

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 2 | Juni 2021

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Sichere Anwendung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva	03
Gadoliniumhaltige Kontrastmittel: Ablagerungen im Körper und Gehirn und möglicherweise damit im Zusammenhang stehende langfristige Folgewirkungen – aktueller Stand und Ausblick aus regulatorischer Sicht	04
Risiko venöser Thromboembolien bei Einnahme von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva	13
Unerwünschte Reaktionen bei der Blutspende: Ergebnisse einer Online-Umfrage unter Spenderinnen und Spendern in Deutschland	18

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Dosierung flüssiger Zubereitungen zum Einnehmen – Potenzial für Medikationsfehler	25
---	----

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April 2021 bis Juni 2021	36
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen	38

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	51
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

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

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

Die Printversion kann auf der Homepage des BfArM (www.bfarm.de/bulletin) 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/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/Newsletter/newsletter_node.html

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen werden (www.bfarm.de/bulletin 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 UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

// Sichere Anwendung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva //

Liebe Leserinnen und Leser,

in Deutschland sind kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) die am weitesten verbreitete Verhütungsmethode. Alle KHK erhöhen das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Obwohl das Gesamtrisiko unter Anwendung dieser Arzneimittel gering ist, kann das Auftreten von Blutgerinnseln gesundheitlich schwerwiegende Folgen haben. Da das Grundrisiko für VTE bei Frauen unterschiedlich ist, müssen die individuellen Gegenanzeigen und Risikofaktoren unbedingt beachtet werden.

KHK, die niedrig dosiertes Ethinylestradiol (<50 µg) in Kombination mit Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, haben hierfür das geringste Risiko. Das höhere Risiko venöser Thromboembolien der KHK der dritten und vierten Generation, welche die Gestagene Desogestrel, Gestoden, Drospirenon oder Dienogest enthalten, ist schon länger bekannt und wiederholt Gegenstand von europäischen und nationalen Verfahren der Risikobewertung. Nach ersten Berichten zu den Inhaltsstoffen Desogestrel und Gestoden im Vergleich zu Levonorgestrel 2001 wies die EMA in Kooperation mit den nationalen Arzneimittelbehörden im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens im selben Jahr auf das erhöhte venöse Thromboembolierisiko der KHK der dritten Generation hin. Bei einer Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der KHK der dritten und vierten Generation in einem weiteren Verfahren 2013/2014 bewertete die EMA das Thromboembolierisiko der KHK neu, was zur Aufnahme von umfangreichen Warnhinweisen und weiteren Risikominimierungsmaßnahmen führte, um die Anwenderinnen und Angehörigen der Heilberufe umfassender zu informieren und zu schützen. Die u. a. vom BfArM vertretene Position, insbesondere bei Erstverordnungen sowie für Frauen mit erhöhtem Grundrisiko nur noch KHK mit dem geringsten Risiko für venöse Thromboembolien zu verordnen, fand in diesem Verfahren keine Mehrheit.

Im Nachgang zu dieser Bewertung hatte das BfArM eine Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit der getroffenen risikominimierenden Maßnahmen in Auftrag gegeben, die zeigte, dass während des Beobachtungszeitraums die Verordnungen für KHK mit dem höchsten Risiko venöser Thromboembolien kontinuierlich zurückgingen, während die mit geringstem und mit noch unbekanntem VTE-Risiko signifikant anstiegen.

Eine aktuelle, vom BfArM geförderte Studie zur Inzidenz von VTE in einer Kohorte von KHK-Neunutzerinnen zwischen 2005 und 2017 mit Daten aus der Forschungsdatenbank GePaRD bestätigt – bei insgesamt geringem VTE-Risiko bei allen KHK – das niedrigste Risiko bei Levonorgestrel kombiniert mit niedrig dosiertem Ethinylestradiol im Vergleich zu anderen KHK. Weiterhin legen die Daten dieser Studie für KHK mit Chlormadinon bzw. Nomegestrol (solche mit bislang noch unbekanntem VTE-Risiko) ein deutlich höheres VTE-Risiko nahe als für Präparate mit dem geringsten Risiko. Ergänzende Daten zum VTE-Risiko von KHK mit Chlormadinon und Nomegestrol werden zudem noch im Rahmen behördlich angeordneter Studien erwartet.

Das BfArM hat im Verbund mit der EMA und den anderen nationalen Arzneimittelbehörden seit vielen Jahren die Sicherheit von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva überwacht und bewertet. Hierdurch konnten den Anwenderinnen und Angehörigen der Heilberufe umfassende Informationen mittels verschiedener Informationsmaterialien, wie aktualisierten Produktinformationen, Rote-Hand-Briefen, Informationskarten für Anwenderinnen, einer Checkliste für die Verschreibung sowie Publikationen, bereitgestellt werden, die evidenzbasierte Entscheidungen für eine möglichst sichere Verwendung von KHK ermöglichen.

Wir bitten Sie, diese Informationen und Empfehlungen, insbesondere die Verordnung der KHK mit dem geringsten Risiko für venöse Thromboembolien (niedrig dosiertes Ethinylestradiol [<50 µg] in Kombination mit Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron) bei der Beratung und Anwendung zu berücksichtigen und uns Nebenwirkungen bei der Anwendung zu melden.

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

// Gadoliniumhaltige Kontrastmittel: Ablagerungen im Körper und Gehirn und möglicherweise damit im Zusammenhang stehende langfristige Folgewirkungen – aktueller Stand und Ausblick aus regulatorischer Sicht //

T. LAMKEMEYER

B. SACHS

W. LÜTKEHERMÖLLE

(BfArM)

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden zur Kontrastverstärkung bei Magnetresonanztomografien für die Diagnose eines breiten Spektrums von Erkrankungen eingesetzt. Im Allgemeinen sind sie gut verträglich und gelten grundsätzlich als sicher. In seltenen Fällen kann es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer krankhaften Vermehrung des Bindegewebes der Haut, der Gelenke und inneren Organe kommen, der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF). Durch die Einführung von Maßnahmen zur Risikominimierung im Jahr 2010 ist die Anzahl gemeldeter und bestätigter NSF-Fälle stark zurückgegangen. Die kontrastverstärkte MRT galt daher weiterhin als sicheres diagnostisches Verfahren, das auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz eingesetzt werden konnte. Im Jahr 2014 wurde erstmals beschrieben, dass es nach Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln auf MRT-Aufnahmen des Gehirns zu einer Erhöhung der Signalintensität in bestimmten Gehirnbereichen kommen kann. In diesen Bereichen konnte nachgewiesen werden, dass dort Gadolinium abgelagert wurde. Diese Ablagerungen und Signalintensitätserhöhungen betrafen auch Patienten mit gesunder Nierenfunktion. Eine Neubewertung des Sicherheitsprofils und Nutzen-Risiko-Verhältnisses gadoliniumhaltiger Kontrastmittel auf europäischer Ebene führte im Jahr 2017 dazu, dass die Zulassungen einiger Kontrastmittel suspendiert und die Anwendungsgebiete eines Kontrastmittels stark eingeschränkt wurden.

Seit Bekanntwerden dieser Problematik häuften sich in den letzten Jahren Meldungen von Patienten, die nach Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels über klinische Symptome wie Schmerzen, Missempfindungen, Hautveränderungen u. a. berichteten. Von einer Autorengruppe um R.C. Semelka wurde 2016 ein eigenständiges Krankheitsbild postuliert, die sogenannte „gadolinium deposition disease“, die sich mit einem breiten Spektrum unterschiedlicher Symptome manifestiert und direkt auf die Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel zurückzuführen sein soll. Die Existenz eines solchen eigenständigen Krankheitsbildes wird in der wissenschaftlichen Literatur allerdings kontrovers diskutiert.

Allein auf Basis der berichteten Fälle ist es momentan äußerst schwierig, eine klinisch eindeutige Beschreibung der möglicherweise vorhandenen Folgewirkungen vorzunehmen, die von den Symptomen der zugrunde liegenden Erkrankung klar abgegrenzt werden können. Beim Menschen wurden bisher auch keine histologischen Veränderungen gefunden, welche die berichtete Symptomatik erklären könnten. Neue Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien weisen aber darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen den berichteten Symptomen und Gewebeveränderungen geben könnte.

Im Sinne der Patientensicherheit werden weitere regulatorische Maßnahmen zur Risikominimierung sowie präklinische und klinische Studien angestrebt.

GADOLINIUMHALTIGE KONTRASTMITTEL

Die kontrastverstärkenden Eigenschaften, die man sich bei der Magnetresonanztomografie zunutze macht, werden durch Gadoliniumionen vermittelt. Da freies Gadolinium toxisch ist, muss das Gadoliniumion an ein spezielles Trägermolekül, einen sogenannten Chelator, gebunden werden, bevor es als Kontrastmittel verwendet werden kann.^{1,2} Basierend auf der Struktur der Chelatoren werden die aktuell zum Einsatz kommenden gadoliniumhaltigen Kontrastmittel in zwei verschiedene Typen unterteilt, makrozyklisch und linear, wobei es ionische und nicht ionische Vertreter gibt.

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel sind in Europa seit den späten 1980er Jahren für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Sie sind ein wichtiger Bestandteil der klinischen MRT-basierten Diagnostik, indem sie anatomische Veränderungen, z. B. Tumore und Entzündungsherde, sichtbar machen. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden zur Kontrastverstärkung in der Magnetresonanztomografie (MRT) und Magnetresonanztomografie (MRA) eingesetzt und intraartikuläre Formulierungen werden auch in der Arthrografie zur MRT der Gelenke verwendet.

Ein Mechanismus, der den potenziell toxischen Wirkungen der gadoliniumhaltigen Kontrastmittel zugrunde liegt, ist die Freisetzung von Gadoliniumionen (Gd^{3+}) aus dem Komplex und deren Ablagerung im Gewebe. Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass sich die linearen und makrozyklischen Kontrastmittel hinsichtlich der Freisetzung von Gd^{3+} -Ionen aufgrund ihrer kinetischen und thermodynamischen Stabilität unterscheiden.^{3,4} Besonders relevant ist die potenzielle Freisetzung von Gd^{3+} -Ionen unter physiologischen Bedingungen.⁵ Während bei den linearen Agenzien eine Dissoziation eindeutig gefunden wurde, konnte bei den makrozyklischen Kontrastmitteln keine Freisetzung von Gd^{3+} -Ionen gemessen werden.⁵ Sie gelten daher als stabiler als die linearen Kontrastmittel.

Die Toxizität von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln wird in erster Linie auf die Dissoziation von Gd^{3+} aus den Chelatkomplexen zurückgeführt. Die Größe des Gd^{3+} -Ions (107,8 pm) ist ähnlich der des Ca^{2+} -Ions (114 pm). Dadurch kann es zu einer kompetitiven Hemmung von biologischen Prozessen kommen, die Ca^{2+} -Ionen benötigen. Gadoliniumionen können die Aktivität Ca^{2+} -bindender Enzyme inhibieren und die Funktion von Kalziumkanälen stören, was zu nachteiligen biologischen Effekten führen kann.^{1,6} Es ist seit Langem bekannt, dass sich nicht komplexierte Gd^{3+} -Ionen im Knochengewebe ablagern können.^{7,8} In einer Reihe von Studien, welche die Ablagerung von Gadolinium untersuchten, wurde gezeigt, dass es auch in anderen Geweben wie der Haut⁹, den Nieren¹⁰, der Leber^{9, 11} und dem Gehirn^{12,13} nachgewiesen werden kann.

Im März 2016 wurde ein europäisches Risikobewertungsverfahren zur Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gestartet, nachdem zuvor mehrere Publikationen über eine Ablagerung von Gadolinium im Gehirn nach Kontrastmittelgabe erschienen waren. Als Ergebnis wurde 2017 von der Europäischen Kommission auf Basis der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) und des Gutachtens des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) das Ruhen der Zulassung in der EU für die intravenös anzuwendenden, linearen Kontrastmittel Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gadoversetamid angeordnet. In der Folge wurden die betroffenen Kontrastmittel vom Markt genommen. Darüber hinaus wurde das Anwendungsgebiet des linearen Kontrastmittels Gadobensäure auf die Leberbildgebung eingeschränkt.¹⁴

Die makrozyklischen Kontrastmittel Gadobutrol, Gadotersäure und Gadoteridol werden weiterhin in ihren zugelassenen Indikationen angewendet, aber mit der klaren Empfehlung, dass nur die für eine ausreichende Kontrastierung niedrigste Dosierung einzusetzen ist und diese nur dann verwendet werden soll, wenn eine kontrastmittelfreie Bildgebung vom anwendenden Radiologen als nicht ausreichend

erachtet wird. Auch die intraartikuläre Darreichungsform des linearen Kontrastmittels Gadopentetsäure, die speziell zur Untersuchung von Gelenken eingesetzt wird, ist weiterhin verfügbar.

Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes wurden in Deutschland bei vollstationären Patienten in Krankenhäusern im Jahr 2019 ca. zwei Millionen MRT-Untersuchungen durchgeführt. Dabei ist seit 2016 kein deutlicher Anstieg mehr zu verzeichnen. Der Anteil an MRT, die im stationären Bereich mit einem Kontrastmittel durchgeführt wurden, hat von ca. 47,8 Prozent im Jahr 2006 kontinuierlich abgenommen und betrug im Jahr 2019 ca. 39,5 Prozent (Abbildung 1). Die Anzahl ambulanter MRT-Untersuchungen hat von ca. 5,5 Millionen im Jahr 2007 auf ca. zehn Millionen im Jahr 2018 stetig zugenommen (Abbildung 2, Auskunft des Bundesamtes für Strahlenschutz). Wie viele MRT im ambulanten Bereich mit einem Kontrastmittel erfolgten, ist dem BfArM nicht bekannt.

Abbildung 1:
Anzahl MRT bei vollstationären Patienten und prozentualer Anteil von MRT, die im stationären Bereich mit einem Kontrastmittel durchgeführt wurden, im Zeitraum 2006 bis 2019

Quelle: Statistisches Bundesamt

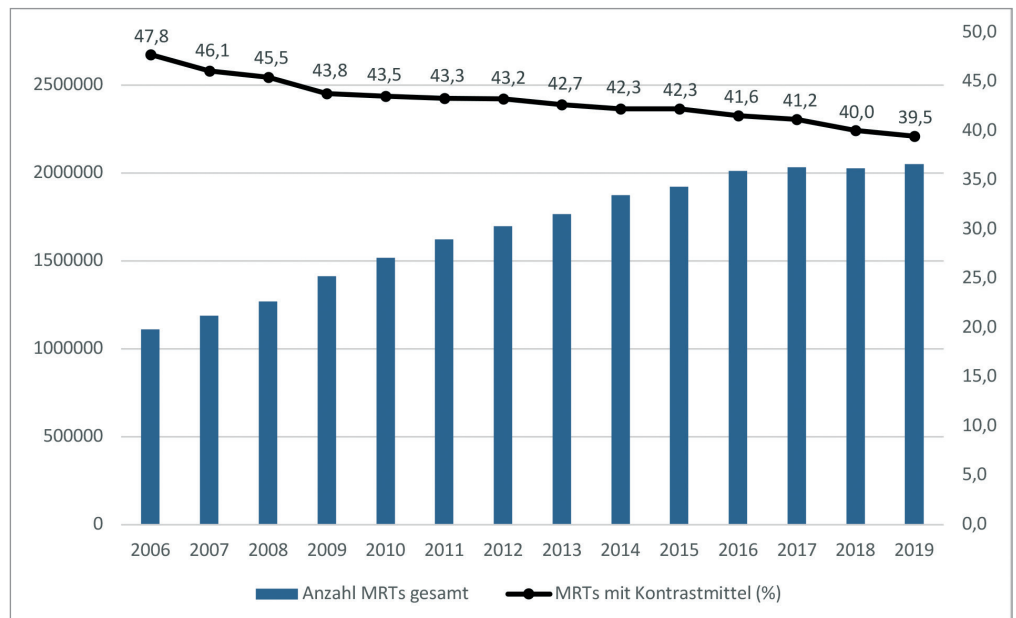
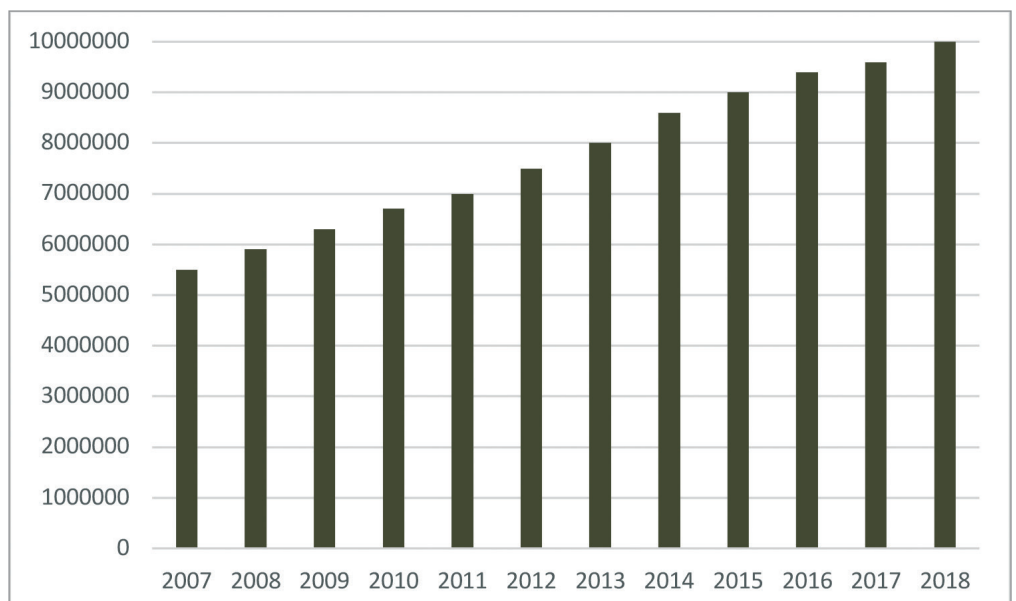


Abbildung 2:
Anzahl MRT im ambulanten Bereich von 2007 bis 2018

Wie viele MRT mit einem Kontrastmittel durchgeführt wurden, ist dem BfArM nicht bekannt.

Quelle: Bundesamt für Strahlenschutz



NEBEN- UND FOLGEWIRKUNGEN GADOLINIUMHALTIGER KONTRASTMITTEL

Es können grundsätzlich zwei Typen von Reaktionen unterschieden werden: einerseits unmittelbare (akute) Nebenwirkungen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen, und andererseits Folgewirkungen, die im Zusammenhang mit der langfristigen Ablagerung bzw. dem längeren Vorhandensein von Gadolinium in Geweben stehen bzw. von denen vermutet wird, dass sie damit in Zusammenhang stehen könnten.

Wenn unerwünschte Wirkungen auftreten, dann sind dies meist vorübergehende Unverträglichkeitsreaktionen, die kurz nach der Injektion des Kontrastmittels auftreten und zumeist nicht schwerwiegend sind, wie zum Beispiel Mundtrockenheit, Hitze- oder Kältegefühl und Übelkeit. Überempfindlichkeitsreaktionen sind eine allgemein bekannte Nebenwirkung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel und treten insgesamt bei allen Kontrastmitteln sehr selten auf. Die Rate schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen ist äußerst gering. Es gibt keine Hinweise, dass es bezüglich der Häufigkeit solcher Reaktionen zwischen den verschiedenen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln einen signifikanten Unterschied gibt.

Im Zusammenhang mit der Ablagerung oder dem längeren Vorhandensein von Gadolinium in Geweben gibt es zwei bekannte klinische Entitäten: die nephrogene systemische Fibrose (NSF) und gadolinium-assoziierte Haut-Plaques (GAP). Auf diese unerwünschten Wirkungen soll im Folgenden detaillierter eingegangen werden.

Die nephrogene systemische Fibrose

Bei der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) kommt es zu einer krankhaften Vermehrung des Bindegewebes der Haut, der Gelenke und inneren Organe. Diese Erkrankung ist sehr selten und betrifft Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Dialysepatienten und Lebertransplantierte. Sie verläuft fortschreitend und kann zu schweren Behinderungen und zum Tod führen und wurde erstmals im Jahr 2000 beschrieben.¹⁵ Der Zusammenhang mit der Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel wurde 2006 erkannt.^{16, 17} In einem aufwendigen und langwierigen Prozess, an dem Ärzte verschiedener Disziplinen beteiligt waren, wurden Diagnosekriterien erstellt, die für die Stellung einer NSF-Diagnose eindeutig erfüllt sein müssen. Dabei handelt es sich um charakteristische klinische Symptome und histopathologische Veränderungen, für die jeweils ein Score ermittelt wird. Die Kombination beider Scores ergibt eine von sechs Diagnosemöglichkeiten: NSF, konsistent mit NSF, Verdacht, inkonsistent mit NSF, keine NSF und alternative Diagnose. Diese Diagnosekriterien wurden 2011 veröffentlicht.¹⁸

Die genaue Entstehung dieser Erkrankung ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass bei nierenkranken Patienten das gadoliniumhaltige Kontrastmittel längere Zeit im Körper zirkuliert, weil die Ausscheidung über die Nieren verzögert ist. Dadurch kann das Gadoliniumion im Körper der Patienten aus dem Chelatkomplex dissoziieren. Die freigesetzten Gadoliniumionen bewirken dann über einen ungeklärten Mechanismus die Fibrosierung der Gewebe. Im Jahr 2010 wurde eine Reihe risikominimierender Maßnahmen ergriffen, sodass es seitdem zu praktisch keinen neuen NSF-Fällen mehr gekommen ist, die die vorgegebenen Diagnosekriterien erfüllen.

Gadoliniumassoziierte Haut-Plaques

Ein Symptom bei NSF sind Veränderungen der Haut. Es wurden spezielle Manifestationen in der Haut bei Patienten berichtet, die keine NSF oder keine Nierenerkrankung hatten.^{19, 20} Dabei handelt es sich um Plaques variabler Größe, die gerötet und kreisförmig sind, und an den Händen und Beinen auftraten. Sie wurden als gadoliniumassoziierte Haut-Plaques (GAP) bezeichnet und können mit einem juckenden und brennenden Gefühl assoziiert oder asymptomatisch sein. Das charakteristische histologische Kennzeichen

sind sklerotische Körperchen. Diese sind runde bis ovale Strukturen aus Kollagen, die elastische Fasern enthalten und manchmal in der Mitte ossifizieren und zum Teil kalzifizieren. Wie bei NSF geht man davon aus, dass diese Plaques mit einer Freisetzung des Gadoliniumions aus dem Chelatkomplex zusammenhängen.

