

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 1 | April 2021

ARZNEIMITTEL IM BLICK

NEUES IN KÜRZE

PRAC-MELDUNGEN

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

COVID-19-Impfstoffe – Pharmakovigilanzsysteme funktionieren	03
Antihistaminika der ersten Generation – Risikoaspekte bei älteren Menschen und Diskussion zur Verkaufsabgrenzung	04
Fluorchinolone und ihr Risiko für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz – neuer Warnhinweis in den Produktinformationen	11
COVID-19-Impfstoffe – Übersicht über in Europa zugelassene oder im Zulassungsprozess befindliche Impfstofftypen	20
Was ist bei positiver Allergianamnese vor einer Impfung gegen COVID-19 zu beachten?	23
Meldungen aus BfArM und PEI	27
PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2021	29
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen	32
Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	39

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 vierteljährlich 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

// COVID-19-Impfstoffe – Pharmakovigilanzsysteme funktionieren //

Liebe Leserinnen und Leser,

inzwischen sind in Europa und damit auch in Deutschland bereits vier neue Impfstoffe gegen COVID-19 zugelassen – zwei mRNA- und zwei Vektorimpfstoffe.

Nicht nur, weil es sich bei diesen Neuzulassungen um bedingte Zulassungen handelt, sondern vor allem, weil der Impfstoffeinsatz in einer Pandemie bedeutet, dass sehr viele Menschen in vergleichsweise kurzer Zeit geimpft werden sollen, sind die Anforderungen an die Pharmakovigilanz sehr hoch. Die Expertinnen und Experten im Bereich der Arzneimittelsicherheit müssen die in kurzer Zeit anfallende große Anzahl von Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen zusätzlich zu der Überwachung aller anderen weiterhin angewendeten Impfstoffe und biomedizinischen Arzneimittel erfassen und bewerten. Zudem generiert das Paul-Ehrlich-Institut mit einer eigenen Beobachtungsstudie (SafeVac 2.0) weitere Daten zur Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe.

Das vorübergehende Aussetzen der Impfung mit Vaxzevria (COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) hat in Deutschland zu Diskussionen geführt. Tatsächlich aber demonstriert dies eine funktionierende Arzneimittelüberwachung nach Zulassung der Impfstoffe. Die auffällige Häufung einer speziellen Form von sehr seltenen Hirnvenenthrombosen nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff von AstraZeneca wurde als Risikosignal identifiziert, für dessen genauere Untersuchung das Impfen mit diesem Impfstoff in Deutschland vorübergehend ausgesetzt wurde. Diese Zeit wurde genutzt, um die Daten auch auf europäischer Ebene zu sichten und zu bewerten. Die Vertreterin des Paul-Ehrlich-Instituts im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) kam mit ihren europäischen Kolleginnen und Kollegen nach Bewertung der Daten zu dem Schluss, dass der Nutzen des Impfstoffs nach den zu dem Zeitpunkt vorliegenden Erkenntnissen die potenziellen Risiken überwiegt, dass zur Risikominimierung jedoch ein Warnhinweis zu diesen sehr seltenen Ereignissen in die Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen wird. Eine entsprechende Information in der Impfaufklärung ermöglicht den Bürgerinnen und Bürgern, bezüglich der Impfung eine informierte Entscheidung zu treffen und schafft Vertrauen in die Überwachungssysteme und damit in die eingesetzten Impfstoffe. Aufgrund des erkannten Risikos insbesondere für jüngere Personen wurde die Impfempfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) entsprechend geändert.

Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) sind auch für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung von COVID-19 verantwortlich. Dadurch und durch die Bewertung und teilweise auch die Sonderzulassung der Testkits zum Nachweis von SARS-CoV-2 tragen die Bundesinstitute dazu bei, die Pandemie zu bekämpfen, vor COVID-19 zu schützen sowie die gesundheitlichen Folgen für Erkrankte zu dämpfen.

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

// Antihistaminika der ersten Generation – Risikoaspekte bei älteren Menschen und Diskussion zur Verkaufsabgrenzung //

A. BLUMBERG

S. CHATTERJEE

E. KOMMAS

M. HUBER

(BfArM)

Die Antihistaminika der ersten Generation umfassen als Arzneimittelgruppe eine Vielzahl von Wirkstoffen, die größtenteils bereits seit Jahrzehnten in der Medizin Verwendung finden. Weithin bekannte Vertreter dieser Arzneimittelgruppe sind z. B. Doxylamin, Dimenhydrinat und Diphenhydramin. Die Wirkstoffe sind ZNS*-gängig und wirken zentralnervös antiemetisch und sedierend. Die entsprechenden Arzneimittel werden heute daher hauptsächlich in zwei Indikationsgebieten eingesetzt – als Schlafmittel sowie zur Behandlung von Übelkeit/ Erbrechen einschließlich Kinetosen. Der Einsatz als Antiallergikum spielt aufgrund der Verfügbarkeit nebenwirkungsärmerer Alternativen in diesem Indikationsgebiet nur noch eine untergeordnete Rolle. Die nachfolgenden Ausführungen haben zum Ziel, den gegenwärtigen Diskussions- und Kenntnisstand im Zusammenhang mit der Anwendung von Antihistaminika der ersten Generation bei älteren Menschen darzustellen und für potenzielle Anwendungsrisiken in dieser Altersgruppe zu sensibilisieren.

DISKUSSIONEN ZUR VERKAUFSABGRENZUNG

Einige der oral anzuwendenden Antihistaminika der ersten Generation (Doxylamin, Chlorphenamin, Clemastin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Dimetinden, Triprolidin) sind in Deutschland nicht verschreibungspflichtig, die entsprechenden Arzneimittel sind somit ohne ärztliche Verordnung in der Apotheke erhältlich. Vor dem Hintergrund insbesondere der sedierenden, aber auch der anticholinergen (Neben-) Wirkungen dieser Antihistaminika wird der Einsatz insbesondere bei älteren Menschen kritisch diskutiert. Die bekannten PIM**-Listen zu Arzneimitteln, die bei der Behandlung Älterer als potenziell ungeeignet angesehen werden (Beers, FORTA, PRISCUS), führen auch Antihistaminika der ersten Generation auf. Vor diesem Hintergrund hat sich der Sachverständigen-Ausschuss (SVA) für Verschreibungspflicht wiederholt auf seinen Sitzungen mit dem Thema Antihistaminika der ersten Generation und der Anwendung bei Älteren beschäftigt.¹⁻⁴ Im Mittelpunkt der Diskussion stand hierbei vor allem die Frage, ob die derzeit apothekenpflichtig verfügbaren Wirkstoffe für die Anwendung bei Menschen ab dem 65. Lebensjahr der Verschreibungspflicht unterstellt werden sollten. Auf der 81. Sitzung des SVA am 27. Juni 2019 wurde ein Antrag auf pauschale Unterstellung der Antihistaminika der ersten Generation als Arzneimittelgruppe unter die Verschreibungspflicht bei Patienten über 65 Jahre abgelehnt. Gleichzeitig votierte der Ausschuss für eine weiterführende Befassung mit der Thematik unter Berücksichtigung der betreffenden Einzelsubstanzen.² Auf den nachfolgenden Sitzungen^{3, 4} wurden die als besonders relevant und wegen des verbreiteten Einsatzes als prioritär zu behandelnden Substanzen Doxylamin, Diphenhydramin und Dimenhydrinat diskutiert. Im Folgenden werden wesentliche Aspekte hierzu dargestellt.

* Zentralnervensystem

**potenziell inadäquate Medikation

Doxylamin

Das in der 82. Sitzung des SVA am 23. Januar 2020³ behandelte Doxylamin, das anti-allergische, antiemetische und sedierende Wirkung aufweist, wird in Deutschland aufgrund seiner sedierenden Eigenschaft eingesetzt.

Doxylaminhaltige Monoarzneimittel besitzen die Indikation der symptomatischen Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen, die Ein- und Durchschlafstörungen einschließen. In Deutschland sind verschreibungsfrei acht apothekenpflichtige Arzneimittel zugelassen. Nur ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Schlafstörungen von Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eingesetzt wird, unterliegt der Verschreibungspflicht. Die Verschreibungspflicht dieses Arzneimittels geht auf das Votum des SVA auf der 78. Sitzung zurück, Doxylamin zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr der Verschreibungspflicht zu unterstellen.⁵

Neben den o. g. Monoarzneimitteln ist Doxylamin in Deutschland in zwei Kombinationsarzneimitteln zur symptomatischen Behandlung von gemeinsam auftretenden Beschwerden wie Kopf-, Glieder- oder Halsschmerzen, Fieber, Schnupfen und Reizhusten infolge einer Erkältung oder eines grippalen Infekts enthalten und soll hier schlafinduzierend wirken. Die tägliche Gesamtdosis ist bei diesen Arzneimitteln mit 7,5 mg deutlich niedriger als bei den Monoarzneimitteln mit einer Tageshöchstdosis von 50–60 mg. Die mit Doxylamin verbundenen Nebenwirkungen sind in erster Linie auf die anticholinergen, aber auch auf die sedierenden Eigenschaften der Substanz zurückzuführen. Es handelt sich hierbei u. a. um Schläfrigkeit, Schwindel, Muskelschwäche, Kopfschmerzen und Sehstörungen. Im Zusammenhang mit diesen Nebenwirkungen wurde ein erhöhtes Risiko für Gleichgewichtsstörungen, Gangstörung, Verwirrheitszustand, Delirium, Stürze und damit verbunden Frakturen jeglicher Art bei älteren Menschen gesehen und die Diskussion (zunächst) auf eine mögliche Sturzassoziation fokussiert.

Eine vom BfArM durchgeführte Analyse der doxylaminassoziierten deutschen Meldungen in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance konnte jedoch keinen belastbaren Beleg für ein erhöhtes Risiko bei Älteren hinsichtlich sturzassoziierter Nebenwirkungen (bei denen u. a. auch Schwindel, Desorientierung und Gleichgewichtsstörungen einbezogen wurden) in Folge von Doxylamineinnahme ableiten. Auch auf der Basis der von den Zulassungsinhabern für doxylaminhaltige Arzneimittel übermittelten Nebenwirkungsdaten aus den firmeninternen Datensätzen ließ sich kein entsprechendes erhöhtes Risiko belegen. Die Mehrheit der ermittelten schwerwiegenden Nebenwirkungen bezogen sich sowohl im Datenpool von EudraVigilance als auch in den Datensätzen der pharmazeutischen Unternehmer auf Suizide und Suizidversuche, bei denen Doxylamin und weitere Arzneimittel in hoher Dosierung eingenommen wurden.

Auch Daten aus Studien, die den Zusammenhang zwischen der Anwendung von Antihistaminika der ersten Generation und Stürzen bei älteren Anwendern untersuchten, lassen aufgrund ihrer Limitationen keine Rückschlüsse auf ein erhöhtes Sturzrisiko bei Älteren zu. Insbesondere die Studie von Alvarez et al.,⁶ welche die Anwendung von Skelettmuskelrelaxantien und Antihistaminika bei Menschen über 65 Jahre untersuchte, war maßgeblich für den Antrag auf Unterstellung der Antihistaminika der ersten Generation unter die Verschreibungspflicht bei Personen über 65 Jahre. Allerdings war Doxylamin nicht Teil der Studienmedikation, zudem weist die Studie etliche Limitationen auf, die ihre Aussagekraft einschränken (s. a. Abschnitt „Diphenhydramin“).

Diphenhydramin

Neben Doxylamin war auch die Sicherheit der Anwendung von Diphenhydramin, insbesondere die Frage eines erhöhten Sturzrisikos bei Älteren, Gegenstand der Diskussion der 82. Sitzung des SVA.³

Wie Doxylamin besitzt auch Diphenhydramin einen sedierenden Effekt. Dieser steht auch hier beim therapeutischen Einsatz im Vordergrund. Der Wirkstoff Diphenhydramin ist in vielen apothekenpflichtigen Monoarzneimitteln zur oralen Anwendung enthalten, die in Form von Tabletten oder Kapseln mit 25 oder 50 mg Wirkstoffgehalt vorliegen. Die Substanz wird vorrangig bei Schlafstörungen (als Monoarzneimittel) wie auch bei erkältungs-/schmerzbedingten Einschlafstörungen (als Kombinationsarzneimittel) verwendet. Die Anwendungsdauer der Schlafmittel ist entsprechend der Produktinformationen auf zwei Wochen begrenzt.

Wie bei den anderen Antihistaminika der ersten Generation sind auch bei Diphenhydramin die laut Produktinformationen häufigsten Nebenwirkungen auf die anticholinergen wie sedierenden Wirkungen zurückzuführen (siehe Doxylamin).

Aus einer vom BfArM durchgeführten Analyse der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance zur Altersverteilung von Nebenwirkungsmeldungen sowie aus einer Analyse zusätzlicher Daten, die den Herstellern* vorlagen, war kein erhöhtes Risiko für Ältere (insbesondere was Stürze anbelangt) unter Diphenhydramineinnahme ableitbar. Dies traf sowohl auf die kumulative Auswertung wie auch ergänzende Einzelfallanalysen zu.

Neben der Analyse der Nebenwirkungsdaten wurden verschiedene, häufig zitierte Publikationen einschließlich PIM-Listen hinsichtlich der Frage eines erhöhten Sturzrisikos älterer Menschen bei der Anwendung von Diphenhydramin untersucht.⁶⁻¹⁴ Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Publikationen zeigte sich, dass die veröffentlichten Studien mit zahlreichen Limitationen (beispielsweise geringe Patienten-/Subgruppennzahlen, eine zu kurze Studien-/Beobachtungsdauer, keine Altersstratifizierung oder Berücksichtigung von Störfaktoren [Confoundern]) behaftet sind, sodass die Ableitung eines erhöhten Sturzrisikos hieraus nicht möglich ist.

Diese eingeschränkte Datenlage reflektiert auch die S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ der DGSM,¹⁵ in der zur Anwendung von Antihistaminika (Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin und Promethazin) aufgrund unzureichender Datenlage keine Empfehlung ausgesprochen wird.

Dimenhydrinat

Die sichere Anwendung von Dimenhydrinat, das nach seiner Aufnahme vollständig in seine Bestandteile Diphenhydramin und 8-Chlortheophyllin dissoziiert,¹⁶ war Gegenstand der 83. Sitzung des SVA am 26. Januar 2021.⁴ Im Mittelpunkt der Betrachtungen stand dabei eine mögliche Assoziation von Dimenhydrinat als anticholinerg wirkender Substanz und dem Auftreten kognitiver Funktionsstörungen bei Menschen ab 65 Jahre.

Dimenhydrinat wird aufgrund seiner zentral antihistaminerg wirkenden Komponente Diphenhydramin zur Prophylaxe und symptomatischen Therapie von Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Genese, insbesondere von Kinetosen, eingesetzt. Die Sektion Pflege der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) empfiehlt in ihrer Leitlinie „Übelkeit und Erbrechen“¹⁷ Dimenhydrinat als Antiemetikum der ersten Wahl bei zentralnervöser Ursache der Übelkeit, einschließlich bewegungsbedingter Übelkeit. Des Weiteren ist der Wirkstoff auch für die Behandlung von Schwindel zugelassen, wobei diese Indikation nachrangig ist (lediglich ein zugelassenes Arzneimittel). Die Empfehlung der S3-Leitlinie

* Das BfArM hatte die pharmazeutischen Unternehmer, die über Diphenhydraminzulassungen zur Behandlung von Einschlaf- und Durchschlafstörungen in Deutschland verfügen, u. a. um Übermittlung aller ihnen vorliegenden Nebenwirkungsfälle gebeten.

„Akuter Schwindel in der Hausarztpraxis“¹⁶ lautet wie folgt: „Dimenhydrinat als Einzelsubstanz sowie Betahistin* als Einzelsubstanz oder Dimenhydrinat in Kombination mit Cinnarizin haben einen nachweisbaren Nutzen bei vertretbaren unerwünschten Wirkungen – sollten also dann kurzfristig gegeben werden, wenn eine Indikation dafür gesehen wird.“

Derzeit sind in Deutschland eine Vielzahl dimenhydrinathaltiger Arzneimittel zugelassen. Bei der überwiegenden Mehrheit handelt es sich um nicht verschreibungspflichtige Monoarzneimittel mit 50 mg Wirkstoffgehalt (Kapseln und Tabletten). Die vorgegebene Dauer der Anwendung ist auf wenige Tage begrenzt, die einzunehmende Höchstdosis beträgt bei Erwachsenen 300 mg und bei Kindern 150 mg Dimenhydrinat täglich. Daneben gibt es einige Arzneimittel mit geringerem Wirkstoffgehalt (u. a. zur Anwendung bei Kindern) und solche mit höherem Wirkstoffgehalt (z. B. Retardformulierungen mit 150 mg/Kapsel).

