

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

## EDITORIAL

**INHALT** Ausgabe 4 | Dezember 2022

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

## NEUES IN KÜRZE

## PRAC-MELDUNGEN

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen	03
Verunreinigung von pflanzlichen, homöopathischen oder anthroposophischen Arzneimitteln mit Pyrrolizidinalkaloiden – regulatorische Vorgaben und Maßnahmen durch die pharmazeutische Industrie zur Risikominimierung	04
Langwirksame Wachstumshormonanaloga zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern und Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel: einmal wöchentliche Gabe	09
Metamizol: schwerwiegende Nebenwirkungen – Update	24
Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach den Variantenimpfstoffen Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent/Omicron BA.1 bis 31.10.2022 aus Deutschland	29
Meldungen aus BfArM und PEI	35
PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – September bis Dezember 2022	37
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen	43
Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	52

### 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](mailto: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](mailto: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](http://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](http://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](http://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/_node.html) und [www.pei.de/bulletin-sicherheit](http://www.pei.de/bulletin-sicherheit)).

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

### NACHDRUCK

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

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

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

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

## AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN VON ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

### MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

**Via Internet:** BfArM und PEI haben ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über [www.nebenwirkungen.bund.de](http://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](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.html)  
[www.pei.de/meldeformulare-human](http://www.pei.de/meldeformulare-human)

## // Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen //

Liebe Leserinnen und Leser,

mittlerweile sind in der Europäischen Union (EU) und somit auch in Deutschland sieben COVID-19-Impfstoffprodukte von der Europäischen Kommission zugelassen worden. Für die beiden mRNA-Impfstoffprodukte gibt es zudem an die Omikron-Variante des SARS-Coronavirus-2 angepasste bivalente Impfstoffprodukte zur Booster-Impfung. Nach Angaben des European Centre for Disease Control (ECDC) sind bis zum 13. November 2022 im Europäischen Wirtschaftsraum ca. 950 Millionen COVID-19-Impfstoffdosen verimpft worden. Etwa 74 Prozent der Impfungen erfolgten mit Comirnaty bzw. davon abgeleiteten Impfstoffprodukten.

Die breite Anwendung der COVID-19-Impfstoffe im Rahmen von Immunisierungsprogrammen in der EU sowie die Meldefreudigkeit der Fachkreise und der geimpften Personen führten dazu, dass schnell umfangreiche Sicherheitsdaten aus Spontanmeldungen über vermutete Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen zusätzlich zu den Daten aus klinischen Prüfungen vorlagen. Neue Erkenntnisse über sehr seltene Nebenwirkungen wie z. B. über das Risiko der Myo- und/oder Perikarditis nach den mRNA-Impfstoffen Comirnaty und Spikevax wurden in der jeweiligen Fachinformation abgebildet. Insgesamt bestätigen die internationalen Daten aus klinischen Prüfungen, anderen Studien und Verdachtsfallmeldungsanalysen das günstige Nutzen-Risiko-Profil der in Deutschland und in der EU zugelassenen COVID-19-Impfstoffprodukte.

Seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 informierte das Paul-Ehrlich-Institut in periodisch erscheinenden Sicherheitsberichten kontinuierlich über die Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen aus Deutschland und über Erkenntnisse aus ausgewählten Publikationen und deren Bewertung. Im vorliegenden Bulletin berichtet das Paul-Ehrlich-Institut neue Erkenntnisse zur Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe, u. a. zur Sicherheit der Omikron-adaptierten bivalenten COVID-19-Impfstoffprodukte. Das Paul-Ehrlich-Institut sieht vor, die Erstellung und Veröffentlichung der regelmäßigen Sicherheitsberichte zu COVID-19-Impfstoffprodukten in der bisherigen Form einzustellen.

Wie bei allen zugelassenen Arzneimitteln wird die Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe weiterhin engmaschig vom Paul-Ehrlich-Institut und den Schwesterbehörden in der EU überwacht. Sicherheitsstudien werden u. a. durch die Zulassungsinhaber gemäß Impfstoffprodukt-spezifischem Risikomanagementplan weitergeführt. Sollten neue COVID-19-Impfstoffrisiken identifiziert werden, werden diese vom Paul-Ehrlich-Institut auf seiner Homepage oder im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit veröffentlicht werden. Für jedes Impfstoffprodukt werden alle identifizierten Nebenwirkungen in der entsprechenden Produktinformation aufgeführt und ggf. kontinuierlich ergänzt. Weitere Informationen zu Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung finden sich auf der Website der bei der EMA-Geschäftsstelle geführten, gemeinsamen europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance (European database of suspected drug reaction reports), an die auch das Paul-Ehrlich-Institut die Meldungen aus Deutschland elektronisch und pseudonymisiert übermittelt.

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

## // Verunreinigung von pflanzlichen, homöopathischen oder anthroposophischen Arzneimitteln mit Pyrrolizidinalkaloiden – regulatorische Vorgaben und Maßnahmen durch die pharmazeutische Industrie zur Risikominimierung //

C. VON DER HEIDT

W. KNÖSS

J. WIESNER

(BfArM)

Pyrrolizidinalkaloide (PA) sind sekundäre Pflanzenstoffe, die von einer Vielzahl verschiedener Pflanzenarten synthetisiert werden und diesen häufig als Fraßschutz dienen. Für den Menschen sind bestimmte PA hepatotoxisch und kanzerogen. Diesem schon lange bekannten toxischen Potenzial diverser PA wurde durch den Stufenplan des damaligen Bundesgesundheitsamtes (BGA) von 1992 bereits Rechnung getragen (Bundesanzeiger Nr. 111 vom 17.06.1992).<sup>1</sup> In dieser Bekanntmachung zur Abwehr von Arzneimittelrisiken werden Grenzwerte für die tägliche Exposition bezogen auf die in der Packungsbeilage eines Arzneimittels angegebene maximale Dosierung festgelegt. Jedoch werden in dem Stufenplan ausschließlich PA produzierende Arzneipflanzen wie Beinwell oder Huflattich aufgeführt. Erst die „Bekanntmachung zur Prüfung des Gehalts an Pyrrolizidinalkaloiden zur Sicherstellung der Qualität und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, die pflanzliche Stoffe bzw. pflanzliche Zubereitungen oder homöopathische Zubereitungen aus pflanzlichen Ausgangsstoffen als Wirkstoffe enthalten“<sup>2</sup> des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 01.03.2016 berücksichtigt zusätzlich den möglichen Eintrag von PA durch Kontamination und verpflichtet die pharmazeutischen Unternehmer, weitere Maßnahmen zum Schutz der Patienten vor einer bedenklichen Belastung mit PA zu ergreifen. Die vorangegangenen und folgenden Entwicklungen und Konsequenzen dieser regulatorischen Maßnahme werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

### **PYRROLIZIDINALKALOIDE – DER KONTAMINATION AUF DER SPUR**

In der Stellungnahme „Pyrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees“ vom 05.07.2013<sup>3</sup> wies das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) auf teils stark erhöhte PA-Gehalte in Kräutertees und Tees hin, schlug bereits geeignete Maßnahmen zur Verringerung einer PA-Belastung vor und empfahl aufgrund der Relevanz auch für Arzneitees, das BfArM zu informieren.

Sowohl bei Lebensmitteltees als auch bei Arzneitees fiel auf, dass eine PA-Belastung vorlag, obwohl die in den Tees verarbeiteten Pflanzen selbst nicht zu den PA-Produzenten gehören. Untersuchungen wiesen daraufhin PA-Verunreinigungen durch Kontamination mit PA produzierenden Pflanzen, sogenannten Beikräutern, nach. Darüber hinaus ist grundsätzlich auch ein PA-Übertrag durch Kontamination mit Pollen PA produzierender Pflanzen möglich oder auch durch die Aufnahme von PA über die Wurzeln benachbarter Pflanzen.

Ein signifikanter PA-Gehalt kann unter Umständen bereits aus einer Verunreinigung mit sehr wenigen Pflanzen bezogen auf die Chargengröße resultieren, weshalb Maßnahmen aus dem Bereich der „Good Agricultural and Collection Practice“ (GACP) nicht allein zur Risikominimierung ausreichen, sondern weitere Schritte erforderlich sind.

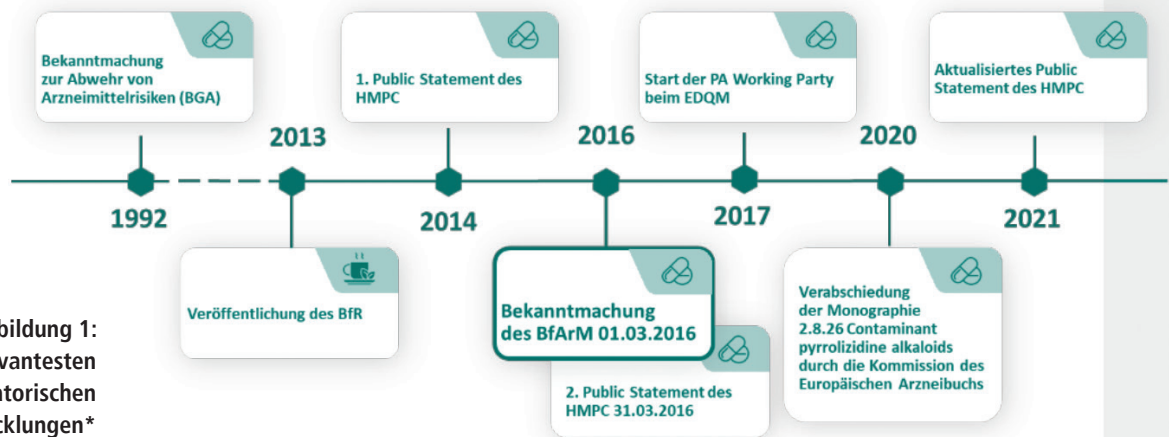


Abbildung 1:  
Zeitstrahl der relevantesten  
regulatorischen  
Entwicklungen\*

### ENTWICKLUNGEN AUF EUROPÄISCHER EBENE

In den folgenden Jahren beschäftigten sich europaweit verschiedene nationale Arzneimittelbehörden und europäische Gremien mit der Thematik, um einen größtmöglichen Schutz der Bevölkerung vor einer bedenklichen PA-Belastung in Arzneimitteln und ein harmonisiertes regulatorisches Vorgehen zu erreichen.

Schon im Jahr 2014 hatte das bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) angesiedelte Herbal Medicinal Products Committee (HMPC) in einem Public Statement (PS) den Grenzwert von 0,007 µg/kg Körpergewicht (KG) für die maximale tägliche Aufnahme von PA abgeleitet, der bei der Herstellung von Arzneimitteln mit PA-haltigen Pflanzen als arzneilich wirksamen Bestandteilen zu berücksichtigen ist. In seinem PS vom 24.11.2014<sup>4</sup> empfahl der HMPC damit aufgrund der verfügbaren Daten einen Grenzwert von 0,35 µg PA pro Tag bei einer 14-tägigen Anwendung eines Arzneimittels bezogen auf eine Person mit 50 kg KG.

In der Bewertung des HMPC war schon auf die Publikation des BfR zum Vorkommen von PA in Lebensmitteltees (einschließlich einiger Arzneitees) verwiesen worden. Basierend darauf wurde die Problematik der Verunreinigungen von arzneilich genutzten Pflanzen durch PA durch das BfArM mit den entsprechenden Industrieverbänden in Deutschland diskutiert. Daraufhin leiteten die Industrieverbände bzw. ihre Mitglieder erste Schritte zur Überprüfung des Problems (Datensammlung) ein bzw. begannen sukzessive mit Maßnahmen zur Reduktion der PA-Belastung in pflanzlichen Arzneimitteln.

Aufgrund der Datensammlung der Industrie zu PA-Kontaminationen in arzneilich genutzten Pflanzen publizierte das BfArM am 01.03.2016 die oben genannte „Bekanntmachung zur Prüfung des Gehalts an Pyrrolizidinalkaloiden zur Sicherstellung der Qualität und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, die pflanzliche Stoffe bzw. pflanzliche Zubereitungen oder homöopathische Zubereitungen aus pflanzlichen Ausgangsstoffen als Wirkstoffe enthalten“ auf seiner Website und war damit die erste europäische Behörde mit einer solchen regulatorischen Aktivität. Die pharmazeutischen Unternehmer wurden in der Folge dazu aufgefordert, ihre auf dem Markt befindlichen Arzneimittel produktspezifisch in die Kategorien A bis C in Abhängigkeit vorliegender Daten und der Einhaltung definierter Grenzwerte (0,1 µg, 0,35 µg bzw. 1,0 µg PA bezogen auf die maximale Tagesdosis) einzuordnen. Eine Einordnung von Arzneimitteln in die Kategorie A oder B (keine bis geringe Kontaminationsproblematik) resultierte in der Möglichkeit einer Stichprobenprüfung, während die Einordnung in die Kategorie C (relevante Kontaminationsproblematik) eine Routineprüfung erforderte. Präparate, bei denen der Grenzwert von

\* Icon Teetasse: [www.flaticon.com/de/kostenloses-icon/krautertee\\_5513044](http://www.flaticon.com/de/kostenloses-icon/krautertee_5513044)

1 µg PA bezogen auf die maximale Tagesdosis nicht eingehalten werden kann, sind in Deutschland nicht verkehrsfähig.

In Übereinstimmung mit diesen nationalen Maßnahmen verabschiedete der HMPC am 31.03.2016 ein weiteres PS,<sup>5</sup> welches das PS von 2014 nun in Bezug auf die Kontamination pflanzlicher Arzneimittel durch PA-haltige Beikräuter ergänzt. Die verfügbaren Daten ließen die Festsetzung eines vorläufigen Grenzwertes von 1,0 µg PA bezogen auf die maximale Tagesdosis zu. Nach einer Übergangsfrist von drei Jahren sollte der Grenzwert – auch in Deutschland – auf 0,35 µg PA pro Tag bei lebenslanger Exposition (bezogen auf eine Person mit 50 kg KG) abgesenkt werden. Das Expertengremium sah diese Übergangsfrist, die 2019 um weitere zwei Jahre verlängert wurde, als vertretbar an, um in dieser Zeit eine abschließende Bewertung im Rahmen der neuen Veröffentlichungen zu PA vornehmen zu können. Daneben sollte den Arzneimittelherstellern die realistische Möglichkeit eröffnet werden, geeignete Maßnahmen zu implementieren, um die Grenzwerte einhalten zu können. Grundsätzlich empfahl der HMPC zwei Säulen zur Risikominimierung:

1. Maßnahmen zur Verhinderung bzw. Reduktion einer PA-Kontamination
2. Geeignete analytische Bestimmungsmethoden zur Kontrolle der Einhaltung der PA-Spezifikation

Beim European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) wurde 2017 auf Initiative des HMPC hin eine Arbeitsgruppe eingerichtet (Working Party on Pyrrolizidine Alkaloids, PA WP), die eine Methode zur Bestimmung des PA-Gehaltes für das Europäische Arzneibuch ausarbeiten sollte. Die Monografie „2.8.26. Contaminant pyrrolizidine alkaloids“ wurde 2020 bereits von der Europäischen Arzneibuch-Kommission verabschiedet und daraufhin in den 6. Nachtrag zur 10. Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs aufgenommen. Damit wurden verbindliche Vorgaben zur PA-Prüfmethode für die pharmazeutische Industrie geschaffen. Dieses Kapitel enthält aktuell eine Liste von 28 zu prüfenden PA und beschreibt eine entwickelte, validierte Analysenmethode. Davon abweichende Methoden sind zulässig, sofern diese die vorgegebenen Validierungsanforderungen erfüllen.