Signalintensitätserhöhungen auf MRT-Aufnahmen des Gehirns und Gadoliniumablagerungen in Geweben

Über diese beiden klar definierten klinischen Entitäten hinaus wurde 2014 ein Zusammenhang zwischen der Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel und Signalintensitätserhöhungen auf MRT-Bildern des Gehirns in bestimmten Bereichen, besonders dem sogenannten Globus pallidus und dem Nucleus dentatus, publiziert.²¹ Gadolinium wurde seitdem in Proben von Gehirngewebe auch direkt massenspektrometrisch und mikroskopisch nachgewiesen.²²

Für die Ablagerungen von Gadolinium im Gehirn wurde wie bei der nephrogenen systemischen Fibrose ein höheres Risiko für die weniger stabilen linearen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel gefunden, während bei den makrozyklischen Kontrastmitteln im Tiermodell über einen Zeitraum von 52 Wochen eine Abnahme der Gadoliniumkonzentration im Gehirngewebe beobachtet wurde.²³

Im Sinne der proaktiven Patientensicherheit wurde 2017 als Ergebnis eines europäischen Risikobewertungsverfahrens mit Deutschland in der Funktion des Berichterstatters das Ruhen der Zulassung in der EU für die intravenös anzuwendenden, linearen Kontrastmittel Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gadoversetamid angeordnet und das Anwendungsgebiet des linearen Kontrastmittels Gadobensäure auf die Leberbildgebung eingeschränkt.¹⁴

Postulierte langfristige klinische Symptome nach Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel

In Bezug auf die beschriebenen Signalintensitätserhöhungen und Ablagerungen im Gehirn (Globus pallidus und Nucleus dentatus) stellte sich schnell die Frage, ob diese mit klinischen Symptomen korrelieren.

Welk et al.²⁴ untersuchten, ob es eine Assoziation mit der Parkinson-Erkrankung gibt, da die von dieser Erkrankung betroffene Gehirnregion bewusste Bewegungen über den Globus pallidus steuert. Bei der Analyse von 246.557 Patienten, die mindestens eine MRT-Untersuchung hatten, erhielten 99.739 Patienten mindestens eine Dosis eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels. Es wurde allerdings kein Zusammenhang zwischen der Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel und dem Auftreten von Parkinsonismus gefunden. Coccozza et al.²⁵ publizierten, dass bei Patienten mit Multipler Sklerose eine Ablagerung von Gadolinium im Gehirn nicht mit einer klinischen Verschlechterung korreliert. Beide Studien haben Limitierungen, sodass es verfrüht erscheint, mögliche neurologische Effekte auszuschließen. Sie zeigen aber nachdrücklich, wie komplex und schwierig es ist, mögliche Folgewirkungen kausal nachzuweisen.

Als immer mehr Publikationen Signalintensitätserhöhungen und Ablagerungen im Gehirn beschrieben, gab es vermehrt Berichte von Patienten, u. a. aus Internetforen und Online-Befragungen, über unterschiedliche, oft unspezifische klinische Symptome, die mit der Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel in Verbindung gebracht wurden. Semelka et al. publizierten auf Basis dieser Beschreibungen zwei Befunde: die sogenannte „gadolinium storage condition“ und die „gadolinium deposition disease“, die ein breites Spektrum unterschiedlicher Symptome beschreibt.²⁶ Diese Befunde sind in der Wissenschaft allerdings nicht allgemein akzeptiert und werden kontrovers diskutiert.

Mit dem Begriff „gadolinium storage condition“ wird die histopathologisch nachgewiesene Ablagerung

von Gadolinium in Geweben wie Knochen und dem Gehirn bezeichnet. Die klinische Signifikanz einer solchen Ablagerung ist aktuell nicht bekannt.

Für das breite Spektrum klinischer Symptome, die nach der Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel beschrieben wurden, wurde die Existenz eines eigenständigen Krankheitsbildes postuliert und dafür der Begriff „gadolinium deposition disease“ geprägt. Nach dieser Definition treten die Symptome bei Patienten mit normaler oder fast normaler Nierenfunktion auf und entwickeln sich einige Stunden bis zwei Monate nach Gabe des Kontrastmittels. Entsprechend der hierbei zugrunde gelegten Patientenangaben können die Symptome nicht durch eine bestehende Grunderkrankung oder eine später durch einen anderen Prozess entwickelte Erkrankung erklärt werden. Einige Symptome weisen Ähnlichkeiten zu NSF auf, sind aber von geringerem Schweregrad. Folgende Kriterien wurden entsprechend der These für die „gadolinium deposition disease“ beschrieben: das Vorhandensein von Gadolinium im Körper und das gleichzeitige Vorliegen von mindestens drei der folgenden Symptome, die erst nach der Anwendung des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels aufgetreten sein dürfen:

- Schmerzen des Körperstammes;
- Kopfschmerzen und getrüübte Stimmung;
- Schmerzen im peripheren Bereich von Armen und Beinen;
- Verdickungen und Hautverfärbungen im peripheren Bereich von Armen und Beinen;
- Knochenschmerzen.²⁶

Von den Autoren wird vermutet, dass bei einigen Patienten wahrscheinlich gleichzeitig eine „gadolinium storage condition“ vorliegt. Es ist nicht bekannt, ob und inwieweit „gadolinium storage condition“ und „gadolinium deposition disease“ sich überlappen. Unklar ist auch, ob eine Gadoliniumablagerung in bestimmten Geweben mit spezifischen Symptomen korreliert. So lassen sich die beschriebenen Symptome funktional nicht direkt mit Beeinträchtigungen neurologischer Funktionen infolge einer Ablagerung im Globus pallidus oder Nucleus dentatus in Einklang bringen.

Charakteristische histopathologische Gewebeveränderungen wurden bisher nicht beschrieben. Exakte Diagnosekriterien für eine „gadolinium deposition disease“, wie sie für die Diagnose einer nephrogenen systemischen Fibrose definiert wurden (s. o.), liegen aktuell nicht vor. Auch Risikofaktoren, also physiologische oder genetische Eigenschaften von Patienten, welche die Entwicklung dieser Folgewirkungen begünstigen könnten, sind bisher nicht bekannt. Darüber hinaus ist unklar, wie die beschriebenen Symptome ursächlich effektiv behandelt werden können. Semelka et al.²⁶ schreiben in Bezug auf die Häufigkeit der Erkrankung, dass momentan nur eine geringe Anzahl von Patienten betroffen sei. Die Autoren extrapolieren auch für die „gadolinium deposition disease“, dass makrozyklische Agenzien ein niedrigeres Risiko aufweisen als lineare, haben aber keine konkreten unterstützenden Befunde für diese Vermutung.²⁷ Die Autoren geben schließlich an, dass weitere Forschungen notwendig sind, um dieses Krankheitsbild zu bestätigen.

Klinische Symptome in Spontanmeldungen

Neben der Veröffentlichung neuer Daten in der wissenschaftlichen Literatur ist das Spontanberichtssystem ein etabliertes Instrument der Pharmakovigilanz, um Nebenwirkungen zu detektieren, die zum Zeitpunkt der Zulassung des Arzneimittels noch nicht bekannt waren. Dabei werden Berichte, die von Patienten oder Ärzten gemeldet werden, in einer Datenbank auf EU-Ebene (EudraVigilance) zusammengeführt und gespeichert. Um Auffälligkeiten, z. B. in Bezug auf die Häufigkeit, bestimmter Nebenwirkungen zu erkennen, wird diese Datenbank bezüglich dieser Nebenwirkungen durchsucht und ausgewertet.

REFERENZEN

1. Idee J-M et al.: Clinical and biological consequences of transmetalation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20(6):563-576
2. Hao D et al.: MRI Contrast Agents: Basic Chemistry and Safety. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36(5):1060-1071
3. Port M et al.: Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review. *Biometals.* 2008;21:469-490
4. Sieber MA et al.: Gadolinium-Based Contrast Agents and Their Potential Role in the Pathogenesis of Nephrogenic Systemic Fibrosis: The Role of Excess Ligand. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27:955-962
5. Frenzel T et al.: Stability of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents in Human Serum at 37°C. *Invest Radiol.* 2008;43:817-828
6. Sherry AD et al.: A primer on gadolinium chemistry. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30(6):1240-1248
7. Darrah TH et al.: Incorporation of excess gadolinium into human bone from medical contrast agents. *Metallomics.* 2009;1(6):479-488
8. Gibby WA et al.: Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) Retention in Human Bone Tissue by Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy. *Invest Radiol.* 2004;39(3):138-142
9. Wang Y-XJ et al.: Total gadolinium tissue deposition and skin structural findings following the administration of structurally different gadolinium chelates in healthy and ovariectomized female rats. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(4):534-545
10. Koeberl C et al.: Concentrations of rare earth elements in human brain tissue and kidney stones determined by neutron activation analysis. *J Alloys Compd.* 1992;180(1-2):63-70
11. Sieber MA et al.: Preclinical investigation to compare different gadolinium-based contrast agents regarding their propensity to release gadolinium in vivo and to trigger nephrogenic systemic fibrosis-like lesions. *Eur Radiol.* 2008;18(10):2164-2173

In Bezug auf mögliche langfristige Folgewirkungen gadoliniumhaltiger Kontrastmittel ergibt sich das Problem, dass diese Meldungen eine Vielzahl unterschiedlicher und unspezifischer Symptome enthalten und dabei oft nicht klar ist, ob es sich um akute Reaktionen oder langfristige Folgewirkungen handelt. Darüber hinaus erlauben es die Informationen in den Meldungen nicht immer, festzustellen, ob bzw. welche der Symptome eventuell durch die zugrunde liegende Erkrankung, für die das MRT mit Kontrastmittel durchgeführt wurde, erklärt werden können. So könnten beispielsweise „Kopfschmerzen“ durch einen zugrunde liegenden Gehirntumor erklärt werden. Sie können darüber hinaus unmittelbar nach der Kontrastmittelgabe auftreten und nach kurzer Zeit wieder vergehen. Sie wurden aber auch als langfristige Folgewirkung im Rahmen der „gadolinium deposition disease“ beschrieben (s. o.). Eine Suche in der Nebenwirkungsdatenbank nach dem Begriff „Kopfschmerzen“ würde alle gemeldeten Fälle liefern, unabhängig von ihrer Ursache. Ein einzelnes Symptom kann daher nicht direkt als Maßstab für das Auftreten einer möglichen „gadolinium deposition disease“ gelten. Letztlich müssen alle Meldungen einzeln wissenschaftlich bewertet werden, um festzustellen, ob es sich um solitäre Symptome handelt oder um einen Symptomkomplex, der auf ein Krankheitsbild langfristiger Nebenwirkungen hinweist. Erschwerend kommt hinzu, dass das genaue Krankheitsbild bisher nicht allgemein anerkannt definiert wurde. Die Häufigkeit des Auftretens dieser Nebenwirkungen ist derzeit nicht genau bekannt und kann aus den bisherigen Fallmeldungen und Literaturbeschreibungen noch nicht klar beziffert werden. Außerdem treten die Nebenwirkungen unter Umständen nach einer langen zeitlichen Verzögerung auf, sodass den Betroffenen der ursächliche Zusammenhang ggf. nicht klar ist. Diese Folgewirkungen werden daher gar nicht oder nicht in Zusammenhang mit der Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels gemeldet. Wie hoch die Anzahl an solchen Betroffenen ist, ist daher nicht bekannt.

Für die Beurteilung der Meldungen von Nebenwirkungen ist wichtig, dass möglichst viele für die Bewertung relevante Informationen enthalten sind. Folgende Angaben sind wichtig: die Erkrankung, welche die Durchführung eines oder mehrerer MRT veranlasst hat; die vor Gabe des Kontrastmittels bereits bestehenden Symptome; das verabreichte Kontrastmittel (Name, Dosis, Anzahl und Zeitpunkt der Gabe[n]); vorbestehende/aktuelle Medikation; eventuell vorliegende Laboruntersuchungen (z. B. Nierenfunktion, Blut- und Urinwerte); das Vorhandensein einer Signalintensitätserhöhung auf MRT-Bildern des Gehirns und Messungen von Gadoliniumkonzentrationen (z. B. in Blut, Urin, Gewebebiopsien), falls vorhanden. Von zentraler Bedeutung ist in diesem Zusammenhang eine möglichst genaue Beschreibung des Symptoms bzw. der Symptome, die ursächlich dem Kontrastmittel zugesprochen werden, einschließlich des Zeitpunkts ihres Auftretens und der Dauer des Anhaltens. Für die Auswertung und für die Diskussion von ggf. weiteren Risikominimierungsmaßnahmen ist wesentlich, dass die Informationen von einem Arzt beurteilt und bestätigt werden.

SELBSTHILFEGRUPPEN

Aufgrund der anhaltenden Problematik haben sich in den letzten Jahren Selbsthilfegruppen gebildet, in denen sich Patienten organisiert haben, die nach Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel unter Symptomen leiden, die sie auf das Kontrastmittel zurückführen. Es wird von der Ratlosigkeit der behandelnden Ärzte und Radiologen berichtet. Der Leidensdruck der Patienten ist dabei so hoch, dass vielfach Therapien angewendet werden, mit denen das im Körper verbliebene Gadolinium ausgeleitet werden soll, ohne dass es aktuell für diese Indikation zugelassene Substanzen oder eine gesicherte Evidenz anhand von ausreichend großen klinischen Studien gäbe, dass ein derartiger Therapieansatz ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist.

12. Murata N et al.: Macrocytic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest Radiol.* 2016;51(7):447-453

13. Murata N et al.: Gadolinium tissue deposition in brain and bone. *Magn Reson Imaging.* 2016;34(10):1359-1365

14. www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/gadolinium-kernspin-neu.html

15. Cowper SE et al.: Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet.* 2000;356(9234):1000-1001

16. Grobner T: Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(4):1104-1108

17. Marckman P et al.: Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9):2359-2362

18. Girardi M et al.: Nephrogenic systemic fibrosis: Clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:1095-1106

19. Bhawan J et al.: Sclerotic bodies beyond nephrogenic systemic fibrosis. *J Cutan Pathol.* 2013;40(9):812-817

20. Gathings RM et al.: Gadolinium-Associated Plaques – A New, Distinctive Clinical Entity. *JAMA Dermatol.* 2015;151(3):316-319

21. Kanda T et al.: High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-based Contrast Material. *Radiology.* 2014;270(3):834-841

22. Lohrke J et al.: Histology and Gadolinium Distribution in the Rodent Brain After the Administration of Cumulative High Doses of Linear and Macrocytic Gadolinium-Based Contrast Agents. *Invest Radiol.* 2017;52(6):324-333

NEUE DATEN AUS TIEREXPERIMENTELLEN STUDIEN

Da die genaue Symptomatik bzw. der etwaige Symptomkomplex und der kausale Zusammenhang im Menschen nach wie vor unklar und schwierig zu untersuchen sind, wurde in tierexperimentellen Studien analysiert, ob sich nach Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel histologische Veränderungen und Veränderungen des Verhaltens bei Mäusen und Ratten nachweisen lassen.

Radbruch et al.²⁸ konnten in einer Studie an Mäusen zeigen, dass die Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel zu einer nachweisbaren Verminderung der intraepidermalen Nervenfaserdichte führte und dieser Effekt insbesondere bei Anwendung linearer Agenzien beobachtet wurde. Diese Daten stellte er in den Kontext einer beim Menschen bekannten Erkrankung, der sogenannten „small fibre neuropathy“. Dabei handelt es sich um eine bisher noch nicht abschließend untersuchte Neuropathie der kleinen Nervenfasern, die typischerweise mit brennenden Schmerzen an Armen und Beinen einhergeht, also Symptomen, wie sie auch von den betroffenen Patienten berichtet werden. Die Autoren diskutieren die Hypothese, dass die von den Betroffenen beobachteten Symptome auf eine Schädigung kleiner peripherer Nervenfasern durch Gadolinium beruhen könnten.

Alkhunizi et al.²⁹ publizierten, dass es bei Ratten zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit gegenüber thermischen und mechanischen Stimuli an den Pfoten nach Gabe von Gadodiamid, nicht aber nach Gabe von Gadotersäure kam. Dies könnte als erster Hinweis auf ein klinisches Korrelat gewertet werden. Habermeyer et al.³⁰ publizierten, dass es bei Ratten nach Gabe von Gadodiamid zu einer transienten und reversiblen Verzögerung der Reaktion auf einen akustischen Reiz kam.

NÖTIGE EVIDENZ FÜR DIE ETABLIERUNG LANGFRISTIGER FOLGEWIRKUNGEN

Ein erster Schritt, um einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel und längerfristigen Beschwerden und krankhaften Beschwerden zu etablieren, wäre die Klärung der kausalen Genese und des Pathomechanismus mittels präklinischer Experimente und klinischer Studien, z. B. mit Untersuchungen von Haut-/Organbiopsien und Erhebung von Laborwerten z. B. in Urin oder Blut. Darüber hinaus empfehlen sich epidemiologische Studien (z. B. Daten der Krankenversicherungen, Registerdaten) und die weitere Nachverfolgung von gut dokumentierten klinischen Fallserien und Spontanmeldungen. Die Ergebnisse sollten im Anschluss in die Erstellung eines klinischen Kriterienkataloges einfließen, sodass – wie bei NSF – anhand von klinischen Symptomen und histopathologischen Befunden eine Diagnose gestellt werden kann. Für die Betroffenen wäre parallel zur Etablierung eines kausalen Zusammenhangs und der Klärung des Pathomechanismus die Entwicklung von Therapieoptionen zur Behandlung ihrer Symptomatik wünschenswert.

AKTUELLE REGULATORISCHE MASSNAHMEN UND AUSBLICK

Das BfArM verfolgt die Entwicklungen bezüglich möglicher langfristiger Nebenwirkungen gadoliniumhaltiger Kontrastmittel seit vielen Jahren aktiv und hatte im Rahmen des Risikobewertungsverfahrens 2017 mit dem Ergebnis der Suspendierung der intravenösen linearen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel und weiterer Risikominimierungsmaßnahmen eine federführende Rolle in der EU eingenommen. Das BfArM nimmt die Sorgen und Nöte der betroffenen Patienten sehr ernst. Regulatorische Maßnahmen werden auf europäischer Ebene von allen Mitgliedstaaten der EU getroffen. Das BfArM wird auch weiterhin risikominimierende Maßnahmen im Sinne der Anwendungs- und Patientensicherheit auf europäischer Ebene einbringen, fachlich diskutieren und ggf. auch durchsetzen. Im Rahmen der kürzlich stattgefundenen Bewertung der periodischen Sicherheitsberichte für gadoliniumhaltige Kontrastmittel konnte das BfArM erfolgreich darauf hinwirken, dass der Zeitraum zur Vorlage der nächsten Sicherheitsberichte von fünf Jah-

23. Jost G et al.: Long-term Excretion of Gadolinium-based Contrast Agents: Linear versus Macrocyclic Agents in an Experimental Rat Model. *Radiology*. 2019;290(2):340-348

24. Welk B et al.: Association Between Gadolinium Contrast Exposure and the Risk of Parkinsonism. *JAMA*. 2016;316(1):96-98

25. Cocozza S et al.: MRI features suggestive of gadolinium retention do not correlate with Expanded Disability Status Scale worsening in Multiple Sclerosis. *Neuroradiology*. 2019;61(2):155-162

26. Semelka RC et al.: Gadolinium deposition disease: Initial description of a disease that has been around for a while. *Magn Reson Imaging*. 2016;34(10):1383-1390

27. Semelka RC et al.: Gadolinium in Humans: A Family of Disorders. *AJR, Am J Roentgenol*. 2016;207(2):229-233

28. Radbruch A et al.: Is Small Fiber Neuropathy Induced by Gadolinium-Based Contrast Agents? *Invest Radiol*. 2020;55:473-480

29. Alkhunizi SM et al.: Gadolinium Retention in the Central and Peripheral Nervous System: Implications for Pain, Cognition, and Neurogenesis. *Radiology*. 2020;297(2):407-416

30. Habermeyer J et al.: Comprehensive phenotyping revealed transient startle response reduction and histopathological gadolinium localization to perineuronal nets after gadodiamide administration in rats. *Sci Rep*. 2020;10(1):22385

ren auf ein Jahr verkürzt wird. Damit wurde erreicht, dass Daten zu gemeldeten Fällen sowie laufende und geplante Studien bezüglich möglicher langfristiger Nebenwirkungen bereits Ende dieses Jahres von den Zulassungsinhabern vorgelegt werden müssen, sodass etwaige regulatorische Risikominimierungs- bzw. Pharmakovigilanzmaßnahmen im Anschluss auf europäischer Ebene verabschiedet werden könnten.

Diesbezüglich ist es aus Sicht des BfArM wichtig, dass qualitativ wertvolle Daten gewonnen werden. Dies könnte ggf. durch die Verwendung eines europaweit einheitlichen UAW-Berichtsbogens für gadoliniumhaltige Kontrastmittel erleichtert werden. Dieser Vorschlag des BfArM wird auf europäischer Ebene weiter zu diskutieren sein. Des Weiteren gilt es, die bisher gewonnenen Erkenntnisse aus Tiermodellen zu bestätigen und, wo nötig, zu erweitern. Klinische Studien, z. B. die Untersuchung von Patientenbiopsien, sind wünschenswert, aber schwierig durchzuführen und auf Basis der vorhandenen Daten evtl. ethisch problematisch.

Das BfArM steht bezüglich des stetigen Abwägens des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gadoliniumhaltiger Kontrastmittel in einem engen wissenschaftlichen Austausch mit anderen Mitgliedsländern der EU, der Deutschen Röntgengesellschaft, mit anderen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie weiteren wissenschaftlichen Fachgruppierungen. Sollten sich weitere belastbare Daten für einen kausalen Zusammenhang von Symptomen/Symptomkomplexen und gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ergeben, werden weitere, risikoadaptierte Maßnahmen eingeleitet und es erfolgt eine entsprechende Risikokommunikation.

Auch wenn ein gesicherter kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel und einer langfristigen Schädigung von Patienten noch nicht eindeutig hergestellt ist, gibt es erste konkrete Hinweise, dass es einen Zusammenhang geben könnte. Diesen Verdacht hinreichend sicher zu belegen als Grundlage für weitergehende Überlegungen zur Reduktion von Anwendungsrisiken kann längere Zeit in Anspruch nehmen. Unabhängig von der Gewinnung weiterer Daten sollten Patienten bereits jetzt vor einer Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel in angemessener, objektiver Weise über den damit verbundenen Nutzen und die Risiken aufgeklärt werden. Dazu sollte auch gehören, dass den Patienten die Packungsbeilage des zu verabreichenden Kontrastmittels vorab ausgehändigt und eine aktive Einwilligung durch den behandelnden Arzt eingeholt wird.

