ferner gab es Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit zwischen den Expositionsgruppen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit in der Valproat-Gruppe lag zwischen 5,0 und 9,2 Jahren, während die der Levetiracetam/Lamotrigin-Gruppe zwischen 4,8 und 6,6 Jahren lag. Da vor allem die Wahrscheinlichkeit der Diagnose autistischer Störungen mit dem Eintritt in die Schule steigt, könnte dieser Unterschied die Ergebnisse beeinflusst haben.

In der Studie wurde das Risiko bei Kindern, deren Väter die Behandlung mit Valproat mehr als drei Monate vor der Zeugung abgesetzt hatten, was einen neuen Spermatogenese-Zyklus ohne Valproat-Exposition ermöglicht, nicht untersucht.

WAS IST EPIGENETIK?

Die Epigenetik befasst sich mit den verschiedenen Mechanismen, die die Genexpression regulieren, ohne dabei die DNA-Sequenz selbst zu verändern. Diese Mechanismen umfassen Modifikationen von Strukturen und Funktionen der DNA-Protein-Matrix (Chromatin), die die Genexpression, also das Ablesen der DNA, regulieren. Zu diesen biochemischen Prozessen gehören:

- DNA-Methylierungen (z. B. im Promoterbereich und Genexpressionsunterdrückung)
- Modifikationen von Histonen zur Regulation der Transkription von Genen durch Acetylierung, Methylierung und Phosphorylierung
- gewebespezifische Expression von micro-RNAs, die gezielt die Translation bestimmter mRNA regulieren.

Das Epigenom bestimmt dadurch die unterschiedliche Entwicklung, die genetisch identische Zellen und Individuen (eineieiige Zwillinge) nehmen.

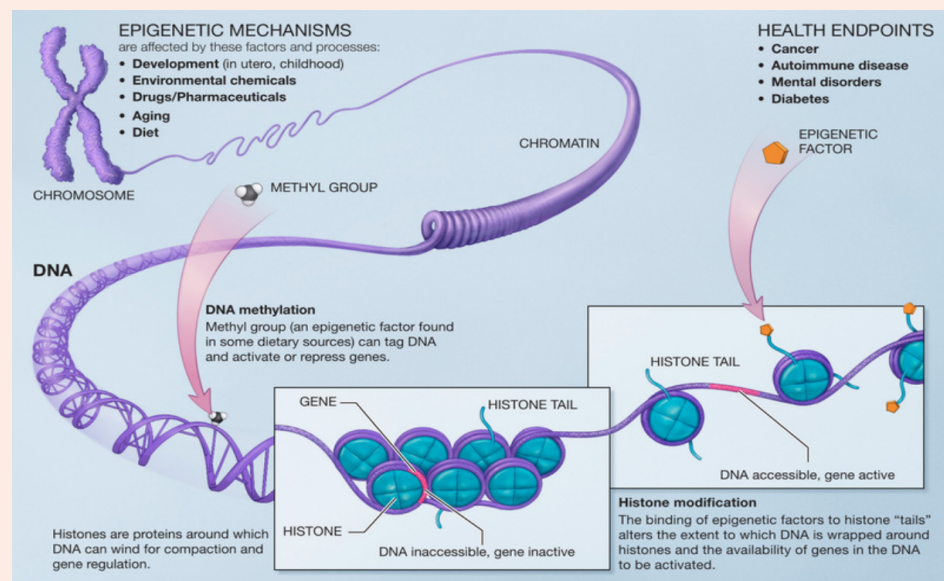


Abbildung: Epigenetische Mechanismen

Quelle: NIH⁵

Epigenetische Modifikationen des Genoms können sowohl durch interne als auch durch externe Faktoren, wie z. B. Umwelteinflüsse, hervorgerufen werden. Beispielsweise sind epigenetische Veränderungen die molekularen Grundlagen für Alterungsprozesse. Im menschlichen Gehirn verringert sich mit fortschreitendem Alter die Expression einer umfangreichen Gruppe von Genen, wohingegen die Expression von Genen, die mit Stress assoziiert sind, zunimmt. Auch zur Entstehung von Krebs können epigenetische Modifikationen beitragen, indem sie Tumorsuppressorgene ausschalten oder Onkogene aktivieren.^{6,7}

Aufgrund dieser Limitationen konnte der PRAC nicht feststellen, ob das in der Studie festgestellte erhöhte Risiko auf die Einnahme von Valproat zurückzuführen ist, weshalb das Risiko als potenziell angesehen wird. Darüber hinaus war die Studie nicht groß genug, um festzustellen, für welche Arten von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern ein erhöhtes Risiko bestehen könnte. Dennoch hielt der Ausschuss vorsorgliche Maßnahmen zur Information von Patienten und Angehörigen der Heilberufe für erforderlich. Der PRAC berücksichtigte bei seiner Entscheidung auch Daten aus anderen Quellen, einschließlich nichtklinischer (Labor-) Studien und der wissenschaftlichen Literatur, und konsultierte Patienten und klinische Experten.

Aus der Literatur ist bekannt, dass Valproat die Histon-Deacetylasen (HDAC) der Klasse I hemmt, wodurch es in verschiedenen Zelltypen zu epigenetischen Veränderungen durch Histonacetylierungen, Veränderungen des Methylierungsstatus der DNA und Histone und einer Umgestaltung des Chromatins kommen kann. Diese epigenetischen Veränderungen können die Expression von Genen beeinflussen.⁸

Die verfügbaren präklinischen Daten sind derzeit allerdings nicht ausreichend, um eindeutige Schlussfolgerungen zum Wirkmechanismus der väterlicherseits auf die Nachkommen übertragenen epigenetischen Veränderungen zu ziehen. Aktuell werden von den pharmazeutischen Unternehmen valproathaltiger Arzneimittel beauftragte präklinische Studien durchgeführt, die mögliche Auswirkungen von Valproat auf das Epigenom weiblicher und männlicher Keimzellen untersuchen. Des Weiteren werden zusätzliche Analysen der Studie zur väterlichen Exposition durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen der väterlichen Valproat-Exposition und dem Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen weiter zu untersuchen.

Weitere Details zur Studie sind im European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register) unter der Nummer 34201 veröffentlicht.

MASSNAHMEN ZUR RISIKOMINIMIERUNG

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten hat der PRAC entschieden, dass die Fach- und Gebrauchsinformationen aller valproathaltigen Arzneimittel aktualisiert werden sollen, um Angehörige der Heilberufe und Patienten über das potenzielle Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter mit Valproat behandelt wurden, zu informieren. Zusätzlich werden Schulungsmaterialien für männliche Patienten und Angehörige der Heilberufe zur Verfügung gestellt. Dazu gehören:

- ein aktualisierter Leitfaden für Angehörige der Heilberufe mit einem eigenen Abschnitt über die Anwendung von Valproat bei männlichen Patienten,
- ein neuer Leitfaden für männliche Patienten, der diesen ausgehändigt werden sollte,
- eine Aktualisierung der bestehenden Patientenkarte mit den Informationen für männliche Patienten, die in oder an der Faltschachtel enthalten sein wird, damit sie dem Patienten bei jeder Abgabe des Arzneimittels in der Apotheke ausgehändigt wird.

Es wird empfohlen, dass die Behandlung mit Valproat bei männlichen Patienten von einem Facharzt für die Behandlung von Epilepsie, bipolaren Störungen oder Migräne eingeleitet und überwacht wird.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollen männliche Patienten über die folgenden wichtigen Punkte informieren:

- das potenzielle Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen, wenn Valproat in den drei Monaten vor der Zeugung angewendet wird

- die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung, auch für die Partnerin, während der Einnahme von Valproat und für mindestens drei Monate nach Absetzen der Behandlung
- die Notwendigkeit, die Therapie regelmäßig durch den Facharzt zu überprüfen, um zu beurteilen, ob Valproat weiterhin die am besten geeignete Behandlung für den Patienten ist, und mit dem Patienten geeignete Behandlungsalternativen zu besprechen; dies ist besonders wichtig vor dem Absetzen der Verhütung, wenn der männliche Patient plant, ein Kind zu zeugen
- dass während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung keine Samenspende durchgeführt werden darf
- dass die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit dem Arzt abgebrochen werden darf, da sich sonst die Symptome verschlimmern könnten

Die Zulassungsinhaber von valproathaltigen Arzneimitteln haben im Februar 2024 in Abstimmung mit dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief über den hier dargestellten Sachverhalt informiert.



VALPROAT LEITFADEN

Dieser Leitfaden wurde als risikominimierende Maßnahme beauftragt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Dieser soll sicherstellen, dass Angehörige der Heilberufe die besonderen Sicherheitsanforderungen von Valproat kennen und berücksichtigen.

LEITFADEN ZUR VERRINGERUNG VON ARZNEIMITTEL- UND ANWENDUNGSRISIKEN FÜR ANGEHÖRIGE DER HEILBERUFE,
die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter sowie männliche Patienten betreuen, die mit Valproat behandelt werden

VALPROAT

LESEN SIE DIESEN LEITFADEN SORGFÄLTIG DURCH, BEVOR SIE VALPROAT AN MÄDCHEN (JEDEN ALTERS) UND FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER SOWIE MÄNNLICHE PATIENTEN VERSCHREIBEN.

Weitere Materialien zu Anwendung von Valproat sind unter <https://www.bfarm.de/schulungsmaterial> abrufbar.

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe letzte Seite unten.



LEITFADEN FÜR DIE SICHERE ANWENDUNG – MÄNNLICHE PATIENTEN

Dieser Leitfaden wurde als risikominimierende Maßnahme beauftragt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Dieser soll sicherstellen, dass individuelle Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen von Valproat kennen und berücksichtigen.

VALPROAT
Bitte lesen Sie auch die Gebrauchsinformation, die jeder Arzneimittelpackung beiliegt und die weitere wichtige Informationen enthält.

VALPROATHALTIGE ARZNEIMITTEL – WAS SIE UNBEDINGT WISSEN SOLLTEN

Dieser Leitfaden enthält Kernbotschaften über das mögliche Risiko bei der Anwendung von Valproat durch männliche Patienten in den drei Monaten vor der Zeugung eines Kindes.

BITTE BEWAHREN SIE DIESEN LEITFADEN GUT AUF, DAMIT SIE SPÄTER DARIN NACHLESEN KÖNNEN.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe letzte Seite unten.

PATIENTENKARTE FÜR VALPROATHALTIGE ARZNEIMITTEL



Was Sie wissen müssen und was zu tun ist

- Alle Mädchen und Frauen, die Valproat anwenden und schwanger werden könnten:**
- Valproat kann beim ungeborenen Kind zu schwerwiegenden Schädigungen führen, wenn es von der Mutter während der Schwangerschaft angewendet wird.
 - Wenden Sie während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ohne Unterbrechung immer eine zuverlässige Verhütungsmethode an.
 - Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein: Vereinbaren Sie einen sofortigen Termin mit Ihrem Arzt.
 - Suchen Sie Ihren Facharzt mindestens einmal jährlich auf.

Männer, die Valproat anwenden:

- Es besteht ein mögliches Risiko für motorische und geistige Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den 3 Monaten vor der Zeugung Valproat angewendet haben.
- Besprechen Sie dieses mögliche Risiko und die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode mit Ihrem Arzt.

PATIENTENKARTE FÜR VALPROATHALTIGE ARZNEIMITTEL



Was Sie wissen müssen und was zu tun ist

- Valproat ist ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und bipolaren Störungen.
- Dies gilt für alle Mädchen und Frauen, die schwanger werden könnten, sowie Männer, die Valproat anwenden:**
- Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage sorgfältig durch.
 - Beenden Sie die Anwendung von Valproat nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt, da sich ansonsten Ihr Zustand verschlechtern könnte.
 - Wenn Sie beabsichtigen, ein Kind zu bekommen, dürfen Sie weder die Anwendung von Valproat noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Bitten Sie Ihren Arzt, Ihnen den Leitfaden für Patienten zu geben.

Das Schulungsmaterial zu Valproat ist u. a. durch Scannen des QR-Codes oder unter <https://www.bfarm.de/schulungsmaterial> verfügbar.

Behalten Sie diese Karte sorgfältig auf, damit Sie immer wissen, was zu tun ist.

(Version 1, Stand: 01/2024)

Abbildung:
Schulungsmaterialien für männliche Patienten und Angehörige der Heilberufe für valproathaltige Arzneimittel

Quelle: www.bfarm.de/schulungsmaterial

REFERENZEN

1. GBA: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Valproinsäure zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen vom 9. März 2022; www.g-ba.de/downloads/39-261-5327/2022-03-09_AM-RL-VI_SN_Valproinsaeure-Migraene-prophylaxe.pdf
2. A post-authorization safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders as well as congenital abnormalities in offspring – a population-based retrospective study; <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3611/administrative-details>
3. ENCePP: A post-authorization safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders as well as congenital abnormalities in offspring – a population-based retrospective study. EU PAS Register Number: EUPAS34201; <https://encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=50599>
4. Tomson T et al.: Paternal exposure to antiepileptic drugs and offspring outcomes: a nationwide population-based cohort study in Sweden. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(9):907-9013
5. NIH: A Scientific Illustration of How Epigenetic Mechanisms Can Affect Health. <https://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure>
6. Fischer A et al.: Epigenetik – neue Erkenntnisse zum Verständnis neurodegenerativer Erkrankungen. Aktuelle Neurologie. 2015;42(07):393-401
7. Pschyrembel Online: Epigenetik. Letzte Aktualisierung: 12.2021; www.pschyrembel.de/epigenetik/K00CC/doc/
8. de Campos Vidal B et al.: Sodium valproate (VPA) interactions with DNA and histones. International Journal of Biological Macromolecules. 2020,163:219-231

FAZIT

Über die bereits vorhandenen Maßnahmen zur Verhinderung einer Valproat-Anwendung in der Schwangerschaft hinaus empfiehlt der PRAC nun auch Vorsichtsmaßnahmen für die Behandlung von männlichen Patienten mit valproathaltigen Arzneimitteln. Diese Maßnahmen betreffen ein möglicherweise erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden. Die Behandlung mit Valproat bei männlichen Patienten soll von einem Spezialisten für die Behandlung von Epilepsie, bipolaren Störungen oder Migräne eingeleitet und überwacht werden.

Ärzte sollen diese Patienten über das mögliche Risiko aufklären und die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung sowohl für den Patienten als auch für seine Partnerin erörtern. Die Therapie mit Valproat ist regelmäßig zu überprüfen, um gemeinsam zu entscheiden, ob sie weiterhin die am besten geeignete Behandlung ist, insbesondere wenn ein Kinderwunsch besteht.

