

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 2 | Juni 2022

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Die SARS-CoV-2-Pandemie und neue Aufgaben für BfArM und Paul-Ehrlich-Institut	03
Verordnung von oralen Antiepileptika in Deutschland im zeitlichen Trend	04
Akzidentelle Übertragung topisch angewandter Sexualhormone auf Kinder und Haustiere	15
Nuvaxovid® – gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen in den ersten drei Monaten seit Beginn der Impfungen mit diesem Impfstoff	27
Abschied von „-mab“ – neue internationale Freinamen (INN) für monoklonale Antikörper	31

FORSCHUNG

T-Typ-Ca ²⁺ -Kanalblocker und Alzheimer-Demenz – neue präklinische Befunde, translationale pharmakotherapeutische Aspekte und potenzielle pharmakovigilatorische Implikationen	36
---	----

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	42
-----------------------------	----

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2022	43
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen	47

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	56
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

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

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

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

NACHDRUCK

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

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

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

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN VON ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

// Die SARS-CoV-2-Pandemie und neue Aufgaben für BfArM und Paul-Ehrlich-Institut //

Liebe Leserinnen und Leser,

seit Beginn der Impfkampagnen zur Eindämmung der SARS-CoV-2-Pandemie sind die COVID-19-Impfstoffe weltweit milliardenfach eingesetzt worden. In sehr kurzer Zeit wurden zu diesen neuen Impfstoffen sehr viele Daten zur Wirksamkeit, aber auch zur Sicherheit gewonnen. Allein in Deutschland waren bis zum 31.03.2022 296.233 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen gemeldet und bewertet worden.

Das frühe Erkennen sehr seltener Impfkomplicationen wie das Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) nach Impfung mit Adenovektorimpfstoffen zeigt die Bedeutung des Spontanmeldesystems nach Zulassung der Impfstoffe, Risiko reduzierende Maßnahmen wurden ergriffen. Gemeinsam mit weiteren Aktivitäten der Pharmakovigilanz wie den regelmäßigen Sicherheitsberichten der Zulassungsinhaber (Periodic Safety Update Reports, PSURs, MSSR) oder pharmako-epidemiologischen Studien bleibt die Spontanerfassung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Fokus.

Gemäß der seit dem 26.05.2022 geltenden In-vitro-Diagnostika-Verordnung (Verordnung [EU] 2017/746, IVDR) haben das Paul-Ehrlich-Institut und das BfArM zusätzliche Aufgaben übernommen, die der Sicherheit und Zuverlässigkeit von IVD dienen. Neu im Bereich der IVD ist die Einteilung der Produkte in Risikoklassen. Die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts, die Vorkommismeldungen von IVD zu erfassen und zu bewerten, erweitert sich mit der IVD-Verordnung u. a. auf alle Testsysteme für den Nachweis lebensbedrohlicher Infektionen und zum Nachweis von durch Blut und Gewebe übertragbarer Erreger, die der Klasse D zugeordnet werden, sowie auf einen Teil der IVD der Risikoklasse C für den Nachweis sexuell übertragbarer Erreger oder genetisch bedingter Störungen beim Embryo oder Fötus. Bei allen anderen IVD werden entsprechende Meldungen und Risiken weiterhin durch das BfArM erfasst und bewertet.

Erstmals werden jetzt auch therapiebegleitende Diagnostika (Companion Diagnostics, CDx) innerhalb ihrer Risikoklasse C regulatorisch mit zusätzlichen Anforderungen verbunden. CDx dienen dazu, eine für die Behandlung mit einem spezifischen Arzneimittel im Hinblick auf Sicherheit und/oder Wirksamkeit geeignete Patientenpopulation zu identifizieren. Das BfArM und das Paul-Ehrlich-Institut sind im Rahmen klinischer Prüfungen und Konformitätsbewertungsverfahren in die Bewertung der Leistungsfähigkeit dieser Diagnostika eingebunden. Nach dem abgeschlossenen Konformitätsbewertungsverfahren übernimmt das BfArM die Vigilanz für alle Companion Diagnostics.

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

// Verordnung von oralen Antiepileptika in Deutschland im zeitlichen Trend //

K. SCHOLZ

I. KÖSTER

I. SCHUBERT

I. MEYER

(PMV forschungsgruppe,
Medizinische Fakultät
und Universitätsklinikum
Köln, AÖR, Universität
zu Köln)

Viele orale Antiepileptika und insbesondere Valproat weisen ein erhöhtes Risiko für Teratogenität auf. Es ist lange bekannt, dass die Einnahme von Valproat während einer Schwangerschaft zu einer hohen Rate an Fehlbildungen und zu Entwicklungsstörungen beim Kind führen kann. Das Thema hat hohe Aufmerksamkeit durch die Risikobewertungsverfahren der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in den Jahren 2014 und 2018^{1,2} und die daraus resultierenden regulatorischen Maßnahmen erlangt. Es wurden u. a. ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm eingeführt, zwei Rote-Hand-Briefe^{3,4} versendet sowie neue bzw. aktualisierte Schulungsmaterialien für Ärzte und Patientinnen beauftragt, um Frauen besser über die Risiken der Anwendung von Valproat in der Schwangerschaft und über die Notwendigkeit der Verhütung zu informieren, mit dem Ziel, eine Anwendung von Valproat in der Schwangerschaft zu vermeiden. Das vorgestellte Projekt untersucht anhand von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung zwischen 2010 und 2018 die Entwicklung der Verordnungshäufigkeit und -weise von Valproat bei Frauen im Allgemeinen sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter. Zudem wird auch die Entwicklung des Ordnungsverhaltens in Bezug auf andere orale Antiepileptika (OAE) dargestellt, um zu ermitteln, inwiefern an Stelle von Valproat andere OAE bei Frauen im gebärfähigen Alter verordnet werden und ob dies ggf. auch Wirkstoffe mit bekanntem teratogenem Risiko sind. Zusätzlich erfolgt eine Untersuchung zur Häufigkeit von Valproat-/OAE-Verordnungen während der Schwangerschaft. Die Auswertungen zeigen, dass die Verordnungshäufigkeit von Valproat – bei gleichbleibender Ordnungsweise – bei Frauen v. a. im Alter zwischen 13 bis 49 Jahren zurückgegangen ist. Ebenso ist ein Rückgang von Fällen zu verzeichnen, bei denen eine Verordnung von Valproat während der Schwangerschaft besteht.

ABRECHNUNGSDATEN VON RUND 26 MILLIONEN AOK VERSICHERTEN

Die Datengrundlage bildete die Datenbank für „Integrierte Analysen“ (IntegAna) des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO), welche die Abrechnungsdaten aller AOKs deutschlandweit von rund 26 Millionen Versicherten beinhaltet. Neben den Stammdaten der Versicherten (demografische Angaben, Versichertenzeiten) standen ambulante und stationäre Leistungs- und Diagnosedaten sowie Daten zu ambulanten Arzneimittelverordnungen zur Verfügung.⁵ Die Versichertendaten standen pseudonymisiert (projektbezogene, pseudonymisierte Versicherten-ID), versichertenbezogen und sektorenübergreifend zur Verfügung.

Die hier zugrunde gelegte Studienpopulation bestand aus allen Frauen, die im Beobachtungs- und im jeweiligen Vorjahr durchgängig bei der AOK versichert waren. Dies waren pro Beobachtungsjahr (2010 bis 2018) in etwa zwischen 11,1 und 11,8 Millionen Frauen. In der Altersgruppe der 13- bis 49-jährigen Frauen waren es zwischen 4,3 und 4,7 Millionen, bei den über 50-jährigen Frauen zwischen 5,8 und 6,0 Millionen Versicherte pro Beobachtungsjahr. Die Anzahl der bei der AOK versicherten Frauen steigt zwischen den Jahren insgesamt – sowie in den Altersgruppen der 13- bis 49- und der über 50-Jährigen – nur geringfügig an (Δ^* 2010 zu 2014 = +4,0%, +5,7% bzw. +2,3%; Δ 2014 zu 2018 = +2,7%, +3,0% bzw. +0,7%).

* Angegebene prozentuale Veränderungen beziehen sich im gesamten Text immer auf die nicht gerundeten Originalwerte.

VERORDNUNGEN VON VALPROAT UND ORALEN ANTIEPILEPTIKA BEI FRAUEN VON 2010 BIS 2018

Als verordnungsprävalente Empfängerin von Valproat wurde definiert, wer mindestens eine Verordnung von Valproinsäure oder Valpromid im jeweiligen Beobachtungsjahr (Apothekenabgabedatum) erhalten hat. Als Empfängerin mit erstmaliger Valproat-Verordnung galt, wer 365 Tage vor dem Verordnungsdatum (Apothekenabgabedatum) im Beobachtungsjahr keine Verordnung von Valproat erhalten hat. Analog verhält es sich für die Verordnungsprävalenz und -inzidenz anderer oraler Antiepileptika. In Tabelle 1 werden alle Wirkstoffe, die in der Studie untersucht wurden, aufgeführt.

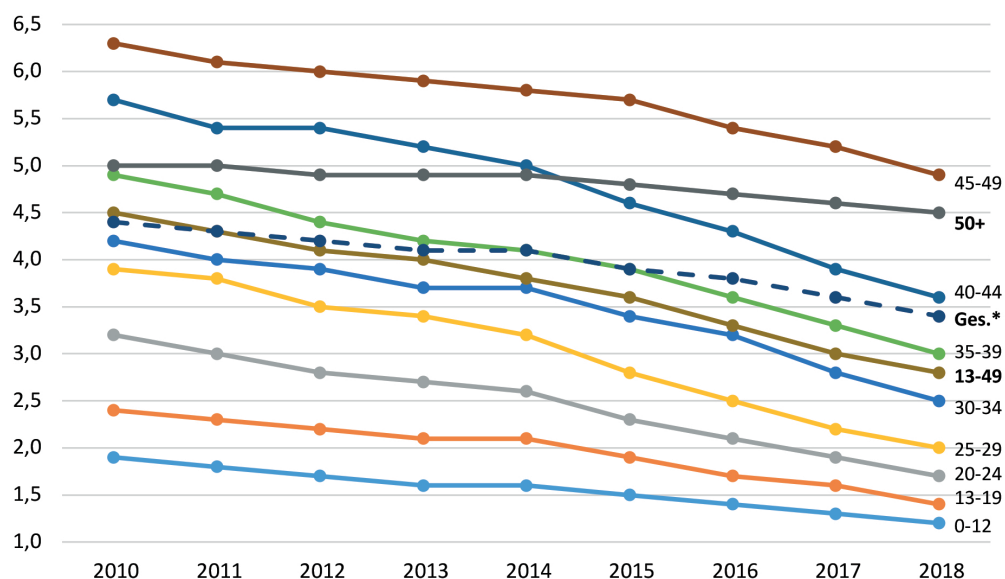
Tabelle 1: Untersuchte orale Antiepileptika

Wirkstoffe	ATC-Code	Wirkstoffe	ATC-Code	Wirkstoffe	ATC-Code
Phenobarbital	N03AA02	Valproinsäure	N03AG01	Zonisamid	N03AX15
Primidon	N03AA03	Valpromid	N03AG02	Pregabalin	N03AX16
Phenytoin	N03AB02	Vigabatrin	N03AG04	Stiripentol	N03AX17
Ethosuximid	N03AD01	Tiagabin	N03AG06	Lacosamid	N03AX18
Mesuximid	N03AD03	Sultiam	N03AX03	Retigabin	N03AX21
Clonazepam	N03AE01	Lamotrigin	N03AX09	Perampanel	N03AX22
Carbamazepin	N03AF01	Felbamat	N03AX10	Brivaracetam	N03AX23
Oxcarbazepin	N03AF02	Topiramat	N03AX11	Kaliumbromid	N03AX31
Rufinamid	N03AF03	Gabapentin	N03AX12		
Eslicarbazepin	N03AF04	Levetiracetam	N03AX14		

Im gesamten Beobachtungszeitraum lagen keine Verordnungen von Valpromid vor, sodass sich alle Valproat-Ergebnisse nur auf Valproinsäure beziehen.

Die Verordnungsprävalenz von Valproat bei weiblichen AOK-Versicherten ist in der Abbildung auf Seite 6 dargestellt. Die Verordnungsprävalenz sinkt von 2010 bis 2018 in allen Altersgruppen, von 2014 bis 2018 stärker als von 2010 bis 2014. Bei Jüngeren ist ein höherer Rückgang als bei Älteren zu erkennen: Bei den 13- bis 19-Jährigen geht die Verordnungsprävalenz von 2014 zu 2018 um knapp 31 Prozent und in den Altersgruppen 20 bis 24, 25 bis 29 sowie 30 bis 34 Jahre um rund ein Drittel und mehr zurück. Bei den 35- bis 39-Jährigen und bei Frauen zwischen 40 und 44 sinkt die Verordnungsprävalenz um etwas mehr als ein Viertel, während der Rückgang ab der Altersklasse 44 bis 49 Jahre und bei Frauen ab 50 weniger ausgeprägt ist. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein Teil der primär generalisierten Epilepsien nur mit Valproat ausreichend kontrollierbar ist, weshalb Valproat auch weiterhin bei Frauen im gebärfähigen Alter zum Einsatz kommt.⁶

Die altersstandardisierte Verordnungsprävalenz von Frauen mit Valproat-Verordnung liegt 2010 bei rund 4,4 je 1.000 versicherten Frauen, sinkt 2014 auf rund 4,1/1.000 ($\Delta -7,6\%$) und liegt 2018 bei rund 3,4/1.000 ($\Delta -16,4\%$). In der Altersgruppe der 13- bis 49-Jährigen liegt im Jahr 2010 die Verordnungsprävalenz bei 4,5 je 1.000 versicherten Frauen, fällt auf 3,8 im Jahr 2014 ($\Delta -14,2\%$) und verringert sich noch einmal von 2014 zu 2018 um rund 28 Prozent auf eine Verordnungsprävalenz von 2,8 pro 1.000 versicherter Frauen im gebärfähigen Alter.



	0-12	13-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50+	13-49	Ges.*
$\Delta 1\%$	-16,4	-15,4	-20,1	-18,9	-13,3	-15,6	-11,0	-7,6	-1,8	-14,2	-7,6
$\Delta 2\%$	-24,0	-30,9	-33,6	-37,7	-33,1	-27,2	-27,7	-15,6	-7,1	-28,0	-16,4

Abbildung:

Verordnungsprävalenz von Valproat pro 1.000 versicherter Frauen nach Altersklasse

Quelle: IntegAna; *Ges. = gesamt, standardisiert auf die weibliche Bevölkerung Deutschlands, Stichtag jew. 31.12.; $\Delta 1\%$ = prozentuale Veränderung 2014 zu 2010; $\Delta 2\%$ = prozentuale Veränderung 2018 zu 2014

Der Anteil der AOK-versicherten Frauen mit einem verordnungsfreien Vorlauf von mindestens einem Jahr bzw. mit Erstverordnung (vgl. Tabelle 2) von Valproat liegt über alle Jahre und alle Altersklassen hinweg (Ausnahme 2010 bei den über 50-Jährigen) unter eins pro 1.000 versicherter Frauen. In den jüngeren Altersgruppen wird Valproat weniger häufig neu verordnet als bei älteren Frauen.

Zeitgleich zu einer sinkenden Verordnungsprävalenz geht der Anteil der Frauen mit Erstverordnungen von Valproat zurück, ab 2014 in einem stärkeren Maße als die Verordnungsprävalenz. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist ein Rückgang der bereits unter 1/1.000 liegenden Erstverordnungsrate zu beobachten: Zwischen 2010 und 2014 sind die Erstverordnungen um 15,8 Prozent und zwischen 2014 und 2018 noch einmal um fast die Hälfte (-45,8%) zurückgegangen. Die höchsten Rückgänge sind bei 13- bis 19- und bei 20- bis 24-jährigen Versicherten zu beobachten (-57,9% bzw. -56,3%). Die altersstandardisierte Verordnungsinzidenz von Frauen mit Valproat sinkt von 0,8/1.000 im Jahr 2010 auf 0,7/1.000 im Jahr 2014 und verringert sich noch einmal auf 0,4 Frauen pro 1.000 versicherter Frauen im Jahr 2018 ($\Delta -18,1\%$ bzw. $-33,6\%$).

Tabelle 2: Valproat-Erstverordnungen pro 1.000 versicherter Frauen nach Altersklassen (2010, 2014 und 2018)

	0–12	13–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50+	13–49	Ges.*
2010	0,3	0,4	0,7	0,6	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	0,7	0,8
2014	0,3	0,3	0,6	0,5	0,7	0,7	0,8	0,7	0,8	0,6	0,7
2018	0,2	0,1	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,6	0,3	0,4
Δ 1%	-12,1	-12,1	-19,4	-12,6	-7,4	-15,9	-11,0	-22,4	-21,4	-15,8	-18,1
Δ 2%	-34,4	-57,9	-56,3	-46,4	-52,2	-47,1	-48,3	-25,8	-24,9	-45,8	-33,6

Quelle: IntegAna; *Ges. = gesamt, basierend auf der altersstandardisierten Verordnungsinzidenz der weiblichen Bevölkerung Deutschlands; Δ 1% = prozentuale Veränderung 2014 zu 2010; Δ 2% = prozentuale Veränderung 2018 zu 2014

Anders als bei Valproat steigt die Verordnungshäufigkeit aller oraler Antiepileptika (OAE) an, v. a. in der Gruppe der über 50-jährigen Frauen: Während die Versorgungsprävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter über die Jahre hinweg recht konstant bei rund 18,0/1.000 liegt, steigt diese bei Frauen über 50 Jahren von 50,0/1.000 im Jahr 2010 auf 59,1/1.000 im Jahr 2014 (Δ +18,2 %). Von 2014 bis 2018 steigt diese noch einmal um 9,1 Prozent auf 65,5 pro 1.000 versicherter Frauen im Jahr 2018. Die altersstandardisierte Versorgungsprävalenz der OAE steigt um rund 17,3 Prozent von 2010 bis 2014 und noch einmal um 9,1 Prozent von 2014 bis 2018.

Ähnlich verhält es sich bei allen Erstverordnungen oraler Antiepileptika: Ein Anstieg der Verordnungsinzidenz ist bei den über 50-jährigen Frauen von 18,1/1.000 im Jahr 2010 auf 20,6/1.000 im Jahr 2014 (Δ +9,7 %) sowie von 2014 zu 2018 auf 21,3 pro 1.000 versicherter Frauen (Δ +3,1 %) und bei der altersstandardisierten Gesamtrate der Verordnungsinzidenz zu beobachten (2010 = 10,8/1.000, 2014 = 12,2/1.000, 2018 = 12,6/1.000, Δ 2010 zu 2014 = +13,0 %, Δ 2014 zu 2018 = +3,4 %). Zeitgleich steigen zwar bei den 13- bis 49-jährigen Frauen die Erstverordnungen von OAE im Gesamten von 2010 (5,7/1.000) bis 2014 an (+10,0 %), stagnieren dann bis 2018 auf einem konstanten Niveau von rund 6,2/1.000.

Der relativ starke Anstieg der Verordnungshäufigkeiten oraler Antiepileptika bei allen Frauen sowie bei Frauen über 50 Jahren ist womöglich auch darauf zurückzuführen, dass einige OAE immer häufiger bei Schmerzen bzw. bei neuropathischen Schmerzsyndromen eingesetzt werden.⁷

KONSTANTE VERORDNUNGSWEISE VON VALPROAT TROTZ SINKENDER VERORDNUNGSHÄUFIGKEIT

Anhand der Abrechnungsdaten kann neben der Verordnungshäufigkeit auch die Versorgungsweise betrachtet und ermittelt werden, also wie viele definierte Tagesdosen (DDD, defined daily dose) eines Arzneimittels verordnet wurden. Die DDD basiert auf der angenommenen mittleren Menge eines Wirkstoffes, die in der Hauptindikation bei einem Erwachsenen für eine Erhaltungsdosis pro Tag angewendet wird, das heißt, die definierten Tagesdosen stellen nur eine Hilfsgröße dar und entsprechen nicht zwangsläufig der realen individuellen Dosierung.⁸

Tabelle 3: Anzahl verordneter Valproat-Tagesdosen (in Tsd.) insgesamt und Anzahl an verordneten Valproat-Tagesdosen pro Valproat-Empfängerin

	Anzahl DDD Valproat in Tsd.		Anzahl DDD pro Valproat-Empfängerin	
	Gesamt	13–49 Jahre	Gesamt	13–49 Jahre
2010	10.179	4.390	204	226
2011	10.295	4.351	206	227
2012	10.258	4.238	207	225
2013	10.166	4.106	209	225
2014	10.123	3.970	211	225
2015	9.821	3.696	213	226
2016	9.600	3.463	215	228
2017	9.297	3.222	217	229
2018	9.018	3.008	218	230
Δ 1 %	–0,6	–9,6	+3,3	–0,3
Δ 2 %	–10,9	–24,2	+3,3	+2,2

Quelle: IntegAna; Δ 1 % = prozentuale Veränderung 2014 zu 2010; Δ 2 % = prozentuale Veränderung 2018 zu 2014

Bedingt durch eine rückläufige Anzahl an Empfängerinnen bzw. eine zurückgehende Verordnungshäufigkeit geht auch die Summe an verordneten Tagesdosen (DDD) von Valproat bei allen versicherten Frauen sowie in der Altersgruppe der 13- bis 49-Jährigen zurück. Dennoch ändert sich die Anzahl an verordneten Tagesdosen (DDD) pro Kopf über die Zeit hinweg wenig bzw. steigt minimal an – wenn auch geringer bei Frauen im gebärfähigen Alter. Mit anderen Worten: Diejenigen, die 2018 behandelt werden, erhalten eine vergleichbare Anzahl an Tagesdosen wie Frauen im Jahr 2010 (vgl. Tabelle 3).

VERORDNUNGSRÜCKGANG ORALER ANTIEPILEPTIKA MIT HINWEISEN AUF TERATOGENES RISIKO BEI FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER

Prinzipiell gilt für viele Antiepileptika, dass sie ein embryotoxisches Potenzial haben und die Einnahme während einer Schwangerschaft zu Fehlbildungen führen kann,^{9, 10} dies gilt insbesondere für Antiepileptika der älteren Generation wie Valproat, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon und Phenytoin.¹¹ Gerade bei diesen Wirkstoffen ist ein Verordnungsrückgang bei Frauen im gebärfähigen Alter zu beobachten (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Veränderung der Verordnungsprävalenz von ausgewählten oralen Antiepileptika bei Frauen im gebärfähigen Alter

Wirkstoff	Anm.	2010	2014	2018	Δ 1%	Δ 2%
Phenobarbital	R	0,3	0,2	0,1	-24,1	-26,5
Primidon	R	0,5	0,3	0,2	-33,2	-38,4
Phenytoin	R	0,3	0,2	0,1	-45,5	-48,7
Carbamazepin	c, R	3,4	2,3	1,5	-33,7	-34,1
Oxcarbazepin	c	0,8	0,7	0,6	-11,3	-9,9
Eslicarbazepin	d	0,1	0,1	0,1	-3,8	+54,4
Valproinsäure	a, c, R	4,5	3,8	2,8	-14,2	-28,0
Lamotrigin	a, c	3,0	3,4	3,7	+13,0	+9,3
Topiramat	a, c, R	1,4	1,8	1,8	+28,7	+2,4
Gabapentin	c	2,0	2,3	2,0	+15,7	-12,0
Levetiracetam	b, c	1,5	2,3	2,7	+48,1	+16,1
Zonisamid	c	0,2	0,2	0,2	+36,9	-3,2
Pregabalin	d	3,6	4,5	5,4	+22,7	+21,1
Lacosamid	d	0,2	0,4	0,5	+62,0	+43,0
Perampanel	b, d	—*	0,0	0,1	—*	+770,0

Quelle: IntegAna; Δ 1% = prozentuale Veränderung 2014 zu 2010; Δ 2% = prozentuale Veränderung 2018 zu 2014; * = 2010 noch nicht auf dem Markt; R = (Hinweise auf ein) teratogenes Risiko; gängigste Wirkstoffe zur Behandlung der Epilepsie nach IQWiG¹²: a = idiopathische generalisierte Epilepsie, b = refraktäre idiopathische generalisierte Epilepsie, nur in Kombination mit anderen Wirkstoffen, c = fokale Epilepsie, d = refraktäre fokale Epilepsie, nur in Kombination mit anderen Wirkstoffen

Wenngleich auch die Verordnungsprävalenzen von Phenobarbital, Primidon und Phenytoin unter eins pro 1.000 versicherter Frauen zwischen 13 und 49 Jahren liegen und daher die Werte aufgrund geringer Fallzahlen mit Vorsicht zu interpretieren sind, geht die Verordnungshäufigkeit stark zurück. Prozentual gesehen ist zwischen 2010 und 2014 bei Primidon und Phenytoin zwischen 2014 und 2018 sogar ein höherer Rückgang als bei Valproat zu beobachten, obgleich die Valproat-Verordnungen bei Frauen im gebärfähigen Alter 2018 weiterhin bei knapp drei von 1.000 Frauen liegen. Ein hoher Verordnungsrückgang ist auch bei Carbamazepin (Δ 2010 zu 2014 = -33,7%, 2014 zu 2018 = -34,1%) zu beobachten, das ebenfalls ein Teratogen ist.^{13,14} Die Verordnungsprävalenz von Topiramat, das mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko in der Schwangerschaft assoziiert ist,¹⁵ steigt von 2010 zu 2014 um 28,7 Prozent an, verzeichnet von 2014 bis 2018 allerdings nur noch einen leichten Anstieg von 2,4 Prozent. Die Verordnungsprävalenz liegt 2018 bei rund 1,8/1.000.