Die beiden PS des HMPC wurden aufgrund des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis zum „Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) including recommendations regarding contamination of herbal medicinal products with PAs“<sup>6</sup> des HMPC vom 07.07.2021 überarbeitet. Die Bewertung der Toxizität von PA und die Entwicklung der unterschiedlichen Grenzwerte wurde hierbei zusammenfassend dargestellt. Ein Grenzwert von maximal 0,0237 µg/kg KG (entspricht gerundet 1,0 µg PA/Tag für Erwachsene [50 kg KG]) wurde definiert und zusätzlich eine Differenzierung für sensible Personengruppen vorgenommen.

### **MASSNAHMEN DURCH DIE INDUSTRIE**

Der von den Verbänden Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) und Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) 2016 veröffentlichte „Code of practice to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contaminations of medicinal products of plant origin“<sup>7</sup> beleuchtete die einzelnen Schritte der Arzneimittelherstellung von der Saatgutgewinnung bis hin zum Fertigarzneimittel und identifizierte kritische Schritte und Faktoren. Diese kritischen Punkte sind auch heute noch Gegenstand von Beratungsverfahren zwischen Inverkehrbringern und BfArM. Dabei dienen die Maßnahmen viel mehr der Minimierung des Risikos als seinem völligen Ausschluss, womit das sogenannte ALARA-Prinzip („as low as reasonably achievable“) verfolgt wird, auf das ebenfalls im aktuellen PS des HMPC verwiesen wird. Der Eigenanbau bietet hier einen signifikanten Vorteil, da Saatgut beispielsweise selbst gewonnen und kontrolliert werden kann. Weitere Sorgfalt bei Anbau und Ernte lassen im Ergebnis das Risiko einer PA-Belastung sinken. Der Anbau sollte grundsätzlich nicht auf Flächen erfolgen, auf denen zuvor

PA produzierende Pflanzen angebaut worden sind. Ebenso sollte auf eine räumliche Distanz zwischen PA-Produzenten und nicht PA produzierenden Pflanzen geachtet werden. Diese freiwilligen, eigenverantwortlichen Maßnahmen der pharmazeutischen Unternehmer zur Risikominimierung zeigten bereits positive Auswirkungen auf die Reduktion der PA-Belastung.

### AKTUELLES VORGEHEN UND FORDERUNGEN DES BFARM

Die aktuellen Angaben des HMPC sind die Grundlage für die derzeitige Verwaltungspraxis des BfArM. Grundsätzlich sind produktspezifische analytische Unterlagen vorzulegen, mit denen belegt wird, dass eine Gefährdung der Anwender durch PA ausgeschlossen werden kann. Ausnahmen hiervon sind bei homöopathischen oder anthroposophischen Arzneimitteln möglich (siehe Abschnitt „Besonderheiten homöopathischer und anthroposophischer Arzneimittel“). Die vorzulegenden Unterlagen müssen folgende Daten enthalten:

- Ergebnisse chargenspezifischer Prüfungen mit Angabe der untersuchten PA und der zur Gehaltsbestimmung verwendeten Methode
- ausführliche Methodenbeschreibung sowie vollständige Unterlagen zur Validierung der Methode
- vollständige Unterlagen zu den eingesetzten Referenzsubstanzen
- um den Parameter „PA-Gehalt“ ergänzte Spezifikation des Fertigarzneimittels, ggf. der pflanzlichen Ausgangsmaterialien und/oder des Wirkstoffs

Die Prüfung des PA-Gehaltes kann am pflanzlichen Ausgangsmaterial, an der Zubereitung, dem Wirkstoff oder dem Fertigarzneimittel erfolgen, wobei immer der oben genannte Grenzwert des HMPC für das Fertigarzneimittel maßgeblich ist. Wird auf einer vorhergehenden Herstellungsstufe geprüft, muss gegebenenfalls eine Umrechnung der PA-Gehaltsspezifikation erfolgen. Die einzelnen Stufen weisen unterschiedliche Vor- und Nachteile bei der Prüfung auf. Erfolgt die Prüfung beispielsweise am pflanzlichen Ausgangsmaterial, ist ein geeigneter Probenziehplan auszuarbeiten, um auch punktuelle Verunreinigungen erfassen zu können. Die Prüfung am Fertigarzneimittel kann unter Umständen jedoch aufgrund von Matrixeffekten verwendeter Hilfsstoffe herausfordernd sein.

Dabei muss der Grenzwert präparatespezifisch umgesetzt werden, d. h., es ist u. a. von der Tagesdosis, der Anzahl der pflanzlichen Inhaltsstoffe (arzneilich wirksam und/oder Hilfsstoffe) etc. abhängig, welcher PA-Gehalt in den Ausgangsdrogen bzw. den daraus hergestellten pflanzlichen Zubereitungen und dem Fertigarzneimittel enthalten sein darf. Sofern für das Arzneimittel eine Anwendung bei Kindern bzw. Heranwachsenden vorgesehen ist, muss diese entsprechend den aktuellen HMPC-Empfehlungen ebenfalls in der Spezifikation Berücksichtigung finden.

Eine Stichprobenprüfung bei der PA-Bestimmung kann akzeptabel sein, wenn vollständige Unterlagen zur analytischen Methode, zur Validierung sowie zu den Referenzsubstanzen vorliegen und zur Begründung der Prüfplan sowie eine angemessene Anzahl an Messergebnissen mehrerer Chargen eingereicht werden. Dabei sollten die Daten ggf. verschiedene Lieferanten bzw. Herkünfte des pflanzlichen Ausgangsmaterials bzw. des Wirkstoffs berücksichtigen. Nur für ätherische Öle ist die Aufnahme einer PA-Spezifikation aufgrund ihrer hydrophoben Eigenschaften – PA sind hydrophil – und ihrer Herstellung nicht erforderlich.

### BESONDERHEITEN HOMÖOPATHISCHER UND ANTHROPOSOPHISCHER ARZNEIMITTEL

Der Vorteil vieler homöopathischer und anthroposophischer Arzneimittel in Bezug auf eine mögliche PA-Belastung ist das häufig in stark verdünnter Form vorliegende verarbeitete pflanzliche Ausgangsma-

### REFERENZEN

1. Bundesgesundheitsamt: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Abwehr von Arzneimittelrisiken – Stufe II) vom 05. Juni 1992, Bundesanzeiger 1992, Nr. 111: 4805

2. BfArM: Bekanntmachung zur Prüfung des Gehalts an Pyrrolizidinalkaloiden zur Sicherstellung der Qualität und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, die pflanzliche Stoffe bzw. pflanzliche Zubereitungen oder homöopathische Zubereitungen aus pflanzlichen Ausgangsstoffen als Wirkstoffe enthalten, vom 01.03.2016; [www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/besTherap/bm-besTherap-20160301-pa-pdf.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/besTherap/bm-besTherap-20160301-pa-pdf.html) (abgerufen am 11.07.2022)

3. BfR: Pyrrolizidine alkaloids in herbal teas and teas. BfR Opinion No. 018/2013 of 05 July 2013. Bundesinstitut für Risikobewertung; [www.bfr.bund.de/cm/349/pyrrolizidine-alkaloids-in-herbal-teas-and-teas.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/349/pyrrolizidine-alkaloids-in-herbal-teas-and-teas.pdf) (abgerufen am 11.07.2022)

**Abbildungen 2–4 (v.l.n.r.):**  
**Huflattich** (*Tussilago farfara*),  
**Beinwell** (*Symphytum officinale*),  
**Hundszunge** (*Cynoglossum officinale*)



4. EMA: Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs). 2014. EMA/HMPC/893108/2011; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2014/12/WC500179559.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2014/12/WC500179559.pdf) (abgerufen am 11.07.2022)

5. EMA: Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids. 2016. EMA/HMPC/328782/2016; [www.ema.europa.eu/documents/public-statement/public-statement-contamination-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal-products-pyrrolizidine-alkaloids\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/public-statement/public-statement-contamination-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal-products-pyrrolizidine-alkaloids_en.pdf) (abgerufen am 11.07.2022)

6. EMA: Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) including recommendations regarding contamination of herbal medicinal products with PAs. 2021. EMA/HMPC/893108/2011 Rev. 1; [www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids\\_en-0.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids_en-0.pdf) (abgerufen am 11.07.2022)

7. BAH, BPI: Code of practice to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contaminations of medicinal products of plant origin. 2016; [www.journals.elsevier.com/journal-of-applied-research-on-medicinal-and-aromatic-plants/news/code-of-practice-to-prevent-and-reduce-pyrrolizidine-alkaloid](http://www.journals.elsevier.com/journal-of-applied-research-on-medicinal-and-aromatic-plants/news/code-of-practice-to-prevent-and-reduce-pyrrolizidine-alkaloid) (abgerufen am 11.07.2022)

terial, sodass bereits rechnerisch für das Fertigarzneimittel ein bedenklicher PA-Gehalt ausgeschlossen werden kann. Nichtsdestotrotz sind in Deutschland zahlreiche homöopathische und anthroposophische Arzneimittel mit nur in geringem Verdünnungsgrad vorliegenden pflanzlichen Ausgangsmaterial auf dem Markt. In diesen Fällen kann eine PA-Kontamination nicht per se ausgeschlossen werden und so sind auch hier die oben genannten PA reduzierenden Maßnahmen erforderlich und über festgelegte Gehaltsspezifikationen im Fertigarzneimittel der vom HMPC empfohlene Grenzwert einzuhalten.

Da für homöopathische und anthroposophische Arzneimittel häufig bereits geringe Mengen pflanzlichen Ausgangsmaterials für die Herstellung ausreichen, kann hier zusätzlich auf eine manuelle statt mechanische Ernte zurückgegriffen werden. Dadurch kann der Anteil an fremden Bestandteilen, die potenziell PA enthalten, deutlich gesenkt, ggf. sogar nahezu ausgeschlossen werden. Wird dagegen das pflanzliche Ausgangsmaterial für die Arzneimittelherstellung eingekauft, gibt es weitere sensible Faktoren, die wie bei Phytotherapeutika Beachtung finden sollten, wie die geografische Lage (z. B. Belastung aufgrund PA-haltiger Stäube durch Pollen) oder die Art der Trocknung (natürliche Trocknung im Freien oder Trocknung unter kontrollierten Bedingungen).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte können pharmazeutische Unternehmer produktspezifische Berechnungen, Daten oder darauf beruhende Konzepte vorlegen, aufgrund derer die Aufnahme einer PA-Spezifikation nicht erforderlich ist (sichere Potenzstufe des Wirkstoffes/der Wirkstoffe) oder die eine Stichprobenprüfung rechtfertigen. Die erste sichere Potenzstufe ist abhängig von der eingesetzten Herstellungsvorschrift, der Darreichungsform und – im Falle von zugelassenen Homöopathika oder Anthroposophika – von der Dosierung. Bei registrierten homöopathischen Arzneimitteln werden durch das BfArM definierte toxikologische Bezugsgrößen (Bsp. 10 ml für flüssige orale Darreichungsformen) als Berechnungsgrundlage für eine mögliche maximale Tageszufuhr herangezogen.

### FAZIT

Dieser Überblick über die Historie der Entwicklung der regulatorischen Vorgaben zum Schutz der Bevölkerung vor einer schädlichen Belastung mit Pyrrolizidinalkaloiden durch Arzneimittel zeigt die verantwortungsbewusste Arbeit verschiedener nationaler und internationaler Behörden bzw. Gremien und die stetige Berücksichtigung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse. Das BfArM hat das Thema frühzeitig aufgegriffen und im Austausch mit der betroffenen pharmazeutischen Industrie Lösungsansätze verfolgt, um Patienten zu schützen. Im Weiteren engagierte sich das BfArM bei der Erstellung der Monografie 2.8.26 des Europäischen Arzneibuches und des aktuellen Public Statements des HMPC, die zu einem harmonisierten Vorgehen in Bezug auf die regulatorischen Anforderungen auf europäischer Ebene beitragen.



## // Langwirksame Wachstumshormonanaloga zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern und Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel: einmal wöchentliche Gabe //

M. FRIZLER  
J. PAESLER  
(BfArM)

Ein Wachstumshormonmangel kann isoliert oder in Verbindung mit einem Mangel an anderen Hypophysenhormonen auftreten. Abhängig von dem Zeitpunkt des ersten Auftretens wird zwischen einem pädiatrischen Wachstumshormonmangel (growth hormone deficiency, GHD) und einem Wachstumshormonmangel mit Beginn im Erwachsenenalter (adult-onset growth hormone deficiency, AGHD) unterschieden, wobei der pädiatrische Wachstumshormonmangel in Abhängigkeit von der kausalen Ursache auch im Erwachsenenalter persistieren kann.<sup>1,2</sup>

Bei Kindern führt ein Wachstumshormonmangel typischerweise zu Wachstumsverzögerungen und Minderwuchs mit normalen Proportionen.<sup>1</sup> Bei Erwachsenen stehen Stoffwechselstörungen im Vordergrund, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität assoziiert sein können.<sup>3</sup>

Die Behandlung eines Wachstumshormonmangels erfolgt durch die Substitution des endogenen Wachstumshormons mit rekombinant hergestelltem Somatotropin. Herkömmliches rekombinantes Somatotropin wird einmal täglich subkutan injiziert.<sup>4</sup> Seit 2021 sind zusätzlich langwirksame Somatotropinanaloga zur einmal wöchentlichen subkutanen Anwendung als therapeutische Alternative zugelassen.

In diesem Artikel werden Grundzüge des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Erwachsenen vorgestellt und bestehende pharmakotherapeutische Optionen diskutiert. Anschließend wird auf langwirksame Somatotropinanaloga zur einmal wöchentlichen Anwendung eingegangen und die Prinzipien der Therapieüberwachung bei der Behandlung mit diesen Wirkstoffen werden unter Betrachtung ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Besonderheiten erläutert.