// Verordnung von antiretroviralen Arzneimitteln bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft //

N. Wentzell¹

B. Kollhorst²

T. Schink¹

(Leibniz-Institut für
Präventionsforschung
und Epidemiologie –
BIPS, Bremen

¹Abteilung Klinische
Epidemiologie

²Abteilung Biometrie
und EDV)

In Deutschland leben ca. 9.500 Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter mit diagnostizierter HIV-Infektion. Seit 2015 empfehlen die Leitlinien eine dauerhafte antiretrovirale Therapie (ART) unabhängig von Immunstatus und Plasmaviruslast, um das Fortschreiten der Erkrankung und eine Übertragung auf andere Personen zu verhindern.¹ Um Resistenzen entgegenzuwirken, besteht eine ART aus einer Kombination verschiedener Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen. Für HIV-positive Schwangere gelten die gleichen Behandlungsempfehlungen wie für nicht schwangere Erwachsene, d. h., eine zum Zeitpunkt des Eintritts der Schwangerschaft bestehende und wirksame ART sollte weitergeführt werden und bei einer während der Schwangerschaft diagnostizierten HIV-Infektion sollte eine Behandlung schnellstmöglich, spätestens aber zu Beginn des zweiten Trimesters, begonnen werden.²

Im Mai 2018 zeigte eine Zwischenanalyse einer Beobachtungsstudie in Botswana ein möglicherweise erhöhtes Risiko von Neuralrohrdefekten unter dem Wirkstoff Dolutegravir. Nach dem entsprechenden Rote-Hand-Brief vom Juni 2018 soll bei Frauen im gebärfähigen Alter vor Therapiebeginn mit Dolutegravir eine Schwangerschaft ausgeschlossen und während der Behandlung eine effektive Verhütungsmethode angewendet werden. Bei Frauen mit Kinderwunsch soll Dolutegravir vermieden werden und eine Therapieumstellung erfolgen, sobald eine Schwangerschaft unter Dolutegravir eintritt.³

Ebenfalls 2018 zeigten klinische Studien bei Frauen im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester einen verringerten Plasmaspiegel von Darunavir in Kombination mit Cobicistat, was mit einem erhöhten Risiko für Therapieversagen und folglich auch mit einem erhöhten Risiko für eine HIV-Transmission von der Mutter auf das Kind assoziiert ist. Auch die daraufhin durchgeführten Untersuchungen zur Kombination von Elvitegravir und Cobicistat zeigten verringerte Plasmakonzentrationen während des zweiten und dritten Trimesters. Diese Ergebnisse mündeten 2018 und 2019 jeweils in einem Rote-Hand-Brief, demzufolge eine Therapie mit Darunavir und Cobicistat bzw. Elvitegravir und Cobicistat während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und eine Therapieumstellung erfolgen soll, wenn eine Schwangerschaft auftritt.^{4,5}

Aus Sicht der Pharmakovigilanz ergeben sich daraus einige Fragen, beispielsweise, wie häufig ART und insbesondere der Wirkstoff Dolutegravir bei Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland eingesetzt wird, welche Facharztgruppen ART verordnen und wie häufig es zu Schwangerschaften unter ART kommt. Angesichts der regulatorischen Maßnahmen, die 2018 und 2019 in drei Rote-Hand-Briefen mündeten, stellt sich außerdem die Frage nach zeitlichen Veränderungen in den Verordnungsmustern. In dem hier vorgestellten Projekt, das auf Krankenkassendaten der Jahre 2004 bis 2020 basiert, wurde diesen Fragen nachgegangen. Im Folgenden werden die Kernergebnisse des Projekts zusammenfassend dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik und eine ausführliche Darstellung und Diskussion aller Ergebnisse erfolgt in einer separaten wissenschaftlichen Publikation.

DATENGRUNDLAGE UND STUDIENDESIGN

Als Datengrundlage diente die pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank GePaRD (German Pharmacoepidemiological Research Database). GePaRD enthält Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland und umfasst Informationen von derzeit ca. 25 Millionen Personen, die seit 2004 oder danach bei einer der teilnehmenden Krankenversicherungen versichert waren. Neben demografischen Angaben enthält GePaRD Informationen zu Arzneimittelabgaben sowie zu ambulanten und stationären Leistungen und Diagnosen. Pro Datenjahr stehen Informationen zu ungefähr 20 Prozent der Allgemeinbevölkerung zur Verfügung und es sind alle geografischen Regionen Deutschlands vertreten.⁶

Basierend auf den Daten der Jahre 2004 bis 2020 wurden zunächst mittels Querschnittsanalysen für jedes Kalenderjahr altersspezifische und altersstandardisierte Verordnungsprävalenzen berechnet. Dazu wurden im Nenner alle Mädchen und Frauen betrachtet, die im jeweiligen Jahr zwischen 13 und 49 Jahre alt waren, am 30. Juni des Jahres versichert waren und ihren Wohnsitz in Deutschland hatten. In den Zähler sind diejenigen aus dem Nenner eingegangen, an die in dem jeweiligen Jahr mindestens ein ART-Wirkstoff abgegeben wurde. In die Längsschnittanalysen wurden alle Mädchen und Frauen zwischen 13 und 49 Jahren eingeschlossen, die im Studienzeitraum mindestens eine Abgabe eines ART-Wirkstoffs erhielten und vor der ersten Abgabe mindestens ein Jahr durchgehend versichert waren. In der Untersuchung der Verordnungsmuster wurden nur Neunutzerinnen betrachtet, d. h. nur Mädchen und Frauen, die in dem Jahr vor Kohorteneintritt keine Abgabe eines ART-Wirkstoffs erhalten hatten, während im dritten Projektteil alle Schwangerschaften in der Kohorte, d. h. mit ART-Abgabe vor oder während der Schwangerschaft, eingeschlossen wurden.

VERORDNUNGSPRÄVALENZ ANTIRETROVIRALER THERAPIE STEIGT KONTINUIERLICH AN

Insgesamt stieg die altersstandardisierte Verordnungsprävalenz von ART bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter kontinuierlich von 0,27 pro 1.000 im Jahr 2004 auf 0,63 pro 1.000 im Jahr 2020 an (Abbildung 1). Der Anstieg war hauptsächlich bei Frauen unter 35 Jahren zu beobachten.

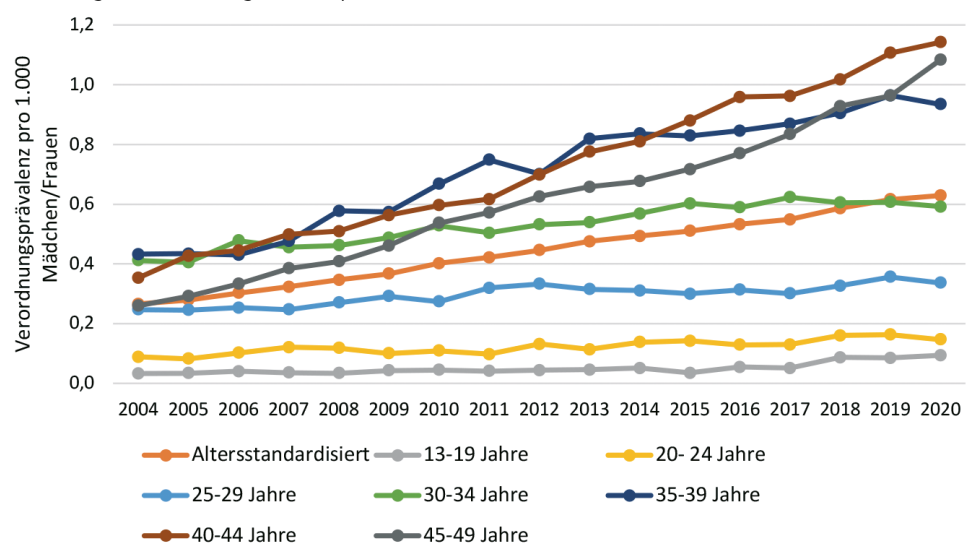


Abbildung 1:
Verordnungsprävalenz von
ART pro 1.000 Mädchen/
Frauen zwischen 2004 und
2020 stratifiziert nach Alter

Am stärksten stieg die Verordnungsprävalenz der nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI, 2004: 0,26 pro 1.000, 2020: 0,61 pro 1.000), von denen einzelne Wirkstoffe (Tenofovir, Lamivudin) auch zur Therapie bei Hepatitis B zugelassen sind. Die Prävalenz der Integrase-Inhibitoren (INI)

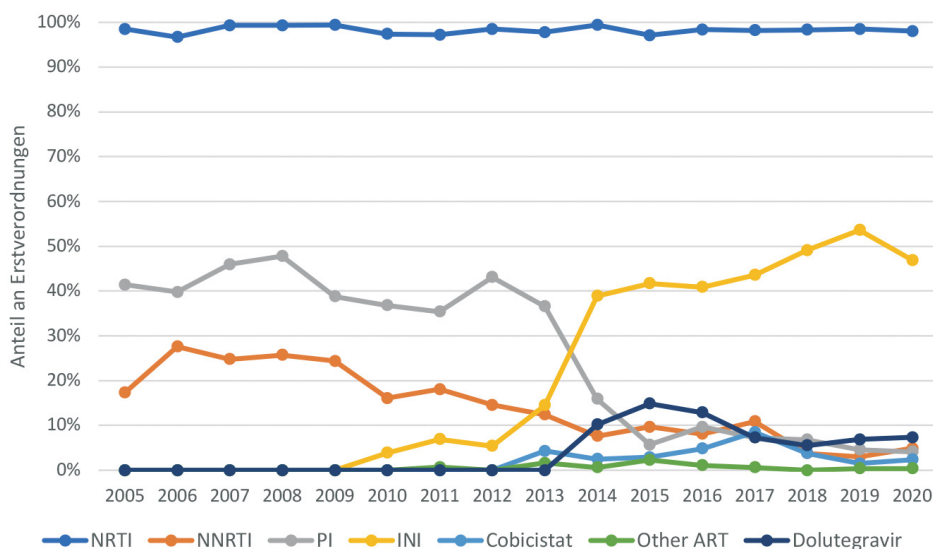
stieg von ihrer Einführung 2008 bis zum Jahr 2019 an (2008: 0,01 pro 1.000, 2019: 0,25 pro 1.000). Die Verordnungsprävalenz der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) blieb in dem Zeitraum stabil (2004: 0,10 pro 1.000, 2020: 0,14 pro 1.000), während die Verordnungsprävalenz der Protease-Inhibitoren (PI) ab 2013 abnahm (2004: 0,11 pro 1.000, 2012: 0,19 pro 1.000, 2020: 0,10 pro 1.000). Die Verordnungsprävalenz des Wirkstoffs Dolutegravir stieg von 0,03 pro 1.000 im Jahr 2014 auf 0,10 pro 1.000 im Jahr 2017. Von 2018 bis 2020 ging die Verordnungsprävalenz in den meisten Altersgruppen zurück, am stärksten in der Altersgruppe der 35- bis 39-Jährigen (2018: 0,15 pro 1.000, 2020: 0,11 pro 1.000), und stieg in der Altersgruppe der 40- bis 44-Jährigen jedoch leicht an (2018: 0,17 pro 1.000, 2020: 0,18 pro 1.000).

VERORDNUNGSMUSTER UND VERORDNENDE ARZTGRUPPEN

In die Längsschnittanalysen zur Untersuchung der Verordnungsmuster wurden insgesamt 2.729 ART-Neunutzerinnen eingeschlossen, die bei Kohorteneintritt im Median 35 Jahre (25.–75. Perzentil: 28–41 Jahre) alt waren.

Während des gesamten Studienzeitraums waren die NRTI die mit Abstand am häufigsten verwendete Wirkstoffklasse zu Beginn der ART (Abbildung 2). Der Anteil der Neunutzerinnen, die ein PI verordnet bekamen, nahm von 43 Prozent im Jahr 2012 auf vier Prozent im Jahr 2020 ab, während der Anteil der Neunutzerinnen, die ein INI verordnet bekamen, von fünf Prozent im Jahr 2012 auf 47 Prozent im Jahr 2020 zunahm. Die Verordnung von NNRTI nahm über die Zeit ab, insbesondere nach 2009 (24 % 2009, 5 % 2020). Der Wirkstoff Dolutegravir war seit 2014 in Deutschland erhältlich und der Anteil der Neunutzerinnen, die ihre ART mit Dolutegravir starteten, lag 2014 bis 2016 knapp über und 2018 bis 2020 knapp unter zehn Prozent.

Abbildung 2:
Verteilung der
Wirkstoffklassen der
ART-Erstverordnungen
zwischen 2004 und 2020



Die erste ART-Verordnung erhielten die Neunutzerinnen überwiegend von Allgemeinmedizinern (40 %), gefolgt von Internisten (23 %), siehe Abbildung 3. Die Verteilung der initiiierenden Fachrichtungen blieb über den Studienzeitraum hinweg relativ konstant. Betrachtet man die Facharzttrichtungen, die eine ART mit Dolutegravir starteten, sind dies zu einem höheren Anteil (66 %) Allgemeinmediziner. ART-Folgeverordnungen wurden während der Nachbeobachtungszeit im Median von einem Arzt (25.–75. Perzentil: 1–3) ausgestellt, wobei neben Allgemeinmedizinern (50 %) und Internisten (17 %) auch Hämatologen/Onkologen (10 %) von Bedeutung waren.

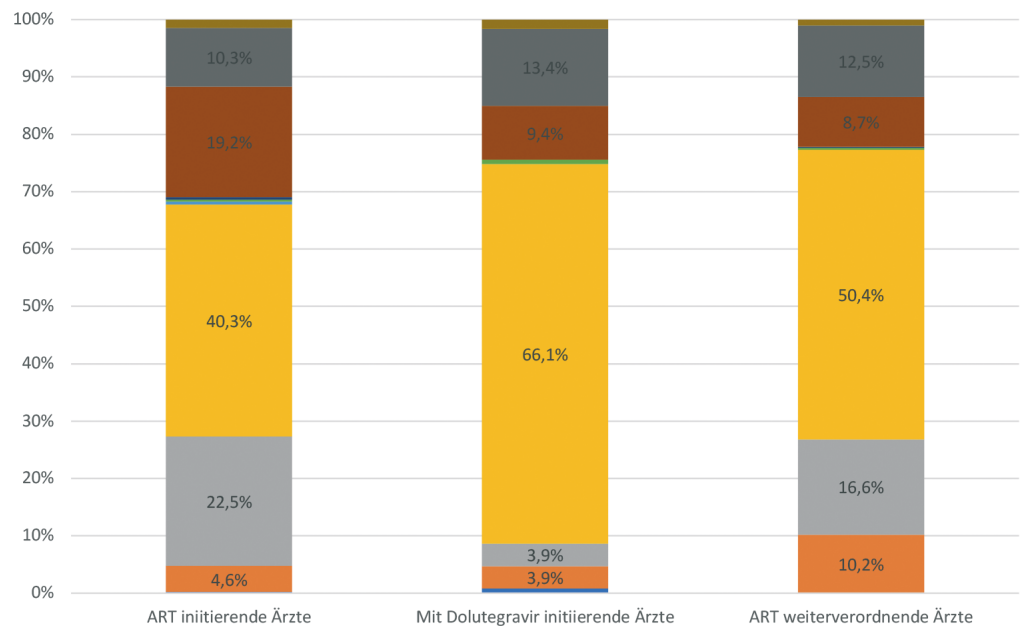


Abbildung 3:
Facharzttrichtung der Ärzte,
die eine ART initiieren, eine
ART mit Dolutegravir
initiiieren und die ART
weiterverordnen

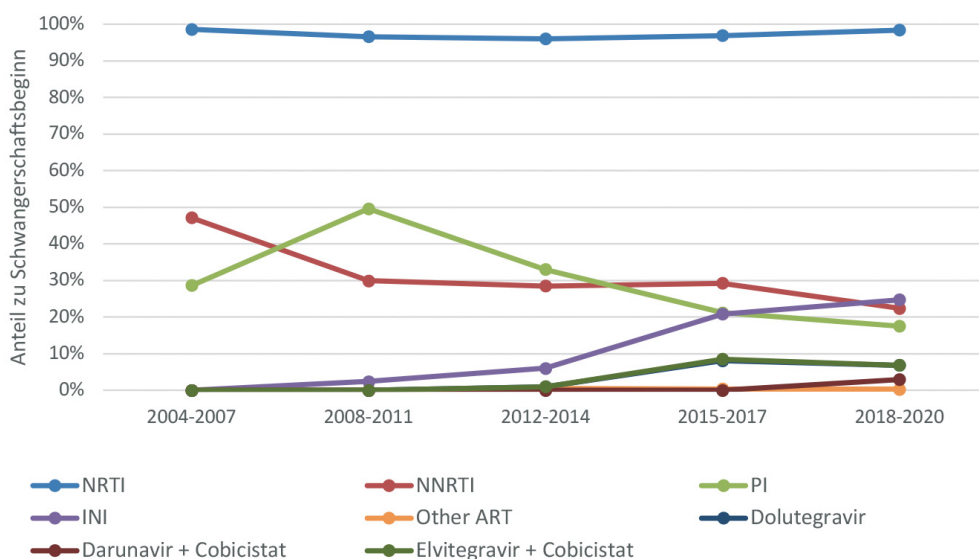
VERORDNUNGSMUSTER VOR UND WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Insgesamt traten in der Kohorte der Frauen, die jemals ein ART bekommen haben, 1.754 Schwangerschaften auf. Die Mehrheit (81 %) dieser Schwangerschaften war ART-exponiert, d. h., die Schwangerschaft begann während einer ART (68 %; n = 965) oder eine ART wurde während der Schwangerschaft gestartet (32 %; n = 458).