Bei anderen Antiepileptika, v. a. bei jenen, die als neue Antiepileptika⁷ gelten, zeigt sich ein Anstieg der Verordnungshäufigkeiten: Lamotrigin und Levetiracetam – zwei Wirkstoffe, die aufgrund bisheriger Erkenntnisse kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen aufweisen¹⁶ und daher auch schon vor einer möglichen Schwangerschaft in der Altersgruppe der Frauen zwischen 13 bis 49 Jahren eingesetzt werden sollen – haben neben Pregabalin 2018 die höchsten Verordnungsprävalenzen bei Frauen im gebärfähigen Alter. Die Verordnungshäufigkeit von Lamotrigin steigt von 3,0/1.000 im Jahr 2010 um 13,0 Prozent auf 3,4/1.000 im Jahr 2014 und noch einmal um 9,3 Prozent auf 3,7 pro 1.000 versicherter Frauen im Jahr 2018. Während die Verordnungsprävalenz von Levetiracetam im Jahr 2010 noch bei 1,5/1.000 liegt, steigt sie bis 2014 um fast 50 Prozent und von 2014 bis 2018 um 16,1 Prozent auf

eine Verordnungsprävalenz von 2,7/1.000 bei der AOK versicherten Frauen zwischen 13 und 49 Jahren. Die Verordnungsprävalenz von Pregabalin, das möglicherweise mit einem leichten, aber im Vergleich zu Valproat geringerem teratogenen Risiko assoziiert ist,^{16,17} steigt bei Frauen zwischen 13 und 49 Jahren kontinuierlich bis 2018 (Δ 2010 zu 2014 = +22,7 %, 2014 zu 2018 = +21,1 %) an und weist mit 5,4 pro 1.000 Frauen die höchste Verordnungsprävalenz im Jahr 2018 in der Altersgruppe auf. Die gestiegene Verordnungsprävalenz von Pregabalin im Zusammenhang mit der Behandlung von Epilepsie und im Vergleich zu Valproat muss mit Vorsicht betrachtet werden: Zwar ist Pregabalin u. a. als orales Antiepileptikum zur Zusatztherapie zugelassen, es wird aber fast ausschließlich für die Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt.^{7,17}

Die Verordnungshäufigkeit von Gabapentin, für das nur begrenzte Daten zur Anwendung bei schwangeren Frauen vorliegen, steigt von 2010 bis 2014 leicht an und fällt ab 2014 bis 2018 wieder ab auf eine Verordnungsprävalenz von 2,0 pro 1.000 versicherter Frauen.

Zonisamid, Lacosamid und Perampanel weisen niedrige Fallzahlen auf, sodass die Verordnungsprävalenzen mit Vorsicht zu interpretieren sind. Dennoch ist v. a. bei Lacosamid und Perampanel in der Tendenz eine stark ansteigende Verordnungsprävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter zu beobachten (vgl. Tabelle 4).

IDENTIFIKATION UND DEFINITION VON SCHWANGERSCHAFTEN

Die Studienpopulation bildeten alle Frauen im gebärfähigen Alter (13 bis 49 Jahre), die im Beobachtungs- und Vorjahr durchgängig versichert waren (s. o.). Die Subpopulation der Schwangeren umfasst Frauen mit klinischer und außerklinischer Entbindung, Frauen mit Abort und Schwangerschaftsabbruch sowie auch Frauen mit Entbindung außerhalb des Beobachtungszeitraums 2010 bis 2018. Zur Identifikation der Schwangerschaften wurden die ICD-, EBM-, OPS- und DRG-Codes aller Diagnosen und Leistungen, die einen Hinweis auf eine Schwangerschaft bzw. Entbindung geben, zusammengestellt.^{18–21} Die Definition der Schwangerschaften – Zeitraum und Art des Schwangerschaftsausganges – erfolgte sodann in einem mehrstufigen Prozess.

Als schwanger im Beobachtungsjahr galten nicht nur jene Frauen, deren Schwangerschaftszeitraum komplett im jeweiligen Beobachtungsjahr liegt, sondern auch die, deren Schwangerschaftszeitraum über den Jahreswechsel hinausgeht. D. h., dass eine Frau, deren Schwangerschaft in einem Kalenderjahr begann und im nächsten Kalenderjahr endete, im Jahr des Schwangerschaftsbeginns und im Jahr des Schwangerschaftsendes als Frau mit Schwangerschaft gezählt wurde.

Basis der folgenden Auswertungen waren Frauen mit mindestens einer Valproat-/OAE-Verordnung. Als Empfängerin von Valproat während einer Schwangerschaft galt, wer mindestens eine Verordnung von Valproat während des Schwangerschaftszeitraums erhalten hat. Ging eine Schwangerschaft über zwei Kalenderjahre und lag nicht nur im Zeitraum vom Start der Schwangerschaft bis zum Ende des Kalenderjahres eine Verordnung vor, sondern auch zwischen Anfang des nächsten Kalenderjahres und dem Ende der Schwangerschaft, so galten diese Frauen für jeweils beide Beobachtungsjahre als Empfängerinnen von Valproat während einer Schwangerschaft. Lag nur vom Start der Schwangerschaft bis zum Ende oder ab Anfang des Kalenderjahres bis zum Schwangerschaftsende eine Valproat-Verordnung vor, galten diese Frauen auch nur für das jeweilige Beobachtungsjahr als Empfängerinnen von Valproat während einer Schwangerschaft.

Schwangerschaften unter oralen Antiepileptika (ohne Valproat) wurden analog zu den Schwangerschaften unter Valproat-Verordnung operationalisiert.

SCHWANGERSCHAFTEN UNTER VALPROAT UND ORALEN ANTIEPILEPTIKA

In Tabelle 5 ist der Anteil der bei der AOK versicherten 13- bis 49-jährigen Empfängerinnen von Valproat bzw. von anderen OAE (ohne Valproat) in einer Schwangerschaft im Jahr bezogen auf alle Valproat- bzw. OAE-Empfängerinnen des jeweiligen Beobachtungsjahres im gebärfähigen Alter abgebildet.

Der Anteil der Frauen mit Valproat-Verordnung in der Schwangerschaft geht von 1,3 Prozent im Jahr 2010 auf 1,2 Prozent ($\Delta -6,5\%$) im Jahr 2014 zurück und sinkt 2018 dann deutlich um die Hälfte auf 0,6 Prozent. Das heißt, dass nicht nur die Verordnungsprävalenz von Valproat im Allgemeinen bei 13- bis 49-jährigen Frauen sinkt, sondern auch der Anteil derer, die Valproat während einer Schwangerschaft verordnet bekommen. Ausgeprägter ist dieser Rückgang, ebenso wie der Rückgang der Verordnungshäufigkeit im Allgemeinen, ab 2014 zu beobachten.

Im Gegensatz dazu steigt, zusätzlich zur Verordnungshäufigkeit in der Altersgruppe, der auf die Altersverteilung der Valproat-Empfängerinnen standardisierte Anteil der OAE-Empfängerinnen mit Schwangerschaft und OAE-Verordnung (ohne Valproat) während einer Schwangerschaft von 1,9 Prozent (2010) auf 2,2 Prozent (2018) an. Der Anstieg des Anteils ist von 2010 zu 2014 ausgeprägter als die Veränderung von 2014 zu 2018 ($\Delta +16,2\%$ vs. $+2,1\%$).

Tabelle 5: Anteil der Valproat- und OAE-Empfängerinnen (13 bis 49 Jahre) mit mindestens einer Verordnung von Valproat bzw. OAE während einer Schwangerschaft an allen Valproat-/OAE-Empfängerinnen

Jahr	Verordnung in der Schwangerschaft bei	
	Valproat-Empfängerinnen (100 %)	Empfängerinnen von oralen Antiepileptika* (ohne Valproat) (100 %)
	Anteil (%)	Anteil (%)
2010	1,3	1,9
2011	1,4	2,0
2012	1,4	2,1
2013	1,3	2,1
2014	1,2	2,2
2015	1,2	2,2
2016	1,0	2,3
2017	0,9	2,4
2018	0,6	2,2
$\Delta 1\%$	-6,5	+16,2
$\Delta 2\%$	-50,4	+2,1

Quelle: IntegAna; $\Delta 1\%$ = prozentuale Veränderung 2014 zu 2010; $\Delta 2\%$ = prozentuale Veränderung 2018 zu 2014; *standardisiert auf die Altersverteilung der Valproat-Empfängerinnen

Tabelle 6 zeigt – standardisiert auf die Altersverteilung aller Frauen mit Valproat-Verordnung – für ausgesuchte orale Antiepileptika den Anteil der Frauen mit Schwangerschaft und Verordnung des Wirkstoffes während des Schwangerschaftszeitraums an allen Empfängerinnen des jeweiligen Wirkstoffes für die Jahre 2010 bis 2018.

Insgesamt ist der Anteil der Empfängerinnen von oralen Antiepileptika (inkl. Valproat) während der Schwangerschaft an allen OAE-Empfängerinnen (inkl. Valproat) von 2010 auf 2014 um 12,3 Prozent

auf einen Anteil von 2,0 Prozent und bis 2018 um 2,0 Prozent auf einen Anteil von 2,1 Prozent leicht gestiegen. Bei den meisten Empfängerinnen der einzelnen Wirkstoffe ist allerdings der Anteil derer, die zeitgleich zu einer Schwangerschaft eine Verordnung erhalten haben, von 2014 bis 2018 zurückgegangen.

Der Anteil an Phenobarbital-, Primidon- und Phenytoin-Empfängerinnen, die während einer Schwangerschaft eine entsprechende Verordnung erhalten haben, muss genauso wie die Werte der Verordnungsprävalenz dieser Wirkstoffe aufgrund niedriger Fallzahlen mit Vorsicht betrachtet werden. Es ist kein eindeutiges Bild zu erkennen: Während der Anteil derjenigen Empfängerinnen mit Verordnung von Phenobarbital und Phenytoin während einer Schwangerschaft von 2010 bis 2014 ($\Delta 1$) ansteigt, sinkt im gleichen Zeitraum der Anteil der Empfängerinnen von Primidon während einer Schwangerschaft. Ein umgekehrtes Bild ist von 2014 zu 2018 ($\Delta 2$) zu beobachten.

Tabelle 6: Antiepileptika-Empfängerinnen: Anteil mit Verordnung während einer Schwangerschaft nach Wirkstoff im jeweiligen Beobachtungsjahr (Auszug)

Wirkstoff	Anteil (%) mit Verordnung während einer Schwangerschaft pro Wirkstoff im jeweiligen Beobachtungsjahr* an allen Empfängerinnen des Wirkstoffes										
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	$\Delta 1\%$	$\Delta 2\%$
Phenobarbital	0,5	0,7	0,9	0,7	0,7	1,0	1,4	0,9	0,3	+20,9	-57,0
Primidon	0,8	0,6	0,6	0,3	0,2	0,2	0,5	0,5	0,4	-76,5	+99,7
Phenytoin	0,2	0,4	0,4	1,6	0,3	1,4	1,2	0,6	0,3	+64,1	-4,6
Clonazepam	2,2	2,3	2,7	2,0	1,4	2,1	2,4	2,5	1,5	-35,0	+2,1
Carbamazepin ^c	1,5	1,7	1,6	1,5	1,8	1,5	1,5	1,6	1,6	+21,0	-12,7
Oxcarbazepin ^c	1,4	1,5	1,6	2,1	1,5	1,6	1,8	1,8	2,2	+5,5	+42,0
Eslicarbazepin ^d	1,8	0,3	1,7	1,1	1,1	1,3	0,6	1,7	0,4	-42,0	-58,6
Valproinsäure ^{a, c}	1,3	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2	1,0	0,9	0,6	-6,5	-50,4
Lamotrigin ^{a, c}	3,1	3,3	3,4	3,5	3,6	3,7	3,6	3,7	3,6	+16,1	+1,0
Topiramat ^{a, c}	1,2	1,1	1,2	1,3	1,2	0,9	1,1	1,3	0,9	+2,3	-23,9
Gabapentin ^c	1,0	0,9	0,9	1,2	1,1	0,9	1,1	1,2	1,0	+15,7	-13,2
Levetiracetam ^{b, c}	1,7	2,3	2,1	2,5	2,5	2,7	3,1	3,0	3,1	+45,5	+24,9
Zonisamid ^c	0,7	0,4	0,8	1,4	1,2	0,7	0,5	1,1	1,4	+75,8	+12,1
Pregabalin ^d	1,0	1,0	1,2	1,2	1,3	1,2	1,2	1,4	1,3	+32,9	-2,7
Lacosamid ^d	1,2	0,8	1,1	1,2	1,5	1,6	1,2	1,6	1,0	+21,5	-29,9
Antiepileptika gesamt	1,8	1,9	2,0	2,0	2,0	2,1	2,2	2,2	2,1	+12,3	+2,0

Quelle: IntegAna, ATC siehe Tab. 1; * =standardisiert auf die Altersverteilung der Frauen mit Valproat; $\Delta 1\%$ =prozentuale Veränderung 2014 zu 2010; $\Delta 2\%$ =prozentuale Veränderung 2018 zu 2014; kursiv=(Hinweise auf ein) teratogenes Risiko; gängigste Wirkstoffe zur Behandlung der Epilepsie nach IQWiG¹²: a =idiopathische generalisierte Epilepsie, b=refraktäre idiopathische generalisierte Epilepsie, nur in Kombination mit anderen Wirkstoffen, c=fokale Epilepsie, d=refraktäre fokale Epilepsie, nur in Kombination mit anderen Wirkstoffen

REFERENZEN

1. EMA: CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls. 21 November 2014, EMA/709243/2014; www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/cmdh-agrees-strengthen-warnings-use-valproate-medicines-women-girls_en.pdf

2. EMA: New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. 31/05/2018, EMA/375438/2018; www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed_en-0.pdf

3. BfArM: Rote-Hand-Brief zu Valproat und -verwandte Substanzen enthaltenden Arzneimittel: Risiken für das ungeborene Kind im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft. 12.12.2014; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-valproat.html

4. BfArM: Rote-Hand-Brief zu Valproat: Neue Anwendungsbeschränkungen; Aktualisierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms. 09.11.2018; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-valproat.html

5. Zu den verschiedenen Profilen der Routinedaten siehe ausführlich: Swart E et al.: Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven, 2. vollst. überarb. Aufl., Verlag Hans Huber, Bern 2014

6. AWMF: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Leitlinien-Register Nr. 030/041, Stand 04/2017; www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-041.html

7. Schwabe U: Antiepileptika, S. 365-378 in: Schwabe U und Ludwig W-D: Arzneiverordnungsreport 2020. Springer Verlag, Berlin 2020

8. BfArM: ATC-Klassifikation; www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ATC/_node.html

9. Tomson T et al.: EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol. 2018;17(6):530-538

Während die Ordnungsprävalenz von Topiramaten bis 2014 stark und von 2014 bis 2018 leicht steigt (vgl. Tabelle 4), erhöht sich der Anteil der Topiramaten-Empfängerinnen mit Verordnung während einer Schwangerschaft bis 2014 nur leicht und geht von 2014 bis 2018 um fast ein Viertel zurück. Der Anteil an Carbamazepin-Empfängerinnen während einer Schwangerschaft nimmt bis 2014 um rund ein Fünftel zu und sinkt bis 2018 wieder ab.

Obwohl die Ordnungsprävalenz von Oxcarbazepin bei Frauen im gebärfähigen Alter unter 1/1.000 liegt (vgl. Tabelle 4), steigt im zeitlichen Trend der Anteil an Empfängerinnen mit mindestens einer Verordnung während der Schwangerschaft im jeweiligen Beobachtungsjahr auf bereits 2,2 Prozent im Jahr 2018. Der Anstieg von 2014 zu 2018 ist mit rund 42 Prozent sehr ausgeprägt. Ebenfalls aufgrund niedriger Fallzahlen bzw. Ordnungsprävalenzen ist der Anteil an Empfängerinnen mit einer Verordnung von Eslicarbazepin bei gleichzeitiger Schwangerschaft mit Vorsicht zu betrachten. Die Anteile variieren zwischen den Jahren und scheinen rückläufig zu sein.

Auf Rang 1, 2 und 3 der Ordnungen während einer Schwangerschaft liegen Lamotrigin und Levetiracetam – beides Wirkstoffe, die Mittel der Wahl während der Schwangerschaft sind – und Clonazepam. Der Anteil an Empfängerinnen mit mindestens einer Verordnung während einer Schwangerschaft liegt bei Lamotrigin-Empfängerinnen über alle Jahre hinweg am höchsten zwischen 3,1 Prozent im Jahr 2010 und 3,6 Prozent im Jahr 2018. Zwar ist ein Anstieg bis 2014 zu beobachten (+16,1%), dennoch bleibt der Anteil ab 2014 bis 2018 recht konstant. Bei Levetiracetam ist der Anteil der Empfängerinnen mit Ordnungen während einer Schwangerschaft von 1,7 Prozent im Jahr 2010 bis 2014 um rund 46 Prozent gestiegen. Nach einem weiteren Anstieg von 2014 bis 2018 um rund 25 Prozent liegt er im Jahr 2018 bei 3,1 Prozent. Kein eindeutiges Bild ergibt sich bei dem Anteil an Empfängerinnen mit Clonazepam bei gleichzeitiger Schwangerschaft: Mit Ausnahme der Jahre 2014 (1,4%) und 2018 (1,5%) liegt dieser Anteil mit Schwankungen zwischen 2,0 Prozent (2013) und 2,7 Prozent (2012).

Für Gabapentin und Pregabalin sind die Anteile an Empfängerinnen mit Schwangerschaft von 2010 bis 2014 um 15,7 Prozent respektive 32,9 Prozent gestiegen, von 2014 bis 2018 allerdings wieder, v. a. im Fall von Gabapentin, gefallen. Trotz niedriger Ordnungsprävalenzen von Zonisamid und Lacosamid weisen beide Wirkstoffe dafür einen relativ hohen Anteil an Empfängerinnen mit Verordnung während einer Schwangerschaft auf.

FAZIT

Die Ordnungsprävalenz und -inzidenz von Valproat ist zwischen 2010 und 2018 (und besonders ab 2014) rückläufig und v. a. bei Frauen im gebärfähigen Alter gesunken. Gleichzeitig bleibt die Ordnungsweise im Sinne der verordneten Tagesdosen pro Kopf im Wesentlichen unverändert. Die Ordnungshäufigkeit oraler Antiepileptika insgesamt bei Frauen zwischen 13 und 49 Jahren bleibt nahezu konstant, während sie bei allen Frauen und v. a. bei Frauen über 50 Jahren steigt.

Nicht nur bei Valproat, auch bei anderen OAE mit erhöhtem embryotoxischem Risiko sind die Ordnungsprävalenzen bei 13- bis 49-jährigen Frauen rückläufig, zeitgleich ist ein Anstieg der Ordnungshäufigkeiten v. a. bei den neueren OAE zu erkennen.

Auch der Anteil der Valproat-Empfängerinnen im gebärfähigen Alter mit Verordnung in der Schwangerschaft ist v. a. ab 2014 deutlich zurückgegangen. Der Anteil der OAE-Empfänge-

10. Veroniki AA et al.: Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. BMC Med. 2017;15(1):95

11. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie: Epilepsie; www.embryotox.de/erkrankungen/details/ansicht/erkrankung/epilepsie/

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Epilepsie bei Erwachsenen: Behandlung mit Medikamenten. 20. November 2019; www.gesundheitsinformation.de/epilepsie-bei-erwachsenen-behandlung-mit-medikamenten.html

13. Hernández-Díaz S et al.: North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Neurology. 2012;78(21):1692-1699

14. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie: Carbamazepin; www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/carbamazepin/

15. BfArM: Topiramate: Daten zum Risiko von Fehlbildungen, Stand 2011; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2011/RI-topiramate.html

16. Blotière PO et al.: Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. Neurology. 2019;93(2):e167-e180

17. Winterfeld U et al.: Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. Neurology. 2016;86(24):2251-2257

18. Kassenärztliche Bundesvereinigung: EBM und Gebührenordnung; www.kbv.de/html/online-ebm.php

19. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (10. Revision). ICD-10 – GM 2018. Internationale – Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2018/

rinnen mit Verordnung in der Schwangerschaft (13 bis 49 Jahre) ist von 2014 bis 2018 leicht gestiegen. Einzelnen betrachtet ist bei einigen der gängigsten oralen Antiepileptika aber der Anteil derer, die diese Wirkstoffe in der Schwangerschaft erhalten haben, von 2014 bis 2018 zurückgegangen. Zeitgleich jedoch ist ein leichter Anstieg des Anteils mit Verordnung und Schwangerschaft bei jenen Wirkstoffen zu erkennen, deren Einnahme während einer Schwangerschaft als sicherer gelten.

Die dargestellten Untersuchungsergebnisse zeigen, dass es nach dem ersten sowie während des zweiten europäischen Risikobewertungsverfahrens zu einer Änderung des Ordnungsverhaltens von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter kam: Sowohl Valproat als auch andere orale Antiepileptika mit bekannter Teratogenität wurden in dieser Patientengruppe weniger verordnet. Ein sich derzeit in Bearbeitung befindliches Update der Untersuchung um die Beobachtungsjahre 2019 und 2020 wird zeigen, ob die zusätzlichen regulatorischen Maßnahmen zu einem weiteren Rückgang an Valproat-Verordnungen ab 2018 geführt haben.

Das Projekt wurde durch das BfArM (Förderkennzeichen V-16980/68605/2020-2021) gefördert.

20. DIMDI: Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) nach §301 SGB V – Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin; www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2018/

21. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; www.g-drug.de

// Akzidentelle Übertragung topisch angewandter Sexualhormone auf Kinder und Haustiere //

N. BICK^a

A. NEUBERT^b

C. KAYSER^a

H.-J. KAMMLER^a

(^aBundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)

(^bBundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit)

Schon seit Ende der 1960er-Jahre gibt es Publikationen über potenzielle Risiken durch akzidentelle Übertragungen topisch angewandter Hormonpräparate auf weitere im Haushalt lebende Personen, insbesondere auf Kinder. Die dadurch ausgelösten Symptome können schwerwiegend, teilweise irreversibel und die diagnostische Aufarbeitung langwierig sein. In neueren veterinärmedizinischen Fachbüchern wird die exogene Östrogenexposition von Hunden aufgrund der topischen Hormonersatztherapie der Besitzerin bereits als Differenzialdiagnose bei Symptomen aufgeführt, die auf Hyperöstrogenismus schließen lassen.