Das Nebenwirkungsprofil von Dimenhydrinat entspricht dem der anderen anticholinerg wirkenden Antihistaminika dieser Generation und ist kausal in erster Linie auf die Diphenhydraminkomponente zurückzuführen (s. o.), was sich entsprechend in den Nebenwirkungsangaben der Produktinformationen widerspiegelt.

Eine Evaluierung der Daten aus EudraVigilance (kumulativ wie auf Einzelfallebene) zeigte für Dimenhydrinat – ebenso wie für Doxylamin und Diphenhydramin – kein erhöhtes Risiko für Ältere. Eine relative Häufung von mit Kognitionsdefiziten assoziierten Nebenwirkungsverdachtsfällen bei Menschen ab 65 Jahre ließ sich nicht finden. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Fallzahl an Nebenwirkungsverdachtsfällen insgesamt im mittleren dreistelligen Bereich lag und damit sehr niedrig war. Der Anteil der Fälle, bei denen die Patienten 65 Jahre oder älter waren, betrug nur knapp über zehn Prozent.

Eine umfassende Analyse der wissenschaftlichen Literatur, einschließlich der etablierten PIM-Listen, führt aus Sicht des BfArM zu folgender Einschätzung:

Die drei PIM-Listen – PRISCUS-Liste, Beers-Liste und FORTA-Liste^{8, 18, 19} – raten von der Anwendung von Dimenhydrinat bei Älteren aufgrund des Risikos anticholinergischer Nebenwirkungen ab. In Ermangelung konkreter Studien griffen die Listen bei dieser Einschätzung auf die klinische Expertise von insgesamt etwa 40 Experten zurück, die mittels etablierter Methoden eingeholt wurde.

Die PRISCUS-Liste,¹⁸ die zuletzt 2011 aktualisiert wurde, beruft sich zudem auf die französische PIM-Liste von Laroche et al.,²⁰ die eine entsprechende Empfehlung zur eingeschränkten Anwendung bei Menschen ab 75 Jahre aussprach. Menschen unterhalb dieser Altersgrenze wurden hinsichtlich des Gefährdungsgrades von Arzneimittelnebenwirkungen als gleichzusetzen mit Patienten mittleren Alters eingestuft. Auch die Einschätzung von Laroche et al. geht ausschließlich auf Expertenmeinung zurück.²⁰

Die Beers-Liste betont zudem die Gefahr kognitiver Beeinträchtigung bis hin zu Demenz, die bei Anwendung aller Anticholinergika bestünde. Diese Gefahr wird für 52 Wirkstoffe einschließlich Dimenhydrinat gesehen. Die Autoren der Beers-Liste stützen sich dabei auf zwei Studien:

- Fox et al.²¹: Hierbei handelt es sich um einen systematischen Review der wissenschaftlichen Literatur mit dem Ziel, den Effekt von Arzneimitteln mit anticholinergen Eigenschaften auf kognitive und körperliche Fähigkeiten, Delirium und Mortalität zu untersuchen. Laut der Autoren gibt es eine starke Evidenz dafür, dass Patienten, die eine Vielzahl anticholinerg wirkender Medikamente einnehmen, kognitive Beeinträchtigungen erleiden können. Die Autoren verweisen jedoch darauf,

* Indikation: bei Menièreschem Symptomenkomplex

dass die eingeschlossenen Studien sehr heterogen seien und eine Reihe von Limitationen, z. B. hinsichtlich der Messmethoden für kognitive Einschränkungen, aufwiesen. Zudem werden in der Publikation z. B. keine Angaben gemacht, wie viele Anticholinergika Gegenstand der Studien waren, welche anticholinergen Wirkstoffe in welcher Dosierung und Indikation untersucht wurden und ob es wirkstoffabhängige Abstufungen im Effekt gab.

- Gray et al.²²: Die Autoren untersuchten den Effekt anticholinerg wirkender Substanzen auf das Auftreten von Demenz und Alzheimer bei 3.434 Menschen ≥ 65 Jahre aus einem US-amerikanischen Versorgungssystem. Die Autoren postulieren eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Demenz und dem Ausmaß der Anticholinergika-Exposition (angegeben als „Total Standardized Daily Dose“). Jedoch machen sie keine Angaben, welche anticholinergen Wirkstoffe konkret in welchen Mengen eingenommen wurden, auch verzerrende Einflüsse durch protopathischen* Bias und andere Confounder können nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt ist die Aussagekraft der Studie, insbesondere angesichts der niedrigen/nicht gegebenen statistischen Signifikanz ihrer Ergebnisse, begrenzt.

Im Jahr 2018 beurteilte das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ein Signal, das eine Publikation von Richardson et al. ausgelöst hatte.^{23, 24} Auch Richardson et al. sahen ein erhöhtes Risiko für Demenzerkrankungen bedingt durch eine gesteigerte Exposition gegenüber verschiedenen anticholinergen Wirkstoffen. Die Antihistaminika der ersten Generation, einschließlich Diphenhydramin bzw. Dimenhydrinat und Doxylamin, waren (als ebenfalls anticholinerge Wirkstoffe) allerdings nicht Gegenstand der Publikation. Der PRAC kam in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass die vorliegenden Daten keine regulatorischen Konsequenzen rechtfertigen. Die Zulassungsinhaber wurden aufgefordert, das Signal weiterhin engmaschig zu überwachen.

Im Jahr 2019 folgten zwei weitere Publikationen zu der Thematik, die umfangreicher diskutiert wurden (Coupland et al.²⁵ und Joung et al.²⁶). Beide Publikationen beschreiben einen substanz- und expositionsabhängigen Effekt von Anticholinergika auf das Auftreten von Demenzerkrankungen. Auch diese beiden Studien lassen keine gesicherten Rückschlüsse auf eine entsprechende Assoziation zu. Der beobachtete Effekt in beiden Studien dürfte in erster Linie auf die Wirkstoffe zurückzuführen sein, die mit einem protopathischen Bias oder anderen (Indikations-)Confoundern behaftet sind. Darüber hinaus sehen Coupland et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der z. T. jahrelangen Einnahme von Antihistaminika (einschließlich Diphenhydramin) und Demenz. Die Ergebnisse zu den Antivertiginosa/Antiemetika (der Klasse von Anticholinergika, der Dimenhydrinat zugeordnet wurde) waren in der Studie von Coupland et al. eher widersprüchlich, auch hier fand sich kein Anhaltspunkt für einen direkten proportionalen Zusammenhang von Expositionsdauer und dem Risiko des Auftretens kognitiver Erkrankungen.

Beispielhaft sollen im Folgenden relevante Punkte der Studie von Coupland et al.,²⁵ die international als gut geplante und gut durchgeführte Studie gilt, dargestellt werden, wie sie auch Andrade 2019²⁷ in seiner kritischen Auseinandersetzung mit der wissenschaftlichen Literatur zum Thema der Einflussnahme anticholinergischer Substanzen auf die Ausbildung degenerativer Erkrankungen des Gehirns identifizierte:

- Die Studie zeigt substanzbezogen unterschiedliche Effekte auf. Die ursprüngliche Hypothese einer substanzunabhängigen Kognitionsschädigung durch Anticholinergika wird dadurch infrage gestellt.

* Ein protopathischer Bias tritt auf, wenn ein Arzneimittel für ein frühes Symptom einer noch nicht diagnostizierten Erkrankung angewendet wird. Dies kann zu falschen Schlussfolgerungen führen.

- Neuronale Veränderungen im Kontext der Pathogenese von Depression und Schizophrenie, die wiederum für eine spätere Demenzerkrankung prädisponieren, können eine mögliche Erklärung für den beobachteten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antidepressiva und Antipsychotika, für welche die Ergebnisse der Studie einen von der Expositionshöhe unabhängigen Effekt postulieren, und dem Auftreten von Demenz im Sinne eines protopathischen Bias sein.
- Andrade sieht es vom Standpunkt der Pathogenese aus als unwahrscheinlich an, dass eine Exposition von teilweise nur wenigen Tagesdosen ausreichend sein soll, um solch tiefgreifende Schäden am Gehirn zu verursachen, dass sie in einer Demenz resultieren.
- Nach Ansicht von Coupland et al. ist das Risiko für die Entwicklung einer vaskulären Demenz unter Anticholinergika-Exposition deutlich höher als die für Alzheimer. Dies widerspricht verschiedenen anderen Publikationen, wonach es keine Hinweise auf vaskuläre Effekte gibt.

FAZIT

Die Antihistaminika der ersten Generation Doxylamin, Diphenhydramin und Dimenhydrinat werden seit Jahrzehnten in großem Umfang im OTC*-Bereich angewendet. Das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil wird durch die anticholinergen und sedierenden Eigenschaften bestimmt und ist gut bekannt. Aufgrund dieser Eigenschaften der Arzneimittel und der daraus potenziell resultierenden Einschränkung der Kognition und Erhöhung der Sturzanfälligkeit wird ihr Einsatz bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahre durchaus kritisch diskutiert. Die Abgabe der entsprechenden Arzneimittel ohne ärztliche Verordnung war daher Gegenstand der Diskussion verschiedener Sitzungen des SVA. Bezüglich der Wirkstoffe Doxylamin und Diphenhydramin empfahl der SVA auf seiner 82. Sitzung, diese zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen ab dem 65. Lebensjahr der Verschreibungspflicht zu unterstellen. Diese Empfehlung richtet sich an den Ordnungsgeber, das Bundesministerium für Gesundheit. Für Dimenhydrinat votierte der SVA basierend auf dem gegenüber Doxylamin und Diphenhydramin differenten Indikationsgebiet (vorrangig Übelkeit/Erbrechen einschließlich Kinetosen) und der damit potenziell verbundenen kurzen Einnahmedauer auf seiner 83. Sitzung nicht für eine Unterstellung unter die Verschreibungspflicht für ältere Personen.

Die kritische Einschätzung bezüglich der Antihistaminika der ersten Generation reflektieren auch die verschiedenen PIM-Listen (PRISCUS-, Beers- und die FORTA-Liste), die von einer Anwendung dieser drei Substanzen bei Älteren abraten. Allerdings sind die Empfehlungen überwiegend nicht mit entsprechenden Studiendaten untermauert, sondern basieren auf Expertenmeinung. Nach Ansicht des BfArM ist die vorhandene Datenlage zum Beleg der entsprechenden Risiken auch vor dem Hintergrund der vorhandenen Studien unzureichend. Beispielsweise können Studien wie die von Coupland et al.²⁵, die einen Zusammenhang zwischen Anticholinergika-Exposition und Demenzerkrankungen postulieren, auch dahingehend interpretiert werden, dass die vermehrte Anwendung zumindest einiger dieser Wirkstoffe vielmehr als Indikator für eine bestehende bzw. sich anbahnende Demenzerkrankung zu sehen ist.

* Over the counter

Die für die meisten OTC-Produkte vorgesehene maximale Einnahmedauer von zwei Wochen sollte – insbesondere auch bei der Behandlung von Schlafstörungen – keinesfalls überschritten werden.

REFERENZEN

1. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/79Sitzung/protokoll_79.html
2. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/81Sitzung/protokoll_81.html
3. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/82Sitzung/protokoll_82.html
4. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/83Sitzung/to_Vpflicht_83Sitzung.html
5. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/78Sitzung/protokoll_78.html
6. Alvarez CA et al.: Association of skeletal muscle relaxers and antihistamines on mortality, hospitalizations, and emergency department visits in elderly patients: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Geriatrics*. 2015;15(1):2
7. Agostini JV et al.: Cognitive and other adverse effects of diphenhydramine use in hospitalized older patients. *Arch Intern Med*. 2001;161:2091-2097
8. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-2246
9. Glass JR et al.: Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:182-188
10. Kudo Y et al.: Clinical evaluation of diphenhydramine hydrochloride for the treatment of insomnia in psychiatric patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol*. 1990;30:1041-1048
11. McEvoy LK et al.: Characterizing impaired functional alertness from diphenhydramine in the elderly with performance and neurophysiologic measures. *Sleep*. 2006;29:957-966
12. Morin CM et al.: Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep*. 2005;28:1465-1472
13. Rickels K et al.: Diphenhydramine in insomniac family practice patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol*. 1983;23:234-242
14. Schroeck JL et al.: Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther*. 2016;38(11):2340-2372
15. DGSM: S3-Leitlinie – Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ Update 2016; www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-003l_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-verlaengert.pdf
16. DEGAM: DEGAM-Leitlinie Nr. 17 – Akuter Schwindel in der Hausarztpraxis. S3-Leitlinie. Stand: 11/2015, redaktionell überarbeitet 4/2018; www.degam.de/degam-leitlinien-379.html
17. DGP, Sektion Pflege: Leitlinie Übelkeit und Erbrechen. (Stand: 06/2014); www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/Leitlinie_%C3%9Cbelkeit_Erbrechen_end.pdf
18. Holt S et al.: Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen. Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32): 543-551
19. FORTA-Liste (Stand: 08.01.2021); www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt-deutsch/
20. Laroche ML et al.: Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:725–731
21. Fox C et al.: Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age and Ageing*. 2014; 43:604-615
22. Gray SL et al.: Cumulative Use of Strong Anticholinergic Medications and Incident Dementia. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):401–407
23. PRAC: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 9-12 July 2018 PRAC meeting. www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-july-2018-prac-meeting-en.pdf (abgerufen am 05.11.2020)
24. Richardson K et al.: Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. 2018; 361:k1315
25. Coupland CAC et al.: Anti-cholinergic Drug – Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 2019;179(8):1084-1093
26. Joung KI et al.: Association of Anticholinergic Use with Incidence of Alzheimer’s Disease: Population-based Cohort Study. *Sci Rep*. 2019;9(1):6802
27. Andrade C: Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: there is modest evidenz for an association but not for causality. *J Clin Psychiatry*. 80(4):19f13000

// Fluorchinolone und ihr Risiko für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz – neuer Warnhinweis in den Produktinformationen //

D. ORTIZ DE ORUE
LUCANA

W. SEEMANN

T. EUCKER

T. GRÜGER

(BfArM)

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Januar 2020 ein europäisches Signalverfahren für Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone angestoßen, nachdem zuvor eine publizierte epidemiologische Studie erstmals auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Mitral- und Aortenklappenregurgitationen/-insuffizienzen nach der Einnahme von Fluorchinolonen hingewiesen hatte. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz empfahl der PRAC im September 2020 die Aufnahme dieses Risikos in die Produktinformation von systemisch wirksamen fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln. Die Hintergründe und Ergebnisse dieses Signalverfahrens werden im Folgenden zusammengefasst.