Abbildung 4 (Seite 20) zeigt die Verteilung der ART-Wirkstoffklassen und spezieller einzelner Wirkstoffe zu Beginn der 965 ART-exponierten Schwangerschaften. Fast alle Schwangerschaften (97 %) waren zu Beginn gegenüber NRTI exponiert. Dieser Anteil blieb zwischen 2004 und 2020 nahezu unverändert, während der Anteil NNRTI-exponierter Schwangerschaften von 47 Prozent in den Jahren 2004 bis 2007 auf 22 Prozent in den Jahren 2018 bis 2020 zurückging. Der Anteil PI-exponierter Schwangerschaften war mit 50 Prozent in den Jahren 2008 bis 2011 am höchsten und ging auf 18 Prozent in den Jahren 2018 bis 2020 zurück, während der Anteil INI-exponierter Schwangerschaften im selben Zeitraum von zwei auf 25 Prozent zunahm. Der Anteil Dolutegravir-exponierter Schwangerschaften stieg von einem Prozent in den Jahren 2012 bis 2014 auf acht Prozent in den Jahren 2015 bis 2017 und sank leicht auf sieben Prozent in den Jahren 2018 bis 2020. Einen ähnlichen Verlauf zeigt der Anteil der Elvitegravir / Cobicistat-exponierten Schwangerschaften. Darunavir / Cobicistat-exponierte Schwangerschaften wurden nur in den Jahren 2018 bis 2020 beobachtet, der Anteil lag bei drei Prozent.

Abbildung 4:
Verteilung der Wirkstoff-
klassen zu Beginn der
Schwangerschaft zwischen
2004 und 2020

Die Linien von Dolutegravir und
Elvitegravir + Cobicistat liegen
übereinander.



Bei den Schwangerschaften, bei denen eine ART während der Schwangerschaft begonnen wurde (n=458), erfolgte dies im Median 20,2 Wochen (25.–75. Perzentil: 10,9–29,7 Wochen) nach Schwangerschaftsbeginn. Während des Studienzeitraums zeigte sich ein Trend hin zu einem früheren Beginn der ART während der Schwangerschaft: Während 2004 bis 2007 im Median 29,1 Wochen nach Schwangerschaftsbeginn (25.–75. Perzentil: 16,4–31,7 Wochen) eine ART initiiert wurde, erfolgte der Therapiebeginn in den Jahren 2018 bis 2020 bereits 14,9 Wochen nach Beginn der Schwangerschaft (25.–75. Perzentil: 8,3–26,6 Wochen).

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der ART-Wirkstoffklassen und spezieller einzelner Wirkstoffe zu Beginn der ART während der Schwangerschaft. In fast allen Schwangerschaften (99%) wurde zu Beginn der ART mindestens ein NRTI verordnet. Zwischen 2004 und 2020 blieb dieser Anteil nahezu unverändert. Der Anteil der Schwangerschaften, bei denen die ART während der Schwangerschaft mit einem PI begonnen wurde, stieg von 45 Prozent in den Jahren 2004 bis 2007 auf 53 Prozent in den Jahren 2012 bis 2014 und sank dann auf 21 Prozent in den Jahren 2018 bis 2020. Der Anteil an Schwangerschaften, bei denen eine ART mit einem NNRTI begonnen wurde, sank von 18 Prozent in den Jahren 2004 bis

Abbildung 5:
Verteilung der Wirkstoff-
klassen bei Initiierung einer
ART während der
Schwangerschaft zwischen
2004 und 2020

Die Linie für „other ART“ liegt
auf der x-Achse und wird
teilweise von der Linie für
Darunavir + Cobicistat verdeckt.

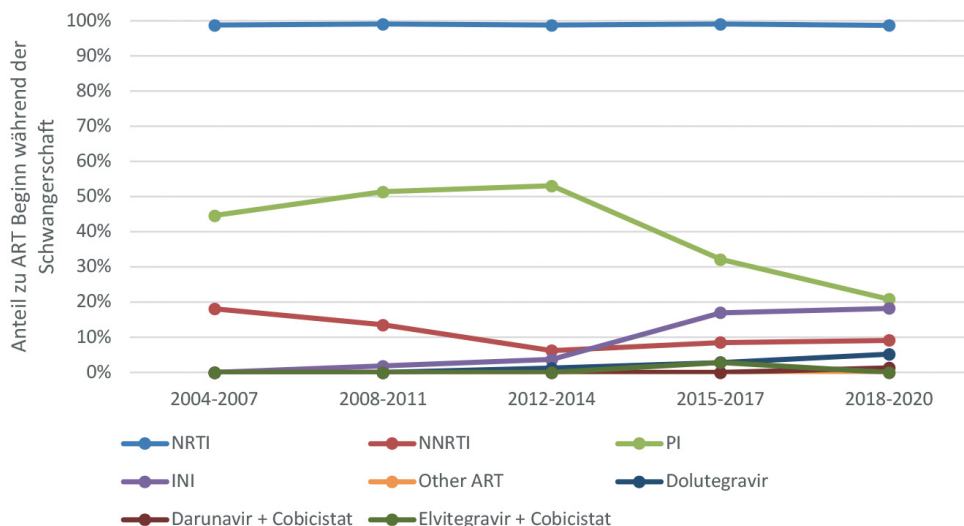
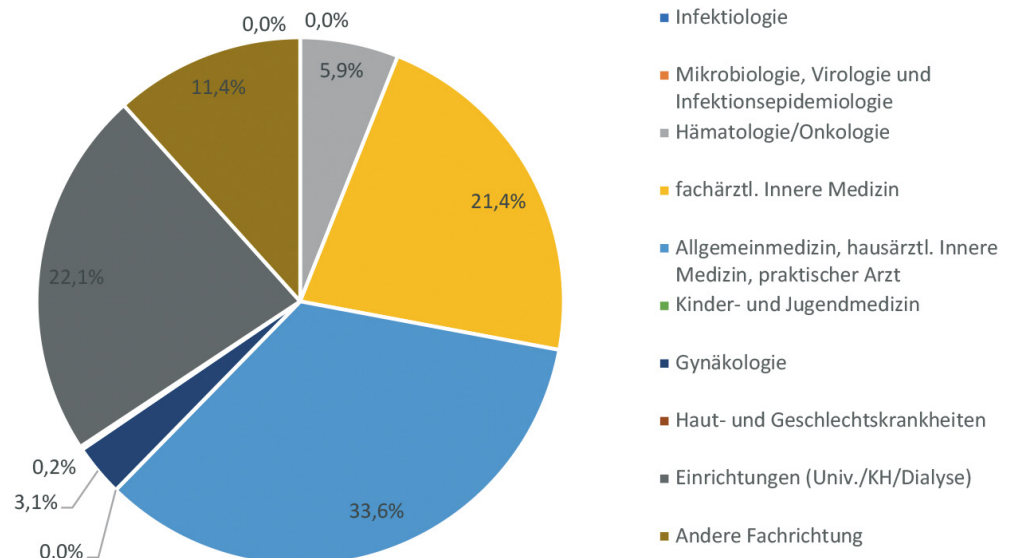


Abbildung 6:
Facharzttrichtung der Ärzte,
die während der Schwanger-
schaft eine ART initiieren



REFERENZEN

1. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG): Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. 2020; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/055-001>

2. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG): S2k-Leitlinie HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. 2020; www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-002.html

3. BfArM: Rote-Hand-Brief zu dolutegravirhaltigen Arzneimitteln (Tivicay®, Triumeq®, Juluca®): Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen von Frauen, die zur Zeit der Konzeption Dolutegravir eingenommen haben. Juni 2018; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-dolutegravir.html

4. BfArM: Rote-Hand-Brief zu Darunavir/Cobicistat: Erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen und eine Mutter-Kind-Übertragung der HIV-Infektion. Juni 2018; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-darunavir.html

5. BfArM: Rote-Hand-Brief zu Genvoya®, Stribild® und Tybost®: Erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen und erhöhtes Risiko einer Mutter-Kind-Übertragung der HIV-Infektion. März 2019; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-genvoya.html

6. Haug U et al.: German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). In: Sturkenboom M, Schink T (eds): Databases for Pharmacoepidemiological Research (pp 119-124). Springer Series on Epidemiology and Public Health, Springer 2020

2007 auf neun Prozent in den Jahren 2018 bis 2020, während der Anteil mit INI zu Beginn der ART von zwei Prozent in den Jahren 2008 bis 2011 auf 18 Prozent in den Jahren 2018 bis 2020 anstieg.

Insgesamt wurde die ART in acht Schwangerschaften mit Dolutegravir (jeweils vier in den Jahren 2014 bis 2017 und 2018 bis 2020), in drei Schwangerschaften mit der Kombination aus Elvitegravir und Cobicistat (alle in den Jahren 2014 bis 2017) und in einer Schwangerschaft mit Darunavir und Cobicistat (in den Jahren 2018 bis 2020) begonnen.

Eine während der Schwangerschaft begonnene ART wurde am häufigsten von einem Allgemeinmediziner (34 %), in einem medizinischen Zentrum (22 %) oder von einem Internisten (21 %) verordnet (Abbildung 6).

FAZIT

Insgesamt bietet diese Studie einen umfassenden Überblick zur Verordnung von ART bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft in Deutschland. Obwohl die Ordnungsprävalenz von ART im Studienzeitraum deutlich zunahm, nahm die Ordnungsprävalenz des potenziell teratogenen Wirkstoffs Dolutegravir bei Frauen unter 40 Jahren nach dem Rote-Hand-Brief 2018 ab und auch der Anteil der zu Beginn der Schwangerschaft gegenüber Dolutegravir exponierten Schwangerschaften ging leicht zurück. Des Weiteren war die Exposition gegenüber der Kombination von Darunavir bzw. Elvitegravir mit Cobicistat zu Beginn der Schwangerschaft gering und nahm nach 2018 weiter ab. Dies deutet auf ein gestiegenes Bewusstsein für die potenziell teratogene Wirkung von Dolutegravir sowie das potenziell erhöhte Risiko für Therapieversagen der Kombination von Darunavir bzw. Elvitegravir mit Cobicistat während der Schwangerschaft und dem damit verbundenen Risiko der HIV-Transmission auf das Kind hin.

Das Projekt wurde durch das BfArM (Förderkennzeichen V-2021.6/1516 68605/2022) gefördert.

Danksagung: Die Projektbeteiligten danken den gesetzlichen Krankenkassen AOK Bremen/Bremerhaven, DAK-Gesundheit, hkk Krankenkasse und Techniker Krankenkasse (TK) für die Bereitstellung der Daten für diese Studie.

// Verdachtsfälle von Herpes zoster sowie ausgeprägten Hautreaktionen im Zusammenhang mit der Impfung gegen Herpes zoster und postherpetische Neuralgie: Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei mit Shingrix geimpften Personen in Deutschland //

S. ORRU'
D. OBERLE
M. HOFFELNER
V. MAHLER
B. KELLER-STANISLAWSKI
(PEI)

Das Paul-Ehrlich-Institut, zuständig u. a. für die Sicherheit von Impfstoffen in Deutschland, erhielt 2019 zahlreiche Verdachtsfallmeldungen eines Herpes-zoster-ähnlichen Hautausschlags nach Gabe des seit 2018 zugelassenen rekombinanten und adjuvantierten Impfstoffs Shingrix gegen Herpes zoster und postherpetische Neuralgie. Im Jahr 2020 initiierte das Paul-Ehrlich-Institut eine Anwendungsbeobachtung, um zu klären, ob es sich bei diesen Fällen um Herpes zoster handelt. Im Rahmen dieser Studie wurden Daten zu Vor- und Begleiterkrankungen, relevanter Vor- und Begleitmedikation sowie zur Shingrix-Impfung und der Hauterscheinung erhoben. Es wurden zudem je eine Fotodokumentation der Hautmanifestation erstellt und Abstriche von der Hautläsion entnommen. Das deutsche Konsiliarlabor für Herpes-Simplex-Virus und Varicella-Zoster-Virus, Universitätsklinikum Freiburg, untersuchte die entnommenen Proben mittels PCR und Genotypisierung. Zwei Dermatologen validierten unabhängig voneinander die rekrutierten Verdachtsfälle anhand der Falldokumentation, des Fotomaterials und der virologischen Befunde. Ein dritter Dermatologe validierte zusätzlich die Fälle, bei denen die unabhängig erstellten Validierungen voneinander abwichen. Die Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung wurden in der Fachzeitschrift *EUROSURVEILLANCE* veröffentlicht.¹ Sie werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

EINLEITUNG

Personen mit Windpocken (Varizellen) in der Anamnese, die durch eine Primärinfektion mit dem Varicella-zoster-Virus (VZV) hervorgerufen wurden (Abbildung 1), können durch eine endogene Reaktivierung des VZV während des ganzen Lebens an einer Gürtelrose (Herpes zoster, HZ) erkranken.²

Einem HZ, der durch einen schmerzhaften Hautausschlag mit Bläschen gekennzeichnet ist, und einer postherpetischen Neuralgie (PHN), einer Komplikation des HZ, können durch Impfung vorgebeugt werden.³

Shingrix (GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rixensart, Belgien) ist ein rekombinanter Subunit-Impfstoff zur Vorbeugung von HZ und PHN, der im März 2018 von der EU-Kommission zugelassen wurde.⁴

Die Ständige Impfkommission empfiehlt allen Personen ab einem Alter von 60 Jahren sowie Personen mit bestimmten Grunderkrankungen oder Immundefekten ab einem Alter von 50 Jahren die Verabreichung von zwei Dosen Shingrix im Abstand von mindestens zwei bis maximal sechs Monaten.

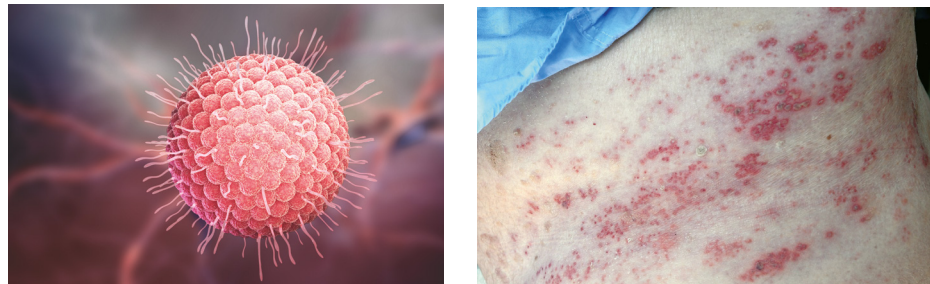
Bis Ende 2019 lagen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und dem Paul-Ehrlich-Institut zahlreiche Verdachtsfallmeldungen von HZ und ausgeprägten, zum Teil bullösen Hautreaktionen in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Shingrix-Impfung vor (Abbildung 2).⁵

Als zuständige Bundesoberbehörde für die Sicherheit von Impfstoffen in Deutschland initiierte das Paul-Ehrlich-Institut im April 2020 eine multizentrische Anwendungsbeobachtung, um zu untersuchen, ob es sich bei den kurz nach Verabreichung einer oder mehrerer Dosen Shingrix aufgetretenen Hauterscheinungen um HZ-Episoden als mögliche Impfkomplication handelt.⁶

**Abbildung 1 (links):
Varicella-zoster-Virus**

Quelle: Tatiana Shepeleva/
Shutterstock

**Abbildung 2 (rechts):
Studienpatient mit Gürtelrose**



METHODEN

Verdachtsfälle einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung, die vom 15. April bis 14. Oktober 2020 dem Paul-Ehrlich-Institut gemäß Abschnitt 3 § 6 Abs. 1 Nr. 3 des Infektionsschutzgesetzes gemeldet worden waren,⁷ mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen, um in die Anwendungsbeobachtung einbezogen zu werden:

- Verdachtsfall eines HZ oder HZ-ähnlichen Hautausschlags,
- Symptombeginn innerhalb von 28 Tagen nach Shingrix-Impfung,
- ausreichend informativer Arztbericht zu dem Verdachtsfall der unerwünschten Arzneimittelwirkung.⁸

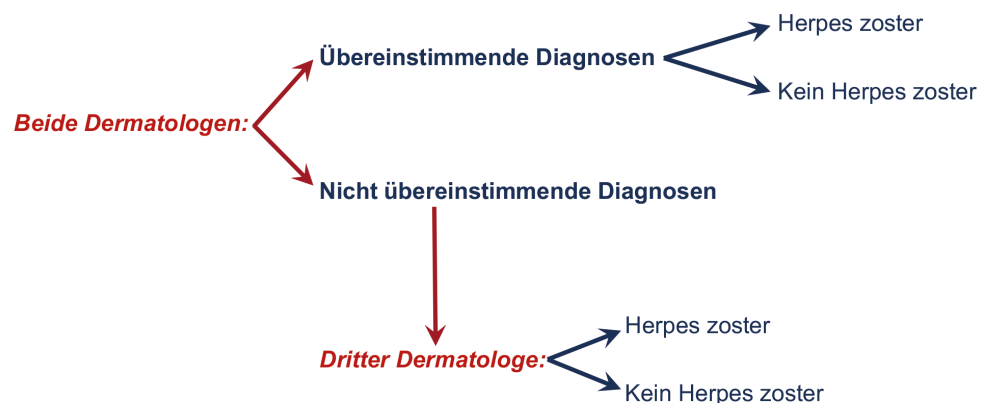
Voraussetzung für die Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung war eine schriftliche Einwilligung des Patienten sowie des Arztes.

