Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Paul-Ehrlich-Institut

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2018

EDITORIAL

Weltweiter Aufruf zur Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen 03

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Fluorchinolone und ihr Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen – Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen 04

Biotininterferenzen: Ein mögliches Problem bei klinischen Laboruntersuchungen 12

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Online-Meldung von Arzneimittelnebenwirkungen 20

FORSCHUNG

KiDSafe – Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit 24

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI 28

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Oktober 2018 bis Dezember 2018 29

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 31

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 42

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. Impfkomplikationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.

IMPRESSUM

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

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

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

LAYOUT
FOCON GmbH, 52062 Aachen

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

Die Printversion kann bestellt oder abonniert werden bei: Pressestelle BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3256
Fax: +49-(0)228-99-307-3195
E-Mail: presse@bfarm.de

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen (www.bfarm.de/bulletin und www.pei.de/bulletin-sicherheit) oder unter presse@bfarm.de abonniert werden.

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

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

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

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

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Impfkomplikationen 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 Gewebezubereitungen, 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 Standesorganisationen (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 Impfkomplikationen (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 Impfkomplikation 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

// Weltweiter Aufruf zur Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen //

Um Arzneimittelrisiken möglichst schnell zu identifizieren, ist die Meldung von Verdachtsfällen wichtig. Das Spontanmeldesystem ist dabei ein wichtiges Instrument und Teil des Früherkennungssystems der behördlichen Überwachung der Arzneimittelsicherheit. Die für die Überwachung dieser Risiken zuständigen Aufsichtsbehörden, in Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut – Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (PEI), erfassen hierzu sowohl die Meldungen von Angehörigen der Heilberufe – direkt oder über deren Arzneimittelkommissionen – als auch von Patientinnen und Patienten bzw. deren Angehörigen und gesetzlichen Vertretern.

Leider werden viele Nebenwirkungsverdachtsfälle häufig nicht gemeldet. Gründe dafür sind beispielsweise Zeitmangel, aber auch Unsicherheiten hinsichtlich Inhalt, Relevanz und Meldeweg. Je mehr Meldungen von Verdachtsfällen wir, BfArM und PEI, aber erhalten, desto früher können wir auch Risikosignale erkennen und bei Bedarf wirkungsvolle Maßnahmen für den Patientenschutz treffen. In einer gemeinsamen Kampagne forderten wir daher zusammen mit den Arzneimittelbehörden anderer Länder weltweit Patienten und ihre Angehörigen dazu auf, bei jeglichem Verdacht auf Nebenwirkungen diese konsequent an uns zu melden. Ein Fokus lag in diesem Jahr auf der Sensibilisierung von Eltern sowie von Schwangeren und stillenden Frauen, auf Nebenwirkungen bei sich beziehungsweise ihren Kindern besonders zu achten und diese entsprechend zu melden. Mehr als 30 Arzneimittelbehörden nahmen in diesem Jahr an der Kampagne teil, darunter neben Ländern der Europäischen Union auch solche aus Lateinamerika und dem Nahen Osten.

Jede Patientenmeldung an uns ist immer mit der Bitte an die meldende Person verbunden, auch den behandelnden Arzt zu beteiligen beziehungsweise davon in Kenntnis zu setzen. Die ärztliche Beurteilung bietet wichtige, zur weiteren Evaluierung z. T. essenzielle Zusatzinformationen. Eine weitere wichtige Quelle sind Meldungen durch Apotheker und andere Angehörige der Heilberufe. Mit der gemeinsamen Kampagne wollen wir daher nicht nur die Patienten direkt ansprechen, sondern auch die sie betreuenden medizinischen Fachkräfte wie Ärzte und Apotheker: Melden und unterstützen Sie die Meldung von Nebenwirkungen an uns bzw. die Arzneimittelkommissionen Ihrer Kammern!

Um die Meldung einer Nebenwirkung so einfach wie möglich zu gestalten, stellen wir dazu unter nebenwirkungen.pei.de ein modernes und barrierefreies Meldeportal bereit. Die Meldungen werden unter Berücksichtigung des Datenschutzes und entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen an die Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance) weitergeleitet und fließen somit direkt in die europäische Risikoüberwachung ein. Tatsächlich trägt auf diese Weise jede einzelne Meldung, die wir erhalten, konsequent, zuverlässig und ohne weitere Umwege zur Sicherung der Arzneimittelsicherheit in Europa bei.

Take and tell – together for safer medicines

Prof. Dr. Karl Broich

Prof. Dr. Klaus Cichutek

// Fluorchinolone und ihr Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen – Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen //

W. SEEMANN

D. ORTIZ DE ORUÉ LUCANA

T. EUCKER

(BfArM)

Fluorchinolone zeichnen sich durch ein breites Wirkspektrum aus und werden für die Behandlung verschiedener, insbesondere schwerwiegender bakterieller Infektionen eingesetzt. Schon länger sind schwerwiegende Nebenwirkungen wie Rupturen der Achillessehne, QT-Zeit-Verlängerungen am Herzen sowie das neurotoxische Potenzial der Fluorchinolone bekannt. Des Weiteren weisen epidemiologische Studien auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Aortenaneurysmen und -dissektionen hin. Publizierte Daten aus dem Jahr 2018 bestätigten zudem erstmals den schädigenden Einfluss von Fluorchinolonen auf Aortengewebe in einem anerkannten Mausmodell. Im Rahmen eines neuen Signalverfahrens auf europäischer Ebene wurde das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) unter Federführung des BfArM diskutiert und bewertet. Unter Berücksichtigung der Evidenz epidemiologischer und nicht klinischer Studien wurde im PRAC mehrheitlich beschlossen, dass ein entsprechender Warnhinweis in die Produktinformationen von Fluorchinolonpräparaten zur systemischen und inhalativen Anwendung aufzunehmen ist. Hintergründe und Ergebnisse dieses Signalverfahrens werden im Folgenden zusammengefasst. Über ein vorheriges Signalverfahren wurde im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 01/2017 bereits berichtet.

HINTERGRÜNDE ZUM VERLAUF DES SIGNALVERFAHRENS

Zwei im Jahr 2015 veröffentlichte epidemiologische Studien fanden erstmals ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Aortenaneurysmen (AA) und Aortendissektionen (AD) unter der Einnahme von Fluorchinolonen.[1, 2] Diese Publikationen führten bereits 2016 zur Einleitung eines Bewertungsverfahrens auf europäischer Ebene unter deutscher Federführung; Hintergründe und Ausgang dieses Bewertungsverfahrens wurden bereits im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 01/2017 vorgestellt.[3] Aufgrund mangelnder eindeutiger Evidenz für einen Kausalzusammenhang kam der PRAC damals zu der Entscheidung, dass keine Aktualisierung der Produktinformationen (Fach- und Gebrauchsinformationen) erforderlich war. Die Inhaber der Zulassungen von Fluorchinolonpräparaten zur systemischen Anwendung wurden jedoch verpflichtet, Ereignisse von AA und AD weiterhin im Rahmen ihrer routinemäßigen Sicherheitsüberwachung zu beobachten.[4] Im Jahr 2018 wurde eine dritte epidemiologische Studie publiziert, die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für AA und AD unter der Gabe von Fluorchinolonen beobachtete.[5] Dies führte zur erneuten Diskussion des Signals. Die Signalbewertung auf europäischer Ebene im PRAC erfolgte unter Federführung des BfArM. Während der Signalbewertung im PRAC wurde zudem eine nicht klinische Studie publiziert, die den schädigenden Einfluss von Fluorchinolonen auf Aortengewebe in einem anerkannten Mausmodell bestätigte.[6] Die Notwendigkeit der Änderung von Fach- und Gebrauchsinformationen wurde unter Berücksichtigung der publizierten epidemiologischen und nicht klinischen Studien erneut überprüft. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass ausreichend Evidenz für die Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen besteht.[7] Informationen hinsichtlich eines erhöhten Risikos von AA/AD unter der Gabe von Fluorchinolonen wurden in Deutschland am 26.10.2018 mittels

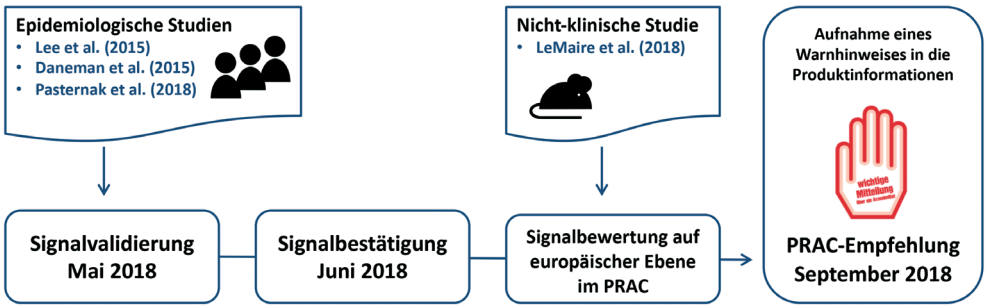


Abbildung: Schematischer Verlauf des Signalverfahrens zu Aortenaneurysmen und -dissektionen im Jahr 2018

eines Rote-Hand-Briefes kommuniziert. Der zeitliche Verlauf des Signalverfahrens zum Risiko von AA und AD im Jahr 2018 ist in der Abbildung oben schematisch dargestellt.

DIE FLUORCHINOLONTHERAPIE UND IHRE RISIKEN

Fluorchinolone bilden in Deutschland die viertstärkste Verordnungsgruppe bei den Antibiotika mit rund 28 Millionen definierten Tagesdosen im ambulanten Bereich.[8] Sie zeichnen sich durch ein breites Wirkspektrum aus und sind in der Europäischen Union für die Behandlung verschiedener bakterieller Infektionen zugelassen, hierunter auch lebensbedrohliche Infektionen. Schon länger sind schwerwiegende Nebenwirkungen wie Rupturen der Achillessehne, QT-Zeit-Verlängerungen am Herzen sowie das neurotoxische Potenzial der Fluorchinolone bekannt. In Anbetracht der gelisteten schädlichen Nebenwirkungen stieß das BfArM im Februar 2017 ein europäisches Risikobewertungsverfahren für Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone und Chinolone an[9] – mit dem Ziel einer umfassenden Bewertung von schweren und langanhaltenden Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem. In Folge der Neubewertung dieser Nebenwirkungen hat der PRAC Indikationseinschränkungen sowie die Marktrücknahme einiger dieser Antibiotika empfohlen; diese Empfehlung wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel befürwortet.[10] Zudem unterliefen Signale zum potenziellen Risiko von Netzhautablösungen, Augenentzündungen und Aortenaneurysmen / -dissektionen in der Vergangenheit ausführlichen Bewertungsverfahren auf europäischer Ebene. Als Folge unterliegen Ereignisse zu Netzhautablösungen und Augenentzündungen aktuell der routinemäßigen Überwachung,[11, 12] während für Aortenaneurysmen und -dissektionen vor Kurzem empfohlen wurde, entsprechende Warnhinweise in die Produktinformationen aufzunehmen.

AORTENANEURYSMEN UND AORTENDISSEKTIONEN

Aortenaneurysmen und -dissektionen sind seltene Ereignisse, die mit einer Inzidenz von ca. drei bis 30 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr auftreten. Definitionsgemäß werden Aneurysmen als eine fokale Aufweitung des Durchmessers einer Arterie um mindestens 50 Prozent des Normwertes bezeichnet. Inzidenz und Prävalenz von Aneurysmen variiert je nach Lokalisation (thorakal vs. abdominal); am häufigsten ist die abdominale Aorta von dilatativen Veränderungen betroffen. Im Fall einer Ruptur beträgt die Mortalität bis zu 80 Prozent.[13] Die Aortendissektion geht auf einen Einriss der Intima zurück und resultiert in einer Aufspaltung der Aortenwandschichten mit Einblutung. Es besteht die Gefahr einer Aortenruptur. Die Inzidenz der Aortendissektion liegt in der Regel bei drei bis sechs Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und ihr Ausgang ist oftmals letal.[14, 15]

Neben der arteriellen Hypertonie sind sowohl Atherosklerose, Rauchen, Alter, Lipidstoffwechselstörungen und Diabetes Risikofaktoren für die Entstehung von Aneurysmen und Dissektionen; seltener sind ange-

borene Störungen des Bindegewebes. Das männliche Geschlecht stellt ebenfalls einen erheblichen Risikofaktor dar, während bakterielle Infektionen an der Entstehung eines Aneurysmas eher selten beteiligt sind. Aneurysmen verursachen oftmals lange Zeit keinerlei Symptome. Beschwerden treten meist erst dann auf, wenn durch die Gefäßerweiterung ein Druck auf die umliegenden Organe oder Strukturen entsteht. Bei abdominellen Aneurysmen treten meist Beschwerden wie Bauch- und Rückenschmerzen auf, während sich thorakale Aneurysmen vermehrt durch Brustschmerzen auszeichnen.

DATEN ZUR BIOLOGISCHEN PLAUSIBILITÄT VON FLUORCHINOLONASSOZIIERTEN AORTENSCHÄDIGUNGEN

Für die Entstehung und Progression von Aneurysmen und Dissektionen wurde bislang ein ähnlicher Pathomechanismus vermutet, wie er bereits für fluorchinoloninduzierte Sehnenentzündungen und Sehnenrupturen postuliert wird. In erster Linie ist hier die fluorchinoloninduzierte Expression von Matrix-Metalloproteasen (MMP) zu nennen, die in der Lage sind, wesentliche Komponenten der Aortenwand – wie Kollagen und Elastin – zu degradieren. Publizierte Daten aus dem Jahr 2018 bestätigten erstmals den schädigenden Einfluss von Fluorchinolonen auf Aortengewebe in einem anerkannten Mausmodell[6] – dem Angiotensin-II-Modell.[16] Der Mausstamm C57BL/6 entwickelt unter Angiotensin-II-Infusion sporadisch Aneurysmen; diese Entwicklung kann durch eine fettreiche Ernährung weiter forciert werden.[17]

In der nicht klinischen Studie von LeMaire und Kollegen wurden vier Wochen alte Mäuse beiderlei Geschlechts mit einer Kombination aus fettreicher Ernährung (Woche 1–8) und subkutaner Angiotensin-II-Infusion (1.000 ng/min/kg, Woche 5–8) behandelt. Die Tiere erhielten in Woche 5–8 entweder zusätzlich Ciprofloxacin (100 mg/kg/Tag) oder die Trägersubstanz (Vehikel) per Magensonde. Die in den Tierversuchen verwendete Dosierung von Ciprofloxacin basiert auf der humanen Einzeldosis von 500 mg (ca. 8,3 mg/kg, bei einem Körpergewicht von 60 kg), die unter Berücksichtigung der Korrekturfaktoren für die Körperoberfläche spezifisch für die einzelne Spezies umgerechnet werden kann.[18] Die Entstehung von Aortenaneurysmen und -dissektionen wurde nach Ablauf der Studienzeit zwischen beiden Gruppen verglichen. Zusätzlich wurden histologische Untersuchungen mit dem isolierten Aortengewebe durchgeführt.

Die Kombination aus fettreicher Ernährung und subkutaner Angiotensin-II-Infusion führte bei 71 Prozent der Mäuse zu messbaren Gefäßerweiterungen in verschiedenen Segmenten der Aorta. Wurden die Mäuse zusätzlich mit Ciprofloxacin behandelt, stieg dieser Prozentsatz auf 98 Prozent an. Zudem wiesen einige der isolierten Aorten starke Läsionen auf. Unter Ciprofloxacin war die Inzidenz von Aortenaneurysmen und -dissektionen deutlich erhöht; eine tödliche Ruptur wurde in 15 Prozent der Fälle beobachtet. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen. In Abwesenheit der Kombinationsbehandlung aus fettreicher Ernährung und Angiotensin-II-Infusion induzierte die Gabe von Ciprofloxacin in Kontrollmäusen dagegen weder Aortenaneurysmen noch Aortendissektionen – in vier von 20 Tieren (20 %) konnten lediglich Gefäßerweiterungen festgestellt werden. Folglich scheint Ciprofloxacin die Bildung von Aortenaneurysmen und -dissektionen insbesondere zu forcieren, wenn bereits Gefäßschädigungen vorliegen. Somit scheint zwar keine Neubildung induziert zu werden, jedoch eine Verschlechterung des Zustands bereits bestehender Läsionen.

Die histologischen Untersuchungen der Aortenwände zeigten eine vermehrte Zerstörung und Fragmentierung von elastischen Fasern im Angiotensin-II-Modell unter Ciprofloxacin-Exposition. Der Gehalt des Enzyms Lysyloxidase (LOX), das an der Stabilisierung der extrazellulären Matrix beteiligt ist, war vermindert. Im Gegensatz dazu waren Aktivität und Expression der Matrix-Metalloprotease 9 (MMP-9) erhöht, die am Abbau der extrazellulären Matrix beteiligt ist. Darüber hinaus wurde eine Erhöhung des

Tabelle 1: Vergleich der Inzidenzen von Aortenaneurysmen (AA), Aortendissektionen (AD) und Rupturen der Aorta

Ereignis	Kontrolltiere		Fettreiche Ernährung + Angiotensin-II-Infusion	
	+ Vehikel (n = 20)	+ Ciprofloxacin (n = 20)	+ Vehikel (n = 38)	+ Ciprofloxacin (n = 48)
Dilatation	0 (0 %)	4 (20 %)	27 (71 %)	47 (98 %)
AA, AD, Ruptur	0 (0 %)	0 (0 %)	17 (45 %)	38 (78 %)
AD, Ruptur	0 (0 %)	0 (0 %)	9 (24 %)	32 (67 %)
Ruptur	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (15 %)

Gehalts sowohl von Schlüsselproteinen der Nekroptose als auch von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) festgestellt. In den Gewebeproben wurden zudem vermehrt abgestorbene Zellen nachgewiesen. Diese Veränderungen wurden insbesondere im Bereich der Läsionen beobachtet. Experimente an Zellkulturen glatter Muskelzellen bestätigten die Befunde der histologischen Untersuchungen.