FLUORCHINOLONE – WIRKSAME, ABER RISIKOREICHE ANTIBIOTIKA

Fluorchinolone sind hochwirksame Antibiotika mit breitem Wirkspektrum, u. a. gegen gramnegative und grampositive Bakterien, die eine wichtige Rolle zur Behandlung von lebensbedrohlichen Infektionen spielen.^{1,2} Andererseits ist die Anwendung der noch zugelassenen systemisch wirksamen Fluorchinolonen im Gegensatz zu anderen in Deutschland zugelassenen Antibiotika mit besonders zahlreichen und schwerwiegenden Risiken verbunden. Dazu zählen u.a. kardiale Nebenwirkungen wie QT-Zeit-Verlängerungen, neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Depression bis hin zu Suizidalität, Störungen des Glukosestoffwechsels, schwere Hautreaktionen, Vaskulitiden, schwere Leberschädigungen, Gehörverlust, Sehstörungen, Geruchs- und Geschmacksverlust und Neuropathien. Eine weitere schwerwiegende und für Fluorchinolone typische Nebenwirkung sind Sehnerkrankungen (Sehnenentzündungen und -risse) sowie andere kollagenassoziierte schwerwiegende Nebenwirkungen wie Aortenaneurysmen und -dissektionen.^{3,4} Das Risiko von Netzhautablösungen und speziellen Formen der Augenerkrankung (Uveitis) wurde in der Vergangenheit ebenfalls evaluiert.⁵

Da zahlreiche Nebenwirkungen auch langanhaltend und gegebenenfalls sogar irreversibel sind, wurde 2017 durch das BfArM ein umfassendes europäisches Risikobewertungsverfahren initiiert,⁶ das 2019 mit weitreichenden Einschränkungen der Anwendungsbereiche sowie für einige Wirkstoffe mit dem Entzug der Zulassung endete.⁷ Die weiterhin in Deutschland zugelassenen Fluorchinolone mit systemischer Wirkung sind Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin und Delafloxacin. Trotz dieser Einschränkungen waren Fluorchinolone 2019 in Deutschland mit rund 17 Millionen definierten Tagesdosen unter den Antibiotika die viertstärkste Verordnungsgruppe nach Betalaktamen, Tetracyklinen und Makroliden.⁸

HINTERGRÜNDE ZUM VERLAUF DES NEUEN SIGNALVERFAHRENS

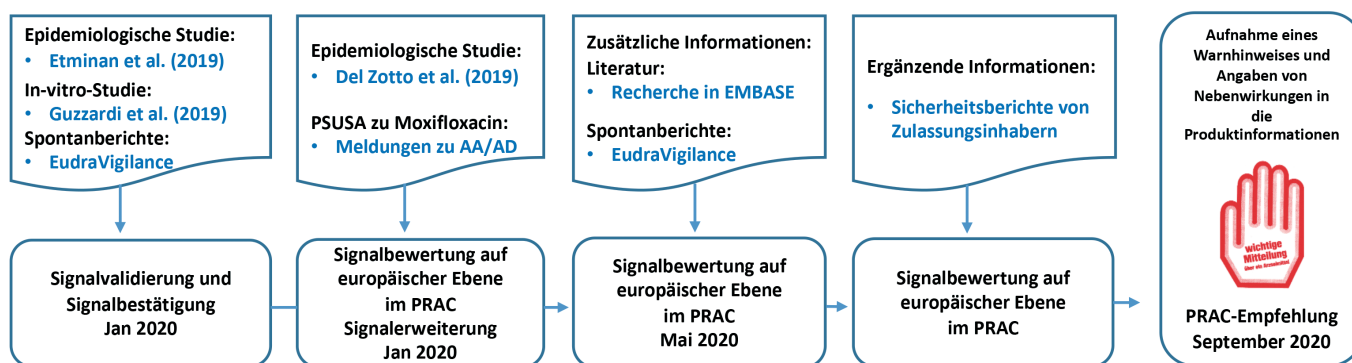
Eine im Jahr 2019 veröffentlichte epidemiologische Studie zeigte erstmals ein erhöhtes Risiko von Mitral- und Aortenklappenregurgitationen/-insuffizienzen nach der Einnahme von Fluorchinolonen.⁹ Die Daten aus dieser Beobachtungsstudie wurden gemeinsam mit den Ergebnissen einer In-vitro-Studie¹⁰ und in der EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance)-Datenbank

erfassten Spontanberichten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen vom BfArM bewertet. Diese Bewertung führte im Januar 2020 zur Bestätigung des Signals auf EU-Ebene. Aufgrund von Meldungen zu Aortenaneurysmen und -dissektionen aus einem parallel laufenden Verfahren zur Bewertung periodischer Sicherheitsberichte zu Moxifloxacin (PSUSA/00009231/201905) und neuen Studienergebnissen zu Dissektionen der Halsschlagadern¹¹ entschied der PRAC, den Rahmen des Signals entsprechend zu erweitern (EPITT 19522: „Fluoroquinolones for systemic and inhalation formulations – Heart valve regurgitation, cervical artery dissection, and aortic aneurysm and dissection“).

Im Rahmen des erweiterten Signalverfahrens flossen in die Bewertung eine umfangreiche Literaturrecherche sowie eine Recherche in EudraVigilance zu kardiovaskulären Ereignissen im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen ein. Der PRAC erachtete im Mai 2020 die Datenlage als ausreichend, um einen kausalen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Fluorchinolonen und Fällen von Herzklappenregurgitation/-insuffizienz anzunehmen. Neuere Daten zu Aneurysmen und Dissektionen der Aorta unterstützten zudem die Schlussfolgerungen eines früheren Signalverfahrens zu diesem Risiko (EPITT 18651). Allerdings war die Datenlage nicht ausreichend, um das Risiko von Aneurysmen und/oder Dissektionen in anderen Arterien (einschließlich der Koronar-, Hals-, Mesenterial- und Zerebralarterien) zu bewerten.

Ergänzende Informationen, die Sicherheitsberichte zum Risiko kardiovaskulärer Ereignisse umfassten, wurden von Zulassungsinhabern für fluorochinolonehaltige Arzneimittel mit systemischer Wirkung zur Verfügung gestellt. Nach deren Bewertung beschloss der PRAC, basierend auf dem Bewertungsbericht des BfArM, im September 2020 die Aufnahme eines Warnhinweises und die Aktualisierung der entsprechenden Nebenwirkungen in den Produktinformationen, um über das Risiko von Herzklappenregurgitation/-insuffizienz zu informieren.¹² Zudem wurden die Zulassungsinhaber für fluorochinolonehaltige Arzneimittel mit systemischer Wirkung aufgefordert, das Auftreten arterieller Erkrankungen in den periodisch aktualisierten Sicherheitsberichten (Periodic Safety Update Reports, PSURs) engmaschig zu überwachen. Die entsprechenden Fachkreise im Gesundheitswesen wurden in Deutschland am 29.10.2020 mittels eines Rote-Hand-Briefes über den Ausgang des Verfahrens und die neuen Warnhinweise informiert (Abbildung 1).

Abbildung 1:
Schematischer Verlauf des
Signalverfahrens zu
Herzklappenregurgitation/
-insuffizienz im Jahr 2020



HERZKLAPPENREGURGITATION/-INSUFFIZIENZ

Die Herzklappen funktionieren wie Rückschlagventile und sorgen dafür, dass das Blut im menschlichen Körper immer nur in eine Richtung fließen kann. Die Pulmonal- und die Aortenklappe, auch bekannt als Taschenklappen, verhindern den Rückfluss von Blut in die Herzkammern während der Füllungsphase (Diastole) des Herzens. Die Trikuspidal- und die Mitralklappe, auch als Segelklappen bezeichnet, verhindern dagegen während der Auswurfphase (Systole) den Rückfluss des Blutes in die Vorhöfe.

Schließt eine Herzklappe nicht vollständig und kann das Blut zurück ins Herz fließen, spricht man von einer Regurgitation oder auch einer Klappeninsuffizienz. Dieser Klappenfehler kann zu einer Verminderung der Pumpleistung des Herzens und sogar zu einer Herzschwäche führen, die im schlimmsten Fall lebensbedrohlich sein kann. Einige der auftretenden Symptome sind akute Atemnot, neu auftretendes Herzklopfen oder die Entwicklung von Ödemen im Bauchraum oder in den unteren Extremitäten. Alle vier Klappen können potenziell betroffen sein; die Mitralklappen- und Aortenklappen sind besonders anfällig, da der linke Teil des Herzens einem höheren Druck ausgesetzt ist.^{9, 13}

Im Rahmen der Framingham-Herz-Studie wurde bereits Mitte der 90er-Jahre beobachtet, dass die Prävalenz der Herzklappenregurgitation/-insuffizienz relativ hoch ist, jedoch in Abhängigkeit vom Klappentyp stark variiert (zwischen 9 und 92 %). Die Mehrheit der Regurgitationen ist von milder Ausprägung und häufig symptomlos, ihr Auftreten und der Schweregrad nehmen jedoch in höherem Alter zu.¹⁴ Die Mitralklappenregurgitation/-insuffizienz ist nach der Aortenklappenstenose die zweithäufigste Herzklappenerkrankung in Deutschland.¹⁵

Mitralklappen- und Aortenklappenregurgitation/-insuffizienz resultieren aus einer Fehlfunktion oder veränderten Anatomie der Mitralklappen- oder Aortenklappen, einer Schädigung ihrer Stützstrukturen oder einer Kombination aus beidem. Faktoren, die das Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz erhöhen, sind u. a. ein angeborener oder bestehender Herzklappenfehler, Bindegeweberkrankungen (z. B. Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom), arterielle Hypertonie, rheumatoide Arthritis, infektiöse Endokarditis, Aortendissektion oder Kardiomyopathie.^{16, 17} Im Rahmen einer körperlichen Untersuchung können Fälle einer Herzklappenregurgitation/-insuffizienz durch Abhören mit einem Stethoskop (Auskultation) diagnostiziert werden. Die zentrale diagnostische Technik ist aber die Echokardiografie, eine bildgebende Methode, bei der mittels Ultraschall die Funktion der Herzklappen untersucht wird.^{18, 19}

DATEN ZUR BIOLOGISCHEN PLAUSIBILITÄT VON FLUORCHINOLONASSOZIIERTEN SCHÄDIGUNGEN DER HERZKLAPPEN

Sehnenerkrankungen (Entzündung und Ruptur) sind seit Jahrzehnten und Aortenaneurysmen und -dissektionen seit Ende 2018 als Nebenwirkungen von systemisch und inhalativ verabreichten Fluorchinolonen bekannt und daher in den Produktinformationen der entsprechenden Arzneimittel gelistet. In der Literatur werden verschiedene Pathomechanismen diskutiert, insbesondere die fluorochinoloninduzierte Expression von Enzymen, den sogenannten Matrix-Metalloproteinasen (MMP), die in der Lage sind, Kollagen und Elastin zu degradieren.²⁰ Kollagen ist ein essenzielles Struktur- und Funktionselement der Herzklappen und macht ca. 50–63 Prozent der Trockenmasse einer Herzklappe aus. Kollagene vom Typ I und III sind in den Herzklappen dominant vertreten und kommen ebenfalls überwiegend in den Achillessehnen und der Aorta vor.^{21, 22} MMP spielen gemeinsam mit ihren Inhibitoren (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases, TIMP) eine essenzielle Rolle für den Erhalt der Herzklappenstruktur.²³ Daten einer In-vitro-Studie zeigten zudem, dass die Exposition primärer Aortenmyofibroblasten mit Ciprofloxacin zu einem Ungleichgewicht zwischen MMP und TIMP und letztendlich zu einem erhöhten Kollagenabbau führte.¹⁰

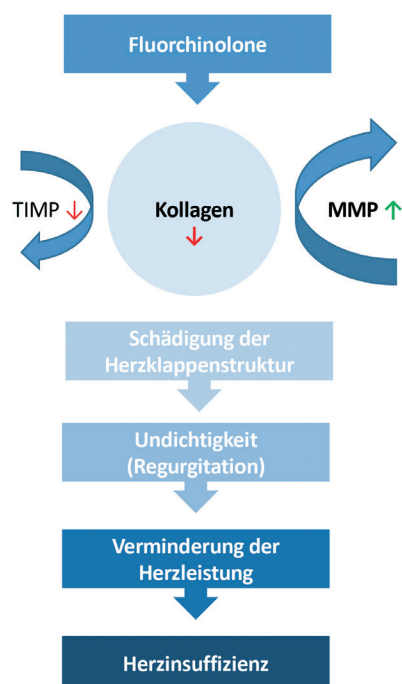
In-vitro-Studie mit humanen Myofibroblasten

In der In-vitro-Studie von Guzzardi und Kollegen wurden zuerst Myofibroblasten von neun Patienten mit Aortopathie isoliert. Alle Patienten hatten eine Herzklappenfehlfunktion: Sieben von den neun Patienten hatten eine bikuspidale Aortenklappe. Die meisten Patienten unterzogen sich einem Aortenklappenersatz aufgrund einer Aortenklappenregurgitation/-insuffizienz (n = 5) oder einer Aortenklap-

penstenose (n=3). Die isolierten Myofibroblasten wurden anschließend in Kultur mit verschiedenen Ciprofloxacin-Konzentrationen (100, 250 und 500 µM) behandelt. Die Ciprofloxacin-Konzentrationen, die innerhalb der analysierten Myofibroblasten erreicht wurden, wurden nicht bestimmt. Nach Angaben der Autoren sollten diese Konzentrationen der ungefähren Konzentration von Ciprofloxacin, die in den Nieren Gesunder, die eine orale Einzeldosis von 500 mg Ciprofloxacin erhalten hatten, entsprechen. Diese pharmakokinetischen Daten stammen aus einer anderen Publikation, in der die Konzentration von Ciprofloxacin in Urinproben Gesunder bestimmt worden war.²⁴ Das Lösungsmittel zur Herstellung der Ciprofloxacinproben wurde als Kontrolle (Vehikel) verwendet, während serumfreies Medium als negative Kontrolle diente.

Unter Verwendung einer Multiplex-Proteinanalyse wurde eine signifikante Abnahme von TIMP-1, TIMP-2 und TIMP-4 bei der hohen (500 µM) Ciprofloxacin-Konzentration im Vergleich zur Kontrolle beobachtet. Eine Abnahme von TIMP-2 wurde auch bei der mittleren (250 µM) Ciprofloxacin-Konzentration verzeichnet. Zusätzlich wurden eine mäßige Abnahme von MMP-1 bei der mittleren und von MMP-2, MMP-3 und MMP-10 bei der mittleren und hohen Ciprofloxacin-Konzentration verzeichnet. Im Gegensatz dazu blieben die Mengen an MMP-9 und MMP-13 bei allen Ciprofloxacin-Konzentrationen unverändert. Da MMP-9 bei der Entstehung von Aortopathien eine entscheidende Rolle spielt, wurden die Verhältnisse für MMP-9/TIMP-1 und MMP-9/TIMP-2 zusätzlich berechnet. Diese stöchiometrischen Verhältnisse gelten als Indikatoren für die Abbaukapazität der extrazellulären Matrix (ECM). Beide Verhältnisse nahmen mit zunehmender Ciprofloxacin-Konzentration zu; mit einer signifikanten Veränderung im Verhältnis MMP-9/TIMP-2 bei hoher Ciprofloxacin-Konzentration (500 µM). Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen aus einer nicht klinischen Studie überein, in der eine ciprofloxacinbedingte hohe Aktivität und Expression von MMP-9 erfasst wurde.²⁰

Die biomechanische Stabilität der ECM erfordert eine kontinuierliche Kollagenablagerung, um den steten Abbau der Kollagenfasern zu kompensieren. Aus diesen Gründen wurde die Expression von Kollagen-1 mittels Immunoblot und Immunfluoreszenz untersucht. Es wurde festgestellt, dass die Expression von Kollagen-1 nach Behandlung mit der hohen Ciprofloxacin-Konzentration signifikant reduziert



wurde. Um die direkten Auswirkungen von Ciprofloxacin auf den zellvermittelten Abbau der ECM zu untersuchen, wurde ein Mikrogel benutzt, das Kollagen-1 und Fluorescein-Isothiocyanat (FITC)-Gelatine enthält. Dies diente als Modell der humanen ECM-Mikroumgebung in der Aorta. In der Probe mit der hohen Ciprofloxacin-Konzentration wurde im Vergleich zur Kontrolle eine erhöhte Fluoreszenz gemessen, was auf einen erhöhten Kollagenabbau hinweist.

Zusammengefasst deuten diese Daten darauf hin, dass Fluorchinolone das Gleichgewicht der MMP:TIMP-Expression in isolierten humanen Aortenmyofibroblasten in Richtung einer erhöhten MMP-Protease-Aktivität verschieben können, mit der Folge eines zellvermittelten Abbaus von Kollagenfasern (Abbildung 2).

Ciprofloxacin ist das am häufigsten verschriebene Fluorchinolon und folglich die erste Wahl für Toxizitätsstudien. Obwohl kein weiteres Fluorchinolon in diesen ersten

Abbildung 2:
Schematische Darstellung
der postulierten fluorochinoloninduzierten
Kollagenschädigung

In-vitro-Experimenten getestet wurde, ist jedoch anzunehmen, dass es sich aufgrund der pharmakologischen Wirkung um einen Klasseneffekt dieser Arzneistoffgruppe handelt. In diesem Zusammenhang zeigen publizierte Daten aus einer prospektiven, nicht randomisierten Studie mit Patienten, die sich einem Aorten- und/oder Mitralklappenersatz unterzogen, dass Ciprofloxacin in der Lage ist, besonders gut in das humane Herzgewebe (Klappe und Myokard) einzudringen.²⁵ Diese Fähigkeit wurde auch für Ofloxacin berichtet.²⁶ Zudem wurde auf der Grundlage eines pharmakokinetischen Modells vorhergesagt, dass Moxifloxacin in verschiedene humane Gewebe einschließlich des Herzens eindringen und sich dort mit hohen Konzentrationen anreichern kann.²⁷

Zu den Einschränkungen der In-vitro-Studie von Guzzardi und Kollegen gehört, dass die eingesetzten Konzentrationen von Ciprofloxacin wahrscheinlich weit über den Konzentrationen liegen, die bei Patienten mit therapeutischen Dosen erreicht werden. Da keine Expositionsdaten gemessen wurden, ist unklar, welche maximalen Ciprofloxacin-Konzentrationen innerhalb der Aortenmyofibroblasten in den verschiedenen Dosisgruppen erreicht wurden. Die Anwendung hoher, nicht therapeutischer Arzneimittelkonzentrationen ist in In-vitro-Studien eine gängige Praxis. Trotz dieser Einschränkungen unterstützen die Daten die Hypothese, dass eine fluorochinoloninduzierte erhöhte Expression von MPP, gekoppelt mit der damit verbundenen Degradation der extrazellulären Matrix des Bindegewebes, eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und/oder Progression einer Herzklappenregurgitation/-insuffizienz spielen kann.