### EPIDEMIOLOGIE

Der pädiatrische Wachstumshormonmangel hat eine geschätzte jährliche Inzidenz von rund 2,2 bis 3,3 pro 100.000 Kinder.<sup>5,6</sup> Die jährliche Inzidenz für einen Wachstumshormonmangel mit Beginn im Erwachsenenalter beträgt rund 1,2 bis 1,7 Fälle pro 100.000 Personen.<sup>5,7</sup>

Es gibt Hinweise aus epidemiologischen Studien, dass das männliche Geschlecht häufiger von einem Wachstumshormonmangel betroffen ist.<sup>5,8-10</sup> In einer großen landesweiten Studie in Dänemark wurden statistisch signifikante Unterschiede in der Inzidenz bei weiblichen und männlichen Personen festgestellt.<sup>5</sup> Verglichen mit Frauen war die geschätzte Inzidenz für einen Wachstumshormonmangel mit Beginn im Erwachsenenalter bei Männern in dieser Studie etwa 1,3-fach höher.<sup>5</sup> Ein ähnlicher Trend wurde auch in der pädiatrischen Population beobachtet: Kinder männlichen Geschlechts hatten in der Studie eine etwa 1,5-fach höhere Inzidenz für einen Wachstumshormonmangel im Vergleich zu Kindern weiblichen Geschlechts.<sup>5</sup>

Aus den vorhandenen epidemiologischen Studien geht hervor, dass Tumore der Hypophyse die häufigste Ursache für einen Wachstumshormonmangel mit Beginn im Erwachsenenalter darstellen.<sup>5,7</sup> In der o. g. Studie in Dänemark waren die identifizierten ursächlichen Diagnosen in der pädiatrischen Population sehr heterogen, wobei Tumore der Hypophyse, idiopathischer Wachstumshormonmangel und Kranio-pharyngeom am häufigsten berichtet wurden.<sup>5</sup> Einigen anderen Quellen zufolge ist die Ursache des isolierten Wachstumshormonmangels bei der Mehrzahl der betroffenen Kinder nicht klar erkennbar (idiopathisch).<sup>1,11</sup>

### ÄTIOLOGIE

Ein Wachstumshormonmangel kann angeboren, erworben oder idiopathisch sein.<sup>11</sup> Einige Beispiele für mögliche Ursachen sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Mögliche Ursachen für einen Wachstumshormonmangel<sup>12,13</sup>**

<b>angeborene Formen</b>	<b>Gendefekte</b>
	<b>Fehlbildungen des Gehirns</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corpus-callosum-Agenesie</li> <li>• Septo-optische Dysplasie (De-Morsier-Syndrom)</li> <li>• Holoprosencephalie</li> <li>• Enzephalozele</li> <li>• Hydrocephalus</li> </ul>
	<b>Mittelliniendefekte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lippen- und Gaumenspalte</li> <li>• SMMCI-Syndrom</li> <li>• Cornelia-de-Lange-Syndrom</li> <li>• CHARGE-Syndrom</li> </ul>
<b>erworbene Formen</b>	<b>Tumore der Hypophyse und/oder des Hypothalamus</b> <b>Hirnmetastasen</b> <b>Hirnzysten</b> <b>kraniale Radiotherapie</b> <b>neurochirurgische Eingriffe</b> <b>Chemotherapie</b> <b>traumatische Hirnverletzungen</b> <b>Hirninfectionen</b> <b>Hypophysenapoplex</b> <b>psychische Deprivation</b>

Die Ursachen eines angeborenen Wachstumshormonmangels können autosomal dominant oder rezessiv vererbte Genmutationen oder morphologische Fehlbildungen des Gehirns sein, wobei eine ausgeprägte Fehlbildung der Hypophyse selbst fast immer mit einem Wachstumshormonmangel assoziiert ist.<sup>11</sup> Eine Verletzung der Hypophyse und/oder des Hypothalamus durch traumatische Einwirkungen, Infektionen, Tumore, eine kraniale Bestrahlung oder chirurgische Eingriffe können zu einem erworbenen Wachstumshormonmangel führen; dieser ist dann oft mit einem Mangel an anderen Hypophysenhormonen verbunden.<sup>11</sup> Bei einem idiopathischen Wachstumshormonmangel liegen keine bekannten und erkennbaren Ursachen vor.

### KLINISCHE MANIFESTATIONEN

Der klinische Verlauf ist sehr variabel und sowohl vom Alter als auch von der Schwere des Wachstumshormonmangels abhängig.<sup>12</sup>

Bei Neugeborenen kann sich ein Wachstumshormonmangel in Form neonataler Hypoglykämie, Mikrophallus (mit oder ohne Hodenhochstand) oder einer längerdauernden Gelbsucht äußern.<sup>12</sup> Das Geburtsgewicht bei betroffenen Neugeborenen ist üblicherweise im Normalbereich, auch wenn eine ca. zehnpromtente Verringerung des fetalen Gewichts in der späten Schwangerschaft möglich ist.<sup>12</sup>

Bei Kindern führt ein Wachstumshormonmangel typischerweise zur Wachstumsverzögerung, die üblicherweise mit einem Minderwuchs mit normalen Proportionen assoziiert ist.<sup>1</sup> Bei schwerem Wachstumshormonmangel ist die Wachstumsgeschwindigkeit bereits während des ersten Lebensjahres reduziert.<sup>12</sup> Kinder mit einem Wachstumshormonmangel haben oft Mittelgesichtshypoplasie, Hypotonie, hohe Stimme, dünnes Haar, langsames Nagelwachstum und Stammfettsucht.<sup>12</sup>

Bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel stehen Stoffwechselstörungen im Vordergrund, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität assoziiert sein können.<sup>3</sup> Andere Manifestationen schließen unter anderem in Abhängigkeit von der Schwere des Wachstumshormonmangels auch neuropsychiatrische und kognitive Komplikationen ein.<sup>14</sup>

### PHARMAKOTHERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN

Die Therapie eines manifesten Wachstumshormonmangels erfolgt durch die Substitution des endogenen Wachstumshormons mit rekombinant hergestelltem Somatotropin.<sup>1</sup>

Die Behandlung mit rekombinantem Somatotropin, das einmal täglich subkutan injiziert wird, bewirkt bei Kindern mit schwerem Wachstumshormonmangel ein Aufholwachstum über mehrere Jahre.<sup>15</sup>

Die aktuelle Leitlinie der Pediatric Endocrine Society empfiehlt bei pädiatrischen Patienten eine initiale Tagesdosis von 0,022–0,035 mg/kg Körpergewicht, mit einer nachfolgenden Individualisierung der Tagesdosis.<sup>16</sup> Die Behandlung sollte bis zum Verschluss der Epiphysenfugen fortgeführt werden.<sup>15</sup> Für genauere Dosierungsempfehlungen wird auf die Fachinformationen der einzelnen somatotropinhaltenen Arzneimittel verwiesen.<sup>17</sup> Die o. g. Leitlinie empfiehlt, dass Plasmaspiegel des IGF-1 (insulin-like growth factor 1) zur Therapiekontrolle während der Behandlung mit rekombinantem Somatotropin gemessen werden und dass die Dosis reduziert werden sollte, wenn die Plasmaspiegel des IGF-1 den Normbereich übersteigen.<sup>16</sup>

Die am besten dokumentierten Effekte von rekombinantem Somatotropin zur täglichen Anwendung bei erwachsenen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel ist die Reduzierung der Fettmasse und die Erhöhung der fettfreien Körpermasse.<sup>3</sup> Daneben wurde eine Erhöhung der Knochenmineraldichte berichtet.<sup>3</sup> Es gibt Hinweise aus epidemiologischen Studien auf eine niedrigere Gesamt mortalität bei

Patienten mit einem schweren Wachstumshormonmangel, die eine Behandlung mit rekombinantem Somatotropin zur täglichen Anwendung erhalten; randomisierte klinische Langzeitstudien zur Untersuchung der Effekte der Behandlung mit rekombinantem Somatotropin auf kardiovaskuläre Mortalität fehlen jedoch weiterhin.<sup>3, 18–20</sup>

Die aktuelle Leitlinie der American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology empfiehlt eine geringere initiale Tagesdosis von rekombinantem Somatotropin von 0,1–0,2 mg bei erwachsenen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel, die zusätzlich Diabetes mellitus/Schwangerschaftsdiabetes, Übergewicht oder höheres Alter haben, um eine Beeinträchtigung des Glukosemetabolismus zu vermeiden.<sup>18</sup> Eine höhere initiale Tagesdosis (0,3–0,4 mg) kann bei nicht diabetischen jüngeren (<30 Jahre) Patienten und Frauen unter oraler Östrogentherapie in Erwägung gezogen werden.<sup>18</sup> Die Dosis sollte anschließend, basierend auf klinischem Ansprechen, den IGF-1-Werten und der Verträglichkeit, individuell angepasst werden.<sup>18</sup> Für genauere Dosierungsempfehlungen wird auf die Fachinformationen der einzelnen somatotropinhaltigen Arzneimittel verwiesen.<sup>17</sup> Die o. g. Leitlinie empfiehlt außerdem die Überwachung der Plasmaspiegel des IGF-1 zur Therapiekontrolle.<sup>18</sup> Der durchschnittliche SDS-Wert (standard deviation score) des IGF-1 sollte innerhalb des altersspezifischen Normalbereichs von –2 bis +2 liegen.<sup>18</sup>

Die Angaben zur Pharmakokinetik von rekombinantem Somatotropin sind in den einzelnen Fachinformationen leicht unterschiedlich. Die nachfolgenden Informationen zur Pharmakokinetik sind deswegen als Bereiche angegeben. Für exakte Angaben wird auf die Fachinformationen der einzelnen somatotropinhaltigen Arzneimittel verwiesen.<sup>17</sup> Die absolute Bioverfügbarkeit von rekombinantem Somatotropin liegt nach subkutaner Gabe im Bereich von 80 Prozent. Das pharmakokinetische Profil von rekombinantem Somatotropin ist im Wesentlichen durch das Erreichen der maximalen Serumkonzentration drei bis sechs Stunden nach subkutaner Gabe charakterisiert, mit einem Abfall zum Ausgangswert innerhalb der nächsten 24 Stunden ohne nennenswerte Speicherung. Es gibt Hinweise darauf, dass die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration bei Kindern und Erwachsenen unterschiedlich sein kann.<sup>21</sup> Die Halbwertszeit nach subkutaner Gabe liegt im Bereich von zwei bis vier Stunden.

Rekombinantes Somatotropin erhöht die Serumkonzentration des IGF-1, der die meisten Effekte des Wachstumshormons vermittelt, und die Konzentration des IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein-3) im Serum.<sup>3, 16</sup> Das Körpergewicht scheint die Effekte von Somatotropin auf die Produktion des IGF-1 zu beeinflussen.<sup>21</sup> Darin begründet sich möglicherweise die Notwendigkeit einer höheren Dosis von Somatotropin bei Kindern, um das gleiche IGF-1-Ansprechen wie bei Erwachsenen zu erreichen.<sup>21</sup> In einer Studie an gesunden Probanden lag die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration des IGF-1 nach subkutaner Verabreichung von Somatotropin im Bereich von 14–28 Stunden (14 Stunden bei Frauen und 21 Stunden bei Männern nach subkutaner Gabe von 0,033 mg Somatotropin pro kg Körpergewicht; 17 Stunden bei Frauen und 28 Stunden bei Männern nach subkutaner Gabe von 0,083 mg Somatotropin pro kg Körpergewicht).<sup>22</sup> Während die Serumkonzentration von Somatotropin bei einer einmal täglichen subkutanen Anwendung eine substantielle Fluktuation innerhalb von 24 Stunden zeigt, ist das zeitliche IGF-1-Profil nach Erreichen des Fließgleichgewichts relativ stabil.<sup>21</sup>

IGF-1 werden mitogene und antiapoptotische Effekte zugeschrieben, diese Effekte wurden in normalen Zellen und in Krebszellen *in vitro* festgestellt.<sup>23</sup> Es wurde außerdem gezeigt, dass supraphysiologische Dosen des Wachstumshormons Neoplasien bei Ratten induzieren können.<sup>23</sup> Transgene Mäuse, die das Wachstumshormon bzw. den IGF-1 in der Milchdrüse überproduzieren, haben ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs.<sup>23</sup> Bei Menschen zeigten einige nicht interventionelle Kohortenstudien ein erhöhtes Risiko für bestimmte Tumorarten im Zusammenhang mit endogen erhöhten Konzentrationen des Wachstumshor-

mons (Akromegalie).<sup>23–25</sup> Daneben wurde gezeigt, dass bestimmte GH1-Polymorphismen, die mit einer niedrigeren Konzentration des Wachstumshormons und des IGF-1 einhergehen, das Risiko für Darmkrebs reduzieren können.<sup>23</sup> Es gab auch Hinweise aus früheren epidemiologischen Studien, dass die Behandlung mit Wachstumshormon mit einem erhöhten Risiko für Neoplasien assoziiert sein könnte.<sup>23</sup> Neuere größere epidemiologische Studien zeigten jedoch kein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei den mit Somatotropin behandelten Patienten und kein allgemein erhöhtes Risiko für Neoplasien, wenn keine Krebserkrankung in der Vorgeschichte zu verzeichnen war.<sup>26–29</sup> Zusammenfassend kann auf Basis der derzeit vorhandenen Daten aus epidemiologischen Studien nicht geschlussfolgert werden, dass das Krebsrisiko bei den mit rekombinantem Somatotropin behandelten Patienten ohne Risikofaktoren für Krebserkrankungen substanzial erhöht ist, auch wenn die epidemiologische Evidenz kontrovers erscheint. Auch wenn aus den Daten der vorhandenen Studien keine sichere Obergrenze für den IGF-1 hergeleitet werden kann,<sup>16</sup> wird in den aktuellen medizinischen Leitlinien zwecks Reduzierung des Risikos von Nebenwirkungen – einschließlich des bedeutsamen potenziellen Risikos von Neoplasien – empfohlen, dass durchschnittliche Serumkonzentrationen des IGF-1 im Normalbereich angestrebt werden sollten.<sup>16, 18</sup>

Ein weiteres bedeutsames potenzielles Risiko der Behandlung mit rekombinantem Somatotropin ist die Beeinflussung des Glukosestoffwechsels.<sup>30</sup> Studien, die den Effekt des Wachstumshormons auf den Glukosestoffwechsel untersuchten, zeigten eine erhöhte Glukoseproduktion durch die gesteigerte Neusynthese von Glukose und Glykogenolyse in der Leber.<sup>30</sup> Beispielsweise liegt bei Patienten mit Akromegalie eine substanzial erhöhte Glukoneogenese in der Leber und der Niere vor.<sup>30</sup> Die Effekte von Somatotropin werden in vivo durch die Effekte des IGF-1 überlagert.<sup>30</sup> Die Rezeptoren für den IGF-1 und Insulin zeigen eine hohe Homologie bezüglich ihrer Struktur und biologischen Funktion.<sup>30</sup> IGF-1 und Insulin können deswegen ihre Rezeptoren gegenseitig schwach aktivieren.<sup>30</sup> Im Gegensatz zum Wachstumshormon bewirkt der IGF-1 eine Verringerung der Serumkonzentration von Glukose durch die Stimulation der Glukoseaufnahme und Glykogenogenese.<sup>30</sup> Es wurde gezeigt, dass die Verabreichung des IGF-1 bei Patienten mit Diabetes mellitus mit der Normalisierung der Glukoseserumkonzentration verbunden ist.<sup>30</sup> Zusammenfassend sind die Effekte von Somatotropin auf den Glukosestoffwechsel vielfältig, da diese durch die Effekte des IGF-1 überlagert werden. Die Behandlung mit rekombinantem Somatotropin, besonders in hoher Dosierung, kann mit einer Hyperglykämie assoziiert sein.<sup>30</sup> Es gibt eine limitierte Anzahl von Studien, die eine Langzeitbehandlung mit hohen Somatotropindosen mit dem Risiko für eine Insulinresistenz in Zusammenhang bringen.<sup>30</sup> Aus einer großen epidemiologischen Studie (GeNeSIS) gibt es auch die Evidenz für eine erhöhte Inzidenz für Diabetes mellitus Typ 2 bei den mit Somatotropin behandelten Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.<sup>29</sup> Allerdings hatten die meisten Patienten, die in der GeNeSIS-Studie Diabetes mellitus Typ 2 entwickelten, auch Risikofaktoren für diese Erkrankung.<sup>29</sup>

Insgesamt wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Somatotropinbehandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel als günstig erachtet. Um die mit der Therapie verbundenen Risiken zu minimieren, ist eine angemessene klinische und labormedizinische Überwachung von Patienten anzuraten. Im Speziellen sollte die Serumkonzentration des IGF-1 engmaschig überwacht werden, um die durchschnittliche Serumkonzentration des IGF-1 im Verlauf der Therapie im Normalbereich zu gewährleisten.