FAZIT

Das Wissen über mögliche Risiken bei der Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel hat sich in den letzten fünf Jahren stark erweitert. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden nicht von allen Patienten so schnell aus dem Körper ausgeschieden, wie dies ursprünglich bei der Zulassung der Substanzen angenommen wurde. Es kann zu Ablagerungen in verschiedenen Geweben des Körpers, einschließlich des Gehirns, kommen. Sowohl in der Literatur als auch in gemeldeten Fallberichten wird über langfristige klinische Symptome nach der Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel berichtet. Die wissenschaftliche Diskussion hierzu ist kontrovers und noch nicht abgeschlossen, da die Kriterien für ein derartiges Krankheitsbild bzw. den Symptomkomplex noch nicht bekannt und fachlich etabliert sind. Erste Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien weisen aber darauf hin, dass gadoliniumhaltige Kontrastmittel diese Symptome verursachen könnten. Neue Daten zu Nebenwirkungsmeldungen und laufenden bzw. geplanten Studien werden Ende des Jahres von den Zulassungsinhabern vorgelegt. Im Rahmen dieser erneuten umfassenden wissenschaftlichen Bewertung in Europa kann bereits dann aufgrund der vorliegenden Daten ggf. über weitere notwendige Risikominimierungs- und Pharmakovigilanzmaßnahmen entschieden werden.

// Risiko venöser Thromboembolien bei Einnahme von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva //

T. SCHINK¹

C. PRINCK¹

U. HAUG^{1, 2}

¹Abteilung Klinische Epidemiologie, Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen

²Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften, Universität Bremen, Bremen

In Deutschland sind kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) die am weitesten verbreitete Verhütungsmethode. Im Jahr 2018 wurden in Deutschland mehr als 210 Millionen definierte Tagesdosen auf Kosten der gesetzlichen Krankenkassen abgegeben.¹ Seit Langem ist bekannt, dass die Einnahme von KHK das Risiko venöser Thromboembolien (VTE) erhöht. Nach einer kritischen Prüfung der verfügbaren Evidenz gelangte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) 2014 zu dem Schluss, dass KHK mit den Gestagenen Levonorgestrel, Norethisteron und Norgestimat das niedrigste VTE-Risiko aufweisen (fünf bis sieben VTE-Ereignisse je 10.000 Frauen und Jahr).² Das Risiko für KHK mit Etonogestrel und Norelgestromin war mit sechs bis zwölf VTE-Ereignissen je 10.000 und Jahr höher und am höchsten wurde das Risiko für KHK mit Drospirenon, Gestoden und Desogestrel eingestuft (neun bis zwölf VTE-Ereignisse je 10.000 Frauen und Jahr). Dementsprechend erfolgt eine Einteilung der KHK in die Risikoklassen 1 (niedrigstes Risiko) bis 3 (höchstes Risiko). Mit den zum Zeitpunkt der Prüfung verfügbaren Daten war es jedoch nicht möglich, das VTE-Risiko für KHK mit anderen Gestagenen abzuschätzen. Da KHK in Deutschland bis zum 20. Geburtstag erstattungsfähig sind, können deutsche Krankenkassendaten verwendet werden, um das VTE-Risiko individueller KHK bei Mädchen und Frauen unter 20 Jahren abzuschätzen. Daher war das Ziel des hier vorgestellten Projektes, anhand von Krankenkassendaten die Inzidenz von VTE in einer Kohorte von KHK-Neunutzerinnen zu schätzen und das VTE-Risiko zwischen verschiedenen KHK zu vergleichen. Von besonderem Interesse waren dabei KHK mit bis dahin unklarem VTE-Risiko (KHK mit den Gestagenen Chlormadinon, Dienogest, Nomegestrol) sowie der Vergleich von levonorgestrelhaltigen Kontrazeptiva mit unterschiedlichem Ethinylestradiolgehalt (<30 µg, 30 µg, >30 µg). Im Folgenden wird das Projekt beschrieben und die wichtigsten Ergebnisse werden zusammenfassend dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik und eine ausführliche Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse erfolgt in einer separaten wissenschaftlichen Publikation.

DATENGRUNDLAGE UND STUDIENPOPULATION

Als Datengrundlage diente die pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (German Pharmacoepidemiological Research Database, GePaRD). Sie enthält Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenversicherungen 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 Arzneimittelverordnungen sowie zu ambulanten und stationären Leistungen und Diagnosen. Die Diagnosen in GePaRD sind gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM), kodiert. Pro Datenjahr stehen Informationen zu ungefähr 20 Prozent der Allgemeinbevölkerung zur Verfügung und es sind alle geografischen Regionen Deutschlands vertreten.³

Für dieses Projekt wurden die Daten der Jahre 2005 bis 2017 verwendet. Eingeschlossen wurden Mädchen und junge Frauen zwischen zehn und 19 Jahren mit mindestens einer Verordnung eines KHK.

Um Verzerrungen (Bias) zu vermeiden, wurde die Studienkohorte weiter eingegrenzt auf Nutzerinnen, die zuvor ein Jahr lang keine KHK-Verschreibung erhalten hatten (im Folgenden als Neunutzerinnen bezeichnet).^{4,5} Ausgeschlossen wurden zudem alle Mädchen und jungen Frauen mit einer VTE-Vorgeschichte, einer Krebsdiagnose in den drei Jahren vor Kohorteneintritt (d. h. vor dem Zeitpunkt der Neuverordnung) oder einer Schwangerschaft in den drei Monaten vor Kohorteneintritt.

VTE-Fälle wurden über die Codierung einer tiefen Venenthrombose (ICD-10-GM-Codes I80.1, I80.2-, I80.3, I80.81, I80.9, I81.-, I82.- ohne I82.1) oder einer Lungenembolie (I26.-) identifiziert. Bei Lungenembolien wurden nur Hauptentlassungsdiagnosen aus dem Krankenhaus berücksichtigt. Bei der tiefen Venenthrombose wurden auch ambulante Diagnosecodes berücksichtigt, wenn im selben Quartal der Codierung eine Verordnung eines Antikoagulans erfolgte, da tiefe Venenthrombosen teilweise nur im ambulanten Bereich behandelt werden. Für jeden VTE-Fall wurden aus der jeweiligen Krankenkasse bis zu zehn Kontrollen im gleichen Alter (\pm ein Jahr) gezogen.

Alter, Risikofaktoren für VTE (soweit in den Daten verfügbar), Komorbidität, potenzielle andere (Off-Label-) Indikationen, Lebensstilfaktoren und Komedikation wurden als potenzielle Störfaktoren (Confounder) oder Effektmodifikatoren erfasst. Zudem wurde das Bildungsniveau des Hauptversicherten als Indikator für den sozioökonomischen Status berücksichtigt.

VERTEILUNG DER NEUVERORDNUNGEN NACH RISIKOKLASSE

Insgesamt umfasste die Studienpopulation 677.331 Mädchen und junge Frauen mit einer Neuverordnung zwischen 2005 und 2017 (im Folgenden als Neunutzerinnen bezeichnet). Das Durchschnittsalter bei Kohorteneintritt (d. h. dem Zeitpunkt der Neuverordnung) betrug 16 Jahre. Die meisten Neunutzerinnen (48 %) waren zwischen 16 und 17 Jahre alt, jeweils ein Viertel war zwischen 14 und 15 Jahre bzw. 18 und 19 Jahre alt und zwei Prozent waren zwischen zehn und 13 Jahre alt.

Insgesamt entfielen 39 Prozent der KHK-Neuverordnungen (d. h. der Verordnungen bei Kohorteneintritt) zwischen 2005 und 2017 auf Präparate der Risikoklasse 1, 41 Prozent erhielten bei Kohorteneintritt ein Präparat aus Risikoklasse 3, 15 Prozent erhielten ein Präparat der Kategorie „Risiko unbekannt“ und fünf Prozent erhielten ein von diesen Klassen abweichendes Präparat. Der Anteil der Neuverordnungen aus Risikoklasse 1 ist von 32 Prozent in den Jahren 2005 bis 2007 auf 54 Prozent in den Jahren 2015 bis 2017 angestiegen, während die Neuverordnungen aus Risikoklasse 3 im Zeitraum 2005 bis 2007 (46 %) verglichen mit dem Zeitraum 2015 bis 2017 (33 %) sanken. Dies ist in Einklang mit den Ergebnissen der von Schubert et al. im Auftrag des BfArM durchgeführten Studie, deren Ziel es war, die Entwicklung der Verordnungszahlen in Deutschland vor und nach dem europäischen Risikobewertungsverfahren zu untersuchen. Diese Studie zeigte, dass zwischen 2011 und 2016 die Verordnungen von KHK mit Risikoklasse 3 abnahmen, die Verordnungen von KHK mit Risikoklasse 1 hingegen zunahmen.⁶

Auf Wirkstoffebene war die Kombination Levonorgestrel und Ethinylestradiol mit 260.601 (38 %) Neunutzerinnen die häufigste KHK-Neuverordnung. Die anderen Kombinationen aus Risikoklasse 1 wurden nur selten verschrieben. Nur ein Prozent der Mädchen und jungen Frauen begannen mit einem etonogestrelhaltigen Präparat (Risikoklasse 2). Mit 147.466 Neuverordnungen (22 %) war die Kombination aus Dienogest und Ethinylestradiol die häufigste Kombination aus Risikoklasse 3, gefolgt von Desogestrel und Ethinylestradiol (11 %) sowie Drospirenon und Ethinylestradiol (9 %). Mit 96.618 Neuverordnungen (14 %) war die Kombination von Chlormadinon und Ethinylestradiol das häufigste KHK der Risikoklasse „unbekannt“. Die Kombination Nomegestrol und Estradiol wurde selten als erstes KHK verschrieben.

RISIKO VENÖSER THROMBOEMBOLIEN

In den ersten zwölf Monaten nach Kohorteneintritt wurden 570 VTE-Fälle beobachtet – davon 459 mit tiefer Venenthrombose und 118 mit Lungenembolie. Sieben Mädchen/junge Frauen hatten am selben Tag sowohl eine tiefe Venenthrombose als auch eine Lungenembolie und wurden deshalb für beide Endpunkte gezählt.

Die niedrigste VTE-Inzidenz wurde – wie erwartet – für Präparate mit Levonorgestrel beobachtet. Auch für die meisten anderen KHK lagen die Inzidenzen in den vom PRAC beschriebenen Bereichen. Nur für Präparate mit Norethisteron bzw. Gestoden waren die Inzidenzen in unserer Studie höher, allerdings war die Zahl der Neunutzerinnen bei beiden Präparaten klein (818 bzw. 975). Die VTE-Inzidenz für Präparate mit Chlormadinon und Nomegestrol lag im Bereich von neun bis zwölf Ereignissen pro 10.000 Frauen und Jahr und entsprach damit der Risikoklasse 3 (siehe Tabelle). Bei dem Vergleich der von uns berechneten Inzidenzen mit den vom PRAC ermittelten Werten muss – trotz der insgesamt guten Übereinstimmung – berücksichtigt werden, dass es methodische Unterschiede gab. So wurden in unserer Studie die Gruppen anhand der Neuverordnung eingeteilt und die Inzidenz dann in den jeweiligen Gruppen beschrieben, wohingegen den Zahlen des PRAC ein Personenzitansatz zugrunde liegt, d. h. beispielsweise, dass die Beobachtungszeiten einer Frau vor und nach einem Präparatewechsel unterschiedlichen Expositionsgruppen zugeteilt wurden.

Tabelle: Inzidenz von VTE stratifiziert nach Art des Progestagens

Risikoklasse	Progestagen	VTE pro Jahr gemäß PRAC ²	In dieser Studie beobachtete Inzidenz in den ersten 12 Monaten
1	Levonorgestrel	5–7 von 10.000	wie erwartet
	Norgestimat		wie erwartet
	Norethisteron		höher*
2	Etonogestrel	6–12 von 10.000	wie erwartet
3	Desogestrel	9–12 von 10.000	wie erwartet
	Gestoden		höher**
	Drospirenon	8–11 von 10.000 ⁷	wie erwartet
	Dienogest		wie erwartet
unbekannt	Chlormadinon	unbekannt	wie Risikoklasse 3
	Nomegestrol		

* basierend auf einem Fall bei 818 Neunutzerinnen

** basierend auf zwei Fällen bei 975 Neunutzerinnen

Neben der Beschreibung der Inzidenzen untersuchten wir mittels einer eingebetteten Fall-Kontroll-Analyse die relative Risikoerhöhung im Vergleich zu Levonorgestrel, d. h. dem Progestagen mit dem geringsten VTE-Risiko. In dieser Analyse wurden Unterschiede zwischen den Gruppen systematisch berücksichtigt, d. h., es wurde für mögliche Störfaktoren (Confounder) adjustiert.

Insgesamt, d. h. in den ersten zwölf Monaten oder danach, wurden im Studienzeitraum 1.166 VTE-Fälle (davon 969 mit tiefer Venenthrombose und 213 mit Lungenembolie, 16 Mädchen/junge Frauen hatten am selben Tag sowohl eine tiefe Venenthrombose als auch eine Lungenembolie) beobachtet. Jedem VTE-Fall konnten zehn passende Kontrollen zugeteilt werden.

Im Vergleich zur Referenz Lenonorgestrel mit niedrig dosiertem Ethinylestradiol (<50 µg) war das VTE-Risiko für Norgestimat doppelt so hoch. Für das andere Progestagen aus Risikoklasse 1, No-

REFERENZEN

1. Strowitzki T: Sexualhormone. S. 992. In: Schwabe, ed. Arzneiverordnungs-Report 2019: Springer 2019
2. EMA: Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products. 16 January 2014. (EMA/739865/2013); www.ema.europa.eu/documents/variation-report/evra-h-c-410-a31-1356-epar-assessment-report-article-31_en.pdf
3. Haug U et al.: German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). In: Sturkenboom M, Schink T, eds. Databases for Pharmacoepidemiological Research: Springer 2020
4. Moride Y et al.: Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. J Clin Epidemiol. 1994;47(7):731-737
5. Ray WA: Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. Am J Epidemiol. 2003;158(9):915-920
6. Becker S: Entwicklung der Verordnungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva mit noch unbestimmtem Thromboserisiko. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2017;2:3-12
7. BfArM: Rote-Hand-Brief zu KHK; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-dienogest-ethinylestradiol.html

rethisteron, lagen nicht genügend Fälle für die Berechnung der Risikoerhöhung vor. Bei Etonogestrel (Risikoklasse 2) zeigte sich ein vierfach erhöhtes VTE-Risiko. Für die drei Progestagene Desogestrel, Dienogest und Drospirenon (Risikoklasse 3) zeigte sich ein zweifach erhöhtes VTE-Risiko, für Gestoden war es fünffach erhöht, allerdings bei sehr kleinen Fallzahlen, d. h., es liegt eine größere statistische Unsicherheit vor. Das Progestagen Chlormadinon zeigte eine zweifache Erhöhung und Nomegestrol eine eineinhalbfache Erhöhung des VTE-Risikos.

In der Studie wurde auch der Einfluss von Komorbiditäten auf das VTE-Risiko untersucht; die Ergebnisse werden in der geplanten wissenschaftlichen Publikation dargestellt.

Im Vergleich zu levonorgestrelhaltigen KHK mit 30 µg Ethinylestradiol hatten Neunutzerinnen von levonorgestrelhaltigen KHK mit mehr als 30 µg Ethinylestradiol ein zweifach erhöhtes Risiko; Neunutzerinnen von levonorgestrelhaltigen KHK mit weniger als 30 µg hatten hingegen ein vergleichbares Risiko. Verschiedene Sensitivitätsanalysen, in denen beispielsweise die Einschlusskriterien erweitert wurden oder nach möglichen Effektmodifikatoren stratifiziert wurde, zeigten, dass die Ergebnisse robust waren.

Bei der Interpretation dieser Studie muss berücksichtigt werden, dass wir nur Mädchen und junge Frauen bis zum Alter von 19 Jahren einbeziehen konnten, da KHK in dem untersuchten Zeitraum nur bis zum 20. Geburtstag erstattungsfähig waren. Da das VTE-Risiko mit dem Alter zunimmt, können die in dieser Studie beobachteten Inzidenzen nicht auf Frauen über 20 Jahre übertragen werden. Die Ergebnisse einer nach Alter geschichteten Analyse (hier nicht gezeigt) legen jedoch nahe, dass das Alter kein Effektmodifikator ist, d. h., dass die relativen Risiken in den Altersschichten vergleichbar sind.

Stärken unserer Studie sind die Größe und Repräsentativität der Studienpopulation, das Fehlen von Verzerrungen durch Recall-Bias (Probanden erinnern sich nicht korrekt) sowie durch Non-Responder-Bias. Letzteres ergibt sich, wenn nicht alle an einer Studie teilnehmen und die Teilnehmenden und Nichtteilnehmenden sich systematisch unterscheiden. Weitere Stärken unserer Studie sind die Restriktion auf Neunutzerinnen, die Verwendung einer sogenannten aktiven Vergleichsgruppe (= Nutzerinnen von Levonogestrel) und die umfassenden Sensitivitäts- und Biasanalysen.

FAZIT

Zusammenfassend bestätigt unsere Studie von Neuanwenderinnen eines KHK zwischen 2005 und 2017 in der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank GePaRD, dass Levonorgestrel kombiniert mit niedrig dosiertem Ethinylestradiol (< 50 µg) das niedrigste VTE-Risiko besitzt. Die Ergebnisse legen außerdem nahe, dass das VTE-Risiko für Präparate mit Chlormadinon bzw. Nomegestrol deutlich über dem Risiko von Präparaten der Risikoklasse 1 liegt. VTE sind insbesondere bei jungen Frauen zwar sehr seltene Ereignisse. Dennoch ist – basierend auf den Daten aus Tabelle 1 – davon auszugehen, dass es durch die Verschreibung von KHK aus Risikoklasse 3 statt aus Risikoklasse 1 jedes Jahr zu zwei bis sieben zusätzlichen VTE pro 10.000 Mädchen bzw. jungen Frauen kommt. Weiterführende Betrachtungen erfolgen in einer separaten wissenschaftlichen Publikation.

Das Projekt wurde durch das BfArM (Förderkennzeichen V-18283/68605/2019–2020) gefördert.

Danksagung: Die Projektbeteiligten danken den Gesetzlichen Krankenkassen AOK Bremen/Bremerhaven, Die Techniker (TK), DAK-Gesundheit und hkk Krankenkasse, dass sie die Daten für diese Studie bereitgestellt haben.

Das BfArM möchte erneut an die Ergebnisse des im Jahr 2014 abgeschlossenen europäischen Risikobewertungsverfahrens erinnern, in dem das Nutzen-Risiko-Verhältnis kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) hinsichtlich des Thromboembolierisikos evaluiert wurde.

Demnach sind KHK, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, mit dem geringsten Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) verbunden. Andere Arzneimittel können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen.

Aus diesem Grund sollte zur Schwangerschaftsverhütung, insbesondere für Erstanwenderinnen, die Verordnung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums mit dem bekannten geringsten Risiko für venöse Thromboembolien bevorzugt werden.

Die Anwenderinnen sollten außerdem durch die verschreibenden Ärzte umfänglich über das Risiko von venösen Thromboembolien informiert werden. Bevor ein hormonales Verhütungsmittel verschrieben wird, ist es notwendig, die Frauen darüber aufzuklären, wie sie selbst Anzeichen einer Thrombose erkennen können. Zudem sollten besondere persönliche Risikofaktoren einer venösen Thromboembolie, wie Rauchen oder Übergewicht, mit den Anwenderinnen besprochen und die Anwendung eines hormonalen Verhütungsmittels individuell abgewogen werden.

Als zusätzliche risikominimierende Maßnahmen für kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit einem erhöhten oder ggf. noch unbekanntem VTE-Risiko wurden durch das BfArM eine harmonisierte Checkliste für die Verschreibung sowie eine Informationskarte für Anwenderinnen beauftragt, die unter dem folgenden Weblink für jede betroffene Wirkstoffkombination abrufbar sind: [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/ node_Wirkstoff.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/node_Wirkstoff.html)



// Unerwünschte Reaktionen bei der Blutspende: Ergebnisse einer Online-Umfrage unter Spenderinnen und Spendern in Deutschland //

S. ORRU'

K. POETZSCH

M. HOFFELNER

M. HEIDEN

M.B. FUNK

B. KELLER-STANISLAWSKI

D. OBERLE

(PEI)

Meldungen über Verdachtsfälle schwerwiegender unerwünschter Reaktionen im Zusammenhang mit der Spende von Blut und Blutbestandteilen werden kontinuierlich vom Paul-Ehrlich-Institut ausgewertet, das in Deutschland für die Blutsicherheit zuständig ist. Um zusätzliche Daten auch über das Auftreten nicht schwerwiegender unerwünschter Reaktionen bei der Spende zu gewinnen und mögliche Risikofaktoren zu identifizieren, hat das Paul-Ehrlich-Institut im Jahr 2018 eine Online-Befragung durchgeführt. Spender von Blut oder Blutbestandteilen wurden eingeladen, anonym mittels eines Online-Fragebogens alle unerwünschten Reaktionen (adverse reaction, AR) zu berichten, die während oder nach ihrer letzten Spende auftraten. Die Selbsteinschätzung des Schweregrades der AR durch die Spender wurde mit der gesetzlichen Definition verglichen. Es wurden Risikofaktoren für Spende-AR identifiziert sowie festgestellt, dass durchaus einige Zeit bis zum Auftreten der Symptome vergehen kann. Die Untersuchung wurde detailliert in der Zeitschrift *Transfusion Medicine and Hemotherapy* vorgestellt und ist dort online als Volltext verfügbar.¹ Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie in Kürze zusammengefasst.

EINLEITUNG

Eine schwerwiegende unerwünschte Spendereaktion (serious adverse reaction, SAR) ist in der europäischen Richtlinie 2002/98/EG² sowie im deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) definiert als „unbeabsichtigte Reaktion beim Spender ... im Zusammenhang mit der Gewinnung ... von Blut, die tödlich oder lebensbedrohend verläuft, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust zur Folge hat oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert oder zu einer Erkrankung führt oder diese verlängert“. Die Meldung von Spende-SAR durch Blutspendeeinrichtungen (BE) ist in Deutschland seit 2012 gemäß § 63i AMG verpflichtend.^{3,4} Nach einem zögerlichen Start liegt die Anzahl an Spende-SAR seit 2015 in einem Bereich zwischen 423 und 531 jährlich gemeldeter Fälle, wobei auch 2019 noch Meldungen aus etwa einem Drittel aller BE fehlten (www.pei.de/haemovigilanzbericht). Da BE nur verpflichtet sind, schwerwiegende AR zu melden, gibt es bisher keinen umfassenden Überblick über alle AR, schwerwiegende und nicht schwerwiegende. Darüber hinaus scheint eine Differenzierung zwischen schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Spende-AR schwierig zu sein, da die bestehende Definition für SAR sowohl für Personen gilt, die aufgrund einer schweren Grunderkrankung transfusionsbedürftig sind als auch für gesunde Personen, die bereit sind, ihr Blut für die Kranken zu spenden.