Ciprofloxacin ist das am häufigsten verschriebene Fluorchinolon und folglich die beste Wahl für erste Toxizitätsstudien. Es wurde zwar kein weiteres Fluorchinolon in den Experimenten getestet, jedoch ist anzunehmen, dass es sich aufgrund der pharmakologischen Wirkungen um einen Klasseneffekt dieser Arzneistoffgruppe handelt. Zeit- und dosisabhängige Effekte wurden in der Studie nicht untersucht. Zudem fehlen Informationen hinsichtlich der in vivo erzielten Blutplasmaspiegel (c_{max}, AUC). Ohne pharmakokinetische Daten können nur bedingt Rückschlüsse auf den potenziell schädigenden Effekt therapeutischer Dosen gezogen werden. Trotz der genannten Limitationen zeigt die Studie erstmals die Schädigung von Aortengewebe durch ein Fluorchinolon. Diese Daten erhärten den Verdacht eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem in epidemiologischen Studien beobachteten Risiko für AA/AD und der Gabe von Fluorchinolonen.

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN ZUM RISIKO VON AORTENANEURYSMEN UND -DISSEKTIONEN UNTER DER THERAPIE MIT FLUORCHINOLONEN

Im Jahr 2018 erfolgte auf Grundlage von drei publizierten epidemiologischen Studien die erneute Öffnung des Signalverfahrens zum erhöhten Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen unter der Einnahme von Fluorchinolonen. Tabelle 2 (Seite 8) gibt eine kurze Übersicht über die epidemiologischen Studien des Signalverfahrens.

Zwei dieser Studien – die taiwanesische Fall-Kontroll-Studie und die kanadische Kohortenstudie – wurden bereits in einer früheren Ausgabe des Bulletins zur Arzneimittelinformation vorgestellt.[3] Bei der zuletzt publizierten Studie von Pasternak und Kollegen handelt es sich um eine schwedische Kohortenstudie, deren Studiendurchführung und Ergebnisse nachfolgend zusammengefasst sind.

DIE SCHWEDISCHE KOHORTENSTUDIE[5]

In der schwedischen Kohortenstudie wurde das Risiko für AA und AD unter der Einnahme von oralen Fluorchinolonen im Vergleich zu Amoxicillin untersucht. Für die Studie wurden Daten aus verlinkten schwedischen Registern verwendet, die Informationen zu Patienteneigenschaften, Verschreibungen und Diagnosen lieferten. Die Studienpopulation bestand aus älteren Patienten mit einem Mindestalter von

Tabelle 2: Tabellarische Übersicht über die epidemiologischen Studien des Signalverfahrens zum erhöhten Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen

95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall; n = Anzahl der Studienteilnehmer; FQ = Fluorchinolone; AA = Aortenaneurysma; AD = Aortendissektion; OR = Odds Ratio; HR = Hazard Ratio

Epidemiologische Studie	Lee et al. (2015)[2]	Daneman et al. (2015)[1]	Pasternak et al. (2018)[5]
Studiendesign	Fall-Kontroll-Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Studienland	Taiwan	Kanada	Schweden
Studienpopulation	Erwachsene (≥ 18 Jahren)	Erwachsene (> 65 Jahre)	Erwachsene (> 50 Jahre)
Studiengröße	$n_{Fälle}$ = 1.477 $n_{Kontrollen}$ = 147. 700	n_{FQ} = 657.950 $n_{Kontrollen}$ = 1.086.410	n_{FQ} = 360.088 $n_{Amoxicillin}$ = 360.088
Exposition	Fluorchinolone	Fluorchinolone	Fluorchinolone
Vergleich	keine Exposition	keine Exposition	Amoxicillin
Ereignis	Hospitalisierung aufgrund der Diagnose AA und / oder AD	Hospitalisierung oder Einlieferung in eine Notaufnahme aufgrund der Diagnose AA	Hospitalisierung, Einlieferung in eine Notaufnahme oder Tod aufgrund der Diagnose AA und / oder AD
Regressionsmodell	logistische Regression	Cox-Regression	Cox-Regression
adjustierte Risikoschätzer	OR = 1,75 (95 %-KI: 1,11–2,73)	HR = 2,24 (95 %-KI: 2,02–2,49)	HR = 1,66 (95 %-KI: 1,12–2,46)

50 Jahren, die im Studienzeitraum (Juli 2006 bis Dezember 2013) mindestens eine Verschreibung über ein Fluorchinolon oder Amoxicillin erhielten. Die „Zeit unter Risiko" begann mit dem Tag einer Verschreibung und endete entweder mit (i) dem Eintritt eines Ereignisses, (ii) dem Ende der Beobachtungszeit (60 Tage), (iii) dem Studienende (31. Dezember 2013), (iv) einer Krankenhauseinweisung, (v) dem Tod oder (vi) der Verschreibung eines neuen Antibiotikums innerhalb der Beobachtungszeit. Patienten mit der Diagnose AA / AD vor Studieneinschluss, Erkrankungen im Endstadium oder diagnostiziertem Drogen- / Alkoholmissbrauch wurden von der Studie ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten durften in der „Zeit unter Risiko" nicht mit mehreren Antibiotika am gleichen Tag behandelt werden und keine Krankenhausaufenthalte binnen 120 Tagen vor Behandlungsbeginn aufweisen.

Um eine Vergleichbarkeit der Kohorten zu erreichen, wurden die Behandlungsperioden unter Fluorchinolonen und Amoxicillin anhand ihres Propensity Scores (PS) in einem Verhältnis von 1 : 1 „gematcht". Der geschätzte PS bildet die Wahrscheinlichkeit ab, mit der ein Patient die zu prüfende Therapie erhält. Der PS wurde mittels logistischer Regression unter Berücksichtigung der vorliegenden Patientendaten (demografische Daten und medizinische Vorgeschichte) für jede einzelne Behandlungsperiode geschätzt. Ein Patient konnte folglich mehrere Behandlungsperioden in die Auswertung einbringen, sofern mindestens 120 Tage zwischen diesen lagen. Die Voraussetzung für ein gesichertes Ereignis war eine

Hospitalisierung, die Einlieferung in eine Notaufnahme oder der Tod aufgrund einer Diagnose von AA/AD gemäß ICD-10 (primäre Diagnose: I71.0–I71.9). Das Ereignis durfte pro Patient nur einmalig eintreten. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Cox-Regression unter Schätzung des Ereignisrisikos (Hazard) für Fluorchinolone und Amoxicillin. Das Hazard Ratio (HR) ist der Quotient aus den Hazards beider Kohorten und gibt das Risikoverhältnis zwischen den Behandlungsgruppen an. Subgruppenanalysen dienten der Identifizierung stärker gefährdeter Patientengruppen und Sensitivitätsanalysen der Überprüfung der Robustheit der primären Ergebnisse.

Nach dem PS-Matching waren die erfassten Patienteneigenschaften zwischen beiden Behandlungsgruppen gleichmäßig verteilt. Im Fall der Fluorchinolonexposition wurden in der Zeit unter Risiko 64 Fälle von AA/AD innerhalb von 360.088 Behandlungsperioden beobachtet (1,2 Ereignisse pro 1.000 Personenjahre), verglichen mit 40 Fällen unter Amoxicillin (0,7 Ereignisse pro 1.000 Personenjahre). Von den 64 Fällen unter Fluorchinolonbehandlung ereigneten sich 26 Fälle innerhalb der ersten zehn Tage nach Behandlungsbeginn.

Im Vergleich zu Amoxicillin wurde unter der Einnahme von Fluorchinolonen ein knapp zweifach erhöhtes Risiko beobachtet (Tabelle 3). Die durchgeführten Subgruppenanalysen besaßen dagegen eine zu geringe Präzision, um Unterschiede zwischen Männern und Frauen oder verschiedener Altersgruppen aufdecken zu können. Im Gegensatz zur taiwanesischen Fall-Kontroll-Studie konnte zudem kein erhöhtes Risiko von Dissektionen allein beobachtet werden; hierbei mag es sich um einen Zufallseffekt handeln, kann aber auch an der geringen Fallzahl liegen (Fluorchinolon: n = 9, Amoxicillin: n = 10).

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der Risikoschätzer für die durchgeführten Analysen (primäre Analyse, Subgruppenanalysen, Sensitivitätsanalysen)

95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall; AA = Aortenaneurysma; AD = Aortendissektion; OR = Odds Ratio; HR = Hazard Ratio

Primäre Analyse	HR (95 %-KI)
Hospitalisierung, Einlieferung in die Notaufnahme oder Tod wegen AA/AD	1,66 (1,12–2,46)
Subgruppenanalysen	
Geschlecht	
Frauen	2,14 (1,04–4,39)
Männer	1,48 (0,92–2,39)
Alter	
50–64 Jahre	1,58 (0,61–4,07)
≥ 65 Jahre	1,70 (1,10–2,62)
Ereignis	
AA	1,90 (1,22–2,96)
AD	0,93 (0,38–2,29)
Sensitivitätsanalysen	
beschränkt auf Dissektionen und Rupturen	1,45 (0,84–2,51)
beschränkt auf AA/AD im Rahmen einer Hospitalisierung oder wenn es sich um die zugrunde liegende Todesursache handelte	1,61 (1,06–2,45)
beschränkt auf Fälle, die nach Diagnose operiert wurden, innerhalb von 30 Tagen verstarben oder AA/AD die zugrunde liegende Todesursache war	1,53 (0,96–2,45)

REFERENZEN

1. Daneman N et al.: Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. BMJ Open. 2015;5(11):e010077

2. Lee CC et al.: Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. JAMA Intern Med. 2015;175(11):1839-1847

3. Seemann W et al.: Neue Daten zum Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen unter der Gabe von Fluorchinolonen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2017:3-11

4. EMA: PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/634818/2016; www.ema.europa.eu

5. Pasternak B et al.: Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. BMJ. 2018;360:k678

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

7. EMA: PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/595691/2018; www.ema.europa.eu

8. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2018, Kapitel 12: 325-343. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 2017

9. 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; Zugriff am 15.10.2018

10. BfArM: Risikobewertungsverfahren. Fluorchinolone: Schwere und langanhaltende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem. 16.11.2018; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html; Zugriff am 15.10.2018

11. EMA: PRAC recommendations on signals - Adopted at the PRAC meeting of 10-13 May 2016. 26 May 2016. EMA/PRAC/313187/2016; www.ema.europa.eu

12. EMA: PRAC recommendations on signals - Adopted at the PRAC meeting of 24-27 October 2016. 10 November 2016. EMA/PRAC/700146/2016; www.ema.europa.eu

Bei den beobachteten Aneurysmen handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um abdominale Aortenaneurysmen; im Fall der Fluorchinolone waren es 36 Fälle und unter Amoxicillin 14 Fälle. Die Robustheit der primären Analyse wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt, auch wenn diese nur eine geringe Präzision aufwiesen.

DISKUSSION DER STUDIENERGEBNISSE

Die Daten der schwedischen Kohortenstudie stimmten mit den Ergebnissen der epidemiologischen Studien aus dem Jahr 2015 überein.[3] Alle drei Studien identifizierten ein ca. zweifach erhöhtes Risiko für AA/AD unter der Gabe von Fluorchinolonen (Tabelle 2). Bei allen Studien handelt es sich um große Datenbankstudien, welche die Detektion seltener Ereignisse ermöglichen. Vorteile von Datenbankstudien sind ihre in der Regel geringere Anfälligkeit gegenüber Stichprobenverzerrungen (selection bias) und Erinnerungsfehlern (recall bias). Sie liefern zudem verlässliche Informationen über Arzneimittelverschreibungen im ambulanten Bereich und Diagnosen im Fall der Hospitalisierung. Eine Überprüfung der tatsächlichen Medikamenteneinnahme durch den Patienten ist jedoch nicht möglich und Diagnosestellungen mittels ICD-Codierung können fehlerbehaftet sein. Folglich können die Ergebnisse von Datenbankstudien durch falsche Zuordnungen der Patienten verzerrt sein (misclassification bias).

Neben angeborenen Bindegewebsstörungen und den klassischen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Rauchen, Atherosklerose, Lipidstoffwechselstörungen und Diabetes sind auch Infektionen selbst ein Risikofaktor für die Entstehung von Aneurysmen (confounding by indication). Die kanadische Kohortenstudie von Daneman und Kollegen zeigte bereits, dass Patienten unter Antibiotikatherapie generell ein höheres Risiko für AA/AD aufweisen. Der Einsatz einer aktiven Vergleichssubstanz ist somit ein entscheidender Vorteil der schwedischen Studie gegenüber den zuvor publizierten Studien. Durch den Vergleich mit Amoxicillin werden Verzerrungen reduziert, die durch mit der Einnahme eines Antibiotikums einhergehende Störfaktoren bedingt sind.

Um gültige Aussagen zum Risiko von Aortenaneursymen und -dissektionen machen zu können, dürfen sich die Patienten nur hinsichtlich ihrer Arzneimittelexposition unterscheiden. Einige Risikofaktoren werden in vielen Datenbanken jedoch gar nicht oder nur unzureichend erfasst. Unbekannte Störfaktoren (Confounder) können trotz PS-Matching zu einer Verzerrung des Ergebnisses führen, wenn diese Confounder zwischen den Behandlungsgruppen ungleichmäßig verteilt sind. Rauchen stellt beispielsweise einen der primären Risikofaktoren für die Entstehung von Aneurysmen und Dissektionen dar, der lediglich in der taiwanesischen Studie erhoben wurde. Verzerrungen durch unbekannte Confounder können auch nachträglich nicht mehr adjustiert werden; sie können jedoch durch Erfassung stellvertretender Variablen reduziert werden. In den epidemiologischen Studien wurden deshalb Folgeerkrankungen des Rauchens wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung berücksichtigt.

Abgesehen von der gesundheitlichen Verfassung der Patienten zu Studienbeginn, kann auch die Verschlechterung des Gesundheitszustandes über die Studienzeit hinweg zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen (time-varying confounding bzw. confounding by disease severity mit über die Zeit zunehmender Krankheitslast); dies insbesondere bei prospektiven Studien mit langen Laufzeiten wie im Fall der kanadischen Kohortenstudie. Im Fall der schwedischen Studie von Pasternak und Kollegen wird der PS jedoch für jede Behandlungsperiode neu geschätzt. Somit ist der Einfluss der Krankheitsprogression vernachlässigbar, auch wenn ein Patient mehrere Behandlungsperioden in die Analyse einbringt. Zudem wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität beobachtet. Das weist darauf hin, dass der Gesundheitszustand beider Behandlungsgruppen vergleichbar war.

Symptomlose Aneurysmen und Dissektionen werden häufig im Rahmen von Routineuntersuchungen

13. Baumann F et al.: Aortenaneurysma und -dissektion. Der Internist. 2013;54(5):535-542

14. Dominic PJ et al.: Population-based Study of Incidence and Outcome of Acute Aortic Dissection and Premorbid Risk Factors Control. Circulation. 2013;127:2031-2037

15. Nienaber CA: Management of acute aortic dissection. Lancet. 2015;385:800-811

16. Daugherty A et al.: Mouse models of abdominal aortic aneurysms. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(3):429-434

17. Police SB et al.: Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(10):1458-1464

18. Nair AB et al.: A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharm. 2016;7(2):27-31

mittels bildgebender Verfahren diagnostiziert. Nehmen Patienten einer Behandlungsgruppe häufiger Leistungen des Gesundheitswesens in Anspruch, könnten Aneurysmen und Dissektionen häufiger durch Zufall diagnostiziert werden (diagnostic suspicion bias). Mehrheitlich wurden die Aneurysmen und Dissektionen nur wenige Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie diagnostiziert, was zunächst für eine Zufallsdiagnose spricht. Der rasche Eintritt von unerwünschten Ereignissen ist unter der Gabe von Fluorchinolonen jedoch bereits bekannt. Zu nennen sind hier die Sehnenrupturen, die auf einem vergleichbaren Pathomechanismus beruhen. Zufallsdiagnosen sind bei schwerwiegenden Ereignissen wie Rupturen unwahrscheinlicher und wurden bei der schwedischen Kohortenstudie mittels Sensitivitätsanalysen separat betrachtet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit der primären Analyse, auch wenn die Präzision der Risikoschätzer geringer war. Es kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass noch nicht diagnostizierte Aneurysmen mit Symptomen einhergehen, die zur Initiierung einer Antibiotikatherapie führen. Dies kann zu einer umgekehrten Schlussfolgerung hinsichtlich der Kausalität von Exposition und Ereignis führen (protopathic bias); dieser Bias kann bei keiner der drei Studien ausgeschlossen werden.

Bei allen epidemiologischen Studien können die ermittelten erhöhten Risiken für AA und AD unter der Gabe von Fluorchinolonen mehr oder weniger durch die oben erwähnten Störfaktoren verzerrt werden. Von allen drei Studien weist die kanadische Kohortenstudie jedoch das beste Studiendesign auf, um den Einfluss von Störfaktoren zu minimieren. Dabei sind vor allem der Einsatz der aktiven Vergleichssubstanz Amoxicillin und das Matchen einzelner Behandlungsperioden zu nennen.

ENTSCHEIDUNG IM PRAC ZUM SIGNAL

Unter Berücksichtigung der Evidenz epidemiologischer und nicht klinischer Studien wurde im PRAC mehrheitlich beschlossen, dass die Inhaber der Zulassung von Fluorchinolonpräparaten zur systemischen oder inhalativen Anwendung einen Warnhinweis zum Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen in die Produktinformation aufnehmen sollen. Ärzte und Apotheker wurden mittels eines Rote-Hand-Briefes über dieses neue Risiko informiert.

FAZIT

Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone können das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen erhöhen, insbesondere bei älteren Personen. Basierend auf den Daten der nicht klinischen Studie scheint durch die Gabe von Fluorchinolonen keine Neubildung von Aneurysmen und Dissektionen induziert zu werden, jedoch eine Verschlimmerung bereits bestehender Läsionen.

Bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden.

Prädisponierende Faktoren für Aortenaneurysmen und -dissektionen sind unter anderem: Aneurysma-Erkrankung in der Familienanamnese, vorbestehendes Aortenaneurysma oder vorbestehende Aortendissektion, Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellen-Arteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie und Atherosklerose.