### LANGWIRKSAME WACHSTUMSHORMONANALOGA ALS NEUE BEHANDLUNGSOPTION

Mit Somapacitan (Sogroya) wurde im März 2021 ein Somatotropinanalogen zur einmal wöchentlichen Behandlung zugelassen.<sup>31</sup> Darauf folgten die Zulassungen von Lonapegsomatropin (Skytrofa) und Somatrogen (Ngenla), die ebenso Somatotropinanaloga zur einmal wöchentlichen Anwendung sind.<sup>32, 33</sup>

Mit den o. g. Arzneimitteln kann bei einem ähnlichen therapeutischen Effekt wie bei rekombinantem Somatropin zur täglichen Anwendung die Anzahl der notwendigen Injektionen reduziert werden. Dies könnte für Patienten, für die tägliche Injektionen einen Leidensdruck erzeugen, eine Verbesserung der Lebensqualität mit sich bringen. Außerdem kann die einmal wöchentliche Gabe mit mehr Flexibilität im Leben verbunden sein (Kurzreisen, Klassenfahrten, Übernachtungen bei Freunden etc.).

Im Folgenden wird auf die einzelnen Wirkstoffe dieser neuen Klasse eingegangen und ihre Besonderheiten werden erläutert.

### **SOMAPACITAN (SOGROYA)**

Somapacitan wurde am 31.03.2021 in der EU zugelassen.<sup>31</sup>

Es besteht aus 191 Aminosäuren und ähnelt dem endogenen Wachstumshormon.<sup>34, 35</sup> In der Position 101 weist jedoch die Aminosäurekette eine Substitution der Aminosäure Leucin durch die Aminosäure Cystein auf.<sup>34</sup> Dieser Substitutionsstelle ist zusätzlich eine Seitenkette, die aus einer albuminbindenden Fettsäureeinheit und einem hydrophilen Spacer besteht, hinzugefügt worden.<sup>34</sup>

Eine nicht kovalente, reversible Bindung an das endogene Albumin verzögert die Ausscheidung von Somapacitan und verlängert somit seine Halbwertszeit in vivo.<sup>34</sup> Der Wirkmechanismus von Somapacitan ist ähnlich dem Wirkmechanismus des endogenen Wachstumshormons.<sup>34</sup>

Die absolute Bioverfügbarkeit von Somapacitan bei Menschen wurde nicht untersucht.<sup>35</sup> Nach subkutaner Anwendung lag die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration von Somapacitan bei Patienten mit AGHD zwischen vier und 24 Stunden (Dosen: 0,02 mg/kg/Woche bis 0,12 mg/kg/Woche).<sup>35</sup> Somapacitan weist eine hohe Proteinbindung auf (>99%).<sup>35</sup> Die geschätzte terminale Halbwertszeit lag bei Patienten mit AGHD bei etwa zwei bis drei Tagen (Dosen: 0,02 mg/kg/Woche bis 0,12 mg/kg/Woche).<sup>35</sup> Somapacitan kann bis zu zwei Wochen lang im Kreislauf nachgewiesen werden.<sup>35</sup> Nach mehrfachen Dosen konnte keine nennenswerte Speicherung festgestellt werden.<sup>34</sup>

Die Gabe von Somapacitan induziert ein dosisabhängiges IGF-1-Ansprechen.<sup>35</sup> Ein Fließgleichgewicht wird nach ein bis zwei wöchentlichen Dosen erreicht.<sup>35</sup> Die Spiegel des IGF-1, die im Laufe der Woche schwanken, sind nach zwei bis vier Tagen maximal.<sup>35</sup> Das IGF-1-Profil von Somapacitan unterscheidet sich vom IGF-1-Profil von rekombinantem Somatropin zur einmal täglichen Anwendung.<sup>35</sup>

Somapacitan ist derzeit zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel zugelassen.<sup>35</sup> Das Arzneimittel liegt aktuell als Injektionslösung im Fertigpen zur subkutanen Anwendung in zwei verschiedenen Stärken (5 mg/1,5 ml und 10 mg/1,5 ml) vor.<sup>35</sup> Eine Bedienungsanleitung zur Anwendung des Fertigpens ist Teil der Produktinformation. Wenn eine Selbstanwendung angestrebt wird, sollte eine Schulung der Patienten über die korrekte Verabreichung durch das medizinische Personal anhand dieser Anleitung erfolgen, um möglichen Medikationsfehlern vorzubeugen.

Die Hauptstudie, in der die klinische Wirksamkeit und Sicherheit untersucht wurde, war die Studie REAL 1.<sup>34-36</sup> Diese Studie war eine randomisierte und placebokontrollierte klinische Prüfung, die zusätzlich eine aktive Kontrollgruppe hatte.<sup>35, 36</sup> Die Studie war eine Doppelblindstudie in Bezug auf die Somapacitan- und Placebogruppen.<sup>35, 36</sup> In Bezug auf die aktive Kontrolle (Somatropin) war die Studie unverblindet.<sup>35, 36</sup> In der Hauptphase dieser Studie, die 34 Wochen dauerte, wurden 301 nicht vorbehandelte Patienten mit AGHD (2:1:2) randomisiert und erhielten einmal wöchentlich Somapacitan oder Placebo oder täglich Somatropin.<sup>35, 36</sup> Ein Patient in der Somapacitan-Gruppe erhielt keine Behandlung.<sup>36</sup> Wichtige Patientencharakteristika der Studienteilnehmer können der Tabelle 2 entnommen werden.

**Tabelle 2: Wichtige Patientencharakteristika in der Studie REAL 1<sup>36</sup>**

	Somapacitan (n=120)	Somatropin (n=119)	Placebo (n=61)
Durchschnittsalter, Jahre	44,6	45,7	45,0
Frauenanteil, %	51,7	51,3	52,5
mittleres Körpergewicht, kg	76,2	76,0	69,8
mittlerer Body-Mass-Index, kg/m <sup>2</sup>	27,9	27,7	26,1
mittlerer Taillenumfang, cm	93,9	94,3	88,2
mittlerer IGF-1-SDS	-2,58	-2,53	-2,68
Beginn der Erkrankung, %			
im Kindesalter (idiopathisch)	17,5	17,6	21,3
im Kindesalter (organische Ursachen)	14,2	10,1	11,5
im Erwachsenenalter	68,3	72,3	67,2
Typ des Wachstumshormonmangels, n			
isoliert	2	3	4
in Verbindung mit einem Mangel an anderen Hypophysenhormonen	118	116	57

In der Tabelle 3 sind die initialen Dosen von Somapacitan/Placebo und Somatropin in der Studie REAL 1 dargestellt.

**Tabelle 3: Initiale Dosen in der Studie REAL 1<sup>36</sup>**

Gruppe	Initiale Dosis für Somapacitan oder Placebo	Initiale Dosis für Somatropin (äquivalente wöchentliche Dosis)
Patienten im Alter zwischen 23 und 60 Jahre	1,5 mg/Woche	0,2 mg/Tag (1,4 mg/Woche)
Patienten im Alter >60 Jahre	1,0 mg/Woche	0,1 mg/Tag (0,7 mg/Woche)
Frauen unter oraler Östrogentherapie (unabhängig vom Alter)	2,0 mg/Woche	0,3 mg/Tag (2,1 mg/Woche)

Nach der Einleitung der Therapie wurde die Dosis individuell angepasst, um ein IGF-1-SDS im Fließgleichgewicht im Bereich von -0,5 bis +1,75 zu erreichen.<sup>36</sup> Die maximal erlaubte wöchentliche Dosis von Somapacitan betrug 8 mg und die maximal erlaubte tägliche Dosis von Somatropin war 1,1 mg (1,0 mg in Japan).<sup>36</sup> Die individuelle Dosis sollte gemäß dem Studienprotokoll nach acht Wochen nicht mehr geändert werden, sie konnte jedoch im Ermessen der Prüfarzte aus Sicherheitsgründen reduziert

werden.<sup>36</sup> Die mittlere Behandlungsdauer und die mittlere Dosis in den einzelnen Behandlungsgruppen der Studie REAL 1 sind in der Tabelle 4 zu sehen.

**Tabelle 4: Dosis und Behandlungsdauer in der Hauptphase der Studie REAL 1<sup>36</sup>**

	<b>Somapacitan</b> (n=120)	<b>Somatropin</b> (n=119)	<b>Placebo</b> (n=61)
mittlere Behandlungsdauer, Tage	232	226	228
mittlere Behandlungsdosis	2,56 mg/Woche äquivalent zu 0,37 mg/Tag	0,33 mg/Tag äquivalent zu 2,31 mg/Woche	2,20 mg/Woche äquivalent zu 0,31 mg/Tag
mittlere Therapieadhärenz, %	95,5	90,6	93,9

Der primäre klinische Endpunkt der Studie war die Änderung des Stammfettanteils innerhalb von 34 Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert.<sup>35,36</sup> Die einzelnen Parameter für die Körperzusammensetzung wurden mittels einer Dual-Energie-Röntgenabsorptionsmessung (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) im Verlauf der Studie bestimmt.<sup>35,36</sup> Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Hauptphase der Studie REAL 1 sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Wichtige Wirksamkeitsbefunde in der Hauptphase der Studie REAL 1 nach 34 Wochen<sup>35</sup>**

<b>Parameter</b> (geschätzte mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert nach 34 Wochen)	<b>Soma- pacitan</b> (n=120)	<b>Soma- tropin</b> (n=119)	<b>Placebo</b> (n=61)	<b>Differenz Somapacitan – Placebo</b> [95 %-KI] p-Wert	<b>Differenz Somapacitan – Somatropin</b> [95 %-KI]
primärer Endpunkt: Stammfettanteil, %	-1,06	-2,23	0,47	-1,53 [-2,68; -0,38] 0,0090	1,17 [0,23; 2,11]
viszerales Fettgewebe, cm <sup>2</sup>	-10	-9	3	-14 [-21; -7]	-1 [-7; 4]
Skelettmuskelmasse an den Extremitäten, g	558	462	-121	679 [340; 1019]	96 [-182; 374]
fettfreie Körpermasse, g	1394	1345	250	1144 [459; 1829]	49 [-513; 610]
IGF-1-SDS	2,40	2,37	-0,01	2,40 [2,09; 2,72]	0,02 [-0,23; 0,28]

Gegenüber Placebo wurde eine statistisch signifikante Differenz in Bezug auf die Reduzierung des Stammfettanteils zugunsten von Somapacitan festgestellt. Numerisch war Somatropin zur täglichen Anwendung in Bezug auf die Reduzierung des Stammfettanteils Somapacitan überlegen, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Bezüglich anderer Parameter war die Wirksamkeit von Somapacitan und Somatropin zur täglichen Anwendung vergleichbar. Während der Studie hatten insgesamt sieben Patienten in der Somapacitan-Gruppe und vier Patienten in der Somatropin-Gruppe



in der Behandlungsperiode mit der fixierten Dosis (Wochen 9–34) einen IGF-1-SDS von mehr als +2 zumindest an einem Zeitpunkt.<sup>36</sup>

In der Hauptphase der Studie REAL 1 wurden bei insgesamt 53 Prozent der mit Somapacitan behandelten Patienten nach einer achtwöchigen Dosistitrationsphase IGF-1-SDS-Werte von 0 und höher erreicht (Tabelle 6).<sup>35</sup> Dieser Anteil war jedoch in bestimmten Patientengruppen niedriger (Tabelle 6).<sup>35</sup>

**Tabelle 6: Anteil der mit Somapacitan behandelten AGHD-Patienten mit IGF-1-SDS-Werten über 0 nach einer achtwöchigen Dosistitrationsphase<sup>35</sup>**

Männer	Frauen, die kein orales Östrogen einnehmen	Frauen, die orales Östrogen einnehmen	GH-Mangel mit Beginn im Kindesalter	GH-Mangel mit Beginn im Erwachsenenalter	Alle
71 %	46 %	32 %	39 %	60 %	53 %

Der Anteil von Patienten, die den anvisierten IGF-1-SDS-Wert über 0 erreichten, war speziell niedriger in den Subgruppen von Frauen unter oraler Östrogentherapie und Patienten mit Beginn der Erkrankung im Kindesalter.<sup>35</sup> Simulationsanalysen deuten darauf hin, dass der Anteil der Patienten, die IGF-1-SDS-Werte über 0 erreichen, höher sein könnte, wenn in der Studie eine weitere Dosistitration über die achte Woche hinaus erlaubt gewesen wäre.<sup>35</sup> Die Effektivität von Somapacitan in den Subgruppen wird in einer vereinbarten nicht interventionellen Studie nach Zulassung, die einige sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit hat, weitergehend charakterisiert.<sup>34</sup>

Für weitere Informationen zur klinischen Wirksamkeit wird auf den EPAR (European Public Assessment Report) verwiesen.<sup>34</sup>

Insgesamt waren zum Zeitpunkt des Zulassungsantrags 333 erwachsene Patienten mit einem Wachstumshormonmangel in Phase-3-Studien gegenüber Somapacitan exponiert.<sup>34</sup> Davon wurden 319 Patienten (95,8 %) für mehr als sechs Monate, 253 Patienten (76,0 %) für mehr als zwölf Monate und 109 Patienten (32,7 %) für mehr als 18 Monate behandelt.<sup>34</sup>

Eine ähnliche Verteilung der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen war im klinischen Entwicklungsprogramm zu verzeichnen.<sup>34</sup> Für die Auflistung der im klinischen Entwicklungsprogramm festgestellten Nebenwirkungen wird auf die Fachinformation von Sogroya verwiesen.<sup>35</sup> Insgesamt war das Kurzzeitriskoprofil von Somapacitan mit dem Risikoprofil von Somatropin zur täglichen Anwendung vergleichbar.<sup>34</sup> Die klinische Langzeitsicherheit von Somapacitan in der realen klinischen Praxis wird im Rahmen einer vereinbarten Langzeitstudie nach Zulassung weitergehend charakterisiert.<sup>34</sup> Diese Studie hat neben einer weitergehenden Charakterisierung der klinischen Sicherheit und Wirksamkeit auch die Untersuchung der Patientenzufriedenheit (Lebensqualität) zum Ziel.<sup>34</sup>

Nach einer für die jeweilige Patientengruppe festen Startdosis wird die Dosis von Somapacitan individuell angepasst.<sup>35</sup> In der aktuellen Fachinformation wird empfohlen, die Dosis in Abständen von zwei bis vier Wochen schrittweise um 0,5 mg bis 1,5 mg zu erhöhen.<sup>35</sup> Die maximale wöchentliche Dosis sollte 8 mg Somapacitan nicht übersteigen.<sup>35</sup> Für Details zur Dosierung wird auf die aktuelle Fachinformation verwiesen.<sup>35</sup>