Der folgende Artikel gibt einen Überblick über die aktuelle wissenschaftliche Evidenz aus der Literatur und Spontanberichterfassung und fokussiert dabei auf östrogen- sowie testosteronhaltige topische Hormonpräparate.

Ziel ist es, Patienten sowie Angehörige der Heilberufe für das Risiko einer Übertragung von topisch angewandtem Östrogen und Testosteron auf Kinder und Haustiere zu sensibilisieren, um die damit verbundenen Risiken weiter zu reduzieren.

Im Mai 2021 berichtete eine Tierärztin dem BfArM über Symptome bei Haustieren (Hyperöstrogenismus bei Hunden), die durch die transkutane Aufnahme von Östrogenpräparaten entstanden waren, die sich die Besitzerinnen zur Behandlung von Menopausenproblemen selbst auf die Arme aufgetragen hatten. Offensichtlich reiche dieser indirekte Übertragungsweg aus, um bei Hunden einen klinischen Hyperöstrogenismus auszulösen. Sie machte weiter darauf aufmerksam, dass es in den Beipackzetteln (Gebrauchsinformationen) keine entsprechenden Warnhinweise gebe. Bedrohlich fänden die behandelnden Tierärzte insgesamt auch die Vorstellung der Östrogenübertragung auf andere Menschen, z. B. auf das mit der Großmutter kuschelnde Enkelkind.

SEXUALHORMONE ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

Endogene Sexualhormone, zu denen u. a. Estradiol, Progesteron und Testosteron gehören, besitzen aufgrund ihrer C18-Steroidhormonstruktur gute Voraussetzungen für eine topische Applikation und Permeabilität.¹ Derzeit sind in Deutschland verschiedene verschreibungspflichtige Arzneimittel zur topischen Anwendung dieser Steroidhormone zugelassen, die ausreichende Serumspiegel und eine Wirksamkeit am Menschen zeigen konnten. So wird topisch angewandtes Estradiol u. a. im Rahmen einer Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen (zumeist in Kombination mit einem Gestagen) angewandt.² Testosteron kann ebenfalls topisch im Rahmen der Behandlung eines männlichen Hypogonadismus angewandt werden.³

Der Arznei-Verordnungs-Report 2021 weist auf die Steigerung bei der Verordnung topischer Sexualhormone hin. Den Autoren zufolge ist das Verordnungsvolumen von Testosteron von 6,0 Millionen definierten Tagesdosen im Jahr 2004 auf 27,6 Millionen definierte Tagesdosen im Jahr 2019 angestiegen. Für transdermale Östrogene ergab sich für 2020 gegenüber 2019 eine Steigerung um 8,1 Prozent auf 48,3 Millionen definierte Tagesdosen.⁴ Damit wird die Gefahr einer Exposition von Kindern und Haustieren kontinuierlich größer.

RISIKO DER AKZIDENTELLEN ÜBERTRAGUNG AUF KINDER UND HAUSTIERE

Für die dermale Applikation wird, je nach Indikation und Arzneimittel, entweder ein üblicherweise von Kleidung bedeckter Körperteil (wie die Innenseite der Oberschenkel bei Vorliegen eines klinisch bestätigten männlichen Hypogonadismus [Tostran 2 % Gel]) oder ein eher unbedecktes Hautareal empfohlen. So werden einige topisch anzuwendende testosteron- und estradiolhaltige Arzneimittel auf die Arme aufgetragen (Testogel Dosiergel 16,2 mg/g Gel⁵, Lenzetto 1,53 mg/Sprühstoß transdermales Spray, Lösung²). Die Zeitdauer, bis der Wirkstoff in die Haut eingezogen ist, hängt unter anderem von der Galenik des Arzneimittels, der Hautbeschaffenheit des Patienten bzw. der Patientin sowie äußeren Einflüssen wie der Raumtemperatur ab.⁶

Insbesondere während dieses Zeitraumes kann es leicht zu einer Übertragung auf andere Kontaktpersonen und Haustiere kommen. Dabei sind nicht nur Partnerinnen und Partner der Anwendenden gefährdet. Besonders vulnerabel für eine Übertragung können Kleinkinder sowie Haustiere durch einen engen und häufigen Körperkontakt, eine permeablere Hautbeschaffenheit und ein ungünstiges Verhältnis von Körperoberfläche zu Körpervolumen sein.⁷

Gleichzeitig können Kleinkinder und bestimmte Haustiere sensibel auf Veränderungen ihres Steroidhormonspiegels reagieren.^{8,9}

NICHT DIE GESAMTE HORMONMENGE ERREICHT DEN ZIELORT

Rolf et al. zeigten 2002, dass auch acht Stunden nach Auftragen von Testosteron-Gel noch ca. 50 Prozent der Wirkstoffmenge auf der Haut vorhanden war, ein beträchtlicher Anteil über Körperkontakt übertragbar und diese Menge durch Abwaschen deutlich reduzierbar ist. Da nach Antrocknen des alkoholischen Testosteron-Gels keine weitere perkutane Resorption des Wirkstoffes zu erwarten sei, könne den Anwendern ein Abwaschen nach zehn Minuten empfohlen werden, um eine unbeabsichtigte Übertragung zu verhindern.¹⁰

2012 untersuchten Stahlman et al. die Übertragung von Testosteron von Männern auf ihre Partnerinnen aus einem 1,62-prozentigem Gel. Es zeigte sich eine deutlich erhöhte Testosteronexposition der Partnerinnen nach kontrolliertem Körperkontakt, wobei der mittlere Testosteronspiegel jedoch im eugonadalen Bereich blieb. Verhindert bzw. deutlich vermindert werden konnte diese Exposition durch Abwaschen des Testosterongels vor Körperkontakt und Tragen eines T-Shirts (bei abdominaler Anwendung).¹¹

Von einer zweiprozentigen Testosteron-Lösung, die gesunde Männer in der Achselhöhle auftrugen, fanden Satonin et al. nach zwölf Stunden Tragezeit noch 13 Prozent der Wirkstoffmenge in den getragenen T-Shirts vor.¹²

Für ein transdermales Estradiol-Spray wurden 2009 von Schumacher et al. keine nennenswerten Übertragungen von anwendenden Frauen auf Männer nach Körperkontakt nachgewiesen.¹³ ZumBrunnen et al. fanden 2008 ebenfalls keine relevante interindividuelle Übertragung eines estradiolhaltigen Gels eine Stunde nach der Auftragung.¹⁴ Taylor und Gutierrez zeigten einen signifikanten Anstieg des Östrogen-Niveaus bei männlichen Partnern von Frauen, die eine Estradiol-Emulsion an den Beinen anwendeten, nach intensivem Körperkontakt an zwei Tagen. Allerdings blieben die Estradiol-Spiegel allesamt im Normbereich.¹⁵

BERICHTE AUS DER LITERATUR

A) Akzidentelle Übertragung auf Kinder

Im Folgenden geben wir eine Übersicht über die derzeitige Evidenz aus der Literatur (Stand: April 2022).

Tabelle 1: Literatur zur intraindividuellen Übertragung topischer Hormonpräparate auf Kinder

Jahr	Quelle	Anwendung durch	Wirkstoff/ Darreichungsform	Exponierte	Klinische Symptome
1969	Beas et al. ¹⁶		Östrogen-Salbe		pseudovorzeitige Pubertät
1969	Goebel ¹⁷		topisches Östrogen-Präparat		Hypertrophie der Mamillen
1983	Halpérin & Sizonenko ¹⁸		Östrogen-Salbe	Junge, 6,5 J (und Schwester)	präpubertäre Gynäkomastie, Hautpigmentierung
1999	Yu et al. ¹⁹	Vater	Testosteron-Creme	Junge, 2 J	Virilisierung
2000	Felner & White ²⁰	Mütter	Östrogen-Creme	3 präpubertäre Jungen	Gynäkomastie, erhöhte Estradiolspiegel, beschleunigtes Größenwachstum (2), vorzeitiges Knochenalter (2)
2003	Franklin & Geffner ²¹	Vater	Testosteron-Gel	Junge, 2,7 J	Virilisierung
2004	Kunz et al. ²²	Eltern	kutane androgene Steroid-Präparate	Kinder	Virilisierung
2005	Brachet et al. ²³	Väter	Testosteron-Lipogel	1. Mädchen, 2,5 J 2. Mädchen, 1,5 J 3. Junge, 2 J, 8 Mo	1. vergrößerte Klitoris, Schambehaarung, Komedonen, fettiges Haar, gesteigertes Knochenalter, erhöhter Testosteronspiegel 2. vergrößerte Klitoris, Schambehaarung, erhöhter Testosteronspiegel 3. vergrößerter Penis, Wachstumsbeschleunigung, Schambehaarung, Komedonen, erhöhtes Knochenalter
2007	Bhowmick et al. ²⁴	Vater	Testosteron	Junge, 1 J, 4 Mo	sexuelle Frühreife
2008	Stephen et al. ²⁵	Vater	Testosteron-Creme	Junge, 2,5 J	sexuelle Frühreife
2010	Patel & Rivkees ²⁶	Vater	Testosteron-Gel	weibliche Zwillinge in utero	Virilisierung, vorzeitige Wehen der Mutter
2011	Cavender & Fairall ²⁷	Vater	Testosteron-Gel	Junge, 10 Mo	vorzeitige Pubertät
2011	Franklin ²⁸	Mutter	Estradiol-, Etron- und Testosteron-Cremes	Zwillingsbrüder	Gynäkomastie, schnelles Wachstum, Schambehaarung
2012	Martinez-Pajares et al. ²⁹	Vater	Testosteron	Junge, 1,5 J	vorzeitige Pubertät (Penisvergrößerung, Schambehaarung, Hyperpigmentierung Skrotalhaut)
2017	Huynh & Stewart ³⁰	Vater	„bioidentische“ Testosteron-Creme	Junge, 5 J, 9 Mo Mädchen, 4 J, 6 Mo	Virilisierung
2019	Ramos et al. ³¹	Vater / Mutter	Testosteron-Gel	5 Kinder, 1,7–6,8 J	Virilisierung, erhöhte Testosteronspiegel
2019	Yakovenko et al. ³²	Mutter Mutter	Östrogen-Spray Östrogen-Spray und Creme	Junge, 4,4 J Mädchen, 4,9 J	Wachstumsbeschleunigung, Thelarche, erhöhter Östrogenspiegel zusätzlich vorzeitiges Knochenalter
2021	Azova & Wolfsdorf ³³	Großvater	Testosteron-Gel	Junge, 16 Mo	Penisvergrößerung, erhöhter Testosteronspiegel
2021	Prasad et al. ³⁴	Vater	Testosteron-Gel	Mädchen, 10 Mo	Klitteromegalie

Abkürzungen: Mo=Monate, J=Jahre

Die ersten Fallberichte von vorzeitiger Pubertät bzw. Hypertrophie der Mamillen nach Anwendung topischer Östrogenexposition einer Angehörigen wurden bereits 1969 und in der Folge zahlreiche weitere Kasuistiken veröffentlicht.

Laut FDA betreffen 40 Prozent der bis 2009 bekannt gewordenen Postmarketing-Fälle von sekundären **Testosteron**-Expositionen (10 von 24) Übertragungen von erwachsenen Männern auf Kinder.³⁵

Felner et al. berichteten 2000 über drei präpubertäre Jungen mit Gynäkomastie, deren Mütter estradiolhaltige topische Rezepturen anwendeten. Zwei der Kinder zeigten außerdem ein vorzeitiges Knochenalter und beschleunigtes Wachstum. Die Symptome waren einige Monate nach Beendigung der Anwendung reversibel.²⁰

Auch die von Yakovenko et al. beschriebenen Fälle unbeabsichtigter Östrogenexposition waren reversibel.³²

Yu et al. beschrieben 1999 einen zweijährigen Jungen, der nach Monaten akzidentellen Kontaktes mit einer testosteronhaltigen Creme nur zum Teil reversible Virilisierungserscheinungen wie Penisvergrößerung, Akne und Entwicklung von Schambehaarung aufwies. Die Creme wurde offenbar zu Dopingzwecken auf die väterlichen Arme und Schultern aufgetragen.¹⁹ Stephen et al. empfahlen bereits 2008, bei allen Fällen einer sexuellen Frühreife an eine exogene Exposition mit topischen Sexualhormonen zu denken. Eltern, die diese anwendeten, sollten über das Risiko einer unerwünschten Übertragung auf ihre Kinder aufgeklärt und Therapiealternativen angeboten werden.²⁵

Cavender und Fairall publizierten 2011 die Übertragung von Testosteron-Gel vom Vater auf seinen dreijährigen Sohn, der nach zwei Jahren Exposition eine frühzeitige Pubertät mit Penisvergrößerung, großer Körpergröße und erhöhtem Testosteronspiegel zeigte. Nach Wechsel auf ein injizierbares Testosteron verminderten sich die Symptome bei dem Jungen und rezidierten bei erneutem Gebrauch des Hormongels.²⁷

Neben dem eigenen Fall eines achtjährigen Jungen mit ähnlichen Virilisierungserscheinungen nahmen Martinez-Pajares et al. 2012 erstmalig einen Literatur-Review vor und fanden insgesamt 21 Fälle in 14 verschiedenen Veröffentlichungen.²⁹

Von den fünf Kindern im Alter von 18 Monaten bis fünfeneinhalb Jahren, die in der Publikation von Kunz et al. Virilisierungserscheinungen nach exogener Androgenexposition zeigten, hatten zwei Kontakt mit einem 4-androstendiol enthaltendem Hauttonikum.²² In der EU sind pharmakologisch wirksame Hormone durch die EU-Kosmetika-Richtlinie allerdings in Kosmetika verboten.

B) Akzidentelle Übertragung auf Haustiere

Eine im April 2022 durchgeführte Literaturrecherche zu Fallberichten ergab 15 betroffene Hunde und eine betroffene Katze nach Exposition gegenüber sexualhormonhaltigen, topischen Humanarzneimitteln. Details sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Kasuistiken der Übertragung von Hormonpräparaten auf Haustiere: Anzahl und Details betroffener Tiere aus Literaturquellen nach Exposition gegenüber einem topischen Hormonersatzpräparat, das Tierbesitzerinnen bei sich selbst angewendet haben.

Referenz	Tierart Rasse Alter Geschlecht Fell Gewicht	Arzneimittel bzw. Wirkstoff	Zeitspanne bis Symptom- beginn	Klinische Symptome	Zeitspanne bis Remission
Schwarze ³⁶	Hund Bichon Frisé 4 Mo w mittellang 2,9 kg	Östrogen-Creme	35 d	persistenter hämorrhagischer Vaginalausfluss, Vulvaschwellung	21 d
DeLoor ³⁷	Hund Chihuahua 4 Mo w fein, kurz	Oestro-Gel	2 Wo	Vulvaschwellung, sexuelles Verhalten, Zitzenschwellung, vorzeitige Pubertät	2–4 Mo
Berger ³⁸ Fall 1	Hund Boston Terrier 19 Mo mk kurz, fein	Östradiol- und Progsteron- Creme	1 J	progressive, nicht entzündliche Alopezie, Leukozytose, Neutrophilie, Monozytose, Thrombozytose	3,5 Mo
Berger ³⁸ Fall 2	Hund Mops 3 J wk kurz, fein	Evamist, Östradiol- und Progesteron- Creme	2–6 Mo	progressive, nicht entzündliche Alopezie, Hyperpigmentation, Vulvavergrößerung, Vaginalausfluss, Zitzenvergrößerung	4 Mo
Berger ³⁸ Fall 3	Hund Mops 4,5 J mk kurz, fein	Evamist, Östradiol- und Progesteron- Creme	2–6 Mo	progressive, nicht entzündliche Alopezie, Hyperpigmentation, Präputialvergrößerung, Zitzenvergrößerung	4 Mo
Berger ³⁸ Fall 4	Hund Mops 5,5 J wk kurz, fein	Evamist, Östradiol- und Progesteron- Creme	2–6 Mo	progressive, nicht entzündliche Alopezie, Hyperpigmentation, Vulvavergrößerung	4 Mo
Berger ³⁸ Fall 5	Hund Basenji 7 J mk kurz, fein	Östradiol	1 J	progressive, nicht entzündliche Alopezie, Hyperpigmentation, Komedone, Zitzenvergrößerung	4,5 Mo
Berger ³⁸ Fall 6	Hund Basenji 11 J wk kurz, fein	Östradiol	2,5 J	progressive, nicht entzündliche Alopezie, Hyperpigmentation, Komedone, Vulvavergrößerung, Zitzenvergrößerung	5,5 Mo
Wiener ³⁹ Fall 1	Hund Whippet 5 J m kurz, fein	Östrogel	ca. 3 J	progressive, nicht entzündliche Alopezie, Hyperpigmentation reduzierte Spermaqualität	nach einigen Monaten Besserung

Referenz	Tierart Rasse Alter Geschlecht Fell Gewicht	Arzneimittel bzw. Wirkstoff	Zeitspanne bis Symptom- beginn	Klinische Symptome	Zeitspanne bis Remission
Wiener ³⁹ Fall 2	Hund Podenco-Mix 3 J mk kurz, fein	Gynokadin	ca. 10 Mo	progressive Alopezie Hyperpigmentation Zitzenhyperplasie	einige Mo
Wiener ³⁹ Fall 3	Hund Italienisches Windspiel 5 J wk kurz, fein	Gynokadin	kurz nach Therapiestart, Vorstellung nach ca. 4 J	progressive Alopezie	einige Mo
Wiener ³⁹ Fall 4	Hund Italienisches Windspiel 5 J wk kurz, fein	Gynokadin	kurz nach Therapiestart, Vorstellung nach ca. 4 J	progressive Alopezie	einige Mo
Wiener ³⁹ Fall 5	Hund Zwergdackel 5 J wk kurz, fein	Östradiol-Gel	7 Mo	progressive Alopezie	einige Mo
Sterman ⁴⁰	Hund Chihuahua 6 J wk fein, kurz	Östradiol-Spray	1 J	Alopezie, Komedone, intermittierender, purulenter Vaginalausfluss, Vaginalblutung, Vulvavergrößerung, Lethargie, Anorexie, Strangurie, Erbrechen, Leukozytose, Neutrophilie, Döhle Körperchen, chronische Vaginitis, Zervizitis, Endometritis	3 Mo
Ganz ⁴¹	Hund Mischling 6,5 J wk kurz, fein 8,4 kg	Östradiol-Spray	1,5 J	ausgeprägte beidseitige Flankenalopezie, wiederkehrende Anzeichen einer Läufigkeit, juckende Vulvaschwellung, Vaginalausfluss	2 Mo
Dresner ⁴²	Katze Hauskatze 13 J wk mittellang 4,54 kg	Östradiol, Progesteron Dehydroepian- drosteron	11 d	Rolligkeitssymptome, Inappetenz	18 d

Abkürzungen: d=Tage, Wo=Wochen, Mo=Monate, J=Jahre, m=männlich, mk=männlich kastriert, w=weiblich, wk=weiblich kastriert

Speziesspezifische Unterschiede führen dazu, dass Fleischfresser (Katze, Hund, Frettchen) empfindlicher als Nagetiere auf exogene Östrogene reagieren.⁴³

Klinische Anzeichen eines **Hyperöstrogenismus bei Hunden** umfassen bilateral symmetrische Alopezie, Hyperpigmentierung, Lichenifikation sowie Zitzenhyperplasie bei weiblichen und männlichen Hunden.⁴⁴ Rüden können Anzeichen einer Feminisierung aufweisen, die mit Gynäkomastie, pendelndem Präputium, verkleinertem Penis, Unfruchtbarkeit, sexueller Attraktivität für andere Rüden, Verhaltensänderungen und ggf. Prostatamegalie einhergeht. Junghündinnen können als Folge einer exogenen Östrogenexposition vorzeitig in die Pubertät eintreten und typische Läufigkeitsanzeichen wie Vulvaschwellung, blutigen Vaginalausfluss sowie Verhaltensveränderungen aufgrund des Östrus zeigen. Ein anhaltender Östrus bei intakten Hündinnen (> 40 d) bzw. Wiedereinsetzen der Läufigkeit bei kastrierten Hündinnen sind ebenfalls beschrieben. Das Wiederauftreten von Läufigkeitssymptomen bei kastrierten Hündinnen legt den Verdacht einer unvollständigen Entfernung der Ovarien nahe, was zu Nachoperationen führen kann. Pyometra und Stumpfpfymetra bei kastrierten Hündinnen sind seltenere Befunde infolge exogener Östrogenexposition. Vaginalprolaps und Mammatumore wurden ebenfalls im Zusammenhang mit Hyperöstrogenismus beschrieben. Östrogeninduzierte Knochenmarkssuppression ist ein lebensbedrohlicher Zustand mit ungünstiger Prognose und geht bei Hunden aller Geschlechter mit Blässe, Schwäche und Lethargie aufgrund von Anämie, Blutungen aufgrund von Thrombozytopenie oder Fieber und bakteriellen Infektionen aufgrund von Neutropenie einher.⁴⁵

In den Fallberichten waren ausschließlich Hunde kleiner Rassen oder Hundewelpen mit einem Körpergewicht i. d. R. unter zehn Kilogramm betroffen, die darüber hinaus ein kurzes und feines Haarkleid aufwiesen. Kleine Hunde werden wahrscheinlich häufiger auf dem Arm getragen als größere Hunde und das kurze Fell könnte das Ausmaß der Resorption der exogenen Östrogene über die Haut beeinflussen. Bemerkenswert ist, dass in einem Fallbericht mehrfach nach möglichen exogenen Östrogenquellen gefragt wurde, was dreimal von der Besitzerin verneint wurde.³⁶ Erst bei der vierten Vorstellung, nach gemessenem erhöhten Östrogenwert beim Hund, gab die Besitzerin an, eine topische Östrogencreme zu nutzen und dass der Hund regelmäßig ihre Arme nach der Applikation dieser Creme ableckt. In anderen Fällen waren die Östrogenplasmaspiegel der betroffenen Hunde jedoch nicht erhöht.³⁹ Die Diagnostik stellt daher Tierärztinnen und Tierärzte vor besondere Herausforderungen.

Die klinische Symptomatik des **Hyperöstrogenismus bei Katzen** unterscheidet sich deutlich von der bei Hunden: Das für Hunde typische Symptom Alopezie wird nicht, Knochenmarkssuppression, Vulvaschwellung und Feminisierung männlicher Tiere nur sehr selten beobachtet. Weibliche Katzen können jedoch ebenfalls anhaltende Östrusanzeichen (> 16 d) mit z. T. deutlicher Verhaltensänderung (u. a. Vokalisieren, Rollen) bzw. Wiedereinsetzen des Brunstzyklus bei kastrierten Katzen zeigen. Katzen reagieren sehr empfindlich auf Östrogene⁴⁶ und zeigen insbesondere Leberschäden (fettige Degeneration, Nekrose, Cholangitis).⁴³ Die experimentelle Verabreichung unterschiedlicher Dosen (täglich 1–10 mg/Katze i. m.) von Stilbestrol führte bei allen Katzen zum Tod und ging u. a. mit Anorexie, Gewichtsverlust, Hypersalivation, Gelbsucht, Lebervergrößerung, Myokarditis, Nieren- und Pankreasläsionen einher.⁴⁷ Langanhaltende Östrogenexposition in geringer Dosis (4 µg Stilboestroidipropionat/Tag über 65–86 Tage) führte zu Gewichtsverlust, verschlechtertem Allgemeinbefinden und Infektanfälligkeit.⁴⁸ Wegen der ausgeprägten Östrogenempfindlichkeit von Katzen, des speziesspezifischen Putzverhaltens, was auch bei reinem Körperkontakt mit der Besitzerin zusätzlich zu einer erhöhten oralen Exposition führen dürfte, und des schwieriger zu diagnostizierenden Hyperöstrogenismus ist anzunehmen, dass die Fallberichte zu Katzen in der Literatur unterrepräsentiert sind.