Im Rahmen der Studie wurden Daten zu Vor- und Begleiterkrankungen, relevanter Vor- und Begleitmedikation sowie zur HZ-Impfung und zur Hauterscheinung erhoben. Es wurde jeweils eine Fotodokumentation der Hautmanifestation erstellt und es wurden Abstriche von der Hautläsion entnommen (eSwab, Copan Liquid Amies Elution Swab, Copan Italia S.p.A., Brescia, Italien).⁹

Zum Nachweis von VZV- und Herpes-simplex-Virus (HSV)-DNA wurde eine PCR-Untersuchung durchgeführt.¹⁰ Bei einem positiven VZV-Laborbefund wurde zur Unterscheidung von Impf- und Wildtyp zusätzlich eine Genotypisierung vorgenommen.¹¹

Zwei Dermatologen validierten die Fälle unabhängig voneinander (Abbildung 3). Wichen die beiden Validierungen voneinander ab, wurden die Fälle zusätzlich von einem dritten Dermatologen begutachtet.

**Abbildung 3:
Studienfall-Validierung**



REFERENZEN

1. Orru' S et al.: Skin manifestations after immunisation with an adjuvanted recombinant zoster vaccine, Germany, 2020. Euro Surveill. 2023;28(50)
2. Arnold N, Messaoudi I: Herpes zoster and the search for an effective vaccine. Clin Exp Immunol. 2017;187(1):82-92
3. Kennedy PGE, Gershon AA: Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. Viruses. 2018;10(11):609
4. Siedler A et al.: Background paper to the decision to recommend the vaccination with the inactivated herpes zoster subunit vaccine: Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2019;62(3):352-376
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Fallberichte von Herpes zoster bzw. Zoster-artigen Hautläsionen nach Shingrix®-Impfung („Aus der UAW-Datenbank“). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 2020: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/bekanntgaben/newsdetail/fallberichte-von-herpes-zoster-bzw-zoster-artigen-hautlaesionen-nach-shingrix-impfung-aus-der-uaw-datenbank>
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Drug Safety Mail 2020-27: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2020-27>
7. https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_6.html
8. Paul-Ehrlich-Institut. Meldeformulare/Online Meldung. 2018: <https://www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit/pharmakovigilanz/meldeformulare-online-meldung/meldeformulare-online-meldung-node.html>
9. Copan. eSwab® for collection, transport and preservation – Copan. 2023: <https://www.copangroup.com/product-ranges/eswab>
10. Altona Diagnostics GmbH. AltoStar® real-time PCR reagents. 2024: <https://www.altona-diagnostics.com/en/products/reagents/altostar-real-time-pcr-reagents.html>

(Fortsetzung S. 9)

Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert in einer FileMaker-Pro-Datenbank (Clarix International Inc., Santa Clara, Vereinigte Staaten, Version 18.0.3) gespeichert. Die statistische Analyse wurde mit SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., Cary, Vereinigte Staaten, Version 9.4) durchgeführt.

ERGEBNISSE

Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt innerhalb der Rekrutierungsphase von sechs Monaten 96 Anfragen zur Studienteilnahme aus dem gesamten deutschen Bundesgebiet.

Nach einem Screeningprozess wurden insgesamt 80 Verdachtsfälle in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen, von denen 27 mittels PCR positiv auf VZV getestet werden konnten, wovon alle als Wildtyp genotypisiert wurden (Tabelle 1). Von den 53 VZV-negativen Proben wurden zwei mittels PCR positiv auf HSV-1 sowie fünf auf HSV-2 getestet und acht von der Analyse ausgeschlossen, weil die Probe nicht innerhalb von 14 Tagen nach Auftreten der Symptome entnommen worden war und somit das negative PCR-Ergebnis angezweifelt werden konnte.

Die Studienpopulation war überwiegend weiblich (62,5%) und ein Großteil der Patienten war zwischen 60 und 69 Jahre alt (45,8%). Am häufigsten waren Dermatome im thorakalen (44,4%) und zervikalen (37,5%) Bereich betroffen. Unabhängig vom PCR-Befund und davon, ob es sich um die erste oder zweite Dosis Shingrix handelte, traten Symptome bei 48 (66,7%) Patienten innerhalb der ersten Woche und seltener in der zweiten, dritten und vierten Woche nach Verabreichung des Impfstoffs auf.

Unter den Verdachtsfällen von Nebenwirkungen wurden vier Hospitalisierungen und zwei bleibende Schäden (jeweils PHN mit starken Schmerzen) berichtet, die nach § 4 Abs. 13 des Arzneimittelgesetzes als schwerwiegend definiert wurden.¹² Die Mehrheit der Fälle hatte weder frühere HZ-Episoden (68,1%) noch einen Immundefekt oder eine Immunschwäche (82,4%) in der Anamnese. Die Einnahme von immunsuppressiven/immunmodulatorischen Medikamenten im zeitlichen Zusammenhang mit der Shingrix-Verabreichung wurde in sieben Fällen (9,7%) berichtet.

In der Hälfte der Fälle (n=26/52) wurde die von den behandelnden Ärzten gemeldete HZ/Varizella-Diagnose nicht bestätigt (Tabelle 2). In acht der 45 VZV-negativ getesteten Fälle wurde die Verabreichung antiviraler Mittel berichtet, aber nur zwei dieser acht Patienten wurden HSV-positiv getestet.

Zwei Dermatologen bestätigten unabhängig voneinander die HZ-Diagnose in 25 der 27 VZV-positiven Fälle. Einer der zwei verbleibenden Fälle wurde von dem dritten Dermatologen als HZ diagnostiziert, während der andere aufgrund der fehlenden Fotodokumentation als „nicht validierbar“ eingestuft wurde.

In den 45 VZV-negativen Fällen war HSV die am häufigsten (n=9) von den beiden Dermatologen dokumentierte übereinstimmende Differenzialdiagnose, gefolgt von Exanthem (n=2), Ekzem (n=2) und Follikulitis (n=1). Die beiden Dermatologen stellten das PCR-Ergebnis in zwei der 45 VZV-negativen Fälle infrage. Beide Fälle konnten von dem dritten Dermatologen aufgrund fehlender Informationen nicht validiert werden.

Tabelle 1: Studienfall-Merkmale

		Analysierte Fälle		VZV-positive Fälle		VZV-negative Fälle		VZV-positiv vs. VZV-negativ
		n	%	n	%	n	%	p-Wert
Gesamtsumme		72	100,0	27	100,0	45	100,0	
Geschlecht (Patienten)	männlich	27	37,5	9	33,3	18	40,0	0,572
	weiblich	45	62,5	18	66,7	27	60,0	
Alter (Patienten)	≤49	1	1,4	0	0,0	1	2,2	–
	50–59	8	11,1	3	11,1	5	11,1	
	60–69	33	45,8	10	37,0	23	51,1	
	70–79	23	31,9	10	37,0	13	28,9	
	80–89	7	9,7	4	14,8	3	6,7	
Symptomlokalisation (Dermatome)	zervikal	27	37,5	5	18,5	22	48,9	0,010**
	thorakal	32	44,4	13	48,2	19	42,2	0,624
	lumbal	12	16,7	7	25,9	5	11,1	0,117
	sakral	10	13,9	4	14,8	6	13,3	1,000
Symptomaufreten (Tag/e nach Impfung)	0–7	48	66,7	20	74,1	28	62,2	0,302
	8–28	24	33,3	7	25,9	17	37,8	
Symptomaufreten (Tag/e nach Dosis 1)	0–7	31	62,0	15	71,4	16	55,2	–
	8–14	12	24,0	3	14,3	9	31,0	
	15–21	6	12,0	2	9,5	4	13,8	
	22–28	1	2,0	1	4,8	0	0,0	
Symptomaufreten (Tag/e nach Dosis 2)	0–7	17	77,3	5	83,3	12	75,0	–
	8–14	3	13,6	1	16,7	2	12,5	
	15–21	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	22–28	2	9,1	0	0,0	2	12,5	
frühere/r HZ (Anzahl der Episoden)	mindestens 1	22	31,9	5	20,0	17	38,6	0,110
	1	13	18,8	4	16,0	9	20,5	–
	2–5	6	8,7	1	4,0	5	11,4	
	6–10	1	1,4	0	0,0	1	2,3	
	≥11	2	2,9	0	0,0	2	4,5	
	keine	47	68,1	20	80,0	27	61,4	
Immunkrankheit	Defekt/Suppression	12	17,6	4	16,0	8	18,6	1,000
Begleitmedikation/en (Mehrfachnennungen möglich)	sonstige Impfung	2	2,8	1	3,7	1	2,2	1,000
	Immunmedikamente	7	9,7	2	7,4	5	11,1	0,704
	NSAR*	17	23,6	6	22,2	11	24,4	0,830
antivirale Therapie	Aciclovir/Brivudin	19	26,4	11	40,7	8	17,8	0,032**

* nicht steroidale Antirheumatika

** statistisch signifikant

Tabelle 2: Studienfall-Diagnostik

				Analysierte Fälle		VZV-positive Fälle		VZV-negative Fälle		
				n	%	n	%	n	%	
Gesamtsumme				72	100,0	27	100,0	45	100,0	
behandelnde Ärzte		HZ/Varizella		52	72,2	26	96,3	26	57,8	
		kein/e HZ/Varizella		20	27,8	1	3,7	19	42,2	
beide Dermatologen	übereinstimmende Diagnosen	HZ	klassischer	25	34,7	25	92,6	–	–	
			Disseminatus	0	0,0	0	0,0	–	–	
			Sine herpete	0	0,0	0	0,0	–	–	
		kein HZ	übereinstimmende Differenzialdiagnosen	HSV	9	12,5	–	–	9	20,0
				Exanthem	2	2,8	–	–	2	4,4
				Ekzem	2	2,8	–	–	2	4,4
			Follikulitis	1	1,4	–	–	1	2,2	
		nicht übereinstimmende Differenzialdiagnosen	29	40,3	–	–	29	64,4		
	nicht übereinstimmende Diagnosen		4	5,5	2	7,4	2	4,4		
<i>(nicht übereinstimmende Diagnosen der beiden Dermatologen)</i> Zwischensumme				4	100,0	2	100,0	2	100,0	
dritter Dermatologe	Diagnosen	HZ		1	25,0	1	50,0	0	0,0	
		kein HZ		0	0,0	0	0,0	0	0,0	
		nicht validierbar		3	75,0	1	50,0	2	100,0	

DISKUSSION

Um das Auftreten von HZ oder HZ-ähnlichen Hauterscheinungen kurz nach der Impfung mit Shingrix besser untersuchen zu können, führte das Paul-Ehrlich-Institut eine Anwendungsbeobachtung in Deutschland durch. Die Fälle wurden bundesweit rekrutiert, sodass diese multizentrische Fallserie die deutsche Patientenpopulation mit Ausnahme der Hochbetagten (≥ 90 Jahre) gut repräsentiert.¹³

37,5 Prozent der analysierten Fälle waren VZV-positiv. Erste Symptome traten in den ersten Wochen nach der ersten oder unmittelbar nach der zweiten Dosis von Shingrix auf, also zu einem Zeitpunkt, als der Impfschutz durch die Impfserie noch nicht vollständig war.^{14, 15} In allen VZV-positiven Proben wurde der Wildtyp-Stamm nachgewiesen. Das stand im Einklang mit der Tatsache, dass kein Patient zuvor mit dem Lebendimpfstoff Zostavax geimpft worden war.¹⁶

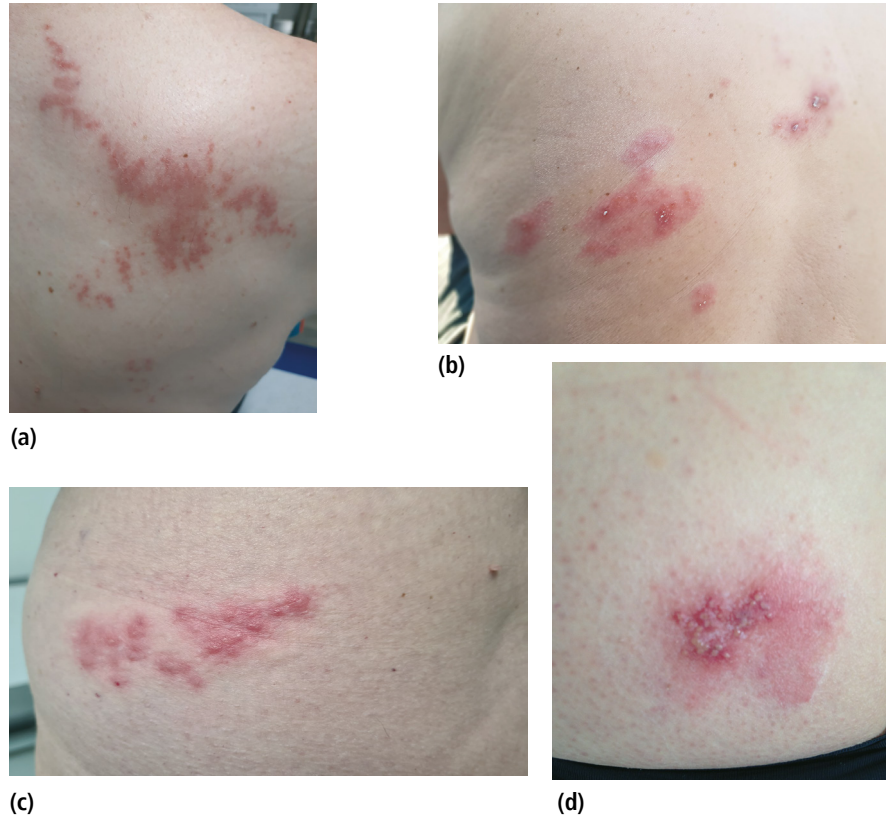
62,5 Prozent der analysierten Fälle waren VZV-negativ. Häufigste übereinstimmende Differenzialdiagnosen der Dermatologen waren HSV, Exanthem, Ekzem und Follikulitis.

Diese Anwendungsbeobachtung macht deutlich, wie schwierig es ist, eine Gürtelrose ohne eine PCR-Untersuchung auf VZV von anderen Hauterscheinungen zu unterscheiden (Abbildung 4).

Stärken der Anwendungsbeobachtung

Mit der VZV-/HSV-PCR von Abstrichen der Hauterscheinungen und einer dermatologischen Fallvalidierung zeichnete sich die Anwendungsbeobachtung durch den Einsatz objektiver Methoden aus.

Abbildung 4:
Studienfälle PCR-negativ (a)
bzw. -positiv auf VZV (b),
HSV-1 (c) und HSV-2 (d)



FORTSETZUNG REFERENZEN

11. Jin L et al.: Differentiation between wild-type and vaccines strains of varicella zoster virus (VZV) based on four single nucleotide polymorphisms. *Epidemiol Infect.* 2017;145(12):2618-2625

12. https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/4.html

13. Ultsch B et al.: Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis.* 2011;11:173

14. Chlibek R et al.: Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine.* 2014;32(15):1745-1753

15. Zerbo O et al.: Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine Against Herpes Zoster in a Real-World Setting. *Ann Intern Med.* 2024

16. Siedler A et al.: Background paper to the decision not to recommend a standard vaccination with the live attenuated herpes zoster vaccine for the elderly in Germany: Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute (RKI). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2017;60(10):1162-1179

Die eingeschlossenen Patienten profitierten von den virologischen Untersuchungen, die den behandelnden Ärzten bei der Wahl der geeigneten Behandlung halfen, z. B. Einsatz von Virostatika im Falle eines positiven PCR-Befundes oder Absetzen von Virostatika bei negativem PCR-Befund.