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE ZUM RISIKO VON HERZKLAPPENREGURGITATION/-INSUFFIZIENZ UNTER FLUORCHINOLONTHERAPIE

Im Jahr 2019 wurden erstmals Ergebnisse einer amerikanischen Beobachtungsstudie zum Risiko von Mitralklappen- und Aortenklappenregurgitation unter der Therapie mit Fluorchinolonen publiziert.⁹ Die Publikation umfasst eine Disproportionalitätsanalyse und eine Fall-Kontroll-Studie, die nachfolgend kurz vorgestellt werden.

Disproportionalitätsanalyse

Als Datenquelle für die Disproportionalitätsanalyse nutzten die Autoren die FAERS-Datenbank der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA). Bei FAERS handelt es sich um die Datenbank der FDA, die Spontanmeldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen sammelt, also dem amerikanischen Gegenstück zur europäischen EudraVigilance-Datenbank. Die Auswertung der Daten zwischen 2004 und 2018 zeigte, dass das Risiko für Mitralklappen- und Aortenklappenschäden nach Therapie mit einem Fluorchinolon im Vergleich zu allen anderen Medikamenten erhöht war. Die weitere Evaluation des Signals erfolgte anschließend mittels einer sekundären Datenanalyse von Krankenversicherungsdaten in der US-amerikanischen Datenbank IQVIA.

Fall-Kontroll-Studie

IQVIA (U.S. PharMetrics Plus) stellt eine der größten Datenbanken für Krankenversicherungsdaten in den USA dar; sie umfasst mehr als 150 Millionen Privatversicherte. Zu den Standardinformationen gehören Daten zu Demografie, Arzneimittelverordnungen sowie stationäre und ambulante Diagnosen und Prozeduren. Eine private Krankenversicherung besitzen jedoch die wenigsten Amerikaner und folglich enthält die IQVIA-Datenbank primär Daten über die arbeitende Bevölkerung mit höherem Einkommen. Der ausgewählte Studienzeitraum von 2006 bis 2016 umfasste eine Ausgangskohorte von über neun Millionen Versicherten. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse zu reduzieren, wurden Versicherte mit bestehenden Risikofaktoren für das Auftreten einer Regurgitation aus dem Datensatz entfernt. Dies

umfasste vornehmlich Patienten mit bestehenden rheumatischen und entzündlichen Erkrankungen des Herzmuskels und der Herzklappen. Die resultierende Testkohorte von ca. acht Millionen Versicherten wurde anschließend für die Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie genutzt. Fälle von Aorten- und Mitralklappenregurgitation wurden mittels ICD-Codierung identifiziert. Jedem „Fall“ wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Indexdatum) zehn Kontrollpersonen zugeordnet. Erwartungsgemäß litten die Fälle häufiger an kardiovaskulären Vorerkrankungen und entsprechenden Risikofaktoren wie Hypertonie und Diabetes. Fälle und Kontrollen wurden als exponiert bezeichnet, wenn sie im Jahr vor dem Indexdatum ein Rezept über ein Fluorchinolon eingelöst hatten. Es wurden drei Expositionszeiträume festgelegt, welche die Versicherten in verschiedene Risikogruppen einordneten: (i) 0–30 Tage, (ii) 31–60 Tage und (iii) 61–365 Tage vor dem Indexdatum. Als Vergleichsgruppen dienten Patienten, die mit Antibiotika (Amoxicillin und Azithromycin) behandelt wurden. Für beide Antibiotika ist bislang kein schädigender Einfluss auf die Herzklappen bekannt. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels logistischer Regression und ermöglichte die Bestimmung adjustierter Risikoschätzer. Aufgrund der Identifikation der Kontrollen zum Indexdatum der Fälle kann der Risikoschätzer als das Verhältnis der Inzidenzraten der Expositionsgruppen interpretiert werden, dem sogenannten incidence rate ratio (RR). Für die Adjustierung wurden Geschlecht, Alter, verschiedene kardiovaskuläre und metabolische Grunderkrankungen (Vorhofflimmern, Diabetes, Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, chronische Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz) sowie die Einnahme verschiedener Medikamente berücksichtigt. Die Auswertungen zeigen, dass das Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz in den ersten 30 Tagen nach der Einnahme von Fluorchinolonen am höchsten ist (siehe Tabelle 1). Das Risiko wird mit zeitlichem Abstand zur Arzneimittelleinnahme geringer, kann aber auch noch bis zu zwei Monate nach der Exposition bestehen. Eine weiter zurückliegende Exposition zeigt dagegen, wenn überhaupt, nur sehr geringe Risikowerte. Diese Beobachtung stimmt mit früheren Erkenntnissen aus epidemiologischen Studien und Spontanberichten zu Sehnenerkrankungen und Aortenschädigungen überein. Es ist anzunehmen, dass Fluorchinolone alle Klappentypen gleichermaßen schädigen, da vergleichbare Risikoschätzer für Mitralklappen- und Aortenklappenregurgitation in stratifizierten Analysen beobachtet wurden. Aufgrund fehlender Analysen von zeit- und dosisabhängigen Effekten ist nicht bekannt, ob die Dauer der Medikamenteneinnahme, die Dosis oder die wiederholte Einnahme einen Einfluss auf das Risiko haben. Zudem sind die Studienergebnisse nicht auf die ältere Bevölkerung oder spezielle Risikogruppen übertragbar, da diese in der gewählten Datenbank unterrepräsentiert sind.

Tabelle 1:
Relative Risiken gegenüber
Mitral-/Aortenklappen-
regurgitation unter
bestehender Fluorchinolon-
therapie im Vergleich zu
Amoxicillin und Azithromycin
(in Abhängigkeit vom Zeit-
raum der Exposition)

Dargestellt sind absolute und relative Häufigkeiten sowie das adjustierte Ratenverhältnis (Rate Ratio, RR) einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls (95 %-KI).

Quelle: modifiziert nach⁹

Zeitraum der Exposition vor dem Indexdatum	Antibiotikum	Fälle (n = 12.502) n (%)	Kontrollen (n = 125.020) n (%)	RR (95 %-KI) adjustiert
0–30 Tage	Amoxicillin	153 (1,57)	771 (0,79)	Referenz
	Fluorchinolon	303 (2,42)	662 (0,53)	2,40 (1,82–3,16)
	Azithromycin	174 (1,78)	694 (0,71)	Referenz
	Fluorchinolon	303 (2,42)	662 (0,53)	1,75 (1,34–2,29)
31–60 Tage	Amoxicillin	103 (1,05)	731 (0,75)	Referenz
	Fluorchinolon	121 (0,97)	599 (0,48)	1,47 (1,03–2,09)
	Azithromycin	89 (0,91)	650 (0,67)	Referenz
	Fluorchinolon	121 (0,97)	599 (0,48)	1,37 (0,95–1,98)
61–365 Tage	Amoxicillin	612 (6,26)	5.220 (5,34)	Referenz
	Fluorchinolon	633 (5,06)	4.363 (3,49)	1,06 (0,91–1,21)
	Amoxicillin	524 (5,35)	4.897 (5,01)	Referenz
	Fluorchinolon	633 (5,06)	4.363 (3,49)	1,18 (1,01–1,38)

Im Gegensatz zu Patientenbefragungen liefern Krankenkassendaten in der Regel verlässliche Informationen über Verschreibungen und Diagnosen. Sie ermöglichen jedoch keine Überprüfung der tatsächlichen Medikamenteneinnahme durch den Patienten und erfassen selten die medikamentöse Versorgung im Krankenhaus. Ein Patient mit einer dokumentierten Arzneimittelverordnung kann folglich nicht exponiert sein, wohingegen ein nicht exponierter Patient möglicherweise medikamentös behandelt wurde. Zudem kann die Detektion der Ereignisse mittels ICD-Codierung fehlerbehaftet sein, da die Codierung auf der Basis von Abrechnungszwecken erfolgt. Aus den genannten Gründen können die Studienergebnisse durch eine falsche Zuordnung der Patienten verzerrt sein.

Viele epidemiologische Studien vergleichen behandelte Patienten mit unbehandelten Patienten, was zu starken Verzerrungen der beobachteten Effekte führen kann. Eine Adjustierung der Ergebnisse unter Berücksichtigung identifizierter Störvariablen, sogenannten Confoundern, kann diese Verzerrung teilweise nur unzureichend adressieren. Im Besonderen, wenn entsprechende Störvariablen nur unzureichend oder gar nicht erhoben wurden. Durch die Berücksichtigung aktiver Komparatoren (Amoxicillin und Azithromycin) werden Verzerrungen stark reduziert, weil sich behandelte Patientengruppen hinsichtlich ihrer Eigenschaften (z. B. Rauchverhalten und körperliche Aktivität) und bezüglich ihres Gesundheitszustandes (z. B. Art der Erkrankung und Schwere der Erkrankung) und der medizinischen Versorgung ähnlicher sind als behandelte und unbehandelte Patientengruppen. Durch den Einsatz der aktiven Komparatoren kann die Verzerrung von Studienergebnissen stark reduziert werden und erhöht die Qualität der Studie. In der bewerteten Studie wird der Einfluss von Störvariablen auf die Studienergebnisse als gering eingestuft. Diese Einschätzung wird durch den schwachen Effekt der Datenadjustierung auf die Risikoschätzer unterstützt.

EINZELFALLBERICHTE ZU HERZKLAPPENREGURGITATION/-INSUFFIZIENZ

Im Rahmen des Signalverfahrens wurden ebenfalls Spontanberichte zu Fällen von Herzklappenregurgitation/-insuffizienz aus EudraVigilance und den Sicherheitsdatenbanken von am Verfahren beteiligten pharmazeutischen Unternehmern bewertet. Die Bewertung erfolgte anhand des WHO-UMC (World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre)-Kausalitätsbewertungssystems.²⁸ Bis Mai 2020 wurden insgesamt 70 Fälle identifiziert. Die ermittelte Zahl von Einzelfallberichten ist im Vergleich zu der enorm hohen weltweiten Exposition mit Fluorchinolonen relativ gering. Dies könnte auf das Meldeverhalten im Hinblick auf entsprechende Verdachtsfälle im Rahmen des Spontanmeldesystems (Underreporting) zurückzuführen sein.

Nach Bewertung der 70 identifizierten Fälle konnte in zwei Fällen ein wahrscheinlicher und in 24 ein möglicher Kausalzusammenhang ermittelt werden (Tabelle 2).

Tabelle 2:
Anzahl der Einzelfallberichte zu Herzklappenregurgitation/-insuffizienz unter Fluorchinolonmedikation

Cipro: Ciprofloxacin
Levo: Levofloxacin
Moxi: Moxifloxacin
Oflox: Ofloxacin
Peflox: Pefloxacin

Kausalität gemäß WHO-Kriterien	Anzahl der Fälle					
	Cipro	Levo	Moxi	Oflox	Peflox	gesamt
sicher	–	–	–	–	–	–
wahrscheinlich	1	1	–	–	–	2
möglich	6	11	7	–	–	24
unwahrscheinlich	6	6	3	–	–	15
nicht klassifiziert	2	6	2	–	–	10
nicht beurteilbar	4	3	9	2	1	19

REFERENZEN

1. Sousa J et al.: Third and fourth generation fluoroquinolone antibacterials: a systematic review of safety and toxicity profiles. *Curr Drug Saf.* 2014;9(2):89-105
2. Grüger T et al.: Aktuelles Risikobewertungsverfahren zu Fluorchinolonen und Chinolonen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 1/2018:11-16*
3. Michalak K et al.: Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8023935
4. Seemann W et al.: Fluorchinolone und ihr Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen – Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 4/2018:4-11*
5. Strassmann V et al.: Fluorchinolone und das potenzielle Risiko einer Netzhautablösung. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 4/2012:13-19*
6. BfArM: Fluorchinolone und Chinolone: BfArM stößt europäisches Risikobewertungsverfahren an. Pressemitteilung Nr. 6/17. 10.02.2017; www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2017/pm6-2017.html
7. BfArM: Risikobewertungsverfahren. Fluorchinolone: Schwere und langanhaltende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem. 16.11.2018; www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html
8. Kern WV: Antibiotika und Antiinfektiva. In: Schwabe U, Ludwig W-D (ed.): *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2020 (307-330)
9. Etminan M et al.: Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(11):1444-1450
10. Guzzardi DG et al.: Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(1):109-119
11. Del Zotto E et al.: Use of fluoroquinolones and the risk of spontaneous

Bei diesen 26 Fällen mit einem wahrscheinlichen oder möglichen Kausalzusammenhang wurde eine Regurgitation/Insuffizienz der Mitralklappe (n=10), Mitralklappe- und Trikuspidalklappe (n=8), nicht spezifizierten Herzklappe (n=4), Aortenklappe (n=1), Trikuspidal- und Pulmonalklappe (n=1), Pulmonalklappe (n=1) und Trikuspidalklappe (n=1) festgestellt. Diese Daten zeigen, dass alle vier Herzklappen potenziell anfällig für eine fluorochinolonbedingte Herzklappenregurgitation/-insuffizienz sein können. In den meisten Einzelfallberichten (n=19) wurde die Diagnose Herzklappenregurgitation/-insuffizienz durch Echokardiografie bestätigt. Der Schweregrad wurde in neun Fällen als schwerwiegend und in fünf weiteren Fällen als mild bis moderat verzeichnet. In den restlichen Fällen wurde der Schweregrad der Regurgitation/Insuffizienz nicht berichtet.

Bezüglich des Alters der 26 Patienten ist kein Trend erkennbar, ob eine bestimmte Altersgruppe besonders betroffen war. Sechs Patienten waren zum Zeitpunkt des Auftretens der Befunde älter als 65 Jahre und acht jünger als 35 Jahre. Aus den Berichten ist klar erkennbar, dass die Zeit bis zum Auftreten der Herzklappenregurgitation/-insuffizienz in den meisten Fällen (n=22) weniger als 30 Tage betrug. In weiteren zwei Fällen waren es 37 Tage bzw. 42 Tage und in den restlichen beiden Fällen länger als 60 Tage. Diese Daten stimmen mit den Daten aus der epidemiologischen Studie von Etminan und Kollegen überein, dass das Risiko für eine fluorochinolonbedingte Herzklappenregurgitation/-insuffizienz in den ersten 30 Tagen nach der Medikamenteneinnahme am höchsten ist (Tabelle 1).

In einigen der 26 Fälle traten bei den Patienten zusätzlich zur Herzklappenregurgitation/-insuffizienz folgende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln und Gelenke auf (jeweils bei einem Patienten): Spondylarthrose, Rizarthrose und Tendinitis; Schmerzen an der linken Achillessehne und Ruptur der rechten Achillessehne; Myalgie und Rhabdomyolyse; Arthralgie, Myalgie, Tendinitis und Sehnenruptur; Ruptur der Chordae tendinae (bei zwei Patienten). Es ist daher plausibel, dass ein gemeinsamer Pathomechanismus, einschließlich der Kollagenschädigung, für die Herzklappenregurgitation/-insuffizienz und die genannten Nebenwirkungen bei diesen Patienten verantwortlich sein könnte.

Für einige der 26 Patienten wurde über folgende Risikofaktoren für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz berichtet: infektiöse Endokarditis (n=3), Hypertonie (n=2), Kardiomyopathie (n=1), rheumatoide Arthritis (n=1), eine bestehende Herzklappenerkrankung (Mitralklappenfehler [n=4], davon zwei Patienten mit einem Mitralklappenprolaps) oder angeborene (bikuspidale) Aortenklappe (n=1). Der Fallbericht des Patienten mit der bikuspidalen Aortenklappe ist in der Fachliteratur als Einzelfallbericht publiziert.²⁹ Für diesen Patienten wurde eine schwerwiegende Aortenklappenregurgitation/-insuffizienz nach einer Fluorchinolonthherapie diagnostiziert, für die ein chirurgischer Eingriff erforderlich war. Ein Mitralklappenprolaps wird häufig durch eine myxomatöse Degeneration verursacht, die sowohl die Klappen als auch die Chordae tendinae – Stränge aus Bindegewebe, welche die Mitralklappe mit den Papillarmuskeln im Herzen verbinden – betrifft. Dieser Zustand ist unter anderem mit einer erhöhten Expression von MPP verbunden³⁰ und könnte durch eine Fluorchinolonthherapie zusätzlich verschlimmert werden.