Die Datenlage zu **Hyperandrogenismus** in der Veterinärliteratur ist ungenügend. Als androgenassoziierte Erkrankungen kommt u. a. die benigne Prostatahyperplasie bei Rüden vor, die meist symptomlos verläuft oder seltener mit den klinischen Symptomen einer Prostatamegalie (Tenesmus, blutiger Urethralausfluss) einhergeht. Hyperandrogenismus kann bei Hunden zu fettiger Seborrhö mit Pyodermie, Alopezie und Vergrößerung der Perianaldrüsen führen⁴⁹ sowie phänotypische Charakteristika und Verhaltensänderungen (Virilisierung, Aggressivität, gesteigerte Libido) nach sich ziehen. Bei Katzen können Androgene aggressives Verhalten, Urinmarkieren, fettiges Haarkleid, Prostatahypertrophie und Leberschäden verursachen.⁴⁶

MELDUNGEN AUS DER SPONTANBERICHTERFASSUNG

A) Akzidentelle Übertragung auf Kinder

Eine am 08.04.2022 durchgeführte Recherche in der europäischen Spontanmeldungs-Datenbank EVDAS zu Fallberichten, welche die in der Literatur beschriebenen Symptome unter topischer Therapie mit Sexualhormonen oder eine unbeabsichtigte Exposition beinhalteten, ergab die im folgenden skizzierten Berichte mit einem zumindest möglichen kausalen Zusammenhang (basierend auf den WHO-Kausalitätskriterien⁵⁰):

Tabelle 3: Spontanberichte aus EVDAS sowie VigiBase*

Referenz	Anwendung durch	Wirkstoff	Exponierte	Klinische Symptome
Belgien	?	Testosteron	m, 5 J	Virilisierung
USA	Vater	Testosteron	w, 3 J	Klitteromegalie, Seborrhö, Pubarche
USA	Vater	Testosteron	w, 6 J	Körperwachstum, erhöhtes Knochenalter, Pubarche, erhöhte Androgenspiegel
USA	Vater	Testosteron	m, 7 J	erhöhtes Knochenalter, vorzeitige Pubertät, erhöhte Androgenspiegel
Australien	Vater	Testosteron	w, 2 J	Klitteromegalie, Pubarche
USA	Vater	1% Testosteron-Gel	m, 3 J	aggressives Verhalten
USA*	Großmutter	Estradiol-Gel	w, 5 Mo	zerebrale Krampfanfälle

Abkürzung: w=weiblich, m=männlich, J=Jahre, Mo=Monate

Insgesamt bleibt die Anzahl der Spontanmeldungen auch kumulativ sehr gering. Die Altersverteilung der exponierten Kinder aus Literatur und Meldungen legt nahe, dass Säuglinge und Kleinkinder die am meisten gefährdete Gruppe darstellen.

B) Akzidentelle Übertragung auf Haustiere

Eine am 25.03.2022 durchgeführte Recherche im europäischen Veterinär-Spontanmeldesystem ergab 13 betroffene Hunde und mindestens zehn betroffene Katzen. Eine tabellarische Zusammenstellung dieser Fälle findet sich in Tabelle 4. Die ausgeprägte Rolligkeitssymptomatik einer weiblichen, kastrierten Katze mit Vokalisation, „psychotischem Verhalten“ und Unsauberkeit führte in einem Fall zur Euthana-

REFERENZEN

1. Kuhl H: Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005; 8:sup1: 3-63, DOI: 10.1080/13697130500148875
2. Fachinformation Lenzetto 1,53 mg/ Sprühstoß transdermales Spray, Lösung
3. Fachinformation TESTIM 50 mg Transdermales Gel
4. Ludwig WD et al. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2021
5. Fachinformation Testogel Dosiergel 16,2mg/g Gel
6. Schaefer H et al.: Skin pharmacokinetics. *Int J Dermatol*. 1988;27(6):351-359
7. Hoeger PH et al.: Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(3):256-262
8. Aksglaede et al.: The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. *Hum Reprod Update*. 2006;12(4):341-349
9. Hart JE: Endocrine pathology of Estrogens: species differences. *Pharmac Ther*. 1990;47:203-218
10. Rolf C et al.: Interpersonal testosterone transfer after topical application of a newly developed testosterone gel preparation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(5):637-641. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01529.x. PMID: 12030915
11. Stahlman J et al.: Effect of application site, clothing barrier, and application site washing on testosterone transfer with a 1.62% testosterone gel. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(2):281-290. doi: 10.1185/03007995.2011.652731. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22188557
12. Satonin DK et al.: Amount of Testosterone on Laundered Clothing After Use of Testosterone Topical 2% Solution by Healthy Male Volunteers. *J Sex Med*. 2016;13(2):187-193. doi: 10.1016/j.jsxm.2015.12.007. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26803453

sie der betroffenen Katze. In verlinkten Fällen (gleicher Haushalt) wurde von reduziertem Wachstum, Totgeburten, Geburtsdefekten und folgender Euthanasie bei Katzenwelpen berichtet. Zusätzlich zu den in die europäische Nebenwirkungsdatenbank aufgenommenen Fällen sind in einigen Mitgliedstaaten Anfragen zur Thematik des Hyperöstrogenismus nach exogener Östrogenexposition durch Humanarzneimittel aus der Tierärzteschaft bekannt, die jedoch aufgrund fehlender Informationen nicht zu validen Fällen führten.

Meldungen zu Humanarzneimitteln wurden bis zum 28.01.2022 ausschließlich fakultativ im Veterinärspontanmeldesystem erfasst. Zulassungsinhaber von Humanarzneimitteln haben keine Pharmakovigilanzverpflichtung hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Tieren. Da diejenigen, die die topische Hormonersatztherapie verordnen (z. B. Gynäkologen, Endokrinologen) andere Personen sind, als diejenigen, bei denen die durch die topische Hormonersatztherapie ausgelösten Nebenwirkungen sichtbar werden (z. B. Veterinäre), ist von einer noch stärkeren Untererfassung dieser Fälle als üblich im Spontanmeldesystem auszugehen. In einer amerikanischen Online-Mitgliederorganisation für Tierärzte wurden zwischen 2003 und 2011 über 100 Fallberichte zusammengetragen,⁵¹ jedoch leider nicht in einer Fachzeitschrift publiziert. Die vorgestellten Daten legen nahe, dass die ungewollte Übertragung von Wirkstoffen topischer Hormonersatzpräparate nicht nur Einzelfälle umfasst. Haustiere können hier als Indikatoren für ungewollte Exposition dienen und somit eine weitere Informationsquelle für die Humanpharmakovigilanz darstellen.

Tabelle 4: Anzahl und Details betroffener Tiere aus dem europäischem Veterinärspontanmeldesystem nach Exposition gegenüber einem topischen Hormonersatzpräparat, das Tierbesitzerinnen bei sich selbst angewendet haben.

Referenz	Tierart Rasse Alter Geschlecht Fell Gewicht	Arzneimittel oder Wirkstoff	Zeitspanne bis Symptom- beginn	Klinische Symptome
DE, 2020	8 Hunde Chihuahua, Französische Bulldogge gemischt gemischt kurz, fein	Lenzetto-Spray		8 von 15 Tieren betroffen, drei weibliche Welpen Vulvaschwellung, ein männlicher Welpe Zitzenschwellung, alle oder einige der vier Hündinnen Zitzenschwellung
UK, 2020	Hund Boston Terrier 8 J mk kurz, fein 10 kg	Tostran-Gel (Testosteron) Lenzetto (Östradiol)		komplette, diffuse Alopezie
SE, 2021	3 Hunde Rauhaardackel 8 Wo m 2 kg	Lenzetto-Spray	< 1 Mo	3 von 3 Welpen, exponiert seit Geburt: Zitzenhypertrophie, Hauthypertrophie, Kryptorchismus, hängendes Präputium
DE, 2022	Hund Chihuahua 10 J m 3,65 kg	Östradiol-Salbe		Alopezie, unsichere Exposition

13. Schumacher RJ et al.: The effects of skin-to-skin contact, application site washing, and sunscreen use on the pharmacokinetics of estradiol from a metered-dose transdermal spray. *Menopause*. 2009;16(1):177-183. doi: 10.1097/gme.0b013e31817e2c77. PMID: 18779758

14. ZumBrunnen TL et al.: The effect of washing and the absence of interindividual transfer of estradiol gel. *Am J Drug Deliv*. 2006; 4:89-95. doi: org/10.2165/00137696-200604020-00004

15. Taylor MB et al.: Absorption, bioavailability, and partner transfer of estradiol from a topical emulsion. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):712-718. doi: 10.1592/phco.28.6.712. PMID: 18503399

16. Beas F et al.: Pseudoprecocious puberty in infants caused by a dermal ointment containing estrogens. *J Pediatr*. 1969;75(1):127-130. doi: 10.1016/s0022-3476(69)80113-7. PMID: 5790395.

17. Goebel M: Mamillenhypertrophie mit Pigmentierung nach lokaler Oestrogentherapie im Kindesalter [Hypertrophy of mamillae with pigmentation following local estrogen therapy in childhood]. *Hautarzt*. 1969;20(11):521-522. PMID: 5377244

18. Halpérin DS et al.: Prepubertal gynecomastia following topical inunction of estrogen containing ointment. *Helv Paediatr Acta*. 1983;38(4):361-366. PMID: 6654687

19. Yu YM et al.: Sexual development in a two-year-old boy induced by topical exposure to testosterone. *Pediatrics*. 1999;104(2):e23. doi: 10.1542/peds.104.2.e23. PMID: 10429141

20. Felner EI et al.: Prepubertal gynecomastia: indirect exposure to estrogen cream. *Pediatrics*. 2000;105(4):E55. doi: 10.1542/peds.105.4.e55. PMID: 10742376

21. Franklin SL et al.: Precocious puberty secondary to topical testosterone exposure. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(1):107-110. doi: 10.1515/jpem.2003.16.1.107. PMID: 12585348

22. Kunz GJ et al.: Virilization of young children after topical androgen use by their parents. *Pediatrics*. 2004;114(1):282-284. doi: 10.1542/peds.114.1.282. PMID: 15231947

Referenz	Tierart Rasse Alter Geschlecht Fell Gewicht	Arzneimittel oder Wirkstoff	Zeitspanne bis Symptom- beginn	Klinische Symptome
SE, 2020	3 Katzen Sphynx* 3,5 J, wk 2,5 J, mk 4 Mo, w Fell fehlt	Lenzetto-Spray	< 1 Mo	wk: persistierende Rolligkeitssymptome, hypersexuelles psychotisches Verhalten, Inappetenz, Vokalisation, Urinieren außerhalb des Katzenklos, Euthanasie mk: Ängstlichkeit, Verhaltensänderung, Disstress, Urinieren m: Zitzenschwellung, Zitzenentzündung
SE, 2021 (1)	Katze 7 J wk	Lenzetto	1 Mo nach Dosiserhöhung	Rolligkeitssymptome
SE, 2021(2)	min. 4 Katzen Hauskatzen mit Nachzucht 3 J w 2 und 3 kg	Lenzetto		Exposition der Mutterkatzen seit 12. Lebenswoche, reduziertes Wachstum, Anoestrus, ein Wurf mit 2 Welpen, beide ebenfalls mit reduziertem Wachstum, nach Absetzen von Lenzetto setzte Wachstum bei Kitten ein, 2 Würfe Totgeburt, Euthanasie wegen neurologischer Symptome, Knoten und schlechtem Allgemeinzustand
SE, 2022	2 Katzen Hauskatze 1,5 J w 2 kg	Lenzetto		Exposition der Mutterkatze seit 12. Lebenswoche, reduziertes Wachstum der Mutterkatze, brachte ein Kätzchen mit einer Myelozele zur Welt (offene Wirbelsäule, missgebildete Beine, Lähmung), Kitten eingeschlafert

* Sphynx-Katzen sind rassetypisch unbehaart.

Abkürzungen: m=männlich, mk=männlich kastriert, w=weiblich, wk=weiblich kastriert

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UND ANPASSUNG DER PRODUKTINFORMATIONEN

Die Produktinformationen wie Fach- und Gebrauchsinformation sind die wichtigsten Informationsquellen zu einem Arzneimittel, die vor dem Markteintritt auf der Basis von klinischen Studien erstellt und nach dem Markteintritt auf Basis neuer Evidenz immer wieder aktualisiert werden. Das entspricht auch den gesetzlichen Forderungen des Arzneimittelgesetzes (§11 Abs. 8), wonach der Inhaber der Zulassung verpflichtet ist, die Packungsbeilage auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu halten. Zur Gewinnung neuer Evidenz kommen gerade auch den verpflichtenden Nebenwirkungsberichten zu zugelassenen Arzneimitteln eine große Bedeutung zu. Aber auch Meldungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS), wie die eingangs dargestellte einer Tierärztin, die nicht zu einem Schaden bei einem Menschen führte und auch kein spezielles Arzneimittel beinhaltete, können auf Defizite in der Risikowahrnehmung deuten und weitere Maßnahmen zur Risikominimierung triggern.

Die dargestellten Nebenwirkungsmeldungen haben in der Vergangenheit bereits dazu geführt, dass die Produktinformationen insbesondere in Bezug auf das Risiko einer akzidentellen Übertragung auf Kinder

23. Brachet C et al.: Children's virilization and the use of a testosterone gel by their fathers. *Eur J Pediatr*. 2005;164(10):646-647. doi: 10.1007/s00431-005-1714-z. Epub 2005 Jul 16. PMID: 16025298

24. Bhowmick SK et al.: Sexual precocity in a 16-month-old boy induced by indirect topical exposure to testosterone. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(6):540-543. doi: 10.1177/0009922806296651. PMID: 17579107

25. Stephen MD et al.: Sexual precocity in a 2-year-old boy caused by indirect exposure to testosterone cream. *Endocr Pract*. 2008;14(8):1027-1030. doi: 10.4158/EP.14.8.1027. PMID: 19095605

26. Patel A et al.: Prenatal virilization associated with paternal testosterone gel therapy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:867471. doi: 10.1155/2010/867471. Epub 2010 Oct 7. PMID: 20976267; PMCID: PMC2952944

27. Cavender RK et al.: Precocious puberty secondary to topical testosterone transfer: a case report. *J Sex Med*. 2011;8(2):622-626. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02082.x. Epub 2010 Nov 29. PMID: 21114766

28. Franklin SL: Effects of unintentional exposure of children to compounded transdermal sex hormone therapy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011;8(3):208-212. PMID: 21525797

29. Martinez-Pajares JD et al.: Peripheral precocious puberty due to inadvertent exposure to testosterone: case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(9-10):1007-1012. doi: 10.1515/jpem-2012-0124. PMID: 23426834

30. Huynh T et al.: Virilisation in siblings secondary to transdermal „bio-identical“ testosterone exposure. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(3):301-305. doi: 10.1111/jpc.13466. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28070908

31. Ramos CO et al.: Premature Pubarche due to Exogenous Testosterone Gel or Intense Diaper Rash Prevention Cream Use: A Case Series. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):411-415. doi: 10.1159/000495664. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30677757

mit entsprechenden Warnhinweisen ergänzt wurden. Die zahlreichen Nebenwirkungsmeldungen für Haustiere lassen zudem darauf schließen, dass das Risiko einer Übertragung topisch applizierter Sexualhormone auf Haustiere möglicherweise nicht hinreichend bekannt ist bzw. unterschätzt wird.

An dieser Stelle möchten wir darauf hinweisen, dass Meldungen zu möglichen Arzneimittelnebenwirkungen von Fachkreisen und aus der Bevölkerung auch über die Websites von BfArM und PEI übermittelt werden können. Für eine Weiterleitung zur europäischen Nebenwirkungsdatenbank EVDAS gibt es folgende Mindestkriterien:

- (1) der identifizierbare Patient oder die Patientin, das heißt mindestens zwei Angaben aus: Initialen, Geburtsdatum beziehungsweise Alter, Geschlecht
- (2) das verdächtige Arzneimittel, hilfsweise zum Beispiel bei Generika auch wirksamer Bestandteil
- (3) die beobachtete Nebenwirkung
- (4) die identifizierbare Datenquelle (zum Beispiel Arzt oder Ärztin)

Für jegliche Meldung zur Anwendungssicherheit/AMTS kann eine Meldung an die AG AMTS des BfArM erfolgen, z. B. per E-Mail an ag-amts@bfarm.de.

Meldungen unerwünschter Ereignisse können von der Tierärzteschaft elektronisch auf www.vet-uaw.de eingegeben werden. Tierbesitzende können sich hier einen Meldebogen herunterladen: www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/functions/Meldung_Link_Nebenwirkungen_TAM_Tierbesitzer.html und diesen per E-Mail, Fax oder Post an das BVL übermitteln.

Die Minimal Kriterien für eine valide Fallmeldung umfassen im Veterinärbereich:

- (1) Patient oder Patientin (mindestens Tierart oder Mensch)
- (2) das verdächtige Tierarzneimittel oder Arzneimittel, wenn Tiere betroffen sind
- (3) die beobachtete Nebenwirkung
- (4) eine identifizierbare Meldequelle

Berichte sollten möglichst viele Details enthalten, um die Datenlage und damit die Sicherheit der in der Praxis verfügbaren Präparate weiter zu verbessern.

32. Yakovenko V et al. Pseudoprecocious puberty in children triggered by incidental transdermal contamination with topical sex steroids through parents. *Horm-Res-Paediatr* 2019;91(1):486 abstr. P2-269

33. Azova S et al.: Precocious sexual development in a male toddler caused by unrecognized transdermal exposure to testosterone: case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(5):675-678. doi: 10.1515/jpem-2020-0616. PMID: 33660485

34. Prasad R et al.: Assigned Female Infant with Clitoromegaly due to Pre- and Post-Natal Exogenous Testosterone Exposure: A Case Report and Review of the Literature. *J of pediatric and adolescent gynecology.* 2021;34(2):247-248

35. Miller MG et al. Secondary exposure to testosterone from patients receiving replacement therapy with transdermal testosterone gels. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(2):267-269. doi: 10.1185/03007995.2011.652255. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22185432

36. Schwarze RA et al.: Theriogenology question of the month. *Am Vet Med Assoc.* 2008;233(2):235-237

37. De Loor J: Klinische case: vergrote vulva bij een vrouwelijke Chihuahua pup, Universiteit Gent Faculteit Diergeneeskunde, Academiejahr 2010-2011; https://libstore.ugent.be/fulltxt/RUG01/001788/780/RUG01-001788780_2012_0001_AC.pdf

38. Berger DJ et al.: Canine alopecia secondary to human topical hormone replacement therapy in six dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2015;51:136-142

39. Wiener DJ et al.: Estradiol-induced alopecia in five dogs after contact with a transdermal gel used for the treatment of postmenopausal symptoms in women. *Vet Dermatol.* 2015;26(5):393-396, e90-1. doi: 10.1111/vde.12242. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26216160

40. Serman AA et al.: Stump Pyometra Secondary to Human Topical Estrogen Hormone Exposure in a Spayed Female Chihuahua. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2019;55(6):e55604. doi: 10.5326/JAHA-MS-6744. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31525086

FAZIT

1. Eine unbeabsichtigte Übertragung von topisch angewandten Sexualhormonen insbesondere auf Kinder und Haustiere ist möglich.
Sowohl Kinder als auch Haustiere, die engen Körperkontakt zu behandelten Anwenderinnen oder Anwendern dieser Arzneimittel haben, können klinische Symptome entwickeln, die auf hormonelle Wirkungen zurückzuführen sind.
2. Bei Verordnung dieser Präparate sollte das Risiko einer Übertragung und Therapiealternativen mit den Anwendenden besprochen werden.
Sowohl die Ärzte- als auch die Tierärzteschaft sollte über das Expositions- und Wirkungspotenzial von topischen Hormonpräparaten informiert sein. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten ihre Patientinnen und Patienten nicht nur im Hinblick auf die potenzielle Exposition und Gefährdung von Kindern und anderen Personen, mit denen sie engen Körperkontakt haben, aufklären, sondern auch im Hinblick auf die Exposition von Haustieren. Idealerweise sollten die Präparate nicht auf unbedeckte Körperareale aufgetragen werden, wenn sich ein Kontakt hiermit nicht vermeiden lässt.
3. Eine gründliche Anamnese auf eine mögliche exogene Exposition mit Sexualhormonen sollte vor einer aufwendigen Hormondiagnostik bei Kindern mit entsprechenden Symptomen erhoben werden.
4. Veterinärmediziner sollten im Fall auffälliger Symptome in ihrem Patientengut nach topischer Medikation der im Haushalt lebenden Personen fragen bzw. über die möglichen Risiken von topischen Hormonersatztherapien des Menschen für Haustiere hinweisen. Ein enger Austausch zwischen Ärzte- und Tierärzteschaft im Sinne des One-Health-Konzepts ist anzustreben, um die Arzneimittelsicherheit weiter zu verbessern.

41. Ganz S et al.: Uptake of exogenous estrogen as a differential diagnosis of ovarian-remnant-syndrome in a bitch: a case report. *BMC Vet Res.* 2021;17(1):225. doi: 10.1186/s12917-021-02923-9. PMID: 34172052; PMCID: PMC8235845

42. Dresner EO et al: Estrus in a spayed cat. *Today's Veterinary Practice.* 2013;61-63; <https://todaysveterinarypractice.com/endocrinology/consider-this-case-estrus-in-a-spayed-cat/>

43. Hart JE: Endocrine pathology of estrogens: species differences. *Pharmacol Ther.* 1990;47(2):203-218. doi: 10.1016/0163-7258(90)90087-i. PMID: 2203070

44. Johnson CA: Chapter 45 Estrogen- and Androgen-Related Disorders, in: *Clinical Endocrinology of Companion*

Animals, First Edition. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey 2013

45. Sontas HB et al.: Estrogen-induced myelotoxicity in dogs: A review. *Can Vet J.* 2009;50(10):1054-1058. PMID: 20046604; PMCID: PMC2748286

46. Kraft W et al (Hrsg.): *Katzenkrankheiten, Klinik und Therapie.* Bd. 1, S. 536. Verlag M&H. Schaper, Hannover 2003

47. Dow C: The pathology of stilbo-estrol poisoning in the domestic cat. *J Pathol Bacteriol.* 1958;75(1):151-161. doi: 10.1002/path.1700750118. PMID: 13576295

48. Michael RP et al. The activation of sexual behaviour in cats by the subcutaneous administration of

oestrogen. *J Physiol.* 1964;171(2):254-274. doi: 10.1113/jphysiol.1964.sp007376. PMID: 14191479; PMCID: PMC1368891

49. Ashley P: 12 Endocrine skin diseases, in *Clinical Atlas of Canine and Feline Dermatology*, First Edition. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey 2020

50. www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment

51. <https://news.vin.com/default.aspx?pid=210&id=4920186&useobjecttypeid=10&fromVINNEWSASPX=1>

// Nuvaxovid® – gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen in den ersten drei Monaten seit Beginn der Impfungen mit diesem Impfstoff //

K. MÖNCH

R. STREIT

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Am 20.12.2021 wurde der Proteinimpfstoff Nuvaxovid® des Herstellers Novavax in der EU für Personen ab 18 Jahren zugelassen und ist seit dem 25.02.2022 in Deutschland verfügbar. Der Impfstoff besteht aus dem rekombinanten Spikeprotein der Ursprungsvariante des SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) und dem saponinbasierten Adjuvans Matrix M. Er löst im menschlichen Organismus sowohl die Produktion neutralisierender Antikörper als auch eine T-Zellantwort gegen das Spikeprotein aus. Für eine vollständige Grundimmunisierung werden zwei Impfdosen im Abstand von drei Wochen intramuskulär verabreicht.¹ Für die Zulassung wurde die Sicherheit von Nuvaxovid® anhand einer Zwischenanalyse von gepoolten Daten aus fünf klinischen Studien (Australien, Südafrika, Vereinigtes Königreich, USA und Mexiko) beurteilt. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten insgesamt 49.950 Teilnehmer ab 18 Jahren mindestens eine Dosis Nuvaxovid® (n=30.058) oder Placebo (n=19.892) erhalten. Zum Zeitpunkt der Impfung lag das mediane Alter bei 48 Jahren (Bereich 18–95 Jahre). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 70 Tage nach der zweiten Dosis.²

In den gepoolten Reaktogenitätsdaten, die Teilnehmer ab 18 Jahren berücksichtigen, die an den zwei Phase-III-Studien (Vereinigtes Königreich³ und USA⁴) teilnahmen und eine Dosis Nuvaxovid® (n=20.055) oder Placebo (n=10.561) erhalten hatten, waren die häufigsten Nebenwirkungen Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (75%), Schmerzen an der Injektionsstelle (62%), Ermüdung (53%), Myalgie (51%), Kopfschmerzen (50%), Unwohlsein (41%), Arthralgie (24%) und Übelkeit oder Erbrechen (15%).²

AKTUELLE SICHERHEITSDATEN AUS DEUTSCHLAND

696 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Nuvaxovid®-Impfung wurden dem Paul-Ehrlich-Institut von Verbrauchern (73%) sowie aus medizinischen Fachkreisen (27%) bis zum 27.05.2022 über das Spontanmeldesystem gemeldet. Bei bis zu diesem Zeitpunkt 120.989 verabreichten Impfdosen entspricht dies einer Melderate von 58 Verdachtsfallmeldungen pro 10.000 Impfdosen.