Limitationen der Anwendungsbeobachtung

Das Ergebnis der PCR-Untersuchung und die dermatologische Validierung könnten durch inadäquate Probenentnahme oder inadäquaten Probenversand bzw. unvollständige Falldokumentation beeinflusst worden sein.

FAZIT

Herpes zoster (Gürtelrose) ist eine häufige Erkrankung, die durch das Varicella-zoster-Virus verursacht wird. Betroffene Patienten leiden unter einem schmerzhaften Hautausschlag mit Bläschen.

In allen Varicella-zoster-Virus-positiven Fällen wurde der Wildtyp-Stamm identifiziert. Die Hauterscheinungen traten meist bei Patienten ohne vollständigen Impfschutz auf.

Die Ergebnisse dieser Anwendungsbeobachtung deuten nicht auf einen kausalen, sondern lediglich einen zeitlichen Zusammenhang mit der Shingrix-Impfung hin.

Aktuell sind keine Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für Impfreaktionen nach Shingrix-Gabe erforderlich.

// Genderspezifische Arzneimittelsicherheit – Aktivitäten des BfArM //

C. Behles
B. Sachs
C. Scholl
B. Bücker
T. Grüger
(BfArM)

Kernaufgaben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Rahmen der Arzneimittelsicherheit sind unter anderem die nationale Zulassung von Fertigarzneimitteln sowie die Zusammenarbeit bei der europäischen Arzneimittelzulassung unter Berücksichtigung des gesundheitlichen Nutzens und der pharmazeutischen Qualität und in diesem Zusammenhang auch die Genehmigung der Durchführung klinischer Prüfungen. Weiterhin sammelt und bewertet das BfArM gemeinsam mit seinen europäischen Partnern Berichte zu Arzneimittelnebenwirkungen, entscheidet mit ihnen auf dieser Grundlage über die erforderlichen Maßnahmen zum Schutz der Patientinnen und Patienten und setzt diese auf nationaler Ebene um.

GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PHARMAKOLOGISCHE UNTERSCHIEDE

Männer und Frauen weisen eine Vielzahl physiologischer Unterschiede auf. Diese Unterschiede, die im Wesentlichen durch unterschiedliche Gonosomen (Geschlechtschromosomen) verursacht werden, spiegeln sich unter anderem im Hormonhaushalt wider und haben beispielsweise Einfluss auf den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf- und das Immunsystem und führen zu geschlechtsspezifischen pharmakodynamischen und -kinetischen Unterschieden. Bestimmte Arzneistoffe werden bei Frauen langsamer oder schneller abgebaut als bei Männern, zudem sind u. a. Unterschiede in der Verteilung der Wirkstoffe im Körper sowie der Wirkungsweise an Rezeptoren und Kanälen bekannt.¹⁻⁴

Unterschiede hinsichtlich der hepatischen Metabolisierung (Phase-I-Metabolismus) unter Beteiligung von Cytochrom-P450-Enzymen wurden ebenfalls beschrieben.⁵⁻¹⁰

Auch für den Phase-II-Metabolismus existieren Beispiele für hormonelle Einflüsse wie die Glucuronidierung von Acetylsalicylsäure, die bei Frauen etwa 30 bis 40 Prozent langsamer metabolisiert wird als bei Männern. Mit einer verlängerten Wirkung verstärken sich auch die Nebenwirkungen.¹¹ Unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva gleicht sich die Eliminationskapazität von Acetylsalicylsäure fast wieder an die von Männern an. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Paracetamol, Clofibrat und Phenprocoumon gefunden.¹²

Weiterhin weisen Frauen im Vergleich zu Männern eine andere Verteilung von Muskelmasse, Fett- und Wassergehalt sowie ein durchschnittlich geringeres Körpergewicht auf, was zu Unterschieden in der Distribution und letztlich bei der Höhe der Plasmaspiegel von Arzneistoffen führt. Während der weibliche Körper im Allgemeinen mehr Fett enthält, setzt sich der männliche häufiger aus mehr Muskeln und Wasser zusammen. Fettlösliche Arzneimittel wie Diazepam verbleiben daher bei Frauen länger im Körper als bei Männern. Bei wasserlöslichen Arzneimitteln ist es genau umgekehrt. So leiden Frauen, die ACE-Hemmer einnehmen, häufiger unter Nebenwirkungen und benötigen niedrigere Dosen, um ihren Blutdruck zu senken.^{13, 14}

Auch bei der pharmakologischen Wirksamkeit wurden geschlechtsspezifische Unterschiede nachgewiesen. So konnte in einer Studie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter Metformintherapie eine effektivere Senkung des HbA1c-Wertes bei Männern im Vergleich zu Frauen

beobachtet werden, während der Effekt auf die Reduktion des Körpergewichts bei Frauen stärker ausgeprägt war.¹⁵ Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wirkung auf den Glukosestoffwechsel konnten in einer Datenbankanalyse für die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen und Glitazonen gezeigt werden. Die stärksten blutzuckersenkenden Wirkungen zeigten Sulfonylharnstoffe vor allem bei nicht adipösen Männern; bei adipösen Frauen hingegen eine Therapie mit Glitazonen. Allerdings hatten diese ein höheres Risiko für Gewichtszunahme und Ödembildung.¹⁶ Unter einer Therapie mit Glitazonen wurde bei Männern ein etwas erhöhtes Risiko für Blasenkrebs beobachtet.¹⁷ Frauen zeigten in einer Studie unter einer Therapie mit Dulaglutid eine stärkere Gewichtsreduktion als Männer¹⁸ und es gibt Hinweise, dass bei Frauen unter einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten.¹⁹

Ausführlichere Beschreibungen von Beispielen für geschlechtsspezifische pharmakologische Unterschiede finden sich in den ausführlichen Darstellungen von Thürmann et al. 2008⁴ und Kautzky-Willer et al. 2023²⁰.

Die hier beispielhaft aufgeführten Auswirkungen der Geschlechtsunterschiede werden jedoch überlagert von individuellen Unterschieden, wie Körpergewicht, Fett- und Muskelmasse und Funktionsleistungen von Leber und Nieren. Zusätzlich haben weitere Faktoren Einfluss auf die Aufnahme, Metabolisierung, Wirkung und Ausscheidung von Wirkstoffen. Beispiele hierfür sind Unterschiede im Zeitpunkt und in der Art der Mahlzeiten, im Gebrauch von Genussmitteln sowie in individuellen genetischen Variationen, die den Stoffwechsel oder die Enzymaktivität ebenfalls unterschiedlich beeinflussen können.

Die meisten Arzneimittel wurden daher so entwickelt, dass trotz der beschriebenen Unterschiede innerhalb eines mehr oder weniger breiten Dosiskorridors bei gleicher Wirkstärke ein günstiges Verhältnis von Wirksamkeit und Nebenwirkungen erreicht wird.²¹

Wird der Wirkstoffspiegel stärker von den beschriebenen Körperparametern beeinflusst oder ist ein genaues Erreichen des angestrebten Wirkstoffspiegels notwendig, erfordert dies eine individuelle Dosierung unter Beachtung der relevanten Parameter. Geschlechtsspezifische Einflüsse auf die Arzneitherapie werden, soweit relevant, bei der Entwicklung und Zulassung mitberücksichtigt (s. nächsten Abschnitt). Die Einstellung der Gerinnungsneigung des Blutes bei der Thromboseprophylaxe durch bestimmte „Blutverdünner“ (Vitamin-K-Antagonisten Warfarin²² und Phenprocumon²³) muss beispielsweise durch Laboruntersuchungen kontrolliert und die Dosierung der Arzneimittel angepasst werden.

Darüber hinaus werden in vielen Fachinformationen Hinweise auf genetische Besonderheiten gegeben, die die Wirksamkeit oder Sicherheit eines Arzneimittels beeinflussen, ohne dass gleichzeitig eine diesbezügliche Testung gefordert oder empfohlen wird. Dies ist zum Beispiel bei Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Clopidogrel²⁴, Simvastatin²⁵ und anderen Statinen der Fall.

Die Weiterentwicklung der Pharmakotherapie unter Beachtung der Möglichkeiten der modernen Diagnostik und der genetischen, molekularen und zellulären Eigenschaften der Patientinnen und Patienten wird zu einer zunehmenden personalisierten Behandlung, insbesondere der Dosisoptimierung oder der Arzneimittelauswahl, führen. Die Erforschung geschlechtsspezifischer Unterschiede wird dabei zunehmend Beachtung finden.²⁶

REGULATORISCHE ANFORDERUNGEN AN DIE BERÜCKSICHTIGUNG GESCHLECHTS-SPEZIFISCHER UNTERSCHIEDE

Auch vor dem Hintergrund der Thalidomid-Katastrophe veröffentlichte die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 1977 eine Guideline mit dem Inhalt, gebär-

REFERENZEN

1. Smith JW et al.: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med.* 1966;65(4):629-640; doi:10.7326/0003-4819-65-4-629
2. Martin RM et al.: Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46(5):505-511; doi:10.1046/j.1365-2125.1998.00817.x
3. Soldin OP et al.: Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(3):143-157; doi:10.2165/00003088-200948030-00001
4. Thürmann PA: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakotherapie. In: Rieder A et al.: *Gender Medizin.* Springer-Verlag, Wien 2008; doi.org/10.1007/978-3-211-68290-6
5. Thürmann PA: Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneimitteln. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz.* 2005;48:536-540
6. Thürmann PA et al.: Tolerability of beta-blockers metabolized via cytochrome P450 2D6 is sex-dependent. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:551-553
7. Meibohm B et al.: How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:329-342
8. Cotreau MM et al.: The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:33-60
9. Luzier AB et al.: Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharm Ther.* 1999;66:594-601
10. Walle T et al.: Biologic determinants of propranolol disposition: results from 1308 patients in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;38:509-518
11. Menguy R et al.: Evidence for a sex-linked difference in aspirin metabolism. *Nature.* 1972;239:102-103

fähige Frauen von frühen klinischen Studien der meisten Arzneimittel auszuschließen.²⁷ Dadurch sollten mögliche negative Auswirkungen auf Schwangerschaft und hinsichtlich der Fertilität vermieden werden. In Phase-I-Studien mit gesunden Freiwilligen und in frühen Phase-II-Studien mit wenigen Erkrankten wurden Frauen im gebärfähigen Alter in der Regel damit ausgeschlossen; die überwiegend an Männern gewonnenen Studienergebnisse wurden anschließend weitgehend auf Frauen übertragen.

Mit der Erkenntnis, dass die Nichtbeachtung von Informationen weiblicher Studienteilnehmer die Qualität der Arzneimittelentwicklung zum Nachteil der Patientinnen beeinträchtigte, wurde diese Anweisung im Jahr 1993 von der FDA revidiert.²⁸ Bei der Entwicklung von Arzneimitteln sollten die pharmazeutischen Unternehmen nunmehr Patienten beiderlei Geschlechts einbeziehen und bei der Analyse von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit die Suche nach relevanten geschlechtsspezifischen Unterschieden berücksichtigen. Ein Grund dafür war die Erkenntnis, dass die oben beschriebenen physiologischen Unterschiede zwischen Frauen und Männern die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln beeinflussen können. Auf gesellschaftspolitischer Ebene zielt dies zudem darauf ab, das Selbstbestimmungsrecht von Frauen in Bezug auf ihre Teilnahme an Studien zu gewährleisten.²⁹ Die Anforderungen wurden 1998 durch eine Verordnung der FDA erhöht, die der FDA u. a. das Recht einräumt, Zulassungsanträge abzulehnen, wenn die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten nicht angemessen nach Geschlecht aufgeschlüsselt sind.³⁰

In Deutschland wird die Untersuchung möglicher Unterschiede zwischen Frauen und Männern bei klinischen Prüfungen seit 2004 mit der Umsetzung der EG-Richtlinie zur Harmonisierung klinischer Prüfungen³¹ im 12. Änderungsgesetz zum deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) gesetzlich gefordert.³²

Danach müssen die eingereichten Unterlagen zur klinischen Prüfung auch geeignet sein, die Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels zu belegen, einschließlich der Darstellung möglicher Unterschiede in der Wirkung zwischen Frauen und Männern. Die zugehörige Verordnung³³ verlangt, dass im Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung begründet wird, dass die gewählte Geschlechterverteilung geeignet ist, mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen. Fehlt eine solche Begründung oder ist sie unzureichend, kann die Genehmigung versagt werden.

Diese Verordnung trat am 27.01.2022 außer Kraft; wesentliche Regelungen dieser nationalen Verordnung sind nun in der EU-Verordnung 536/2014 zu klinischen Prüfungen³⁴ enthalten. * Danach ist im Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung anzugeben, „ob die Gruppen der an der klinischen Prüfung teilnehmenden Prüfungsteilnehmer die zu behandelnden Bevölkerungsgruppen abbilden“. ³⁵ ** Andernfalls ist dies zu begründen. Dazu ist „eine Begründung für die Geschlechts- und Altersverteilung der Prüfungsteilnehmer und, wenn ein Geschlecht oder eine Altersgruppe von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen wird oder darin unterrepräsentiert ist, eine Erläuterung der Gründe dafür und eine Begründung der Ausschlusskriterien“ anzugeben.³⁶

Neben diesen Anforderungen für die Genehmigung klinischer Studien am Menschen und für die Zulassung von Humanarzneimitteln bestehen diverse wissenschaftliche Standards für präklinische Studien im Rahmen der Arzneimittelentwicklung.

* Für klinische Prüfungen, die gemäß den Übergangsbestimmungen der EU-Verordnung Nr. 536/2014 nach der Richtlinie 2001/20/EG eingereicht wurden oder werden, gilt weiterhin die GCP-Verordnung in der vom 26.01.2022 geltenden Fassung.

**Dies entspricht der bisherigen Regelung im deutschen Recht.

12. Thürmann PA et al.: Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36:586-590

13. Klopfer M: Gendermedizin: Was es ist – und was es nicht ist. Novartis, Institut für Gendergesundheit e.V., S. 10–14; www.novartis.com/de-de/sites/novartis_de/files/2022-04/Novartis_Gender_Broschuere.pdf

14. Regitz-Zagros V et al.: Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2006;5:425-439

15. Schütt M et al.: Gender-specific effects of treatment with lifestyle, metformin or sulfonylurea on glycemic control and body weight: a German multicenter analysis on 9108 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2015;123(10):622-626; doi.org/10.1055/s-0035-1559608

16. Dennis JM et al.: Sex and BMI alter the benefits and risks of sulfonylureas and thiazolidinediones in type 2 diabetes: a framework for evaluating stratification using routine clinical and individual trial data. *Diabetes Care.* 2018;41(9):1844-1853; doi.org/10.2337/dc18-0344

17. Campesi I et al.: Sex-gender-related therapeutic approaches for cardiovascular complications associated with diabetes. *Pharmacol Res.* 2017;119:195-207; doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.023

18. Gallwitz B et al.: Effect of once-weekly dulaglutide on glycated haemoglobin (HbA1c) and fasting blood glucose in patient subpopulations by gender, duration of diabetes and baseline HbA1c. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):409-418; doi.org/10.1111/dom.13086

19. Joung K-I et al.: Gender differences in adverse event reports associated with antidiabetic drugs. *Sci Rep.* 2020;10(1):17545; doi.org/10.1038/s41598-020-74000-4

20. Kautzky-Willer A et al.: Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023;66:986-1002; doi.org/10.1007/s00125-023-05891-x

Die ICH*-Leitlinie zur Prüfung auf Toxizität fordert, dass bezüglich Reproduktion und Fertilität präklinische Untersuchungen an Tieren beiderlei Geschlechts durchgeführt werden müssen;³⁷ die ICH-Leitlinie zur Prüfung auf Genotoxizität (genetische Schäden) enthält Empfehlungen zu geschlechtsspezifischen In-vivo-Prüfungen.³⁸ Die ICH-Leitlinie für die nicht klinische Prüfung von onkologischen Arzneimitteln verlangt den Einsatz von Tieren beider Geschlechter.³⁹ Die OECD** fordert für Langzeituntersuchungen zur Karzinogenität den Einsatz von mindestens 50 Tieren beiderlei Geschlechts.⁴⁰

EINSATZ DES BFARM FÜR SICHERE ARZNEIMITTEL FÜR FRAUEN UND MÄNNER

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) setzt sich auf der Grundlage der dargestellten rechtlichen Regelungen für sichere Arzneimittel für Patientinnen und Patienten ein.