Der IGF-1-Spiegel im Serum sollte als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden.<sup>35</sup> Der IGF-1 sollte im Serum drei bis vier Tage nach der Anwendung von Somapacitan bestimmt werden.<sup>35</sup>

In manchen Fällen kann eine längere Dosistitration notwendig sein.<sup>35</sup> Es wird angestrebt, IGF-1-SDS-Werte innerhalb des altersangepassten Referenzbereichs (0 und +2) innerhalb von zwölf Monaten zu erreichen.<sup>35</sup>

### **LONAPEGSOMATROPIN (SKYTROFA)**

Lonapegsomatropin wurde am 11.01.2022 in der EU zugelassen.<sup>32</sup>

Lonapegsomatropin ist ein rekombinant hergestelltes Somatropin, das über einen TransCon-Linker mit einem Methoxypolyethylenglykol(mPEG)-Träger konjugiert ist.<sup>37</sup> Der Träger schirmt Lonapegsomatropin vor renaler Ausscheidung und rezeptorvermittelter Elimination ab.<sup>37</sup> Nach subkutaner Verabreichung wird aus Lonapegsomatropin – durch die Selbstspaltung des TransCon-Linkers über eine Kinetik der ersten Ordnung – vollständig aktives Somatropin freigesetzt.<sup>37</sup> Die Menge und Konzentration von Lonapegsomatropin wird deswegen in mg Somatropin angegeben und bezieht sich auf den Somatropinanteil ohne den mPEG-Linker.<sup>38</sup> Das freigesetzte Somatropin, das aus 191 Aminosäuren besteht, hat dieselbe Wirkungsweise wie das endogene Wachstumshormon.<sup>38</sup>

Die absolute Bioverfügbarkeit von Lonapegsomatropin nach subkutaner Verabreichung wurde nicht untersucht.<sup>38</sup> Nach subkutaner Anwendung einer Dosis Lonapegsomatropin entsprechend 0,24 mg Somatropin/kg/Woche lag die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration von Lonapegsomatropin bei Kindern mit GHD bei 25 Stunden, die maximale Serumkonzentration von freigesetztem Somatropin war in dieser Patientenpopulation nach zwölf Stunden zu verzeichnen.<sup>38</sup> Die beobachtete Halbwertszeit von Lonapegsomatropin bei pädiatrischen GHD-Patienten lag bei 30,7 Stunden.<sup>38</sup> Die scheinbare Halbwertszeit von Somatropin, das aus Lonapegsomatropin freigesetzt wird, betrug etwa 25 Stunden.<sup>38</sup> Eine Akkumulation von Lonapegsomatropin oder Somatropin nach wiederholter Gabe wurde nicht beobachtet.<sup>38</sup>

Nach subkutaner Verabreichung von Lonapegsomatropin wurde ein lineares IGF-1-Ansprechen beobachtet.<sup>38</sup> Im Vergleich zur täglichen Anwendung unterscheidet sich das IGF-Profil von Lonapegsomatropin. Im Fließgleichgewicht ergaben sich etwa zwei Tage nach subkutaner Verabreichung von Lonapegsomatropin die Höchstwerte des IGF-1.<sup>38</sup> Die wöchentlichen Mittelwerte des IGF-1 wurden etwa 4,5 Tage nach der Verabreichung gemessen.<sup>38</sup>

Lonapegsomatropin ist derzeit zur Behandlung der Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von drei bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons zugelassen.<sup>38</sup> Das Arzneimittel liegt derzeit als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone vor, wobei unterschiedliche Stärken zugelassen sind (3 mg, 3,6 mg, 4,3 mg, 5,2 mg, 6,3 mg, 7,6 mg, 9,1 mg, 11 mg und 13,3 mg; die Angabe der Stärke bezieht sich auf die Menge des Somatropinanteils).<sup>38</sup> Eine Bedienungsanleitung zur Anwendung der Zweikammerpatrone ist Teil der Produktinformation. Für den Fall einer Selbstanwendung bzw. der Anwendung durch eine Betreuungsperson wird auf die Wichtigkeit der Schulung des Patienten bzw. der Betreuungsperson über die korrekte Verabreichung anhand dieser Anleitung hingewiesen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lonapegsomatropin wurde in klinischen Studien der Phase 3 mit 306 pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel untersucht.<sup>37, 38</sup>

In einer 52-wöchigen, randomisierten, offenen und aktiv-kontrollierten klinischen Prüfung (heiGHT), die 161 behandlungsnaive Kinder mit einem Wachstumshormonmangel einschloss, wurde Lonapegsomatropin mit Somatropin zur täglichen Anwendung verglichen.<sup>37–39</sup> Wichtige Patientencharakteristika der Studienteilnehmer können der Tabelle 7 entnommen werden.

**Tabelle 7: Wichtige Patientencharakteristika in der Studie heiGHt<sup>39</sup>**

	Lonapegsomatropin (n=105)	Somatropin (n=56)
Durchschnittsalter, Jahre	8,5	8,5
Frauenanteil, %	18	18
mittleres Knochenalter, Jahre	5,8	6,0
SDS der mittleren Körpergröße	-2,89	-3,00
mittleres Gewicht, kg	21,0	21,2
mittlerer Body-Mass-Index, kg/m <sup>2</sup>	16,1	16,5
mittlerer IGF-1-SDS	-2,08	-1,96
Ätiologie		
isoliert idiopathisch, %	65	66
isoliert organisch, %	18	16
in Verbindung mit einem Mangel an anderen Hypophysenhormonen, %	17	18

Während der Studie erhielten Patienten mittels einer subkutanen Injektion entweder Lonapegsomatropin (0,24 mg Somatropin/kg/Woche) oder eine äquivalente Dosis von Somatropin (0,034 mg/kg/Tag) für eine Dauer von 52 Wochen.<sup>38, 39</sup>

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das annualisierte Größenwachstum in der Woche 52.<sup>38, 39</sup> Die Behandlung mit Lonapegsomatropin über 52 Wochen ergab ein im Vergleich zu Somatropin nicht unterlegenes annualisiertes Größenwachstum.<sup>38, 39</sup> Die wichtigen Wirksamkeitsbefunde aus der Studie sind in der Tabelle 8 aufgeführt.

**Tabelle 8: Wichtige Wirksamkeitsbefunde aus der Studie heiGHt in der Woche 52<sup>38</sup>**

	Lonapegsomatropin (n = 105)	Somatropin (n = 56)	Behandlungs- unterschied (Lonapegsomatropin – Somatropin)
primärer Endpunkt: annualisiertes Größenwachstum, cm/Jahr <sup>a</sup> [95 %-KI]	11,2 [10,7–11,6]	10,3 [9,7–10,9]	0,9 <sup>b</sup> [0,2–1,5]
SDS der Körpergröße, Änderung gegen- über Anfangswert <sup>a</sup> [95 %-KI]	1,10 [1,02–1,18]	0,96 [0,85–1,06]	0,14 <sup>c</sup> [0,03–0,26]
Kategorie des mittleren IGF-1-SDS, %			nicht analysiert
< 0	23,1	40,7	
0 bis +2	69,2	57,4	
+2 bis +3	7,7	1,9	
> +3	0	0	

<sup>a</sup> Mittelwert der kleinsten Quadrate (least squares mean); <sup>b</sup> p=0,0088 (2-seitig); <sup>c</sup> p=0,0149 (2-seitig)

Für weitere Informationen zur klinischen Wirksamkeit wird auf den EPAR verwiesen.<sup>37</sup>

Zum Zeitpunkt des Zulassungsantrags wurden insgesamt 306 Kinder mit GHD gegenüber mindestens einer Dosis von Lonapegsomatropin exponiert.<sup>37</sup> Davon wurden 290 Kinder für mehr als ein Jahr und

## REFERENZEN

1. MSD Manual. Ausgabe für medizinische Fachkreise. Wachstumshormonmangel bei Kindern; [www.msmanuals.com/de-de/profi/p%C3%A4diatrie/endo-krine-st%C3%B6rungen-bei-kindern/wachstumshormonmangel-bei-kindern?query=Wachstumshormonmangel%20bei%20Kindern](http://www.msmanuals.com/de-de/profi/p%C3%A4diatrie/endo-krine-st%C3%B6rungen-bei-kindern/wachstumshormonmangel-bei-kindern?query=Wachstumshormonmangel%20bei%20Kindern) (abgerufen am 19.10.2022)
2. Cook DM et al.: American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients – 2009 update: executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2009;15(6):580–586
3. Jørgensen JOL et al.: THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Growth hormone replacement therapy in adults: 30 years of personal clinical experience. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):R47–R56
4. Taghizadeh B et al.: New insight into the importance of formulation variables on parenteral growth hormone preparations: potential effect on the injection-site pain. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:963336
5. Stochholm K et al.: Incidence of GH deficiency – a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):61–71
6. Parkin JM: Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child.* 1974;49(11):904–905
7. Sassolas G et al.: GH deficiency in adults: an epidemiological approach. *Eur J Endocrinol.* 1999;141(6):595–600
8. Lindsay R et al.: Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994;125(1):29–35
9. Vimpani GV et al.: Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J.* 1977;2(6084):427–430
10. Bao XL et al.: Prevalence of growth hormone deficiency of children in Beijing. *Chin Med J (Engl).* 1992;105(5):401–405
11. Zweite Revision der Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter (Stand 14.03.2022). Arbeitsgemeinschaft

160 Kinder für  $\geq 2$  Jahre behandelt, die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 100,3 Wochen.<sup>37</sup> Insgesamt waren nur vier Studienteilnehmer im Alter von weniger als drei Jahren in das klinische Entwicklungsprogramm eingeschlossen.<sup>37</sup>

Eine ähnliche Verteilung der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen war im klinischen Entwicklungsprogramm zu verzeichnen.<sup>37,39</sup> Für die Auflistung der im klinischen Entwicklungsprogramm beobachteten Nebenwirkungen wird auf die Fachinformation von Skytrofa verwiesen.<sup>38</sup> Das Kurzzeitrisikoprofil von Lonapegsomatropin entsprach generell dem bekannten Risikoprofil von Somatropin zur täglichen Anwendung.<sup>37</sup> Auch die Umstellung von Somatropin zur täglichen Anwendung auf Lonapegsomatropin war mit keinem abweichenden Risikoprofil assoziiert.<sup>40</sup> Die klinische Langzeitsicherheit von Lonapegsomatropin in der realen klinischen Praxis, einschließlich der möglichen Langzeiteffekte von mPEG, wird im Rahmen einer vereinbarten Langzeitstudie nach Zulassung weitergehend charakterisiert.<sup>37</sup>

Die Dosierung von Lonapegsomatropin ist individuell für jeden Patienten festzulegen.<sup>38</sup> Die empfohlene Startdosis von Lonapegsomatropin beträgt einmal wöchentlich 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht.<sup>38</sup> Die Dosis von Lonapegsomatropin ist für jeden Patienten auf der Grundlage des klinischen Ansprechens, möglicher Nebenwirkungen und der Konzentrationen des IGF-1 im Serum individuell anzupassen.<sup>38</sup> Für weitere Details zur Dosierung wird auf die aktuelle Fachinformation verwiesen.<sup>38</sup> Bei der Umstellung der Therapie von täglich angewendetem Somatropin auf einmal wöchentlich angewendetes Lonapegsomatropin sollten zwischen der letzten einmal täglichen Dosis Somatropin und der ersten Dosis Lonapegsomatropin mindestens acht Stunden liegen.<sup>38</sup>

Die durchschnittlichen SDS-Werte des IGF-1 (aus Messungen vier bis fünf Tage nach der Verabreichung) können als Orientierung für die Dosisanpassung dienen.<sup>38</sup> Nach Beginn der Behandlung mit Lonapegsomatropin bzw. nach jeder Dosisänderung ist mindestens zwei Wochen abzuwarten, bevor der sich daraus ergebende IGF-1-SDS-Wert ermittelt wird.<sup>38</sup> Bei Dosisanpassungen sollten durchschnittliche IGF-1-SDS-Werte im Normalbereich, also zwischen  $-2$  und  $+2$  (bevorzugt nahe 0 SDS), angestrebt werden.<sup>38</sup>

## SOMATROGON (NGENLA)

Somatrogon wurde am 14.02.2022 in der EU zugelassen.<sup>33</sup>

Somatrogon ist ein Fusionsprotein des endogenen Wachstumshormons mit einer Kopie des C-terminalen Peptids (CTP) aus der  $\beta$ -Kette des humanen Choriongonadotropins am N-Terminus und zwei weiteren Kopien des CTP (Tandemkopien) am C-Terminus.<sup>41</sup> Die CTP-Domänen, die an mehreren Stellen O-Glykosylierungen vorweisen, sind für die Verlängerung der Halbwertszeit verantwortlich, wodurch eine einmal wöchentliche Dosierung ermöglicht wird.<sup>41</sup>

Die absolute Bioverfügbarkeit von Somatrogon nach subkutaner Verabreichung wurde nicht untersucht.<sup>41</sup> Die maximalen Serumspiegel von Somatrogon bei Kindern mit GHD wurden sechs bis 18 Stunden nach subkutaner Verabreichung beobachtet.<sup>42</sup> Bei pädiatrischen Patienten mit GHD beträgt die geschätzte Halbwertszeit von Somatrogon etwa 28 Stunden.<sup>42</sup> Somatrogon kann etwa sechs Tage lang nach der letzten Verabreichung im Kreislauf nachgewiesen werden.<sup>42</sup> Eine Akkumulation von Somatrogon nach einmal wöchentlicher Verabreichung findet nicht statt.<sup>42</sup>

Während der Behandlung mit Somatrogon steigen die Serumkonzentrationen des IGF-1 dosisabhängig an.<sup>42</sup> Im Vergleich zur täglichen Anwendung unterscheidet sich das IGF-Profil von Somatrogon. Die Serumkonzentration des IGF-1 ist etwa zwei Tage nach subkutaner Verabreichung von Somatrogon maximal, die durchschnittlichen IGF-1-Werte werden etwa nach vier Tagen erreicht.<sup>41</sup>

der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)

12. Dattani MT et al.: A review of growth hormone deficiency. *Paediatr Child Health*. 2019;29(7):285–292

13. MedlinePlus. Isolated growth hormone deficiency; [medlineplus.gov/genetics/condition/isolated-growth-hormone-deficiency/#causes](https://medlineplus.gov/genetics/condition/isolated-growth-hormone-deficiency/#causes) (abgerufen am 19.10.2022).