Patienten sollten über das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen informiert und dazu aufgefordert werden, bei plötzlich auftretenden schweren Bauch-, Brustkorb- oder Rückenschmerzen unverzüglich in der Notaufnahme ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

// Biotininterferenzen: Ein mögliches Problem bei klinischen Laboruntersuchungen //

J. KATIĆ

N. BICK

(BfArM)

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat auf europäischer Ebene ein Signalverfahren initiiert, um das Risiko der Biotininterferenz mit klinischen Laboruntersuchungen zu evaluieren. Hintergrund war eine erhöhte Anzahl an Fallberichten, in denen bei Patienten, die Biotin eingenommen hatten, verfälschte Ergebnisse von Laboruntersuchungen beschrieben wurden. Betroffene Laboruntersuchungen beziehen sich auf Assays, die auf einem Streptavidin-Biotin-Testprinzip beruhen. Unerkannte, durch Biotin verursachte Störungen von Laboruntersuchungen (z. B. bei der Schilddrüsenhormonbestimmung oder der Messung kardialer Marker) können ein Risiko für verzögerte Diagnosestellungen, falsche Diagnosen und unnötige Behandlungen darstellen. Ziel dieses Artikels ist es, den Zusammenhang der Anwendung von Biotin und möglichen Interferenzen mit Immunoassays aufzuzeigen, eine Übersicht über potenziell betroffene Biomarker zu geben sowie mögliche Handlungsempfehlungen zu beschreiben.

HINTERGRUND ZUR ANWENDUNG VON BIOTIN

Biotin, auch als Vitamin B7 oder Vitamin H bezeichnet, ist ein wasserlösliches Vitamin, das eine bedeutende Rolle im Stoffwechsel von Fettsäuren, Kohlenhydraten und Proteinen sowie bei der epigenetischen Genregulation spielt.[1] Der Organismus des Menschen kann Biotin nicht selbst synthetisieren und ist abhängig von der Aufnahme durch die Nahrung.[2]

Laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung wird die angemessene Zufuhr von Biotin für Jugendliche und Erwachsene, einschließlich schwangerer und stillender Frauen, auf 30 bis 60 Mikrogramm pro Tag geschätzt.[3] Bei Säuglingen liegen die Werte bei fünf bis zehn Mikrogramm pro Tag, während sich die angemessene Zufuhr bei Ein- bis 15-Jährigen altersabhängig zwischen zehn und 35 Mikrogramm pro Tag bewegt.[3]

Biotin ist ein wichtiges Coenzym von Carboxylasen, die an der Glukoneogenese, Fettsäuresynthese und beim Abbau mehrerer Aminosäuren beteiligt sind.[1, 4] Die Bindung von Biotin an inaktive Apocarboxylasen wird durch das Enzym Holocarboxylase-Synthetase katalysiert und ist notwendig für die Entstehung von aktiven Holocarboxylasen.[4] Das Enzym Biotinidase ist wiederum für die Biotinfreisetzung von Proteinen aus der Nahrung, aber auch für dessen Wiederverwertung nach dem proteolytischen Abbau der Holocarboxylasen zuständig.[4]

Auf dem deutschen Markt gibt es zahlreiche Nahrungsergänzungsmittel, die den oben genannten Tagesbedarf an Biotin abdecken, aber auch solche, die in einem deutlich höheren Dosierungsbereich von beispielsweise zehn Milligramm pro Tag liegen. Allgemein werden biotinhaltige Nahrungsergänzungsmittel für die Unterstützung des Stoffwechsels und der neurologischen Funktion sowie zur Förderung gesunder Haut, Haare und Nägel genutzt.[5]

In Fertigarzneimitteln ist Biotin unter anderem zur entsprechenden Vitaminzufuhr für den täglichen Bedarf im Rahmen einer parenteralen Ernährung sowie zur Therapie von Biotinmangelzuständen in Stärken bis zu zehn Milligramm Biotin pro Darreichungsform erhältlich.[6, 7] Nutritiv bedingter Biotinmangel kommt äußerst selten vor, wohingegen die lebenslange Biotineinnahme bei angeborenen Defekten im

Biotinstoffwechsel (Holocarboxylase-Synthetase- und Biotinidasemangel) sowie der biotinresponsiven Störung der Basalganglien unabdingbar ist, um das Auftreten lebensbedrohlicher Symptome zu verhindern.[2, 4, 8–11] Die erforderliche Dosis ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und wird individuell festgelegt. Es wurde über einen Dosierungsbereich von 2,5 Milligramm bis hin zu 300 Milligramm pro Tag berichtet.[4, 12] Laut der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenenscreening gehören Defekte im Biotinstoffwechsel zu den Zielerkrankungen, die bei Neugeborenen gescreent werden, da eine frühzeitige Therapie den tödlichen Verlauf verhindern kann.[13]

Darüber hinaus wurde eine sogenannte Hochdosis-Biotin-Einnahme von 300 Milligramm pro Tag in klinischen Studien an erwachsenen Patienten zur Behandlung von progressiver Multipler Sklerose untersucht.[14–15] Ein entsprechender Zulassungsantrag wurde jedoch infolge unzureichender Daten zurückgezogen.[16] Dennoch ist nicht auszuschließen, dass einzelne Patienten eine Hochdosis-Biotin-Therapie durch eine Teilnahme an klinischen Studien[17–19] oder durch die Verordnung von Rezepturarzneimitteln erhalten.

STREPTAVIDIN-BIOTIN-IMMUNOASSAYS

Der Einsatz von Biotin reicht weit über die genannten therapeutischen und kosmetischen Zwecke hinaus, da die hochselektive und stabile Interaktion von Biotin und Streptavidin eine breite Anwendung in biotechnologischen und labormedizinischen Methoden hat.[20, 21] Die Interaktion von Biotin und Streptavidin wird beispielsweise seit Jahrzenten als grundlegendes Testprinzip zur Entwicklung empfindlicher und präziser Immunoassays verwendet.[22]

Aufgrund ihrer leistungsfähigen Technologie sind Immunoassays in klinischen Laboren weit verbreitet.[21, 23] Ihre vollständige Automatisierung bietet eine Reihe von Vorteilen, wie z. B. die schnelle Durchführung der Tests sowie eine hohe Empfindlichkeit und Präzision.[23] In Immunoassays agieren markierte Antikörper, die spezifisch für die zu analysierende Substanz sind, als Nachweismoleküle.[21] In Streptavidin-Biotin-Immunoassays dienen Streptavidin-beschichtete magnetische Partikel an der Festphase als Mittel zur spezifischen Erkennung und Bindung von biotinylierten Antikörpern, die mit dem zu analysierenden Biomarker (Analyten) gekoppelt sind.[24, 25] An der Festphase wird anschließend das Signal generiert.

Eine erhöhte Biotinkonzentration in der Probe kann bei der Durchführung solcher Assays Störeffekte auslösen, da es mit biotinylierten Reagenzien um Bindungsstellen an Streptavidin konkurriert.[26, 27] Mechanismen der Biotininterferenz sind anhand zweier üblicher Testprinzipien, des Sandwich- und des kompetitiven Immunoassays, auf Abbildung 1 und Abbildung 2 (Seite 14) dargestellt.

Im Sandwichassayformat (Abbildung 1) ist die Konzentration des gemessenen Biomarkers (Analyten) direkt proportional zur Signalintensität der Festphase. Exogenes Biotin konkurriert mit der Bindung der markierten Komplexe an die Festphase, schwächt die Signalintensität der gebundenen Fraktion und produziert falsch niedrige Testergebnisse.[26, 27] Im kompetitiven Assayformat (Abbildung 2) ist die Konzentration des Biomarkers (Analyten) umgekehrt proportional zur Signalintensität der Festphase.[26, 27] Auch hier beeinflusst exogenes Biotin die Signalintensität der Festphase und resultiert in einem falsch erhöhten Testergebnis.[26, 27] Im Allgemeinen führen Biotininterferenzen zu falsch niedrigen Testergebnissen in Sandwichimmunoassays und zu falsch erhöhten Testergebnissen in kompetitiven Immunoassays, die auf einer Streptavidin-Biotin-Methode beruhen.[23]

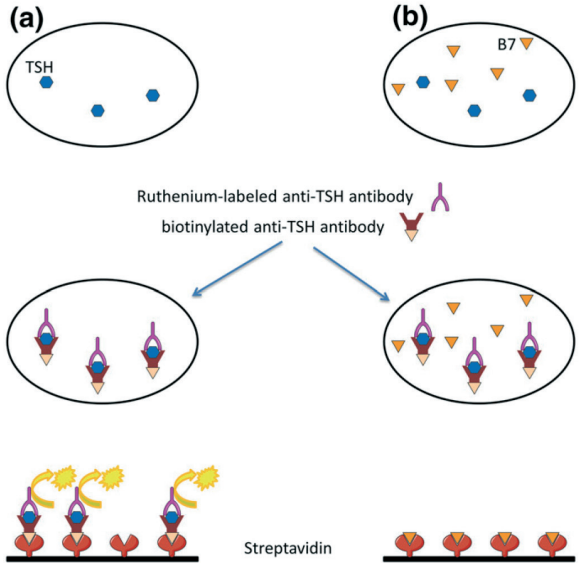


Abbildung 1: Mechanismus der Biotininterferenz am Beispiel eines Sandwichassays zur Messung von TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon)

a) In der Probe: TSH

b) In der Probe: TSH + Biotin

Quelle: nach Al-Salameh et al.[27]

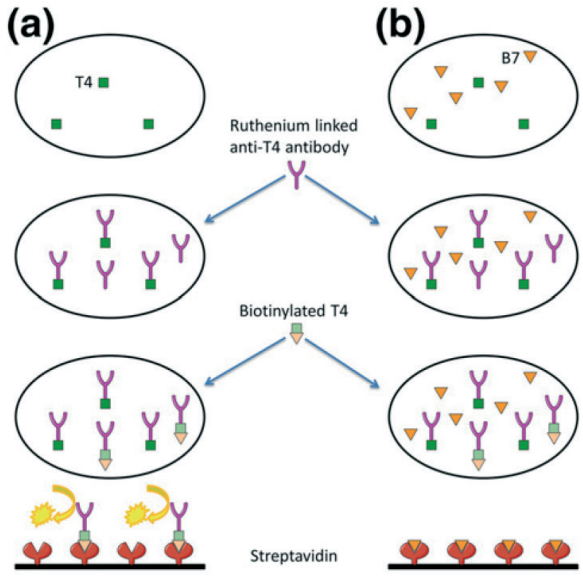


Abbildung 2: Mechanismus der Biotininterferenz am Beispiel eines kompetitiven T4 (Thyroxin)-Assays

a) In der Probe: T4

b) In der Probe: T4 + Biotin

Quelle: nach Al-Salameh et al.[27]

WELCHE BIOMARKER SIND BETROFFEN?

Es ist abhängig vom einzelnen Testprinzip, ob ein Risiko für ein biotinbedingtes falsches Ergebnis der Laboruntersuchungen besteht, und kann sich dementsprechend von Labor zu Labor unterscheiden. Das Ausmaß des Störeffekts ist jedoch durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren gekennzeichnet, einschließlich der individuellen klinischen Charakteristika des Patienten, der Anwendungsdauer und der Biotindosis, dem zeitlichen Abstand zwischen der letzten Biotineinnahme und der Probenentnahme, aber auch der inhärenten Anfälligkeit des jeweiligen Assays für Störeffekte.[28]

Tabelle 1 listet potenziell betroffene Biomarker auf. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Auflistung

keine vollständigen Informationen über potenziell betroffene Biomarker beinhaltet, sondern nur über diejenigen, für die Interferenzen in gut dokumentierten Fallberichten, nicht klinischen und klinischen Studien beobachtet wurden.

Tabelle 1: Biomarker, für die Interferenzen in ausgewählten Fallberichten, nicht klinischen und klinischen Studien beobachtet wurden

Testsystem	Sandwich-Immunoassays	Kompetitive Immunoassays
Ortho Clinical Diagnostic Vitros 5.600	CK-MB, TSH, AFP, Ferritin, Prolaktin, β-HCG, NT-proBNP, PTH, FSH, LH, HBeAg[28–31]	Cortisol, Gesamttestosteron, Anti-HBe[29–31]
Roche Cobas e602	LH, FSH, TSH, SHBG, Prolaktin, Troponin T, Insulin, pro-BNP, freies PSA, PTH, ACTH, CA19-9, CA15-3, Troponin T hochsensitiv[32, 33]	DHEA-S, Estradiol, Progesteron, Testosteron, Cortisol, freies T3, freies T4, anti-Tg, anti-TPO, anti-TSHR, Folat, Digoxin, 25-OHD, total T3[28, 32]
Siemens Dimension Vista 1.500	Troponin, NT-Pro-BNP, TSH[34]	Progesteron, Estradiol, Digoxin, freies T3, freies T4[34]
Beckman DxI	Thyreoglobulin[35]	freies T3, freies T4[35]

CK-MB: MB-Isoenzym der Kreatininkinase; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; AFP: alpha-Fetoprotein; β-HCG: beta-humanes Choriogonadotropin; NT-proBNP: N-terminales Fragment des B-Typ natriuretischen Peptids; PTH: Parathormon; FSH: follikelstimulierendes Hormon; LH: luteinisierendes Hormon; HBeAg: Hepatitis-B-envelope-Antigen; Anti-HBe: Antikörper gegen das Hepatitis-B-envelope-Antigen; SHBG: sexualhormonbindendes Globulin; PSA: prostataspezifisches Antigen; ACTH: adrenocorticotropes Hormon; DHEA-S: Dehydroepiandrosteronsulfat; T3: Trijodthyronin; T4: Thyroxin; anti-TG: Anti-Thyreoglobulin; anti-TPO: Anti-Thyreoperoxydase; anti-TSHR: Anti-TSH-Rezeptor; 25-OHD: 25-OH-Vitamin D

RELEVANZ DES RISIKOS IM KLINISCHEN ALLTAG

Wie zuvor beschrieben, können Laboruntersuchungen bei Patienten, die Biotin einnehmen, falsch erhöhte oder falsch niedrige Werte einer Vielzahl von zu analysierenden Biomarkern (Analyten) aufweisen, wenn die angewandte Methode auf einem Streptavidin-Biotin-Testprinzip beruht. Unerkannte, durch Biotin verursachte Störungen von Laboruntersuchungen stellen ein Risiko verzögerter Diagnosestellungen, falscher Diagnosen und unnötiger Behandlungen dar.

Besondere Aufmerksamkeit ist vor allem bei einer Hochdosis-Biotin-Therapie geboten, die bei Erwachsenen zur Behandlung Multipler Sklerose oder bei Patienten, die unter seltenen metabolischen Erkrankungen leiden, angewendet wird.[12] Die U.S. Food and Drug Aministration (FDA) berichtete über einen Patienten, der eine Hochdosis-Biotin-Therapie zur Behandlung von Multipler Sklerose bekam.[36, 37] Der Patient wurde wegen Brustschmerzen in die Notfallstation aufgenommen und starb, nachdem Laboruntersuchungen einen falsch negativen Troponinwert zeigten, wobei die angewandte Testmethode bekanntermaßen anfällig für Störungen durch Biotin war.[36, 37] Troponin ist nämlich ein wichtiger Biomarker, der die Diagnose und Bestätigung eines akuten Myokardinfarkts unterstützt.

Exemplarisch sind in Tabelle 2 Angaben zur Biotininterferenz aus den Gebrauchsanweisungen von Troponinassays unterschiedlicher Hersteller abgebildet, von denen drei Hersteller auf das Streptavidin-Biotin-Testprinzip zurückgreifen.

Tabelle 2: Exemplarische Angaben zur Biotininterferenz mit Troponinassays unterschiedlicher Hersteller

Hersteller	Test	System	Biotin-Streptavidin-Testprinzip JA/NEIN	Geschätzte Richtung der Biotin-interferenz	Angaben zur Biotininterferenz in den Gebrauchsinformationen des Assays
Roche Diagnostics	Troponin T hochsensitiv[38]	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602	ja Sandwich	falsch niedrige Ergebnisse	Nicht beeinflusst durch Biotin (<82 nmol/L bzw. <20 ng/mL). Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation bei Patienten, die >5 mg/Tag Biotin einnehmen.
	Elecsys Troponin I STAT[39]	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602	ja Sandwich	falsch niedrige Ergebnisse	Nicht beeinflusst durch Biotin (<123 nmol/L bzw. <30 ng/mL). Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation bei Patienten, die >5 mg/Tag Biotin einnehmen.
	Elecsys Troponin I[40]	cobas e 601 cobas e 602	ja Sandwich	falsch niedrige Ergebnisse	Nicht beeinflusst durch Biotin (<123 nmol/L bzw. <30 ng/mL). Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation bei Patienten, die >5 mg/Tag Biotin einnehmen.
Ortho-Clinical Diagnostics	Troponin I[41]	VITROS ECi/ECiQ/ 3600 Immuno-diagnostic VITROS 5600/XT 7600 Integrated	ja Sandwich	falsch niedrige Ergebnisse	Bei einer cTnI-Konzentration von 0,4 ng/mL (µg/L) keine Abweichung von >10 % bei einer Biotinkonzentration von 0,25 µg/dL (2,5 ng/ml). Der Biotinspiegel im Serum bleibt nach oraler oder intravenöser Verabreichung von Biotin bis zu 24 Stunden erhöht.
Siemens Healthcare Diagnostics	Troponin I hochsensitiv[42]	Dimension Vista System	ja Sandwich	falsch niedrige Ergebnisse	Proben, die Biotin in einer Konzentration von 300 ng/ml enthalten, zeigen eine Veränderung der Ergebnisse von kleiner oder gleich 10 %. Höhere Biotinkonzentrationen können zu falsch niedrigen Ergebnissen für Patientenproben führen. Ergebnisse für Patienten, die Biotinpräparate einnehmen oder eine hochdosierte Biotintherapie erhalten, sollten aufgrund der möglichen Interferenz mit diesem Test vorsichtig interpretiert werden.
	Troponin I hochsensitiv[43]	Atellica IM Analyzer	ja Sandwich	falsch niedrige Ergebnisse	Proben, die Biotin enthalten, zeigen ≤10 % Veränderung der Ergebnisse bis zu 1.500 ng/ml Biotin. Ergebnisse von Patienten, die Biotinergänzungsmittel nehmen oder eine hochdosierte Biotintherapie erhalten, sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da eine mögliche Interferenz mit diesem Test besteht.
	Troponin I hochsensitiv[44]	ADVIA Centaur XP-System ADVIA Centaur XPT-System	ja Sandwich	falsch niedrige Ergebnisse	Proben mit Biotin zeigen ≤10 % Änderung in den Ergebnissen zu 1.500 ng/ml Biotin. Ergebnisse für Patienten, die Biotinpräparate einnehmen oder eine hochdosierte Biotintherapie erhalten, sollten aufgrund der möglichen Interferenz mit diesem Test vorsichtig interpretiert werden.
Beckmann Coulter	Troponin I hochsensitiv[45]	Access Immunoassay Systems	nein	–	–

Wie in Tabelle 2 zu erkennen ist, unterscheidet sich die Anfälligkeit für Interferenzen durch Biotin nicht nur zwischen Troponinassays verschiedener Hersteller, sondern auch innerhalb des Portfolios ein und desselben Herstellers. Angaben zu Biotininterferenzen in den jeweiligen Gebrauchsanweisungen sind nur in sehr geringem Maße vorhanden und das Aufführen von Schwellenwerten – ausgedrückt in Biotinkonzentrationen – ist im klinischen Alltag nur begrenzt anwendbar. Korrelationen zwischen der eingenommenen Biotindosierung und dem resultierenden Plasmaspiegel sind bisher nur rudimentär beschrieben. Demzufolge können die in den Gebrauchsinformationen der Immunoassays aufgeführten Biotinkonzentrationen kaum auf eine bestimmte Biotindosis zurückgeführt werden. Darüber hinaus sind bei bestimmten Patientenpopulationen veränderte Plasmaspiegel zu erwarten. Beispielsweise ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz von höheren Biotinblutspiegeln, längeren Halbwertszeiten und demnach einem erhöhten Risiko für klinisch signifikante Interferenzen auszugehen.[2, 46, 47]

Es besteht daher auch weiterhin großer Forschungsbedarf, um die pharmakokinetischen Eigenschaften von Biotin in unterschiedlichen Patientenpopulationen, wie auch die Auswirkung üblicher Dosierungen auf Testergebnisse zu charakterisieren. Verfügbare Daten aus pharmakokinetischen Studien sind im weiteren Verlauf zusammengefasst.