Ziel der erstmals in Deutschland durchgeführten Online-Umfrage war es,

- einen umfassenden Überblick über die Häufigkeit und Art der nach der Spende von Blut oder Blutbestandteilen aufgetretenen Spende-AR von den spendenden Personen direkt zu erhalten, ohne professionelle Differenzierung des Schweregrads dieser AR und
- besser zu verstehen, wie Blutspender selbst ihre erlebte AR einschätzen und welchen Einfluss das auf ihr Spendeverhalten haben könnte.

METHODEN

Der Fragebogen wurde von Wissenschaftlern im Bereich Hämovigilanz des Paul-Ehrlich-Instituts, der zuständigen Behörde für die Überwachung der Blutsicherheit in Deutschland, entworfen. Die Fragen zu den AR basierten auf den Definitionen der Haemovigilance Working Party der ISBT (www.isbtweb.org/working-parties/haemovigilance). Da erwartet wurde, dass die Spender im Allgemeinen nicht mit dem medizinischen Vokabular vertraut sind, wurden diese Standards mit einer für Laien verständlichen Sprache paraphrasiert. Für die Auswertung wurden diese Laienbegriffe jedoch wieder den entsprechenden ISBT-Definitionen zugeordnet.

Anonymisierte Befragung von Blutspendenden zu körperlichen Reaktionen bei der Spende / Online-Version

Als Blutspendende können Sie bei der Spenderbefragung mitmachen und so helfen, die Sicherheit bei der Blutspende zu erhalten und zu verbessern.

Die Umfrage ist für alle offen. Ob Sie erst gestern gespendet haben oder Ihre letzte Spende bereits einige Jahre zurückliegt, ist nicht von Bedeutung. Ihre Erfahrung ist uns wichtig!

1. Geschlecht

Ihre Angabe zu Frage 1: *

- männlich
 weiblich
 anderes

2. Alter

Ihre Angabe zu Frage 2: *

- 18-29 Jahre
 30-45 Jahre
 46-60 Jahre
 älter als 60 Jahre

3. Wie oft haben Sie bereits Blut gespendet?

Ihre Angabe zu Frage 3: *

- Erstspende
 2-10 x
 11-20x
 öfter als 20 x

Im November 2017 wurde an einer BE eine Pilotstudie durchgeführt, bei der eine papierbasierte Vorversion des Fragebogens in einem kontrollierten Setting an einer kleinen Stichprobe der Spenderzielgruppe angewendet wurde. Im nächsten Schritt wurde der Fragebogen modifiziert und unklare Fragen wurden eliminiert. Die endgültige Version des Fragebogens enthielt insgesamt 13 Fragen, deren Beantwortung mit einer Bearbeitungszeit von ca. drei bis fünf Minuten veranschlagt wurde.

Der endgültige Fragebogen wurde in einem Content-Management-System (CMS)-Online-Umfragetool implementiert (Government Site Builder, Informationstechnologiezentrum Bund/Materna, Deutschland, Version 7). Als Basisdaten wurden Geschlecht, Altersgruppe und Anzahl an vorherigen Spenden erfragt (Abbildung). Die Fragen zu den Spende-AR bezogen sich auf die letzte Spende des Teilnehmers und betrafen den Spendentyp, das Jahr der vorangegangenen letzten Spende, die dabei erfahrene Spende-AR, die Zeit bis zum Auftreten der AR nach der Spende, Erfordernis und Art der medizinischen Behandlung sowie die Selbsteinschätzung des Schweregrads der AR. Der letzte Teil des Fragebogens befasste sich mit der Häufigkeit der bei früheren Spenden aufgetretenen Spende-AR, der Verweildauer in der BE nach der Spende und der Bewertung der vor der Spende erteilten Aufklärungsmaterialien. Darüber hinaus wurde der Teilnehmer gebeten, die Verträglichkeit früherer Spenden im Allgemeinen zu beurteilen.

Durchführung der Online-Studie

Die Zielpopulation umfasste Spender von Blut oder Blutbestandteilen im Alter von ≥ 18 Jahren, die mindestens einmal gespendet hatten. Personen, die bereit waren, Blut oder Blutbestandteile zu spenden, aber noch nie Blut gespendet hatten, wurden ausgeschlossen.



Im März 2018 kontaktierte das Paul-Ehrlich-Institut per E-Mail insgesamt 61 deutsche BE-Trägerorganisationen, davon vier private Unternehmen, die ausschließlich Plasma für die Fraktionierung sammeln, und 57 Einrichtungen, die hauptsächlich Blutkomponenten für die Transfusion herstellen (6 x Rotes Kreuz, 2 private und 49 staatliche und/oder kommunale BE). Alle Einrichtungen wurden eingeladen, die anonyme Online-Umfrage unter Spendern von Blut oder Blutbestandteilen aktiv zu unterstützen.

Um die Umfrage bei den Spendern bekannt zu machen, wurde Informationsmaterial (Poster, Flyer und Weblinks) unter den BE verteilt. Alle Informationsmaterialien waren speziell darauf ausgerichtet, über die Umfrage zu informieren und für sie zu werben.

Die anonyme Online-Befragung war für die Teilnehmer vom 3. April bis zum 30. September 2018 über eine Website (www.pei.de/spendesicherheit) zugänglich.

Informationen zur Datenerhebung und dem Datenmanagement werden in ¹ vorgestellt.

Im Rahmen einer deskriptiven statistischen Analyse wurden für qualitative Daten absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für die quantitativen Variablen wurden der Median, das Minimum und das Maximum berechnet. Fallweise wurden die Analysen nach Geschlecht, Altersgruppe, Spendehäufigkeit, Spendetyp und Jahr stratifiziert. Zusätzlich wurde die subjektive Einschätzung der Spender über die Schwere ihrer erfahrenen AR mit der Definition schwerwiegender AR nach § 63i AMG verglichen. Weitere Details zur Statistik und Sensitivitätsanalyse finden sich in ¹.

ERGEBNISSE

Basisdaten

Von den 61 kontaktierten BE-Mutterorganisationen entschieden sich 59 BE-Trägerorganisationen mit 169 BE zur Teilnahme und informierten ihre Spender mit Hilfe des vom Untersucher bereitgestellten Informationsmaterials über die Umfrage. Insgesamt wurden während der sechsmonatigen Befragung 9.438 Datensätze erfasst. Die auswertbaren Datensätze von 8.138 Spendern wurden in aggregierter Form analysiert.

Mit 57,9 Prozent nahmen etwas mehr Männer als Frauen an der Befragung teil (anderes Geschlecht 0,2%). Dagegen war bei den Erstspendern der Anteil der Frauen höher (228 vs. 140, n = 1 anderes Geschlecht). Abgesehen von der Personengruppe über 60 Jahre (941 Spender) war die Teilnehmerzahl in den Altersgruppen 18–29 Jahre (2.311 Spender), 30–45 Jahre (2.174 Spender) und 46–60 Jahre (2.712 Spender) vergleichbar. Weitere Basisdaten zu den Teilnehmern der Befragung können in ¹ nachgelesen werden.

Unerwünschte Reaktionen (AR)

Bei der Mehrheit der befragten Spender (72,5 %) traten keine AR während oder nach der letzten geleisteten Spende auf. Der Anteil an Spenden ohne AR betrug bei Männern 77,7 Prozent (3.663 von 4.711 Männern) und bei Frauen 65,4 Prozent (2.229 von 3.411 Frauen). Der Anteil bei Erstspendern betrug 56,6 Prozent (129 von 228 Spendern) und bei Dauerspendern 73,0 Prozent (5.772 von 7.910 Spendern).

In Tabelle 1 sind Häufigkeit, Art und Zeitpunkt der AR gelistet, die von 2.237 Spendern berichtet wurden. Auffällig ist, dass mit 35,6 Prozent nur gut ein Drittel der berichteten AR während der Spende (19,9 %) oder nach der Spende noch in der BE (15,7 %) auftraten. Mit 39,7 Prozent traten AR am häufigsten nach Verlassen der BE noch am Tag der Spende auf, 21,8 Prozent in der ersten Woche nach der Spende und 2,9 Prozent später als eine Woche nach der Spende. In Tabelle 2 sind Art und Häufigkeiten der AR dargestellt.

Tabelle 1: Berichtete unerwünschte Reaktionen

Parameter und Kategorie	Absolute Häufigkeit, n	Relative Häufigkeit (%)
Anzahl AR insgesamt	2.237	100
Auftreten gemeldeter AR		
• während Spende	445	19,9
• nach Spende in der BE	352	15,7
• nach Verlassen der BE am Tag der Spende	888	39,7
• in der ersten Woche nach Spende	487	21,8
• später	65	2,9
Medizinische Behandlung		
• nicht erforderlich	2.124	94,9
• ambulant in der BE	88	3,9
• ambulant außerhalb der BE	24	1,1
• im Krankenhaus	1	0,04
Subjektive Bewertung des Schweregrads		
• nicht schwerwiegend	2.149	96,1
• schwerwiegend	88	3,9
AR erfahren bei vorangegangenen Spenden		
• nicht zutreffend (Erstspender)	99	4,4
• kein Mal	382	17,1
• ein Mal	452	20,2
• zwei bis fünf Mal	841	37,6
• mehr als fünf Mal	463	20,7

Tabelle 2: Art und Häufigkeit der berichteten unerwünschten Reaktion (AR) gemäß Definitionen der Haemovigilance Working Party der ISBT (www.isbtweb.org/working-parties/haemovigilance)

Kategorie und berichtete AR	Absolute Häufigkeit, n	Relative Häufigkeit (%)
Summe	3.215*	100
A: AR mit lokalen Symptomen		
• A1: Auftreten von Blut außerhalb der Gefäße	1.083	33,7
• A2: unspezifischer Armschmerz	763	23,7
• A3: lokalisierte Infektion/Entzündung	7	0,2
B: AR mit generalisierten Symptomen: vasovagale Reaktion (VVR)		
• B1: VVR ohne Ohnmacht	554	17,2
• B2: VVR mit Ohnmacht in der BE	37	1,2
• B3: VVR mit Ohnmacht außerhalb der BE	26	0,8
C: Apherese-bezogene AR		
• Zitratreaktion	243	7,6
D: allergische Reaktionen		
• D1: lokale allergische Reaktionen	110	3,4
• D2: generalisierte allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)	15	0,5
E: sonstige Blutspende-bezogene schwere AR (Herz-Kreislauf-Reaktionen)	2	0,1
F: andere Komplikationen		
• F1: AR in Verbindung mit Eisenmangel	224	7,0
• F2: andere AR, wie Kopfschmerzen, Diarrhö, wiederkehrende Infekte, Impotenz, Dysgeusie ...	111	3,5
X: Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes	14	0,4
Y: Reaktion nicht weiter beschrieben	26	0,8

*Einige der 2.237 Teilnehmenden haben mehr als eine AR angegeben.

Unabhängig von der Art und dem Status der Spende waren die fünf am häufigsten berichteten AR:

1. Hämatom mit/ohne Schwellung an der Punktionsstelle
2. Schmerzen im punktierten Arm und/oder Erythem, Schwellung, eingeschränkte Beweglichkeit
3. Schwindel mit/ohne Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen
4. Zitratreaktion bei Apherese, gekennzeichnet durch metallischen Geschmack, Kribbeln um den Mund, in den Fingern, in den Zehen
5. Parästhesien im punktierten Arm wie Taubheit, Kribbeln

Im Gegensatz zu den in Hämovigilanzberichten (www.pei.de/haemovigilanzbericht) dargestellten Spontanmeldungen umfassten die in der Online-Umfrage gemeldeten AR erstmals allergische Reaktionen und Reaktionen wie Müdigkeit und Erschöpfung, die möglicherweise auf Symptome eines Eisenmangels hindeuten. Interessanterweise wurden auch Euphorie und eine Verbesserung des Allgemeinbefindens berichtet (siehe Tabelle 2).

In nahezu allen Fällen einer AR (2.124 der 2.237 Spender, entsprechend 94,4 %) war keine medizinische Behandlung erforderlich. 88 Spender (3,9 %) benötigten eine medizinische Behandlung in der BE, 24 Spender (1,1 %) eine ambulante Behandlung und ein Spender wurde ins Krankenhaus eingewiesen (0,04%).

2.149 Spender stufen die AR als nicht schwerwiegend (96,1 %) und 88 als schwerwiegend (3,9 %) ein. Die 88 Datensätze mit der Bewertung „schwerwiegend“ umfassten alle Arten von AR ohne Tendenz zu einer bestimmten Art von AR.

Die Einschätzung des Schweregrads der erfahrenen AR durch die Teilnehmer dieser Befragung entsprach nicht der Definition von schwerwiegenden AR nach § 63i AMG.

DISKUSSION

Rate von Spende-AR im Ländervergleich

Wie in anderen europäischen Ländern ist in Deutschland die Meldung von schwerwiegenden AR, die während oder nach der Spende von Blut und Blutbestandteilen auftreten, für BE verpflichtend. Nicht schwerwiegende AR sind nicht meldepflichtig.

In Deutschland wurden von 2011 bis 2014 durchschnittlich 10,3 (Spanne 1–24) schwerwiegende Spende-AR pro Jahr an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet. Nach einer schriftlichen Erinnerung an die Meldepflicht wurden 2015 bis 2018 von weniger als 50 Prozent aller BE durchschnittlich 490,3 (Bereich 531–444) schwerwiegende Spende-AR pro Jahr gemeldet (www.pei.de/haemovigilanzbericht). Das entspricht etwa 0,1 schwerwiegende Spende-AR pro 1.000 Spenden insgesamt bzw. 0,13, 0,40 und 0,03 schwerwiegende Spende-AR pro 1.000 Vollblut-, Thrombozytapherese- bzw. Plasmapheresespenden.

Im Jahr 2010 fanden sich bei den französischen Hämovigilanzdaten 0,8 schwerwiegende AR pro 1.000 Vollblut- und 5,5 schwerwiegende AR pro 1.000 Thrombozytapheresespenden.⁵ Im selben Jahr registrierten die Niederlande 5,5 AR pro 1.000 Spenden, unabhängig vom Spendentyp.⁶

In dieser aktuellen Umfrage gaben 27,5 Prozent der Teilnehmer mindestens eine AR an, eine Rate, die mit der AR-Rate einer ähnlichen Online-Umfrage unter kanadischen Blutspendern vergleichbar ist⁸ und die in der Größenordnung einer indischen Umfrage liegt.⁸

Die Tatsache, dass weniger als 50 Prozent aller BE in Deutschland zwischen 2015 und 2018 schwerwiegende Spende-AR gemeldet haben, lässt vermuten, dass die Zahl der aufgetretenen schwerwiegenden Spende-AR die Zahl der gemeldeten bei Weitem übersteigt. Diese Hypothese wurde durch eine 2013 in

Indien durchgeführte Studie gestützt, in der die Rate der vom BE-Personal beobachteten unmittelbaren AR um mehr als das Sechsfache auf 103,2 AR pro 1.000 Spender anstieg, wenn die Spender selbst gefragt wurden, ob sie eine AR erlebt hatten.⁸

In Anbetracht der deutlichen Unterschiede in den publizierten Raten an schwerwiegenden Spende-AR wird die Notwendigkeit einer harmonisierten, spezifischen Definition des Schweregrads einer AR als Folge einer Spende von Blut und Blutbestandteilen deutlich.

Art der Spende-AR

In den bisher veröffentlichten Studien waren die am häufigsten berichteten AR nach Vollblut- und Apheresespende lokale Blutergüsse und Hämatome mit und ohne Schwellung, Müdigkeit sowie vasovagale Reaktionen (VVR) mit und ohne Ohnmacht. Die vorgestellten Befunde stehen im Einklang mit der veröffentlichten Literatur.

Das Spektrum der in der Studie berichteten Spende-AR unterscheidet sich erheblich von der Verteilung der schwerwiegenden Spende-AR aus Spontanmeldungen (passive Hämovigilanz [www.pei.de/haemovigilanzbericht]). In der Online-Umfrage waren mehr als die Hälfte aller AR Hämatome und andere lokale Reaktionen. Im Gegensatz dazu machten VVR mit Ohnmacht mehr als 50 Prozent aller dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten schweren Spende-AR aus. Wie erwartet war die Gesamtzahl der in der Umfrage erfassten AR signifikant höher als die Zahl der im Hämovigilanzbericht erfassten Spontanmeldungen von schwerwiegenden AR. Die Verteilung der AR nach Spendentyp war jedoch in etwa vergleichbar und zeigte die höchste AR-Rate bei Zellapheresespenden.

Risikofaktoren

Die Basisdaten spiegeln gut die aktuelle Spenderpopulation in Deutschland wider: Bei der Mehrheit handelt es sich um männliche Spender, Wiederholungsspender und Vollblutspender, während mehr Frauen unter den Erstspendern sind.

Die Ergebnisse der Befragung stehen im Einklang mit früheren Studien, die zeigen, dass jüngeres Alter, Erstspende, weibliches Geschlecht und Spendentyp (Thrombozytapherese) mit einem höheren Risiko für eine Spende-AR verbunden sind.^{7, 9-11} Für das Auftreten von VVR werden routinemäßig jüngeres Alter, Vollblutspende¹², weibliches Geschlecht^{13, 14} sowie Erstspende¹⁵ als unabhängige Risikofaktoren identifiziert. Weitere, in der Studie nicht untersuchte Risikofaktoren für VVR, die zumeist auf univariater Ebene identifiziert wurden, sind u. a. Blutvolumen und Body-Mass-Index/Gewicht.¹⁵

Gründe für die höhere AR-Rate bei Erstspendern und Frauen könnten darin liegen, dass unter den Erstspendern hauptsächlich Frauen waren, die ein geringeres Blutvolumen und ein niedrigeres Körpergewicht hatten als Männer, die im Gegensatz dazu die Mehrheit der Wiederholungsspender stellten. Junge Frauen könnten sich dann entschieden haben, nicht mehr zu spenden, nachdem während oder nach der ersten Spende eine AR auftrat. Die Annahme, dass das Erleben einer AR die Adhärenz zur Spende beeinflussen kann, wird durch den Befund abnehmender AR-Raten mit zunehmender Anzahl an Spenden und höherem Alter unterstützt.^{7, 11}

Zeitpunkt des Auftretens einer AR nach der Spende

Ein wichtiger Aspekt gerade auch im Hinblick auf die Aufklärung der Spender ist der Zeitpunkt des Auftretens der unerwünschten Reaktion: Die Mehrheit der Teilnehmer erlebte eine AR nach Verlassen der BE, wobei AR auch eine Woche nach der Spende oder noch später auftraten. Ähnliche Beobachtungen

REFERENZEN

1. Orru' S et al.: Blood Donation-Related Adverse Reactions: Results of an Online Survey among Donors in Germany (2018); *Transfus Med Hemother*. 2021; Mar 31; <https://www.karger.com/Article/FullText/516049>

2. European Union: Setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC: DIRECTIVE 2002/98/EC, 2003

3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln

4. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz: Medicinal Products Act: AMG

5. Daurat A et al.: Apheresis platelets are more frequently associated with adverse reactions than pooled platelets both in recipients and in donors: a study from French hemovigilance data. *Transfusion*. 2016;56(6):1295-303

6. Wiersum-Osselton JC et al.: Donor vigilance: what are we doing about it? *Biologicals*. 2012;40(3):176-179

7. Goldman M et al.: Frequency and risk factors for donor reactions in an anonymous blood donor survey. *Transfusion*. 2013;53(9):1979-84

8. Tiwari AK et al.: Post-donation telephonic interview of blood donors providing an insight into delayed adverse reactions: first attempt in India. *Transfus Apheresis Sci*. 2017;56(2):141-146

9. Greco BJ, Shaz BH: Adverse donor reactions. *Transfusion Medicine and Hemostasis*. (pp. 53-59) Elsevier, Amsterdam 2013

10. Amrein K et al.: Adverse events and safety issues in blood donation – a comprehensive review. *Blood Rev*. 2012;26(1):33-42

11. Newman BH et al.: Adverse effects in blood donors after whole-blood donation: a study of 1,000 blood donors interviewed 3 weeks after whole-blood donation. *Transfusion*. 2003;43(5):598-603

12. Ditto B et al.: Fear-related predictors of vasovagal symptoms during blood donation: it's in the blood. *J Behav Med*. 2012;35(4):393-399

wurden in einer indischen Umfrage unter Spendern gemacht.⁸ Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass es sich bei der Mehrzahl der berichteten AR um lokale Reaktionen einschließlich Nervenverletzungen und Entzündungen handelte. Abhängig von der Schwere des Gefäß- und Gewebetraumas entwickelt sich diese Art von AR nicht sofort, sondern tritt erst Stunden oder Tage nach der Spende auf. In diesem Fall würde eine verlängerte Verweildauer nach der Spende in der BE das Auftreten der AR nicht verändern.

FAZIT

Diese Untersuchung stellt die erste in Deutschland durchgeführte Online-Befragung dar, die darauf abzielt, selbstberichtete unerwünschte Reaktionen (AR) bei Spendern von Blut und Blutbestandteilen unabhängig vom Schweregrad zu erfassen. Diese Daten werden im Rahmen der Spontanmeldung nach dem nationalen Gesetz nicht dokumentiert, da nur schwerwiegende Spende-AR meldepflichtig sind.

Die Studie identifizierte Risikofaktoren für AR innerhalb der untersuchten Spenderpopulation und zeigte u.a. auf, dass bestimmte unerwünschte Reaktionen erst nach Verlassen der Blutspendeeinrichtung auftraten. Auf dieses Risiko sollte in überarbeiteten Spenderaufklärungen hingewiesen werden, um Verletzungen durch das Auftreten von Schwindel bzw. Kreislaufproblemen zu reduzieren.

Insgesamt zeigen die erhobenen Daten jedoch ein hohes Sicherheitsniveau bei der Vollblut- und Apheresespende in deutschen Blutspendeeinrichtungen. Die erfassten Reaktionen belegen eine niedrige Rate an schwerwiegenden Spende-AR und eine sehr niedrige Rate von AR, die eine medizinische Behandlung erforderlich machen.