14. Feldt-Rasmussen U: Adult Growth Hormone Deficiency – Clinical Management; [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425701/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425701/) (abgerufen am 27.10.2022)

15. Bruno A et al.: *Praktische Endokrinologie*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. 2. Auflage 2010. S. 105

16. Grimberg A et al.: Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361–397

17. Aktuelle Fachinformationen für somatotrophhaltige Arzneimittel können unter Angabe des Wirkstoffs Somatotropin auf dem Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und Länder abgerufen werden. [www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html](http://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html)

18. Yuen KCJ et al.: AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE. *Endocr Pract*. 2019;25(11):1191–1232

19. Olsson DS et al.: Life expectancy in patients with pituitary adenoma receiving growth hormone replacement. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1):67–75

20. Stochholm K et al.: Socioeconomic factors do not but GH treatment does affect mortality in adult-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4141–4148

21. Papatthanasou T et al.: Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Once-Daily Growth Hormone Norditropin® in Children and Adults. *Clin Pharmacokinet*. 2021; 60(9):1217–1226

Somatogron ist derzeit zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon ab einem Alter von drei Jahren zugelassen.<sup>42</sup> Somatotropin liegt derzeit als eine Injektionslösung im Fertigpen in zwei verschiedenen Stärken (24 mg und 60 mg) vor.<sup>42</sup> Eine detaillierte Anleitung zur Anwendung des Fertigpens ist Teil der Produktinformation. Falls eine Selbstanwendung bzw. die Anwendung durch eine Betreuungsperson angestrebt wird, sollte der Patient bzw. die Betreuungsperson anhand dieser Anleitung über die korrekte Verabreichung geschult werden.

Die Hauptstudie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Somatotropin mit Somatotropin zur täglichen Anwendung verglichen wurde, war eine randomisierte, unverblindete und kontrollierte klinische Prüfung.<sup>41–43</sup> In dieser Studie wurden insgesamt 228 pädiatrische Patienten mit GHD 1:1 randomisiert, um Somatotropin (0,66 mg/kg/Woche) oder Somatotropin zur einmal täglichen Anwendung (0,24 mg/kg/Woche) für eine Dauer von zwölf Monaten zu erhalten.<sup>43</sup> Während der Studie erhielten 224 Patienten zumindest eine Dosis der Studienbehandlung.<sup>43</sup> Wichtige Patientencharakteristika der Studienteilnehmer sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

**Tabelle 9: Wichtige Patientencharakteristika in der pivotalen Studie für Somatotropin<sup>43</sup>**

	Somatogron (n = 109)	Somatotropin (n = 115)
Durchschnittsalter, Jahre	7,83	7,61
Frauenanteil, %	24,8	31,3
mittleres Knochenalter, Jahre	5,46	5,19
SDS der mittleren Körpergröße	–2,94	–2,78
SDS des mittleren Gewichts	–2,66	–2,41
SDS des mittleren Body-Mass-Indexes	–0,28	–0,20
mittlerer IGF-1-SDS	–1,95	–1,72

Der primäre klinische Endpunkt war das annualisierte Größenwachstum nach zwölf Behandlungsmonaten.<sup>43</sup> Wichtige Wirksamkeitsbefunde können der Tabelle 10 entnommen werden.

**Tabelle 10: Wichtige Wirksamkeitsbefunde in der pivotalen Studie für Somatotropin im Monat 12<sup>42</sup>**

Parameter	Somatogron (n = 109)	Somatotropin (n = 115)	Differenz [95%-KI]
primärer Endpunkt: annualisiertes Größenwachstum, cm/Jahr <sup>a</sup>	10,10	9,78	0,33 [–0,24; 0,89]
SDS der Körpergröße <sup>a</sup>	–1,94	–1,99	0,05 [–0,06; 0,16]
SDS der Körpergröße, Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>a</sup>	0,92	0,87	0,05 [–0,06; 0,16]

<sup>a</sup> Mittelwert der kleinsten Quadrate (least squares mean)

Somatogron war im Vergleich zu Somatotropin zur täglichen Anwendung nach zwölf Monaten in Bezug auf den primären klinischen Endpunkt nicht unterlegen.<sup>42, 43</sup> Nach zwölf Behandlungsmonaten betrug der mittlere IGF-1-SDS in der Somatotropin-Gruppe 0,65, der mittlere IGF-1-SDS in der Somatotropin-Gruppe war in der Nähe von 0.<sup>42, 43</sup> Insgesamt hatten 29 Studienteilnehmer zumindest an einem Zeitpunkt der Studie einen IGF-1-SDS von mehr als +2 (Somatotropin: n = 26; Somatotropin: n = 3).<sup>43</sup>

22. Keller A et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GH: dependence on route and dosage of administration. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(6):647–653
23. Swerdlow AJ: Does growth hormone therapy increase the risk of cancer? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(10):530–531
24. Orme SM et al.: Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2730–2734
25. Baris D et al.: Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control.* 2002;13(5):395–400
26. Swerdlow AJ et al.: Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGHe European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1661–1672
27. Säwendahl L et al.: Long-Term Safety of Growth Hormone Treatment in Childhood: Two Large Observational Studies: NordiNet IOS and ANSWER. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):1728–1741
28. Weber MM et al.: Growth hormone replacement in adults: Real-world data from two large studies in US and Europe. *Growth Horm IGF Res.* 2020;50:71–82
29. Child CJ et al.: Safety Outcomes During Pediatric GH Therapy: Final Results From the Prospective GeNeSIS Observational Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):379–389
30. Kim SH et al.: Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(3):145–152
31. EMA Landing Page Sogroya; [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sogroya](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sogroya) (abgerufen am 20.10.2022)
32. EMA Landing Page Skytrofa; [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skytrofa-previously-lonapegso-matropin-ascendis-pharma](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skytrofa-previously-lonapegso-matropin-ascendis-pharma) (abgerufen am 20.10.2022)
33. EMA Landing Page Ngenla; [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ngenla](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ngenla) (abgerufen am 20.10.2022)

Für weitere Informationen zur klinischen Wirksamkeit wird auf den EPAR verwiesen.<sup>41</sup>

Zum Zeitpunkt des Zulassungsantrags waren insgesamt 269 Kinder mit GHD im klinischen Entwicklungsprogramm gegenüber Somatrogen exponiert, darunter auch 257 Kinder, die mit der finalen kommerziellen Formulierung (Fertigpen; 0,66 mg/kg/Woche) behandelt wurden (mediane Behandlungsdauer: 14,7 Monate).<sup>41</sup> Von diesen 257 Kindern wurden 147 Kinder für mehr als zwölf Monate und fünf Kinder für mehr als 24 Monate mit Somatrogen behandelt.<sup>41</sup> Für Kinder unter drei Jahren waren keine Sicherheitsdaten vorhanden.<sup>41</sup>

Eine ähnliche Verteilung der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen war im klinischen Entwicklungsprogramm zu verzeichnen, auch wenn eine gewisse Variabilität der Inzidenzen festgestellt wurde.<sup>41</sup> Für die Auflistung der im klinischen Entwicklungsprogramm identifizierten Nebenwirkungen wird auf die Fachinformation von Ngenla verwiesen.<sup>42</sup> Das Kurzzeitriskoprofil von Somatrogen entsprach generell dem bekannten Risikoprofil von Somatropin zur täglichen Anwendung.<sup>41</sup> Die klinische Langzeitsicherheit von Somatrogen wird im Rahmen einer vereinbarten Langzeitstudie nach Zulassung weitergehend charakterisiert.<sup>41</sup>

Die empfohlene Dosis beträgt 0,66 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal wöchentlich als subkutane Injektion.<sup>42</sup> Bei Patienten, die von täglich verabreichtem Somatropin umgestellt werden, kann die wöchentliche Therapie mit Somatrogen mit einer Dosis von 0,66 mg/kg/Woche am Tag nach der letzten täglichen Injektion begonnen werden.<sup>42</sup> Die Somatrogondosis kann bei Bedarf auf der Grundlage der Wachstumsgeschwindigkeit, Nebenwirkungen, des Körpergewichts und der Serumkonzentration des IGF-1 angepasst werden.<sup>42</sup>

Bei der Überwachung der IGF-1-Werte sollten die Proben vier Tage nach der vorherigen Dosis genommen werden.<sup>42</sup> Dosisanpassungen sollten das Ziel haben, einen mittleren IGF-1-SDS im normalen Bereich zu erreichen, d. h. zwischen –2 und + 2 (vorzugsweise nah an 0 SDS).<sup>42</sup>

### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Die Behandlung eines Wachstumshormonmangels bei Kindern und Erwachsenen erfolgt durch die Substitution des endogenen Wachstumshormons. Herkömmliches rekombinant hergestelltes Somatropin wird einmal täglich subkutan injiziert. Seit 2021 sind zusätzlich langwirksame Somatropinanaloga zur einmal wöchentlichen subkutanen Anwendung als therapeutische Alternative zugelassen.

Somapacitan, Lonapegsomatropin und Somatrogen sind strukturell unterschiedlich und nutzen unterschiedliche Strategien zur Verlängerung der Halbwertszeit, um eine einmal wöchentliche Anwendung zu ermöglichen.

Mit den o. g. langwirksamen Somatropinanaloga kann die Anzahl der notwendigen Injektionen reduziert werden, wodurch die Patientenbelastung verringert werden kann.

Im klinischen Entwicklungsprogramm war die Wirksamkeit der langwirksamen Somatropinanaloga mit der Wirksamkeit des herkömmlichen Somatropins zur einmal täglichen Anwendung vergleichbar. Das Kurzzeitriskoprofil der langwirksamen Somatropinanaloga entsprach generell dem Risikoprofil von Somatropin. Das Langzeitriskoprofil der langwirksamen Somatropinanaloga wird im Rahmen der vereinbarten nicht interventionellen Langzeitstudien nach Zulassung weitergehend charakterisiert.

34. EPAR Sogroya; [www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sogroya-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sogroya-epar-public-assessment-report_en.pdf) (abgerufen am 20.10.2022)

35. Produktinformation Sogroya; [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sogroya](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sogroya) (abgerufen am 21.10.2022)

36. Johannsson G et al.: Once-weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Adults with GH Deficiency: A Randomized Phase 3 Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1358–1376

37. EPAR Skytrofa; [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skytrofa-previously-lonapegsomatropin-ascendis-pharma](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skytrofa-previously-lonapegsomatropin-ascendis-pharma) (abgerufen am 24.10.2022)

38. Produktinformation Skytrofa; [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skytrofa-previously-lonapegsomatropin-ascendis-pharma](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skytrofa-previously-lonapegsomatropin-ascendis-pharma) (abgerufen am 24.10.2022)

39. Thornton PS et al.: Weekly Lonapegsomatropin in Treatment-Naïve Children With Growth Hormone Deficiency: The Phase 3 heiGHt Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):3184–3195

40. Maniatis AK et al.: Switching to Weekly Lonapegsomatropin from Daily Somatropin in Children with Growth Hormone Deficiency: The Phase 3 fliGHt Trial. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(3):233–243

41. EPAR für Ngenla; [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ngenla](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ngenla) (abgerufen am 02.11.2022)

42. Produktinformation Ngenla; [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ngenla](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ngenla) (abgerufen am 24.10.2022)

43. Deal CL et al.: Efficacy and Safety of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):e2717–e2728

Somapacitan ist derzeit zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel zugelassen. Nach einer für die jeweilige Patientengruppe festen Startdosis wird die Dosis von Somapacitan je nach klinischem Ansprechen und Auftreten von Nebenwirkungen individuell angepasst. Lonapegsomatropin und Somatrogen sind derzeit zur Behandlung der Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von drei bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons zugelassen. Die Startdosis von Lonapegsomatropin bzw. Somatrogen richtet sich nach dem Körpergewicht, anschließend wird die Dosis auf Grundlage des klinischen Ansprechens, der Verträglichkeit und der Konzentrationen des IGF-1 im Serum individuell angepasst.

Sowohl bei der Behandlung mit Somatropin als auch bei der Behandlung mit langwirksamen Somatropinanaloga müssen Kontrollen der Serumkonzentration des IGF-1 erfolgen. Für die Somatropinanaloga sollte dabei ein im Vergleich zu Somatropin zur einmal täglichen Anwendung abweichendes IGF-1-Profil beachtet werden. Die nachfolgend aufgeführten Messzeitpunkte zur Bestimmung des IGF-1, die auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Untersuchungen basieren, sind in der Praxis zu beachten, um eine adäquate Dosisanpassung zu gewährleisten: Bei der Behandlung mit Somapacitan sollte der IGF-1-Wert drei bis vier Tage nach subkutaner Anwendung im Serum bestimmt werden. Zur Bestimmung des IGF-1 bei der Behandlung mit Lonapegsomatropin sollte die Blutentnahme vier bis fünf Tage nach subkutaner Verabreichung erfolgen, bei der Behandlung mit Somatrogen nach vier Tagen.

Zwecks Reduzierung des Risikos von Nebenwirkungen wird empfohlen, dass die durchschnittliche Serumkonzentration des IGF-1 im Normalbereich angestrebt werden sollte, d. h., der durchschnittliche SDS des IGF-1 sollte zwischen  $-2$  und  $+2$  (vorzugsweise nah an  $0$  SDS) liegen.

Wenn eine Selbstanwendung bzw. die Anwendung durch eine Betreuungsperson angestrebt wird, sollte der Patient bzw. die Betreuungsperson über eine korrekte Verabreichung anhand der in der jeweiligen Produktinformation enthaltenen Bedienungsanleitung zum Injektionsgerät geschult werden. Es sollte sichergestellt werden, dass die wichtigen Schritte zur Anwendung verstanden worden sind.

Danksagung: Frau Dr. Weise wird für hilfreiche Kommentare und für das kritische Lesen des Manuskriptes gedankt.

## // Metamizol: schwerwiegende Nebenwirkungen – Update //

C. LÜBOW

J. ROTTHAUWE

C. BEHLES

(BfArM)

Bekannte schwerwiegende Nebenwirkungen von Metamizol sind das Auftreten einer Agranulozytose sowie einer hypotensiven Reaktion, insbesondere nach parenteraler Anwendung. Schon 2009 wies das BfArM daher bei steigenden Verordnungszahlen auf die Risiken von Metamizol hin. Seit 2019 ist außerdem bekannt, dass Metamizol selten zu einem lebensbedrohlichen arzneimittelbedingten Leberschaden führen kann. Die Verordnungszahlen von Metamizol sind trotz der bekannten Risiken hoch und steigen weiterhin kontinuierlich an. Dies nimmt das BfArM zum Anlass, erneut darauf hinzuweisen, dass es wichtig ist, die zugelassenen Indikationen, Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise zu beachten.