Grimsey et al.[48] zeigten, dass bei gesunden Erwachsenen am dritten Tag der Einnahme von 5 mg, 10 mg oder 20 mg Biotin pro Tag jeweils eine Serumkonzentration von bis zu 73 ng/ml, 141 ng/ml und 355 ng/ml erreicht wurde. Bei einer Dosierung von 300 mg Biotin, wurden bei gesunden erwachsenen Probanden innerhalb von ein bis zwei Stunden nach der Einnahme Plasmakonzentrationen bis zu 1.160 ng/ml beobachtet.[12]

Eine Studie der Mayo-Klinik ergab, dass bei 7,4 Prozent (95 %-Konfidenzintervall: 6,2–8,9 %) von 1.442 Patienten auf der Notfallstation eine Biotinplasmakonzentration gemessen wurde, die an oder über der niedrigsten bekannten Interferenzschwelle (10 ng/ml) von Roche Immunoassays lag.[49] Laut der Autoren wird es aufgrund der verbreiteten Biotineinnahme als sinnvoll erachtet, effektive Strategien zu entwickeln, um das Sicherheitsrisiko für Patienten zu vermindern.[49]

In der Literatur wurden sowohl einzelne Fälle als auch Fallserien beschrieben, in denen bei Patienten unter Hochdosis-Biotin-Therapie ein Muster von falsch erhöhten und falsch niedrigen Ergebnissen von Schilddrüsentests festgestellt wurde, die eine Basedow-Krankheit vortäuschten.[17, 27, 50–54] Dies bezieht sich nicht nur auf erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose, sondern auch auf Neugeborene und Kinder mit angeborenen metabolischen Erkrankungen, von denen einige aufgrund von irreführenden Testergebnissen unnötig mit antithyreoidalen Arzneimitteln behandelt worden sind.[56, 57]

Wie klinische Studien und Fallberichte zeigen, können Störeffekte auch durch Dosierungen, die üblicherweise in biotinhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln vorkommen, ausgelöst werden.[12, 23, 48, 51, 57–60] Beispielsweise berichten Batista et al.[51] über eine 45-jährige Patientin mit deutlich erhöhten Estradiolwerten (6.756 pmol/L) während der Einnahme von fünf Milligramm Biotin, die sich nach dem Absetzen der Therapie wieder normalisierten (244 pmol/L). Andere Autoren berichten über eine 60-jährige Patientin, deren Parathormonwerte während der Einnahme von 1,5 Milligramm Biotin pro Tag unter der Detektionsgrenze eines Biotin-Streptavidin-Immunoassays lagen.[59] Nach dem Absetzen des Präparats fanden sich die Werte wieder im Referenzbereich, während nach der Wiedereinführung von Biotin die Parathormonwerte wiederholt undetektierbar waren.[59] Gleichermaßen berichteten Charles et al.[60] über falsch niedrige TSH-Werte einer 69-jährigen Patientin, bei der eine Therapie mit radioaktivem Jod in Betracht gezogen worden war. Jedoch wurde rechtzeitig in Erfahrung gebracht, dass die Ursache der niedrigen Werte die Einnahme von 300 Mikrogramm Biotin pro Tag war.[60] Zwei Tage nach dem Absetzen des Präparats, das gegen „dünnes Haar" eingenommen worden war, zeigte derselbe

REFERENZEN

1. Zempleni J et al.: Biotin. Adv Nutr. 2012;3(2):213-214

2. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies): Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin. EFSA Journal. 2014;12(2):3580

3. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: Biotin; www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/biotin/; abgerufen am 21.10.2018

4. Fernandes J et al.: Inborn Metabolic Diseases. 4. Auflage. S. 331-337. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006

5. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit: Auszug aus der deutschen Liste: Vitamine. www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/healthclaims/Vitamine%20Empf.%20II.html; abgerufen am 21.10.2018

6. Fachinformation Cernevit. März 2018

7. Fachinformation BIO-H-TIN® Vitamin H 10 mg Tabletten. November 2014

8. U.S. National Library of Medicine: Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease. https://ghr.nlm.nih.gov/condition/biotin-thiamine-responsive-basal-ganglia-disease; abgerufen am 21.10.2018

9. Cowan TM at al.: Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. Genet Med. 2010;12(7):464-470

10. Donti TR et al.: Holocarboxylase synthetase deficiency pre and post newborn screening. Mol Genet Metab Rep. 2016;7:40-44

11. Raha S et al.: Biotinidase Deficiency Presenting as Recurrent Myelopathy in a 7-Year-Old Boy and a Review of the Literature. Pediatr Neur. 2011;45(4):261-264

12. Piketty ML et al.: High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. Clin Chem Lab Med. 2017;55(6):817-825

13. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenscreening e.V.: Zielerkrankungen im Neugeborenenscreening; www.screening-dgns.de/krankheiten.php; abgerufen am 21.10.2018

14. Peyro Saint Paul L et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003 (high-dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016;12(3):327-344

15. Tourbah A et al.: MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Mult Scler. 2016;22(13):1719-1731

16. EMA: Qizenday: Withdrawal of the marketing authorisation application; www.ema.europa.eu/medicines/human/withdrawn-applications/qizenday; abgerufen am 21.10.2018

17. Köhler VF et al.: Biotin-Interferenz bei der Schilddrüsenhormonbestimmung. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(29-30):500

18. U.S. National Library of Medicine: Effect of MD1003 in Progressive Multiple Sclerosis (SPI2) (SPI2); clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02936037; abgerufen am 22.10.2018

19. U.S. National Library of Medicine: Effect of MD1003 in Spinal Progressive Multiple Sclerosis (MS-SPI); clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220933; abgerufen am 22.10.2018

20. Dundas CM et al.: Streptavidin-biotin technology: improvements and innovations in chemical and biological applications. Appl Microbiol Biotechnol. 2013;97(21):9343-9353

21. Raem AM et al.: Immunoassays. Spektrum Akademischer Verlag. München 2007, 1. Auflage; 1-50

22. Roche Diagnostics: Understand the potential for interference. https://biotinfacts.roche.com/understand/; abgerufen am 22.10.2018

23. Piketty ML et al.: False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. Clin Chem Lab Med. 2017;55(6):780–788

24. Holmberg A et al.: The biotin-streptavidin interaction can be reversibly broken using water at elevated temperatures. Electrophoresis. 2005;26(3):501-510

25. Dai X et al.: Determination of the affinity constant of streptavidin-coupled magnetic particles and a biotinylated antibody for high performance of magnetic solid carrier in immunoas-

Assay TSH-Werte im Referenzbereich und somit entfiel die geplante Therapie mit radioaktivem Jod.[60] In diesem Zusammenhang ist Vorsicht bei schwangeren Frauen geboten, die pränatale Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, da solche oft Biotin enthalten und zudem die unnötige Therapie einer fälschlich diagnostizierten Schilddrüsenüberfunktion mit antithyreoidalen Arzneimitteln (Carbimazol, Thiamazol) ein Risiko von Missbildungen für das Embryo darstellen würde.[61, 62]

HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

Die folgenden Handlungsempfehlungen leiten sich daraus ab:

Empfehlungen für Ärzte

- Routinebefragung der Patienten über die Einnahme von Biotin vor der Beauftragung von Laboruntersuchungen, wobei die vielfältigen möglichen Anwendungsbereiche von Biotin als Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel zu beachten sind.
- Bei Patienten, die Biotinpräparate einnehmen oder vor kürzerer Zeit eingenommen haben, ist Rücksprache mit dem Labor zu halten. Methoden, die nicht für Störungen durch Biotin anfällig sind, sollten bevorzugt werden. Alternativ können die Untersuchungen in einem anderen Labor durchgeführt bzw. in Auftrag gegeben werden, das über entsprechende Testsysteme verfügt, oder es können nach einer individuell festgelegten Zeit nach Absetzen des Präparats die Untersuchungen wiederholt werden.
- Falls eine Diskrepanz zwischen den Testergebnissen und den klinischen Symptomen beobachtet wird, sollte die Möglichkeit einer Biotininterferenz in Betracht gezogen werden.
- Besondere Aufmerksamkeit ist vor allem bei Hochdosis-Biotin-Therapie, Patienten mit Niereninsuffizienz, Neugeborenen, Kindern und schwangeren Frauen geboten.

Empfehlungen für Labormitarbeitende

- Falls die Probe im Labor entnommen wird, sollte eine Routinebefragung der Patienten über die Einnahme von Biotin stattfinden.
- Das medizinische Fachpersonal sollte über das Risiko von Störungen durch Biotin geschult werden.
- Informationen über im Labor vorhandene Assays, die einer Biotininterferenz unterliegen, sollten allen Nutzern zur Verfügung gestellt werden. Hilfreich könnte eine Übersicht von betroffenen Biomarkern (Analyten), der Verfügbarkeit alternativer Testmethoden, erwarteter Richtung der Interferenz und Angaben von Herstellern sein (siehe als Beispiel Tabelle 2).
- Der an das medizinische Fachpersonal übermittelte Laborbefund sollte bevorzugt einen Hinweis einer möglichen Biotininterferenz enthalten.

Empfehlungen für Hersteller von Immunoassays

- Ergänzung der Gebrauchsinformationen von betroffenen Assays mit klinisch relevanten Angaben, wie z. B. der Größe des Störeffekts von üblichen Biotindosierungen auf Laborwerte in verschiedenen Patientengruppen, der notwendigen Karenzzeit für eine präzise Bestimmung von Laborwerten nach dem Absetzen von Biotin o. Ä.
- Einführung von Probevorbehandlungen, um Biotin analytisch zu eliminieren, oder Entwicklung von Assays, die nicht anfällig für Störungen durch Biotin sind.

Empfehlungen für Apotheker

- Bei Abgabe von biotinhaltigen Produkten sollten die Patienten über das Risiko von Interferenzen mit Laborwertbestimmungen informiert werden.

Empfehlungen für Patienten

- Falls Laboruntersuchungen anstehen, muss der Arzt über die Einnahme von Biotin informiert werden, auch wenn das Präparat kürzlich abgesetzt wurde.
- Falls Biotin für kosmetische Zwecke eingenommen wird, sollte es so früh wie möglich vor der Durchführung von geplanten Laboruntersuchungen abgesetzt werden, wohingegen bei therapeutischer Anwendung vorher Rücksprache mit dem Arzt gehalten werden muss.

FAZIT

Die Einnahme von Biotin kann zu falsch erhöhten oder falsch erniedrigten Ergebnissen von Laboruntersuchungen führen, wenn die angewandte Methode auf einem Streptavidin-Biotin-Testprinzip beruht. Da solche Methoden für die Bestimmung einer Vielzahl von Biomarkern angewendet werden, sollten zusätzliche Maßnahmen für die Vermeidung von Biotininterferenzen in den klinischen Alltag implementiert werden, um das Risiko verfälschter Testergebnisse mit Einfluss auf die korrekte und rechtzeitige Diagnosestellung von Erkrankungen (wie z. B. Schilddrüsenfunktionsstörungen oder Myokardinfarkt) möglichst gering zu halten. Jedoch ist dies nur durch die Beteiligung aller relevanten Akteure möglich: der Angehörigen von Heilberufen, Labormitarbeitern, Herstellern von Immunoassays und Patienten.

says. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2014;34:422-428

26. Samarasinghe S et al.: Biotin interference with routine clinical immunoassays: understand the causes and mitigate the risks. Endocr Pract. 2017;23(8):989-998

27. Al-Salameh A et al.: A Somewhat Bizarre Case of Graves Disease Due to Vitamin Treatment. J Endocr Soc. 2017;1(5):431-435

28. Li D et al.: Association of biotin ingestion with performance of hormone and nonhormone assays in healthy adults. JAMA. 2017;318(12):1150-1160

29. Ali M et al.: Discordant Analytical Results Caused by Biotin Interference on Diagnostic Immunoassays in a Pediatric Hospital. Ann Clin Lab Sci. 2017;47(5):638-640

30. Stieglitz HM et al.: Suspected Testosterone-Producing Tumor in a Patient Taking Biotin Supplements. J Endocr Soc. 2018;2(6):563-569

31. Aguirre JJ et al.: Biotin Interference With the Biotin-Streptavidin-Based VITROS Hepatitis B e Antigen (HBeAg) and Hepatitis B e Antibodies (Anti-HBe) Immunoassays. Am J Clin Pathol. 2018;149:23

32. Trambas C et al.: Characterization of the scope and magnitude of biotin interference in susceptible Roche Elecsys competitive and sandwich immunoassays. Ann Clin Biochem. 2018;55(2):205-215

33. Schrapp A et al.: Biotin and high-sensitivity cardiac troponin T assay. Biochem Med (Zagreb). 2018;28(3):030901

34. Willeman T et al.: Evaluation of biotin interference on immunoassays: new data for troponin I, digoxin, NT-Pro-BNP, and progesterone. Clin Chem Lab Med. 2017;55(10):e226-e229

35. Wijeratne NG et al.: Positive and negative interference in immunoassays following biotin ingestion: a pharmacokinetic study. Pathology. 2012;44(7):674-675

36. FDA U.S. Food & Drug Administraion: MAUDE Adverse Event Report: ROCHE DIAGNOSTICS TROPONIN T HIGH SENSITIVE IMMUNOASSAY METHOD, TROPONIN SUBUNIT. www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/detail.cfm?mdrfoi__id=6263188; abgerufen am 23.10.2018

37. FDA U.S. Food & Drug Administraion: The FDA Warns that Biotin May Interfere with Lab Tests: FDA Safety Communication; www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm586505.htm; abgerufen am 23.10.2018

38. Packungsbeilage, Troponin T hs. 18.07.2018

39. Packungsbeilage, Elecsys Troponin I STAT. 15.09.2018

40. Packungsbeilage, Elecsys Troponin I. 25.08.2018

41. Gebrauchsanweisung, TropI. 3.10.2017

42. Packungsbeilage, High Sensitivity Troponin I - Dimension Vista® System. 15.03.2018

43. Packungsbeilage, Hochsensitives Troponin I – Atellica® IM. 07/2018

44. Packungsbeilage, Hochsensitives Troponin I – ADVIA Centaur® XP and ADVIA Centaur® XPT. 07/2018

45. Instructions for use, Access hsTnI. 08.09.2018

46. Ranaivosoa MK et al.: Chronic kidney failure and biotin: A combination inducing unusual results in thyroid and parathyroid investigations, report of 2 cases. Nephrol Ther. 2017;13(7):553-558

47. Meany DL et al.: A case of renal osteodystrophy with unexpected serum intact parathyroid hormone concentrations. Clin Chem. 2009;55(9):1737-1739

48. Grimsey P et al.: Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. Int J Pharmacokinet. 2017;2(4):247–256

49. Katzman BK et al.: Prevalence of biotin supplement usage in outpatients and plasma biotin concentrations in patients presenting to the emergency department. Clin Biochem. 2018;60:11-16

50. Barbesino G: Misdiagnosis of Graves´ Disease with Apparent Severe Hyperthyroidism in a Patient Taking Biotin Megadoses. Thyroid. 2016;26(6):860-863

51. Batista MC et al.: Biotin interference in immunoassays mimicking subclinical Graves' disease and hyperestrogenism: a case series. Clin Chem Lab Med. 2017;55(6):e99-e103

52. De Roeck Y et al.: Misdiagnosis of Graves' hyperthyroidism due to therapeutic biotin intervention. Acta Clin Belg. 2018;73(5):372-376

53. Elston MS et al.: Factitious Graves' Disease Due to Biotin Immunoassay Interference – A Case and Review of the Literature. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(9):3251-3255

54. Ardabilygazir A et al.: Effect of high-dose biotin on thyroid function tests: case report and literature review. Cureus. 2018;10(6):e2845

55. Kummer S et al.: Biotin Treatment Mimicking Graves´ Disease. N Engl J Med. 2016;375(7):704-706

56. Bülow Pedersen IB et al.: Biochemical Hyperthyroidism in a Newborn Baby Caused by Assay Interaction from Biotin Intake. Eur Thyroid J. 2016;5(3):212-215

57. Biscolla RPM et al.: A single 10 mg oral dose of biotin interferes with thyroid function tests. Thyroid. 2017;27(8):1099-1100

58. Sharma A et al.: Biotin-Induced Biochemical Graves Disease: A Teachable Moment. JAMA Intern Med. 2017;177(4):571-572

59. Waghray et al.: Falsely low parathyroid hormone secondary to biotin interference: a case series. Endocr. Pract. 2013;19(3):451-455

60. Charles S et al.: Erroneous thyroid diagnosis due to over-the-counter biotin. Nutrition. 2018; 57:257-258

61. Fachinformation Carbimazol – 1 A Pharma. Februar 2018

62. Fachinformation Thyrozol. Januar 2017

// Online-Meldung von Arzneimittelnebenwirkungen //

D. RUHALTINGER

H. STOLL

D. MENTZER

(PEI)

E. ALESIK

M. HUBER

(BFARM)

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bitten Angehörige von Heilberufen und Verbraucher, den Verdacht einer Arzneimittelnebenwirkung und Impfkomplikationen zu melden. Seit dem 26.09.2018 steht nun mit https://nebenwirkungen.pei.de eine optimierte Website für die Online-Meldung für Patienten bzw. deren Angehörige zur Verfügung. Auf dieser Seite können Meldungen zu allen Arzneimitteln, unabhängig von der Frage der Zuständigkeit von BfArM oder PEI, berichtet werden – die Datenbank wird von beiden Behörden gemeinsam betrieben. Die gemeldeten Verdachtsfälle werden von PEI und BfArM bearbeitet sowie an die europäische Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance weitergeleitet.