13. Vossbeck-Elsebusch AN, Gerlach AL: The relation between disgust-sensitivity, blood-injection-injury fears and vasovagal symptoms in blood donors: disgust sensitivity cannot explain fainting or blood donation-related symptoms. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2012;43(1):607-613

14. Takanashi M et al.: Risk factor analysis of vasovagal reaction from blood donation. *Transfus Apheresis Sci*. 2012;47(3):319-325

15. France CR et al.: How afraid are you of having blood drawn from your arm? A simple fear question predicts vasovagal reactions without causing them among high school donors. *Transfusion*. 2013;53(2):315-321

// Dosierung flüssiger Zubereitungen zum Einnehmen – Potenzial für Medikationsfehler //

N. PARRAU

A. SAID

M. GANSO

M. SCHULZ

(Arzneimittelkommission
der Deutschen Apotheker,
AMK)

C. KAYSER

(BfArM)

Der Austausch von wirkstoffgleichen Arzneimitteln kann bei flüssigen Zubereitungen zu Missverständnissen bei der Dosierung führen, was in den unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen und/oder Applikationshilfen begründet sein kann. Medikationsfehler mit schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen für Patienten können die Folge sein.

Daher müssen die am Medikationsprozess Beteiligten sowohl bezüglich der Gefahr von Dosierungsfehlern als auch der fehlerbegleitenden Umstände, die Fehldosierungen (mit)bedingen können, sensibilisiert werden. Nur durch ausreichende Kenntnis kann es den Angehörigen der Heilberufe gelingen, entsprechende Maßnahmen in ihrer täglichen Praxis zu etablieren, um (potenziellen) Risiken für Patienten konsequent entgegenzuwirken.

Das BfArM arbeitet daher u. a. eng mit den Arzneimittelkommissionen der Heilberufe, wie z. B. der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), sowie den Zulassungsinhabern zusammen, um Maßnahmen zu eruieren, die das Risiko eines (potenziellen) Dosierungsfehlers reduzieren können. Der folgende Artikel gibt hierzu eine Zusammenschau relevanter Fallbeispiele aus der Praxis, die dem BfArM bzw. der AMK berichtet wurden. Diese sollen die gebotene Aufmerksamkeit bei einem Austausch von Arzneimitteln und einer damit einhergehenden Änderung der Dosierungsanweisung, insbesondere bei Lösungen, verdeutlichen und sowohl die Möglichkeiten als auch Grenzen der jeweiligen (regulatorischen) Maßnahmen zur Risikominimierung aufzeigen.

Ein Medikationsfehler wird definiert als ein unbeabsichtigter Fehler im Medikationsprozess, der zu einer Schädigung des Patienten führt oder führen könnte.¹ Medikationsfehler gelten als grundsätzlich vermeidbar und können allen am Medikationsprozess Beteiligten unterlaufen, also Ärzten, Apothekern, Pflegekräften, Patienten oder deren Angehörigen. Um aus (potenziellen) Medikationsfehlern, die in der Praxis aufgetreten sind, risikominimierende Maßnahmen abzuleiten, ist es wichtig, Fehler konsequent an die zuständigen Stellen zu melden. Hierzu zählen die Bundesoberbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sowie die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) und der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).

Im ambulanten Bereich stellen Dosierungsfehler die am häufigsten berichteten Medikationsfehler dar.² Diese können Patienten oder Angehörigen bei der Einnahme eines Arzneimittels unterlaufen oder aus einem schon vorher entstandenen Fehler (z. B. bei der Verschreibung oder Abgabe) resultieren. Dosierungsfehler äußern sich u. a. in Über- oder Unterdosierungen bzw. im Nichteinhalten der vorgegebenen Dosierungsschemata und können entsprechende unerwünschte Wirkungen bei den Patienten hervorrufen.

Bei der Bewertung von Berichten zu Dosierungsfehlern ist die Kenntnis der zum Fehler beitragenden Faktoren essenziell, da sie in Verbindung mit weiteren Fehlerberichten einen Ansatz für präventive Maßnahmen ergeben können. Eine Schulung der Beteiligten – bzw. besser die Einführung von prozessgetragenen Fehlerbarrieren, z. B. ein Vieraugenprinzip – kann angebracht sein, wenn menschliche Faktoren wie Fehlberechnungen, falsche Übertragungen oder Interpretationen (z. B. bei der Angabe der Dosierung von flüssigen Arzneimitteln ohne Angabe der Einheit) ursächlich für einen Dosierungsfehler sind. Aber auch das Arzneimittel selbst kann zur Entstehung von Dosierungsfehlern beitragen.

Beispiele hierfür sind veränderte oder ungeeignete Applikationshilfen,³ Verwechslungen aufgrund ähnlicher Aufmachung der Umverpackungen verschiedener Dosisstärken (Look-Alikes)⁴ oder missverständliche Stärke- bzw. Dosierungsangaben in den Produktinformationen.^{5,6}

Seit dem 1. November 2020 ist die Angabe einer Dosierung auf ärztlichen Verordnungen verpflichtend, falls dem Patienten kein Medikationsplan oder eine entsprechende schriftliche Dosierungsanweisung vorliegt.⁷ Die Übertragung der Dosierung auf den Umkarton des Arzneimittels trägt mutmaßlich zur Reduktion von Dosierungsfehlern bei, da einem ggf. vorliegenden Informationsdefizit entgegengetreten werden kann. Dabei sollte eine Umrechnung in eine patientenverständliche Formulierung stattfinden, bei flüssigen Arzneimitteln z. B. eine Umrechnung der in Milligramm verordneten Dosis in Anzahl der Tropfen oder Milliliter.⁸

Nicht selten muss aus wirtschaftlichen Gründen das verordnete Arzneimittel in der Apotheke durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgetauscht werden (Aut-idem-Substitution). Grundlage hierfür sind geltende Rabattverträge der gesetzlichen Krankenkassen bzw. Vorgaben des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung.⁹ Eine Substitution unter Fachaufsicht findet aber auch in Pflegeeinrichtungen oder Krankenhäusern statt, wo die ambulante Medikation des Patienten durch Arzneimittel der Hausliste ausgetauscht wird (Aut-simile-Substitution). Darüber hinaus kann sich u. a. aufgrund bestehender Lieferengpässe die Notwendigkeit einer Arzneimittelsubstitution (aut idem oder aut simile) ergeben. Aufgrund der steten Zunahme externer Zwänge zur Umstellung einer Medikation veröffentlichte die AMK zur fachlichen Unterstützung diverse Vergleichstabellen für verschiedene Wirkstoffklassen bzw. Indikationsgebiete.¹⁰

Die Kriterien für die Austauschbarkeit von Arzneimitteln sind in § 9 Absatz 3 des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 SGB V festgelegt: Neben einem gleichen Wirkstoff, einer gleichen austauschbaren Darreichungsform, einer identischen Packungsgröße und mindestens einer Übereinstimmung in den zugelassenen Anwendungsgebieten muss eine „identische Wirkstärke“ der Arzneimittel vorliegen. Als Stärke eines Arzneimittels wird, abhängig von der Darreichungsform, „der Wirkstoffanteil pro Dosierungs-, Volumen- oder Gewichtseinheit“ definiert.¹¹ Maßgeblich für eine identische Wirkstärke ist somit der Wirkstoffanteil pro Dosierungseinheit bzw. abgeteilter Einheit. Bei festen Arzneiformen ist dies z. B. die Wirkstoffmenge je Tablette.

Bei Arzneimitteln in flüssiger Darreichungsform hingegen ist die Dosierungseinheit nicht zwangsläufig einheitlich, sodass untereinander substituierbare Arzneimittel teilweise in unterschiedlichen Konzentrationen vorliegen. So kann sich die Dosierungseinheit bzw. Bezugsgröße eines als Saft angebotenen Arzneimittels von der eines als Tropfen angebotenen, wirkstoffgleichen Arzneimittels unterscheiden. Auch können die Dosierungseinheiten nach Art der Applikationshilfen verschieden sein. Dies gilt es bei der Berechnung der Dosis für den Patienten zu berücksichtigen. Anbieter von Apothekensoftware sind daher seit 2015 angehalten, Abweichungen der Bezugsgrößen von zwei Arzneimitteln mit einem Warnhinweis zu hinterlegen: „Achtung – Arzneimittel unterscheiden sich in den Bezugsgrößen-Angaben“.

Da in der ambulanten Arzneimittelversorgung der Austausch von Arzneimitteln jährlich millionenfach geleistet wird, kann es in diesem Risikoprozess trotz weitestgehender IT-Unterstützung zu mitunter schwerwiegenden Folgen für Patienten kommen. Etwa sieben Prozent aller spontan an die AMK gemeldeten Nebenwirkungsverdachtsfälle werden im Zusammenhang mit einem Arzneimittelaustausch beobachtet.¹²

Im Folgenden werden Medikationsfehler aus der Praxis beschrieben, in denen es aufgrund der Substitution flüssiger Zubereitungen zu Dosierungsfehlern kam oder hätte kommen können.

Fallbeispiel 1: Valproathaltige Lösungen zum Einnehmen

Das Antiepileptikum Valproinsäure wird in zwei verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen (60 mg/ml und 300 mg/ml) in flüssigen Zubereitungen zum Einnehmen angeboten. Im März 2015 erhielt das BfArM eine Medikationsfehlermeldung aus einem Krankenhaus.¹³ Von einer Pflegekraft auf einer pädiatrischen Station wurde der ambulant verordnete Orfiril® Saft (60 mg Valproat/ml) durch die im Krankenhaus zur Verfügung stehenden Ergenyl® Tropfen ersetzt (300 mg Valproat/ml). Der Stationsarzt übernahm dabei die Angabe der Dosierung in Milliliter gemäß der ambulanten Verordnung: „5 ml – 5 ml – 5 ml“. Das Kind erhielt somit pro Dosis die fünffache Menge an Valproat (4.500 mg/Tag anstatt 900 mg/Tag) und wurde stark sediert. Der junge Patient erholte sich von der Überdosierung aufgrund der schnellen Intervention eines anderen Arztes, dem die Wirkstoffkonzentration der Ergenyl® Tropfen bekannt war.

Eine mögliche Unkenntnis seitens der Pflegekraft bzw. des Stationsarztes hinsichtlich der verschiedenen Dosierungen valproathaltiger Lösungen könnte die Übernahme der volumenbasierten Dosierung erklären. Aber auch die fehlende Angabe der Wirkstoffmenge bzw. Konzentration im Arzneimittelnamen wurde als beitragender Faktor identifiziert, was eine Anpassung der Kennzeichnung und Aufmachung der betroffenen Arzneimittel notwendig machte.

Regulatorische Maßnahmen zur Risikominimierung durch das BfArM umfassten daraufhin eine Überprüfung aller zum damaligen Zeitpunkt in Deutschland verkehrsfähigen valproathaltigen Lösungen zum Einnehmen (siehe Tabelle 1). Alle Zulassungsinhaber, deren Präparate keine Konzentration im Arzneimittelnamen führten, wurden Ende 2015 vom BfArM aufgefordert, diese in die Bezeichnungen mit

Tabelle 1: Übersicht der in Deutschland verkehrsfähigen flüssig-oralen valproathaltigen Arzneimittel

Quelle: BfArM – AG AMTS und ABDA-Datenbank; Fachinformation (zuletzt abgerufen am 31.03.2021)

Fertigarzneimittel	Hersteller	Valproat-konzentration	Anmerkung
Orfiril® Saft (Parallelimporteure: Orfiril® Saft 60 mg/ml , Lösung zum Einnehmen)	Desitin Arzneimittel GmbH (Parallelimporteure z. B.: Orifarm GmbH)	60 mg/ml	neu: Orfiril® Saft 60 mg/ml Lösung zum Einnehmen (keine Parallelimporte mehr erhältlich)
Valproat-neuraxpharm® 60 mg/ml Lösung zum Einnehmen	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	60 mg/ml	
Convulex® Tropflösung	G.L.-Pharma GmbH	300 mg/ml	mittlerweile außer Vertrieb
Ergenyl® Lösung (Parallelimporteure: Depakine 300 mg/ml Lösung)	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Parallelimporteure: EurimPharm Arzneimittel GmbH; Emra-Med Arzneimittel GmbH)	300 mg/ml	neu: Ergenyl® 300 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Valproat Hexal® 300 mg/ml Lösung	Hexal AG	300 mg/ml	mittlerweile außer Vertrieb
Valproat-neuraxpharm®	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	300 mg/ml	neu: Valproat-neuraxpharm® 300 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Valproinsäure-ratiopharm® Lösung	Ratiopharm GmbH	300 mg/ml	neu: Valproinsäure-ratiopharm® 300 mg/ml Lösung
Valproat-RPh® Lösung	Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG	300 mg/ml	mittlerweile außer Vertrieb
Valpro Tad® Lösung	Tad Pharma GmbH	300 mg/ml	mittlerweile außer Vertrieb

aufzunehmen. Alle Zulassungsinhaber sind dem nachgekommen und haben dies Anfang 2016 durch eine Änderungsanzeige umgesetzt.

Hierdurch entsprachen die Bezeichnungen der betroffenen Arzneimittel auch den Empfehlungen der EMA.¹⁴ Da die Umsetzung der Bezeichnungsänderung im Markt zumeist aber mit einer Latenzzeit erfolgt, traten weiterhin Dosierungsfehler auf, die der AMK und dem BfArM gemeldet wurden.

Anfang 2016 erhielt die AMK die erste Meldung eines potenziellen Medikationsfehlers zu valproathaltigen Lösungen zum Einnehmen. Bei einer Verordnung über Orfiril® Saft (60 mg/ml) für ein dreijähriges Mädchen wurde als Rabattpartner der Krankenkasse u. a. Valproat-neuraxpharm® Lösung (300 mg/ml) von der Apothekensoftware angezeigt. Beide Arzneimittel waren formell austauschbar, da sie pro Dosierungseinheit bzw. Bezugsgröße die gleiche Menge an Valproat (300 mg) enthalten. Die Dosierungseinheiten sind allerdings unterschiedlich mit fünf Millilitern gegenüber einem Milliliter. Somit besteht die Gefahr einer fünffachen Überdosierung bei Übernahme einer verordneten volumenbasierten Dosierung. Trotz Zusage der Hersteller, den Namen zu ändern, wurden in der Apothekensoftware beide Fertigarzneimittelnamen jeweils ohne Konzentration angezeigt. Glücklicherweise fiel dem Apothekenpersonal der Unterschied vor der Abgabe auf, sodass eine Fehldosierung verhindert werden konnte.

Weitere (potenzielle) Medikationsfehler zum Sachverhalt erreichten die AMK in den Jahren 2016 bis 2018. In einigen Fällen war in der Fallanalyse nachvollziehbar, dass die Änderungen der Arzneimittelnamen bereits umgesetzt worden waren, jedoch wurden diese Angaben sowie der Warnhinweis der Apothekensoftware bezüglich der unterschiedlichen Bezugsgrößen nicht entsprechend interpretiert bzw. verstanden. In einem Fall wurde einem sechsjährigen Patienten zweimal die erhöhte Wirkstoffmenge gegeben, was eine erhöhte Schläfrigkeit zur Folge hatte. Der Sechsjährige musste stationär aufgenommen werden; bleibende Schäden sind nicht aufgetreten.

Allen Fallschilderungen ist gemeinsam, dass weder die Konzentrationsangaben im Handelsnamen noch der Bezugsgrößen-Warnhinweis in der Apothekensoftware das Auftreten derartiger Medikationsfehler verhindern konnte. Daher erfolgte auf Anregung der AMK zum 1. Mai 2018 eine Einigung der Rahmenvertragspartner, dem Deutschen Apotheker Verband e. V. (DAV) und dem GKV-Spitzenverband, darüber, dass valproathaltige Lösungen zur Einnahme mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen formell nicht mehr austauschbar sind.¹⁵

Die gemeldeten Fallzahlen an das BfArM zu dieser Problematik zeigen einen Rückgang: Gab es in den Jahren 2015 bis 2017 insgesamt knapp zehn Meldungen, waren es seit 2018 nur noch insgesamt drei; zwei hiervon waren jedoch mit einer schwerwiegenden Nebenwirkung verbunden. Diese wurden in den Jahren 2019 und 2020 durch die AkdÄ gemeldet. U. a. berichtete ein Krankenhaus, dass in einer Apotheke eine 60-mg/ml-Lösung zum Einnehmen durch eine 300-mg/ml-Lösung ausgetauscht worden war. Bei gleichbleibender Dosierung von 3 x 1,5 ml hatten die Eltern ihrem Säugling folglich über drei Tage lang 3 x 450 mg anstatt 3 x 90 mg Valproat pro Tag verabreicht. Der Säugling erholte sich nach stationärer Aufnahme von den Symptomen der Überdosierung.

Somit ist weiterhin eine erhöhte Aufmerksamkeit geboten, da allen bisherigen, meist regulatorischen Maßnahmen zum Trotz, Fehldosierungen valproathaltiger Lösungen zum Einnehmen aufgrund einer Arzneimittelsubstitution möglich sind und notwendige Anpassungen bei der Berechnung der Dosierung berücksichtigt werden müssen.

Fallbeispiel 2: Levomepromazinhaltige Tropfen zum Einnehmen

Das Antipsychotikum Levomepromazin wird u. a. zur Akutbehandlung schwerer psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände oder zur Kombinationstherapie bei schweren und/oder chronischen Schmerzen eingesetzt. Als flüssige Zubereitungen stehen auch Tropfen zum Einnehmen zur Verfügung. Überdosierungen von Levomepromazin können eine Vielzahl von lebensbedrohlichen Komplikationen auslösen.¹⁶

Die erste Medikationsfehlermeldung beim Austausch von levomepromazinhaltigen Tropfen zum Einnehmen erhielt das BfArM im Januar 2014. Neurocil® und Levomepromazin-neuraxpharm® Tropfen enthalten jeweils 40 mg Wirkstoff pro Milliliter Lösung. Bei Neurocil® entsprechen 40 Tropfen einem Milliliter Lösung. Dies kann sowohl der Umverpackung als auch der Gebrauchsinformation entnommen werden. Beim Präparat der Firma Neuraxpharm entsprechen 20 Tropfen einem Milliliter Lösung; ein Tropfen enthält somit die doppelte Wirkstoffmenge. Zum Zeitpunkt der Meldung war dies ausschließlich der Gebrauchsinformation zu entnehmen. Die unterschiedliche Tropfenanzahl pro Milliliter ergibt sich durch die verschiedenen (zentralen) Tropfmonturen und den physikochemischen Eigenschaften der jeweiligen Lösungen.

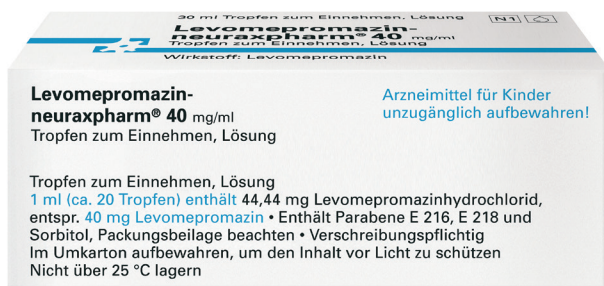
Die erste Meldung erreichte die AMK Anfang des Jahres 2014 als potenzieller Medikationsfehler. Die Apotheke bemängelte, dass die Information zur Tropfenanzahl pro Milliliter erst am Ende der Gebrauchsinformation der Firma Neuraxpharm zu finden sei und die Dosierungsanweisung seitens der Ärzte für gewöhnlich in Tropfen angegeben werde. Somit könnte bei einem Wechsel levomepromazinhaltiger Tropfenpräparate entweder eine Unter- oder Überdosierung resultieren. Tatsächlich wurde der AMK Anfang des Jahres 2015 eine erste Überdosierung gemeldet. Eine 70-jährige Patientin hatte versehentlich die doppelte Menge an Wirkstoff aufgenommen, weil sie die gleiche Tropfenanzahl wie sonst von Neurocil® nun von Levomepromazin-neuraxpharm® eingenommen hatte. Die Überdosierung habe sich mit Juckreiz am ganzen Körper geäußert.

Die vorgenannte Problematik der unterschiedlichen Tropfgrößen ist nur bei der kleinsten Packungsgröße von 30 ml relevant, da hier regelhaft in Tropfen dosiert wird. Bei beiden Anbietern werden die Lösungen auch in einer Packungsgröße von 100 ml mit einer Pipette als Applikationshilfe angeboten. Laut Produktinformation soll hier nicht in Tropfen, sondern in Milliliter dosiert werden. Die Pipette ist dementsprechend skaliert. Allerdings ergibt dieser Sachverhalt einen Ausgangspunkt für weitere (potenzielle) Medikationsfehler bei einer versehentlichen Dosierung in Tropfen anstelle von Milliliter, da die Tropfengröße aus einer Tropfmontur nicht vergleichbar ist mit der aus einer Pipette.

Nach Bewertung der oben genannten Meldungen durch das BfArM wurden beide Zulassungsinhaber aufgefordert, ihrerseits selbstverantwortliche Maßnahmen zu ergreifen. Der konstruktiv geführte Austausch mit den Verantwortlichen führte zu zahlreichen Änderungen der Produktkennzeichnung.¹⁷

Zunächst wurde die Bezeichnung des Generikums an die aktuellen Vorgaben angepasst und in „Levomepromazin-neuraxpharm® 40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung“ umbenannt. Die Neuraxpharm Arzneimittel GmbH hat den Hinweis auf die Tropfenanzahl auf der äußeren Umhüllung zudem farbig hervorgehoben (siehe Abbildung 1). Auch die Informationstexte wurden an den Original angepasst. Zusätzlich wurde eine tabellarische Auflistung der jeweiligen Dosierungsvorgaben für die Tropf- und Pipettenflasche in die Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen.

Abbildung 1:
Farbige Hervorhebung der
Tropfenanzahl pro Milliliter
bei Levomepromazin-
neuraxpharm®



Nach weiteren Fallmeldungen der AMK in den Jahren 2015 und 2017 hat das BfArM nochmals auf das Problem aufmerksam gemacht.¹⁸

Aktuell wurde zum 1. Februar 2021 die 30-ml-Packungsgröße von Neurocil® außer Vertrieb gemeldet. Als kleinste Größe wird nun eine 50-ml-Flasche angeboten. Rabatt- bzw. rahmenvertragsbedingte Substitutionen mit der 30-ml-Flasche können aufgrund der unterschiedlichen Packungsgrößen nun in der Regel nicht mehr stattfinden.

Allerdings zeigt ein aktueller Fall der AMK, dass in der Praxis weiterhin Substitutionen erfolgen. Nachdem ein Arzt einer 61-jährigen Patientin die nicht mehr vermarkteten Neurocil® Tropfen in einer Packungsgröße von 30 ml mit einer Dosierung von 2 x 4 Tropfen verordnete, gab die Apotheke Levomepromazin-neuraxpharm® Tropfen ab, ohne die Dosierung zu überprüfen. Da die Patientin die doppelte Menge der beabsichtigten Dosis verabreicht bekam, traten Schwindel, Benommenheit und Ohnmacht auf, woraufhin eine Einweisung in ein Krankenhaus erfolgte.