PRAC-EMPFEHLUNG

Unter Berücksichtigung der Evidenz der epidemiologischen Studie, der experimentellen In-vitro-Studie sowie der bewerteten Einzelfallberichte wurde vom PRAC ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Fluorchinolonen und Fällen von Herzklappenregurgitation/-insuffizienz angenommen. Ausschlaggebend für diese Entscheidung war (i) die Höhe des beobachteten Risikos und die Qualität der epidemiologischen Studie, (ii) der mehrheitlich als möglich eingestufte kausale Zusammenhang zwischen der Einnahme von Fluorchinolonen und dem Auftreten von Regurgitationen in Spontanberichten

cervical artery dissection. *Eur J Neurol.* 2019;26(7):1028-1031

12. EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 31 August–3 September 2020 PRAC meeting. 28 September 2020. EMA/PRAC/458924/2020; www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf

13. Shipton B et al.: Valvular heart disease: review and update. *Am Fam Physician.* 2001;63(11):2201-2208

14. Singh JP et al.: Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1999;83(6):897-902

15. Baldus S et al.: Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe.* 2018;12(2):128-144

16. Lancellotti P et al.: European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(3):223-244

17. Lancellotti P et al.: European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(4):307-332

18. Daniel W et al.: Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Zeitschrift für Kardiologie.* 2006;95(11):620-641

19. Hagendorff A et al.: Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe.* 2020;14(5):396-431

20. LeMaire SA et al.: Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surg.* 2018;153(9):e181804

21. Korossis S: Structure-function relationship of heart valves in health and disease. In: Kirali K. (ed.): *Structural Insufficiency Anomalies in Cardiac Valves.* IntechOpen, London 2018 (1-37)

22. Cole WG et al.: Collagen composition of normal and myxomatous human mitral heart valves. *Biochem J.* 1984;219(2):451-460

und (iii) die biologische Plausibilität des postulierten Pathomechanismus, der in vitro überprüft wurde. Im September 2020 wurde im PRAC mehrheitlich empfohlen, dass die Inhaber der Zulassung von fluorochinolonhaltigen Präparaten zur systemischen oder inhalativen Anwendung einen Warnhinweis zu dem Risiko für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz und entsprechende Angaben zu Nebenwirkungen in die Produktinformation aufnehmen sollen. Ärzte und Apotheker wurden mittels eines Rote-Hand-Briefes über dieses neue Risiko informiert.³¹

FAZIT

Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone können das Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz erhöhen.

Bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz sollten systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung anderer Therapieoptionen angewendet werden.

Prädisponierende Faktoren für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz sind unter anderem ein angeborener oder vorbestehender Herzklappenfehler, Bindegeweberkrankungen (zum Beispiel Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom), Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis und infektiöse Endokarditis.

Raten Sie Ihren Patienten im Falle von akuter Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen im Bauchraum oder in den unteren Extremitäten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

23. Lamparter S et al.: Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Zeitschrift für Kardiologie.* 2000;89(10):949-957

24. Wagenlehner FM et al.: Concentrations in plasma, urinary excretion, and bactericidal activity of linezolid (600 milligrams) versus those of ciprofloxacin (500 milligrams) in healthy volunteers receiving a single oral dose. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(12):3789-3794

25. Mertes PM et al.: Penetration of ciprofloxacin into heart valves, myocardium, mediastinal fat, and sternal bone marrow in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(3):398-401

26. Mertes PM et al.: Penetration of ofloxacin into heart valves, myocardium, mediastinal fat, and sternal bone marrow in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(11):2493-2496

27. Zhu L et al.: Prediction of Pharmacokinetics and Penetration

of Moxifloxacin in Human with Intra-Abdominal Infection Based on Extrapolated PBPK Model. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2015;19(2):99-104

28. World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre: The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. 05 June 2013; www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment

29. Schjott J et al.: Ciprofloxacin and acute aortic valve damage. *Med Hypotheses.* 2018;121:35

30. Neto FL et al.: Myxomatous degeneration of the mitral valve. *Autops Case Rep.* 2018;8(4):e2018058

31. BfArM: Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten Fluorchinolonen: Risiko einer Herzklappenregurgitation/-insuffizienz. 29 Oktober 2020; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-fluorchinolone.pdf

// COVID-19-Impfstoffe – Übersicht über in Europa zugelassene oder im Zulassungsprozess befindliche Impfstofftypen //

H. MEYER

(PEI)

Die Entwicklung wirksamer und sicherer COVID-19-Impfstoffe und die Impfung großer Teile der Bevölkerung sind entscheidend, um die aktuelle Pandemie einzudämmen bzw. SARS-CoV-2-Infektionen langfristig zu kontrollieren. Unmittelbar nachdem die genetische Information des Erregers SARS-CoV-2 im Januar 2020 entschlüsselt und öffentlich gemacht wurde, begann weltweit die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen. Mehr als 200 COVID-19-Impfstoffkandidaten, basierend auf unterschiedlichsten, teilweise neuartigen Impfstofftechnologien, befinden sich aktuell weltweit in der Entwicklung. Abhängig davon, welche Technologie für die Herstellung des Impfantigens eingesetzt wird, können die Impfstoffkandidaten in unterschiedliche Impfstofftypen eingeteilt werden. Dieser Beitrag gibt einen kurzen Überblick über die bereits in der EU zugelassenen oder im Zulassungsprozess befindlichen COVID-19-Impfstoffe.

Die überwiegende Mehrzahl der COVID-19-Impfstoffentwicklungen basiert auf der Verwendung des Spikeproteins des Coronavirus SARS-CoV-2 als Impfantigen. Dass das Antigen schon früh bekannt war, liegt daran, dass bereits entsprechende präklinische und klinische Vorerfahrungen im Rahmen der Entwicklung von Impfstoffkandidaten gegen die Coronaviren MERS-CoV und SARS-CoV vorhanden waren. Neben inzwischen bekannten und etablierten Technologien wie der biotechnologischen Herstellung des Antigens – in diesem Fall des Spikeproteins – kommen auch die neuartigen Technologieplattformen RNA-Impfstoffe und Vektorimpfstoffe zum Einsatz, die bisher noch nicht oder bei nur sehr wenigen zugelassenen Impfstoffen eingesetzt wurden. Die Tabelle gibt einen Überblick über die Impfstofftypen

Tabelle: Überblick der Impfstofftypen der zugelassenen bzw. der im Zulassungsverfahren befindlichen COVID-19-Impfstoffe

Impfstofftyp	Beschreibung der Technologieplattform	Zugelassene Impfstoffe
RNA-Impfstoff	Die enzymatisch hergestellten RNA-Moleküle enthalten die genetische Information des Impfantigens; diese RNA wird in Lipid-Nanopartikel eingeschlossen. Die RNA gelangt nach Impfung in Körperzellen, wird dort abgelesen und das Impfantigen vom Körper selbst hergestellt.	COVID-19-Impfstoffe
Vektorimpfstoff, nicht replizierend	Unterschiedliche Vektoren auf Basis von Adenoviren (ChAd, hAd26, hAd5), die gentechnisch modifiziert sind und die genetische Information des Impfantigens enthalten. Das Impfantigen wird vom Körper selbst hergestellt.	COVID-19-Impfstoffe, Ebolaimpfstoffe
Untereinheitenimpfstoffe/Impfstoffe bestehend aus virusartigen Partikeln (VLP; virus-like particles)	Biotechnologisch hergestelltes Impfantigen, das mit einem Adjuvans eingesetzt wird.	HPV-Impfstoffe, Hepatitis-B-Impfstoffe, ein Impfstoff gegen Gürtelrose

der in Europa bereits zugelassenen oder sich derzeit im Zulassungsprozess befindlichen COVID-19-Impfstoffe. Eine Übersicht über alle aktuell in klinischen Prüfungen befindlichen Impfstoffe gibt die Weltgesundheitsorganisation.¹ Einen guten Überblick über alle derzeit in der Entwicklung befindlichen Impfkonzeppte gibt die Übersichtsarbeit von Florian Krammer in Nature.²

Die ersten in Europa zugelassenen COVID-19-Impfstoffe – RNA- und Vektorimpfstoffe – werden unter Nutzung neuartiger Technologien hergestellt. Vorteile dieser neuartigen Technologieplattformen sind die Möglichkeit der schnellen Entwicklung von Impfstoffkandidaten und die einfachere großtechnische Herstellung im Vergleich zu traditionellen Verfahren, die für abgeschwächte Lebendvirusimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe eingesetzt werden. Zudem können bei Bedarf RNA- oder Vektorimpfstoffe bei sich verändernden Erregern schnell angepasst werden. Dies könnte perspektivisch angesichts der neu aufgetretenen Virusvarianten des Coronavirus SARS-CoV-2 relevant werden, wenn die aktuell verfügbaren Impfstoffe nicht mehr vor ihnen schützen sollten.

Im Folgenden werden die aktuell in Europa zugelassenen oder im Zulassungsprozess befindlichen Impfstofftypen vorgestellt.

RNA-IMPFSTOFFE

RNA-Impfstoffe bestehen aus Boten-RNA (messenger oder mRNA), welche die genetische Information, d.h. den Bauplan, für das Spikeprotein, enthält. Die Boten-RNA wird großtechnisch durch In-vitro-Transkription enzymatisch hergestellt. Zur Stabilisierung und für die effiziente Aufnahme der Boten-RNA-Moleküle in Körperzellen sind diese Moleküle in Lipid-Nanopartikel verpackt. Nach Aufnahme wird aus der Boten-RNA im Zytoplasma der Körperzellen das Spikeprotein durch die zelleigene Maschinerie zur Proteinsynthese hergestellt. Die Boten-RNA des Impfstoffs wird ebenso wie die Boten-RNA der Zelle nach der erfolgten Proteinsynthese schnell abgebaut. Das von der Körperzelle hergestellte Spikeprotein wird vom Immunsystem als körperfremdes Protein erkannt und es entwickelt eine spezifische Immunantwort dagegen. In Europa bereits zugelassene RNA-Impfstoffe sind die RNA-Impfstoffe Comirnaty von BioNTech Manufacturing GmbH³ und COVID-19 Vaccine Moderna.⁴

VEKTORBASIERTE IMPFSTOFFE

Vektorbasierte Impfstoffe bestehen aus für den Menschen harmlosen Viren, die gentechnisch verändert werden. Dabei wird ein Teil des Virusgenoms durch die genetische Sequenz für das Impfantigen (z. B. für das Spikeprotein) ersetzt. Grundsätzlich werden zwei Vektorformen unterschieden – replizierende und nicht replizierende Vektoren. Replizierende Vektoren vervielfältigen sich nach Aufnahme in den Körperzellen, nicht replizierende Vektoren können dies nicht mehr. Die aktuell in Europa zugelassenen vektorbasierten COVID-19-Impfstoffe Vaxzevria von AstraZeneca⁵ und COVID-19 Vaccine Janssen von Janssen-Cilag International N.V. (Johnson & Johnson)⁶ verwenden Adenoviren als Vehikel für die Aufnahme in die Körperzellen. Adenoviren sind harmlose Erkältungsviren, die beim Menschen weit verbreitet sind. Bei den für die Impfstoffentwicklung eingesetzten Vektoren wurden essenzielle Informationen, die für eine Vermehrung der Adenoviren notwendig sind, durch die genetische Information für das Spikeprotein ersetzt. Sie sind somit nicht replizierende Vektorimpfstoffe und das Impfvirus dient als reines Vehikel, um die genetische Information für das Spikeprotein in die Körperzelle zu transportieren. Adenoviren integrieren sich nicht aktiv in das menschliche Genom. Auch die genetische Information der Impfvektoren verbleibt außerhalb der menschlichen DNA (extrachromosomal) im Zellkern infizierter Zellen. Der Bauplan für das Spikeprotein wird im Zellkern in Boten-RNA umgeschrieben, die anschließend weiter in das Zytoplasma der Zelle transportiert wird.

REFERENZEN

1. WHO – DRAFT landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines; www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines
2. Krammer F: SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020 Oct;586(7830):516-527
3. Produktinformation Comirnaty; www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_de.pdf
4. Produktinformation COVID-19 Vaccine Moderna; www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_de.pdf
5. Produktinformation Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca); www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_de.pdf
6. Produktinformation COVID-19 Vaccine Janssen von Janssen-Cilag International N.V. (Johnson & Johnson); www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_de.pdf
7. Rolling-Review für ersten Virus-like-Particles-Impfstoff gegen COVID-19 hat begonnen; www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/210329-ema-rolling-review-covid-19-impfstoff-novavax.html

Wie bei RNA-Impfstoffen wird dort dann das Spikeprotein hergestellt und der Körper entwickelt eine Immunantwort.

UNTEREINHEITENIMPFSTOFFE – BESTEHEND AUS VIRUSARTIGEN PARTIKELN

Bei Untereinheitenimpfstoffen und Impfstoffen, die virusähnliche Partikel enthalten, wird das Spikeprotein als Impfantigen biotechnologisch in Fermentern hergestellt und gereinigt. Hierbei können unterschiedliche Verfahren eingesetzt werden. Bei Impfstoffen, die virusartige Partikel (VLP, virus-like particles) enthalten, lagern sich die Spikeproteine spontan zusammen und bilden Partikel, die in ihrer Struktur Viren ähneln. Anders als Viren enthalten sie jedoch keine genetische Information. Anschließend werden das gereinigte Spikeprotein bzw. die virusartigen Partikel mit einem Adjuvans, einem Wirkverstärker, versetzt, um eine ausreichend gute Immunantwort nach Impfung hervorzurufen. Der COVID-19-Impfstoff NVX-CoV2373 der Firma Novavax CZ AS ist bereits im Bewertungsverfahren zur Zulassung durch die Europäischen Arzneimittelagentur.⁷ Für diesen Impfstoff wird das Spikeprotein mit Hilfe eines Baculovirus, das den Bauplan für das Spikeprotein enthält, in Insektenzellen hergestellt und anschließend über verschiedene Herstellschritte gereinigt. Ein sehr ähnliches Herstellverfahren wird bereits für zugelassene Impfstoffe eingesetzt, wie z. B. für einen HPV- und einen Grippe-Impfstoff. Da gezeigt wurde, dass hochgereinigte Proteine in Untereinheitenimpfstoffen nach Verabreichung oft nur eine minderwertige Immunabwehr im Körper hervorrufen, werden die gereinigten Spikeproteine (Impfantigen) mit einem Adjuvans auf Saponinbasis (Matrix M1-Adjuvans) versetzt. Dies verstärkt die Immunantwort und somit kann eine bessere Schutzwirkung nach Impfung erreicht werden. In Europa ist seit Frühjahr 2018 ein Impfstoff gegen Gürtelrose (Shingrix[®]) zugelassen, der ebenfalls ein saponinhaltiges Adjuvans enthält. Zudem sind weitere Impfstoffe mit saponinhaltigen Adjuvanzen bereits seit mehreren Jahren in der klinischen Entwicklung, zum Teil bereits in großen klinischen Studien mit mehreren tausend Studienteilnehmern. Hierzu gehören Impfstoffe gegen Influenza, Ebola und das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV).

FAZIT

Bei den in diesem kurzen Überblick präsentierten Impfstoffplattformen bzw. -technologien handelt es sich um Impfstofftypen, die in Europa bereits zugelassen oder im Zulassungsprozess sind. So unterschiedlich die Herstellung und das Impfprinzip dieser verschiedenen Impfstoffplattformen, so identisch ist das Ziel: Durch die Impfung sollen die geimpften Personen vor einer Infektion mit COVID-19 geschützt werden, mindestens aber sollen schwere Verläufe verhindert und damit die Gefährdung der Bevölkerung durch das Coronavirus SARS-CoV-2 beendet werden. Im Idealfall verhindert die Impfung auch die Infektion und die Transmission (die Übertragung des Virus auf weitere Personen). In welchem Umfang dies von den bereits zugelassenen Impfstoffen geleistet wird, wird intensiv untersucht.

// Was ist bei positiver Allergieanamnese vor einer Impfung gegen COVID-19 zu beachten? //

K. WEIßER (PEI)

K. KLING (RKI)

C. HUTH

B. KELLER-STANISLAWSKI

V. MAHLER

(PEI)

Für alle bisher eingesetzten COVID-19-Impfstoffe in Deutschland – Comirnaty, COVID-19 Vaccine Moderna und Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) – wurden in sehr seltenen Fällen schwere allergische (anaphylaktische) Reaktionen nach Impfung (99 Fälle auf 8,9 Millionen Impfungen, Stand: 12.3.2021¹) berichtet. Um die impfenden Ärzte beim Umgang mit Personen mit positiver Allergieanamnese in Bezug auf die COVID-19-Impfung zu unterstützen, hat das Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut und in enger Zusammenarbeit mit den allergologischen Fachgesellschaften Deutschlands ein Flussdiagramm entwickelt. Darin werden sowohl das mögliche Vorgehen nach anaphylaktischer Reaktion auf die bislang zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffe als auch Empfehlungen zur Vorgehensweise bei jeglicher Allergie in der Anamnese dargestellt. Damit soll ein Beitrag zu einer größeren Sicherheit bei der Anwendung von COVID-19-Impfstoffen geleistet werden.