Die betroffenen Patienten waren zum Zeitpunkt des Auftretens der jeweiligen Reaktion zwischen 19 und 86 Jahre alt (Median 43 Jahre). Die Verdachtsmeldungen betrafen in 507 Fällen Frauen (73%) und in 185 Fällen Männer (27%), wobei die Impfungen mit Nuvaxovid® sich zu 55 Prozent auf Frauen und 45 Prozent auf Männer verteilen. In vier Verdachtsfällen fehlte die Angabe des Geschlechts.

Reaktionen traten in 58 Prozent der Fälle nach Erstimpfung und in 33 Prozent der Fälle nach Zweitimpfung auf. In einem Fall wurden sie nach einer Boosterimpfung beobachtet, wobei hier die Grundimmunisierung mit einem anderen Impfstoff erfolgt war. Bei neun Prozent der Meldungen wurde nicht berichtet, um welche Impfung es sich handelt.

In 107 Fällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet: 42 Patienten wurden im Krankenhaus behandelt, die übrigen Meldungen wurden als medizinisch relevant oder als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse eingestuft, wenngleich formal die Kriterien für eine Klassifizierung als „schwerwiegend“ nach dem Arzneimittelgesetz nicht erfüllt waren.

Insgesamt waren 44 Prozent aller gemeldeten Symptome zum Zeitpunkt der Verdachtsfallmeldung wieder vollständig abgeklungen bzw. gebessert, zwei Prozent der Meldenden beschreiben bei grundsätzlich abgeklungener Symptomatik einen bleibenden Schaden. 42 Prozent der berichteten Symptome wurden zum Meldezeitpunkt als anhaltend beschrieben und in zwölf Prozent der Fälle wurde hierzu keine Angabe gemacht.

Im Beobachtungszeitraum wurde kein Todesfall gemeldet.

Die häufigsten gemeldeten Reaktionen sind in der Abbildung dargestellt und zeigen größtenteils bei Impfungen bekannte und für Nuvaxovid® bereits beschriebene Nebenwirkungen.

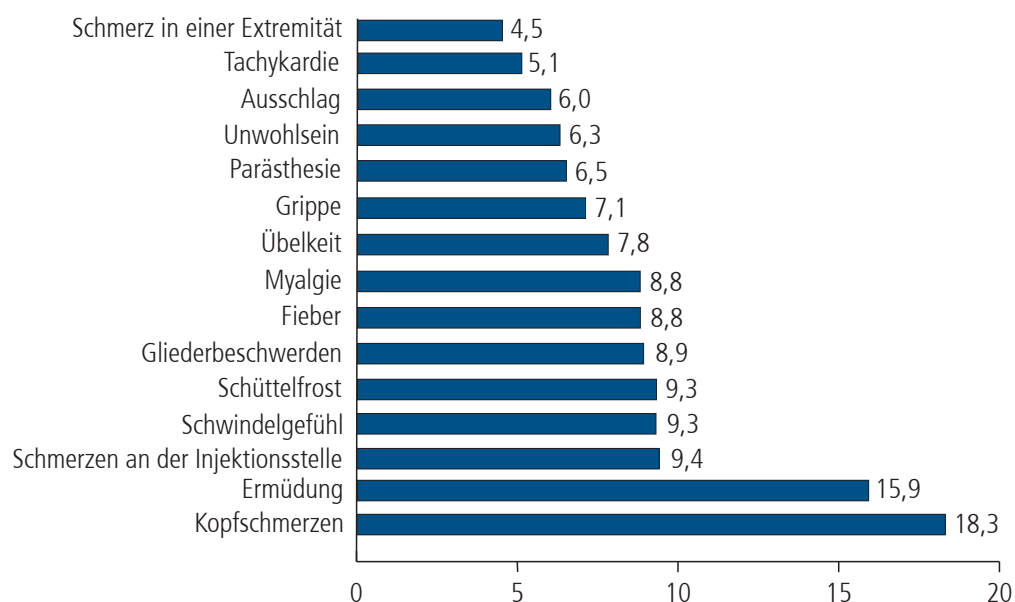


Abbildung:
Melderate häufiger
unerwünschter Reaktionen
bezogen auf 10.000
Nuvaxovid®-Impfungen
(mehrere Reaktionen können pro
Fall berichtet werden)

Parästhesien und Tachykardien wurden in den klinischen Prüfungen vor der Zulassung nicht gehäuft beobachtet und sind in der Fachinformation bisher nicht gelistet.

Die hier berichteten 62 Fallmeldungen einer Tachykardie (56) und erhöhter Herzfrequenz (6) traten in den meisten Fällen in der akuten Impfsituation oder im Verlauf im Rahmen einer grippeähnlichen Symptomatik auf (n=49, 79 % an Tag 0–3). Von den später aufgetretenen Tachykardien (Beginn Tag 4–30 nach Impfung) waren drei ebenfalls kombiniert mit einer grippeähnlichen Symptomatik (Tag 4 + 7), in einem Fall kombiniert mit einer PCR-bestätigten Sars-CoV-2-Infektion (Tag 8). In weiteren Fällen trat die Tachykardie mit einer Brustenge auf (Tag 6, ein Myokardinfarkt des Patienten wurde ausgeschlossen) bzw. im Rahmen einer Panikattacke (Tag 4). In vier Fällen liegen keine weiteren Informationen vor. Vollständig abgeklungen waren die Beschwerden zum Meldezeitpunkt in elf Fällen (18 %), abgeklungen mit Residuen in einem Fall, gebessert in 15 Fällen (24 %) und anhaltend in 28 Fällen (45 %). In sieben Fällen gibt es hierzu keine Angabe. Die Meldung erfolgte in einem Drittel der Fälle durch einen Arzt bzw. Angehörigen von Gesundheitsberufen.

79 gemeldete Parästhesien – Parästhesie (58), Hypoästhesie (10), Hyperästhesie (4), Dysästhesie (3), Gefühlsstörung (3), Hemiparästhesie (1) – zeigen in einer ersten Analyse ein heterogenes Spektrum bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens (0–21 Tage nach Impfung) und Ausgang der Reaktion (12 abgeklungen nach 0–18 Tagen, davon 2 mit Residuen; 13 gebessert; 46 andauernd zum Meldezeitpunkt;

8 unbekannt). Die Ausprägung der beschriebenen Parästhesien reichte von Kribbeln über Stechen bis hin zu Taubheit von Gesicht, Rumpf und Extremitäten.

UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN VON BESONDEREM INTERESSE (AESI)

Die hier gemeldeten, schwerwiegenden Reaktionen traten in zeitlichem Zusammenhang nach der Impfung auf. Ein kausaler Zusammenhang kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht nachgewiesen, aber auch nicht sicher ausgeschlossen werden.

Perimyokarditis/Myokarditis

Drei Verdachtsfälle einer Perimyokarditis und ein Verdachtsfall einer Myokarditis wurden dem Paul-Ehrlich-Institut in zeitlichem Zusammenhang zur Impfung mit Nuvaxovid® gemeldet. Die klinische Symptomatik eines jungen Mannes begann drei Tage nach der Zweitimpfung. Ein weiterer Mann zeigte am Tag der Zweitimpfung Kreislaufprobleme und Schwindel, von denen er sich in den nächsten zwei Wochen erholte. Zwei Wochen später erfolgte die stationäre Aufnahme bei kardialer Symptomatik. In beiden Fällen stützen die dokumentierten Befunde die Verdachtsdiagnose Perimyokarditis bzw. Myokarditis. Beide Patienten wurden in deutlich gebessertem Allgemeinzustand nach Hause entlassen.

Eine junge Frau beschrieb den Beginn der Symptomatik am Tag nach der Impfung. Eine Vorstellung beim Hausarzt zeigte leichte EKG-Veränderungen, eine ambulante kardiologische Vorstellung eine Woche später konnte bei abgeklungenen Beschwerden keine entsprechenden Befunde mehr erheben. In einem weiteren Fall einer Frau, ebenfalls mit Symptombeginn am Tag nach der Impfung, liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine ausreichenden Informationen für eine Fallbeurteilung vor. Die Verdachtsdiagnosen konnten in beiden Fällen nicht verifiziert werden.

(Immun-) Thrombozytopenie

Thrombozytopenien nach Impfungen mit Nuvaxovid® wurden bei drei Frauen im Abstand von sieben Tagen bis einen Monat nach Impfung berichtet. Zum aktuellen Zeitpunkt sind die klinischen Informationen begrenzt. Weitere, für die Bewertung notwendige Informationen sind angefragt. Derzeit weisen die Meldungen nicht auf ein gemeinsames klinisches Bild und ein mögliches Risiko hin.

Anaphylaktische Reaktionen

Sechs Meldungen wiesen auf eine mögliche Anaphylaxie hin. Zwei der sechs Meldungen wurden nach den Kriterien der Brighton Collaboration als wahrscheinliche bzw. mögliche anaphylaktische Reaktion eingeordnet.

Fazialisparese

Fazialisparesen wurden in zwei Fällen nach Erstimpfung gemeldet. Zu beiden Fällen liegen zum jetzigen Zeitpunkt nur sehr begrenzte Informationen vor, sodass zunächst eine rein deskriptive Darstellung erfolgt. Eine Frau zeigte eine Stunde nach der Impfung eine Fazialis- und Hemiparese auf der Impfseite, starke Kopfschmerzen und immer wieder einschließende Nervenschmerzen. Die Beschwerden waren nach fünf Tagen abgeklungen. Der zeitliche Abstand zur Impfung ist biologisch nicht plausibel. Eine weitere Frau mit bekannter systemischer Mastzellerkrankung erlebte einen Schub mit polyneuropathischen Symptomen und eine flüchtige Fazialislähmung zwei Tage nach Impfung, die nach elf Tagen abgeklungen war.

REFERENZEN

1. Nuvaxovid: EPAR – Product Information; www.ema.europa.eu
2. Nuvaxovid: EPAR – Risk Management Plan; www.ema.europa.eu
3. Heath PT et al.: Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1172-1183
4. Dunkle LM et al.: Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med.* 2022;386(6):531-543
5. Ultsch B et al.: Epidemiology and cost of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ.* 2013;14(6):1015-1026

WEITERE REAKTIONEN

16 Fälle eines Herpes Zoster, davon ein Zoster oticus, wurden nach Nuvaxovid®-Impfung bei zehn Frauen und sechs Männern beschrieben. 14 der Betroffenen waren zwischen 40 und 59 Jahre alt. Der Symptombeginn reichte von Tag 1 bis Tag 55 nach Impfung. In fünf Fällen waren die Beschwerden zum Meldezeitpunkt abgeklungen oder gebessert, in einem dieser Fälle mit Residuen. Zehn Patienten berichten von anhaltenden Beschwerden und in einem Fall ist der Ausgang unbekannt. Die Zahl der gemeldeten Verdachtsfälle war nicht höher als die statistisch zu erwartenden Fälle. Beispielsweise wurden im Zeitintervall von 14 Tagen nach Impfung 13 Fälle von Herpes Zoster berichtet, während auf der Basis der in der Literatur für Deutschland publizierten Hintergrundinzidenz⁵ 27 Fälle in der geimpften Population zu erwarten gewesen wären. Ein Risikosignal ergab sich bisher daher nicht.

FAZIT

Erste vorläufige Auswertungen zum COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid® nach Beginn der Vermarktung in Deutschland zeigten, dass häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen zumeist nicht schwerwiegend waren und in klinischen Prüfungen bereits gut untersucht wurden. Zwei Fälle einer Anaphylaxie wurden berichtet, die das Paul-Ehrlich-Institut als möglich oder wahrscheinlich bewertet. Anaphylaktische Reaktionen sind sehr seltene Nebenwirkungen von COVID-19 und anderen COVID-19-Impfstoffen. Vergleichsweise häufig wurden Parästhesien berichtet, die aber auch nach Gabe anderer COVID-19-Impfstoffe berichtet wurden.

Myo- und Perikarditis sind in der Zulassung von Nuvaxovid® als wichtige potenzielle Risiken beurteilt worden. Derzeit ergibt sich aus Deutschland kein Risikosignal für Myo-/Perikarditis nach Nuvaxovid®. Das Paul-Ehrlich-Institut wird weitere Meldungen über den Verdacht einer Myo-/Perikarditis im zeitlichen Zusammenhang mit Nuvaxovid® sorgfältig recherchieren.

// Abschied von „-mab“ – neue internationale Freinamen (INN) für monoklonale Antikörper //

K. WEISSER*

(PEI)

*Mitglied der INN Expert Group der WHO

Monoklonale Antikörper stellen die größte Wirkstoffgruppe innerhalb der biologischen Arzneimittel dar. Sie umfassen inzwischen eine große Vielfalt an Strukturen und Molekülgrößen – von kleinen Fragmenten über vollständige Immunglobuline bis hin zu multispezifischen Fusionsproteinen. Im Rahmen des INN (international nonproprietary name)-Programms der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde 1991 das erste Schema zur Benennung monoklonaler Antikörper als pharmazeutische Wirkstoffe mit der Stammsilbe *-mab* (z. B. Infliximab) eingeführt. Die enorme Anzahl von monoklonalen Antikörpern, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, sowie deren zunehmende strukturelle Komplexität zwang die WHO-Expertengruppe zu einer grundlegenden Überarbeitung der Nomenklatur. Diese wurde im Oktober 2021 von der WHO in Kraft gesetzt und ausführlich erläutert.^{1,2,7} Sie wird im Folgenden zusammengefasst vorgestellt.

HINTERGRUND

Ein weltweit einheitliches und nachvollziehbares Nomenklatorsystem für alle pharmazeutischen Wirkstoffe ist unverzichtbar für die eindeutige Identifizierung während der klinischen Entwicklung, bei der Überwachung der Sicherheit nach Zulassung (Pharmakovigilanz), im Hinblick auf Fälschungen sowie für eine sichere Verschreibung und die Kommunikation zwischen Angehörigen der Gesundheitsberufe und Wissenschaftlern.

Die WHO etablierte bereits 1953 die INN Expert Group, die solche internationalen Freinamen für neue chemische und biologische Arzneistoffe vergibt. Ein INN ist nicht geschützt (nonproprietary), weltweit einheitlich frei zugänglich und eindeutig mit der Struktur einer einzelnen Substanz verknüpft. Die Namen müssen sowohl in der Schreibweise als auch im Klang unverwechselbar sein und nach Möglichkeit leicht aussprechbar in allen Sprachen. Dabei müssen sie sich deutlich von gewöhnlichen wissenschaftlichen Namen oder Markennamen von Arzneimitteln und anderen Produkten aus dem medizinischen Bereich unterscheiden.³

Pharmakologisch und/oder strukturell verwandte Substanzen werden in INN-Stämmen gruppiert, die einen Teil des Namens (Stammbezeichnung) gemeinsam haben. Diese Stammbezeichnung steht meistens am Ende des Namens (Suffix) und erleichtert die Zuordnung ähnlicher Substanzen in Struktur und/oder Wirkungsweise, z. B. *-ase* für Enzyme, *-vir* für antivirale Substanzen oder *-tinib* für Tyrosinkinase-Inhibitoren.⁴ In manchen sehr komplexen Stämmen gibt es außerdem noch spezifische Silben als Infixe, in die Wortmitte eingefügte Sprachelemente, die Untergruppen innerhalb eines Stammes bezeichnen, wie zum Beispiel *-navir* für HIV-Proteasehemmer oder *-brutinib* für Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren. Das Präfix (Sprachelemente zu Beginn des Wortes) des Namens wird in diesen Schemata zufällig gewählt, z. B. Rito- in *Ritonavir* oder Tira- in *Tirabrutinib*.

INN FÜR MONOKLONALE ANTIKÖRPER ALS ARZNEISTOFFE

Für die Gruppe der monoklonalen Antikörper (monoclonal antibodies, mAb) als Arzneistoffe wurde 1991 ein Nomenklatorschema mit dem eingängigen Stammsuffix *-mab* eingeführt. Seither hat es mehrere Anpassungen in den Infixen gegeben: So entfiel 2015 das Infix, das die Herkunft (Spezies) der

Antikörper kennzeichnete (z. B. *-o-* für Maus, *-xi-* für chimär, *-zu-* für humanisiert und *-u-* für human), und es kamen Infixe, die pharmakologische Angriffspunkte bezeichnen (z. B. *-n(e)-* für neuronal, *-tox(a)-* für Toxin), dazu.^{2,5}

In den letzten Jahren war ein enormer Anstieg an Neuentwicklungen und damit INN-Anträgen aus dieser Wirkstoffgruppe zu verzeichnen. Es ist absehbar, dass dieser Trend auch in Zukunft anhalten wird.⁶ Monoklonale Antikörper stellen inzwischen die größte Wirkstoffgruppe innerhalb der biologischen Arzneimittel. Bis April 2022 waren 879 INN für mAbs vergeben.² Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es nur wenige davon bis zur Zulassung als Arzneimittel schaffen. Zum Jahresbeginn 2022 befanden sich nur 114 mAbs mit INN auf dem Markt, aber einmal vergebene Namen werden nicht gelöscht.² Diese enorme Anzahl an vergebenen Namen schränkt die Möglichkeit für zukünftige unverwechselbare INN immer mehr ein. Aus diesem Grund beschloss die WHO-Expertengruppe 2021, die Nutzung des Stammes *-mab* einzustellen. An die Stelle sollte ein neues Nomenklatursystem treten, was zum einen den neueren technischen Entwicklungen und der zunehmenden Diversität der Antikörper besser gerecht würde und zum anderen wieder mehr Flexibilität in der Namensgebung erlaubte.

Im Oktober 2021 verabschiedete die WHO das neue Nomenklaturschema für monoklonale Antikörper und machte dies auf der Website⁷ sowie in zwei Publikationen^{1,2} ausführlich bekannt.

NEUES SCHEMA MIT VIER STAMMSILBEN

Die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper und daraus abgeleiteter Substanzen umfasst alle Moleküle, die mindestens eine variable Domäne eines Immunglobulins enthalten. Das Spektrum reicht von sehr kleinen Fragmenten aus variablen Domänen (z. B. Einzeldomänen-Antikörper mit einer molaren Masse von etwa 15 kDa) über vollständige Immunglobuline (z. B. IgG, etwa 150 kDa) bis zu multispezifischen Immunglobulin-Fusionsproteinen (z. B. IgG-2scFv, > 150 kDa). Sie werden nun in vier ungefähr gleich starke Gruppen unterteilt. Jede dieser vier Gruppen bildet einen eigenen Stamm mit einer spezifischen Endung, drei für monospezifische und eine für bi-/multispezifische Immunglobuline (siehe Kasten). Eine im Sinne der Arzneimittelsicherheit wichtige und unumstößliche Regel ist, dass einmal vergebene INN niemals rückwirkend geändert oder gelöscht werden. Somit bleiben auch alle bisher vergebenen INN mit der Endung *-mab* erhalten.²

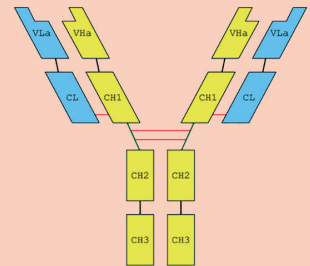
INFIXE IM NEUEN SCHEMA

Die bisherigen Infixe zur Bezeichnung von Untergruppen nach pharmakologischen Angriffspunkten (targets) der Antikörper (z. B. *-ta-* für antitumoral oder *-vi-* für antiviral) wurden weitestgehend in das neue Schema übernommen, d. h., alle vier neuen Stämme können mit diesen Infixen versehen werden. Eine Neuerung betrifft das Infix *-li-* (für „immunmodulatorisch“), das als wenig informativ und völlig überlastet angesehen wurde. Es wird nun in zwei Subgruppen geteilt (*-sto-* für „immunstimulatorisch“ und *-pru-* für „immunsuppressiv“), welche die Richtung der immunologischen Wirkung anzeigen (siehe Tabelle).²

NEUE SCHEMATISCHE EINTEILUNG DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER MIT VIER STAMMSILBEN UND DEREN BEDEUTUNG^{2,7}

-*tug* für „unmodified immunoglobulins“

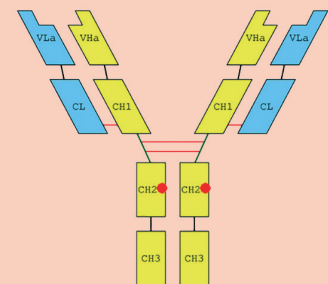
Die Stammendung *-tug* wird für monospezifische, vollständige Immunglobuline verwendet, die unveränderte konstante Regionen (Fc) und ein identisches Set von Komplementaritätsbestimmenden Regionen (CDRs, complementarity determining regions) aufweisen, die das gleiche Epitop binden. Die Gruppe beinhaltet Immunglobuline jeder Spezies (z. B. auch die Schwere-Ketten-Antikörper aus der Familie der Camelidae) und aller Immunglobulinklassen (IgG, IgM, IgA etc.). Vom Aufbau her entsprechen sie natürlichen Antikörpern, wie sie in vivo vom Immunsystem generiert werden könnten. Diese Gruppe beinhaltet aber auch chimäre und humanisierte Antikörper.



-*bart* für „artificial immunoglobulins“

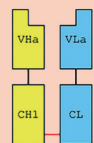
Die Stammendung *-bart* wird für monospezifische, vollständige Immunglobuline verwendet, bei denen die konstanten Regionen (Fc) modifiziert wurden. Dabei wurde irgendwo eine Veränderung der Aminosäuresequenz vorgenommen, zum Beispiel:

- zum Zweck der Stabilisierung (z. B. Austausch Serin gegen Prolin in der IgG4-Gelenk(hinge)region,
- um eine Glykosylierungsstelle zu entfernen oder neu einzuführen,
- um die Bindung an Fc-Rezeptoren zu verändern oder
- weitere variable Domänen gegen das gleiche Epitop anzuheften.



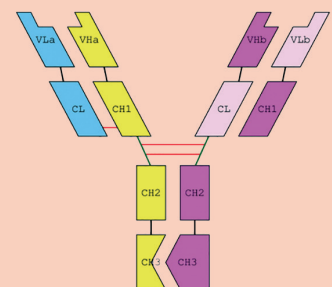
-*ment* für „immunoglobulin fragments“

Die Stammendung *-ment* wird für monospezifische Fragmente verwendet, die mindestens eine antigenbindende variable Domäne eines Immunglobulins enthalten. Sie können eine vollständige, nur Teile einer oder gar keine konstante Region aufweisen (z. B. Fab-Fragmente, scFv-Fc-Konstrukte).