Fallbeispiel 3: Tramadolhaltige Lösungen

Tramadol ist ein zentral wirkendes Opioid-Analgetikum und wird bei mäßig starken bis starken Schmerzen eingesetzt. Der Wirkstoff steht auch als Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.

Mitte des Jahres 2014 erreichte das BfArM die erste Fallmeldung eines Medikationsfehlers durch eine versehentliche Überdosierung von Tramal® Tropfen. Die Lösungen werden von verschiedenen Anbietern sowohl mit Tropfmontur als auch mit einer Dosierpumpe angeboten. Laut Hersteller entspricht ein Hub der Dosierpumpe fünf Tropfen der tramadolhaltigen Lösung. Ein zehnjähriger Junge war aufgrund von Phantomschmerzen in einem Krankenhaus behandelt worden. Das Krankenhaus verordnete im Entlassungsbrief viermal täglich 20 Tropfen, entsprechend 50 mg Tramadol. Die Mutter löste ein ambulant verordnetes Rezept über Tramadol-

tropfen in einer Apotheke ein, dort wurde ihr eine Flasche mit Dosierpumpe ausgehändigt. Sie verabreichte ihrem Sohn über einen Zeitraum von etwa einer Woche aus der Flasche mit Dosierpumpe viermal 20 Hübe, sodass Tramadol fünffach überdosiert wurde und Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit und Schwitzen bei dem Jungen auftraten. Es liegen keine näheren Informationen vor, an welcher Stelle der Medikationsfehler seinen Ursprung hatte: bei der Übertragung der Dosierung des Krankenhauses auf die Verordnung oder bei der Abgabe der Tropfen in der Apotheke.

Nach diesem Bericht hat das BfArM Kontakt zum Zulassungsinhaber aufgenommen. Dieser hatte bereits eigenverantwortliche Maßnahmen gegen diese Verwechslung unternommen, wie die Aufnahme eines Warnhinweises auf dem Etikett der Tropfflasche und der Faltschachtel mit dem Wortlaut: „1 Hub \triangleq 12,5 mg Tramadolhydrochlorid“ und „Bitte beachten, dass 1 Hub der Dosierpumpe nicht 1 Tropfen der Tropfvorrichtung entspricht“ (siehe Abbildung 2). Auch erfolgte die Integration einer entsprechenden Dosierungstabelle in die Gebrauchsinformation (siehe Tabelle 2). Die Thematik von Medikationsfehlern unter Tramal® Tropfen wurde vom Zulassungsinhaber kontinuierlich monitoriert.

Abbildung 2: Mock-Up Tramal® Tropfen seit 2010



Tabelle 2: Vergleich der Wirkstoffmenge von Tramal® Tropfen: Dosierpumpe versus Tropfmontur

Dosierpumpe: Hübe	Entsprechende Tropfenanzahl	Menge an Tramadolhydrochlorid
1 Hub	5 Tropfen	12,5 mg
2 Hübe	10 Tropfen	25 mg
3 Hübe	15 Tropfen	37,5 mg
4 Hübe	20 Tropfen	50 mg
5 Hübe	25 Tropfen	62,5 mg

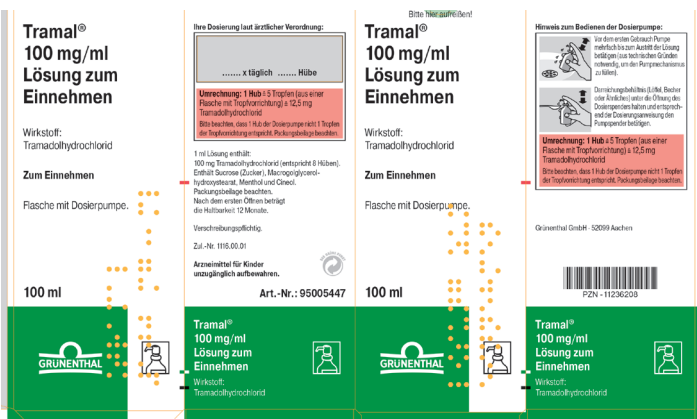
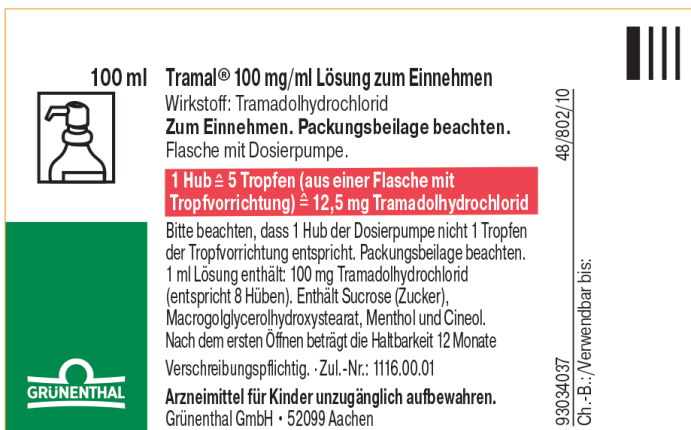
Zusätzlich hat das BfArM eine Bezeichnungsänderung angeregt. „Tropfen“ sollte aus den Bezeichnungen aller am Markt befindlichen tramadolhaltigen Lösungen zum Einnehmen eliminiert werden, wenn diese sowohl in Tropfflaschen als auch in Flaschen mit Dosierpumpe angeboten werden. „Tropfen“ als Bezeichnungsbestandteil kann ggf. eine Fehlvorstellung von der Applikationshilfe und somit Irritationen auslösen. Denn bei Dosierpumpen wird nicht getropft, sondern es wird durch die Pumpvorrichtung eine bestimmte Menge an Lösung entnommen. Alle zu diesem Zeitpunkt angeschriebenen pharmazeutischen Unternehmer haben dieser risikominimierenden Maßnahme und damit dem Löschen von „Tropfen“ aus den Bezeichnungen ihrer Arzneimittel zugestimmt.

Ende 2019 hat das BfArM von der AMK einen gleichartigen Fallbericht erhalten. Hierbei kam es bei einem 70-jährigen Mann zum Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Schläfrigkeit nach der einmaligen

Einnahme von Tramadol Librapharm® 100 mg/ml, Lösung zum Einnehmen. Bei der Erstverordnung des Arztes über die schmerzstillenden Tropfen wurde die Dosierung mit „3 x 20“ angegeben, die der Patient als 3 x 20 Hübe interpretierte. Die versehentliche fünffache Überdosierung konnte auch durch die Angabe der Umrechnung von Tropfen in Hüben auf der Umverpackung und in der Gebrauchsinformation nicht verhindert werden.

Der betroffene pharmazeutische Unternehmer konnte durch die Bereitstellung seiner Fallzahlen gegenüber dem BfArM darlegen, dass die getroffenen Risikominimierungsmaßnahmen ausreichen, um das Verwechslungsrisiko in suffizienter Weise zu reduzieren. Durch den Fallbericht der AMK und die darin angegebenen Vorschläge zur Risikominimierung konnte das BfArM jedoch auf eine weitere Änderung der Texte der Faltschachtel hinwirken. So wird nun ergänzend zur Umrechnung von Hub auf die Menge Tramadolhydrochlorid gleichzeitig die Anzahl der Tropfen ausgewiesen, was die jeweilige Umrechnung erleichtern soll: „1 Hub \cong 5 Tropfen (aus einer Flasche mit Tropfvorrichtung) \cong 12,5 mg Tramadolhydrochlorid“. Weiterhin beabsichtigen die pharmazeutischen Unternehmer Libra-Pharm GmbH und Grünenthal GmbH, auf den Faltschachteln der Packungen mit Dosierpumpe sowie dem Dosierpumpenetikett das derzeit noch vorhandene Tropfensymbol durch das Symbol einer Dosierpumpe zu ersetzen (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Mock-Up Tramal® Tropfen seit 2021



Fallbeispiel 4: Haloperidolhaltige Tropfen

Das Antipsychotikum Haloperidol wird zum Einnehmen u. a. in flüssigen Zubereitungen angeboten. Potenzial für (schwerwiegende) Medikationsfehler zeigt sich nicht nur durch eine Aut-idem-Substitution, sondern auch bei einer Umstellung auf eine andere Packungsgröße, wie zwei Fälle aus dem Jahr 2019 zeigen, die der AMK aus einer Apotheke gemeldet wurden.

Bei einer 84-jährigen Patientin traten nach der Einnahme von Haloperidol-ratiopharm® 2 mg/ml Lösung über drei bis vier Tage starke Verwirrtheit und Nierenprobleme auf, was zu einem Krankenhausaufenthalt führte. Nach Entlassung musste die Patientin für vier Wochen in einer Kurzzeitpflegeeinrichtung untergebracht werden. Der weitere Verlauf ist nicht näher bekannt.

Als Ursache wurde eine versehentliche Überdosierung der Haloperidol-Tropfen festgestellt. Die Patientin war stationär auf Haloperidol eingestellt worden. Die im Krankenhaus festgelegte Dosierung wurde nach Entlassung durch den ambulanten Arzt übernommen und als „mo: 2, mi: 2, ab: 5 Trpf“ auf einer Verordnung über Haloperidol-ratiopharm® 2 mg/ml Lösung, 100 ml, angegeben. Die 100-ml-Flasche enthält jedoch keine Tropfmontur, sondern eine in Milliliter skalierte Pipette zur Applikation der Lösung. Die Patientin verabreichte sich ihre Medikation selbst und nahm anstelle der verordneten Anzahl an Tropfen die gleiche Menge an Millilitern ein. Dabei entsprechen 20 Tropfen der Tropfflasche einem Milliliter Lösung bzw. 2 mg Haloperidol. Umgerechnet auf die Wirkstoffmenge war die vom Arzt verordnete Dosierung somit morgens und mittags jeweils 0,2 mg Haloperidol und abends 0,5 mg. Stattdessen verabreichte sich die Patientin mit der Pipette morgens und mittags jeweils 4 mg Haloperidol und abends 10 mg, was einer zwanzigfachen Überdosierung entspricht.

Sensibilisiert durch den ersten Fall wurde von der Apotheke später eine weitere Patientin identifiziert, bei der eine potenzielle Überdosierung verhindert werden konnte. Es lag eine Verordnung über 100 ml Haloperidol-Lösung für eine 78-jährige Patientin vor. Auf Nachfrage, ob die Dosierung bekannt sei, konnte keine konkrete Aussage gemacht werden, insbesondere nicht darauf, ob die Dosierung in Tropfen oder Millilitern erfolgen sollte. Anhand des nachgereichten Medikationsplans zeigte sich, dass die Dosierung des Arzneimittels in Tropfen angegeben war. Diese hätte die Patientin mit der der Flasche beiliegenden Pipette nicht korrekt dosieren können, weshalb nach ärztlicher Rücksprache eine 30-ml-Flasche mit Tropfmontur abgegeben wurde.

Derzeit sind vier haloperidolhaltige Tropfen von drei verschiedenen Anbietern erhältlich, wobei nicht immer beide Packungsgrößen angeboten werden (siehe Tabelle 3). Die 30-ml-Flaschen sind mit einer Tropfmontur und die 100-ml-Flaschen mit einer Pipette als Applikationshilfe ausgestattet. Somit besteht bei Unkenntnis dieses Sachverhalts ein Risiko für Fehldosierungen bei Wechsel der Packungsgröße.

In einer weiteren Meldung an die AMK aus dem Jahr 2019 zeigen sich die unterschiedlichen Skalierungen der beiliegenden Pipetten verschiedener Hersteller als zusätzlicher beitragender Faktor für die Entstehung von Medikationsfehlern. Ein 80-jähriger Patient erhielt über dreieinhalb Monate Haloperidol-neuraxpharm® (2 mg/ml) Lösung. Die Skalierung der Pipette war in Millilitern angegeben, die Dosierung des Arztes hingegen in Milligramm: „1 mg – 3 mg – 2 mg – 0 mg“. Die Ehefrau des Patienten applizierte die verordnete Dosierung in Millilitern und somit die doppelte Menge an Wirkstoff. Aufgrund bestehender Lieferengpässe musste im Verlauf auf Haldol®-Janssen 2 mg/ml Lösung umgestellt werden. Die Skalierung dieser Pipette enthält sowohl Angaben zu Milliliter und Milligramm. Nur aufgrund der Doppelskalierung fiel der Ehefrau die vorangegangene Überdosierung auf. Diese war asymptomatisch verlaufen und auch die Rückumstellung auf die richtige Dosierung verlief unauffällig.

Tabelle 3: Übersicht der in Deutschland verkehrsfähigen haloperidolhaltigen Tropfen

(Stand zum 1. April 2021)

Quelle: ABDA-Datenbank; Fachinformation (zuletzt abgerufen am 01.04.2021)

Fertigarzneimittel	Hersteller	Behältnisse laut Fachinformation	Anmerkung zur Pipette
Haloperidol-neuraxpharm® forte (10 mg/ml)	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	30-ml-Tropfflasche und 100-ml-Pipettenflasche (Stand Fachinformation: Januar 2018)	Skalierung in Milliliter
Haloperidol-neuraxpharm® (2 mg/ml)			
Haldol®-Janssen 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen	Janssen-Cilag GmbH	100-ml-Glasflasche mit einer 2,5-ml-Applikationsspritze (Stand Fachinformation: Mai 2019)	Skalierungen in Milliliter und Milligramm
Haloperidol-ratiopharm® 2 mg/ml Lösung	Ratiopharm GmbH	30-ml-Tropfbehältnis und 100-ml-Flasche mit Applikationsspritze (Stand Fachinformation: Januar 2018)	Skalierung in Milliliter; die 100-ml-Flasche ist mittlerweile außer Vertrieb

Eine Umrechnungstabelle, in der ausgewiesen ist, wie viele Tropfen bzw. Milliliter welcher Menge an Wirkstoff entsprechen, ist in den Produktinformationen enthalten, jedoch konnte ein Medikationsfehler nicht vermieden werden. Aus unserer Sicht wäre es daher zu befürworten, eine einheitliche Skalierung der Pipetten in Milliliter und Milligramm bei allen im Markt erhältlichen Präparaten umzusetzen, um das Risiko für Dosierungsfehler weiter zu reduzieren.

Fallbeispiel 5: Levetiracetamhaltige Lösungen

Auch das Antikonvulsivum Levetiracetam wird in gebrauchsfertigen Lösungen zum Einnehmen angeboten und ist für Kinder unter sechs Jahren die bevorzugte Darreichungsform. Es existieren drei verschiedene Versionen der Lösung, abhängig von der Altersgruppe der Patienten:

- 150-ml-Flasche mit einer 1-ml-Dosierspritze mit Skalierungsschritten von 0,05 Millilitern für Säuglinge ab einem bis sechs Monaten,
- 150-ml-Flasche mit einer 3-ml-Dosierspritze mit Skalierungsschritten von 0,1 Millilitern für (Klein-)Kinder von sechs Monaten bis vier Jahren,
- 300-ml-Flasche mit einer 10-ml-Dosierspritze mit Skalierungsschritten von 0,25 Millilitern für Kinder ab vier Jahren.

Die verschiedenen Dosierspritzen mit ihren unterschiedlichen Skalierungsschritten dienen der genauen Abmessung der benötigten Dosis nach Gewicht und Alter. Die Konzentration der Lösungen ist jeweils gleich und beträgt 100 mg Levetiracetam pro Milliliter.

Ende des Jahres 2020 erhielt die AMK eine Meldung zu Kepra® 100 mg/ml für Kinder von sechs Monaten bis vier Jahren, das für einen zwölfjährigen Patienten verordnet wurde. Der Umkarton weist zwar darauf hin, dass das genannte Arzneimittel für Kinder von sechs bis 48 Monaten vorgesehen ist und auch die Gebrauchs- und Fachinformation erwähnen das Vorhandensein aller drei oben aufgeführten Versionen. Die Produktinformationen enthalten allerdings die Dosierungsanweisungen für alle drei Altersgruppen. Dies kann zu Missverständnissen führen, wenn in den Produktinformationen auf Applikationshilfen Bezug genommen wird, die der Packung nicht beiliegen.

Tatsächlich wurde zur Einführung der unterschiedlichen Dosierspritzen bei Keppra® im Februar 2010 ein Informationsbrief veröffentlicht, in dem bereits auf die Möglichkeit des Auftretens von Dosierungsfehlern hingewiesen wurde,¹⁹ und auch die EMA berichtete im Jahr 2016 über unbeabsichtigte Überdosierungen von levetiracetamhaltigen Lösungen.²⁰ Die meisten der gemeldeten Fälle traten bei Kindern zwischen sechs Monaten und elf Jahren auf, wobei häufig die Verwendung einer nicht altersgerechten Dosierspritze als Grund für die Überdosierung identifiziert wurde. Beispielsweise kam es zu einer zehnfachen Überdosierung aufgrund der Verwendung der 10-ml-Spritze anstelle der 1-ml-Spritze. Eine Überdosierung von Levetiracetam kann Schläfrigkeit, Unruhe, Atembeschwerden und Koma hervorrufen.

Maßnahmen zur Reduktion des Risikos von Dosierungsfehlern wurden im November 2016 mittels Rote-Hand-Brief veröffentlicht.²¹ Demnach soll die Dosis stets in Milligramm und der entsprechenden Millilitermenge verordnet werden. Vor Abgabe der Arzneimittel sollte geprüft werden, dass die geeignete Packungsgröße mit der korrekten Applikationsspritze verordnet wurde. Zudem ist die korrekte Anwendung der Dosierspritze zur Entnahme der erforderlichen Dosis ggf. zu erläutern.

Als weitere regulatorische Maßnahme wurden Hersteller, die mehr als eine der oben aufgeführten Versionen in den Verkehr bringen, aufgefordert, künftig Farbkodierungen oder Piktogramme zu verwenden, um die verschiedenen Präparate besser voneinander unterscheiden zu können. Dabei soll eine blaue Kodierung die Version für Patienten von ein bis sechs Monaten kennzeichnen, eine grüne Farbe die Version für Patienten von sechs bis 48 Monaten und Orange die Version für Patienten ab vier Jahren. Auf der Verpackung ist weiterhin anzugeben, welche Applikationsspritze der Packung beiliegt bzw. welche mit einer bestimmten Packungsgröße zu verwenden ist. Auch die Gebrauchsinformationen sind zu überarbeiten, um die Verständlichkeit der Dosierungsempfehlungen zu verbessern und Missverständnissen bezüglich der richtigen Packungs- und Spritzengröße vorzubeugen. Das BfArM überwacht diesbezüglich eingereichte Änderungsanzeigen.

Bei der Verordnung, dem Austausch und der Dosierung von flüssigen Zubereitungen zum Einnehmen sind für die Praxis folgende Punkte bedeutsam, um die richtige Dosierung zu gewährleisten und damit Patienten vor Schaden zu bewahren:

- Die Verordnung/Substitution wirkstoffgleicher Arzneimittel kann das Risiko von Medikationsfehlern erhöhen.
- Verordnete Dosierungen lassen sich nicht zwangsweise auf andere Dosiervorrichtungen und Applikationshilfen übertragen, sodass z. B. von der Tropfenzahl auf die jeweilige Anzahl Milliliter Bezug genommen werden muss.
- Dosierungsfehler bei flüssigen Zubereitungen zum Einnehmen werden häufig in Verbindung mit vulnerablen Patientengruppen wie Kindern und über 65-Jährigen gemeldet.
- Wirkstoffe mit enger therapeutischer Breite, die als Lösungen zum Einnehmen verordnet werden, tragen zu klinisch relevanten, aber grundsätzlich vermeidbaren Schäden für Patienten bei.
- Aufgrund unterschiedlicher Wirkstoffkonzentrationen können Fehler in der Kalkulation der Dosis auftreten.
- Unterschiedliche Dosiervorrichtungen, z. B. Tropfmonturen oder Pumpsysteme, können im Falle eines Austausches zu Dosierungsfehlern führen.
- Applikationshilfen wie Dosierspritzen und Pipetten, selbst wenn diese vom selben Zulassungsinhaber stammen, können zu Irritationen oder gar zu Dosierungsfehlern beitragen.
- Physikochemische Unterschiede der Lösungen können bei identischer Wirkstoffkonzentration und Dosierungen eine unterschiedliche Tropfanzahl begründen.

REFERENZEN

1. EMA: Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. 23 October 2015, EMA/762563/2014; www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf
2. Sears K et al.: The incidence, prevalence and contributing factors associated with the occurrence of medication errors for children and adults in the community setting. A systematic review. *JBI Libr Syst Rev.* 2012;10(35):2350-2464
3. AMK: Potentielle Medikationsfehler bei Otriven® gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen für Säuglinge aufgrund unzureichender Dosiergenauigkeit der Pipettenmontur. *Pharmazeutische Zeitung.* 2020;165(4):110
4. Said A et al.: Medikationsfehler in der Praxis: Die Bedeutung von Look- und Soundalikes als Mitursache von Medikationsfehlern. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 2019;2:24-36
5. AMK: Rote-Hand-Brief zu Methotrexat-haltigen Arzneimitteln: Maßnahmen zur Vermeidung von folgenschweren Dosierungsfehlern. *Pharmazeutische Zeitung.* 2019;164(48):112
6. Kayser C: Medikationsfehler in der Praxis: Stärkeangaben in den Bezeichnungen von Arzneimitteln als Ursache von Medikationsfehlern. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 2018;1:25-31
7. Achtzehnte Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 25. Oktober 2019. *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2019 Teil I Nr. 37, ausgegeben zu Bonn am 31. Oktober 2019.* www.bgbl.de/xaver/bgbl/start_xav?startbk=Bundesanzeiger_BG-BI&start=//**%5B@attr_id=%27bg-bl119s1490.pdf%27%5D#_bg-bl_%2F%2F*%5B%40atr_id%3D%27bgbl119s1490.pdf%27%5D_1619159849044
8. BÄK, AkdÄ: Gemeinsame Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Entwurf einer Achtzehnten Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung. 28.06.2019; www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20190628.pdf

Fazit

Seit 2012, mit der Einrichtung der Arbeitsgemeinschaft für Arzneimitteltherapiesicherheit (AG AMTS), arbeiten das BfArM und die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe enger zusammen, um aus Spontanberichten und anderen Hinweisen zu Medikationsfehlern Gegenmaßnahmen abzuleiten. Als zielführend hat sich erwiesen, dass das BfArM auch die Fälle berücksichtigt, die (noch) nicht zu einem Schaden bzw. einer Nebenwirkung beim Patienten geführt haben.