Bei Impfungen können wie nach Anwendung aller Arzneimittel allergische Reaktionen auftreten. Darunter fallen sowohl lokale Überempfindlichkeitsreaktionen als auch in sehr seltenen Fällen schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Sofortreaktionen (Anaphylaxien), die umgehend ärztlich behandelt werden müssen. Die Häufigkeit von anaphylaktischen Reaktionen nach Impfung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen werden je nach Studie und Impfstoff mit einem bis zehn Fällen pro 100.000 Impfdosen angegeben.^{2,3}

ANAPHYLAKTISCHE REAKTIONEN NACH COVID-19-IMPFSTOFFEN

Während in den Zulassungsstudien von Comirnaty, COVID-19 Vaccine Moderna und Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) vereinzelt Überempfindlichkeitsreaktionen, aber keine Anaphylaxien beobachtet wurden, sind seit Impfbeginn mit COVID-19-Impfstoffen auch in Deutschland (wie vorher bereits in Großbritannien und den USA) sehr selten Fälle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxien) nach Impfung mit jedem der drei Impfstoffe berichtet worden. Dies ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass allein in Deutschland in kurzer Zeit bereits eine deutlich höhere Zahl Menschen geimpft wurde als in den Studien zur Zulassung. Zum Stand 12.3.2021 (8,9 Millionen Impfungen) wurden 99 Verdachtsfälle aus Deutschland gemäß der international anerkannten Anaphylaxie-Definition der Brighton Collaboration mit den Leveln 1 bis 3 der diagnostischen Sicherheit bewertet.¹ Für den vierten in der EU zugelassenen Impfstoff (COVID-19 Vaccine Janssen) ist bisher ein Fall einer Anaphylaxie in einer noch laufenden klinischen Studie aufgetreten.^{4,7} In den Fachinformationen der mRNA-Impfstoffe sowie in der Fachinformation des bisher in Deutschland nicht verimpften Vektorimpfstoffs COVID-19 Vaccine Janssen ist Anaphylaxie als mögliche Nebenwirkung aufgeführt.^{5,6,7} Auch für den Vektorimpfstoff Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca), der derzeit noch nicht Anaphylaxie als Nebenwirkung aufführt,⁸ wird dies nach Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA vom 11. März 2021 in Kürze erfolgen.⁹

Bei den zweimal zu verabreichenden Impfstoffen gibt es zusätzlich den Warnhinweis, dass eine zweite Dosis des Impfstoffs nicht an Personen verabreicht werden sollte, bei denen eine Anaphylaxie nach der ersten Dosis aufgetreten ist.^{5, 6, 8} Bei dem COVID-19-Impfstoff Janssen ist nur eine Impfung vorgesehen, ein solcher Hinweis entfällt hier.

Es ist bisher unklar, welche Komponente(n) der Impfstoffe für die gemeldeten anaphylaktischen Reaktionen verantwortlich sein könnten. Nach Gabe von Comirnaty und COVID-19 Vaccine Moderna kommen als auslösende Agenzien für Hypersensitivitätsreaktionen die im Impfstoff enthaltenen Lipidnanopartikel (LNP) und hier besonders das darin in gebundener Form enthaltene Polyethylenglykol (PEG) in Betracht. Die Vektorimpfstoffe von AstraZeneca und Janssen-Cilag enthalten als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, das auch PEG-Anteile im Molekül besitzt. Allerdings enthalten auch viele andere Impfstoffe Polysorbat 80 als Stabilisator (z. B. Grippe-, Hepatitis A- oder HPV-Impfstoffe wie Fluarix[®], Havrix[®], Gardasil[®]) und Berichte über IgE-vermittelte Reaktionen auf Polysorbate in Arzneimitteln sind insgesamt eine absolute Rarität.

SafeVac 2.0

Zur Erfassung der Verträglichkeit der Impfstoffe auf breiter Datenbasis hat das Paul-Ehrlich-Institut die Smartphone-App SafeVac 2.0 entwickelt, mit der Geimpfte digital Auskunft darüber geben können, wie sie die Impfung vertragen haben. Die SafeVac 2.0 App kann kostenneutral in den App Stores von Google und Apple heruntergeladen werden.¹⁰

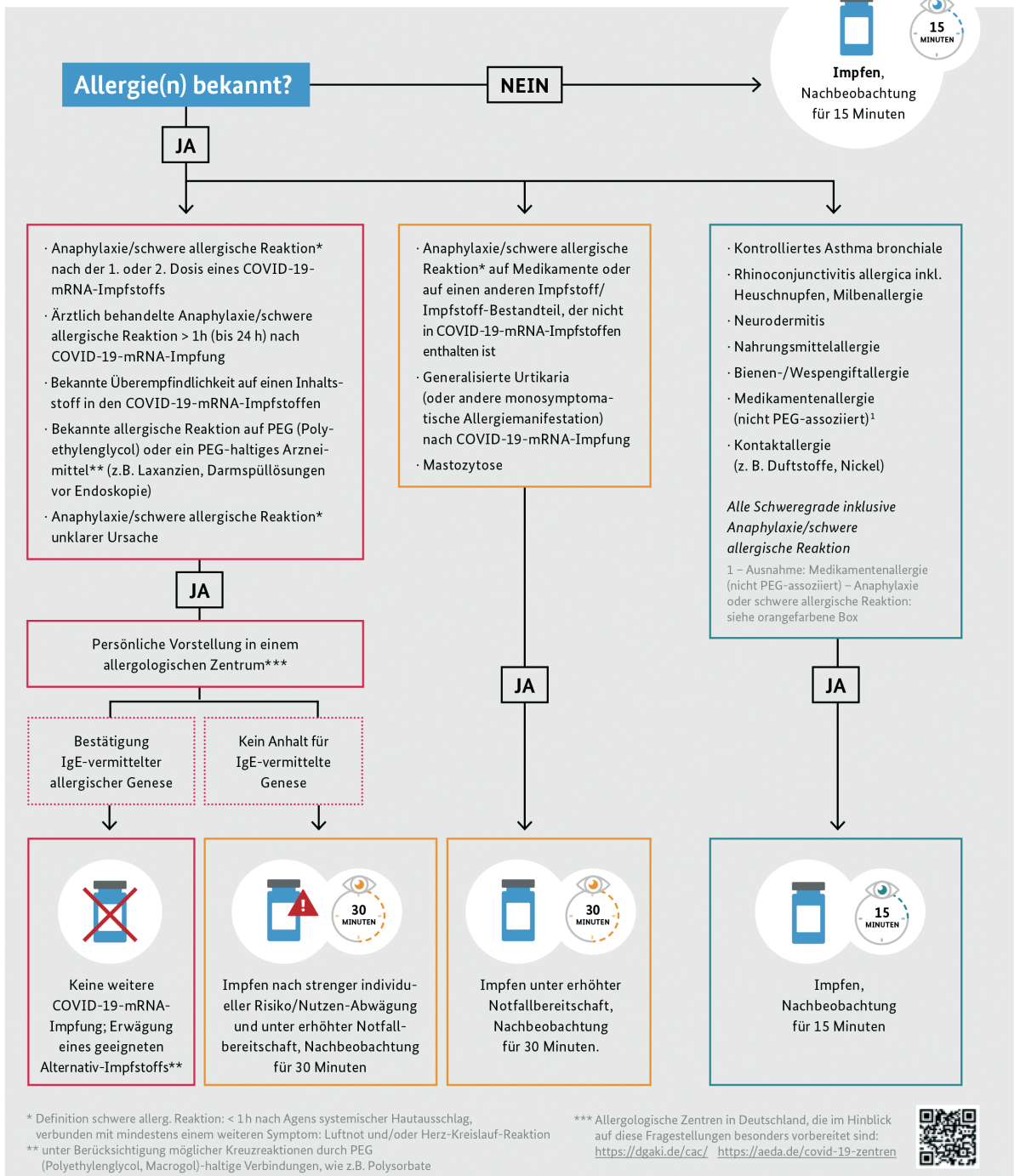
FLUSSDIAGRAMM – EMPFEHLUNGEN FÜR DAS VORGEHEN BEI POSITIVER ALLERGIEANAMNESE

Um die Ärzte bei der Impfscheidung für Personen mit bekannten Allergien oder einer anaphylaktischen Reaktion nach einer COVID-19-mRNA-Impfung zu unterstützen, hat das Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut und in enger Zusammenarbeit mit Vertretern allergologischer Fachgesellschaften in Deutschland einen Vorschlag zur Vorgehensweise bei positiver Allergieanamnese nach der ersten Impfung für mRNA-Impfstoffe erarbeitet (Flussdiagramm siehe Abbildung rechts). In Übereinstimmung mit der Fachinformation der mRNA-Impfstoffe sollte nach einer Anaphylaxie/schweren allergischen Reaktion (definiert als systemischer Hautausschlag, verbunden mit mindestens einem weiteren Symptom: Luftnot und/oder Herz-Kreislauf-Reaktion) nach Verabreichung der ersten Impfstoffdosis die zweite Impfstoffdosis nicht gegeben werden. Hier wird – wie auch bei gesicherter Allergie gegenüber Inhaltsstoffen eines COVID-19-Impfstoffs oder bei Anaphylaxien unklarer Ursache – zur weiteren diagnostischen Abklärung die Vorstellung in einem allergologischen Zentrum empfohlen.

Personen, bei denen in der Vergangenheit Anaphylaxien nach Gabe von Medikamenten oder anderen Impfstoffen aufgetreten sind, die auf andere, nicht in COVID-19-mRNA-Impfstoffen enthaltene Inhaltsstoffe zurückzuführen sind, können geimpft werden. Es sollte jedoch die Nachbeobachtungszeit von 15 auf 30 Minuten verlängert werden. Bei anderen Allergien in der Anamnese (z. B. Nahrungsmittel- oder Insektengiftallergie, Inhalationsallergie, Unverträglichkeit oraler Medikamente) kann die Impfung regulär mit 15 Minuten Nachbeobachtung erfolgen.

Alle Impfzentren und mobilen Impfteams müssen mit einer Notfallausstattung zur Behandlung eventuell auftretender anaphylaktischer Reaktionen ausgestattet sein.

Vorgehen bei positiver Allergieanamnese vor COVID-19-Impfung mRNA-Impfstoffe



* Definition schwere allerg. Reaktion: < 1 h nach Agens systemischer Hautausschlag, verbunden mit mindestens einem weiteren Symptom: Luftnot und/oder Herz-Kreislauf-Reaktion
 ** unter Berücksichtigung möglicher Kreuzreaktionen durch PEG (Polyethylenglycol, Macrogol)-haltige Verbindungen, wie z.B. Polysorbate

*** Allergologische Zentren in Deutschland, die im Hinblick auf diese Fragestellungen besonders vorbereitet sind:
<https://dgaki.de/cac/> <https://aeda.de/covid-19-zentren>



Allgemeine Hinweise

- Nach anderen Sofortreaktionen (z.B. vaso-vagale Reaktionen oder Panikattacken) kann unter erhöhter Notfallbereitschaft und einer Nachbeobachtung von 30 Minuten geimpft werden.
- Die Impfzentren bzw. mobilen Teams müssen mit einer Notfallsausrüstung zur Behandlung eventuell auftretender anaphylaktischer Reaktionen ausgestattet sein.

Dieses Flowchart wurde vom Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de) und Robert Koch-Institut (www.rki.de) in Abstimmung mit den Fachgesellschaften AEDA, DGAKI, NORA und DDG erstellt und ist urheberrechtlich geschützt. Es darf ausschließlich im Rahmen seiner Zwecke für eine nicht-kommerzielle Nutzung vervielfältigt und weitergegeben werden. Jegliche Bearbeitung oder Veränderung ist unzulässig.
 Ausgabe 1 (Stand 25.03.2021)

REFERENZEN

1. Sicherheitsbericht: Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19; www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/pharmakovigilanz/pharmakovigilanz-node.html
2. Oberle D et al.: Anaphylaxis After Immunization of Children and Adolescents in Germany. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 May;35(5):535-541
3. Dreskin CD et al.: International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J.* 2016;9:32.
4. EMA: Assessment report COVID-19 Vaccine Janssen; www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. Produktinformation Comirnaty; www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_de.pdf
6. Produktinformation von COVID-19 Vaccine Moderna; www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_de.pdf
7. Produktinformation von COVID-19 Vaccine Janssen; www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_de.pdf
8. Produktinformation von Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca); www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_de.pdf
9. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 March 2021; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-march-2021
10. SafeVac 2.0 – Smartphone-App zur Erhebung der Verträglichkeit von COVID-19-Impfstoffen; www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/201222-safevac-app-smartphone-befragung-vertraeglichkeit-covid-19-impfstoffe.html

Von einer antiallergischen Prämedikation wird abgeraten, da gegebenenfalls mögliche erste Symptome einer Anaphylaxie maskiert und erst im Anschluss an die Nachbeobachtungszeit wahrgenommen werden. Im ungünstigsten Fall stehen dann die Behandlungsmöglichkeiten für eine lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktion nicht sofort zur Verfügung.

Das Flussdiagramm wurde zunächst für mRNA-Impfstoffe entwickelt. Ein analoges Flussdiagramm für weitere nicht mRNA-basierte COVID-19-Impfstoffe ist in Vorbereitung. Nach einer schweren allergischen Reaktion auf die vektorbasierten Impfstoffe von AstraZeneca und Janssen-Cilag kann das vorliegende Schema jedoch bereits jetzt Anhaltspunkte für eine analoge Vorgehensweise geben.

FAZIT

Das gemeinsam vom Paul-Ehrlich-Institut mit dem Robert Koch-Institut und in enger Zusammenarbeit mit Vertretern allergologischer Fachgesellschaften in Deutschland erarbeitete Flussdiagramm soll dazu beitragen, die sichere Anwendung der COVID-19-Impfstoffe weiter zu verbessern. Dieses wird zeitnah in den deutschen Impfzentren verteilt werden und kann online als PDF auf www.pei.de/flussdiagramm-covid-19-allergieanamnese heruntergeladen werden.

NEUES IN KÜRZE

DAS KINDERFORMULARIUM.DE – EVIDENZBASIERTE INFORMATIONEN ZUR ANWENDUNG VON ARZNEIMITTELN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

Das Kinderformularium.DE (www.kinderformularium.de) ist eine unabhängige Datenbank für evidenzbasierte Informationen zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen. Es werden insbesondere Dosierungsempfehlungen bereitgestellt, die auf der bestvorhandenen Evidenz basieren. Diese können teilweise von den zugelassenen Dosierungen abweichen, sind aber durch entsprechende wissenschaftliche Literatur belegt und entsprechen somit einer evidenzbasierten Off-label-Anwendung. Die Daten beruhen auf Primärliteratur, Fachinformationen sowie Leitlinien und werden durch unabhängige Experten überprüft. Das Projekt wird mit Mitteln des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) im Rahmen des Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland finanziert. Der Zugang zur Datenbank ist kostenfrei und medizinischem Fachpersonal vorbehalten (DocCheck-Konto erforderlich).

In der Kinder- und Jugendmedizin sind Arzneimittel oft nicht für alle Altersgruppen und Indikationen zugelassen. Es fehlen Dosierungsangaben und Darreichungsformen, die an die altersabhängige Physiologie der Kinder angepasst sind, sowie weitere kinderspezifische, therapierelevante Informationen. Diese sogenannten Off-label-Anwendungen können einerseits das Risiko für Nebenwirkungen und Medikationsfehler erhöhen, sind andererseits aber häufig die einzige Möglichkeit, Kinder und Jugendliche mit einer adäquaten Therapie zu versorgen. Entscheidend für eine sachgerechte Off-label-Anwendung ist eine positive Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, basierend auf der vor-

handenen wissenschaftlichen Literatur. Häufig sind Dosierungsempfehlungen im Off-label-Bereich sowie kindgerechte Arzneiformen nicht direkt zugänglich. Bei der Verordnung stellt sich die Herausforderung, relevante und verlässliche Informationen eigenständig zu recherchieren, zu beurteilen und an die individuellen Gegebenheiten anzupassen. Hinzu kommt, dass Empfehlungen häufig nur konsensbasiert sind und zwischen Kliniken und Regionen divergieren. Die Therapie- und Dosisfindung kann sich in diesen Fällen als komplex und zeitaufwendig gestalten. Ziel von kinderformularium.DE ist es, die Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern, Dosierungsempfehlungen national und international zu harmonisieren und Informationen für Ärzte und Apotheker einfach und kostenfrei zugänglich zu machen.