-*mig* für „multi-specific immunoglobulins“

Die Stammendung *-mig* wird für alle bi- und multispezifischen Immunglobuline verwendet, die verschiedene variable Domänen mit unterschiedlichen Sets von CDRs aufweisen. Dies erfolgt ungeachtet ihres Formats (natürlich oder modifiziert), ihrer Größe (vollständig oder Fragment) und Form (ohne oder mit Erweiterungen). Hierunter fallen aber nicht solche, die durch ein einziges Set von CDRs multiple Spezifitäten besitzen (z. B. in *bimekizumab*).



Abbildungen im Kasten: Beispielhafte Antikörperperfor- mate für jede Gruppe

(roter Punkt: Modifikation der Sequenz; die Farben Blau/Gelb und Magenta/Rosa markieren unterschiedliche Spezifität)

Erstellt mit freundlicher Unterstützung von Andrew C.R. Martin, University College London (UCL).
www.bioinf.org.uk/software/abydraw

Tabelle: Aktualisierte Liste von Infixen für INN von monoklonalen Antikörpern und deren Bedeutung^{2,7}

(Neuerungen sind in Rot dargestellt)

Infix	Definition
-ami-	serum amyloid protein (SAP)/amyloidosis
-ba-	bacterial
-ci-	cardiovascular
-de-	metabolic or endocrine pathways
-eni-	enzyme inhibition
-fung-	fungal
-gro-	growth factor and growth factor receptor
-ki-	cytokine and cytokine receptor
-ler-	allergen
-sto-	immunostimulatory
-pru-	immunosuppressive
-ne-	neural
-os-	bone
-ta-	tumour
-toxa-	toxin
-vet-	veterinary use
-vi-	viral

ANTIKÖRPER-WIRKSTOFF-KONJUGATE

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC, antibody drug conjugate) werden in der Tumorthherapie verwendet, wobei die Selektivität einer zielgerichteten Antikörpertherapie mit dem Potenzial zytotoxischer Wirkstoffe verknüpft wird. Die Nomenklatur der ADC besteht aus dem Antikörpernamen und einem zweiten Wort für den konjugierten Wirkstoff (z. B. *Brentuximab vedotin*). Dieses Prinzip wird beibehalten und die zukünftigen Antikörper-INN darin entsprechend verwendet (z. B. *xxx-tug vedotin*).²

ANTIKÖRPER IN FUSIONSPROTEINEN

Das INN-Programm definiert ein Fusionsprotein als „ein multifunktionales Protein, das von einer einzigen Nukleotidsequenz abgeleitet ist, die zwei oder mehr kodierende Regionen für separate Proteine verknüpft, von denen mindestens zwei eine pharmakologische Wirkung entfalten“.² Solche Moleküle erhalten (seit 2017) die Stammsilbe *-fusp*.

Wenn in dem Fusionsprotein vollständige Antikörper oder Antikörperfragmente enthalten sind, ist das an dem Infix *-a-* erkennbar, beispielsweise *tebentafusp*, ein Fusionsprotein eines T-Zell-Rezeptors (*-t-*) und eines Anti-CD3-Antikörpers (*-a-*).

ANTIKÖRPER ALS KOMPONENTEN IN ZELLTHERAPEUTIKA

Komponenten von monoklonalen Antikörpern befinden sich auch in Arzneimitteln für neuartige Therapien (advanced therapy medicinal products, ATMPs). So besteht beispielsweise die extrazelluläre

REFERENZEN

1. Balocco R et al.: New INN nomenclature for monoclonal antibodies. *Lancet*. 2022;399(10319):24
2. Guimaraes Koch SS et al.: International nonproprietary names for monoclonal antibodies: an evolving nomenclature system. *MAbs*. 2022;14(1):2075078. doi: 10.1080/19420862.2022.2075078
3. WHO. Guidance on the use of international nonproprietary names (INNs) for pharmaceutical substances. 2017; [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/who-pharm-s-nom-1570.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/who-pharm-s-nom-1570.pdf)
4. World Health Organization. The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (StemBook2018). World Health Organization. 2018; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275695>. Lizenz: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances (a review). Geneva (Switzerland): World Health Organization. 2019; <https://www.who.int/publications/i/item/who-emp-rht-tsn-2019-1>
6. Robertson JS et al.: The INN global nomenclature of biological medicines: a continuous challenge. *Biologicals*. 2019;60:15-23
7. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/new_mab_nomenclature_2021rev.pdf?sfvrsn=f3247646_9&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/new_mab_nomenclature_2021rev.pdf?sfvrsn=f3247646_9&download=true)

Domäne des CAR(chimärer Antigenrezeptor)-Konstruktes in konventionellen CAR-T-Zellen aus einem Antikörperfragment (single chain variable fragment, scFv), in dem eine variable Domäne der schweren (VH) und der leichten Kette (VL) durch einen Linker verbunden ist. Solche Zellen folgen einer eigenen für Zelltherapeutika etablierten INN-Nomenklatur und bleiben daher von dem neuen Schema für die monoklonalen Antikörper unberührt.²

FAZIT

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Oktober 2021 ein neues INN(internationale Freinamen)-Schema zur Benennung von monoklonalen Antikörpern als pharmazeutische Wirkstoffe implementiert, um der zunehmenden Zahl an neuen Molekülen und deren struktureller Vielfalt in dieser Gruppe auch in Zukunft gerecht werden zu können. Dabei wurde die bisher bekannte Endung *-mab* abgeschafft, sie wird für zukünftige Wirkstoffnamen nicht mehr verwendet. Vergebene INN mit der Endung *-mab* bleiben erhalten.

Das neue Schema unterteilt die Gruppe der monoklonalen Antikörper, also alle Moleküle, die eine variable Domäne eines Immunglobulins besitzen, in vier ungefähr gleich große Gruppen, die eigene Endungen erhalten. Drei Endungen beschreiben monospezifische und eine Endung bi-/multispezifische Immunglobuline/-Fragmente:

- tug*: monospezifische, vollständige, Fc-unmodifizierte Immunglobuline
- bart*: monospezifische, vollständige, Fc-modifizierte Immunglobuline
- ment*: monospezifische Immunglobulin-Fragmente
- mig*: bi- und multispezifische Immunglobuline jeglicher Form

Die meisten mittleren Silben (Infixe) aus dem bisherigen Schema, welche die pharmakologischen Angriffspunkte andeuten (z. B. *-ta-* für Tumor oder *-ki-* für Interleukin) bleiben erhalten. Neue immunstimulatorische (*-sto-*) und immunsuppressive (*-pru-*) Infixe ersetzen das bisherige Infix *-li-*.

Die Expertinnen und Experten des WHO-INN-Programms sind zuversichtlich, dass mit dieser radikalen Änderung der Nomenklatur für Antikörper als Arzneistoffe eine flexible und zukunfts-fähige Herangehensweise geschaffen wurde, welche die zunehmende Diversität der Antikörperkonstrukte besser abbildet und zum anderen wieder mehr Flexibilität in der Namensgebung erlaubt.

// T-Typ- Ca^{2+} -Kanalblocker und Alzheimer-Demenz – neue präklinische Befunde, translationale pharmakotherapeutische Aspekte und potenzielle pharmakovigilatorische Implikationen //

M. WEIERGRÄBER^{a, d, e}

B. HAENISCH^{a, b, c}

J. HESCHELER^{d, e}

K. BROICH^a

J. DAUBNER^a

C. HENSELER^a

A. PAPAZOGLU^a

(^aBfArM)

(^bDeutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, DZNE, Bonn)

(^cZentrum für Translationale Medizin, Medizinische Fakultät, Universität Bonn, Bonn)

(^dInstitut für Neurophysiologie, Universität zu Köln, Medizinische Fakultät)

(^eZentrum für Physiologie und Pathophysiologie, Universität zu Köln, Medizinische Fakultät)

Die systemische und zelluläre Ca^{2+} -Homöostase markiert einen Grundpfeiler regelhafter exzitabler Prozesse im ZNS. Störungen der Ca^{2+} -Homöostase können zu Veränderungen neuronaler Aktivitätsmuster und/oder neuronalem Zelluntergang führen. Bei der Alzheimer-Demenz, aber auch anderen demenziellen Erkrankungen spielen diese Prozesse pathogenetisch eine wichtige Rolle. Sowohl präklinische wie auch klinische Studien haben hier gezeigt, dass die Wiederherstellung der zellulären Ca^{2+} -Homöostase einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz darstellen kann. Insbesondere die „ Ca^{2+} -Überladung“ der Zellen scheint pathogenetisch ein Kernproblem zu sein und so fokussierte sich die Aufmerksamkeit schnell auf Ca^{2+} -Kanalblocker und deren Wirksamkeit bei neurodegenerativen Erkrankungen. Die vielfach in klinischen Studien eingesetzten L-Typ- Ca^{2+} -Kanalblocker scheinen hier durchaus ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt zu haben, auch wenn die Datenlage nicht immer eindeutig ist. Basierend auf diesen Befunden wurden die potenziell positiven Erwartungen auch auf die T-Typ- Ca^{2+} -Kanalblocker ausgeweitet. Inwiefern dies gerechtfertigt ist und ob Arzneimittel mit T-Typ blockierenden Eigenschaften, insbesondere bei älteren Menschen und Demenz-Patienten, eine genauere pharmakovigilatorische Beobachtung erfordern, wird im Folgenden erläutert.

Ca_v3 T-TYP Ca^{2+} -KANÄLE UND ZELLULÄRE Ca^{2+} -HOMÖOSTASE

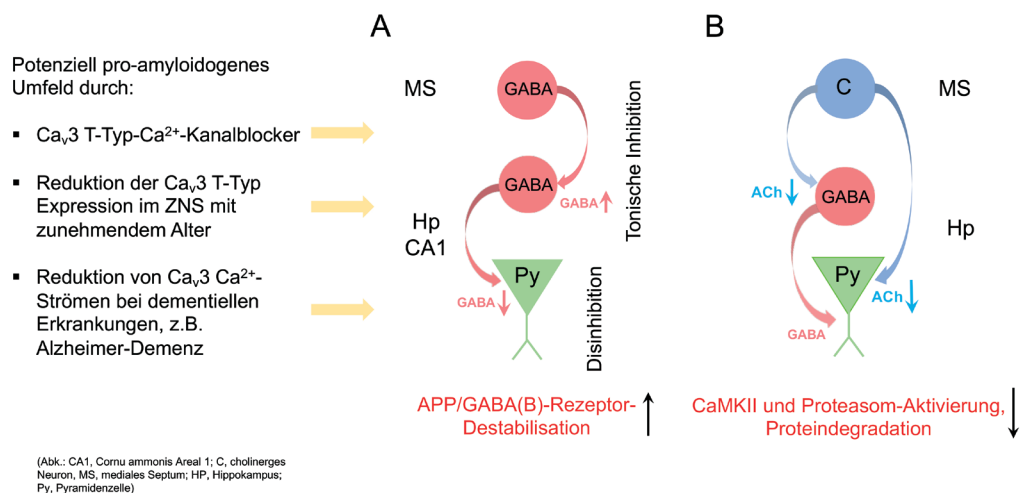
Der Ca^{2+} -Einstrom in neuronale Zellen wird u. a. durch verschiedene spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle vermittelt, deren porenbildende $\text{Ca}_v\text{-}\alpha_1$ Untereinheiten sich nach pharmakologischen und elektrophysiologischen Gesichtspunkten in die hochspannungsaktivierten, Dihydropyridin (DHP)-sensitiven, L-Typ $\text{Ca}_v1.1$ - $\text{Ca}_v1.4$ Ca^{2+} -Kanäle, die hochspannungsaktivierten, DHP-insensitiven Non-L-Typ $\text{Ca}_v2.1$ - $\text{Ca}_v2.3$ Ca^{2+} -Kanäle und die niederspannungsaktivierten T-Typ $\text{Ca}_v3.1$ - $\text{Ca}_v3.3$ Ca^{2+} -Kanäle kategorisieren lassen. Als pharmakotherapeutische Zielstrukturen spielen diese Ca^{2+} -Kanäle seit jeher eine bedeutende Rolle, insbesondere im kardiovaskulären und neuropsychiatrischen Bereich.¹ T-Typ- Ca^{2+} -Kanäle sind neben den L- und Non-L-Typ- Ca^{2+} -Kanälen essenziell u. a. an der Ca^{2+} -Homöostase, neuronaler Erregbarkeit und Plastizität sowie der Genregulation beteiligt.^{2,3} Auf zellulärer Ebene vermitteln T-Typ- Ca^{2+} -Kanäle die Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen sowie die Entstehung sog. *low-threshold Ca^{2+} spikes*, die im ZNS für die Generierung von neuronaler Automatie und Rhythmizität von entscheidender Bedeutung sind. Letztere umfasst z. B. auch die Entstehung von Theta-Oszillationen im septohippocampalem System, die für Lern- und Gedächtnisprozesse außerordentlich wichtig sind. T-Typ- Ca^{2+} -Kanäle modulieren zudem auch entsprechend viele neurologische und neuropsychiatrische Krankheitsbilder, wie Epilepsien, extrapyramidal-motorische Erkrankungen (Parkinson-Erkrankung), Depression, Schizophrenie, chronische Schmerzsyndrome und Schlafstörungen (Insomnie). Neben der Beeinflussung der gedächtnisassoziierten Langzeitpotenzierung spielen sie außerdem bei der kontextuellen Furchtkonditionierung, bei Vermeidungs- und Angstverhalten sowie bei der Sensitivität gegenüber Psychostimulanzien eine wichtige Rolle.^{1,3}

T-TYP Ca^{2+} -KANÄLE UND HIPPOCAMPAL THETA-AKTIVITÄT – RELEVANTE PRÄKLINISCHE BEFUNDE UND AUSWIRKUNGEN AUF DAS GABAERGE SYSTEM

Das o. a. septohippocampale System ist essenziell für Lern- und Gedächtnisprozesse und generiert die damit einhergehenden hippocampalen Theta-Oszillationen. Letztere sind im Rahmen dementieller Erkrankungen oft beeinträchtigt. Ca_v3 T-Typ Ca^{2+} -Kanäle werden im septohippocampalen System dominant exprimiert.⁴ Die genetische Inaktivierung von $Ca_v3.1$ im Mausmodell führte zu einer verstärkten sog. Atropin-sensitiven Typ-II-Theta-Aktivität.⁵ Diese erstaunliche Beobachtung wurde auf die nach $Ca_v3.1$ -Inaktivierung auftretende tonische Aktivität GABAerger septaler Interneurone zurückgeführt,⁵ die eine tonische Hemmung nachgeschalteter hippocampaler GABAerger Interneurone zur Folge hat. Als Konsequenz resultiert eine Disinhibition der hippocampalen Pyramidenzellen, welche die Zunahme der Theta-Aktivität in $Ca_v3.1$ -defizienten Mäusen zur Folge hat.⁵ Dieses Phänomen wurde durch entsprechende Studien an $Ca_v3.2$ -*knock-out*-Mäusen im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) untermauert, die ebenfalls einen Anstieg der Atropin-sensitiven Typ-II-Theta-Aktivität im Hippocampus der Tiere nachweisen konnten.⁴ Die bei $Ca_v3.1$ -defizienten Mäusen beschriebenen Prozesse der septohippocampalen Disinhibition mit konsekutiver Verstärkung der Typ-II-Thetaaktivität sind somit auch bei $Ca_v3.2^{-/-}$ -Mäusen zu finden.⁴

Im BfArM durchgeführte Transkriptomanalysen in $Ca_v3.2$ -defizienten Mäusen legten nahe, dass Veränderungen im GABA-Rezeptor-Transportomkomplex, der den intrazellulären Transport von GABA-Rezeptoren und deren Translokation zur subsynaptischen bzw. extrasynaptischen Membran vermittelt, mit der o. a. tonischen Inhibition hippocampaler Interneurone ursächlich assoziiert sind.⁶ Diese Alterationen betrafen die Reduktion der GABA(A)-Rezeptor- δ -Untereinheiten und der GABA-B1-Rezeptor-Untereinheiten.⁴ Veränderungen des GABAergen Systems, wie die Herunterregulation präsynaptischer GABA(B)-Rezeptoren, finden sich als pathophysiologisches Korrelat auch bei verschiedenen Erkrankungen, wie z. B. dem Fragilen-X-Syndrom, diversen Epilepsien, der Parkinsonerkrankung und der Alzheimer-Demenz.⁷ Neueste Forschungsergebnisse legen nahe, dass die Herabregulation von GABA(B)-Rezeptoren zu einer Destabilisierung von membranassoziierten APP/GABA(B)-Nanokomplexen führt. Dieser Vorgang löst eine verstärkte Prozessierung von Amyloid-Precursor-Protein (APP) zu $A\beta$ aus und kann auf diese Weise ein pro-amyloidogenes Umfeld generieren.⁸ Letzteres steht im Verdacht, zu den exzitotoxischen Effekten, Anfallsaktivität und Gedächtnisstörungen bei der Alzheimer-Demenz beizutragen.^{7,8} Das hierzu im BfArM entwickelte Modell wird im Folgenden näher erläutert (Abbildung).

Abbildung:
Reduktion von Ca_v3 T-Typ Ca^{2+} -Strömen und Pro-Amyloidogenität – pathophysiologische Mechanismen



GABAERGE NEUROTRANSMISSION UND APP/A β -PROZESSIERUNG BEI DER ALZHEIMER-DEMENZ

Das für die Ätiopathogenese der Alzheimer-Demenz relevante APP übernimmt wichtige physiologische Funktionen im Säugergehirn, die insbesondere die synaptische Transmission und die neuronale Überlebensfähigkeit betreffen. Dies beruht u. a. auf der funktionellen Interaktion von APP/A β mit spannungsgesteuerten Ca²⁺-Kanälen und dem GABAergen System. So scheint ein beeinträchtigter axonaler Transport, der ein zelluläres Charakteristikum der Alzheimer-Demenz darstellt, mit einem erhöhten A β -Niveau in Zusammenhang zu stehen.⁹ Gleiches gilt für die Reduktion der GABA(B)-Rezeptorexpression an glutamatergen Synapsen und den beschleunigten NMDA-Rezeptor-vermittelten GABA(B)-Rezeptorabbau.¹⁰ Es ist daher nicht verwunderlich, dass die selektive genetische Ablation von APP die axonale GABA(B)-Rezeptorexpression und die GABA(B)-Rezeptor-vermittelte präsynaptische Hemmung signifikant beeinträchtigt.⁸ APP vernetzt Cargovesikel mittels Adaptormolekülen mit axonalen Kinesin-1-Motor-Proteinen und reguliert so auch den Transport von GABA(B)-Rezeptoren.^{8, 11} Noch wichtiger scheint die bereits zuvor erwähnte Stabilisierung von APP und GABA(B)-Rezeptoren in Nanokomplexen in der Plasmamembran zu sein, was eine Reduktion des proteolytischen Abbaus von APP zu A β zur Folge hat und damit für die Alzheimer-Demenz ätiopathogenetisch relevant ist.^{7, 8}

FUNKTIONELLE INTERDEPENDENZ ZWISCHEN SPANNUNGSGESTEUERTEN CA²⁺-KANÄLEN UND DER APP/A β -PROZESSIERUNG

In-vitro-Experimente an hippocampalen neuronalen Kulturen zeigten, dass A β 42 neben Ryanodin-Rezeptoren (RyR) und NMDA-Rezeptoren (NMDAR) auch spannungsgesteuerte Ca²⁺-Kanäle differenziell moduliert, was i. d. R. mit verstärkter Ca²⁺-Freisetzung einhergeht.¹² Auf Ebene der Ca²⁺-Kanäle scheint dies v. a. auf der Aktivierung bzw. Hochregulierung von hochspannungsaktivierten L- und Non-L-Typ-Ca²⁺-Kanälen zu beruhen, wie z. B. Ca_v1.2, Ca_v1.3 und Ca_v2.2.¹³ Offensichtlich stört A β die regelrechte Ausbildung von präsynaptischen Ca²⁺-Strömen und es lag nahe, dass A β -induzierte synaptische Defizite durch Ca²⁺-Kanalblocker vermieden werden könnten. Es darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass einige Studien keinen Einfluss von hochspannungsaktivierten Ca²⁺-Kanälen auf die A β -Pathologie fanden.¹⁴ Ca_v3-T-Typ-Ca²⁺-Kanäle werden durch A β differenziell moduliert und i. d. R. blockiert.¹⁵ Diese Ergebnisse sind von besonderer Bedeutung, da die Akkumulation von A β und die Blockade von T-Typ-Ca²⁺-Kanälen die pro-amyloiden Bedingungen in Ca_v3-defizienten Mausmodellen nachahmen.

Mittlerweile stehen auch vergleichsweise selektive T-Typ-Ca²⁺-Kanal-Enhancer, wie ST101 und SAK3, zur Verfügung, die ursprünglich für die onkologische Therapie entwickelt wurden, sich jedoch auch in klinischen Studien für die Therapie der Alzheimer-Demenz befinden (Tabelle 1).^{16, 17} Die zweimonatige Gabe von ST101 in 3xTg-Alzheimer-Mäusen hatte u. a. zu einer verminderten A β -Akkumulation und zu einer Verbesserung des räumlichen Gedächtnisses geführt.¹⁸ Eine klinische Phase-II-Studie in den USA legte zudem bereits nahe, dass ST101 effektiv und sicher in einer Kombinationsbehandlung der Alzheimer-Demenz ist.¹⁹ Ein ST101-Derivat, das SAK3, stellte sich als noch potenterer Verstärker von T-Typ-Ca²⁺-Strömen heraus.¹⁶ Eine dreimonatige Administration von SAK3 in acht und zwölf Monate alten APP23-Alzheimer-Mäusen führte zu einer Reduktion des löslichen und unlöslichen A β und der A β -Deposite. Darüber hinaus konnte SAK3 die Akkumulation und Aggregation von A β in APP Alzheimer-Mausmodellen hemmen.¹⁷ Hintergrund dieses anti-amyloiden Effektes ist – neben der Einflussnahme von T-Typ-Ca²⁺-Kanälen auf die APP/GABA(B)-Rezeptorstabilität – ein weiterer, erst kürzlich aufgeklärter neuronaler Mechanismus, bei dem T-Typ-Ca²⁺-Stromverstärkung zu einer Acetylcholin-vermittelten CaMKII- und Proteasom-Aktivierung in Zielzellen führt und A β /Plaques-Degradation

Tabelle 1: Auflistung ausgewählter, selektiver Ca_v3 T-Typ Ca²⁺-Kanalblocker und Enhancer

Nicht alle Blocker bzw. Enhancer wurden für jeden Ca_v3-Subtyp getestet (n. b.). Einige Substanzen sind experimenteller Natur, andere bereits in Testung klinischer Studien.

Ca _v 3.1	Ca _v 3.2	Ca _v 3.3
Blocker		
Kurtoxin	Kurtoxin	Kurtoxin
Pimozid	Pimozid	Pimozid
Z944	Z944	Z944
TTA-P2	TTA-P2	TTA-P2
TTA-A2	TTA-A2	TTA-A2
ML218	ML218	ML218
Mibefradil	Mibefradil	Mibefradil
NNC 55-0396	n. b.	n. b.
(-)-(R)-efonidipin	n. b.	n. b.
Anandamid	Anandamid	Anandamid
ABT-639	ABT-639	ABT-639
n. b.	3β-OH	3β-OH
Ni ²⁺	Ni ²⁺	Ni ²⁺
Enhancer		
ST101	n. b.	n. b.
SAK3	SAK3	SAK3

fazilitiert.¹⁶ Dieser anti-amyloidogene, protektive Mechanismus ergänzt die im BfArM entwickelte o. a. Modellvorstellung zum protektiven Prozess der APP/GABA(B)-Rezeptorstabilisation bei T-Typ-Stromverstärkung und macht umgekehrt die potenziell pro-amyloidogenen Effekte der T-Typ-Blocker deutlich (Abbildung, Seite 37).^{4,7} Zusätzlich fördern T-Typ-Enhancer nachweislich die Neurogenese.