Ärzte und Apotheker haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Standesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: amk@arzneimittelkommission.de), die mit den Bundesoberbehörden Informationen austauschen. Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplikationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung ist an das zuständige Gesundheitsamt zu richten. Das PEI erhält diese Meldungen von der zuständigen Landesbehörde dann in pseudonymisierter Form. Angehörige der Heilberufe können zusätzlich schriftlich, telefonisch, per Fax und seit April 2009 online unter https://humanweb.pei.de Verdachtsfälle von Nebenwirkungen von Arzneimitteln an BfArM und PEI melden.

Trotz der rechtlichen Meldeverpflichtungen werden nicht alle Nebenwirkungen gemeldet. Die Gründe für das sogenannte „Underreporting" sind vielfältig. So informieren Patienten ihren Arzt nicht über jede Beobachtung oder der mögliche Zusammenhang zwischen einer Reaktion oder einem Symptom und dem Arzneimittel wird nicht hergestellt, weil beispielsweise die Symptome einer Grunderkrankung zugeordnet werden. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu Arzneimitteln, die sich bereits länger auf dem Markt befinden, werden bekanntermaßen weniger häufig gemeldet als solche von neuen Arzneimitteln. Je mehr Verdachtsfälle von Nebenwirkungen jedoch gemeldet werden und je früher und detaillierter die Meldungen eingehen, umso eher können Risikosignale erkannt und bei Bedarf Maßnahmen für den Patientenschutz getroffen werden.

Eine wichtige Informationsquelle für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen von Arzneimitteln sind die Patienten selbst. Betroffene Personen oder ihre Angehörige können den Verdacht einer Arzneimittelnebenwirkung melden. Seit Oktober 2012 bieten BfArM und PEI ein webbasiertes Meldeportal an, das nun wesentlich überarbeitet wurde, um es nutzerfreundlicher zu gestalten (https://nebenwirkungen.pei.de). Die Seite wird von BfArM und PEI gemeinsam betrieben, daher können dort zu allen Arzneimitteln Verdachtsfälle gemeldet werden.

WAS IST NEU?

Das neue Formular ist übersichtlicher strukturiert als das bisherige Meldeformular und ist barrierefrei. In allgemeinverständlicher Form werden Meldende durch den Vorgang geleitet. In einer Meldung können sowohl mehrere potenzielle Nebenwirkungen zu einem Arzneimittel als auch mehrere Arzneimittel, die eine einzelne potenzielle Nebenwirkung hervorrufen, erfasst werden.

Auch den heutigen Nutzergewohnheiten wurde Rechnung getragen: Ob per Desktop, Tablet oder Smartphone – das Formular bleibt übersichtlich und gut bedienbar und hält bei den verschiedenen Eingabeschritten Zusatzinformationen bereit.



Der Zeitaufwand für die Meldung ist gering. Die neue Website kann über https://nebenwirkungen.pei.de oder über die Webauftritte des BfArM beziehungsweise des PEI aufgerufen werden.

EIN BLICK INS MELDEFORMULAR

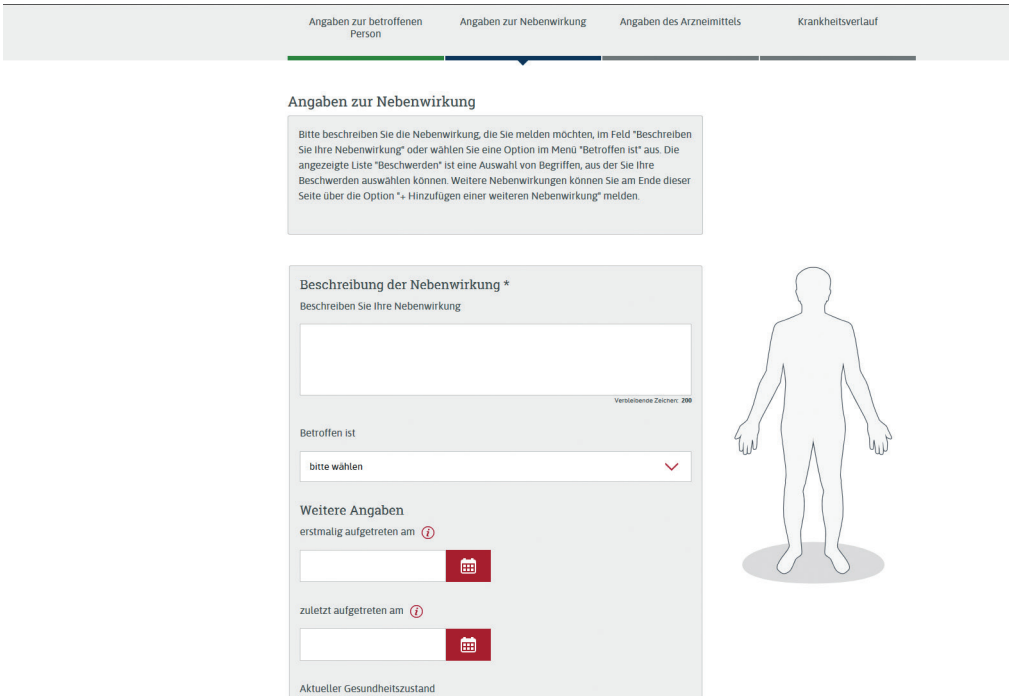
Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen liefern insbesondere dann wichtige Hinweise, wenn sie ausreichend differenzierte Informationen zu den beobachteten Beschwerden, zu Erkrankungen sowie zum Arzneimittel enthalten, die für die Bewertung des Falles erforderlich sind. Dies wird durch das Meldeportal von BfArM und PEI sichergestellt. Patienten sollten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen daher über das gemeinsame Portal von PEI und BfArM melden.

Zunächst werden Angaben zur betroffenen Person (Alter, Körpergewicht, Größe, Geschlecht) erhoben.

Im nächsten Schritt werden Angaben zur Nebenwirkung erfasst. Dem Meldenden steht es frei, einen Freitext einzugeben und/oder das betroffene System (Nervensystem, Herzkreislauf etc.) sowie die möglichen Beschwerden (z. B. Kopfschmerz, Nervenschmerzen usw.) mit einem Klick auszuwählen. Auch wird erfragt, wie der aktuelle Gesundheitszustand ist (wiederhergestellt, Allgemeinzustand verbessert …).

Sind die Nebenwirkungen vielfältig, kann in diesem Bereich der Meldung bequem („Plus-Button") eine weitere Nebenwirkung gemeldet werden.

Auf der folgenden Seite werden die Angaben zum Arzneimittel erfasst: Welches Arzneimittel wurde aus welchem Grund und wie lange genommen und wie wurde das Arzneimittel verabreicht. An dieser Stelle wird auch die Chargennummer des Arzneimittels erfragt. Insbesondere bei Meldungen im Zusam-



menhang mit Qualitätsmängeln oder der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) ist es wichtig, neben dem Handelsnamen auch die Chargennummer anzugeben, um untersuchen zu können, ob das Nebenwirkungsprofil bestimmter Herstellungschargen verändert ist. Jede Meldung ist im Sinne der Arzneimittelsicherheit wichtig, daher ist eine Meldung auch dann möglich, wenn nicht alle Angaben zum Arzneimittel vorliegen. Die Mindestanforderung ist die Angabe des Arzneimittelnamens. In einer Meldung können mehrere Arzneimittel benannt werden, auch hier steht dafür ein entsprechender Button zur Verfügung.

Anschließend kann im vierten Schritt der Meldung der Krankheitsverlauf beschrieben werden.

Vor dem Abschicken der Meldung werden die Angaben übersichtlich zusammengefasst dargestellt. Dabei besteht die Möglichkeit, Eingabefehler zu korrigieren. Meldende können entscheiden, ob sie eine Zusammenfassung per E-Mail erhalten möchten oder nicht. Mit dem Absenden über den Button „Nebenwirkung melden" erhält die Meldung eine eineindeutige Bearbeitungsnummer.

Auf Wunsch des Meldenden bleibt die Meldung anonym, auch wenn er eine Bearbeitungsnummer erhält.

Die Website hält zusätzlich zum Meldeformular Fragen und Antworten zum Themenkomplex bereit.

WAS PASSIERT MIT DEN MELDUNGEN?

BfArM und PEI bewerten die eingegangenen Meldungen. Alle Meldungen werden zudem in die Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen, der EudraVigilance-Datenbank (für die Öffentlichkeit zugänglich unter www.adrreports.eu), aufgenommen. In dieser befinden sich alle in Europa und alle schwerwiegenden weltweit berichteten Verdachtsmeldungen zu Nebenwirkungen zu allen in der Europäischen Gemeinschaft zugelassenen Arzneimitteln. Die dort eingehenden Meldungen werden systematisch durch nationale Behörden in der EU und der Europäischen Arznei-

mittelagentur untersucht (siehe auch Bulletin 4/2012[1]). Sofern notwendig, ergreifen die Behörden Maßnahmen zur Minimierung von Arzneimittelrisiken. Angehörige der Heilberufe können ebenso wie Patienten darauf vertrauen, dass bei diesem Meldesystem ihre Verdachtsmeldungen in Übereinstimmung mit den Datenschutzbestimmungen im Sinne einer verbesserten Arzneimittelsicherheit unmittelbar, also ohne Verzögerung und ohne Umwege, in die behördliche Risikoüberwachung einfließen. Ganz wichtig, die Meldung ersetzt nicht einen Arztbesuch.

WERBEN FÜR DIE ARZNEIMITTELSICHERHEIT

BfArM und PEI sowie alle europäischen Arzneimittelbehörden werben dafür, dass Mitarbeiter der Heilberufe genauso wie Patienten oder ihre Angehörigen Verdachtsfälle melden. Im Jahr 2016 wurde hierzu eine europaweite Kampagne gestartet. Mit der aktuellen niederschwelligen Meldemöglichkeit, die auch für mobile Endgeräte nutzbar ist, erhoffen sich BfArM und PEI einen Zuwachs der Meldungen.

FAZIT

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) rufen dazu auf, Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen beziehungsweise Impfkomplikationen nach der Zulassung zu melden. Mit dem neuen Meldeformular, abrufbar unter https://nebenwirkungen.pei.de oder auf den Internetseiten von BfArM und PEI, steht eine optimierte Website für die Online-Meldung zur Verfügung. Hier können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu allen Arzneimitteln, unabhängig von der Frage der Zuständigkeit von BfArM oder PEI, gemeldet werden – die Datenbank wird von beiden Behörden gemeinsam betrieben. Die Website für die Online-Meldung ist ein Teil des Früherkennungssystems im Bereich der Arzneimittelsicherheit.

REFERENZEN

1. B. Keller-Stanislawski et al.: Signaldetektion und -analyse. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4/2012; www.pei.de/bulletin-sicherheit

// KiDSafe – Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit //

S. LEITZEN

(BfArM)

A. NEUBERT

I. TONI

(Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik)

M. BRANDL

(Institut für Physik, Chemie und Pharmazie, Süddänische Universität, Odense)

J. STINGL

B. SACHS

(BfArM)

Die Arzneimitteltherapie für Kinder und Jugendliche ist wegen des häufigen Off-Label-Use, der medizinisch oft unumgänglich ist, mitunter schwierig. Die Wirksamkeit und Sicherheit vieler Arzneimittel werden im Rahmen der Zulassungsverfahren häufig nur an Erwachsenen getestet. Bei Kindern und Jugendlichen werden daher viele Arzneimittel off-label, also außerhalb ihres zugelassenen Anwendungsgebietes oder anderer Zulassungsbedingungen, eingesetzt. Darüber hinaus gibt es in aller Regel keine altersgerechten Darreichungsformen oder valide Daten zur Dosisanpassung. Das Risiko für Nebenwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW) und Medikationsfehler ist somit erhöht. Das durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) geförderte Projekt KiDSafe hat zum Ziel, dieses Versorgungsdefizit zu reduzieren und dadurch die Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern und Jugendlichen zu erhöhen.

PROBLEME DER ARZNEIMITTELTHERAPIE IM KINDES- UND JUGENDALTER

Kinder und Jugendliche werden häufig mit Arzneimitteln behandelt, deren Sicherheit und Wirksamkeit für die Anwendung bei Kindern im Rahmen der Zulassung nicht oder nur unzureichend explizit untersucht wurden. Die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Studie) des Robert Koch-Instituts ergab zum Beispiel, dass bei ambulant verschriebenen Arzneimitteln häufig schon allein aufgrund des Patientenalters keine Zulassung vorliegt, was oft zu zulassungsüberschreitenden Verordnungen (Off-Label-Use) führt.[1] Internationale Studien zeigen, dass im stationären Bereich ca. 42–90 Prozent und im ambulanten Bereich 46–64 Prozent aller Kinder und Jugendlichen off-label behandelt werden.[2, 3] Aufgrund von Off-Label-Use, fehlenden pädiatrischen Darreichungsformen und komplexen Dosisberechnungen treten auch Medikationsfehler im Vergleich zu Erwachsenen bis zu dreimal häufiger auf.[4] Weiterhin ist davon auszugehen, dass drei bis fünf Prozent aller stationären Aufnahmen von Kindern aufgrund einer UAW erfolgen.[5–8] UAW-Verdachtsmeldungen bzw. das Spontanberichtssystem sind ein wichtiges Instrument der Arzneimittelsicherheit, um Signale zu möglichen Sicherheitsrisiken von Arzneimitteln zu generieren.[9] Allerdings erfolgt die Meldung von UAW-Verdachtsfällen bei Kindern weiterhin zurückhaltend. So war 2008 die Melderate von UAW-Verdachtsfällen bezogen auf eine Million Personen bei Erwachsenen ca. doppelt so hoch wie bei Kindern.[10]

DAS KIDSAFE-PROJEKT

Das KiDSafe-Projekt[11] wird vom Innovationsfonds[12] des Gemeinsamen Bundesauschusses (G-BA) gefördert. Durch die Einführung einer neuen Versorgungsform (PaedPharm) im Sinne einer strukturierten Qualitätssicherungsmaßnahme sollen das Bewusstsein für die korrekte Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen gestärkt, UAW erkannt und Medikationsfehler vermieden werden. Konkret sollen die Risiken des Off-Label-Use bei Kindern und Jugendlichen, insbesondere bei denen, die chronisch krank sind, minimiert und über eine rationale Arzneimittelverordnung die Sicherheit der Pharmakotherapie verbessert werden. Ein übergeordnetes Ziel des Projektes ist es, diese Maßnahmen in die Regelversorgung zur überführen. PaedPharm umfasst drei Module, die in der Tabelle dargestellt sind.

Tabelle: PaedPharm mit seinen drei Modulen innerhalb von KiDSafe

PaedPharm	**PaedAMIS**	projektimmanentes, webbasiertes Kinderarzneimittelinformationssystem als evidenzbasierte Verordnungshilfe inkl. Informationen zu Dosierungen, geeigneten, verfügbaren Darreichungsformen und Präparaten sowie pädiatrisch relevanten Neben- und Wechselwirkungen
	PaedZirk	pädiatrisch-pharmakologische Qualitätszirkel als zertifizierte Fortbildungen mit kurzen Expertenvorträgen zur Arzneimitteltherapie, praxisrelevanten Fallbeispielen und Raum für fachliche Fragen und Diskussion
	PaedReport	projektimmanentes Meldesystem für UAW und Medikationsfehler mit der Möglichkeit, neue, allen zugängliche Sicherheitsdaten in der Arzneimitteltherapie für Kinder und Jugendliche zu gewinnen

Das Kernstück von PaedPharm ist PaedAMIS, ein digitales Kinderarzneimittelinformationssystem, das über eine projektimmanente, webbasierte Plattform strukturierte und evidenzbasierte Informationen zu Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche bereitstellt. Neben Angaben zu Indikationen, Dosierung und zum Zulassungsstatus finden sich Informationen zu spezifischen Nebenwirkungen, Kontraindikationen, verfügbaren Präparaten und Behandlungsalternativen.

Das Modul PaedZirk beinhaltet Qualitätszirkel, die für den Medikationsprozess sensibilisieren und pädiatrisch-pharmakologische Fragestellungen beantworten.

PaedReport soll die Meldungen von (möglichen) UAW bei Kindern und Jugendlichen optimieren, sodass die Effizienz der Signalgenerierung, vor allem im Bereich des Off-Label-Use von Arzneimitteln, gesteigert wird.

Das von der Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen geleitete Projekt umfasst insgesamt zehn Konsortialpartner, zwei Kooperationspartner sowie deutschlandweit teilnehmende Kliniken und Arztpraxen. Die drei Module werden im Rahmen des Projekts in zwölf regionale Cluster, bestehend aus jeweils einer Kinderklinik und durchschnittlich 20 umliegenden Kinderarztpraxen, schrittweise implementiert und systematisch evaluiert.

Der Erfolg der Gesamtumsetzung der Qualitätssicherungsmaßnahme wird unabhängig vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik in Mainz in einer cluster-randomisierten Studie im Stepped Wedge Design sowohl qualitativ als auch quantitativ begleitend evaluiert. Stepped Wedge Design meint, dass jedes Cluster mit der Kontrollphase startet und die Intervention zeitversetzt (d. h. in Steps) in die Cluster eingeführt wird.[13]

DIE ROLLE DES BFARM IM KIDSAFE-PROJEKT

Das BfArM beschäftigt sich im Modul 1 (PaedAMIS) mit der Zusammenstellung regulatorischer Angaben zu zugelassenen Arzneimitteln. Weiterhin engagiert sich das BfArM schwerpunktmäßig in Modul 3 (PaedReport) bei folgenden Forschungsaspekten:

1.) Es wird eine deskriptive Analyse der im Rahmen von KiDSafe gemeldeten Nebenwirkungen, insbesondere unter Berücksichtigung von Off-Label-Use, Medikationsfehlern und eventuell berichteten Qualitätsmängeln, durchgeführt.