Der Kern der Datenbank sind Dosierungsempfehlungen für Früh-, Neugeborene, Kinder und Jugendliche und kinderspezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Warnhinweise und Kontraindikationen sowie Informationen zum Zulassungsstatus und zu in Deutschland verfügbaren Präparaten. Um vorhandene Kenntnisse zu nutzen und für Europa zu harmonisieren, wurde ein Vertrag mit dem niederländischen Kinderformularium.nl geschlossen, um deren Dosierungsempfehlungen, die zu einem sehr großen Teil auf systematischen Recherchen der Primärliteratur – sog. Nutzen-Risiko-Analysen – basieren, als Ausgangspunkt für die Erstellung des deutschen Kinderformularium.DE zu verwenden. Diese internationalen Informationen werden anschließend durch erfahrene Apotheker in Zusammenarbeit mit Ärzten

der Kinder- und Jugendmedizin und unter Einbeziehung von unabhängigen Experten nationaler pädiatrischer Fachgesellschaften (Expertenbeirat) auf nationale Gegebenheiten geprüft und mit länderspezifischen Informationen erweitert.

Für die Prüfung des Zulassungsstatus werden systematisch Fachinformationen gesichtet und bei Bedarf Firmenanfragen gestellt. Recherchierte Off-label-Anwendungen werden farblich gekennzeichnet, sodass die behandelnden Ärzte Patienten und Eltern entsprechend aufklären können. Darüber hinaus werden in Deutschland vorhandene Präparate standardisiert ermittelt und Beispiele aufgeführt, die sich möglichst gut zur Anwendung bei Kindern eignen. Um eine größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, werden Quellen an entsprechender Stelle klar referenziert. Vor allem hinsichtlich der wissenschaftlichen Aufarbeitung publizierter Erkenntnisse und Erfahrungen in der Anwendung von Medikamenten in der Kinder- und Jugendmedizin besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem etablierten niederländischen Kinderformularium (Kinderformularium.nl) und weiteren Partnerprojekten in Österreich (Kindermedika.at) und Norwegen (Koble.info). Alle genannten Projekte verwenden die gleiche Software und Datenbankstruktur, die durch das Niederländische Kompetenzzentrum für Pharmakotherapie bei Kindern (NKFK – Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen) lizenziert wird.

Weiterführende Informationen über das Projekt finden Sie in folgenden Publikationen:

- Zahn J et al.: Development and Evaluation of a Web-Based Paediatric Drug

NEUES IN KÜRZE

- Information System for Germany. Pharmacy. 2021;9(1):8
- Rödle W et al.: User-Centered Development of an Online Platform for Drug Dosing Recommendations in Pediatrics. Applied clinical informatics. 2019;10:570-579
 - van der Zanden T et al.: Developing a paediatric drug formulary for the Netherlands. Archives of disease in childhood. 2017;102:357-361
 - van der Zanden T et al.: Extending the Dutch Paediatric Formulary across Europe: successful development of country specific, parallel, paediatric drug formularies. 17th Biannual Congress of the European Society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology (ESDPPP). Basel, Switzerland, 28-30 May 2019. Archives of disease in childhood. 2019;104:e1:59-60
 - van der Zanden TM et al.: Does a Dose Calculator as an Add-On to a Web-Based Paediatric Formulary Reduce Calculation Errors in Paediatric Dosing? A Non-Randomized Controlled Study. Paediatric drugs. 2020;22:229-239
- Die Entwicklung und Etablierung der Datenbank in Deutschland wird seit 2016 durch das Bundesministerium für Gesundheit im Rahmen der Projekte PaedDos1 und PaedDos2 gefördert. Im Rahmen des durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses geförderten Projektes KiDSafe erfolgt die Evaluation der Datenbank.

VERSCHIEBUNG DES BEITRAGS „DATEN ZUR PHARMAKOVIGILANZ VON IMPFSTOFFEN AUS DEM JAHR 2019“

Auch zu Zeiten der SARS-CoV-2-Pandemie erfolgt selbstverständlich kontinuierlich die routinemäßige Sicherheitsüberwachung aller in Deutschland eingesetzten Impfstoffe. Jedoch muss der normalerweise in der ersten Jahresausgabe des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit erscheinende Bericht „Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen“ – in dieser Ausgabe wäre es für das Jahr 2019 – wegen der umfangreichen Aktivitäten zur Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe auf eine spätere Ausgabe verschoben werden. Wir bitten um Ihr Verständnis.

REGELMÄSSIGE AUSWERTUNG DER VON DEN ZULASSUNGSINHABERN DER COVID-19-IMPFSTOFFE MONATLICH EINGEREICHTEN SICHERHEITSBERICHTE

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA wertet regelmäßig die von den Zulassungsinhabern der COVID-19-Impfstoffe monatlich eingereichten zusammenfassenden Sicherheitsberichte aus. Das Ergebnis der jeweiligen Bewertung durch den PRAC wird kurz darauf auf der Website der EMA bekannt gegeben.

Während der Pandemie wird von den Zulassungsinhabern für COVID-19-Impfstoffe erwartet, dass sie monatliche zusammenfassende Sicherheitsberichte vorlegen – in Übereinstimmung mit dem Risikomanagementplan und wie im Sicherheitsüberwachungsplan für COVID-19-Impfstoffe beschrieben. Dieser wurde von der EMA und den nationalen zuständigen Behörden der EU-Mitgliedstaaten erstellt. Der Plan beschreibt, wie relevante neue Informationen, die nach der Zulassung und Markteinführung der COVID-19-Impfstoffe auftauchen, gesammelt und zeitnah überprüft werden. Der monatliche zusammenfassende Sicherheitsbericht enthält unter anderem Informationen über gemeldete vermutete Nebenwirkungen, einschließlich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI, adverse events of special interest). Diese Berichte ergänzen die periodischen Sicherheitsberichte (PSURs, Periodic Safety Update Reports).

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2021 //

(STAND 15.03.2021)

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

Ifosamid: Überprüfung des Enzephalopathierisikos – der Nutzen von ifosamidhaltigen Lösungen überwiegt weiterhin die Risiken

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass der Nutzen von ifosamidhaltigen Lösungen zur Infusion weiterhin die Risiken bei der Behandlung verschiedener Krebsarten, darunter verschiedene solide Tumore und Blutkrebsarten wie Lymphome (Krebserkrankung der weißen Blutkörperchen), überwiegt.

Das Risikobewertungsverfahren wurde eingeleitet, weil zwei neuere Studien^{1, 2} darauf hindeuteten, dass das Risiko einer Enzephalopathie (Hirnerkrankung) bei Ifosamid, das als Fertiglösung verabreicht wird, höher ist als bei der Pulverform. Die ifosamidinduzierte Enzephalopathie ist ein sehr häufiges, bekanntes Risiko und ist im Allgemeinen reversibel.

Der PRAC kam nach Prüfung aller verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass aufgrund der begrenzten Datenlage ein erhöhtes Enzephalopathierisiko bei Ifosamid, das als Lösung verabreicht wird, weder bestätigt noch ausgeschlossen werden kann. Der PRAC empfahl, den bestehenden Warnhinweis zur ifosamidinduzierten Enzephalopathie in der Fachinformation mit den neuesten Informationen zu dieser Nebenwirkung, einschließlich ihrer Symptome und Risikofaktoren, zu aktualisieren sowie die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung der Patienten hervorzuheben.

Unternehmen, die Ifosamid als Lösung vermarkten, müssen Studien zur Haltbarkeit durchführen, um die optimalen Lagerungsbedingungen zu ermitteln.

- Die Verabreichung von Ifosamid kann eine Enzephalopathie und andere neurotoxische Wirkungen verursachen. Diese bekannten, sehr häufigen Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel.
- Eine Überprüfung aller verfügbaren Daten zur ifosamidinduzierten Enzephalopathie ergab, dass ein erhöhtes Risiko für eine Enzephalopathie mit Ifosamid, das als Lösung verabreicht wird, aufgrund der begrenzten Datenlage weder bestätigt noch ausgeschlossen werden kann.
- Die bestehenden Warnhinweise in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels werden überarbeitet, um die folgenden Informationen aufzunehmen:
 - Ifosamidinduzierte ZNS-Toxizität kann innerhalb weniger Stunden bis zu einigen Tagen nach der Verabreichung auftreten und verschwindet in den meisten Fällen innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Absetzen von Ifosamid. Wenn eine ZNS-Toxizität auftritt, sollte die Verabreichung von Ifosamid abgebrochen werden.
 - Die Patienten sollten engmaschig auf Symptome einer Enzephalopathie überwacht werden, insbesondere wenn die Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Enzephalopathie aufweisen. Zu den Symptomen können Verwirrung, Somnolenz, Koma, Halluzinationen, verschwommenes Sehen, psychotisches Verhalten, extrapyramidale Symptome, Harninkontinenz und Krampfanfälle gehören.

1. Hillaire-Buys D et al.: Liquid formulation of ifosfamide increased risk of encephalopathy: A case-control study in a pediatric population. Therapies [Online]. 2019; <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.08.001>

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

- Die ZNS-Toxizität scheint dosisabhängig zu sein. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer ifosfamidassoziierten Enzephalopathie gehören Hypoalbuminämie, eingeschränkte Nierenfunktion, schlechter Leistungsstatus, Tumorlokalisation im Becken und vorangegangene oder gleichzeitig durchgeführte nephrotoxische Behandlungen einschließlich Cisplatin.
- Arzneimittel, die auf das zentrale Nervensystem wirken (zum Beispiel Antiemetika, Sedativa, Narkotika oder Antihistaminika), müssen wegen des möglichen Auftretens additiver Wirkungen mit besonderer Vorsicht angewendet beziehungsweise bei ifosfamidinduzierter Enzephalopathie gegebenenfalls abgesetzt werden.

Ifosfamid wird zur Behandlung verschiedener Krebsarten eingesetzt, darunter verschiedene solide Tumore und Lymphome. Es wird intravenös verabreicht und ist in Deutschland und Frankreich als gebrauchsfertige Lösung, als Konzentrat zur Lösung und als Pulver zur Herstellung einer Lösung zur Infusion zugelassen. In den meisten anderen EU-Mitgliedstaaten ist es nur als Pulver zur Herstellung einer Lösung zur Infusion erhältlich.

Die Überprüfung von ifosfamidhaltigen Arzneimitteln wurde auf Antrag der französischen Arzneimittelbehörde (ANSM) gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen abgegeben hat. Die Empfehlungen des PRAC werden nun an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die hierzu Stellung nehmen wird. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist dafür verantwortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für Arzneimittel zu gewährleisten, die nach nationalen Verfahren in der gesamten EU zugelassen sind.

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

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

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

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

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 dasselbe 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.

Bislang wurden keine Fälle von Leukämie bei der Anwendung von Zynteglo selbst berichtet. Die Möglichkeit, dass diese Art der Behandlung eine hämatologische Neoplasie auslösen könnte (Insertionskogenese), 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. Kein anderes zugelassenes Medikament verwendet den gleichen viralen Vektor, der auf einem Lentivirus basiert. Der PRAC wird nun 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 gründlich prüfen und über notwendige regulatorische Maßnahmen für Zynteglo entscheiden.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abgerufen werden: 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 8–11 February 2021 PRAC meeting. 8 March 2021, EMA/PRAC/82059/2021

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8–11 February 2021. News 12/02/2021

PRAC-SITZUNG VOM 08. BIS 11. FEBRUAR 2021

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. BIS 11. FEBRUAR 2021

Prednisolon³; Prednison³ – Bradykardie (EPITT-Nr. 19613)

Nach Abwägung der verfügbaren Informationen, einschließlich der von den Zulassungsinhabern vorgelegten Daten, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von prednison- und prednisolonhaltigen Arzneimitteln zur systemischen Anwendung innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen sollen, um das mögliche Risiko für das Auftreten von Bradykardien unter hochdosierter, systemischer Anwendung von prednison- und prednisolonhaltigen Arzneimitteln bei nicht bekannter Häufigkeit in den Produktinformationen wiederzugeben.

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

Wirkstoff	EPITT	Signal
Ceftriaxon	19603	Hepatitis
Olanzapin	19663	Kardiomyopathie
Olaparib	19651	<i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie
Remdesivir	19659	Sinusbradykardie
Romosozumab	19648	Niereninsuffizienz

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

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase-Hemmer (Statine) ⁴	19586	bullöses Pemphigoid	Zulassungsinhaber von statinhalten Arzneimitteln: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) Originator von Atorvastatin (Viatris): erneute Bereitstellung einer kumulativen Übersicht im Rahmen der nächsten Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Filgrastim	19587	Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Remdesivir	19605	akute Nierenschädigung	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

3. zur systemischen Anwendung

4. Atorvastatin; Fenofibrat, Simvastatin; Fluvastatin; Lovastatin; Pitavastatin; Pravastatin; Pravastatin natrium, Fenofibrat; Rosuvastatin; Simvastatin

Veklury®: Signal für das Risiko für Sinusbradykardien – PRAC startet neues Signalverfahren

Bei der Überprüfung im Rahmen der Pandemic Summary Safety Reports zur Sicherheit von Veklury® hat der PRAC bereits kardiale Nebenwirkungen (Fälle von Arrhythmie[n], Hypotonie und Schock) untersucht. Zusätzlich hat die italienische Arzneimittelbehörde AIFA ein Signal mit elf Fällen von Sinusbradykardie (langsamer Herzschlag mit einer Ruheherzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute oder weniger) bei Patienten, die Veklury® erhalten hatten, gefunden.

Nach Prüfung der verfügbaren Daten zu diesen Fällen beschloss der PRAC, eine eingehende Bewertung aller verfügbaren Daten, einschließlich Berichten aus EudraVigilance, klinischen Studien und der veröffentlichten Literatur, anzufordern. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht klar, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Veklury® und dem Auftreten von Sinusbradykardie gibt. Diese Berichte bilden ein „Sicherheitssignal“ – Informationen über neue oder veränderte Nebenwirkungen, die möglicherweise mit einem Arzneimittel in Verbindung stehen und eine weitere Untersuchung rechtfertigen. Die intensivste Sicherheitsüberwachung in Form von Pandemic Summary Safety Reports ist eine der Verpflichtungen, die dem Zulassungsinhaber im Rahmen der bedingten Zulassung für Veklury® auferlegt wurden. Das Unternehmen ist verpflichtet, regelmäßig entsprechende Berichte an die EMA zu übermitteln. Diese Berichte werden vom PRAC überprüft und alle Bereiche, in denen Bedenken bestehen, werden bei Bedarf weiter untersucht.

Anwendung von Veklury® nicht mit dem Auftreten von Nierenproblemen assoziiert

Der PRAC hat seine Überprüfung eines Sicherheitssignals zur Bewertung von Berichten über eine akute Nierenschädigung (AKI) bei Patienten mit COVID-19, die mit Veklury® (Remdesivir) behandelt worden waren, abgeschlossen.

Der PRAC bewertete alle verfügbaren Informationen, einschließlich der vom Zulassungsinhaber bereitgestellten Daten, der Analysen der gemeldeten Nebenwirkungen, der Daten aus klinischen Studien sowie der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur. Nach Berücksichtigung aller Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass es derzeit keine Hinweise darauf gibt, dass die berichteten Nierenprobleme mit der Anwendung von Veklury® in Zusammenhang stehen.

Das Risiko einer Nierenschädigung wird im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) und der vom Zulassungsinhaber vorgelegten Pandemic Summary Safety Reports weiterhin sorgfältig überwacht.

Veklury® erhielt eine bedingte Marktzulassung und ist für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab zwölf Jahren) mit Lungenentzündung, die zusätzlichen Sauerstoff benötigen, indiziert.

PRAC-SITZUNG VOM 11. BIS 14. JANUAR 2021

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Januar 2021

Adalimumab – abnorme Gewichtszunahme (EPITT-Nr. 19520)

Nach Abwägung der verfügbaren Informationen aus der EudraVigilance-Datenbank, der wissenschaftlichen Literatur und den vom Zulassungsinhaber in einer Übersichtsarbeit bereitgestellten Daten aus klinischen Studien hat das PRAC übereingestimmt, dass die Zulassungsinhaber von Adalimumab enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um das Risiko für abnorme Gewichtszunahme bei unbekannter Häufigkeit zu ergänzen.

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11–14 January 2021 PRAC meeting. 8 February 2021, EMA/PRAC/19647/2021

Die mittlere Gewichtszunahme ab der Baseline betrug über einen Behandlungszeitraum von vier bis sechs Monaten bei Adalimumab 0,3 kg bis 1,0 kg bei allen Indikationen für Erwachsene im Vergleich zu $-0,4$ kg bis $+0,4$ kg bei Placebo. Es wurde in Langzeit-Erweiterungsstudien bei einer mittleren Exposition von etwa ein bis zwei Jahren ohne Kontrollgruppe auch eine Gewichtszunahme von fünf bis sechs Kilo beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Mechanismus hinter dieser Wirkung ist unklar, könnte aber mit der antiinflammatorischen Wirkung von Adalimumab zusammenhängen.