Ein Schwerpunkt der Arbeit des Instituts ist die Zulassung von Fertigarzneimitteln auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes. Dabei wird der gesundheitliche Nutzen, d. h. die Wirksamkeit, die Unbedenklichkeit und die pharmazeutische Qualität, geprüft. Es genehmigt in diesem Zusammenhang auch die Durchführung klinischer Prüfungen, die ein unverzichtbarer Bestandteil der Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln sind. Darüber hinaus nimmt das Institut wichtige Aufgaben im Rahmen der europäischen Arzneimittelzulassung wahr.⁴¹

Geschlechtsspezifische Auswertungen sind regelmäßiger Bestandteil der Analysen klinischer Prüfungen im Rahmen der Zulassung von Fertigarzneimitteln und die angemessene Beteiligung von Frauen und Männern wird vom BfArM bei der Bewertung jedes Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung geprüft. Die Beteiligung von Frauen und Männern wird in Abhängigkeit von der Art der klinischen Prüfung, insbesondere der Art der Erkrankung und der Phase der klinischen Prüfung, bewertet.^{42, 43}

Das BfArM achtet darauf, dass in den Zulassungsunterlagen zu innovativen Arzneimitteln die Geschlechterverteilung weitgehend der Prävalenz bzw. Inzidenz einzelner Erkrankungen folgt und die Beteiligung der einzelnen Gruppen so groß ist, dass aussagekräftige Nutzen-Risiko-Aussagen möglich sind.⁴²

Ein von den Unternehmen beantragter Ausschluss von Männern oder Frauen erfolgt meist aufgrund der Indikation, für die das in der Entwicklung befindliche Arzneimittel zugelassen werden soll. Beispielsweise wurden Frauen von Studien für Arzneimittel ausgeschlossen, die bei Patienten mit Prostata-Karzinom angewendet werden sollten. Ausschlüsse betrafen auch Erstanwendungen von Arzneimitteln am Menschen.⁴³

FORSCHUNG DES BFARM ZU GESCHLECHTSSPEZIFISCHEN UNTERSCHIEDEN BEI ARZNEIMITTELN

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen werden in der pharmakologischen Forschung seit mindestens 50 Jahren beobachtet und beschrieben.⁴⁴ So zeigte eine Studie aus dem Jahr 1998, dass Frauen im Vergleich zu Männern ein 1,6-fach höheres relatives Risiko für das Auftreten einer arzneimittelbedingten Nebenwirkung hatten.² Inzwischen wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die verschiedene geschlechtsspezifische Unterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen aufzeigen, wobei der Schwerpunkt auf bestimmten Arzneimittelgruppen bzw. Nebenwirkungen liegt.

* International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

** Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung

21. Vfa: vfa-Positionspapier Berücksichtigung von Frauen und Männern bei der Arzneimittelforschung. Stand: Februar 2023; www.vfa.de/download/positionspapier-beruecksichtigung-von-frauen-und-maennern-bei-der-arzneimittelforschung.pdf-1

22. Fachinformation Coumadin 5 mg, Tabletten, Stand September 2015

23. Fachinformation Marcumar 3 mg Tabletten, Stand Mai 2015

24. Fachinformation Plavix 75 mg Filmtabletten Plavix 300 mg Filmtabletten, Stand Dezember 2022

25. Fachinformation Simvastatin „Merck“ 20 mg – Filmtabletten, Stand August 2023

26. Vfa: vfa-Positionspapier Berücksichtigung von Frauen und Männern bei der Arzneimittelforschung. Stand: Februar 2023; www.vfa.de/download/positionspapier-beruecksichtigung-von-frauen-und-maennern-bei-der-arzneimittelforschung.pdf-1

27. FDA: General considerations for the clinical evaluation of drugs. September 1977; HEW(FDA) 77-3040: 10-11

28. FDA: Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs (Federal Register 1993, 58 (139): 39406-39416; www.fda.gov/media/71107/download)

29. Liu KA et al.: Women's involvement in clinical trials: historical perspective and future implications. *Pharmacy Practice*. 2016;14(1):708; doi:10.18549/Pharm-Pract.2016.01.708

30. FDA: Investigational new drug applications and new drug applications. Final rule. *Fed Regist*. 1998;63(28):6854-6862; www.govinfo.gov/app/details/FR-1998-02-11/98-3422/summary

31. Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. EGNr. L121 S.34)

Die Einbeziehung von Frauen und die Durchführung geschlechtsspezifischer Analysen in klinischen Studien haben in der Vergangenheit zugenommen und stellen einen wichtigen Fortschritt dar. Das Ausmaß der Einbeziehung variiert jedoch je nach Phase der klinischen Studie und der spezifischen Erkrankung.⁴⁵⁻⁴⁷ Vor allem aufgrund der beschränkten Anzahl an Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern ist es in klinischen Prüfungen nicht möglich, sämtliche Nebenwirkungen zu erfassen.⁴⁸ Daher besteht auch nach der Marktzulassung von Arzneimitteln weiterhin ein Bedarf für geschlechtsspezifische Analysen zum Auftreten von Nebenwirkungen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da Nebenwirkungen nicht nur die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten beeinträchtigen und die Einhaltung der Arzneimitteltherapie, die Compliance, negativ beeinflussen können, sondern gegebenenfalls auch die Sterblichkeitsrate erhöhen.⁴⁹

Pharmakoepidemiologische Untersuchungen tragen dazu bei, das Verständnis von Geschlecht als Risikofaktor für bestimmte Nebenwirkungen zu erweitern. Dies verbessert nicht nur die Sicherheit von Arzneimitteln, sondern schärft auch das Bewusstsein und das Wissen um die Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Kontext medikamentöser Behandlungen.⁵⁰

Das BfArM konzentriert seine Forschung unter anderem auf wichtige und aktuelle Themenschwerpunkte im Zusammenhang mit der Verbesserung der Sicherheit von Arzneimitteln.

Die Forschungsgruppe Pharmakogenomik und individualisierte Pharmakotherapie widmet sich beispielsweise der Untersuchung der Variabilität von Arzneimittelwirkungen bei Patientinnen und Patienten, die durch angeborene genetische Unterschiede bedingt ist. Dieser Ansatz leistet einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung geschlechtsspezifischer Unterschiede der pharmakologischen Wirkungen und dem Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen. Die Forschungsarbeiten fokussieren auf die Erweiterung des Wissens über die molekularen, präklinischen und klinischen Grundlagen einer patientenindividuellen Pharmakotherapie. Die gewonnenen Erkenntnisse ermöglichen die Entwicklung moderner, auf die einzelne Person zugeschnittener Therapieansätze und tragen zur Erhöhung der Sicherheit neuer Arzneimittel und Therapiekonzepte für Patientinnen und Patienten bei.

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe Pharmakoepidemiologie liegt in der bevölkerungsbezogenen Untersuchung von Arzneimittelwirkungen und -risiken in verschiedenen Patientengruppen, wobei auch potenzielle Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten analysiert werden. Sowohl erwünschte als auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden beschrieben, indem ihre Verteilungen in der Bevölkerung beobachtet sowie Einflussfaktoren in der Beziehung zwischen Arzneimittel und Wirkung identifiziert werden. Als Basis für pharmakoepidemiologische Auswertungen dienen sowohl Primärdaten, beispielsweise aus populationsbasierten Kohortenstudien, als auch Sekundärdaten wie die Routinedaten von Krankenkassen. Die Auswertungen dieser sogenannten „Real World Data“ zielen darauf ab, die Arzneimitteltherapien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit besser beurteilen zu können. Damit leistet die Pharmakoepidemiologie einen wesentlichen Beitrag zur Sicherheit der Arzneimitteltherapie.

Ein Beispiel für Forschung im BfArM war das Projekt „Identification and comparison of sex-specific serious adverse drug reactions in spontaneous reports and systematically collected reports (ADRED)“. Es untersuchte komplementär und retrospektiv geschlechtsspezifische Unterschiede bei den gemeldeten Nebenwirkungen, verdächtigten Arzneimitteln und Nebenwirkungs-Arzneimittel-Kombinationen in zwei verschiedenen Datenquellen für Deutschland (ADRED: prospektive klinische Kohortenstudie, EudraVigilance: europäische Nebenwirkungsdatenbank). Dabei wurden geschlechtsspezifische Unterschiede unter Berücksichtigung der geschlechtsspezifischen Arzneimittelexposition analysiert.

32. Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004. G-SIG: 15019290

33. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) vom 9. August 2004

34. Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>

35. Artikel 6 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014

36. Anhang I der Verordnung (EU) Nr. 536/2014

37. ICH S5 (R3) Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals – Scientific guideline. www.ema.europa.eu/en/ich-s5-r3-guideline-detection-reproductive-and-developmental-toxicity-human-pharmaceuticals-scientific-guideline

38. ICH S2(R1) Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use – Scientific guideline. www.ema.europa.eu/en/ich-s2-r1-genotoxicity-testing-and-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-scientific-guideline

39. ICH S9 Non-clinical evaluation for anticancer pharmaceuticals – Scientific guideline. www.ema.europa.eu/en/ich-s9-non-clinical-evaluation-anticancer-pharmaceuticals-scientific-guideline

40. OECD: OECD Guideline for the Testing of Chemicals: Carcinogenicity Studies. 451 (Adopted: 25 June 2018); www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-451-carcinogenicity-studies_9789264071186-en

41. BfArM: Aufgaben und Zuständigkeiten des BfArM. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/artikel.html

42. Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Katrin Helling-Plahr, Michael Theurer, Grigorios Aggelidis, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der FDP – Drucksache 19/16409 – Geschlechtsspezifische Medizin. Drucksache 19/16769 vom 24. Januar 2020

In beiden Datensätzen zeigte sich, dass einige Psychopharmaka und antineoplastische Wirkstoffe bei Frauen häufiger als verdächtige gemeldet wurden als bei Männern. In Bezug auf Nebenwirkungen wurden in beiden Datensätzen Nebenwirkungen des Atmungssystems und Blutungen vorwiegend bei Männern beschrieben. Methoden und Ergebnisse der Studie sind in der Publikation von Christ et al. ausführlich beschrieben.⁵¹ Die Ergebnisse weisen auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen hin.

FAZIT

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Auftreten von Arzneimittelwirkungen und -nebenwirkungen werden in der pharmakologischen Forschung seit Langem beschrieben. Für die Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln sowie für die spätere Überwachung der Arzneimittelsicherheit sind daher geschlechtsspezifische Analysen notwendig. Sie verbessern nicht nur die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und die Therapietreue (Compliance), sondern können gegebenenfalls auch die therapiebedingte Sterblichkeitsrate senken.

Das BfArM berücksichtigt und fordert daher im Rahmen seiner regulatorischen Tätigkeiten heutzutage die umfassende Beachtung geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel und Therapien sowie bei der Überwachung der Arzneimittelsicherheit. Es trägt damit seinem rechtlichen und gesellschaftspolitischen Auftrag Rechnung, im Zuge der Gleichbehandlung von Frauen und Männern in allen Lebensbereichen auch geschlechtsspezifische Unterschiede im medizinischen Bereich zu beachten.

43. Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Birgitt Bender, Dr. Harald Terpe, Elisabeth Scharfenberg, weiterer Abgeordneter und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN – Drucksache 17/6418. Drucksache 17/6634 vom 20. 07. 2011

44. Smith JW et al.: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med.* 1966;65(4):629-640; doi:10.7326/0003-4819-65-4-629

45. Reza N et al.: Representation of women in heart failure clinical trials: Barriers to enrollment and strategies to close the gap. *Am Heart J Plus.* 2022;13:100093; doi:10.1016/j.ahjo.2022. 100093

46. Dumanski SM et al.: Sex, Drugs, and Adverse Drug Reactions: Sex Differences in Laboratory Monitoring Outcomes After Initiation of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System Inhibition Therapy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(9):e007045; doi:10.1161/ CIRCOUTCOMES.120.007045

47. Geller SE et al.: Inclusion, analysis, and reporting of sex and race/ethnicity in clinical trials: have we made progress? *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(3):315-320; doi:10. 1089/ jwh.2010.2469

48. Martin K et al.: Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(1):86-92; doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01953.x

49. Sultana J et al.: Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(1):S73-S77; doi:10.4103/0976-500X.120957

50. Lapeyre-Mestre M: Considering sex-specific adverse drug reactions should be a priority in pharmacovigilance and pharmacoepidemiological studies. *EclinicalMedicine.* 2019;17:100216; doi:10.1016/j.eclinm.2019.11.009

51. Christ P et al.: Identification and comparison of sex-specific serious adverse drug reactions in spontaneous reports and systematically collected reports (ADRED). *Br J Clin Pharmacol.* 2023;117; doi:10.1111/bcp.15941

NEUES IN KÜRZE

TACROLIMUS – TOPIISCHE ANWENDUNG BEI PYODERMA GANGRAENOSUM VOM PRAC NICHT EMPFOHLEN

Der PRAC kam auf der Grundlage der verfügbaren Informationen aus der Literatur und EudraVigilance über das Risiko einer signifikanten systemischen Absorption bei der Off-Label-Anwendung von Tacrolimus enthaltenden Arzneimitteln zur topischen Behandlung von Pyoderma gangraenosum zu dem Schluss, dass die Produktinformationen dieser Arzneimittel dahingehend geändert werden sollen, dass Pyoderma gangraenosum in die Liste der in der Fachinformation genannten Erkrankungen, für die Tacrolimus-Salbe nicht empfohlen wird, aufgenommen wird.

Topisches Tacrolimus hat nachweislich eine siebenmal höhere Absorptionsrate, wenn es auf geschädigte und nicht auf intakte Haut aufgetragen wird.¹

Auch wenn nicht in allen Fällen über eine signifikante systemische Absorption bei topischer Anwendung bei Patienten mit Pyoderma gangraenosum informiert wurde, wurde in der Literatur über systemische Tacrolimus-Konzentrationen berichtet, die therapeutische (10,2 ng/ml Ghislain et al.² und 13,0 ng/ml Pitarch et al.³) oder supratherapeutische Werte (19 ng/ml Wollina⁴) erreichten. Dieser Anstieg der Tacrolimus-Spiegel wurde im Fall von Wollina 2013 und möglicherweise im Fall von Ghislain et al. 2004 mit akuter Niereninsuffizienz als Nebenwirkung in Verbindung gebracht. Weiterhin besteht die Möglichkeit eines Underreportings dieser Nebenwirkung.

Der PRAC ist der Auffassung, dass in Erwägung gezogen werden soll, diese Änderung der Produktinformation aktiv an Fachkräfte des Gesundheitswesens zu kommunizieren, die Patienten mit Pyoderma gangraenosum behandeln.

Der Beschluss erfolgte auf der Sitzungsperiode vom 27.–30.11.2023 des PRAC im Rahmen der Bewertung der regelmäßig aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (Periodic Safety Update Report, PSUR).

1. Ruzicka T et al.: Tacrolimus. The Drug for the Turn of the Millennium? Arch Dermatol. 1999;135(5):574-580; doi:10.1001/archderm.135.5.574
2. Ghislain P-D et al.: Efficacy and systemic absorption of topical tacrolimus used in pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol. 2004;150(5):1052-1053; doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05914.x
3. Pitarch G et al.: Systemic absorption of topical tacrolimus in Pyoderma gangrenosum. Acta Derm Venereol. 2006;86(1):64-65; doi:10.1080/00015550510040923
4. Wollina U: Letter to the editor: Temporary renal insufficiency associated with topical tacrolimus treatment of multilocal pyoderma gangrenosum. J Dermatol Case Rep. 2013; 7(3):106-107; doi: 10.3315/jdcr.2013.1154

NEUES PORTAL FÜR DIE ONLINE-ANZEIGEN VON ANWENUNGSBEOBACHTUNGEN UND NICHTINTERVENTIONELLEN UNBEDENKLICHKEITSSTUDIEN BEIM BFARM

Vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde am 29. Januar 2024 das Anzeigenportal zur Anzeige von Anwendungsbeobachtungen (AWB) nach § 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien (PASS) nach § 63f Absatz 1 Arzneimittelgesetz oder § 63g Absatz 2 Satz 1 Arzneimittelgesetz oder Artikel 107n Absatz 3 Satz 2 der Richtlinie 2001/83/EG freigeschaltet.

Das Anzeigenportal ersetzt für das BfArM das bisherige Verfahren, bei dem Anzeigen mittels

eines vom BfArM zur Verfügung gestellten PDF-Formulars per E-Mail an das BfArM gesendet werden.