Wie die Fälle zeigen, ist es stets wichtig, neben den beitragenden Faktoren auch Informationen zur Art des Fehlers (potenzieller, verhinderter Fehler, Fehler mit oder ohne Schaden), zum Patienten, zum betroffenen Medikationsprozess (Verschreibung, Abgabe, Anwendung etc.) und zum Arzneimittel zu berichten. Je nach Art des Fehlers vervollständigt eine Beschreibung des eingetretenen oder potenziellen Schadens den Bericht. Empfehlungen zur Fehlervermeidung sind dabei willkommen. All diese Informationen sollten möglichst zusammen bewertet werden, damit die zuständigen Stellen (regulatorische) Maßnahmen zur Risikoabwehr in Betracht ziehen und erarbeiten können.

Welche regulatorischen Maßnahmen hinsichtlich der fehlerbeitragenden Faktoren vonseiten der Arzneimittel, z. B. bei der Arzneimittelbezeichnung, der Produktinformationen bzw. der Kennzeichnung und Aufmachung der Arzneimittel, möglich sind, zeigen die Fallbeispiele. Die Zusammenarbeit aller Akteure sowie die Bereitschaft der pharmazeutischen Industrie, eigenverantwortlich tätig zu werden, sind dabei wichtige Bausteine zur Verbesserung der Arzneimittel (therapie)sicherheit.

Dennoch sind regulatorische Maßnahmen allein oder beauftragte Risikokommunikation, wie Rote-Hand- oder Informationsbriefe, unter Umständen nicht immer ausreichend, um Medikationsfehler zu vermeiden, sodass schließlich allen – auch indirekt – am Arzneimittelverkehr Beteiligten eine hohe Verantwortung bei der Minimierung von Risiken durch Medikationsfehler zukommt.

9. Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach §129 Absatz 2 SGB V in der Fassung vom 01. April 2020. www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/Rahmenvertrag_nach_129_Abs.2_SGB_V_vom_01.04.2020_.pdf

10. AMK: Äquivalenzdosistabellen. www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/hinweise-und-materialien-fuer-apotheken/pharmakovigilanz-1

11. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=DE>

12. AMK: Zahlen und Fakten – Die AMK in Zahlen. www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk/zahlen-und-fakten/

13. Ausschuss für Arzneimitteltherapiesicherheit: Tropfen sind kein Saft! Krankenhauspharmazie. 2015;8:428

14. EMA: QRD Recommendations on the expression of strength in the name of centrally authorised human medicinal products. 18 November 2009. EMA/707229/2009; www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/quality-review-documents-recommendations-expression-strength-name-centrally-authorised-human_en.pdf

15. Deutscher Apothekerverband e.V.: Information: Austausch flüssig-oraler Darreichungsformen von Valproinsäure. (2018, intern)

16. Desitin Arzneimittel GmbH: Fachinformation zu Neurocil (Levomeproazin). (Stand Februar 2021)

17. Ganso M et al.: Verwechslungsgefahr von Arzneimitteln. *Pharmazeutische Zeitung.* 2016;161(19):1394-1396

18. BfArM: Mögliche Anwendungsrisiken durch den Austausch von Neurocil-Tropfen gegen Levomeproazin-neuraxpharm 40 mg/ml, Tropfen zum Einnehmen, Lösung. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 2017;2:39

19. Informationsbrief zu Keppra® (Wirkstoff: Levetiracetam): Geänderte Dosierungsanleitung. www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/info-keppra.html

20. EMA: EMA recommends measures to ensure safe use of Keppra oral solution. Press release 14/10/2016; www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-ensure-safe-use-keppra-oral-solution

21. Rote-Hand-Brief zu levetiracetam-haltigen Lösungen zum Einnehmen: Risiko einer Überdosierung durch Medikationsfehler. 11. November 2016; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/rhb-levetiracetam.html

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April 2021 bis Juni 2021 //

(STAND 15.06.21)

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

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

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

keine

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

keine

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

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

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

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

Amfepramon ist ein Sympathomimetikum, das im Gehirn wirkt und dort zu Effekten führt, die denen von Adrenalin ähneln. Solche Arzneimittel reduzieren das Hungergefühl. Innerhalb der EU sind amfepramonhaltige Arzneimittel in Dänemark, Deutschland und Rumänien unter verschiedenen Handelsnamen wie Regenor[®] und Tenuate retard[®] zugelassen. Die EMA hatte bereits 1996 den Nutzen und die Risiken von Arzneimitteln wie Amfepramon überprüft.

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

31 der Richtlinie 2001/83/EG auf europäischer Ebene erfolgt. Das Ergebnis dieser Bewertung wird ggf. auf nationaler Ebene durch entsprechende Maßnahmen umgesetzt.

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

Zynteglo: Überprüfung des Leukämierisikos gestartet

Die EMA hat mit einer Sicherheitsüberprüfung des Gentherapeutikums Zynteglo begonnen, das zur Behandlung der seltenen Blutkrankheit Beta-Thalassämie zugelassen ist. Die Überprüfung erfolgt wegen eines Falls von akuter myeloischer Leukämie bei einem Patienten, der mit dem Prüfpräparat bb1111 behandelt worden war. In dem Prüfpräparat wurde das gleiche modifizierte Virus (viraler Vektor) wie bei Zynteglo verwendet, um ein Gen in Körperzellen einzuschleusen. Allerdings wird bb1111 für die Behandlung der Sichelzellenanämie und nicht für die der Thalassämie entwickelt. Neben dem Leukämiefall entwickelten zwei weitere Patienten, denen bb1111 verabreicht worden war, eine andere Blutkrankheit, das myelodysplastische Syndrom, das sich bei einem von ihnen zu einer Leukämie entwickelte. Bisher wurden keine Fälle von Leukämie bei der Anwendung von Zynteglo selbst berichtet. Die Möglichkeit, dass diese Art der Behandlung eine hämatologische Neoplasie auslösen könnte (Insertionsonkogenese), war jedoch bei der Zulassung als potenzielles Risiko erkannt worden, und Patienten, die das Medikament erhalten, werden langfristig in einem Register überwacht. In Anbetracht dessen und da bb1111 auf die gleiche Weise wirkt, hat das Unternehmen, das für die Entwicklung beider Medikamente verantwortlich ist, die Lieferung von Zynteglo pausiert, um zu untersuchen, ob die Krebsentstehung mit der Behandlung zusammenhängen könnte. Der PRAC prüft auf EU-Ebene in enger Zusammenarbeit mit Experten des Ausschusses für neuartige Therapien (CAT) der EMA, der für die Bewertung dieser Art von Medikamenten zuständig ist, die vorliegenden Informationen und wird über notwendige regulatorische Maßnahmen für Zynteglo entscheiden. Mehr Informationen unter www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/zynteglo.

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3–6 May 2021 PRAC meeting. 31 May 2021, EMA/PRAC/250777/2021

PRAC-SITZUNG VOM 03. BIS 06. MAI 2021

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 03. bis 06. Mai 2021

Alemtuzumab – Sarkoidose (EPITT-Nr. 19638)

Der PRAC hat die verfügbare Evidenz aus der Spontanerfassung von Nebenwirkungen (EudraVigilance-Datenbank), der Literatur, nicht klinischen und klinischen Daten sowie zusätzliche von Sanofi Belgien vorgelegte Daten berücksichtigt. Basierend auf der gewichteten kumulativen Evidenz ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Sarkoidose und Alemtuzumab nicht ausgeschlossen werden kann. Der PRAC empfiehlt, dass der Zulassungsinhaber für Lemtrada, Sanofi Belgien, innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderung einreichen soll, um die Produktinformation zu ändern: Bei mit Lemtrada behandelten Patienten wurde über eine Erkrankung des Immunsystems (Sarkoidose) berichtet. Die Symptome können unter anderem anhaltender trockener Husten, Kurzatmigkeit, Brustkorbschmerz, Fieber, Anschwellen der Lymphknoten, Gewichtsverlust, Hautausschläge und verschwommenes Sehen sein.

Clindamycin zur systemischen Anwendung – akutes Nierenversagen (EPITT-Nr. 19647)

Nach Abwägung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur und den von der Firma Pfizer bereitgestellten Daten stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Clindamycin enthaltenden Arzneimitteln zur systemischen Anwendung innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um das Risiko für akute Nierenschädigungen bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Fälle von akuter Nierenschädigung, einschließlich akutem Nierenversagen, wurden berichtet. Daher ist eine Überwachung der Nierenfunktion bei Patienten in Erwägung zu ziehen, die eine länger andauernde Therapie erhalten, an vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen leiden oder gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel anwenden.

COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) (Comirnaty) – lokalisierte Schwellungen bei Personen mit Dermalfiller-Injektionen in der Anamnese (EPITT-Nr. 19674)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz aus der vom Zulassungsinhaber (MAH) vorgelegten kumulativen Übersicht sowie aus Fallberichten in der EudraVigilance-Datenbank hat der PRAC zugestimmt, dass der MAH des COVID-19-mRNA-Impfstoffs Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH) innerhalb von zwei Wochen nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderung einreichen sollte, um die Produktinformation zu ändern:

Nebenwirkungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

(Häufigkeit) nicht bekannt: Anschwellen des Gesichts*

*Bei Impfungen mit Injektionen dermatologischer Filler in der Anamnese wurde in der Phase nach der Markteinführung eine Schwellung des Gesichts beobachtet.

Secukinumab – Henoch-Schönlein-Purpura (EPITT-Nr. 19640)

Der PRAC hat die verfügbare Evidenz in der EudraVigilance-Datenbank, der Literatur und der von Novartis vorgelegten Daten bezüglich des Risikos einer Vaskulitis in Verbindung mit Secukinumab geprüft. Der PRAC stimmt zu, dass die verfügbaren Informationen als ausreichend angesehen werden, um einen kausalen Zusammenhang zu belegen. Daher empfiehlt der PRAC, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Secukinumab (Cosentyx, Novartis) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der angenommenen Empfehlung eine Änderung einreichen soll, um die Produktinformation wie unten beschrieben zu ändern:

Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Andere Nebenwirkungen

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

Entzündung der kleinen Blutgefäße, die zu einem Hautausschlag mit kleinen roten oder violetten Beulen führen kann (Vaskulitis)

Sulfamethoxazol, Trimethoprim (Cotrimoxazol) – akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (EPITT-Nr. 19625)

Nach Abwägung der verfügbaren Informationen, einschließlich der von den betroffenen Zulassungsinhabern bereitgestellten Daten stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Cotrimoxazol enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformation um das Risiko für ARDS zu ergänzen. Sehr seltene, schwere Fälle einer Atemwegstoxizität, manchmal zu einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) fortschreitend, wurden während der Behandlung mit Cotrimoxazol berichtet. Das Auftreten pulmonaler Symptome wie z. B. Husten, Fieber und Dyspnoe zusammen mit radiologischen Anzeichen von Lungeninfiltraten sowie einer Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen eines ARDS sein. Unter diesen Umständen sollte Cotrimoxazol abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Sulfamethoxazol, Trimethoprim (Cotrimoxazol) – hämophagozytische Lymphohistiozytose (EPITT-Nr. 19655)

Der PRAC hat die verfügbaren Informationen aus EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur und den von den Firmen Roche/Eumedica, Aspen Pharma und Teva bereitgestellten Daten bezüglich des Risikos für das Auftreten einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) unter einer Therapie mit der Kombination von Sulfamethoxazol und Trimethoprim erörtert. Der PRAC stimmt überein, dass die verfügbaren Informationen als ausreichend angesehen werden, um einen Warnhinweis in der Produktinformation zu unterstützen. Der PRAC empfiehlt daher, dass die Zulassungsinhaber von Sulfamethoxazol und Trimethoprim enthaltenden Arzneimittelkombinationen innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um dieses Risiko zu ergänzen.

Bei mit Cotrimoxazol behandelten Patienten wurden sehr selten Fälle von HLH berichtet. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom einer pathologischen Immunaktivierung, die durch klinische Anzeichen und Symptome einer exzessiven systemischen Entzündung (z. B. Fieber, Hepatosplenomegalie, Hypertriglyceridämie, Hypofibrinogenämie, hohe Ferritinkonzentrationen im Serum, Zytopenien und Hämophagozytose) gekennzeichnet ist. Patienten mit frühen Manifestationen einer pathologischen Immunaktivierung

sind unverzüglich zu untersuchen. Wenn eine HLH diagnostiziert wird, sollte Cotrimoxazol abgesetzt werden.

Tramadol; Tramadol, Dexketoprofen; Tramadol, Paracetamol – Serotoninsyndrom (EPITT Nr. 19635)

Nach Abwägung der verfügbaren Informationen und der Bewertung der von den Zulassungsinhabern bereitgestellten Daten, stimmt der PRAC überein, dass die Produktinformation für Tramadol enthaltende Arzneimittel aktualisiert werden sollen, um das Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms wiederzugeben.

Alle Hersteller von Tramadol enthaltenden Produkten, einschließlich der festen Kombinationen von Tramadol-Paracetamol und Tramadol-Dexketoprofen, sollen innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Das Serotoninsyndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, wurde bei Patienten berichtet, die Tramadol in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln oder Tramadol allein erhielten. Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen. Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome. Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Das Absetzen der serotonergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung.

COVID-19 Vaccine (Ad26.COVID-2-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine Janssen – embolische und thrombotische Ereignisse (EPITT Nr. 19635)

Der PRAC hat zusätzliche Belege für thromboembolische Ereignisse im Zusammenhang mit dem Impfstoff COVID-19 Vaccine Janssen geprüft, mit besonderem Augenmerk auf Fälle mit einer Kombination aus Thrombose und Thrombozytopenie. Dieser Zustand wird inzwischen als „Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (TTS)“ bezeichnet. In die aktualisierte Überprüfung wurden Daten einbezogen, die aus neu identifizierten, spontan gemeldeten Fällen sowohl in der EudraVigilance-Datenbank als auch aus anderen Quellen, klinischen, präklinischen und Literaturdaten sowie Daten des Zulassungsinhabers (MAH) ermittelt wurden.

Basierend auf der verfügbaren Evidenz ist der PRAC der Ansicht, dass weitere Aktualisierungen der Produktinformation erforderlich sind, einschließlich Informationen, um darzulegen, dass Patienten, bei denen innerhalb von drei Wochen nach der Impfung eine Thrombozytopenie diagnostiziert wird, aktiv auf Anzeichen einer Thrombose untersucht werden sollten. Ebenso wurden Aktualisierungen aufgenommen, um zu verdeutlichen, dass Patienten, bei denen innerhalb von drei Wochen nach der Impfung eine Thrombose festgestellt wird, auf eine Thrombozytopenie untersucht werden sollten. Außerdem sollte der Zustand in „Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom“ umbenannt werden. Die Produktinformation sollte aktualisiert werden, um am Anfang von Abschnitt 4 Informationen über die Anzeichen und Symptome einer Thrombose mit Thrombozytopenie aufzunehmen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 03. bis 06. Mai 2021)

PRAC prüft weiterhin Comirnaty und COVID-19 Vaccine Moderna auf ungewöhnliche Blutgerinnsel mit niedriger Blutplättchenzahl

Der PRAC beobachtet, ob auch mRNA-Impfstoffe mit Fällen seltener, ungewöhnlicher Blutgerinnsel mit niedriger Blutplättchenzahl in Verbindung gebracht werden könnten – eine Nebenwirkung, die bei Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) und COVID-19-Vaccine Janssen berichtet wurde. Nach einer Überprüfung der Berichte über vermutete Nebenwirkungen ist der PRAC zum jetzigen Zeitpunkt der Ansicht, dass es kein Sicherheitssignal für die mRNA-Impfstoffe gibt. Es wurden nur wenige Fälle von Blutgerinnseln mit niedriger Blutplättchenzahl berichtet. In Relation zu der Exposition von Menschen gegenüber den mRNA-Impfstoffen sind diese Zahlen extrem niedrig und ihre Häufigkeit ist geringer als diejenige, die bei nicht geimpften Menschen auftritt. Darüber hinaus scheinen diese Fälle nicht das spezifische klinische Muster aufzuweisen, das bei Vaxzevria und COVID-19-Vaccine Janssen beobachtet wurde. Insgesamt deuten die derzeitigen Erkenntnisse nicht auf einen kausalen Zusammenhang hin. Die EMA wird dieses Thema weiterhin genau beobachten und bei Bedarf weiter kommunizieren.

Wirkstoff	EPITT	Signal
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) COVID-19 Vaccine Moderna	19679	Immunthrombozytopenie
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria	19678	Immunthrombozytopenie
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria	19703	akute makuläre Retinopathie
Ipilimumab	19677	transverse Myelitis
Labetalol	19639	Brustwarzenschmerzen und unterdrückte Laktation
Methotrexat	18473	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Ponatinib	19681	Pannikulitis
Warfarin	19652	antikoagulanzeninduzierte Nephropathie

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 03. bis 06. Mai 2021

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
COVID-19-Impfstoff (Ad26.COV2-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine Janssen	19689	Embolien und Thrombosen	<ul style="list-style-type: none"> • siehe Seite 40 • Aktualisierung des Risiko-managementplans
Eliglustat	19644	erektile Dysfunktion	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Immuncheckpoint-Inhibitoren: Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab	19610	immunvermittelte Zystitis	Einreichung eines Formulierungsvorschlags bis zum 4. Juni 2021 zur Aktualisierung der Produktinformationen
Romosozumab	19629	kardiale Arrhythmien	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Risiko-managementplans • Aktualisierung der Liste der Sicherheitsbedenken (safety concerns) im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Sulfamethoxazol, Trimethoprim (Cotrimoxazol)	19655	hämophagozytäre Lymphohistiozytose (HLH)	<ul style="list-style-type: none"> • siehe Seite 39 • Hinzufügen von HLH zu den wichtigen Sicherheitsbedenken und Überwachung im Rahmen des PSUR

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 6–9 April 2021 PRAC meeting. 3 May 2021, EMA/PRAC/199751/2021

PRAC-SITZUNG VOM 06. BIS 09. APRIL 2021

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 06. bis 09. April 2021

Azathioprin – Erythema nodosum (EPITT-Nr. 19623)

Der PRAC hat die verfügbaren Informationen aus EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur und den von Novartis, Aspen und Teva bereitgestellten Daten erörtert. Der PRAC stimmt überein, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Therapie mit Azathioprin und dem Auftreten von Erythema nodosum als neuer Aspekt einer Azathioprin-Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann. Der PRAC empfiehlt, dass die Zulassungsinhaber von Azathioprin enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen

einreichen sollen, um die Produktinformationen um das Risiko für Auftreten von Erythema nodosum bei unbekannter Häufigkeit zu ergänzen.

COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) COVID-19 Vaccine AstraZeneca – embolische und thrombotische Ereignisse (EPITT-Nr. 19683)

Zusätzliche Datenanalysen aus der EudraVigilance-Datenbank mit Einzelfallprüfung (Schlussfolgerungen und Empfehlungen basieren auf der Datenbankabfrage mit Stichtag: 22. März 2021) und O/E-Analyse, Beiträge der AHEG (ad-hoc expert group) und die verfügbare Literatur wiesen auf Signale für embolische und thromboembolische Ereignisse, zerebrale Sinusvenenthrombose, Splanchnikusvenenthrombose und arterielle Thrombose mit oder ohne Thrombozytopenie hin, die hauptsächlich bei Frauen unter 60 Jahren und mit einem Zeitpunkt des Auftretens innerhalb von zwei Wochen nach der Impfung auftreten.

Nach Rücksprache mit Experten wird eine atypische heparininduzierte Thrombozytopenie (aHIT) als die plausibelste Hypothese für das Auftreten von Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenie angesehen, da sowohl im serologischen Profil als auch in der klinischen Präsentation der betroffenen Patienten Ähnlichkeiten beobachtet wurden. Es wird als wahrscheinlich angesehen, dass es sich bei dem aHIT-ähnlichen Syndrom um einen Autoantikörper gegen PF4 handelt, der eine hohe Bindungsaffinität aufweist. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass der Antikörper selbst die Struktur von PF4 verändern kann, ähnlich wie dies für aHIT gezeigt wurde. Es wurde festgestellt, dass bei allen Patienten, deren Proben analysiert wurden, hohe Titer von Anti-PF4-Antikörpern beobachtet wurden, was zu dieser Hypothese beiträgt.

Der PRAC ist der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Impfung mit Vaxzevria und den unerwünschten Ereignissen zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Bisher traten die gemeldeten Fälle nach Verabreichung der ersten Dosis von Vaxzevria auf. Die Erfahrungen zur Exposition mit der zweiten Dosis sind noch begrenzt. Darüber hinaus soll eine Reihe von Studien durchgeführt werden, um den genauen pathophysiologischen Mechanismus für das Auftreten dieser thrombotischen Ereignisse zu identifizieren und das genaue Ausmaß des Risikos zu bestimmen.

Der PRAC empfiehlt, dass der Zulassungsinhaber für Vaxzevria (AstraZeneca AB) eine Änderung bis zum 07. April 2021 einreicht, um die Produktinformation entsprechend zu ändern.

COVID-19 Vaccine (Ad26.COV2-S [rekombinant]) – COVID-19 Vaccine Janssen – embolische und thrombotische Ereignisse (EPITT-Nr. 19689)

Der PRAC hat die verfügbare Evidenz zum Auftreten von thromboembolischen Ereignissen nach der Verabreichung von COVID-19 Vaccine Janssen geprüft, einschließlich Daten, die aus in der EudraVigilance-Datenbank identifizierten Spontanfallberichten, klinischen Studien und zusätzlichen Daten des MAH ermittelt wurden. Die Auswertung der Daten ergab acht Berichte von Interesse, darunter schwere Fälle von venösen Thrombosen an ungewöhnlichen Stellen, wie z. B. zerebrale Sinusvenenthrombose, splanchnische Venenthrombose sowie arterielle Thrombose in Verbindung mit Thrombozytopenie. Es wurde über einen tödlichen Ausgang berichtet. Diese Fälle traten innerhalb der ersten drei Wochen nach der Impfung auf, und zwar meist bei Frauen unter 60 Jahren.

Der PRAC ist der Ansicht, dass es genügend Hinweise gibt, um mit hinreichender Wahrscheinlichkeit zu dem Schluss zu kommen, dass Thrombose in Kombination mit Thrombozytopenie als eine sehr seltene Nebenwirkung des COVID-19-Impfstoffs Janssen angesehen werden kann. Hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist ein Rote-Hand-Brief zur Information der Angehörigen der Gesundheitsberufe gerechtfertigt.