2.) Es wird eine deskriptive Analyse der in der BfArM-UAW-Datenbank vorhandenen UAW-Verdachtsmeldungen zu Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Dabei sollen die UAW-Verdachtsmeldungen u. a. in Bezug auf die betroffenen Altersgruppen, verdächtigte Arzneimittel und die berichteten Nebenwirkungen analysiert werden. Ein Fokus liegt hier auf Berichten, in denen ein Off-Label-Use, ein Medikationsfehler sowie Hinweise auf Qualitätsmängel berichtet wurden.

REFERENZEN

1. Knopf H et al.: Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. BMC Public Health. 2013;13:631

2. Kimland E et al.: Off-label drug use in pediatric patients. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(5):796-801

3. Magalhães J et al.: Use of off-label and unlicenced drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(1):1-13

4. Kaushal R et al.: Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA. 2001;285(16):2114-2120

5. Smyth RM et al.: Adverse drug reactions in children--a systematic review. PLoS One. 2012;7(3):e24061

6. Gallagher RM et al.: Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital. PLoS One. 2012;7(12):e50127

7. Neubert A et al.: Are computerised monitoring systems of value to improve pharmacovigilance in paediatric patients? Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(11):959-965

8. Rashed AN et al.: Adverse Drug Reactions in Children--International Surveillance and Evaluation (ADVISE): a multicentre cohort study. Drug Saf. 2012;35(6):481-494

9. Dubrall D et al.: Frequent Adverse Drug Reactions, and Medication Groups under Suspicion. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(23):393-400

10. Oberle D et al.: Pharmakovigilanz bei Kindern. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2010;3:16-18

11. KiDSafe. Available from: www.kidsafe.de; letzter Zugriff: 29.11.2018

12. GBA: KiDSafe – Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit. https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/kidsafe-verbesserung-der-versorgung-von-kindern-und-jugendlichen-mit-arzneimitteln-durch-erhoehung-der-arzneimitteltherapiesicherheit.81; letzter Zugriff: 29.11.2018

13. Köberlein-Neu, J et al.: Das Stepped Wedge Design: Stufenlos regel-

ERSTE ERGEBNISSE

Im Rahmen der deskriptiven Analyse der UAW-Verdachtsmeldungen zu Kindern (Nr. 2, siehe oben) wurden bereits erste Untersuchungen durchgeführt. Einzelne Ergebnisse sind im Folgenden auszugweise dargestellt. Basierend auf den Recherchevorgaben* wurde ein Grunddatensatz von 14.041 UAW-Verdachtsmeldungen in der UAW-Datenbank des BfArM identifiziert, auf dessen Basis die weiteren Analysen durchgeführt wurden. Interessanterweise war ein großer Teil dieser Fälle, nämlich 82,8 Prozent (n = 11.619) als schwerwiegend klassifiziert. Die Klassifikation „schwerwiegende Nebenwirkung" berücksichtigt dabei die Kriterien der rechtlichen Definition[14] (u. a. tödlich, lebensbedrohlich, stationäre Behandlung oder verlängerte stationäre Behandlung, bleibende Behinderung, kongenitale Anomalie) und nicht klinische Kriterien. Inwieweit der Anteil je nach Altersgruppe variiert, soll in weiteren Analysen untersucht werden. In einer Gesamtauswertung der UAW-Datenbank ohne Altersbeschränkung, die den Untersuchungszeitraum von 1978 bis 2016 mit den jeweiligen gesetzlichen Vorgaben zu Meldeverpflichtungen pharmazeutischer Unternehmer umfasste, waren 66,9 Prozent der UAW-Verdachtsmeldungen als schwerwiegend klassifiziert.[9]

In Abbildung 1 ist der zeitliche Verlauf der Spontanberichte im Grunddatensatz von 2000 bis 2017 dargestellt. Dabei wird ersichtlich, dass die Anzahl der Spontanberichte ab 2006 bis 2016 jedes Jahr mehr als 800 Meldungen betrug. Für das Jahr 2017 mit 768 Meldungen ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung bis zum 21.11.2017 erfolgte. Hintergrund ist, dass das BfArM aufgrund der am 22.11.2017 in Kraft getretenen Verpflichtung für pharmazeutische Unternehmen, Nebenwirkungsmeldungen ausschließlich an die europäische Datenbank EudraVigilance zu richten, nicht mehr alle UAW-Verdachtsfälle aus Deutschland auf direktem Wege erhält.[9] In Bezug auf den Anstieg der Meldungen können prinzipiell verschiedene Faktoren in Frage kommen, wie z. B. eine gesteigerte Meldebereitschaft und Verschärfungen der gesetzlichen Vorgaben zur Weiterleitung von UAW-Verdachtsmeldungen an das BfArM.[9] Hier wurden für den Grunddatensatz noch keine weiterführenden Untersuchungen durchgeführt.

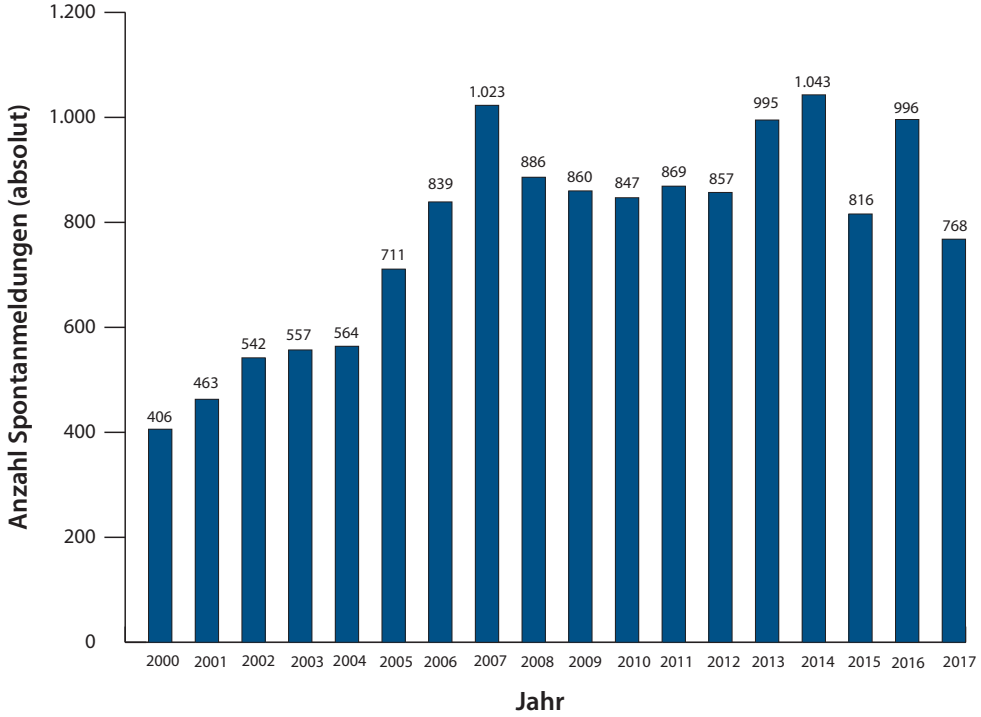


Abbildung 1: Anzahl der UAW-Verdachtsmeldungen pro Jahr

* U. a.: Zeitraum: 1.1.2000 bis 21.11.2017; Alter: 0 bis < 18 Jahren; Spontanberichte, verdächtigte / interagierende Arzneimittel; Recherche von 15.10.2018

bar? Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2017;126:1-3

14. Arzneimittelgesetz, Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG). Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist.

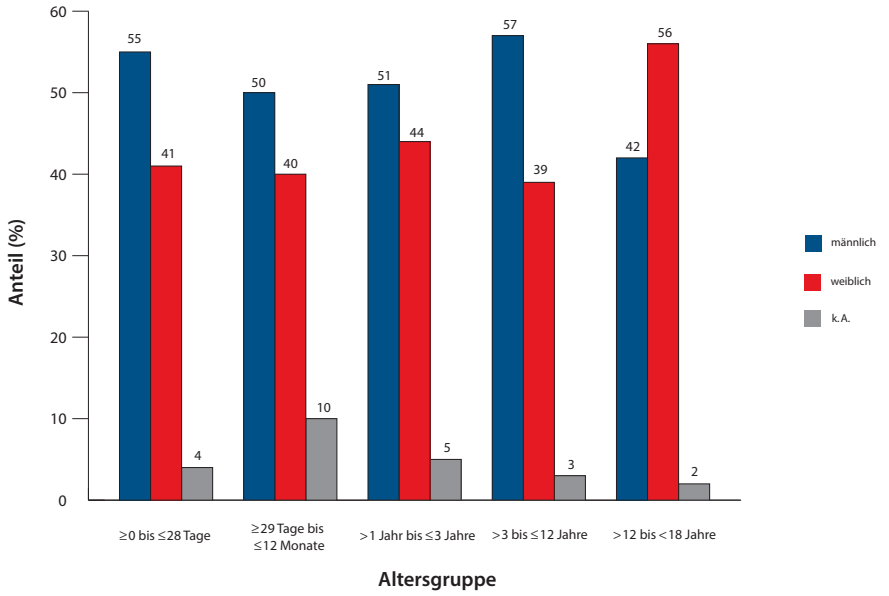
15. Hazell L et al.: Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. Drug Saf. 2006;29(5):385-396

16. Lütkehermölle W et al.: Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil I) – Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2010;1:14-17

17. Stammschulte T et al.: Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil II): Spontanmeldesystem zur Erfassung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2010;4:18-26

18. BfArM: Forschungsprojekt: Auswirkungen der Zugabe ausgewählter Arzneimittel zu hitzesterilisierten Glukoselösungen für die parenterale Verabreichung in Bezug auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

In der Auswertung nach Alter und Geschlecht in Abbildung 2 wird deutlich, dass ab dem zwölften Lebensjahr prozentual mehr Berichte zu Mädchen als zu Jungen vorliegen. Ausschlaggebend sind vor allem Berichte zu hormonalen Kontrazeptiva, wie auch in einer anderen Untersuchung in der BfArM-UAW-Datenbank gezeigt wurde.[9] In Bezug auf die prozentuale Verteilung der Fälle auf die Altersgruppen ist zu beachten, dass die Altersstrata unterschiedlich groß sind (engere Strata bis zum Alter von drei Jahren).



Altersgruppe	≥0 Tage bis ≤28 Tage	≥29 Tage bis ≤12 Monate	>1 Jahr bis ≤3 Jahre	>3 Jahre bis ≤12 Jahre	>12 Jahre bis <18 Jahre
Absolute Anzahl (m, w, k.A.)	1.945	988	1.560	4.642	4.906
Anteil (%)	14	7	11	33	35

Abbildung 2: Stratifizierung der Spontanberichte nach Altersgruppe und Geschlecht
(k.A. = keine Angabe; weitere Informationen im Text)

In Bezug auf die methodenimmanenten Limitierungen des Spontanberichtssystems, wie z. B. das Underreporting, variierende Dokumentationsqualitäten in den Berichten sowie die fehlende Möglichkeit, Nebenwirkungshäufigkeiten zu bestimmen, sei auf die Literatur verwiesen.[9, 15–17]

PARALLELPROJEKT ZUR PHARMAZEUTISCHEN QUALITÄT HITZESTABILISIERTER GLUKOSELÖSUNGEN

Die BfArM-Forschungsaspekte des KiDSafe-Projektes stehen in inhaltlich engem Bezug zu einem vom BfArM finanzierten Forschungsprojekt.[18] Dieses hat zum Ziel, die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit hitzesterilisierter Glukoselösungen, die auch bei Kindern und Jugendlichen verwendet werden, in Hinblick auf entstehende Glukoseabbauprodukte nach Dampfsterilisierung zu untersuchen. Für beide Projekte soll eine deskriptive statistische Auswertung zu gemeldeten Qualitätsmängeln bei Glukoselösungen in der nationalen UAW-Datenbank und der europäischen Datenbank EudraVigilance erfolgen.

NEUES IN KÜRZE

RISIKO VENÖSER THROMBOEMBOLIEN VON DIENOGEST-/ETHINYLESTRADIOLHALTIGEN KONTRAZEPTIVA

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK), die Dienogest und Ethinylestradiol enthalten, sind zugelassen zur oralen hormonalen Kontrazeption und zur Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotikabehandlung bei Frauen, die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden.

Die Höhe des Risikos venöser Thromboembolien unter der Einnahme einer Kombination aus Dienogest und Ethinylestradiol konnte im Rahmen des 2014 abgeschlossenen Risikobewertungsverfahrens nicht genau definiert werden. Eine Metaanalyse von vier Beobachtungsstudien kam nun zu dem Ergebnis, dass KHK, die Dienogest und Ethinylestradiol enthalten, mit einem leicht (1,6-fach) erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) assoziiert sind im Vergleich zu KHK, die Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthalten.

Bei der Verordnung eines KHK sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Patientin – insbesondere die VTE-Risikofaktoren – sowie das erhöhte VTE-Risiko von KHK, die Dienogest und Ethinylestradiol enthalten, im Vergleich zu KHK, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron in Kombination mit Ethinylestradiol enthalten, berücksichtigt werden. Eine Gesamtschau der Daten für das VTE-Risiko unter der Anwendung von Dienogest in Kombination mit Ethinylestradiol sowie eine vergleichende Übersicht des VTE-Risikos aller kombinierten hormonalen Kontrazeptiva finden sich im aktuellen „Rote-Hand-Brief". Dieser steht neben dem behördlich genehmigten Schulungsmaterial für Patientinnen sowie der Checkliste für die Verschreibung von KHK für Ärzte unter dem folgenden Link zur Verfügung: www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-dienogest-ethinylestradiol.html.

Pharmazeutische Unternehmer sind aufgefordert, ihre Fach- und Gebrauchsinformationen dem neuesten wissenschaftlichen Stand anzupassen. Dazu können die in Kürze auf PharmNet.Bund zur Verfügung stehenden, aktualisierten Produktinformationen von Valette® (Eingangsnummer: 3001416) herangezogen werden: www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html.

OLMESARTAN: SIGNAL FÜR AUTOIMMUNHEPATITIS

In April 2017 wurde in der Publikation von Barge et al.[1] über einen 61-jährigen Patienten berichtet, der wegen arterieller Hypertonie mit Olmesartan medoxomil (40 mg täglich) und Amlodipin (5 mg täglich) behandelt wurde. Nach einer Behandlungsdauer von 27 Monaten entwickelte der Patient eine Hepatitis mit positiven antinukleären Antikörpern (ANA), erhöhten Leberenzymen, IgG, Gammaglobulinen mit zunehmender Anorexie und Gewichtsverlust. In der Leberbiopsie zeigte sich das Bild einer Interface-Hepatitis mit septaler Fibrosierung und Lymphozyteninfiltraten, vereinbar mit einer Autoimmunhepatitis nach einer medikamenteninduzierten Hepatitis (DILI). Nach Absetzen von Olmesartan-medoxomil normalisierten sich die Laborparameter mit Regression der Leberfibrose in der erneuten Leberbiopsie. Die Autoren erachteten Olmesartan als Ursache der Autoimmunhepatitis, da Amlodipin nicht zu einer septalen Fibrosierung führen würde und daher nicht als verdächtiges Medikament in Frage komme. Die Autoren gaben an, dass die Autoimmunhepatitis nach langer Expositionsdauer an die bekannte Sprue-ähnliche Enteropathie erinnere, die ebenfalls nach einer langen Exposition von 28 Monaten mit Olmesartan beobachtet wurde.

Das Signal der Autoimmunhepatitis wurde im PRAC diskutiert (EPITT 19258). Da es sich bisher nur um einen Fall handelt, wurden regulatorische Maßnahmen zum jetzigen Zeitpunkt nicht als notwendig erachtet. Das BfArM bittet daher, bei Patienten mit einer Autoimmunhepatis auf eine evtl. gleichzeitige Einnahme von Olmesartan zu achten und gegebenenfalls entsprechende Fälle dem BfArM oder der AkdÄ als Spontanberichte zu melden.

1. Barge S et al.: Autoimmune-like chronic hepatitis induced by olmesartan. Hepatology. 017;66(6):2086-2088

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Oktober 2018 bis Dezember 2018 //

(STAND 05.12.2018)

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

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

FLUORCHINOLONE: SCHWERE UND LANGANHALTENDE NEBENWIRKUNGEN IM BEREICH MUSKELN, GELENKE UND NERVENSYSTEM: PRAC EMPFIEHLT ANWENDUNGSEINSCHRÄNKUNGEN AUFGRUND DIE LEBENSQUALITÄT EINSCHRÄNKENDER UND MÖGLICHERWEISE LANG ANHALTENDER NEBENWIRKUNGEN

(abgeschlossene PRAC-Bewertung, Abschluss am 04.10.2018, EMEA/H/A-31/1452)

Der PRAC bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat empfohlen, den Gebrauch von Antibiotika, die Wirkstoffe aus der Gruppe der Fluorchinolone oder Chinolone enthalten und über den Mund eingenommen, injiziert oder inhaliert werden, einzuschränken, nachdem er die Lebensqualität einschränkende und möglicherweise lang anhaltende Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln berichtet wurden, neu bewertet hat. In diese Bewertungen sind auch die Sichtweisen von Patienten, Vertretern der Gesundheitsberufe und der Wissenschaft eingeflossen, die bei der öffentlichen Anhörung der EMA zu den Fluorchinolonen und Chinolonen im Juni 2018 präsentiert wurden.

Sehr selten haben Patienten, die mit Fluorchinolonen oder Chinolonen behandelt wurden, lang anhaltende und die Lebensqualität einschränkende Nebenwirkungen erlitten, die in den meisten Fällen die Muskeln, Sehnen, Knochen und das Nervensystem betrafen.

In Folge der Neubewertung dieser Nebenwirkungen hat der PRAC empfohlen, dass einige dieser Arzneimittel, einschließlich aller, die ein chinolonhaltiges Antibiotikum enthalten, vom Markt genommen werden sollten. Sie waren zur Behandlung von Infektionen zugelassen, die nicht länger mit dieser Klasse von Antibiotika behandelt werden sollten. In Deutschland waren diese Arzneimittel nie, beziehungsweise bereits seit längerer Zeit nicht mehr zugelassen.