Anastrozol – depressive Verstimmungen (EPITT-Nr. 19592)

Nach Abwägung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance sowie der Datenbank des Lareb⁵, der wissenschaftlichen Literatur und den vom Zulassungsinhaber von Arimidex (AstraZeneca) in einer Übersichtsarbeit bereitgestellten Daten, einschließlich Daten aus klinischen Studien, und der biologischen Plausibilität für einen möglichen Zusammenhang einer Therapie mit Anastrozol enthaltenden Arzneimitteln mit dem Auftreten einer Depression hat der PRAC übereingestimmt, dass die Zulassungsinhaber von Anastrozol enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um das Risiko für depressive Verstimmungen mit der Häufigkeit „sehr häufig“ zu ergänzen.

Hydrocortison (Alkindi) – akute Nebenniereninsuffizienz (EPITT-Nr. 19656)

Nach Abwägung der verfügbaren Informationen nach Bewertung der vom Zulassungsinhaber von Alkindi bereitgestellten Daten und wissenschaftlichen Literatur gibt der PRAC folgende Empfehlung:

1. Eine Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) und ein Kommunikationsplan für das Risiko einer akuten Nebenniereninsuffizienz bei der Umstellung von zerkleinerten oder als Rezeptur hergestellten oralen Hydrocortisonformulierungen auf Alkindi (Hydrocortisongranulat zur Entnahme aus Kapseln) wurden vom PRAC vereinbart. Der Zulassungsinhaber von Alkindi soll eine DHPC gemäß dem mit dem CHMP vereinbarten Text und Kommunikationsplan verteilen.
2. Die Produktinformation für Alkindi (Hydrocortisongranulat zur Entnahme aus Kapseln) soll aktualisiert werden, um das Risiko einer akuten Nebenniereninsuffizienz bei der Umstellung von zerkleinerten oder als Rezeptur hergestellten oralen Hydrocortisonformulierungen auf Alkindi (Hydrocortisongranulat zur Entnahme aus Kapseln) zu berücksichtigen. Der Zulassungsinhaber von Alkindi soll innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformation entsprechend zu ergänzen.

Bei der Umstellung von herkömmlichen oralen Hydrocortisonformulierungen, zerkleinert oder als Rezeptur hergestellt, auf Alkindi kann eine adrenale Krise auftreten. In der ersten Woche nach der Umstellung wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten Pflegepersonen und Patienten darauf hinweisen, dass zusätzliche Dosen von Alkindi verabreicht werden sollten, wenn Symptome einer Nebenniereninsuffizienz festgestellt werden. Wenn dies erforderlich ist, sollte eine Erhöhung der täglichen Gesamtdosis von Alkindi in Erwägung gezogen und unverzüglich ärztlicher Rat eingeholt werden.

5. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb; www.lareb.nl

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Januar 2021)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Alemtuzumab	19638	Sarkoidose
Clindamycin	19647	akutes Nierenversagen
Eliglustat	19644	erektile Dysfunktion
Labetalol	19639	Schmerzen in der Brustwarze und unterdrückte Laktation
Rituximab	19642	Sarkoidose
Romosozumab	19629	Herzrhythmusstörungen
Secukinumab	19653	Fazialisparese
Secukinumab	19640	Purpura Schönlein-Henoch
Sulfamethoxazol, Trimethoprim (Cotrimoxazol)	19625	akutes Atemnotsyndrom (ARDS)
Sulfamethoxazol, Trimethoprim (Cotrimoxazol)	19655	hämophagozytäre Lymphohistiozytose
Tramadol	19635	Serotonin-Syndrom
Warfarin	19652	antikoagulanzeninduzierte Nephropathie

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Januar 2021

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Hydrocortison	19656	akute Nebenniereninsuffizienz	siehe Seite 44 <ul style="list-style-type: none"> Information der Fachkreise (DHPC) entsprechend dem mit dem CHMP vereinbarten Text und Kommunikationsplan
Pembrolizumab	19591	systemische Sklerose	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 23–26 November 2020 PRAC meeting. 6 January 2021, EMA/PRAC/630091/2020

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 23–26 November 2020. News 27/11/2020; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-november-2020

Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 23. bis 26.11.2020

Capecitabin – anaphylaktische Reaktion (EPITT-Nr. 19561)

Nach Abwägung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance und der wissenschaftlichen Literatur sowie dem Zusammenhang zwischen der Einnahme von Capecitabin und dem Auftreten von Angioödemem hat der PRAC übereingestimmt, dass die Zulassungsinhaber von capecitabinhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um das Risiko für das Auftreten von Angioödemem mit der Häufigkeit „selten“ zu ergänzen.

Chloroquin; Hydroxychloroquin – psychiatrische Erkrankungen (EPITT-Nr. 19572)

Basierend auf Prüfung der Daten zum Risiko psychiatrischer Störungen unter Einnahme von Chloroquin (CQ) oder Hydroxychloroquin (HCQ) wurden zusätzliche Informationen über das Risiko für das Auftreten dieser Nebenwirkungen ermittelt. Für beide Substanzen wurde beobachtet, dass psychiatrische Reaktionen bei Patienten mit und ohne psychiatrische Störungen in der Vorgeschichte auftraten. Darüber hinaus wurden für HCQ Fälle berichtet, die darauf hinweisen, dass psychiatrische Reaktionen kurz nach Beginn der Behandlung auftreten können. Für CQ sind die Daten nicht ausreichend, um die Zeit bis zum Auftreten zu beurteilen. Daher kam der PRAC zu dem Schluss, dass es notwendig ist, die Produktinformationen von CQ- und HCQ-haltigen Arzneimittel zu aktualisieren, um das Auftreten von psychiatrischen Nebenwirkungen umfassender zu beschreiben und die Empfehlungen für Angehörige der Heilberufe und Patienten zu verschärfen. Die vorgeschlagene Aktualisierung ist die Mindestinformation, die aufgenommen werden sollte, und sie sollte allen aktuellen Informationen in den Produktinformationen bezüglich suizidalem Verhalten/Suizid und psychiatrischen Störungen/Reaktionen angepasst werden.

Die Zulassungsinhaber von CQ- und HCQ-haltigen Arzneimitteln sollen innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu aktualisieren.

Pembrolizumab – Vaskulitis (EPITT-Nr. 19578)

Nach Berücksichtigung der Informationen aus EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur sowie dem Zusammenhang zwischen der Einnahme von Pembrolizumab und dem Auftreten von Vaskulitiden ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um das Risiko für das Auftreten von Vaskulitiden mit der Häufigkeit „selten“ zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 23. bis 26. November 2020)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Azathioprin	19623	Erythema nodosum
Methotrexat	18473	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 23. bis 26. November 2020

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Teriparatid	19511	multiples Myelom	Zulassungsinhaber teriparatidhaltiger Arzneimittel: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) Lilly: Bereitstellung eines Studienprotokolls bzgl. IBM-MarketScan-Datenbank

Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 08. bis 11.03.2021 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)	
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert) COMIRNATY (EPITT 19674)	lokale Schwellung bei Personen mit einer Vorgeschichte von Dermalfüller-Injektionen
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert) COMIRNATY (EPITT 19680)	Immunthrombozytopenie
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA (EPITT 19668)	anaphylaktische Reaktion
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA (EPITT 19678)	Immunthrombozytopenie
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert) COVID-19 VACCINE MODERNA (EPITT 19679)	Immunthrombozytopenie
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Donepezil (EPITT 19667)	kardiale Erregungsleitungsstörung einschließlich QT-Verlängerung und Torsade-de-Pointes-Tachykardie
Octreotid (EPITT 19661)	exokrine Pankreasinsuffizienz
Tofacitinib (EPITT 19673)	schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und bösartige Erkrankungen mit Ausnahme von nichtmelanomem Hautkrebs (NMSC) in einer klinischen Studie ⁶
laufende Signalverfahren	
Anakinra (Kineret®), Canakinumab (Ilaris®) (EPITT 19566)	DRESS-Syndrom (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
Efavirenz (Sustiva®, Stocrin®) (EPITT 19595)	Mikrozephalie
Trastuzumab emtansin (Kadcyla®) (EPITT 19578)	Extravasation und epidermale Nekrose

6. 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) 8–11 March 2021. News 12/03/2021; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-march-2021

Empfehlung zu Signalverfahren aus PRAC-Sitzung vom 08. bis 11.03.2021 (aus Meeting highlights)

Eylea® (Aflibercept): Empfehlungen zur Verringerung des Risikos eines Augeninnendruckanstiegs

Eine Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) soll medizinisches Fachpersonal an die korrekte Handhabung von Eylea® (Aflibercept-Lösung zur intravitrealen Injektion)-Fertigspritzen erinnern. Eylea® ist ein Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Augenerkrankungen bei Erwachsenen, das in den Glaskörper injiziert wird. Nach der Anwendung von Eylea®-Fertigspritzen wurde über einen Anteil an Fällen von erhöhtem Augeninnendruck (intraokulärer Druck) berichtet, der höher als erwartet war. Nach Prüfung der Informationen kam der PRAC zu dem Schluss, dass dies möglicherweise auf eine falsche Handhabung der Eylea®-Fertigspritzen zurückzuführen ist. Die DHCP erinnert medizinisches Fachpersonal an den korrekten Umgang mit den vorgefüllten Spritzen und an die geeigneten Maßnahmen, um dieses Risiko zu vermindern. Die DHPC für Eylea® wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, den CHMP, weitergeleitet. Nach der Entscheidung des CHMP wird die DHPC durch den Zulassungsinhaber gemäß den vereinbarten Kommunikationsplänen an die Angehörigen der Gesundheitsberufe verteilt und auf der Website der EMA sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

Xeljanz® (Tofacitinib): Erste Ergebnisse einer klinischen Studie zu erhöhtem Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse und Krebs

Dieser DHPC soll Angehörige der Gesundheitsberufe über ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und Krebs unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor-Inhibitoren informieren, basierend auf ersten Ergebnissen einer kürzlich abgeschlossenen klinischen Sicherheitsstudie (A3921133). Xeljanz® (Tofacitinib) ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis und Psoriasisarthritis. Angehörige der Heilberufe sollten das individuelle Nutzen-Risiko-Profil eines Patienten sorgfältig abwägen, wenn sie über die Verschreibung oder Fortsetzung der Behandlung entscheiden. Die EMA arbeitet eng mit dem Zulassungsinhaber zusammen, um die vollständigen Ergebnisse der Studie zu prüfen und wird weiter kommunizieren, sobald die Bewertung abgeschlossen ist.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 23. bis 26. November 2020, 11. bis 14. Januar, 08. bis 11. Februar sowie 08. bis 11.03.2021 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

39

26.03.2021 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF VERAPAMIL: HINZUFÜGEN VON WARNHINWEISEN ÜBER VERMINDERTE HYPOGLYKÄMISCHE WIRKUNG UND AKUTES ATEMNOTSYNDROM (ARDS) BEI ÜBERDOSIERUNG – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/531006/2020 VOM 15.10.2020

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Verapamil wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107 e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107 g) der Richtlinie 2001/83/EG am 15.10.2020 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 Single Assessment für Verapamil wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur Arzneimittelwechselwirkung zwischen Verapamil und Metformin aus der Literatur und Spontanberichten und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Verapamil und einer verminderten hypoglykämischen Wirkung von Metformin zumindest eine plausible Möglichkeit ist. In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Risiko eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS) aus der Literatur und Spontanberichten und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Überdosierung von Verapamil und einem ARDS zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Verapamil enthalten, entsprechend geändert werden sollten. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu. Mit Bescheid vom 24.03.2021 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

26.03.2021 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF VANCOMYCIN: HINZUFÜGEN VON MEHREREN WARNHINWEISEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/508630/2020 VOM 15.10.2020

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Vancomycin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107 e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107 g) der Richtlinie 2001/83/EG am 15.10.2020 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 Single Assessment für Vancomycin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur toxischen epidermalen Nekrolyse aus Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang, ein Abklingen der Symptome nach Absetzen der Therapie (positive Dechallenge) und/oder Wiederauftreten der Symptome nach Wiederaufnahme der Therapie (positive Rechallenge) beinhalten, ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Vancomycin und toxischer epidermaler Nekrolyse zumindest möglich ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Vancomycin enthalten, entsprechend geändert werden sollten. In Anbetracht der verfügbaren Daten zu akuter Nierenschädigung aufgrund der Wechselwirkung zwischen Vancomycin und Piperacillin/Tazobactam aus der Literatur und Spontanberichten hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Vancomycin und akuter Nierenschädigung aufgrund der Wechselwirkung zwischen Vancomycin und Piperacillin/Tazobactam zumindest für möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Vancomycin zur parenteralen Anwendung enthalten, entsprechend geändert werden sollten. In Anbetracht der verfügbaren Daten zur hämorrhagischen okklusiven retinalen Vaskulitis (HORV) nach intrakameraler oder intravitrealer Verabreichung aus der Literatur und Spontanberichten und im Hinblick auf einen plausiblen Wirkmechanismus für beide Verabreichungen hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Vancomycin und hämorrhagischer okklusiver retinaler Vaskulitis (HORV) nach intrakameraler oder intravitrealer Verabreichung zumindest für möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Vancomycin zur parenteralen Anwendung enthalten, entsprechend geändert werden sollten. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu. Mit Bescheid vom 24.03.2021 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

25.03.2021 T **TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB): RISIKO FÜR SCHWERE KUTANE NEBENWIRKUNGEN**

Roche Pharma AG informiert in Abstimmung mit der EMA und dem Paul-Ehrlich-Institut darüber, dass schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions), einschließlich Fällen von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), bei Patienten berichtet wurden, die mit Tecentriq (Atezolizumab) behandelt wurden. Patienten sind im Hinblick auf schwere Hautreaktionen zu überwachen und andere Ursachen sind auszuschließen. Bei Verdacht auf eine SCAR ist die Anwendung von Tecentriq zu unterbrechen und die Patienten sind zur Diagnose und Behandlung an einen Spezialisten für SCARs zu überweisen. Die Behandlung mit Tecentriq ist bei bestätigtem SJS oder bestätigter TEN und bei jedem Hautausschlag Grad 4/SCAR dauerhaft abzusetzen. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Tecentriq bei Patienten in Erwägung gezogen wird, bei denen bereits während einer vorherigen Behandlung mit anderen immunstimulierenden Krebsmedikamenten eine schwere oder lebensbedrohliche SCAR aufgetreten ist.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

25.03.2021 **XELJANZ® (TOFACTINIB): ERHÖHTES RISIKO FÜR SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE UND MALIGN ERKRANKUNGEN IM VERGLEICH ZU TNF-ALPHA-INHIBITOREN**

Die Firma Pfizer informiert in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief über vorläufige Ergebnisse einer abgeschlossenen klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Diese deuten auf ein höheres Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht melanozytärem Hautkrebs [NMSC]) unter der Behandlung mit Tofacitinib im Vergleich zu Patienten, die mit einem TNF-alpha-Inhibitor behandelt wurden, hin. Der Nutzen und die Risiken von Tofacitinib sollten bei der Entscheidung, ob Patienten das Medikament verschrieben bekommen oder weiter einnehmen sollen, abgewogen werden. Weitere Informationen sind der Seite 38 zu entnehmen.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

25.03.2021 **84. Sitzung (13. Juli 2021) – Tagesordnung Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 AMG**

Auszug aus der Tagesordnung:

- Zubereitung aus Ibuprofen und Paracetamol
Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung
- Levodropropizin
Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung
- Dexibuprofen
Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung
- Schilddrüsenwirkstoffe
Auflösung der Sammelposition

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

24.03.2021 **COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA**

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

- COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Der Nutzen überwiegt die Risiken, trotz eines möglichen Zusammenhangs mit sehr seltenen Thrombosen in Kombination mit einer Thrombozytopenie.
- Eine Kombination aus Thrombose und Thrombozytopenie, in einigen Fällen einhergehend mit Blutungen, wurde sehr selten nach einer Impfung mit COVID-19 Vaccine AstraZeneca beobachtet.
- Angehörige der Gesundheitsberufe sollten auf die Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie und/oder Thrombozytopenie achten.
- Die Geimpften sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sie nach der Impfung Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Beinschwellungen oder anhaltende Bauchschmerzen entwickeln. Außerdem sollten alle Personen, die nach der Impfung neurologische Symptome aufweisen, wie starke oder anhaltende Kopfschmerzen oder verschwommenes Sehen, oder bei denen nach einigen Tagen auf der Haut Blutergüsse (Petechien) außerhalb des Verabreichungsortes der Impfung auftreten, umgehend einen Arzt aufsuchen.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

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

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

PEI: www.pei.de/rhb