Der PRAC empfiehlt, dass der Zulassungsinhaber für COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen-Cilag International NV) bis zum 21. April 2021 (8 Uhr MEZ) eine entsprechende Änderung der Produktinformation einreicht.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 06. bis 09. April 2021)

Wirkstoff	EPITT	Signal
COVID-19 Vaccine (Ad26.COVS2-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine Janssen	19689	embolische und thrombotische Ereignisse
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) COVID-19 Vaccine AstraZeneca	19672	Kapillarlecksyndrom (Clarkson-Syndrom)
Mercaptopurin	19623	Erythema nodosum
Pembrolizumab	19671	paraneoplastische neurologische Syndrome
Piperacillin; Piperacillin, Tazobactam	19676	hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 06. bis 09. April 2021

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Ciprofloxacin; Delafloxacin; Norfloxacin; Levofloxacin; Lomefloxacin; Moxifloxacin; Pefloxacin; Ofloxacin; Rufloxacin	19669	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	zurzeit keine Maßnahmen
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) COVID-19 Vaccine AstraZeneca	19683	embolische und thrombotische Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des (Risiko-managementplans (RMP) • Issue-Liste thematisieren (Vorlage im monatlichen PSUR)
COVID-19 Vaccine (Ad26. COVS2-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine Janssen	19689	embolische und thrombotische Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • s.o. • Versendung eines Rote-Hand-Briefes • Beantwortung des Fragenkatalogs (Einreichung bis zum 22. April 2021)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8–11 March 2021 PRAC meeting. 6 April 2021, EMA/PRAC/146285/2021

PRAC-SITZUNG VOM 08. BIS 11. MÄRZ 2021

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. März 2021

Anakinra; Canakinumab – Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (EPITT-Nr. 19566)

Nach Abwägung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur und den von den Zulassungsinhabern aufgrund des Sicherheitssignals bereitgestellten Übersichtsarbeiten, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von IL-1-Hemmern und Arzneimittel-exanthemen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) hinweisen, sowie der Unsicherheiten, der Seltenheit und des Schweregrads von DRESS, einschließlich potenziell tödlicher Verläufe, insbesondere bei pädiatrischen Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA), stimmt der PRAC überein, dass die Hersteller von Anakinra und canakinumabhaltigen Arzneimitteln innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformation entsprechend zu ändern.

COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) (COVID-19-Vaccine AstraZeneca) – anaphylaktische Reaktion (EPITT-Nr. 19668)

Nach Prüfung der Fallberichte in der EudraVigilance-Datenbank ist der PRAC übereingekommen, dass es genügend Hinweise darauf gibt, dass Anaphylaxie und andere Arten von Überempfindlichkeitsreaktionen nach Verabreichung von COVID-19 Vaccine AstraZeneca auftreten können. Daher sollte der Zulassungsinhaber für COVID-19 Vaccine AstraZeneca (AstraZeneca AB) bis zum 20. April 2021 eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformation entsprechend zu aktualisieren.

Trastuzumab Emtansin – Extravasation und epidermale Nekrose (EPITT-Nr. 19611)

Nach Prüfung der verfügbaren Nachweise, einschließlich der vom Zulassungsinhaber (Roche) vorgelegten Daten, hat der PRAC zugestimmt, dass der Zulassungsinhaber innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige vorlegt, um die Produktinformation entsprechend zu ändern.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. März 2021)

Wirkstoff	EPITT	Signal
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) Comirnaty	19680	Immunthrombozytopenie
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) Comirnaty	19674	lokale Schwellung bei Personen mit einer Vorgeschichte von Dermal-füller-Injektionen
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) COVID-19 Vaccine AstraZeneca	19678	Immunthrombozytopenie
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) COVID-19 Vaccine Moderna	19679	Immunthrombozytopenie
Donepezil	19667	kardiale Erregungsleitungsstörung einschließlich QT-Verlängerung und Torsade de-Pointes-Tachykardie
Octreotid	19661	exokrine Pankreasinsuffizienz

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. März 2021

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Anakinra, Canakinumab	19566	DRESS-Syndrom (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	<ul style="list-style-type: none"> • siehe Seite 45 • Hinzufügen von DRESS als wichtiges potenzielles Risiko im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) COVID-19 Vaccine AstraZeneca	19668	anaphylaktische Reaktion	<ul style="list-style-type: none"> • siehe Seite 45 • AstraZeneca AB: Bereitstellung einer umfassenden Analyse von Fällen von Hypersensitivitätsreaktionen (Einreichung bis zum 23. März 2021) • Aktualisierung des Risikomanagementplans um Anaphylaxie als wichtiges identifiziertes Risiko aufzunehmen
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) COVID-19 Vaccine AstraZeneca	19683	embolische und thrombotische Ereignisse ¹	<ul style="list-style-type: none"> • AstraZeneca AB: Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) entsprechend des vereinbarten Kommunikationsplans versenden
Efavirenz	19595	Mikrozephalie	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Tofacitinib	19382	schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und bösartige Erkrankungen mit Ausnahme von nicht melanomem Hautkrebs (NMSC) in einer klinischen Studie	Pfizer Europe MA EEIG: <ul style="list-style-type: none"> • Beantwortung des Fragenkatalogs (Einreichung bis zum 7. April 2021) • Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) entsprechend des vereinbarten Kommunikationsplans versenden

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7–10 June 2021. News 11/06/2021

SIGNALVERFAHREN BEHANDELT AUF PRAC-SITZUNG VOM 07. BIS 10.06.2021 (aus Meeting-Highlights)

PRAC schließt Überprüfung des Signals Kapillarlecksyndrom bei COVID-19-Impfstoff Vaxzevria ab

Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass Personen, bei denen in der Vergangenheit ein Kapillarlecksyndrom aufgetreten ist, nicht mit Vaxzevria (ehemals COVID-19-Impfstoff von AstraZeneca) geimpft werden dürfen. Das Komitee kam außerdem zu dem Schluss, dass das Kapillarlecksyndrom als neue Nebenwirkung des Impfstoffs in die Produktinformation aufgenommen werden sollte, zusammen mit

¹ in der außerordentlichen PRAC-Sitzung vom 18. März 2021 diskutiertes Signal

einer Warnung, um medizinisches Fachpersonal und Patienten für dieses Risiko zu sensibilisieren.

Das Kapillarlecksyndrom ist eine sehr seltene, schwerwiegende Erkrankung, bei der es zu Flüssigkeitsaustritt aus kleinen Blutgefäßen (Kapillaren) kommt, was zu Schwellungen vor allem in Armen und Beinen, niedrigem Blutdruck, Verdickung des Blutes und niedrigen Blutspiegeln von Albumin (einem wichtigen Blutprotein) führt.

Der Ausschuss untersuchte sechs Fälle von Kapillarlecksyndrom bei Personen, die Vaxzevria erhalten hatten. Die meisten der Fälle traten bei Frauen und innerhalb von vier Tagen nach der Impfung auf. Drei der Betroffenen hatten ein Kapillarlecksyndrom in der Vorgeschichte und eine betroffene Person ist nachfolgend verstorben.

Der PRAC diskutierte auch über eine direkte Mitteilung an Angehörige der Gesundheitsberufe, um das Bewusstsein für die Anzeichen und Symptome des Kapillarlecksyndroms und das Risiko eines erneuten Auftretens bei Personen, bei denen diese Erkrankung bereits diagnostiziert wurde, zu schärfen (siehe weitere Informationen im entsprechenden Abschnitt „Neue Sicherheitsinformationen für Angehörige der Gesundheitsberufe“).

Der PRAC wird weiterhin auf Fälle der Erkrankung achten und gegebenenfalls weitere Maßnahmen ergreifen. Weitere Informationen finden Sie in der Mitteilung der EMA zur öffentlichen Gesundheit.

COVID-19-Impfstoffe: Update zur laufenden Bewertung von Myokarditis und Perikarditis

Der PRAC setzt seine Bewertung von Berichten über Myokarditis und Perikarditis bei einer kleinen Anzahl von Personen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen fort. Der PRAC begann seine Überprüfung im April nach Fällen von Myokarditis nach der Impfung mit Comirnaty in Israel. Die meisten dieser Fälle waren mild und klangen innerhalb weniger Tage ab. Sie betrafen hauptsächlich Männer unter 30 Jahren, wobei die Symptome meist innerhalb weniger Tage nach der Impfung mit der zweiten Dosis begannen. Fälle von Myokarditis und/oder Perikarditis wurden auch im EWR (Europäischer Wirtschaftsraum) nach der Impfung mit allen COVID-19-Impfstoffen gemeldet.

Derzeit sind weitere Analysen erforderlich, um festzustellen, ob ein kausaler Zusammenhang mit den Impfstoffen besteht, und der PRAC fordert zusätzliche Daten von den Unternehmen an, die diese Impfstoffe vermarkten.

Myokarditis und Perikarditis sind entzündliche Erkrankungen des Herzens, die nach Infektionen oder Immunerkrankungen auftreten können. Je nach Quelle liegt die Inzidenz von Myokarditis und Perikarditis im EWR zwischen einem und zehn von 100.000 Menschen pro Jahr. Die Symptome von Myokarditis und Perikarditis können variieren, umfassen jedoch häufig Kurzatmigkeit, einen kräftigen Herzschlag, der unregelmäßig sein kann, und Schmerzen in der Brust. Die Beschwerden bessern sich in der Regel von selbst oder mit Behandlung.

Das PRAC ermutigt alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, alle Fälle von Myokarditis oder Perikarditis und andere unerwünschte Ereignisse bei Personen, die diese Impfstoffe erhalten, zu melden. Patienten, die nach der Impfung Symptome wie Kurzatmigkeit, einen kräftigen, möglicherweise unregelmäßigen Herzschlag und Schmerzen in der Brust haben, sollten ihren Arzt aufsuchen. Für Comirnaty und COVID-19 Vaccine Moderna prüft der PRAC Fälle von Myokarditis und Perikarditis im Rahmen eines Sicherheitssignals nach einem beschleunigten Zeitplan (Abschluss wird für Juli erwartet).

Für die Impfstoffe Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen prüft der PRAC die Fälle im Zusammenhang mit den zusammenfassenden Sicherheitsberichten der Impfstoffe für die Pandemie.

Weitere Informationen finden Sie in der Mitteilung der EMA zur öffentlichen Gesundheit.

Schlussfolgerung zum Signal der Sinusbradykardie bei Veklury

Der PRAC hat eine Änderung der Produktinformation für Veklury (Remdesivir) empfohlen, um Sinusbradykardie (Herz schlägt langsamer als gewöhnlich) als Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit für dieses Arzneimittel aufzunehmen.

Veklury ist ein antivirales Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19. Es wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab zwölf Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 Kilogramm) mit einer Lungentzündung angewendet, die eine zusätzliche Sauerstoffversorgung (Low- oder High-Flow-Sauerstoff oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Beginn der Behandlung) erfordert. Der Ausschuss überprüfte alle verfügbaren Daten zu seltenen berichteten Fällen von Bradykardie bei Patienten, die Veklury erhielten, sowie Daten aus klinischen Studien und der wissenschaftlichen Literatur. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und diesem unerwünschten Ereignis zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt, und empfahl eine Änderung der Produktinformation, um das Bewusstsein der Angehörigen der Gesundheitsberufe zu schärfen. Bei der Mehrzahl der Fälle von Sinusbradykardie klang diese einige Tage nach Absetzen der Behandlung mit Veklury ab.

PRAC schließt Überprüfung des Signals eines erhöhten Risikos für schwere kardiovaskuläre Ereignisse und Krebs unter Xeljanz ab

Der PRAC hat eine Aktualisierung der Produktinformation für Xeljanz empfohlen, um eine neue Empfehlung für die Anwendung aufzunehmen. Der Ausschuss hat seine Überprüfung eines Sicherheitssignals in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und Krebs (ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs) abgeschlossen. Die Erkenntnisse stammen aus einer aktuellen Studie (A3921133) zu diesem Arzneimittel, die an Patienten im Alter von 50 Jahren oder älter mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor durchgeführt wurde. Der PRAC erinnert das medizinische Fachpersonal daran, das individuelle Nutzen-Risiko-Profil eines Patienten sorgfältig abzuwägen, wenn es über die Verschreibung oder Fortsetzung der Behandlung mit Xeljanz entscheidet. Die Empfehlungen sind im Abschnitt „Neue Sicherheitsinformationen für Angehörige der Heilberufe“ beschrieben. Xeljanz wird zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis (Entzündung der Gelenke), Psoriasis-Arthritis (rote, schuppige Flecken auf der Haut mit Entzündung der Gelenke) und Colitis ulcerosa (Entzündung und Geschwüre des Dickdarms und des Enddarms) angewendet.

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 07–10 June 2021. 07 June 2021, EMA/PRAC/319890/2021

WEITERE SIGNALVERFAHREN BEHANDELT AUF PRAC-SITZUNG VOM 07. BIS 10.06.2021 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)	
Adalimumab (EPITT 19688)	erworbene Hämophilie
Bupropion (EPITT 19704)	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Lenvatinib (EPITT 19668)	Kolitis
Lumacaftor, Ivacaftor (EPITT 19702)	DRESS-Syndrom (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
keine	
laufende Signalverfahren	
Cannabidiol; Calcineurininhibitoren ² : Ciclosporin; Tacrolimus; mTOR-Inhibitoren ³ : Everolimus; Sirolimus; Temsirolimus (EPITT 19614)	Wechselwirkung mit Cannabidiol, die zu erhöhten Serumspiegeln von Calcineurin- und mTOR-Inhibitoren und Toxizität führt
Ceftriaxon (EPITT 19603)	Hepatitis
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (EPITT 19672)	Kapillarlecksyndrom (Clarkson-Syndrom)
Olanzapin (EPITT 19663)	Kardiomyopathie
Tofacitinib (EPITT 19382)	schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und bösartige Erkrankungen mit Ausnahme von nicht melanomem Hautkrebs (NMSC) in einer klinischen Studie ⁴

² zur systemischen Anwendung

³ zur systemischen Anwendung

⁴ Study A3921133: a phase 3b/4 randomised safety endpoint study of 2 doses of tofacitinib in comparison to a tumour necrosis fibrosis (TNF) inhibitor in subjects with rheumatoid arthritis

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3–6 May 2021. News 07/05/2021; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021

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

Eine verstärkte Sicherheitsüberwachung in Form von zusammenfassenden Pandemie-Sicherheitsberichten ist eine der Verpflichtungen, die von den Zulassungsinhabern im Rahmen der bedingten Zulassung verlangt werden. Die Zulassungsinhaber sind verpflichtet, der EMA monatlich zusammenfassende Pandemie-Sicherheitsberichte vorzulegen. Diese Berichte werden vom PRAC überprüft und mögliche besorgniserregende Aspekte werden, falls erforderlich, weiter untersucht.

PRAC bewertet Berichte über das Guillain-Barré-Syndrom mit dem Covid-19-Impfstoff von AstraZeneca

Im Rahmen der Überprüfung der regelmäßigen pandemischen Kurzberichte zur Sicherheit von Vaxzevria, dem COVID-19-Impfstoff von AstraZeneca, analysiert der PRAC die vom Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellten Daten über Fälle von Guillain-Barré-Syndrom (GBS), die nach der Impfung gemeldet wurden. GBS ist eine Erkrankung des Immunsystems, die eine Nervenentzündung verursacht und zu Schmerzen, Taubheit, Muskelschwäche und Gehbehinderung führen kann. GBS wurde während des Zulassungsverfahrens als mögliches unerwünschtes Ereignis identifiziert, das spezifische Sicherheitsüberwachungsaktivitäten erfordert. Der PRAC hat den Zulassungsinhaber aufgefordert, weitere detaillierte Daten vorzulegen, einschließlich einer Analyse aller gemeldeten Fälle im Rahmen des nächsten zusammenfassenden Pandemie-Sicherheitsberichts.

Das PRAC wird seine Überprüfung fortsetzen und weiter kommunizieren, sobald neue Informationen vorliegen.

PRAC bewertet Berichte über Myokarditis nach Comirnaty und COVID-19-Impfstoff Moderna

Der EMA sind Fälle von Myokarditis und Perikarditis bekannt, die hauptsächlich nach der Impfung mit Comirnaty berichtet wurden. Derzeit gibt es keinen Hinweis darauf, dass diese Fälle auf den Impfstoff zurückzuführen sind. Der PRAC hat den Zulassungsinhaber jedoch aufgefordert, weitere detaillierte Daten, einschließlich einer Analyse der Ereignisse nach Alter und Geschlecht, im Rahmen des nächsten zusammenfassenden Pandemie-Sicherheitsberichts vorzulegen, und wird prüfen, ob weitere regulatorische Maßnahmen erforderlich sind. Zusätzlich hat der PRAC den Zulassungsinhaber für COVID-19 Vaccine Moderna – ebenfalls ein mRNA-Impfstoff – aufgefordert, ähnliche Fälle mit seinem Impfstoff zu überwachen und ebenfalls eine detaillierte Analyse der Ereignisse im Rahmen des nächsten zusammenfassenden Pandemie-Sicherheitsberichts vorzulegen. Die EMA wird weiter kommunizieren, sobald neue Informationen verfügbar sind.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 08. bis 11. März, 06. bis 09. April, 03. bis 06. Mai sowie 07. bis 10. Juni 2021 statt.

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

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

51

10.06.2021 **VENCLYXTO® (VENETOCLAX) FILMTABLETTEN: AKTUALISIERTE EMPFEHLUNGEN ZUM TUMORLYSE-SYNDROM (TLS) BEI PATIENTEN MIT CHRONISCH LYMPHATISCHER LEUKÄMIE (CLL)**

Die Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG informiert in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einem Rote-Hand-Brief über tödlich verlaufende TLS-Fälle, die auch bei Patienten beobachtet wurden, welche die niedrigste Venetoclaxdosis im Rahmen des Aufdosierungsschemas erhielten. Bei allen Patienten ist eine strikte Einhaltung der Maßnahmen zur Aufdosierung und zur Minimierung des TLS-Risikos gemäß den Angaben in der Fachinformation erforderlich. Den verschreibenden Hämatologen werden demnächst Patientenkarten zur Verfügung gestellt. Die Patientenkarte ist dann jedem Patienten auszuhändigen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**07.06.2021** **HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF METAMIZOL: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG ARZNEIMITTELBEDINGTE LEBERSCHÄDEN ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN UND ERGÄNZUNG UM WEITERE CYP2B6- UND CYP3A4-SUBSTRATE HINSICHTLICH DES RISIKOS EINER PHARMAKOKINETISCHEN WECHSELWIRKUNG – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/ CMDH/579282/2020 VOM 12.11.2020**

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Metamizol wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 12.11.2020 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSUR für Metamizol wurden die folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen: In Anbetracht der aus veröffentlichten Fällen, Fallserien und Spontanberichten verfügbaren Daten zu arzneimittelbedingten Leberschäden, einschließlich einiger Fälle mit wahrscheinlicher Kausalität und einer positiven Re-Challenge, sowie in Anbetracht des plausiblen biologischen Mechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Metamizol und einem arzneimittelbedingten Leberschaden eine zumindest plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass die Produktinformation von metamizolhaltigen Produkten entsprechend ergänzt werden sollte. Basierend auf der Bewertung pharmakokinetischer In-vitro-/ex-vivo-Daten, Einzelfallberichten und der weltweiten wissenschaftlichen Literatur ist der PRAC ebenfalls zu dem Schluss gekommen, dass die gewichtete kumulative Evidenz ausreicht, um das Vorhandensein eines Risikos einer pharmakokinetischen Wechselwirkung von Metamizol mit CYP2B6- und CYP3A4-Substraten mittels Enzyminduktion zu unterstützen. Daher sollte die bereits in der Produktinformation von metamizolhaltigen Arzneimitteln enthaltene Wechselwirkung mit Bupropion und Ciclosporin um andere CYP2B6- und CYP3A4-Substrate ergänzt werden, für die es ausreichend dokumentierte Fälle eines signifikant verringerten therapeutischen Spiegels und/oder eines Mangels an Wirksamkeit gibt. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu. Mit Bescheid vom 02.06.2021 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**04.06.2021** **HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF DEOXYCHOLSÄURE: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG NARBENBILDUNG AN DER INJEKTIONSSTELLE MIT DER HÄUFIGKEIT „GELEGENTLICH“ ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/623877/2020 VOM 10.12.2020**

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Deoxycholsäure wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 10.12.2020 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Deoxycholsäure wurden die folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen: Basierend auf der kumulativen Überprüfung verfügbarer Daten und der biologischen Plausibilität gibt es ausreichende Belege für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Narbenbildung an der Injektionsstelle und dem Einsatz von Deoxycholsäure. Auf der Grundlage dieser Bewertung wird empfohlen, Narbenbildung an der Injektionsstelle in den Produktinformationen zu ergänzen. Auf Grundlage der Daten aus klinischen Studien schlug der Zulassungsinhaber vor, diese Nebenwirkung mit der Häufigkeit „gelegentlich“ aufzuführen. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu. Mit Bescheid vom 01.06.2021 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)



AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

04.06.2021 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF PIROXICAM: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG FIXES ARZNEIMITTELEXANTHEM ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/CMDH/640857/2020 VOM 10.12.2020

LINK
ZUM BEITRAG

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Piroxicam wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 10.12.2020 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Piroxicam wurden die folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen: Angesichts der vorliegenden Daten zum Risiko eines fixen Arzneimittelexanthems aus zahlreichen Spontanmeldungen und der wissenschaftlichen Literatur mit erneutem Auftreten nach Wiederaufnahme der Behandlung oder bestätigter Allergie gegen Piroxicam kommt der PRAC zu dem Schluss, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Piroxicam und fixem Arzneimittelexanthem hinreichend belegt ist und die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Piroxicam enthalten, entsprechend zu aktualisieren sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 01.06.2021 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

02.06.2021 VAXZEVRIA®/ COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA: THROMBOSERISIKO IN KOMBINATION MIT THROMBOZYTOPENIE – AKTUALISIERTE INFORMATION

LINK
ZUM BEITRAG

Im Einvernehmen mit der Europäischen Arzneimittelagentur und dem Paul-Ehrlich-Institut informiert AstraZeneca über Folgendes:

- Vaxzevria® ist bei Personen kontraindiziert, bei denen nach vorheriger Impfung mit Vaxzevria ein Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) aufgetreten ist.
- TTS erfordert eine spezielle klinische Behandlung. Medizinisches Fachpersonal sollte die geltenden Leitlinien beachten und/oder Spezialisten (z. B. Hämatologen, Gerinnungsspezialisten) hinzuziehen, um diese Erkrankung zu diagnostizieren und zu behandeln.
- Personen, bei denen innerhalb von drei Wochen nach der Impfung mit Vaxzevria® eine Thrombozytopenie diagnostiziert wird, sollten aktiv auf Anzeichen einer Thrombose untersucht werden. In gleicher Weise sollten Personen, bei denen innerhalb von drei Wochen nach der Impfung eine Thrombose auftritt, auf Thrombozytopenie untersucht werden.

Die Fachinformation von Vaxzevria® wurde hinsichtlich dieser Information entsprechend aktualisiert.

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

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

PEI: www.pei.de/rhb