### VERORDNUNGSZAHLEN UND NEBENWIRKUNGSMELDUNGEN NEHMEN WEITERHIN ZU

Metamizol ist auch unter den Bezeichnungen Dipyron oder Novaminsulfon bekannt. Es ist ein nicht opioides Analgetikum und Antipyretikum aus der Gruppe der Pyrazolone. In den letzten Jahren hat die Zahl der Verordnungen von Metamizol in Deutschland weiterhin kontinuierlich zugenommen. So hat sich die Zahl der im ambulanten Bereich zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordneten Tagesdosen in zehn Jahren von ca. 123 Millionen im Jahr 2010 auf 259 Millionen im Jahr 2020 mehr als verdoppelt.<sup>1</sup> Damit hat sich der bereits 2011 beobachtete Trend fortgesetzt.<sup>2</sup> Auch im stationären Bereich wird Metamizol häufig verordnet, konkrete Zahlen liegen jedoch nicht vor. Eine 2018 veröffentlichte Studie zeigt, dass in deutschsprachigen Ländern Metamizol das bevorzugte nicht opioide Analgetikum von Anästhesisten bei der perioperativen Schmerzbehandlung und von Schmerzmedizinern bei der Therapie chronischer Schmerzen ist.<sup>3</sup> Mit der steigenden Anzahl an Verordnungen nahm auch die

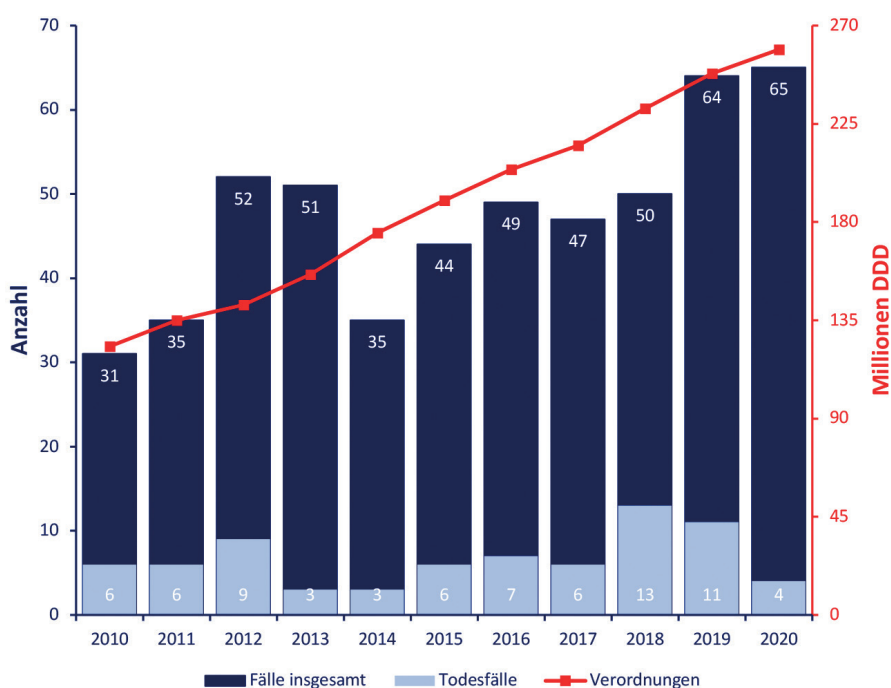


Abbildung 1:  
Metamizol in Deutschland –  
Fallberichte über Agranulozy-  
tose, einschließlich Todes-  
fälle; ambulant verordnete  
Tagesdosen (DDD) auf Basis  
von Daten aus dem  
Arzneiverordnungs-Report  
(Ausgaben 2011 bis 2021)



Zahl der Meldungen von Agranulozytosefällen aus Deutschland zu, bei denen ein Zusammenhang mit Metamizol vermutet wurde (siehe Abbildung 1). Im Jahr 2020 wurden dem BfArM 65 Fälle von Agranulozytose gemeldet, von denen vier einen tödlichen Verlauf nahmen. Die gemeldeten Fälle stammen aus Spontanberichten sowie aus systematisierten Untersuchungen oder aus der Literatur. Es handelt sich hierbei um Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen, ein Kausalzusammenhang ist also im Einzelfall nicht sicher belegt. Der kontinuierliche Anstieg der Verordnungszahlen sowie die Analyse von Nebenwirkungsmeldungen weisen darauf hin, dass Metamizol weiterhin auch bei Indikationen eingesetzt wird, für die der Wirkstoff nicht zugelassen ist.<sup>4,5</sup>

### **AUFTRETEN EINER AGRANULOZYTÖSE SCHON WENIGE TAGE NACH BEGINN DER EINNAHME MÖGLICH**

Bei der Anwendung von Metamizol kann es zu einer immunologisch bedingten Agranulozytose kommen, die zu einer lebensbedrohlichen Infektion oder Sepsis führen kann. Eine Agranulozytose ist eine schwere Form einer Neutropenie mit weniger als 500 neutrophilen Granulozyten pro  $\mu\text{l}$  Blut.

Eine Agranulozytose kommt sehr selten vor, die Inzidenz liegt bei etwa einem bis fünf Fällen pro eine Million Einwohner im Jahr, wobei die Mehrheit der Fälle arzneimittelbedingt ist.<sup>6</sup>

In der internationalen Literatur variieren die Angaben zur Häufigkeit des Auftretens einer Agranulozytose nach Metamizolanwendung deutlich. Für Deutschland wurde eine Kohortenstudie veröffentlicht, in der Krankenkassendaten von über 600.000 Versicherten mit Metamizolverordnung ausgewertet wurden. Das Risiko, eine Agranulozytose oder Neutropenie zu entwickeln, lag bei einem Fall auf 1.602 Patienten.<sup>7</sup> Eine deutsche Fall-Kontroll-Studie analysierte prospektiv Agranulozytosefälle aus 51 Krankenhäusern im Großraum Berlin. Hierbei wurde eine Inzidenz von 0,96 Fällen metamizolbedingter Agranulozytose pro Million Einwohner und Jahr beobachtet.<sup>8</sup>

In einer Analyse von 161 Fallberichten aus Deutschland wurde bei 24 Prozent der Fälle ein tödlicher Ausgang berichtet. In zwei Drittel der Fälle trat die Agranulozytose innerhalb von sechs Wochen nach Behandlungsbeginn, in etwa einem Drittel innerhalb von sieben Tagen und bei elf Prozent bereits nach der ersten oder zweiten Anwendung auf.<sup>9</sup> Eine neuere Auswertung von Spontanberichten mit vermuteter metamizolbedingter Agranulozytose in der europäischen EudraVigilance-Datenbank kam zu ähnlichen Ergebnissen. Eine Agranulozytose trat im Median 13 Tage nach Beginn der Metamizoleinnahme auf. Bei 34,7 Prozent der Fälle erfolgte die Diagnose jedoch schon nach sieben Tagen und bei Patienten, die bereits in der Vergangenheit Metamizol erhalten hatten, war der Zeitraum noch kürzer. 16 Prozent der Fälle endeten tödlich. Ein tödlicher Ausgang war bei Älteren und bei Patienten, die eine knochenmarkssupprimierende Begleitmedikation wie Methotrexat erhalten hatten, häufiger.<sup>9</sup> In den Fachinformationen von metamizolhaltigen Produkten wird darauf hingewiesen, dass die gleichzeitige Anwendung von Metamizol und Methotrexat vermieden werden sollte.

### **AUF ZEICHEN EINER AGRANULOZYTÖSE ACHTEN**

Bis zum Auftreten einer Infektion verläuft eine Agranulozytose in der Regel asymptomatisch. Kommt es zu Symptomen, sind mögliche Zeichen unter anderem: Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Fieber, Schüttelfrost, Entzündungen im Bereich der Schleimhäute und Angina tonsillaris mit Halsschmerzen und Schluckbeschwerden.<sup>10</sup> Bei Patienten unter antibiotischer Therapie können diese Zeichen auch fehlen. Der behandelnde Arzt muss auf Zeichen einer Agranulozytose achten und den Patienten über das Risiko und mögliche Symptome aufklären. Bei jedem Verdacht auf das Vorliegen einer Agranulozytose ist die

Behandlung mit Metamizol sofort zu beenden. Mit dem Abbruch der Behandlung darf nicht gewartet werden, bis die Ergebnisse einer Blutbilduntersuchung vorliegen.

Bei vorbestehenden Störungen des blutbildenden Systems darf Metamizol nicht angewendet werden. Das Differenzialblutbild sollte während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Bereits bei Vorliegen einer Neutropenie (weniger als 1.500 neutrophile Granulozyten pro  $\mu\text{l}$  Blut) sollte Metamizol sofort abgesetzt werden.

### **RISIKO FÜR SCHWERE LEBERSCHÄDEN**

Einzelne Fälle von arzneimittelbedingtem Leberschaden (drug induced liver injury [DILI]) nach Anwendung von Metamizol waren bereits in der Literatur beschrieben, als 2019 erstmals über eine größere Fallserie aus Deutschland berichtet wurde.<sup>11</sup> Zwischen 2008 und 2017 wurden in einem Krankenhaus in Hamburg 23 Patienten mit DILI nach Anwendung von Metamizol aufgenommen, was 15 Prozent aller Fälle von DILI in diesem Zeitraum entsprach. Bei vier Patienten war es in der Vorgeschichte nach mehrfacher Behandlung mit Metamizol zu mehr als einer Episode von DILI gekommen. Wegen eines akuten Leberversagens musste bei zwei Patienten eine Lebertransplantation durchgeführt werden.<sup>12</sup> Seither sind weitere Fälle von DILI und auch von Lebertransplantationen aufgrund eines metamizolbedingten Leberschadens aus anderen Einrichtungen veröffentlicht worden.<sup>13–16</sup>

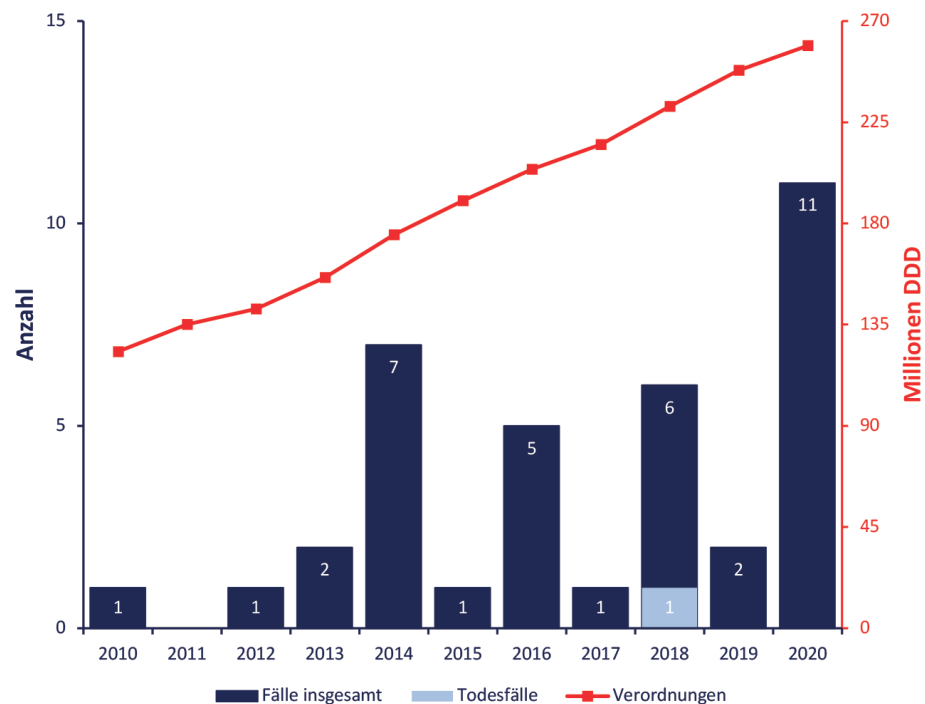
Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) beurteilte daraufhin im Jahr 2020 das Risiko für Leberschäden unter Metamizolanwendung im Rahmen einer Bewertung der von den Zulassungsinhabern regelmäßig vorgelegten Berichte zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR) mit dem Wirkstoff Metamizol. Es zeigte sich, dass die beobachteten Leberschäden überwiegend ein hepatozelluläres Muster hatten und wenige Tage bis Monate nach Behandlungsbeginn auftraten. Typische Symptome waren erhöhte Leberenzymwerte im Serum mit oder ohne Ikterus, häufig im Zusammenhang mit anderen Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hautausschlag, Blutbildveränderungen, Fieber und Eosinophilie) oder begleitet von Merkmalen einer Autoimmunhepatitis.

Eine kürzlich veröffentlichte Kohortenstudie auf Grundlage einer Datenbank mit deutschen Patientendaten verglich das Risiko für einen Leberschaden bei Anwendung von Metamizol mit dem von Paracetamol. Die Ergebnisse der Studie zeigten ein höheres Risiko unter Metamizol als unter Paracetamol, bei dem das Risiko für einen Leberschaden als gering gilt, wenn es wie empfohlen verwendet wird.<sup>17</sup>

Als Ergebnis des Bewertungsverfahrens Ende 2020 wurde von den Zulassungsinhabern ein Rote-Hand-Brief versendet und die Fach- und Gebrauchsinformation von metamizolhaltigen Arzneimitteln wurden aktualisiert. Hierbei wurde darauf hingewiesen, dass es sehr wichtig ist, mögliche Leberschäden frühzeitig zu erkennen. Ärzte müssen daher ihre Patienten auffordern, auf Symptome eines möglichen Leberschadens zu achten sowie die Anwendung von Metamizol beim Auftreten entsprechender Symptome sofort zu beenden und einen Arzt aufzusuchen. Zudem muss die Leberfunktion bei Patienten mit Symptomen, die auf eine Leberschädigung hinweisen, überprüft und überwacht werden. Wie bei Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Metamizol eine Agranulozytose aufgetreten ist, darf Metamizol auch bei Patienten, bei denen ein metamizolbedingter Leberschaden festgestellt wurde, nicht erneut angewendet werden.

Der genaue Mechanismus des metamizolbedingten Leberschadens ist nicht bekannt; es wird jedoch ein immun-allergischer Mechanismus vermutet.<sup>12</sup> Die Häufigkeit eines DILI durch Metamizol wird als sehr selten eingeschätzt, jedoch kann die genaue Häufigkeit derzeit nicht berechnet werden. Von 2010 bis

Abbildung 2:  
Metamizol in Deutschland –  
Fallberichte über arzneimit-  
telbedingte Leberschäden,  
einschließlich Todesfälle;  
ambulant verordnete Tages-  
dosen (DDD) auf Basis  
von Daten aus dem  
Arzneiverordnungs-Report  
(Ausgaben 2011 bis 2021)



2020 wurden dem BfArM insgesamt 37 Fälle aus Deutschland berichtet, bei denen der Verdacht auf ein DILI in Zusammenhang mit der Anwendung von Metamizol bestand (siehe Abbildung 2).

### ZUGELASSENE ANWENDUNGSGEBIETE VON METAMIZOL BEACHTEN

In einer deutschen Studie, bei der Spontanmeldungen über eine vermutete metamizolinduzierte Agranulozytose ausgewertet wurden, ließ sich bei einem Viertel der gemeldeten Fälle eine Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen feststellen.<sup>5</sup> Metamizolhaltige Arzneimittel sind nur zur Behandlung von starken Schmerzen zugelassen. Hierzu gehören akute Schmerzen nach Verletzung oder Operation, Schmerzen bei Koliken und Tumorschmerzen. Bei anderen starken akuten oder chronischen Schmerzen darf Metamizol nur angewendet werden, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht angezeigt sind. Darüber hinaus ist Metamizol als Antipyretikum bei hohem Fieber, das nicht auf andere Maßnahmen anspricht, zugelassen.

Leichte bis mittelstarke Schmerzen dürfen nicht mit Metamizol behandelt werden. Zur Fiebersenkung darf es nur dann in Betracht gezogen werden, wenn andere Antipyretika keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben.

Eine parenterale Verabreichung von Metamizol sollte nur dann erfolgen, wenn eine orale oder rektale Applikation nicht in Frage kommt, da die Gefahr von schweren hypotensiven Reaktionen hierbei deutlich erhöht ist. Das Risiko für eine hypotensive Reaktion ist auch erhöht bei schneller intravenöser Injektion, bestehender Hypotonie oder instabiler Kreislaufsituation sowie bei hohem Fieber.