Informationen zum Anzeigenportal sowie zu nichtinterventionellen Studien sind unter www.bfarm.de/awbpass-portal und auf der BfArM-Website unter www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Nichtinterventionelle-Studien/_node.html verfügbar.

Eine Anbindung des Paul-Ehrlich-Instituts (Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, PEI) an das Anzeigenportal wird

im Laufe des Jahres erfolgen. Bis dahin muss für die Anzeige von AWB und PASS an das Paul-Ehrlich-Institut weiterhin das PDF-Formular, das vom Paul-Ehrlich-Institut zur Verfügung gestellt wird, verwendet werden. Informationen sind auf der Paul-Ehrlich-Institut-Website unter www.pei.de/DE/regulation/klinische-pruefung/anwendungsbeobachtungen/awb-node.html verfügbar.

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2024 //

(STAND 10.03.24)

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.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28–31 August 2023. News 01/09/2023; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-31-august-2023

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)

Hydroxyprogesteronhaltige Arzneimittel: Überprüfung zum Krebsrisiko

Hinweis: In Deutschland sind seit dem 10.12.2005 keine hydroxyprogesteronhaltigen Arzneimittel mehr zugelassen.

Die EMA hat eine Überprüfung hydroxyprogesteronhaltiger Arzneimittel eingeleitet, nachdem Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit dieser Arzneimittel aufgekommen sind. In der EU sind diese Arzneimittel als Hydroxyprogesteroncaproat erhältlich und werden schwangeren Frauen als Injektion verabreicht, um Fehlgeburten oder Frühgeburten zu verhindern. In einigen Ländern sind sie auch für die Behandlung verschiedener gynäkologischer Störungen zugelassen, darunter auch solche, die durch einen Mangel an einem Hormon namens Progesteron verursacht werden.

Weitere Informationen im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Ausgabe 2/2023, Seite 45:

www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/2023/2-2023.html

und unter folgendem Link bei der EMA: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/hydroxyprogesterone-containing-medicinal-products

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

keine

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

PRAC-SITZUNG VOM 05. BIS 08. FEBRUAR 2024

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 5–8 February 2024 PRAC meeting. 4 March 2024, EMA/PRAC/54558/2024; www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-february-2024-prac-meeting_en.pdf

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. Februar 2024

keine

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. Februar 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal
Adagrasib	20051	schwere Hautreaktionen (SCAR)
Ceftriaxon	1964	Ausfällung bei Verabreichung mit kalziumhaltigen Lösungen bei Säuglingen zwischen 29 Tagen und 1 Jahr
Medroxyprogesteronacetat	20030	Meningeom
Methotrexat	20031	Hyperhomocysteinämie
Valaciclovir	20047	akute Hepatitis

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. Februar 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Nivolumab, Relatlimab; Pembrolizumab; Tislelizumab; Tremelimumab	19958	Zöliakie	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V., Merck Europe B.V., AstraZeneca AB, Roche Registration GmbH, Regeneron Ireland Designated Activity mpany, GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, Beigene Ireland Limited: Kommentierung der vorgeschlagenen Ergänzungen zu den Produktinformationen und Bereitstellung der Häufigkeitsangaben zu den Nebenwirkungen (Einreichung bis 7. März 2024)

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Nivolumab, Relatlimab; Pembrolizumab; Tislelizumab; Tremelimumab	19955	Pankreas- versagen	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V., Merck Europe B.V., AstraZeneca AB, Roche Registration GmbH, Regeneron Ireland Designated Activity Company, GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, Beigene Ireland Limited: Kommentierung der vorgeschlagenen Ergän- zungen zu den Produktinformationen und Bereitstellung der Häufigkeitsangaben zu den Nebenwirkungen (Einreichung bis 7. März 2024)
Chlorhexidin und andere relevante Chlorhexidin enthaltende Kombinations- arzneimittel zur kutanen Anwendung	19970	persistierende Hornhaut- verletzungen und erheb- liche Seh- behinderung	Becton Dickinson France, 3M Deutschland GmbH, Mölnlycke Health Care: Kommentierung der vorgeschlagenen Ergän- zungen zu den Produktinformationen (bis 7. März 2024)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8–11 January 2024 PRAC meeting. 5 February 2024, EMA/PRAC/2748/2024; www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-january-2024-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 08. BIS 11. JANUAR 2024

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Januar 2024

Amphotericin B, Lipidformulierungen – Hyperkaliämie (EPITT-Nr. 19966)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und der von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Übersichten stimmt der PRAC überein, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine weiteren Maßnahmen für Nicht-Lipidformulierungen von Amphotericin B, d. h. Fungizone, 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Cheplapharm Arzneimittel GmbH), für gerechtfertigt gehalten werden.

Die Zulassungsinhaber von Lipidformulierungen von Amphotericin B, d. h. AmBisome 50 mg, Amphotericin B Pulver zur Dispersion zur Herstellung einer Infusionslösung (Gilead) und Abelcet Lipid Complex 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Teva), sollen innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen, unter Berücksichtigung des bereits bestehenden Wortlauts bei einigen national zugelassenen Produkten, um Hyperkaliämie als häufig auftretende Nebenwirkung zu ergänzen. Die genauen Textänderungen sind dem deutschsprachigen EMA-Dokument zu entnehmen.¹

Es wurden Fälle von Hyperkaliämie (von denen einige zu Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand führten) berichtet. Die meisten dieser Fälle traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf und einige nach Kaliumsupplementierung bei Patienten mit vorangegangener Hypokaliämie. Daher sollten

¹ EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 8. bis 11. Januar 2024; 5 February 2024 EMA/PRAC/29783/2024

die Nierenfunktion und die Kaliumwerte vor und während der Behandlung gemessen werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung, bei denen bereits ein Nierenversagen aufgetreten ist, oder bei Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten.

Avatrombopag – Antiphospholipid-Syndrom (EPITT-Nr. 19954)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und der vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Übersicht stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Doptelet, Swedish Orphan Biovitrum AB, innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in der Produktinformation zusätzlich auf das potenziell erhöhte thrombotische Risiko bei Vorliegen erworbener Risikofaktoren wie z. B. einem Antiphospholipid-Syndrom in der Anamnese hinzuweisen.

Cefotaxim – Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (EPITT-Nr. 19960)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und der vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Übersicht stimmt der PRAC überein, dass alle Zulassungsinhaber von cefotaximhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktionsinformationen um die Nebenwirkung Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) mit unbekannter Häufigkeit zu ergänzen. Die genauen Textänderungen sind dem deutschsprachigen EMA-Dokument zu entnehmen.²

Cobimetinib; Vemurafenib – aphthöses Geschwür, Mundgeschwür, Stomatitis, wunder Mund (EPITT-Nr. 19961)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, aus klinischen Studien und der Literatur sowie der vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Übersicht stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von COTELLIC und ZELBORAF (Roche Registration GmbH) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen soll, um die Produktinformationen um wunder Mund, Geschwüre im Mund sowie Entzündung der Schleimhäute (Stomatitis) als häufig auftretende Nebenwirkungen zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Januar 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal
Aflibercept; Ranibizumab	20024	toxische Nephropathie nach intravitrealer Applikation
Axicabtagen-Ciloleucel; Idcabtagen vicleucel; Lisocabtagen maraleucel; Ciltabtagen autoleucel; Tisagenlecleucel; Brexucabtagen autoleucel	20040	sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung

² EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 8. bis 11. Januar 2024; 5 February 2024 EMA/PRAC/29783/2024

Wirkstoff	EPITT	Signal
Baricitinib	20038	Hypoglykämie bei Diabetes-Patienten
Canagliflozin; Dapagliflozin; Empagliflozin; Empagliflozin; Metformin	20019	Polyzythämie
Clobazam	20041	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Dabrafenib; Trametinib	20022	akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom)
Ixazomib	20023	Vaskulitis
Manidipin	20026	Aszites
Propofol	20020	Leberversagen

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Januar 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Avatrombopag	19954	Antiphospholipid-Syndrom	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ): Überwachung der Aspekte des Antiphospholipid-Syndroms (APS)/katastrophalen Antiphospholipid-Syndroms (CAPS) im nächsten PSUR

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 27–30 November 2023 PRAC meeting. 5 January 2023, EMA/PRAC/539397/2023; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-november-2023-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 27. BIS 30. NOVEMBER 2023

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 27. bis 30. November 2023

Axicabtagen-Ciloleucel – progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (EPITT-Nr. 19940)

Nach Prüfung der verfügbaren Daten, einschließlich der vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Überprüfung, stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber für Yescarta (Kite Pharma EU B. V.) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderung der Produktinformation vorlegen soll. Darin soll darüber informiert werden, dass eine Reaktivierung des JC-Virus, die zu einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) führt, bei Patienten berichtet wurde, die mit Yescarta behandelt wurden und zuvor auch andere immunsuppressive Arzneimittel erhalten hatten. Weiter soll darüber informiert werden, dass über Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet wurde und die Möglichkeit einer PML bei immunsupprimierten Patienten mit neu auftretenden oder sich verschlimmernden neurologischen Symptomen in Betracht gezogen werden und entsprechende diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden sollten.

Dabrafenib, Trametinib – periphere Neuropathie (EPITT-Nr. 19947)

Nach Prüfung der verfügbaren Informationen, einschließlich dem vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Review, stimmt der PRAC darin überein, dass der Zulassungsinhaber von Tafinlar und Mekinist (Novartis Europharm Limited) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen soll, um die Produktinformationen um periphere Neuropathie als häufig auftretende Nebenwirkung zu ergänzen.

Pirfenidon – Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (EPITT-Nr. 19920)

Unter Berücksichtigung des bekannten Zusammenhangs zwischen der Therapie mit Pirfenidon und dem Auftreten schwerer Hautreaktionen und den neuen Informationen über das Auftreten von Arzneimittel-exanthemen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) einschließlich des vom Zulassungsinhaber von Esbriet (Roche Registration GmbH) vorgelegten kumulativen Reviews stimmt der PRAC darin überein, dass die Zulassungsinhaber von Esbriet, Pirfenidon axunio und Pirfenidon Viatris (Roche Registration GmbH, Axunio Pharma GmbH, Viatris Limited) innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um die Nebenwirkung DRESS bei unbekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 27. bis 30. November 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal
Afatinib	19987	verstärktes Wimpernwachstum
Brolucizumab	20016	Skleritis
Dabrafenib; Trametinib	19947	periphere Neuropathie (s.o.)
Doxycyclin	19997	Suizidalität
Ethambutol	20018	Arzneimittel-exantheme mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Glatiramer	19990	Anaphylaxie mit langer Latenzzeit
Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten ³	19946	Suizidgedanken und Selbstverletzungsgedanken
Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor; Ivacaftor; Lumacaftor, Ivacaftor; Tezacaftor, Ivacaftor	20000	intrakranielle Druckerhöhung

³ Dulaglutid; Exenatid; Insulin Degludec, Liraglutid; Liraglutid; Insulin Glargin, Lixisenatid; Lixisenatid; Semaglutid; Tirzepatid

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 27. bis 30. November 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Axicabtagen-Ciloleucel	19940	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	s.o. Aufnahme von PML in die PSUR-Liste der Sicherheitsbedenken und ggf. Folgemaßnahmen

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 04–07 March 2024. 04 March 2024, EMA/PRAC/57049/2024; www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-4-7-march-2024_en.pdf

Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 04. bis 07.03.2024 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)	
Acetazolamid (EPITT 20050)	Lungenödeme
Bumetanid (EPITT 20033)	toxisch epidermale Nekrolyse
Dupilumab (EPITT 20054)	Thrombozytopenie
Entrectinib	Myokarditis
Epcoritamab (EPITT 20056)	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Glofitamab (EPITT 20058)	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)
Humaner 9-valenter Papillomvirus-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert) Gardasil 9 (EPITT 20046)	Granulombildung
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
keine	
laufende Signalverfahren	
Abemaciclib (EPITT 19973)	Erythema multiforme
Elasomeran (EPITT 20015)	postmenopausale Blutungen
Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten ⁴ (EPITT 19974)	Aspiration und Aspirationspneumonie
Tozinameran (EPITT 19989)	postmenopausale Blutungen
Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen	
keine	

⁴Dulaglutid; Exenatid; Insulin Degludec, Liraglutid; Liraglutid; Insulin Glargin, Lixisenatid; Lixisenatid; Semaglutid; Tirzepatid

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 4–7 March 2024. 8 March 2024; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-4-7-march-2024

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5–8 February 2024. 9 February 2024; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-february-2024

Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

Kausaler Zusammenhang zwischen den COVID-19-Impfstoffen Comirnaty und Spikevax und Fällen von Blutungen nach der Menopause – unzureichende Belege

Der Sicherheitsausschuss der EMA (PRAC) kam zu dem Schluss, dass nicht genügend Anhaltspunkte vorliegen, um einen kausalen Zusammenhang zwischen den COVID-19-Impfstoffen Comirnaty und Spikevax und Fällen von Blutungen nach der Menopause herzustellen. Postmenopausale Blutungen werden gemeinhin als vaginale Blutungen definiert, die ein Jahr oder länger nach der letzten Menstruation auftreten. Postmenopausale Blutungen gelten immer als abnormal und können ein Symptom für ernsthafte Erkrankungen sein. Kürzlich tauchten neue Informationen aus der medizinischen Fachliteratur sowie Daten aus der Zeit nach der Zulassung auf, die eine Untersuchung der postmenopausalen Blutungen bei den beiden Impfstoffen erforderlich machten. Der PRAC bewertete alle verfügbaren Daten, einschließlich der Erkenntnisse aus der Literatur und der verfügbaren Spontanberichte über vermutete Nebenwirkungen nach dem Inverkehrbringen. Nach sorgfältiger Prüfung kam der PRAC zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten keinen kausalen Zusammenhang belegen und eine Aktualisierung der Produktinformationen für beide Impfstoffe nicht gerechtfertigt ist. Der Ausschuss wird diese Frage sowohl für Comirnaty als auch für Spikevax im Rahmen der etablierten Sicherheitsüberwachungspraktiken weiter beobachten.

Paxlovid: Risiko schwerwiegender und potenziell tödlicher Nebenwirkungen in Kombination mit bestimmten Immunsuppressiva

Der PRAC erinnert die Angehörigen der Heilberufe an das Risiko schwerwiegender und potenziell tödlicher Nebenwirkungen von Paxlovid (Nirmatrelvir, Ritonavir), wenn es in Kombination mit bestimmten Immunsuppressiva angewendet wird, die einen engen sicheren Dosierungsbereich haben (bei dem kleine Änderungen der Dosis zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können), und zwar aufgrund von Wechselwirkungen zwischen diesen Arzneimitteln, die die Fähigkeit des Körpers zur Eliminierung dieser Arzneimittel verringern.

Paxlovid ist ein Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Erkrankungsverläufe besteht. Bei den betroffenen Immunsuppressiva handelt es sich um sogenannte Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin) und mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus), die die Aktivität des Immunsystems verringern. Sie werden zur Behandlung bestimmter Autoimmunerkrankungen oder zur Verhinderung der Abstoßung von transplantierten Organen eingesetzt.

Paxlovid sollte nur dann zusammen mit Tacrolimus, Ciclosporin, Everolimus oder Sirolimus verabreicht werden, wenn eine enge und regelmäßige Überwachung ihrer Blutspiegel möglich ist, um durch Wechselwirkungen verursachte schwere Nebenwirkungen zu verhindern. Das medizinische Fachpersonal soll sich mit einer multidisziplinären Gruppe von Spezialisten beraten, um der Komplexität der gleichzeitigen Einnahme dieser Arzneimittel gerecht zu werden.

Paxlovid darf nicht in Kombination mit Arzneimitteln verabreicht werden, deren Ausscheidung aus dem Körper in hohem Maße von einer Reihe von Leberenzymen, CYP3A, abhängt und die ebenfalls eine geringe therapeutische Breite haben. Dazu gehört das Immunsuppressivum Voclosporin. Vor Behandlungsbeginn mit Paxlovid soll das medizinische Fachpersonal sorgfältig den potenziellen Nutzen der Behandlung mit Paxlovid gegen das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen im Falle der gleichzeitigen Verabreichung mit Immunsuppressiva abwägen.