REDUKTION VON T-TYP-CA²⁺-STRÖMEN UND PROAMYLOIDOGENITÄT – PRÄKLINISCHE RESULTATE UND TRANSLATIONALE ASPEKTE

Präklinisch zeigte die Reduktion von Ca_v3-T-Typ-Strömen in murinen N2a-Zellen und in 3xTg-Alzheimer-Mäusen durch pharmakologische Inhibition, z. B. mittels NNC-55-0396 (einem hochselektiven T-Typ-Ca²⁺-Kanalblocker) eine dramatische Fazilitierung der Aβ-Produktion, während die Überexpression von Ca_v3-Kanälen einen anti-amyloidogenen Effekt hatte.²⁰ Unter translationalen Gesichtspunkten ist hervorzuheben, dass in Microarray-Studien bei älteren Patienten mit Alzheimer-Demenz ebenfalls eine Reduktion der CACNA1G-Genexpression (kodierend für Ca_v3.1) in verschiedenen ZNS-Arealen ermittelt wurde.²⁰ Offensichtlich ist die genetische Ablation, die pharmakologische Inhibition und die altersabhängige Reduktion der Expression von T-Typ-Strömen im Tiermodell bzw. beim Menschen ein kritischer, pathogenetisch wirksamer Faktor der Ca²⁺-Dyshomöostase, der die Aβ- und Plaque-Formation wesentlich beeinflussen kann. Mit Progression einer Alzheimer-Demenz exazerbiert dieser T-Typ-Reduktionseffekt im Sinne eines *circulus vitiosus* und beschleunigt auf diese Weise die rapide Zunahme des Aβ-Niveaus weiter.²⁰

REFERENZEN

- Schampel A et al.: High Voltage-The Role of Voltage-Gated Calcium Channels in Central Nervous System. *Pathology. Cells.* 2017;6(4)
- Catterall WA et al.: Structure and Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020;60:133-154
- Nanou E et al.: Calcium Channels, Synaptic Plasticity, and Neuropsychiatric Disease. *Neuron.* 2018;98(3):466-481
- Arshaad MI et al.: Enhanced hippocampal type II theta activity AND altered theta architecture in mice lacking the Ca_v3.2 T-type voltage-gated calcium channel. *Sci Rep.* 2021;11(1):1099
- Gangadharan G et al.: Medial septal GABAergic projection neurons promote object exploration behavior and type 2 theta rhythm. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(23):6550-6555
- Papazoglou A et al.: Spontaneous long-term and urethane induced hippocampal EEG power, activity and temperature data from mice lacking the Ca_v3.2 voltage-gated Ca²⁺ channel. *Data Brief.* 2021;36:107027
- Papazoglou A et al.: Ca_v3 T-Type Voltage-Gated Ca²⁺ Channels and the Amyloidogenic Environment: Pathophysiology and Implications on Pharmacotherapy and Pharmacovigilance. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7)
- Dinamarca MC et al.: Complex formation of APP with GABAB receptors links axonal trafficking to amyloidogenic processing. *Nat Commun.* 2019;10(1):1331
- Thinakaran G et al.: Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *J Biol Chem.* 2008;283(44):29615-29619
- Terunuma M et al.: Functional modulation of GABAB receptors by protein kinases and receptor trafficking. *Adv Pharmacol.* 2010;58:113-122
- Eggert S et al.: Trafficking in Alzheimer's Disease: Modulation of APP Transport and Processing by the Transmembrane Proteins LRP1, SorLA, SorCS1c, Sortilin, and Calsynenin. *Mol Neurobiol.* 2018;55(7):5809-5829
- Gavella D et al.: Early Alterations of Hippocampal Neuronal Firing Induced by Aβ₄₂. *Cereb Cortex.* 2018;28(2):433-446

IMPLIKATIONEN FÜR DIE PHARMAKOEPIDEMIOLOGIE UND PHARMAKOTHERAPIE

Einige vielversprechende pharmakotherapeutische Ansätze bei der Alzheimer-Demenz dienen der Wiederherstellung der Ca²⁺-Homöostase unter Verwendung von Ca²⁺-Kanalblockern.^{21, 22} Insbesondere L-Typ-Antagonisten, wie Dihydropyridine, wurden hierbei hinsichtlich ihrer möglichen therapeutischen Wirkung bei der Alzheimer-Demenz untersucht.²³ So schwächten einige Dihydropyridine, wie Nimodipin und Nilvadipin, den kognitiven Verlust in einer Reihe klinischer Studien ab, während andere Ca²⁺-Kanalblocker dies nicht vermochten.²⁴ Eine Reihe von Studien zeigte weiterhin, dass L-Typ-Blocker die Aβ-induzierte Apoptose verhindern bzw. zumindest abschwächen und die Inzidenz und/oder Progression der Alzheimer-Demenz positiv beeinflussen können.²⁵ Einige Daten legen zudem nahe, dass positive Effekte von L-Typ-Ca²⁺-Kanalblockern auf neurovaskulären Effekten beruhen könnten.²⁶ Dennoch, die Annahme, dass Antihypertensiva per se das Risiko einer Demenz reduzieren und/oder deren Progression positiv beeinflussen, bleibt kontrovers.

Eine systematische Literaturrecherche bzgl. des Einflusses von Ca²⁺-Kanalblockern auf die kognitive Funktionsbeeinträchtigung/Demenz bei älteren Patienten ergab keine ausreichende Evidenz dafür, dass Ca²⁺-Kanalblocker die Empfänglichkeit für kognitive Abnahme oder Demenz bei älteren Patienten erhöhen oder erniedrigen können und dass weitere robuste klinische Studien notwendig sind, um diesbezüglich Klarheit zu schaffen.²⁷

Auf Basis des hier Dargelegten, verdient die Anwendung von Pharmaka mit T-Typ-blockierenden Eigenschaften (Tabelle 2) bei älteren Patienten oder solchen, die bereits an MCI oder einer manifesten Alzheimer-Demenz leiden, besondere Aufmerksamkeit. Bei einer Vielzahl von ZNS-assoziierten Erkrankungen können T-Typ-Blocker tatsächlich positive Effekte vorweisen, so etwa bei neuropathischen Schmerzen, spezifischen Epilepsieentitäten (z. B. der Absencen-Epilepsie), der Parkinsonerkrankung, Schlafstörungen, Autismus, essenziellem Tremor und der Tumorzklusregulation (Tabelle 2).^{7, 28} Einige T-Typ-Blocker befinden sich derzeit in pharmakotherapeutischer Anwendung beim Menschen, auch wenn man sich vergegenwärtigen muss, dass es sich i. d. R. nicht um spezifische T-Typ-Blocker handelt, sondern um solche mit *multi-target*-Charakter. Aufgrund des oben Geschilderten, kann der in vielen Studien gezeigte potenziell neuroprotektive und anti-amyloidogene Effekt von L-Typ-Ca²⁺-Kanalblockern also nicht ohne Weiteres auf T-Typ-Ca²⁺-Kanäle übertragen werden – im Gegenteil: Eine Studie von Taipale et al. (2018) eruierte die potenzielle Assoziation einer regulären Einnahme von Antiepileptika mit dem Auftreten einer Demenz (inkl. Alzheimer-Demenz) basierend auf einer Analyse finnischer Public-Health-

Tabelle 2: Auswahl an Wirkstoffen, zu deren pharmakodynamischem Profil u. a. T-Typ blockierende Eigenschaften gehören.

T-Typ Ca²⁺-Kanalblocker haben oft eine erhöhte Affinität zum inaktivierten Kanalzustand, so dass der Block mit zunehmender neuronaler Aktivität steigt.

Antiepileptika	Anästhetika	Antipsychotika
Ethosuximid	Etomidat	Haloperidol
Lamotrigin	Isofluran	Flunarizin
MPS	Ketamin	Fluspirilen
Phenytoin	Pentobarbital	Penfluridol
Sipatrigin	Phenobarbital	Pimozid
Valproat	Propofol	
	Thiopental	

13. Kim S et al.: Effects of amyloid-beta peptides on voltage-gated L-type $\text{Ca}_v1.2$ and $\text{Ca}_v1.3$ Ca^{2+} channels. *Mol Cells*. 2011;32(3):289-294

14. Sadleir KR et al.: Pregabalin Treatment does not Affect Amyloid Pathology in 5XFAD Mice. *Curr Alzheimer Res*. 2021;18(4):283-297

15. Zhao Y et al.: Amyloid Beta Peptides Block New Synapse Assembly by Nogo Receptor-Mediated Inhibition of T-Type Calcium Channels. *Neuron*. 2017;96(2):355-372 e6

16. Fukunaga K et al.: Alzheimer's disease therapeutic candidate SAK3 is an enhancer of T-type calcium channels. *J Pharmacol Sci*. 2019;139(2):51-58

17. Izumi H et al.: The Disease-modifying Drug Candidate, SAK3 Improves Cognitive Impairment and Inhibits Amyloid beta Deposition in App Knock-in Mice. *Neuroscience*. 2018;377:87-97

18. Green KN et al.: ST101 induces a novel 17 kDa APP cleavage that precludes A β generation in vivo. *Ann Neurol*. 2011;69(5):831-844

19. Gauthier S et al.: Effects of the Acetylcholine Release Agent ST101 with Donepezil in Alzheimer's Disease: A Randomized Phase 2 Study. *J Alzheimers Dis*. 2015;48(2):473-481

20. Rice RA et al.: Age-related down-regulation of the $\text{Ca}_v3.1$ T-type calcium channel as a mediator of amyloid beta production. *Neurobiol Aging*. 2014;35(5):1002-1011

21. Popugaeva E: Fine Tuning of Intracellular Ca^{2+} Content by Pharmacological Agents - A Strategy to Prevent Synapse Loss in Alzheimer Disease Hippocampal Neurons. *Curr Alzheimer Res*. 2020;17(12):1065-1071

22. Popugaeva E et al.: Reversal of Calcium Dysregulation as Potential Approach for Treating Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2020;17(4):344-354

23. Anekonda TS et al.: L-type voltage-gated calcium channel blockade with isradipine as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2011;41(1):62-70

24. Hermann D et al.: Synthetic A β oligomers (A β (1-42) globulomer) modulate presynaptic calcium currents: prevention of A β -induced synaptic deficits by calcium channel blockers. *Eur J Pharmacol*. 2013;702(1-3):44-55

Registerdaten und deutschen Krankenversicherungsdatensätzen.²⁹ Die regelmäßige Einnahme einiger Antiepileptika war hierbei mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Demenz assoziiert, verglichen mit fehlender Einnahme entsprechender Antiepileptika. Als pharmakodynamisch relevanter Effekt für dieses Phänomen wurde zu diesem Zeitpunkt die Interaktion mit der GABAergen Neurotransmission angeführt.²⁹

Angesichts der pathophysiologischen Implikationen von T-Typ- Ca^{2+} -Kanälen bei vielen neuropsychiatrischen Erkrankungen liegt heute ein eindeutiger Fokus auf der Erforschung und Entwicklung neuer selektiver T-Typ- Ca^{2+} -Kanalblocker.²⁸ So fasste Nam (2018) seit 2012 insgesamt 43 Patente für derartige T-Typ- Ca^{2+} -Kanalblocker zusammen.³⁰ Diese umfassen u. a. fusionierte bicyclische Pyridin/Pyrimidin-Derivative, Phenylpyrimidinon- und Phenyltetrahydropyridin-Derivative, Triazinon-Derivative, Phenylflavon/Tetrahydronaphthalen-Derivative, Carbazol/Piperidin/Piperazin enthaltende Derivate, Arylsulfonamid-Derivate sowie heteroaromatische Amide. Insbesondere Triazinon-Derivate, Carbazol-haltige Komponenten und Aryltriazol/Imidazolamid-Abkömmlinge wurden als potenzielle Blocker von $\text{Ca}_v3.1$ - und $\text{Ca}_v3.2$ -T-Typ- Ca^{2+} -Kanälen identifiziert.³⁰

Unabhängig von den in Entwicklung begriffenen neuen Wirkstoffen üben auch eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel (Antihypertensiva, Antiepileptika, Anästhetika, Antipsychotika) antagonistische Effekte auf Ca_v3 - Ca^{2+} -Kanäle aus (Tabelle 2). Auch wenn die IC_{50} -Werte dieser Wirkstoffe für Ca_v3 - Ca^{2+} -Kanäle oft über der therapeutischen Plasmakonzentration liegen, muss man berücksichtigen, dass der T-Typ-Block konformationsabhängig ist. Der inhibitorische Effekt ist an inaktivierten Ca^{2+} -Kanälen, also in aktiven Neuronen, deutlich stärker als bei geringer Aktivierung.⁷

FAZIT

Die pharmakologische Blockade, wie auch die genetische Ablation von Ca_v3 -T-Typ- Ca^{2+} -Kanälen im ZNS kann über Disinhibitionsprozesse APP/GABA(B)-Rezeptorkomplexe destabilisieren. Weiterhin kann die CaMKII/Proteasom-vermittelte Degradation von A β /Plaques vermindert werden. Beide Phänomene generieren ein potenziell pro-amyloidogenes Umfeld (Abbildung).^{4,7} Präklinische und erste klinische Daten, u. a. mit T-Typ-Enhancern wie ST101 und SAK3 scheinen dies zu bestätigen und eröffnen einen neuen Ansatz in der Pharmakotherapie der Alzheimer-Demenz.

Auf Basis unseres neuen Kenntnisstandes zur funktionellen Interdependenz zwischen T-Typ- Ca^{2+} -Kanälen und der Ätiopathogenese der Alzheimer-Demenz ist es unter pharmakovigilatorischen Gesichtspunkten jedoch ebenfalls essenziell, die potenziell pro-amyloidogenen Effekte von Pharmaka mit T-Typ blockierenden Eigenschaften, insbesondere bei älteren Patienten und solchen mit MCI oder manifester Alzheimer-Demenz, weiter zu untersuchen.

25. Lovell MA et al.: Calcium Channel Blockers, Progression to Dementia, and Effects on Amyloid Beta Peptide Production. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:787805

26. Cataldi M: The changing landscape of voltage-gated calcium channels in neurovascular disorders and in neurodegenerative diseases. *Curr Neuropharmacol*. 2013;11(3):276-297

27. Peters R et al.: A systematic review of calcium channel blocker use and cognitive decline/dementia in the elderly. *J Hypertens*. 2014;32(10):1945-1957; discussion 57-58

28. Weiss N et al.: T-type calcium channels: From molecule to therapeutic opportunities. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;108:34-39

29. Taipale H et al.: Use of Antiepileptic Drugs and Dementia Risk-an Analysis of Finnish Health Register and German Health Insurance Data. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(6):1123-1129

30. Nam G: T-type calcium channel blockers: a patent review (2012-2018). *Expert Opin Ther Pat*. 2018;28(12):883-901

NEUES IN KÜRZE

NEUER DOSIERTROPFER VON OTRIVEN GEGEN SCHNUPFEN 0,025 % NASENTROPFEN FÜHRT ZUR AUFHEBUNG DER KONTRAINDIKATION BEI SÄUGLINGEN UNTER EINEM JAHR

Der Zulassungsinhaber GlaxoSmith-Kline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG hat das BfArM darüber informiert, dass das Arzneimittel Otriven gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen Mitte Mai mit einem neuen Dosiertropfer eingeführt worden ist. Dieser Dosiertropfer ermöglicht, dosisgenau einen Tropfen pro Nasenloch abzugeben. Damit kann die Kontraindikation für die Anwendung bei Säuglingen unter einem Jahr als Maßnahme zur Arzneimitteltherapiesicherheit entfallen.

Das BfArM hatte seit 2017 mehrere Berichte erhalten, die Anwendungsprobleme im Zusammenhang mit der Anwendung von Otriven gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen bei Säuglingen beschrieben. Bei dem in den Nasentropfen enthaltenen Wirkstoff Xylometazolinhydrochlorid handelt es sich um ein Sympathomimetikum, das zur

Behandlung von Entzündungszuständen der Schleimhäute im Nasen-Rachen-Raum (z. B. bei Schnupfen oder zur Erleichterung des Sekretabflusses bei Nasennebenhöhlenentzündung und bei Tubenmittelohrkatarrh) angewendet wird. Zugelassen war das Arzneimittel zur Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern unter zwei Jahren.

Medikationsfehler, insbesondere eine mögliche unabsichtliche Überdosierung bei Säuglingen, waren aufgetreten, als nicht ein Tropfen pro Nasenloch appliziert wurde, sondern eine nicht definierte Tropfenanzahl durch den Pipettenapplikator. Diese Fehlanwendung konnte gerade bei Säuglingen leicht zu Überdosierungen mit der Gefahr erheblicher Nebenwirkungen führen. Die dem BfArM vorliegenden Meldungen haben gezeigt, dass dieses

Risiko bei Eltern oder anderen Betreuungspersonen nicht hinreichend bekannt ist und diese auch nicht bei jeder Verordnung oder Abgabe vom medizinischen Fachpersonal geschult werden können.

Deshalb wurde die Anwendung bei Säuglingen unter einem Jahr als temporäre Maßnahme kontraindiziert und die Fach- und Gebrauchsinformation erhielt darüber hinaus verbesserte Hinweise zur Applikation der Tropfen bei Kleinkindern.

Laut Information des Zulassungsinhabers erfolgte die Erstausslieferung des neuen Otriven-0,025 %-Tropfers am 17. Mai. Das BfArM bittet in der Zeit, wo beide Applikationshilfen für dieses Arzneimittel (Pipettenflasche und Dosiertropfer) noch auf dem Markt zur Verfügung stehen, um verstärkte Aufmerksamkeit bei der Verordnung und der Abgabe dieses OTC-Arzneimittels.

Nur das Arzneimittel mit dem neuen Dosiertropfer ist für die Anwendung von Säuglingen unter einem Jahr geeignet, um versehentliche Überdosierungen zu vermeiden.

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2022 //

(STAND 16.06.2022)

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

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

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7–10 June 2022. News 10/06/2022; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-june-2022

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

Amfepramonhaltige Arzneimittel – Risiko für kardiale Nebenwirkungen und pulmonale Hypertonie: EMA empfiehlt den Widerruf der Zulassungen

Der PRAC hat empfohlen, die Zulassungen amfepramonhaltiger Arzneimittel gegen Adipositas in der EU zu widerrufen.

Die Empfehlung folgt einer Überprüfung, bei der festgestellt wurde, dass die aus Sicherheitsgründen angeordneten Maßnahmen zur Beschränkung der Anwendung dieser Arzneimittel nicht vollständig wirksam waren. Dabei wurde festgestellt, dass die Arzneimittel länger als die empfohlene maximale Dauer von drei Monaten angewendet wurden, wodurch sich das Risiko schwerer Nebenwirkungen wie pulmonale arterielle Hypertonie (hoher Blutdruck in den Lungenarterien) und Abhängigkeit erhöhen kann. Die Arzneimittel wurden auch bei Patienten mit Herzerkrankungen oder psychiatrischen Störungen in der Vorgeschichte angewendet, wodurch sich das Risiko für Herzerkrankungen bzw. psychiatrische Probleme bei diesen Patienten erhöhte. Darüber hinaus gab es Hinweise auf eine Anwendung während der Schwangerschaft, die Risiken für das ungeborene Kind mit sich bringen könnte.

Bei der Überprüfung wurden alle verfügbaren Informationen zu diesen Bedenken berücksichtigt, einschließlich der Daten aus zwei Studien zur Anwendung amfepramonhaltiger Arzneimittel in Deutschland und Dänemark. Darüber hinaus wurde der PRAC von einer Expertengruppe beraten, der Endokrinologen, Kardiologen und ein Patientenvertreter angehörten.

Der PRAC zog die Einführung weiterer Maßnahmen zur Minimierung des Risikos von Nebenwirkungen in Betracht, konnte jedoch keine hinreichend wirksamen Maßnahmen identifizieren. Der PRAC kam daher zu dem Schluss, dass der Nutzen amfepramonhaltiger Arzneimittel ihre Risiken nicht überwiegt, und empfahl, dass diese Arzneimittel in der EU nicht mehr verfügbar sein sollten.

Es ist vorgesehen, einen Rote-Hand-Brief (Direct Healthcare Professional Communication [DHPC]) an die Angehörigen der Heilberufe, die das Arzneimittel verschreiben oder abgeben, zu versenden und auf einer speziellen Seite der EMA-Website zu veröffentlichen.

Amfepramon ist ein Sympathomimetikum, d. h., es wirkt im Gehirn und verursacht Wirkungen, die denen von Adrenalin ähnlich sind. Solche Arzneimittel verringern das Hungergefühl. Amfepramonhaltige Arzneimittel wurden in Dänemark, Deutschland und Rumänien zur Behandlung von Patienten mit Adipositas (Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²) zugelassen, bei denen andere Methoden zur Gewichtsreduzierung nicht ausgereicht haben. Amfepramonhaltige Arzneimittel wurden für eine Anwendungsdauer von vier bis sechs Wochen und nicht länger als drei Monate zugelassen. In der EU waren amfepramonhaltige Arzneimittel bisher unter verschiedenen Handelsnamen zugelassen, in Deutschland als Amfepramon Hormosan 25 mg Weichkapseln, Amfepramon Hormosan 60 mg Retardkapseln, Tenuate[®] Retard.

Die Überprüfung der amfepramonhaltigen Arzneimittel wurde gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf Antrag Rumäniens gestartet. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen

abgegeben hat. Die Empfehlungen des PRAC werden nun an die Koordinierungsgruppe für gegenseitige Anerkennung und dezentralisierte Verfahren – Humanmedizin (CMDh) weitergeleitet, die dazu eine Position abgeben wird. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten einschließlich Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist dafür verantwortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für alle Arzneimittel zu gewährleisten, die im Rahmen nationaler Verfahren in der EU zugelassen sind.

Diese Überprüfung folgt vorausgegangenen Überprüfungen des Nutzens und des Risikos von appetithemmenden Arzneimitteln (einschließlich des Wirkstoffs Amfepramon) in den Jahren 1995–1996.