Der PRAC empfiehlt, dass die weiterhin zugelassenen Fluorchinolone

- **nicht angewendet** werden sollten
  - bei Infektionen, die auch ohne Behandlung abklingen oder die nicht schwer sind (z. B. Entzündungen des Halses)
  - zur Vorbeugung der Reisediarrhöe oder wiederkehrender Infektionen der unteren Harnwege (sofern sie nicht über die Blase hinausgehen)
  - zur Behandlung von Patienten, bei denen vormals schwere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Fluorchinolonen oder Chinolonen aufgetreten sind
  - um leichte bis mittelschwere Infektionen (inklusive unkomplizierte Zystitis, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis und chronische obstruktive Lungenerkrankung [COPD], akute bakterielle Rhinosinusitis und akute Mittelohrentzündung) zu behandeln, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, können nicht angewendet werden
- **mit Vorsicht angewendet** werden sollten speziell bei älteren Patienten, bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Patienten, die eine Organtransplantation hatten oder Patienten, die mit systemisch anzuwendenden Kortikosteroiden behandelt werden. Diese Patientengruppen weisen

ein höheres Risiko für durch fluorchinolon- oder chinolonhaltige Antibiotika verursachte Schäden an den Sehnen auf.

Der PRAC hat außerdem empfohlen, dass Angehörige der Gesundheitsberufe die Patienten anweisen sollten, die Behandlung mit einem fluorchinolonhaltigen Antibiotikum zu beenden, wenn erste Anzeichen von Nebenwirkungen auftreten, die Muskeln, Sehnen oder Knochen (wie zum Beispiel Entzündungen oder Risse der Sehnen, Muskelschmerzen oder -schlaffheit, Gelenkschmerzen oder -schwellungen) oder das Nervensystem (wie Kribbeln, Müdigkeit, Depression, Verwirrtheit, Suizidgedanken, Schlafstörungen, Probleme beim Sehen oder Hören, veränderter Geschmacks- oder Geruchssinn) betreffen.

Die Fach- und Gebrauchsinformationen der einzelnen Fluorchinolone werden überarbeitet werden, um die Anwendungseinschränkungen wiederzugeben. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) hat den Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) am 16.11.2018 zugestimmt. Das Gutachten des CHMP wurde nun der Europäischen Kommission zugeleitet, die abschließend einen für alle EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindlichen Beschluss veröffentlichen wird.

Fluorchinolone und Chinolone sind eine Klasse von Breitbandantibiotika, die sowohl gegen verschiedene grampositive als auch gramnegative Bakterien wirksam sind. Die Neubewertung umfasste folgende Wirkstoffe: Ciprofloxacin, Flumequin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Prulifloxacin und Rufloxacin (fluorchinolonhaltige Antibiotika); Cinoxacin, Nalidinsäure, Pipemidsäure (chinolonhaltige Antibiotika).

Die Neubewertung betraf nur Arzneimittel, die systemisch angewendet werden (oral oder per Injektion) und Arzneimittel zur Inhalation.

Ergänzende Informationen finden sich auf der Website der EMA:

www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review

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

METHOTREXAT: EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN WEGEN DES MÖGLICHEN RISIKOS VON DOSIERUNGSFEHLERN

(laufende PRAC-Bewertung, EMEA/H/A-31/1463, gestartet am 13.04.2018)

Die EMA setzt das Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zur Überprüfung des Risikos von Dosierungsfehlern mit Methotrexat fort.

Weitere Informationen auf Seite 41 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 2/2018 (www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/2-2018.pdf).

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Methotrexate_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000075.jsp

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

EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. bis 31. Oktober 2018. 26.11.2018, EMA/PRAC/ 790414/2018.

PRAC-SITZUNG VOM 29. BIS 31. OKTOBER 2018

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. bis 31. Oktober 2018

Tacrolimus-Formulierungen zur systemischen Anwendung – Hepatitis-E-Infektion (EPITT-Nr. 19246)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance und der Literatur sowie der Antwort der Firma Astellas hinsichtlich eines erhöhten Risikos für Infektionen, insbesondere Hepatitisinfektionen, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von systemisch anzuwendenden Tacrolimus enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von drei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Tacrolimus, haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen. Es wurde u. a. ein erhöhtes Risiko für Hepatitisinfektionen beobachtet (z. B. Reaktivierung und Neuinfektion mit Hepatitis B und C sowie Infektionen mit Hepatitis E, die chronisch werden können). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamtimmunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Situationen führen, die Ärzte bei der Differenzialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Leber- oder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen. Prävention und Behandlung sollten mit den entsprechenden klinischen Leitlinien in Einklang stehen.

Xylometazolin – schwere ventrikuläre Arrhythmie bei Patienten mit Long-QT-Syndrom (EPITT-Nr. 19242)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance und der Literatur hinsichtlich eines erhöhten Risikos für schwere ventrikuläre Arrhythmien für Patienten mit Long-QT-Syndrom, die mit Xylometazolin behandelt werden, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Xylometazolin enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von drei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen, unter Berücksichtigung der Texte der national zugelassenen Produkte, entsprechend zu ergänzen.

Patienten mit Herzerkrankungen (z. B. Long-QT-Syndrom) sollen ihren Arzt oder Apotheker vor der Therapie mit Xylometazolin enthaltenden Arzneimitteln auf diese Erkrankung hinweisen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. bis 31. Oktober 2018)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Clomipramin; Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI); selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) (betroffene Wirkstoffe, Arzneimittel und Indikationen siehe Tagesordnung der PRAC-Sitzung)	19277	persistierende sexuelle Dysfunktion nach Absetzen
Dabigatran	19298	Halluzinationen
Mepolizumab	19301	hypertensive Krise und Hypertonie
Niraparib	19311	Sepsis
Nivolumab	19310	Hypoparathyreoidismus
Paracetamol	19297	vorzeitiger Verschluss des kindlichen Ductus arteriosus bei maternem Gebrauch von Paracetamol während der Schwangerschaft
Peramivir	19314	Leberversagen
Rivaroxaban; Apixaban; Dabigatran; Edoxaban	19320	rezidivierende Thrombosen bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. bis 31. Oktober 2018

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Paracetamol	17796	Einnahme in der Schwangerschaft und Störungen der kindlichen neurologischen Entwicklung sowie Auswirkungen auf den Urogenitalapparat	Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformationen

EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 01. bis 04. Oktober 2018. 29.10.2018, EMA/PRAC/707548/2018.

PRAC-SITZUNG VOM 01. BIS 04. OKTOBER 2018

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 01. bis 04. Oktober 2018

Für die Behandlung der Hepatitis C angezeigte direkt wirkende antivirale Arzneimittel (direct-acting antivirals, DAAV) – Dysglykämie (EPITT-Nr. 19234)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance und der Literatur sowie der Antwort der Zulassungsinhaber hinsichtlich des möglichen Risikos für das Auftreten symptomatischer Hypoglykämien unter der Therapie mit diesen Arzneimitteln (Liste s. u.) stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber der betroffenen Arzneimittel innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln (DAAV) gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) zu einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels (im Sinne einer stärkeren Senkung) und damit potenziell zu einer symptomatischen Hypoglykämie kommen. Zu Beginn der direkt wirkenden antiviralen Therapie – insbesondere in den ersten drei Monaten – ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu überwachen. Bei Bedarf sind Änderungen der Diabetesmedikation vorzunehmen. Der für die Diabetesbehandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen Therapie hiervon in Kenntnis gesetzt werden.

Betroffene Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen: Daclatasvir; Dasabuvir; Elbasvir, Grazoprevir; Glecaprevir, Pibrentasvir; Ledipasvir, Sofosbuvir; Ombitasvir, Paritеprevir, Ritonavir; Sofosbuvir; Sofosbuvir, Velpatasvir; Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir.

Dolutegravir – Beurteilung von vorläufigen Daten aus einer Beobachtungsstudie über die Geburtsergebnisse bei mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infizierten Frauen (EPITT-Nr. 19244)

Der PRAC hat sowohl die vorläufig verfügbaren Informationen einer Beobachtungsstudie von Geburtsergebnissen bei mit HIV infizierten Frauen (Tsepamo-Studie, Botswana) als auch zusätzlich vom Zulassungsinhaber übermittelte Daten (klinische Studien, Post-marketing-Erfahrungen und Literatur) hinsichtlich der Sicherheit einer Behandlung mit Dolutegravir während der Schwangerschaft geprüft. Der PRAC stimmt überein, dass der Zulassungsinhaber dolutegravirhaltiger Arzneimittel (ViiV Healthcare), sowohl Mono- als auch Kombinationspräparate, folgende Empfehlungen umsetzt, um vollständiger über den gegenwärtigen Kenntnisstand hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von Neuralrohrdefekten und deren Implikationen für den Einsatz von dolutegravirhaltigen Arzneimitteln während der Schwangerschaft zu informieren:

Der Zulassungsinhaber soll innerhalb von einem Monat nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen, um über den im Folgenden dargestellten Sachverhalt zu informieren.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Einleitung einer Behandlung mit Dolutegravir ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter, die Dolutegravir einnehmen, sollten während der gesamten Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Vorläufige Daten aus einer Beobachtungsstudie weisen auf eine erhöhte Inzidenz von Neuralrohrdefekten (0,9 %) bei Müttern hin, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir erhalten hatten. Bei Müttern, die Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhalten hatten, betrug die Inzidenz im Vergleich 0,1 Prozent. Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5–1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05–0,1 %). Da Neuralrohrdefekte innerhalb der ersten vier Wochen der Em-

bryonalentwicklung (bei Verschluss des Neuralrohrs) auftreten, würde dieses potenzielle Risiko Frauen betreffen, die Dolutegravir zum Zeitpunkt der Empfängnis und in der Frühphase der Schwangerschaft erhalten. Aufgrund des potenziellen Risikos von Neuralrohrdefekten darf Dolutegravir während des ersten Trimesters nicht angewendet werden, es sei denn, es gibt keine Alternative.

Über 1.000 Schwangerschaftsausgänge nach einer Exposition schwangerer Frauen im zweiten und dritten Trimester deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder gesundheitsschädliche fetale/neonatale Wirkungen hin. Da der Mechanismus, über den Dolutegravir auf die Schwangerschaft beim Menschen wirken kann, unbekannt ist, lässt sich die Unbedenklichkeit der Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters jedoch nicht bestätigen. Dolutegravir sollte im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden keine unerwünschten Entwicklungsergebnisse, einschließlich Neuralrohrdefekte, festgestellt. Dolutegravir überwindet beim Tier nachweislich die Plazentaschranke.

Hormonelle Kontrazeptiva – Suizidalität im Zusammenhang mit hormonellen Kontrazeptiva laut einer aktuellen Veröffentlichung (EPITT-Nr. 19144)

Der PRAC stellt fest, dass die begrenzten verfügbaren Daten eine eindeutige Beurteilung nicht erlauben, ob ein erhöhtes Risiko für suizidale Gedanken oder Verhalten mit der Nutzung von hormonellen Kontrazeptiva assoziiert ist. Jedoch sei anerkannt, dass depressive Verstimmungen und Depressionen bekanntlich unter Behandlung mit hormonellen Kontrazeptiva auftreten können. Depressionen sind schwerwiegende gesundheitliche Beeinträchtigungen und können manchmal zu suizidalen Gedanken führen. Der PRAC hält es für wichtig, dass die Produktinformationen die mögliche Schwere dieser Symptome wiedergeben. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen. Daher stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von hormonellen Kontrazeptiva innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Fachinformationen entsprechend zu ergänzen.

Die betroffenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sind dem folgenden Dokument zu entnehmen: „EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 1. bis zum 4. Oktober 2018. 29.10.2018, EMA/PRAC/707548/2018".

Teriflunomid – Dyslipidämie (EPITT-Nr. 19227)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance, der Literatur, klinischen Studien und eines Reviews des Zulassungsinhabers von Aubagio® hinsichtlich des möglichen Risikos für das Auftreten einer Dyslipidämie stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber des betroffenen Arzneimittels innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen um diese Nebenwirkung bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 01. bis 04. Oktober 2018)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Avelumab	19291	Pankreatitis
Belimumab	19174	Lupus nephritis
Olanzapin	19306	Gestationsdiabetes mellitus
Tocilizumab	19295	Fazialisparese

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 01. bis 04. Oktober 2018

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Adalimumab; Infliximab	19121	erhöhtes Risiko für maligne Lymphome bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Canagliflozin; Dapagliflozin; Empagliflozin; Ertugliflozin	19308	Fournier-Gangrän	Zulassungsinhaber: Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierung der Produktinformationen; Kommentierung bzgl. der Notwendigkeit weiterer risikominimierender Maßnahmen einschließlich der Informationen für die Fachkreise (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) – Einreichung bis 26.10.2018
für die Behandlung der Hepatitis C angezeigte direkt wirkende antivirale Mittel (direct-acting antivirals, DAAV) (Wirkstoffe siehe Seite 33)	19234	Dysglykämie	siehe Seite 33; Überwachung von Hyperglykämien im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Dolutegravir	19244	Beurteilung von vorläufigen Daten aus einer Beobachtungsstudie über die Geburtsergebnisse bei mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infizierten Frauen	siehe Seite 33; Aktualisierung des Risikomanagementplans; Überwachung der Geburtsergebnisse im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) – Einreichung des nächsten PSUR bis 27.03.2019
hormonelle Kontrazeptiva	19143	bekannter Zusammenhang zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und einer geringen Zunahme von Brustkrebs	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Oxybutynin; Carbamazepin	19233	Wechselwirkung zwischen Oxybutynin und Carbamazepin und daraus resultierende epileptische Anfälle und Carbamazepin-Überdosierungen in Folge von Carbamazepin-Plasmaspiegel-Schwankungen	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Trastuzumab; Trastuzumab Emtansin; Pertuzumab	19208	Multiple-Sklerose-Rückfall	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 03. bis 06. September 2018. 01.10.2018, EMA/PRAC/621124/2018.

PRAC-SITZUNG VOM 03. bis 06. SEPTEMBER 2018

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 03. bis 06. September 2018

Alemtuzumab (LEMTRADA®) – Zytomegalievirus-Infektion (EPITT Nr. 19193)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance, Literatur, klinischen Studien und einem kumulativen Review durch den Zulassungsinhaber von LEMTRADA® (Genzyme), ist der PRAC übereingekommen, dass der Zulassungsinhaber eine Änderungsanzeige innerhalb von zwei Monaten einreichen soll, um in die Produktinformationen auf das Risiko von Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV), einschließlich Fällen von CMV-Reaktivierung, unter der Therapie mit LEMTRADA® hinzuweisen. Entsprechende Infektionen wurden bei LEMTRADA®-behandelten Patienten gemeldet. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten zwei Monate der Behandlung mit Alemtuzumab auf. Vor Beginn der Therapie könnte die Beurteilung des Immunserostatus gemäß den lokalen Leitlinien in Betracht gezogen werden. Patienten sollen unverzüglich ihren Arzt informieren, wenn sie Symptome einer Infektion wie Fieber oder geschwollene Drüsen bei sich feststellen.

Dimethylfumarat (Tecfidera®) – immunthrombozytopenische Purpura (ITP) und Thrombozytopenie (EPITT Nr. 19192)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance und der Literatur hinsichtlich des Risikos für Thrombozytopenien im Zusammenhang mit dimethylfumarathaltigen Arzneimitteln in der Therapie der Multiplen Sklerose ist der PRAC übereingekommen, dass der Zulassungsinhaber von Tecfidera® (Biogen Idec Ltd) innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen hinsichtlich dieser Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „gelegentlich" zu ergänzen.

Duloxetin – interstitielle Lungenerkrankung (EPITT Nr. 19175)

Unter Berücksichtigung von Informationen aus EudraVigilance und der Literatur hinsichtlich des Risikos für das Auftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung bzw. einer eosinophilen Pneumonie unter der Therapie mit duloxetinhaltigen Arzneimitteln ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber duloxetinhaltiger Arzneimittel innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieser Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „selten" zu ergänzen. Die Patienten sollen auf die Anzeichen und Symptome (Husten, Giemen und Kurzatmigkeit, möglicherweise in Verbindung mit erhöhter Temperatur) hingewiesen werden.

Fluorchinolone[1] zur systemischen Anwendung und Inhalation – Aortenaneurysma und Aortendissektion (EPITT Nr. 18651)

Unter Berücksichtigung von epidemiologischen Informationen (Lee et al. 2015, Daneman et al. 2015, Pasternak et al. 2018) sowie nicht klinischen Studien (LeMaire et al. 2018) und Antworten der Zulassungsinhaber fluorchinolonhaltiger Arzneimittel hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von Aortenaneurysmen oder Aortendissektionen unter der Therapie mit fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber innerhalb von drei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieses Risikos zu ergänzen.

[1] Ciprofloxacin; Flumequin; Levofloxacin; Lomefloxacin; Moxifloxacin; Norfloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Prulifloxacin; Rufloxacin

In epidemiologischen Studien wird insbesondere bei älteren Menschen von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet. Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z. B. Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie, bekannte Atherosklerose) angewendet werden. Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Hydrochlorothiazid – Hautkrebs (EPITT Nr. 19138)

Basierend auf der Auswertung vorhandener Informationsquellen (Literatur, EudraVigilance) erwägt der PRAC das Vorhandensein eines biologisch plausiblen mechanistischen Modells für die Risikoerhöhung für das Auftreten von nicht melanozytärem Hautkrebs (NMSC) nach höheren kumulativen Dosen von Hydrochlorothiazid (HCTZ). Aus diesem Grund ist der PRAC übereingekommen, dass die Zulassungsinhaber hydrochlorothiazidhaltiger Arzneimittel innerhalb von zwei Monaten Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen hinsichtlich dieses möglichen Risikos bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht melanozytärem Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) mit steigender kumulativer Dosis von HCTZ beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen. Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden.