Der PRAC prüfte alle verfügbaren Informationen, einschließlich Berichten über schwerwiegende Nebenwirkungen, von denen einige tödlich verliefen, die auf Wechselwirkungen zwischen Paxlovid und diesen Immunsuppressiva zurückzuführen waren. In mehreren Fällen stiegen die Blutspiegel dieser Immunsuppressiva schnell auf toxische Werte an, was zu lebensbedrohlichen Zuständen führte. Daher stimmte der PRAC der Versendung einer direkten Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zu (Direct Healthcare Professional Communication, DHCP; in Deutschland – Rote-Hand-Brief), um sie an das Risiko dieser Wechselwirkungen zu erinnern, das bekannt ist und bereits in den Produktinformationen für dieses Arzneimittel beschrieben wird. Der DHCP wird von den Zulassungsinhabern gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Heilberufe versendet und auf der Seite „Direct healthcare professional communications“ der EMA sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8–11 January 2024. 12 January 2024; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-january-2024

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 January 2024. 12 January 2024; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-january-2024

Mögliches Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter mit Valproat behandelt wurden

Der PRAC empfiehlt Vorsichtsmaßnahmen für die Behandlung von männlichen Patienten mit valproat-haltigen Arzneimitteln. Diese Maßnahmen zielen auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Männern ab, die in den drei Monaten vor der Empfängnis mit Valproat behandelt wurden.

Weitere Informationen können den Seiten 4–13 dieser Ausgabe des Bulletins entnommen werden.

Beginn der Sicherheitsüberprüfung von CAR-T-Zell-Therapeutika

Der Ausschuss für Risikobeurteilung (PRAC) hat ein Signalverfahren eingeleitet, um die Daten zu sekundären bösartigen Erkrankungen im Zusammenhang mit T-Zellen (Krebserkrankungen, die von T-Zellen ausgehen), einschließlich T-Zell-Lymphomen und Leukämie, für die sechs zugelassenen chimären Antigenrezeptor(CAR)-T-Zell-Medikamente zu überprüfen.

CAR-T-Zell-basierte Gentherapeutika gehören zu personalisierten Krebsimmuntherapien, bei denen die T-Zellen der Patienten umprogrammiert und neu injiziert werden, um den Krebs zu bekämpfen.

In der Europäischen Union (EU) sind sechs CAR-T-Zell-Produkte zugelassen: Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus und Yescarta. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung von Blutkrebsarten wie B-Zell-Leukämie, B-Zell-Lymphom, follikulärem Lymphom, multiplem Myelom und Mantelzell-Lymphom bei Patienten eingesetzt, deren Krebserkrankung wieder aufgetreten ist (Rezidiv) oder nicht mehr auf die vorherige Behandlung anspricht (refraktär).

Bei allen sechs CAR-T-Zell-Präparaten wurden sekundäre Malignome zum Zeitpunkt der Zulassung als wichtiges potenzielles Risiko betrachtet und in die Risikomanagementpläne (RMP) aufgenommen. Die Zulassungsinhaber der zugelassenen Arzneimittel müssen regelmäßig Zwischenergebnisse aus den vorgeschriebenen Langzeitstudien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit sowie im Rahmen der regelmäßigen aktualisierten Berichte zur Unbedenklichkeit (PSURs) vorlegen.

Der PRAC prüft nun alle verfügbaren Daten, einschließlich der Informationen über 23 Fälle von verschiedenen Arten von T-Zell-Lymphomen oder -Leukämie in EudraVigilance, der EU-Datenbank für Nebenwirkungen von Arzneimitteln, und wird über die Notwendigkeit etwaiger regulatorischer Maßnahmen entscheiden.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 27. bis 30. November 2023, 08. bis 11. Januar, 05. bis 08. Februar und 04. bis 07. März statt.

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



AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

11.03.2024 AKTUALISIERUNG DER HILFSTELLUNGSDOKUMENTE ZUR EINREICHUNG UND GENEHMIGUNG VON BEHÖRDLICH GENEHMIGTEN SCHULUNGSMATERIALIEN

Die Abteilung Pharmakovigilanz informiert über die Überarbeitung der Hilfestellungsdokumente zur Einreichung und Genehmigung von behördlich genehmigten Schulungsmaterialien.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

11.03.2024 INFORMATIONEN ZU EINREICHUNG UND GENEHMIGUNG VON SCHULUNGSMATERIALIEN

Aktualisierung der Hilfestellungsdokumente zur Einreichung und Genehmigung von behördlich genehmigten Schulungsmaterialien.

20.02.2024 – Abschluss Harmonisierung von Schulungsmaterial zu Valproat

13.02.2024 – Einreichungen von Schulungsmaterial für Pomalidomid

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

08.03.2024 SPIOLTO RESPIMAT: MÖGLICHERWEISE DEFEKTER DOSISZÄHLER

Die Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG informiert in einem Informationsbrief über möglicherweise defekte Dosiszähler bei den Chargen E44551A und E56624 des Arzneimittels Spiolto Respimat 2,5 Mikrogramm / 2,5 Mikrogramm. Nach Verabreichung von etwa zehn Hüben kann der Dosiszähler bei einer Restanzeige von etwa 50 Hüben stecken bleiben. Ebenso wird der Respimat (Sprühvernebler) nach dem Verabreichen von 60 Dosen nicht gesperrt. Trotz des Fehlers wird eine korrekte Menge an Arzneimittel vom Inhalator abgegeben. Gemäß der Ursachenanalyse ist nur eine limitierte Anzahl von Packungen der genannten Chargen potenziell von dem Defekt betroffen.

Der für die Inhalation verwendete Respimat mit dem möglichen Defekt wurde auch für Chargen des Arzneimittels Spiriva Respimat (Wirkstoff: Tiotropiumbromid) eingesetzt. Das BfArM weist darauf hin, dass von dieser Problematik daher auch Chargen der parallel importierten Arzneimittel Spiolto Respimat und Spiriva Respimat betroffen sein können.

Weitere Informationen dazu finden Sie auch auf der Seite der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/

Informationsbrief:

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/info-spiolto.pdf

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

07.03.2024 TACROLIMUS (TOPISCHE DARREICHUNGSFORMEN): HINZUFÜGEN VON PYODERMA GANGRAENOSUM IN DIE LISTE DER IN DER FACHINFORMATION GENANNTE ERKRANKUNGEN, FÜR DIE TACROLIMUS-SALBE NICHT EMPFOHLEN WIRD – UMSETZUNG DES DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSSES DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION ZUM PSUR SINGLE ASSESSMENT VOM 22.02.2024

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Tacrolimus (topische Darreichungsformen) wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Europäische Kommission einen Durchführungsbeschluss erlassen. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen an den wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Mit Bescheid vom 05.03.2024 setzt das BfArM den Kommissionsbeschluss um.

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: In Anbetracht der verfügbaren Daten aus Literaturfällen über das Risiko einer signifikanten systemischen Absorption bei der Off-Label-Anwendung zur Behandlung von Pyoderma gangraenosum kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Tacrolimus (topische Anwendung) enthalten, dahingehend geändert werden sollten, dass Pyoderma gangraenosum in die Liste der in der Fachinformation genannten Erkrankungen, für die Tacrolimus-Salbe nicht empfohlen wird, aufgenommen wird.

Nach Prüfung der PRAC-Empfehlung stimmt der CHMP den allgemeinen Schlussfolgerungen und der Begründung der PRAC-Empfehlung zu.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

04.03.2023 PAROXETIN: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG LEUKOPENIE (BEGRÜNDETE MÖGLICHKEIT EINES KAUSALEN ZUSAMMENHANGS) ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Paroxetin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) beschlossen, die Fach- und Gebrauchsinformationen an den wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Mit Bescheid vom 28.02.2024 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Leukopenie aus klinischen Studien, der Literatur, Spontanberichten und einer positiven De-Challenge und / oder Re-Challenge hält der federführende Mitgliedstaat einen kausalen Zusammenhang zwischen Paroxetin und Leukopenie zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von paroxetinhaltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der PRAC-Empfehlung stimmt die CMDh den allgemeinen wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC und den Gründen für die Empfehlung zu.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

39

01.03.2024 SACHVERSTÄNDIGENAUSSCHUSS FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT NACH § 53 ABSATZ 2 AMG – 88. SITZUNG (23. JANUAR 2024) – AUSZÜGE AUS DEM ERGEBNISPROTOKOLL
Top 4 Desogestrel 75 µg: Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung
Ergebnis: Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt einstimmig, den Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Desogestrel 75 µg zur oralen Anwendung abzulehnen.

LINK
ZUM BEITRAG

27.02.2024 RABIPUR IN FEHLERHAFT BEDRUCKTER DEUTSCHER VERPACKUNG EINGESCHRÄNKT VERFÜGBAR
Rabipur ist ein Impfstoff gegen Tollwut, der sowohl vorbeugend eingesetzt werden kann als auch zur Postexpositionsprophylaxe. Der Zulassungsinhaber Bavarian Nordic hat Anfang Februar Chargen des Impfstoffs auf den Markt gebracht, die einen Druckfehler auf der Verpackung enthalten: Anstelle des Begriffs „Tollwut-Impfstoff“ ist an drei Positionen der Faltschachtel das Wort „Tollwut-Impstoff“ (ohne „f“) aufgedruckt. Da derzeit Lieferengpässe für beide auf dem deutschen Markt verfügbaren Tollwut-Impfstoffe bestehen, wird Bavarian Nordic zur minimalen Sicherstellung der Versorgung mit Tollwut-Impfstoffen den Impfstoff weiterhin eingeschränkt in der fehlerhaft bedruckten Packung auf den Markt bringen, bis korrekt verpackte Ware verfügbar ist. Das Paul-Ehrlich-Institut weist darauf hin, dass die Freigabe der Chargen, die von diesem Druckfehler betroffen sind, erfolgt ist. Der Druckfehler hat keinen Einfluss auf die Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität des Impfstoffs.

LINK
ZUM BEITRAG

26.02.2024 GEMCITABIN: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG AKUTE GENERALISIERTE EXANTHEMATISCHE PUSTULOSE (AGEP) (BEGRÜNDETE MÖGLICHKEIT EINES KAUSALEN ZUSAMMENHANGS) ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE (IN DER FASSUNG DES CORRIGENDUMS CORR.1 VOM 25.10.2023)
Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Gemcitabin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) beschlossen, die Fach- und Gebrauchsinformationen an den wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. 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.
Mit Bescheid vom 21.02.2024 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um. Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: In Anbetracht der verfügbaren Daten zur akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) aus zwei Fallberichten nach Markteinführung mit bestätigter Diagnose und Kausalität, die wahrscheinlich mit Gemcitabin zusammenhängt, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, einer positiven De-Challenge und keiner alternativen Ursache, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen gemcitabinhaltigen Arzneimitteln und AGEP zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Gemcitabin enthalten, entsprechend geändert werden sollten. Darüber hinaus sind andere Arten schwerwiegender kutaner Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), nämlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxische epidermale Nekrolyse (TEN), bereits in den Fachinformationen als Nebenwirkung von Gemcitabin aufgeführt. Angesichts der Schwere von AGEP, SJS/TEN sollte ein allgemeiner Warnhinweis bezüglich SCAR hinzugefügt werden.
Nach Prüfung der PRAC-Empfehlung stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

LINK
ZUM BEITRAG

23.02.2024 KOMBINIERTE HORMONALE KONTRAZEPTIVA MIT CHLORMADINONACETAT/ETHINYLESTRADIOL: LEICHT ERHÖHTES RISIKO FÜR VENÖSE THROMBOEMBOLIEN
Die Zulassungsinhaber von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol enthalten, möchten in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber informieren, dass die retrospektive Kohortenstudie RIVET-RCS (Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism with the Use of Combined Oral Contraceptives Containing Chlormadinone Acetate [CMA]/Ethinylestradiol [EE] and Levonorgestrel [LNG]/Ethinylestradiol) zu dem Schluss kam, dass Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit den Wirkstoffen Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol einnehmen, ein 1,25-fach erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien haben im Vergleich zu Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit den Wirkstoffen Levonorgestrel und Ethinylestradiol einnehmen. Für das Gespräch zwischen Arzt und Patientin stehen die aktuelle ärztliche Checkliste für die Verschreibung sowie die Informationskarte mit weiterführenden Informationen für die Patientin zur Verfügung.
Rote-Hand-Brief vom 23.02.2024:
www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/rhb-chlormadinon-estradiol.pdf

LINK
ZUM BEITRAG

23.02.2024 INFORMATIONEN ZU ROTE-HAND-BRIEFEN UND INFORMATIONSBRIEFEN
Das BfArM veröffentlicht neue Hinweise zu anstehenden Rote-Hand-Briefen und Informationsbriefen.
Das aktuelle Register zur Suche von Rote-Hand-Briefen und Informationsbriefen finden Sie unter:
www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/_node.html

LINK
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

19.02.2024 VALPROAT: MÖGLICHES RISIKO FÜR NEUROLOGISCHE ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN BEI KINDERN, DEREN VÄTER MIT VALPROAT BEHANDELT WURDEN

Die Zulassungsinhaber von valproathaltigen Arzneimitteln informieren in einem Rote-Hand-Brief über neue Maßnahmen in Bezug auf das mögliche Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden. Weitere Informationen sind dem Beitrag ab Seite 4 zu entnehmen.

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

15.02.2024 PSEUDOEPHEDRIN: RISIKO FÜR POSTERIORES REVERSIBLES ENZEPHALOPATHIESYNDROM UND REVERSIBLES ZEREBRALES VASOKONSTRIKTIONSSYNDROM

Die Zulassungsinhaber von pseudoephedrinhaltigen Arzneimitteln möchten Sie in einem Rote-Hand-Brief in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM darüber informieren, dass unter der Anwendung von pseudoephedrinhaltigen Arzneimitteln wenige Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) und eines reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndroms (RCVS) berichtet wurden. Daher sind pseudoephedrinhaltige Arzneimittel bei Patienten mit schwerer oder unkontrollierter Hypertonie oder mit schwerer akuter oder chronischer Nierenerkrankung oder Niereninsuffizienz kontraindiziert, da diese Erkrankungen das Risiko für PRES oder RCVS erhöhen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Einnahme pseudoephedrinhaltiger Arzneimittel sofort zu beenden und sich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome von PRES oder RCVS auftreten.

Rote-Hand-Brief:
www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2024/rhb-pseudoephedrin.pdf

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

15.02.2024 GADOLINIUMHALTIGE KONTRASTMITTEL: GADOLINIUMABLAGERUNGEN IM GEHIRN UND ANDEREN GEWEBEN

Für gadoliniumhaltige Kontrastmittel ist das Ruhen der Zulassungen bis zum 28.02.2026 verlängert worden.

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

09.02.2024 COBIMETINIB; VEMURAFENIB – APHTHEN, MUNDGESCHWÜR, STOMATITIS

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, aus klinischen Studien und der Literatur sowie der vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Übersicht stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Cotelic und Zelboraf (Roche Registration GmbH) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen soll, um die Produktinformationen um die häufig auftretenden Nebenwirkungen wunder Mund, Geschwüre im Mund sowie Entzündung der Schleimhäute (Stomatitis) zu ergänzen.

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

09.02.2024 CEFOTAXIM – ARZNEIMITTELEXANTHEM MIT EOSINOPHILIE UND SYSTEMISCHEN SYMPTOMEN (DRESS)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und der vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Übersicht stimmt der PRAC überein, dass alle Zulassungsinhaber von cefotaximhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um die Nebenwirkung Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) mit unbekannter Häufigkeit zu ergänzen. Die genauen Textänderungen sind dem deutschsprachigen EMA-Dokument zu entnehmen.

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

09.02.2024 AVATROMBOPAG – ANTIPHOSPHOLIPIDSYNDROM

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und der vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Übersicht stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Doptelet, Swedish Orphan Biovitrum AB, innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in der Produktinformation zusätzlich auf das potenziell erhöhte thrombotische Risiko bei Vorliegen erworbener Risikofaktoren wie z. B. eines Antiphospholipidsyndroms in der Anamnese hinzuweisen.

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

09.02.2024 AMPHOTERICIN B, LIPIDFORMULIERUNGEN – HYPERKALIÄMIE

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und der von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Übersichten stimmt der PRAC überein, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine weiteren Maßnahmen für Nicht-Lipidformulierungen von Amphotericin B, d. h. Fungizone, 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Cheplapharm Arzneimittel GmbH), für gerechtfertigt gehalten werden.

[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