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

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

keine

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

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

Der PRAC hat eine Überprüfung der Sicherheit von Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) begonnen. Weitere Informationen zu dem Verfahren können der letzten Ausgabe des Bulletins entnommen bzw. unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki

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

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

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

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

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

Weitere Informationen zu dem Verfahren können der letzten Ausgabe des Bulletins entnommen bzw. unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referals/terlipressin-containing-medicinal-products-indicated-treatment-hepatorenal-syndrome

Nomegestrol und Chlormadinon enthaltende Arzneimittel: Risiko für Meningiome

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 2–5 May 2022 PRAC meeting. 30 May 2022, EMA/PRAC/242991/2022; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-2-5-may-2022-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 02. BIS 05. MAI 2022

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 02. bis 05. Mai 2022
keine

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 02. bis 05. Mai 2022)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Cabozantinib	19794	Tumorlyse-Syndrom

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 02. bis 05. Mai 2022

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Apixaban	19802	Maskierung einer erworbenen Hämophilie	Beobachtung im Rahmen der Routinepharmakovigilanz
CGRP(Calcitonin gene-related peptid)-Inhibitoren: Eptinezumab; Erenumab; Fremanezumab; Galcanezumab	19766	Raynaud-Syndrom	Beobachtung im Rahmen der PSUR

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 4–7 April 2022 PRAC meeting. 2 May 2022, EMA/PRAC/201501/2022; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-4-7-april-2022-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 04. BIS 07. APRIL 2022

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 04. bis 07. April 2022
keine

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 04. bis 07. April 2022

Wirkstoff	EPITT	Signal
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria®	19791	Abstoßung von Hornhauttransplantaten
Elasomeran (COVID-19-mRNA-Impfstoff [nukleosidmodifiziert] – Spikevax®)	19750	Autoimmunhepatitis
Elasomeran (COVID-19-mRNA-Impfstoff [nukleosidmodifiziert] – Spikevax®)	19792	Abstoßung von Hornhauttransplantaten
Gemtuzumab Ozogamicin	19788	atypische hämolytische Reaktion
Rivaroxaban	19785	Pemphigoid
Tocilizumab	19731	Enzephalopathie einschließlich posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
Tozinameran (COVID-19-mRNA-Impfstoff – Comirnaty®)	19749	Autoimmunhepatitis
Tozinameran (COVID-19-mRNA-Impfstoff – Comirnaty®)	19789	Abstoßung von Hornhauttransplantaten

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 04. bis 07. April 2022

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Abatacept	19751	akutes Atemnotsyndrom (ARDS)	Beobachtung im Rahmen der Routinepharmakovigilanz
Atezolizumab	19747	Optikusneuritis	Beobachtung im Rahmen der Routinepharmakovigilanz

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 7–10 March 2022 PRAC meeting. 4 April 2022, EMA/PRAC/139810/2022; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-march-2022-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 07. BIS 10. MÄRZ 2022

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

Alemtuzumab – Vitiligo (EPITT-Nr. 19737)

Unter Berücksichtigung verfügbarer Informationen aus EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur, nicht klinischen und klinischen Daten sowie der vom Zulassungsinhaber vorgelegten zusätzlichen Daten stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Lemtrada® (Sanofi Belgium) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen um die Nebenwirkung Vitiligo mit der Häufigkeit „gelegentlich“ zu ergänzen.

Calcineurin-Inhibitoren zur systemischen Anwendung¹ und Inhibitoren von mTOR (mammalian Target of Rapamycin)² – Arzneimittelwechselwirkung mit Cannabidiol, die zu erhöhten Serumspiegeln von Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren und Toxizität führt (EPITT-Nr. 19614)

Der PRAC hat die Antworten von Astellas, Novartis und Pfizer sowie die verfügbaren Daten aus Eudra-Vigilance und der Literatur hinsichtlich des Risikos einer Wechselwirkung von Cannabidiol mit Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin) oder mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus, Temsirolimus) bewertet. Der PRAC hat auch die Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten Wechselwirkungsstudie zwischen Cannabidiol und Everolimus (Verfahren EMEA/H/C/004675/II/0015) berücksichtigt, die zeigte, dass die Exposition gegenüber Everolimus bei gleichzeitiger Verabreichung mit Cannabidiol um das 2,5-fache für C_{max} und AUC erhöht war. Der PRAC stimmt überein, dass genügend Hinweise existieren, um die Aufnahme von Informationen über das Risiko von Wechselwirkungen mit Cannabidiol in die Produktinformation von Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren zu rechtfertigen.

Die Zulassungsinhaber von Arzneimitteln zur systemischen Anwendung, die Tacrolimus, Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Temsirolimus enthalten, sollen innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformation entsprechend zu ändern. Weitere Informationen sind der entsprechenden PRAC recommendations on signals (s. o.) zu entnehmen.

Elasomeran (COVID-19-mRNA-Impfstoff – Spikevax[®]) – Kapillarlecksyndrom (EPITT-Nr. 19743)

Nach Prüfung der verfügbaren Erkenntnisse aus der vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Überprüfung des COVID-19 mRNA-Impfstoffs Spikevax[®] (Moderna Biotech Spain, S.L.), kam der PRAC zu dem Schluss, dass einige wenige Fälle von Ausbrüchen des Kapillarlecksyndroms (CLS), die im Zusammenhang mit Spikevax[®] berichtet worden waren, eine Warnung in der Produktinformation rechtfertigen. Der PRAC stimmte zu, dass der Hersteller von Spikevax[®] bis zum 08. April 2022 eine Änderung einreichen sollte, um die Produktinformationen entsprechend zu ändern.

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

Wirkstoff	EPITT	Signal
Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff (23 Serotypen)	19768	ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) ³ und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) ⁴ und Mirtazapin; Vortioxetin	19772	pulmonale Hypertonie
Tocilizumab	19777	Pankreatitis

¹ Ciclosporin, Tacrolimus

² Everolimus, Sirolimus, Temsirolimus

³ Citalopram; Escitalopram; Fluoxetin; Fluvoxamin; Paroxetin; Sertralin

⁴ Desvenlafaxin; Duloxetin; Milnacipran; Venlafaxin

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

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Sacubitril, Valsartan	19739	vasoplegisches Syndrom	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewer- tung (PSUR)
Tozinameran (COVID-19-mRNA-Impfstoff [nukleosidmodifiziert] – Comirnaty®)	19743	Kapillarleck- syndrom	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewer- tung (PSUR)

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 07–10 June 2022. 07 June 2022, EMA/PRAC/246158/202207 March 2022, EMA/PRAC/76497/2022; www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2022_en.pdf

Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 07. bis 10.06.2022 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)	
Adalimumab (EPITT 19812)	Menstruationsstörungen
Codein, Ibuprofen (EPITT 19820)	renale tubuläre Azidose und Hypokaliämie
Ipilimumab (EPITT 19804)	reine Erythrozyten-Aplasie und aplastische Anämie
Temozolomid (EPITT 19814)	progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
Durvalumab (EPITT 19815)	transverse Myelitis
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Tildrakizumab (EPITT 19801)	Herpes Zoster
laufende Signalverfahren	
Elasomeran (EPITT 19781)	Amenorrhö
Elasomeran (EPITT 19780)	starke Menstruationsblutungen
Gemtuzumab Ozogamicin (EPITT 19788)	atypische hämolytische Reaktion
normales Immunglobulin vom Menschen (EPITT 19764)	Thrombozytopenie
Tozinameran (EPITT 19784)	Amenorrhö
Tozinameran (EPITT 19783)	starke Menstruationsblutungen
Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen	
Pregabalin	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Tofacitinib	schwere Infektionen, virale Reaktivierung, nicht melanomaler Hautkrebs und Knochenbrüche

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7–10 June 2022. News 10/06/2022; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-june-2022

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

Aktueller Stand der Überprüfung von Fällen starker Menstruationsblutungen nach Impfungen mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen

Der PRAC setzt seine Bewertung von Fällen starker Menstruationsblutungen (starke Perioden) nach den COVID-19-mRNA-Impfstoffen Comirnaty® und Spikevax® fort.

Starke Menstruationsblutungen können definiert werden als Blutungen, die durch eine erhöhte Menge und/oder Dauer gekennzeichnet sind und die körperliche, soziale, emotionale und materielle Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen. Menstruationsstörungen sind sehr häufig und können bei einer Vielzahl von Grunderkrankungen, aber auch durch Stress und Müdigkeit auftreten. Der PRAC hat alle verfügbaren Daten geprüft, einschließlich der im Rahmen von klinischen Studien gemeldeten Fälle, der in der EudraVigilance-Datenbank spontan gemeldeten Fälle und der Daten aus der Literatur.

Der Ausschuss kam überein, die Bewertung dieses Sicherheitssignals fortzusetzen und von den Zulassungsinhabern eine aktualisierte kumulative Überprüfung der Fälle von starken Regelblutungen zu verlangen.

Die EMA wird weitere Mitteilungen machen, sobald mehr Informationen vorliegen.

PRAC stellt keinen Zusammenhang zwischen COVID-19-mRNA-Impfstoffen und dem Ausbleiben der Menstruation fest

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass es keine ausreichenden Beweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen den COVID-19-mRNA-Impfstoffen Comirnaty® und Spikevax® und dem Ausbleiben der Menstruation (Amenorrhö) gibt.

Das Ausbleiben der Menstruation kann als Ausbleiben der Blutung über einen Zeitraum von 90 Tagen oder mehr definiert werden.

Der Ausschuss bewertete alle verfügbaren Daten, einschließlich Erkenntnissen aus der Literatur und Fällen von Amenorrhö, die in der EudraVigilance-Datenbank nach der Verabreichung von Comirnaty® und Spikevax® gemeldet worden waren.

Insgesamt kam der PRAC zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten nicht für einen kausalen Zusammenhang sprechen und keine Aktualisierung der Produktinformationen für beide Impfstoffe erforderlich ist.

Der Ausschuss wird dieses Thema weiterhin aufmerksam verfolgen und hat die Zulassungsinhaber aufgefordert, es in die nächsten regelmäßigen aktualisierten Sicherheitsberichte für Comirnaty® und Spikevax® aufzunehmen.

COVID-19-mRNA-Impfstoffe: PRAC stellt keinen Zusammenhang mit Autoimmunhepatitis fest

Der Ausschuss für Risikobeurteilung (PRAC) ist zu dem Schluss gekommen, dass die vorliegenden Erkenntnisse keinen kausalen Zusammenhang zwischen den COVID-19-Impfstoffen Comirnaty® und Spikevax® und sehr seltenen Fällen von Autoimmunhepatitis (AIH) belegen.

Bei der AIH handelt es sich um eine schwere chronische Entzündung, bei der das Immunsystem die Leber angreift und schädigt. Die Anzeichen und Symptome der Autoimmunhepatitis sind von Person zu Person unterschiedlich und können eine Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht), Flüssigkeitsansammlungen in den Beinen (Ödeme) oder im Bauch (Aszites) sowie Magen-Darm-Beschwerden umfassen.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 4–7 April 2022. News 08/04/2022; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-4-7-april-2022

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7–10 June 2022. News 10/06/2022; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-june-2022

Die Bewertung des Ausschusses stützt sich auf Daten aus der medizinischen Fachliteratur, auf spontan in der EudraVigilance-Datenbank gemeldete Fälle von AIH sowie auf weitere Daten und Analysen, die von den Zulassungsinhabern vorgelegt wurden. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die vorliegenden Erkenntnisse derzeit keine Aktualisierung der Produktinformation der Impfstoffe rechtfertigen.

Die EMA wird alle neuen Berichte über diese Erkrankung weiterhin aufmerksam verfolgen und erforderlichenfalls geeignete Maßnahmen ergreifen.

Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

Neofordex®: Tablettenänderung wegen des Risikos möglicher Stabilitätsprobleme und verminderter Wirksamkeit

Im Rahmen seiner Beratung anderer EMA-Ausschüsse zu sicherheitsrelevanten Aspekten erörterte der PRAC eine Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) mit wichtigen Informationen zu Neofordex®. Diese DHPC informiert Angehörige der Heilberufe über die Beseitigung der Bruchkerbe auf Neofordex® (Dexamethason)-Tabletten.

Der Zulassungsinhaber wird neue Tabletten ohne Bruchkerbe in der Mitte und mit einer 40-mg-Prägung auf einer Seite herstellen. Durch den Wegfall der Bruchkerbe und damit der Möglichkeit, die Tablette in zwei gleiche Hälften zu teilen, wird nur noch die Verabreichung von 40 mg möglich sein.

Neofordex® ist ein Arzneimittel, das zusammen mit Onkologika zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischem multiplem Myelom angewendet wird. Neofordex® ist als 40-mg-Tabletten erhältlich und die übliche Dosierung ist 40 mg einmal täglich. Die Dosierung und Häufigkeit der Einnahme von Neofordex® hängen jedoch von den Arzneimitteln, mit denen es verabreicht wird, und vom Zustand des Patienten ab. Bei älteren und/oder gebrechlichen Patienten oder wenn das therapeutische Protokoll der Begleitbehandlung dies erfordert, kann die Tagesdosis auf 20 mg reduziert werden. Darüber hinaus sollte die Dosis am Ende der Dexamethason-Behandlung schrittweise bis zum vollständigen Absetzen reduziert werden.

Beeinträchtigung der Stabilität aufgrund der Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit sind ein besonderes Problem, wenn die Tabletten zur Anpassung der Dosierung halbiert werden. Wenn die halbierten Tabletten nicht ordnungsgemäß verworfen werden, könnten die Patienten ein Arzneimittel von minderer Qualität erhalten, das möglicherweise weniger wirksam ist.

Bei der Behandlung älterer und/oder gebrechlicher Patienten oder anderer Patienten, bei denen die Dexamethasondosis auf 20 mg reduziert werden muss, oder am Ende der Behandlung wird den Ärzten empfohlen, andere Präparate mit einer niedrigeren Dexamethasondosis zu verschreiben.

Die Patienten sollten informiert und ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass sie die Tabletten nicht teilen und diese bis zum Gebrauch in den Originalblistern aufbewahren sollen.

Die DHPC für Neofordex® wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, den CHMP, weitergeleitet. Nach der Entscheidung des CHMP wird die DHPC vom Zulassungsinhaber gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Heilberufe weitergegeben und auf der Seite „Direct healthcare professional communications“ der EMA (www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/direct-healthcare-professional-communications) sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten (BfArM: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/_node.html) veröffentlicht.

Xalkori®: Sehstörungen, einschließlich des Risikos eines schweren Sehverlusts, Notwendigkeit der Überwachung bei pädiatrischen Patienten

Diese Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) informiert Angehörige der Heilberufe über das Risiko einer okulären Toxizität, eines schweren Sehverlusts und die Notwendigkeit einer Überwachung bei pädiatrischen Patienten mit Xalkori®.

Xalkori® (Crizotinib) ist ein Krebsmedikament, das zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angewendet wird. Xalkori® wurde bei Kindern im Alter von sechs bis 18 Jahren als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms (sALCL), das anaplastische Lymphomkinase-(ALK)-positiv ist, oder bei Patienten mit inoperablem, rezidivierendem oder refraktärem ALK-positivem entzündlichen myofibroblastischen Tumor (IMT) untersucht.

Bei 61 Prozent der pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien für diese Indikationen mit Crizotinib behandelt wurden, sind Sehstörungen aufgetreten.

Sehstörungen und okuläre Toxizität sind bei Kindern schwieriger zu erkennen. Junge Patienten berichten möglicherweise nicht über Veränderungen des Sehvermögens oder bemerken diese nicht, wenn sie nicht gezielt nach Symptomen gefragt oder daraufhin untersucht werden. Pädiatrische Patienten sollten hinsichtlich einer okulären Toxizität, einschließlich eines schweren Sehverlusts, überwacht werden. Sie sollten vor Beginn der Behandlung mit Xalkori® eine augenärztliche Basisuntersuchung und Nachuntersuchungen erhalten. Den Angehörigen der Heilberufe wird empfohlen, die Patienten und Pflegekräfte über die Symptome zu informieren und sie daran zu erinnern, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn eines dieser Symptome auftritt. Alle visuellen Symptome sollten an einen Augenarzt berichtet werden.

Angehörige der Heilberufe sollten auch eine Dosisreduzierung von Xalkori® für Patienten in Betracht ziehen, die Augenbeschwerden des Grades 2⁵ entwickeln. Beim Auftreten von Augenbeschwerden des Grades 3 und 4 sollte die Behandlung mit dem Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden, es sei denn, es wird eine andere Ursache festgestellt.

Die Produktinformation und das Aufklärungsmaterial für Patienten und Pflegekräfte wurden aktualisiert und enthalten nun Hinweise/Empfehlungen zum Risiko einer Augentoxizität bei Kindern, einschließlich eines schweren Sehverlusts.

Die DHPC für Xalkori® wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, den CHMP, weitergeleitet. Nach der Entscheidung des CHMP wird die DHPC vom Zulassungsinhaber gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Heilberufe weitergegeben und auf der Seite „Direct healthcare professional communications“ der EMA (www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/direct-healthcare-professional-communications) sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten (BfArM: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/_node.html) veröffentlicht.

Defitelio nicht zur Prophylaxe der venösen Verschlusskrankheit (VOD) anwenden

Im Rahmen seiner Beratung anderer EMA-Ausschüsse zu sicherheitsrelevanten Aspekten erörterte der PRAC eine Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) mit wichtigen Informationen zu Defitelio. Diese DHPC informiert Angehörige der Heilberufe über das Ergebnis einer Studie, in der Defitelio (Defibrotid) in Kombination mit der besten supportiven Behandlung (BSC) mit der BSC allein verglichen wurde, wenn es zur Prophylaxe der venösen okklusiven Leberkrankheit (hepatische VOD) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) eingesetzt wurde.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 2–5 May 2022. News 06/05/20227; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-2-5-may-2022

⁵ Common Toxicity Criteria (CTC); http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Die Prophylaxe der VOD ist keine zugelassene Indikation für Defitelio.

Die VOD ist eine seltene Erkrankung, bei der die Venen in der Leber verstopft werden und die Leber nicht mehr richtig arbeiten kann. VOD ist in der Regel eine Komplikation infolge einer myeloablativen Chemotherapie, die vor einer HSCT durchgeführt wird. Defitelio ist für die Behandlung schwerer VOD bei Patienten, die sich einer HSCT unterziehen, bei Erwachsenen und bei Kindern ab einem Monat zugelassen.

Die Ergebnisse einer randomisierten, adaptiven Phase-3-Studie (Studie 15-007), die mit 372 erwachsenen und pädiatrischen Patienten durchgeführt worden war, wurden überprüft. Die Studie wurde nach einer Zwischenanalyse abgebrochen, da sie zeigte, dass die Anwendung von Defitelio zur Vorbeugung schwerer VOD nach HSCT keinen Nutzen bringt.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Defitelio sind Hypotonie (niedriger Blutdruck) und Blutungen. Defitelio erhöht das Blutungsrisiko und sollte bei Auftreten erheblicher Blutungen nicht weiter angewendet werden.

Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die Angehörigen der Heilberufe über diese Ergebnisse informiert werden müssen, was vom PRAC unterstützt wird. Der PRAC hat sich zu dem vorgeschlagenen DHPC geäußert. In Anbetracht der Studienergebnisse und unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils von Defibrotid hält es der PRAC für sinnvoll, die Angehörigen der Heilberufe darüber zu informieren, dass Defitelio nicht zur prophylaktischen Behandlung von VOD verwendet werden sollte. Die DHPC für Defitelio wird an den CHMP weitergeleitet. Nach der Entscheidung des CHMP wird die DHPC vom Zulassungsinhaber gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Heilberufe weitergegeben und auf der Seite „Direct healthcare professional communications“ der EMA (www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/direct-healthcare-professional-communications) sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten (BfArM: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/_node.html) veröffentlicht.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 4–7 April 2022, News 08/04/2022; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-4-7-april-2022

Nulojix®: Risiko von Medikationsfehlern aufgrund einer Änderung der Erhaltungsdosis

Im Rahmen seiner Beratung anderer EMA-Ausschüsse zu sicherheitsrelevanten Aspekten erörterte der PRAC eine Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) mit wichtigen Informationen zu Nulojix®. Diese DHPC soll Angehörige der Gesundheitsberufe über das Risiko von Medikationsfehlern aufgrund einer Änderung der Erhaltungsdosis auf 6 mg/kg informieren.

Nulojix® (Belatacept) wird bei Erwachsenen angewendet, um zu verhindern, dass der Körper eine transplantierte Niere abstößt. Es wird zusammen mit Kortikosteroiden und Mycophenolsäure (anderen Arzneimitteln zur Verhinderung der Organabstoßung) angewendet. Nulojix® ist ein Pulver, das zu einer Infusionslösung aufbereitet wird. Die Dosis wird anhand des Patientengewichts berechnet. In der Anfangsphase, die drei Monate dauert, wird es in einer Dosis von 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht. Nach dieser Phase wird Nulojix® alle vier Wochen in einer Erhaltungsdosis verabreicht. Die Erhaltungsdosis für Nulojix® wird infolge der Einführung eines neuen Herstellungsverfahrens von 5 mg/kg auf 6 mg/kg geändert. Etwa ein bis zwei Monate lang wird Nulojix® jedoch aus beiden Herstellungsverfahren nebeneinander auf dem Markt sein, sodass zwei unterschiedliche Dosierungsempfehlungen gelten werden. Eine Verwechslung der Produkte kann zu Medikationsfehlern führen, die eine Über- oder Unterdosierung zur Folge haben. Den Angehörigen der Heilberufe wird empfohlen, die Dosis für das zu verabreichende Produkt sorgfältig zu überprüfen, um entsprechende Anpassungen für die gewichtsabhängige Dosierungsberechnung vorzunehmen.

Die DHPC für Nulojix® wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, den CHMP, weitergeleitet. Nach der Entscheidung des CHMP wird die DHPC vom Zulassungsinhaber gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Heilberufe weitergegeben und auf der Seite „Direct healthcare professional communications“ der EMA (www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/direct-healthcare-professional-communications) sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten (BfArM: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/_node.html) veröffentlicht.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 07. bis 10. März, 04. bis 07. April, 02. bis 05. Mai und 07. bis 10. Juni 2022 statt.

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

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

13.06.2022 DEFIBROTID (DEFITELIO®): KEINE ANWENDUNG ZUR PROPHYLAXE DER HEPATISCHEN VENOOKKLUSIVEN ERKRANKUNG (VOD) NACH HÄMATOPOETISCHER STAMMZELLTRANSPLANTATION (HSCT)

Die Firma Gentium S.r.l informiert in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass die Studie 15-007, bei der Defibrotid plus beste unterstützende Therapiemaßnahme (Best Supportive Care, BSC) mit BSC allein zur Prophylaxe von venookklusiven Erkrankungen nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation verglichen wurde, aufgrund von Nichtwirksamkeit (Ergebnisse einer Futility-Analyse) gestoppt worden ist. Defitelio® ist nicht zur Prophylaxe einer venookklusiven Erkrankung anzuwenden. Weitere Informationen auf Seite 53.

LINK
ZUM BEITRAG

13.06.2022 AMFEPRAMON: RISIKO SCHWERER NEBENWIRKUNGEN – EMA EMPFIEHLT DEN WIDERRUF DER ZULASSUNGEN AMFEPRAMONHALTIGER ARZNEIMITTEL

Die EMA empfiehlt den Widerruf der Zulassungen amfepramonhaltiger Arzneimittel. Weitere Informationen auf Seite 43.

LINK
ZUM BEITRAG

13.06.2022 HYDROXYETHYLSTÄRKE (HES): RISIKO VON NIERENSCHÄDIGUNGEN UND TÖDLICHEN VERLÄUFEN – DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION

Angesichts der schwerwiegenden Risiken, denen bestimmte Patientengruppen weiterhin ausgesetzt sind, empfahl der PRAC das Ruhen der Zulassungen für HES-haltige Infusionslösungen in der EU. Die Empfehlung des PRAC wurde von der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) am 23. Februar 2022 bestätigt. Da die CMDh-Position mehrheitlich angenommen wurde, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 24.05.2022 eine EU-weit rechtsverbindliche Entscheidung getroffen hat. Die entsprechende nationale Umsetzung wird mit Ablauf der gesetzlichen Frist erfolgen. Deutschland wird die Möglichkeit nach Artikel 3 des Durchführungsbeschlusses der Europäischen Kommission in Anspruch nehmen, das Ruhen der Zulassungen um 18 Monate zu verschieben.

Da die 2018 ergriffenen risikominimierenden Maßnahmen in Deutschland weitgehend greifen, ist von einer Patientengefährdung durch weiter verfügbare HES-haltige Infusionslösungen nicht auszugehen.

Um das Ruhen der Zulassung aufzuheben, müssen die Zulassungsinhaber belastbare wissenschaftliche Nachweise vorlegen, die ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in einer oder mehreren klinisch relevanten Patientengruppen belegen, zusammen mit einer Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung, die Patienten mit einem erhöhten Risiko einer ernsthaften Schädigung ausreichend vor einer Exposition gegenüber HES-Infusionslösungen schützen können.

LINK
ZUM BEITRAG

10.06.2022 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF QUINAPRIL: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNGEN HYPONATRIÄMIE, SIADH UND PSORIASIS ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/722404/2021 VOM 16.12.2021

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Quinapril wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 16.12.2021 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind dem Dokument Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for quinapril zu entnehmen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu. Mit Bescheid vom 08.06.2022 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

LINK
ZUM BEITRAG

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

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

PEI: www.pei.de/rhb