Ipilimumab (Yervoy®) – gastrointestinale Zytomegalievirus-Infektion (EPITT Nr. 19207)

Unter Berücksichtigung der aus EudraVigilance und der Literatur verfügbaren Informationen hinsichtlich des Risikos für gastrointestinale Zytomegalievirus-Infektionen unter der Therapie mit (Yervoy®) ist der PRAC übereingekommen, dass der Zulassungsinhaber innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen hinsichtlich dieser Nebenwirkungen zu ergänzen. Nach Markteinführung wurden Fälle von Zytomegalievirus-Infektionen bzw. Reaktivierung des Virus bei Patienten mit einer gegenüber Kortikosteroiden refraktären Colitis gemeldet. Bei Auftreten von Diarrhö oder Colitis sollten Stuhlproben auf Infektionen untersucht werden, um Infektionen oder andere Ursachen auszuschließen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 03. bis 06. September 2018)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Apixaban	19265	Pankreatitis
Denosumab	18332	Alopezie
Fingolimod	19260	autoimmunhämolytische Anämie
Gabapentin	19296	Dysphagie
Nivolumab	19282	Sklerodermie
Pazopanib	19281	Rhabdomyolyse
Pemetrexed	19289	Synkope
Rivaroxaban	19294	Studienabbruch der GALILEO-Studie bei Patienten, die eine künstliche Herzklappe mittels Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVR) erhalten hatten
Sunitinib	19283	Aortendissektionen
Tocilizumab	19273	Psoriasis
Voriconazol	19276	Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 03. bis 06. September 2018

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Clomipramin; Serotonin und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)[2]; Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)[3]; Vortioxetin	19277	persistierende sexuelle Dysfunktion nachAbsetzen	keine Maßnahmen zur Zeit notwendig
Dimethylfumarat	19192	immunthrombozytopenische Purpura und Thrombozytopenie	siehe Seite 37 Überwachung der immunthrombozytopenischen Purpura im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Fluorchinolone (systemische und inhalative Anwendung)[4]	18651	Aortenaneurysma und -dissektion	siehe Seite 37 Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) versenden

[2] Desvenlafaxin; Duloxetin; Milnacipran; Venlafaxin
[3] Citalopram; Escitalopram; Fluoxetin; Fluvoxamin; Paroxetin; Sertralin
[4] Ciprofloxacin; Flumequine; Levofloxacin; lomefloxacin; Moxifloxacin; Norfloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Prulifloxacin; Rufloxacin

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Hydrochlorothiazid	19138	Hautkrebs	siehe Seite 38 Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) versenden
Olanzapine	19202	Somnambulismus	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Sildenafil	19287	Todesfälle und pulmonale Hypertonie bei Anwendung in Off-Label-Indikation (vorzeitige intrauterine Wachstumsrestriktion)	Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) versenden
Sitagliptin; Sitgaliptin, Metforminhydrochlorid	17608	mögliche Wechselwirkung zwischen Sitagliptin und Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmern mit erhöhtem Risiko für Angioödeme	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. November 2018 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus den EU Spontaneous Reporting Systems)	
Alectinib – Alecensa® (EPITT19321)	Erythema multiforme
Benralizumab – Fasenra® (EPITT 19319)	Anaphylaxie
Idelalisib – Zydelig® (EPITT 19312)	Arthritis, Arthralgie
Ivacaftor – Kalydeco® (EPITT 19316)	Anstieg Creatinkinase(CPK)-Blutspiegel
Trastuzumab Emtansin – Kadcyla® (EPITT 19326)	Sepsis
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Clopidogrel (betroffene Arzneimittel siehe Tagesordnung der PRAC-Sitzung) (EPITT 19325)	Wechselwirkung mit Ritonavir als pharmakokinetischer Booster bei antiviraler HIV-Therapie mit unzureichender Hemmung der Thrombozytenaggregation

neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Citalopram; Escitalopram (EPITT 19327)	Wechselwirkung mit Fluconazol
Sorafenib – Nexavar® (EPITT 18109)	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
inaktivierter Poliomyelitisimpfstoff (einschließlich Kombinationsimpfstoff) (EPITT 19336)	idiopathische thrombozytopenische Purpura
Natalizumab – Tysabri® (EPITT 19329)	humane Papillomviren (HPV)-Infektionen und Komplikationen
vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)-Hemmer (betroffene Arzneimittel siehe Tagesordnung der PRAC-Sitzung) (EPITT 19330)	Aortenaneurysmen und -dissektionen
laufende Signalverfahren	
Canagliflozin – Invokana®; Dapagliflozin – Forxiga®; Empagliflozin – Jardiance®; Ertugliflozin – Steglatro® (EPITT 19308)	Fournier-Gangrän
Carbimazol; Thiamazol (EPITT 19238)	neue Informationen über das bekannte Risiko von Geburtsfehlern und angeborenen Fehlbildungen in Expositionsfällen während der Schwangerschaft
Carbimazol; Thiamazol (EPITT 19274)	Pankreatitis
Certolizumab Pegol – Cimzia®; Etanercept – Enbrel®, Lifmior®; Golimumab – Simponi®; Infliximab – Remicade® (EPITT 19128)	lichenoide Hautreaktion bei Tumor-Nekrose-Faktor-alfa (TNFα)-Inhibitoren
Dasabuvir – Exviera®; Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir – Viekirax® (EPITT 19257)	interstitielle Lungenerkrankung
Dulaglutid – Trulicity®; Exenatid – Bydureon®, Byetta®; Liraglutid – Victoza® (EPITT 19237)	diabetische Ketoazidose
Olmesartan (EPITT 19258)	autoimmune Hepatitis
Perindopril (EPITT 19248)	Raynaud-Syndrom
Propranolol (EPITT 19223)	Parkinson-Syndrom
Ranibizumab – Lucentis® (EPITT 19245)	Angioödeme
Vemurafenib – Zelboraf® (EPITT 19268)	Herzversagen

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum 03. bis 06. September, 01. bis 04. Oktober, 29. bis 31. Oktober und 26. bis 29. November 2018 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

13.12.2018 **FREIWILLIGE VERTRIEBSEINSTELLUNG VON REOPRO® (ABCIXIMAB) IN DEUTSCHLAND**

Janssen-Cilag GmbH informiert darüber, den Vertrieb des Produktes ReoPro® (Abciximab) weltweit sukzessive einzustellen und auf die Zulassung in Deutschland ab Mitte Dezember (15.12.2018) zu verzichten, da nach bereits längerem Lieferengpass auch weiterhin Produktionsprobleme bei dem Lohnhersteller bestehen.

LINK ZUM BEITRAG

11.12.2018 **DIENOGEST- UND ETHINYLESTRADIOLHALTIGE KONTRAZEPTIVA: RISIKO VENÖSER THROMBOEMBOLIEN**

Die Firma Jenapharm GmbH & Co. KG informiert in Abstimmung mit dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko venöser Thromboembolien (VTE) bei Frauen, die dienogest- und ethinylestradiolhaltige Kontrazeptiva anwenden. Dieses Risiko ist höher im Vergleich zu Anwenderinnen von levonorgestrel- und ethinylestradiolhaltigen Kombinationen. Weitere Informationen siehe Seite 28.

LINK ZUM BEITRAG

10.12.2018 **CISPLATIN: SIGNIFIKANT ERHÖHTES RISIKO VENÖSER THROMBOEMBOLISCHER EREIGNISSE – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE (EMA/CMDH/613277/2018)**

Eine Metaanalyse aus der Literatur, bei der Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen soliden Tumoren aus 38 randomisierten, kontrollierten Studien eingeschlossen wurden, fand eine erhöhte Inzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patienten, die mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit nicht auf Cisplatin basierenden Therapieschemata behandelt wurden. Patienten, die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhielten, zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse. Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Cisplatin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g der Richtlinie 2001/83/EG am 19.09.2018 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. Mit Bescheid vom 04.12.2018 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

LINK ZUM BEITRAG

10.12.2018 **DAPOXETIN: INTERAKTION MIT GRAPEFRUITSAFT – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE (EMA/CMDH/605918/2018) (KORRIGIERTE VERSION VOM 19.11.2018)**

Basierend auf Literaturdaten kann Grapefruitsaft als potenter CYP3A4-Hemmer klassifiziert werden und eine Änderung der Produktinformation, dass Grapefruitsaft mit Dapoxetin interagiert, ist gerechtfertigt. Ferner wird festgestellt, dass Grapefruitsaft innerhalb von 24 Stunden vor der Einnahme von Dapoxetin vermieden werden sollte. Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Dapoxetin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g der Richtlinie 2001/83/EG am 19.09.2018 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. Mit Bescheid vom 03.12.2018 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

LINK ZUM BEITRAG

10.12.2018 **TRIGOA® (ETHINYLESTRADIOL, LEVONORGESTREL): FEHLERHAFTER BLISTERAUFDRUCK FÜHRT ZU INKORREKTER EINNAHMEREIHENFOLGE DES HORMONALEN KONTRAZEPTIVUMS**

Die Firma Pfizer Pharma PFE GmbH informiert in Absprache mit der zuständigen Landesüberwachungsbehörde, dem Landesamt für Gesundheit und Soziales (LaGeSo), über einen fehlerhaften Blisteraufdruck, der zu inkorrekter Einnahmereihenfolge des hormonalen Kontrazeptivums Trigoa® führt. Die betroffenen Chargen werden von der Firma zurückgerufen. Die Firma bittet die Angehörigen der Heilberufe, Patientinnen, die eine Verschreibung für Trigoa® bekommen haben und das ausgehändigte Rezept im Zeitraum vom 27.11. bis 06.12.2018 eingelöst haben könnten, über diesen fehlerhaften Aufdruck und den daraus resultierenden Rückruf aktiv zu informieren. Da Rezepte gemäß Arzneimittelverschreibungsverordnung in der Regel bis zu drei Monaten beliefert werden können, kann der Rückruf auch Patientinnen betreffen, die vor dem 27.11.18 eine Verschreibung erhielten.

LINK ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

10.12.2018 **ALDESLEUKIN: ENTWICKLUNG EINER GRIPPEÄHNLICHEN ERKRANKUNG SOWIE VON HYPONATRIÄMIE UND HYPOPHOSPHATÄMIE – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE (EMA/CMDH/612946/2018)**

Für eine grippeähnliche Erkrankung wurden kumulativ drei Fälle mit einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang und einem erneuten Auftreten der Symptome nach Wiederaufnahme der Einnahme (positive Rechallenge) gemeldet, und in 55 Fällen konnte ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden. Angesichts der immunmodulatorischen Wirkung von Aldesleukin scheint die Entwicklung einer grippeähnlichen Erkrankung wahrscheinlich. In gepoolten Daten aus klinischen Prüfungen, die für onkologische Indikationen vorliegen, wurde eine grippeähnliche Erkrankung bei 2,2 Prozent der Patienten gemeldet. Grippeähnliche Erkrankung sollte in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) mit der Häufigkeit „häufig" aufgenommen werden.

Für Hyponatriämie konnte kumulativ in 27 Fällen ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden, und in 32 Fällen wurde das Ereignis Hyponatriämie im Zusammenhang mit anderen gemeldeten IL-2-Toxizitäten, die auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus hinweisen, als mit Aldesleukin zusammenhängend eingestuft. In gepoolten Daten aus klinischen Prüfungen, die für onkologische Indikationen vorliegen, wurde Hyponatriämie bei 3,7 Prozent der Patienten gemeldet. Hyponatriämie sollte in die SmPC mit der Häufigkeit „häufig" aufgenommen werden.

Für Hypophosphatämie konnte kumulativ in 13 Fällen ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden, und es wurden gleichzeitig auftretende Ereignisse gemeldet, die auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus hinweisen. In gepoolten Daten aus klinischen Prüfungen, die für onkologische Indikationen vorliegen, wurde Hypophosphatämie bei 2,8 Prozent der Patienten gemeldet. Hypophosphatämie sollte in die SmPC mit der Häufigkeit „häufig" aufgenommen werden. Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Aldesleukin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g der Richtlinie 2001/83/EG am 19.09.2018 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. Mit Bescheid vom 03.12.2018 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

LINK
ZUM BEITRAG

06.12.2018 **PALEXIA® 20 MG/ML LÖSUNG ZUM EINNEHMEN (TAPENTADOL): ANWENDUNG BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN IM KRANKENHAUS**

Die Firma Grünenthal GmbH informiert darüber, dass die der Packung beigelegte neue Dosierpipette zur körpergewichtsabhängigen Dosierung von Palexia® 20 mg/ml Lösung ausschließlich für Kinder mit einem Körpergewicht von mehr als 16 kg geeignet ist. Vorhandene Ware mit alter Dosierpipette soll vernichtet werden. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist auf die Anwendung im Krankenhaus und eine Behandlungsdauer von drei Tagen beschränkt.

LINK
ZUM BEITRAG

30.11.2018 **CANDESARTAN UND WIRKSTOFFKOMBINATION CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZID: AUFTRETEN VON DIARRHÖ – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE (EMA/CMDH/23447/2018)**

Das PRAC sieht es als notwendig an, die Nebenwirkung „Diarrhö" in den Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Verdauungstraktes" mit der Häufigkeit „nicht bekannt" aufzunehmen. Die Packungsbeilage (PL) ist entsprechend anzupassen. Die Koordinierungsgruppe (CMDh) stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu. Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Candesartan und der Wirkstoffkombination Candesartan/Hydrochlorothiazid wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g der Richtlinie 2001/83/EG am 24.01.2018 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. Mit Bescheid vom 26.11.2018 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

LINK
ZUM BEITRAG

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Paul-Ehrlich-Institut

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

20.11.20181 **COLCHICUM-DISPERT® UND COLCHYSAT®BÜRGER (COLCHICIN): DOSISEMPFEHLUNGEN UND WARNHINWEISE AUFGRUND VON BERICHTEN ZU ÜBERDOSIERUNGEN MIT TÖDLICHEM AUSGANG AKTUALISIERT**

Cochicum-Dispert® und Colchysat®Bürger sind zugelassen zur Behandlung des akuten Gichtanfalls. Colchicin weist bei geringer therapeutischer Breite eine hohe Toxizität auf; es kann daher schnell zu Nebenwirkungen oder Überdosierungen mit z. T. tödlichem Ausgang kommen. Aufgrund von Berichten zu Überdosierungen mit tödlichem Ausgang wurden die Packungsgrößen auf maximal 30 ml bzw. 30 Tabletten (entspricht je 15 mg, damit ausreichend zur Behandlung von mindestens zwei Gichtanfällen) begrenzt. Zusätzlich wurden auf Grundlage von Studiendaten, die bei verringerter Colchicindosis eine gleichwertige Wirksamkeit bei besserem Sicherheitsprofil zeigen konnten, die Dosierungsempfehlungen für Colchicin in den Leitlinien (DGRh und EULAR) geändert und die Dosierungsempfehlungen für Colchysat®Bürger und Colchicum-Dispert® entsprechend angepasst: Eine Tagesdosis am ersten Tag von 2 mg, am zweiten und dritten Tag 2–3 x 0,5 mg und am vierten Tag ggf. 2 x 0,5 mg bis zum Erreichen der Höchstdosis von 6 mg pro Gichtanfall wird in der Indikation „Behandlung des akuten Gichtanfalls" als ausreichend wirksam erachtet. Im Rahmen der Überarbeitung der Produktinformationen wurden u. a. auch die Warnhinweise und die Angaben zu den Arzneimittelinteraktionen umfangreich aktualisiert. Das BfArM berichtete darüber umfassend im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 4/2017.

LINK ZUM BEITRAG

16.11.2018 **FLUORCHINOLONE: SCHWERE UND LANGANHALTENDE NEBENWIRKUNGEN IM BEREICH MUSKELN, GELENKE UND NERVENSYSTEM – EINSCHRÄNKUNGEN IN DER ANWENDUNG**

Die EMA hat in einem vom BfArM initiierten Risikobewertungsverfahren die schwerwiegenden, die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell dauerhaften Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Arzneimittelgruppe der Fluorchinolone und Chinolone, die oral eingenommen, injiziert oder inhaliert werden, wissenschaftlich neu bewertet. In diese Bewertung ist auch die Sichtweise von Patienten, Vertretern der Gesundheitsberufe und der Wissenschaft eingeflossen, die bei der öffentlichen Anhörung der EMA zu den Fluorchinolonen und Chinolonen im Juni 2018 präsentiert wurde. Der CHMP hat den Empfehlungen des PRAC zugestimmt. Folglich sollen Zulassungen mit den Wirkstoffen Cinoxacin, Flumequin, Nalidixinsäure und Pipemidsäure ruhen. In Deutschland waren diese nie beziehungsweise bereits seit längerer Zeit nicht mehr zugelassen. Der CHMP bestätigte, dass die Anwendung der verbleibenden fluorchinolonhaltigen Antibiotika eingeschränkt werden sollte. Darüber hinaus werden in den Profuktinformationen die die Lebensqualität beeinträchtigenden und möglicherweise dauerhaften Nebenwirkungen dargestellt. Den Patienten wird geraten, die Behandlung bei ersten Anzeichen von Nebenwirkungen, die die Muskeln, Sehnen oder Gelenke beziehungsweise das Nervensystem betreffen, zu beenden. Der PRAC hat der Kommunikation der Indikationseinschränkungen sowie der neuen Warnhinweise an die Fachkreise eine besondere Bedeutung zugemessen. In Deutschland werden daher die Fachkreise neben dem obligatorischen Rote-Hand-Brief über weitere Kommunikationskanäle und Multiplikatoren über die wichtigen Einschränkungen der Fluorchinolone informiert. Weitere Informationen siehe Seite 29.

LINK ZUM BEITRAG

15.11.2018 **HORMONELLE KONTRAZEPTIVA: SUIZIDALITÄT ALS MÖGLICHE FOLGE EINER DEPRESSION UNTER DER ANWENDUNG HORMONELLER KONTRAZEPTIVA**

Im Ergebnis eines Signalverfahrens zum Risiko von Suizidalität in Zusammenhang mit der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva soll ein neuer Warnhinweis in die Fach- und Gebrauchsinformationen aufgenommen werden. Die Fachkreise werden in Kürze mit einem Rote-Hand-Brief entsprechend informiert. Weitere Informationen siehe Seite 34.

LINK ZUM BEITRAG

14.11.2018 **BESTÄTIGTE PRODUKTMANIPULATION (EINZELFALL) GARDASIL 9**

MSD SHARP & DOHME GMBH informiert über eine bestätigte Produktmanipulation (Einzelfall) bei GARDASIL® 9 (Batch R014446). In dem Schreiben wird beschrieben, wie eine möglicherweise betroffene Packung identifiziert werden kann. Im Falle von Auffälligkeiten wird um unverzügliche Information gebeten: MSD SHARP & DOHME GmbH: Tel.: 0800 673 673 673; E-Mail : infocenter@msd.de.

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