## REFERENZEN

1. Böger RH et al.: Analgetika. In: Wolf-Dieter Ludwig BM, Roland Seifert, ed. *Arzneiverordnungs-Report 2021*. 1 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 2021:163-180
2. Rotthauwe J: Metamizol – Indikationsstellung, Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise beachten. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2011;3:9-11
3. Reist L et al.: Dipyron is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries. *Eur J Pain*. 2018;22(6):1103-1112
4. Hoffmann F et al.: Regional Differences in Prescribing Patterns of Metamizole in Germany Based on Data from 70 Million Persons. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3892
5. Stammschulte T et al.: Metamizole (dipyron)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(9):1129-1138
6. Kaufman DW et al.: Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *Am J Hematol*. 2006;81(1):65-67
7. Klose S et al.: Metamizole and the risk of drug-induced agranulocytosis and neutropenia in statutory health insurance data. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2020;393(4):681-690
8. Huber M et al.: Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):219-227
9. Hoffmann F et al.: Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;126(2):116-125
10. Rattay B et al.: Drug-Induced Idiosyncratic Agranulocytosis – Infrequent but Dangerous. *Front Pharmacol* 2021; online ahead of print
11. Sebode M et al.: FRI-092-Metamizole as a leading cause of drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):e428

## FAZIT

Metamizol ist ein wirksames Analgetikum und Antipyretikum, dessen Nutzen-Risiko-Verhältnis auch unter Berücksichtigung der seltenen Nebenwirkungen Agranulozytose und DILI positiv ist. Es sollte nur bei starken Schmerzen sowie bei anders nicht ausreichend therapierbarem Fieber eingesetzt werden.

Wegen des Agranulozytoserisikos müssen regelmäßig Differenzialblutbildkontrollen erfolgen und der Patient muss hinsichtlich möglicher Symptome wie Fieber oder Schluckbeschwerden aufgeklärt und überwacht werden.

Ebenso muss der Patient auf Symptome eines DILI hingewiesen und aufgefordert werden, sich bei entsprechenden Symptomen an seinen Arzt zu wenden.

Bei Verdacht auf metamizolbedingte Agranulozytose oder DILI muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Bestätigt sich der Verdacht, darf keine erneute Behandlung mit Metamizol erfolgen.

Aufgrund des Risikos für hypotensive Reaktionen darf die parenterale Anwendung nur langsam und nur bei kreislaufstabilen Patienten erfolgen, bei denen eine orale oder rektale Therapie nicht möglich ist.

Weitere Hinweise zu den Anwendungsgebieten von Metamizol, zu Kontraindikationen, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen sowie zu Nebenwirkungen finden sich in den aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen von metamizolhaltigen Arzneimitteln.

12. Sebode M et al.: Metamizole: An underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(7):1406-1415

13. Weber S et al.: Further evidence for the hepatotoxic potential of metamizole. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(3):1587-1588

14. Lutz M et al.: Unmasking of Metamizole-Induced Liver Injury by Simultaneous Development of Characteristic Agranulocytosis. *Curr Drug Saf*. 2022; online ahead of print

15. Pohl J et al.: Liver Transplantation for Metamizole induced Acute Liver Failure. *Transplant Proc*. 2022;54(7):1854-1858

16. Preveden N et al.: Metamizole as a Rare Cause of Drug-Induced Liver Injury. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2022;9(5):003349

17. Hedenmalm K et al.: Is There an Increased Risk of Hepatotoxicity with Metamizole? A Comparative Cohort Study in Incident Users. *Drug Saf*. 2021;44(9):973-985

## // Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit den Omikron-adaptierten bivalenten COVID-19-Impfstoffen Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent/Omicron BA.1 (bis 31.10.2022 in Deutschland gemeldet) //

D. MENTZER  
B. KELLER-STANISLAWSKI  
(PEI)

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 444 gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit Booster-Impfungen mit den kürzlich zugelassenen mRNA-Impfstoffprodukten Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (BioNTech Manufacturing GmbH) bzw. Spikevax bivalent/Omicron BA.1 (COVID-19 Vaccine Moderna, MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.). Diese bivalenten Omikron-adaptierten COVID-19-Impfstoffprodukte werden nachfolgend auch als bivalente Impfstoffe bezeichnet. Der Impfstoff Spikevax bivalent/BA.4-5 wurde am 20.10.2022 zugelassen. Bis zum Datum der Auswertung am 31.10.2022 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut keine Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung zu diesem Impfstoff mitgeteilt. Bis zum 31.10.2022 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) 1.907.923 Impfungen mit den oben genannten bivalenten Impfstoffen durchgeführt. Die Melderate zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen betrug nach den bivalenten COVID-19-Impfstoffen 0,23 pro 1.000 Impfungen und zu Verdachtsfällen von schwerwiegenden Nebenwirkungen 0,03 pro 1.000 Impfungen.

Insgesamt wurden dem Paul-Ehrlich-Institut nach Grundimmunisierung plus Booster-Impfungen 333.492 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und 50.833 Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen berichtet. Die Melderate betrug für alle Einzelfallmeldungen 1,78 pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Einzelfallmeldungen 0,27 pro 1.000 Impfdosen.

Neue Sicherheitssignale wurden nach Gabe der bivalenten mRNA-Impfstoffe nicht detektiert.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Folgenden Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit Schwerpunkt der Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach den bivalenten mRNA-Impfstoffen zusammen.

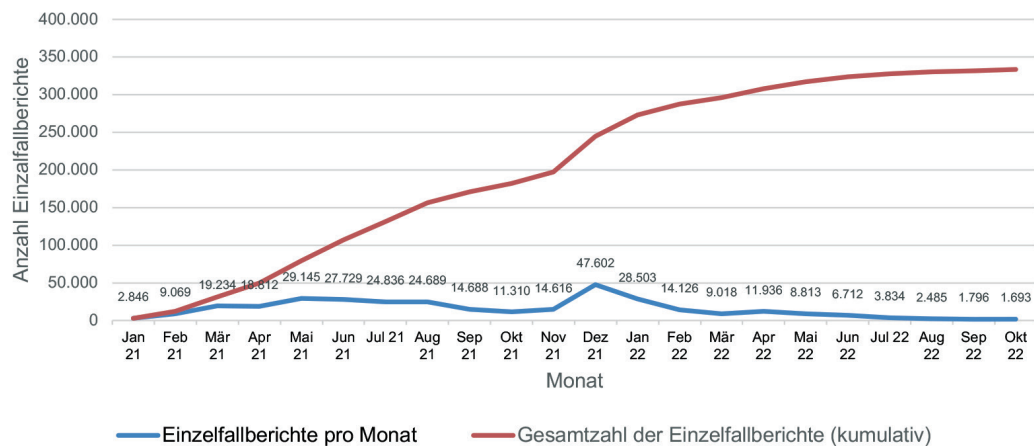
### HINWEIS:

Angaben zur Methodik finden sich in den Sicherheitsberichten des Paul-Ehrlich-Instituts auf seiner Website ([www.pei.de/sicherheit-covid-19-impfstoffe](http://www.pei.de/sicherheit-covid-19-impfstoffe)).

### ÜBERSICHT UND VERGLEICH DER MELDERATEN MONOVALENTER UND BIVALENTER COVID-19-IMPFSTOFFE

Bis zum 31.10.2022 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 333.492 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen (unerwünschte Reaktionen) nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland (Grundimmunisierung sowie Booster-Impfungen). Die Zahl der Einzelfallmeldungen pro Monat hatte einen Höchststand im Dezember 2021 und hat über die Sommer-

**Abbildung 1:**  
Anzahl Verdachtsfälle von  
Nebenwirkungen bzw. Impf-  
komplifikationen pro Monat  
und kumulativ



monate 2022 kontinuierlich abgenommen (siehe Abbildung 1), was näherungsweise mit der Abnahme der Anzahl von Impfungen pro Monat in Deutschland einhergeht (<https://impfdashboard.de/>).

Die Anzahl der Einzelfallberichte pro Impfstoffprodukt und die Melderate pro 1.000 Impfungen, die das Paul-Ehrlich-Institut bis 31.10.2022 aus Deutschland erhalten hat, sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Impfstoff und Melderate pro 1.000 Impfungen**

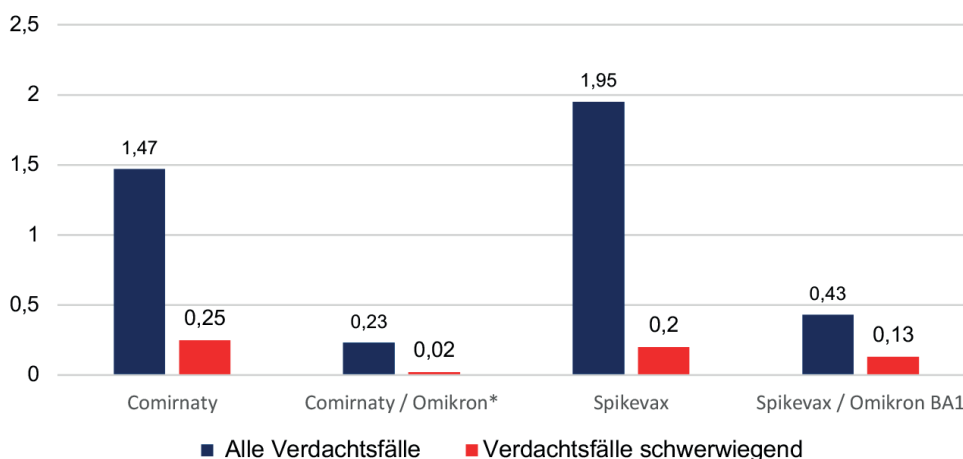
Impfstoffprodukt	Anzahl Meldungen von Verdachtsfällen gesamt	Melderate von Verdachtsfällen pro 1.000 Impfungen gesamt	Anzahl Meldungen von Verdachtsfällen schwerwiegender Nebenwirkungen gesamt	Melderate pro 1.000 Impfungen (schwerwiegend)
Comirnaty	202.963	1,47	34.315	0,25
Comirnaty Original/ Omicron*	424	0,23	42	0,02
Spikevax	61.642	1,95	6.584	0,2
Spikevax bivalent/ Omicron BA.*	20	0,43	6	0,08
Vaxzevria	54.053	4,2	7.343	0,57
Jcovden	11.857	3,16	1.715	0,45
Nuvaxovid	941	4,22	140	0,92
<b>gesamt</b>	<b>331.900</b>	<b>1,92</b>	<b>50.145</b>	<b>0,29</b>
Coronaimpfstoff n. b.	1.592		688	

\* Das RKI fasst die Impfquoten für die bivalenten mRNA-Impfstoffprodukte Comirnaty Original/BA.1 und Comirnaty Original/BA.4-5 zusammen, daher sind auch in Tabelle 1 die Zahl der Verdachtsfälle zusammengefasst worden; für das COVID-19-Impfstoffprodukt Valneva wurde bis zum Stichtag der Auswertung keine Meldung über den Verdacht einer Nebenwirkung übermittelt.  
n. b. = nicht bekannt

Die Melderate zu den bivalenten mRNA-Impfstoffen scheint deutlich niedriger zu sein als nach den monovalenten Impfstoffen (siehe Abbildung 2), wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass die Nachbeobachtungszeit deutlich kürzer als bei den monovalenten COVID-19-Impfstoffen war und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zum Teil mit erheblicher Verzögerung berichtet werden. Außerdem sind die bivalenten Impfstoffe nur als Booster-Impfstoffe zugelassen, d. h., vermutlich lassen sich überwiegend die Personen wiederholt impfen, die die vorhergehenden Impfungen gut vertragen haben. Auch empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die zweite Booster-Impfung einem anderen Kollektiv als die Grundimmunisierung.

Für Spikevax bivalent/Omicron BA.1 wurden bis zum Zeitpunkt der Auswertung lediglich 20 Einzelfallberichte gemeldet. Die errechnete Melderate ist aufgrund der kleinen Zahl als unsicher anzusehen. Für die COVID-19-Impfstoffe Valneva und Spikevax bivalent/Omicron BA.4-5 wurden bis zum Stichtag der Auswertung keine Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung übermittelt.

#### Melderate pro 1.000 Impfungen nach Fallmeldungen



**Abbildung 2:**  
Vergleich der Melderaten von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach bivalenten im Vergleich zu den entsprechenden monovalenten mRNA-Impfstoffen bezogen auf 1.000 Impfungen

\*Das RKI fasst die Impfquoten für die bivalenten mRNA-Impfstoffe Comirnaty Original/BA.1 und Comirnaty Original/BA.4-5 zusammen, daher ist auch hier die Zahl der Verdachtsfälle zusammengefasst worden.

Das mittlere Alter der betroffenen Personen in den gemeldeten Verdachtsfällen zu bivalenten mRNA-Impfstoffen war 49 Jahre (Median 53 Jahre). Die Geschlechtsverteilung der Einzelfallberichte über den Verdacht einer Nebenwirkung weist auf ein deutliches Übergewicht des weiblichen Geschlechts für alle COVID-19-Impfstoffe mit Ausnahme des Impfstoffes Jcovden hin, was sich nicht durch die geschlechtsstratifizierten Impfquoten erklären lässt (siehe Tabelle 2). Bei einer Analyse der Einzelfallmeldungen über den Verdacht einer schwerwiegenden Nebenwirkung durch einen Angehörigen der Gesundheitsberufe (Health Care Professional, HCP, zumeist Arzt/Ärztin) nach Impfung mit Comirnaty, dem am meisten in Deutschland verwendeten COVID-19-Impfstoff, fällt der Unterschied deutlich geringer aus. So betrafen schwerwiegende Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Impfung mit Comirnatygabe zu 57,49 Prozent Frauen und zu 41,12 Prozent Männer. Bei schwerwiegenden Verdachtsfällen, die von einem HCP an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet worden waren, entfielen 53,23 Prozent auf Frauen und 45,82 Prozent auf Männer (bei den übrigen Meldungen war das Geschlecht nicht angegeben). Das weist darauf hin, dass das Ungleichgewicht der Meldungen von Verdachtsfällen bei Frauen und Männern überwiegend auf Verdachtsfallmeldungen nicht schwerwiegender Nebenwirkungen durch die geimpften Personen (bzw. durch Angehörige) bedingt ist.

**Tabelle 2: Anzahl der Meldungen bis 31.10.2022 nach Geschlecht über den Verdacht einer Nebenwirkung/Impfkomplikation nach COVID-19-Impfstoffgabe**

	Anzahl Meldungen männlich	Anzahl Meldungen weiblich	Anzahl Meldungen k. A.
Comirnaty	55.232 (28,52 %)	13.6235 (70,36 %)	2.169 (1,12 %)
Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5	103 (31,31 %)	225 (68,39 %)	1 (0,30 %)
Comirnaty Original/ Omicron BA.1	28 (31,11 %)	62 (68,89 %)	0
Spikevax	17.725 (29,33 %)	42.098 (69,66 %)	608 (1,00 %)
Spikevax bivalent/ Omicron BA.1	9 (45,00 %)	11 (55,00 %)	0
Jcovden	5.421 (47,28 %)	5.916 (51,6 %)	129 (1,13 %)
Nuvaxovid	245 (26,41 %)	676 (72,85 %)	7 (0,75 %)
Vaxzevria	16.083 (30,80 %)	35.655 (68,28 %)	478 (0,92 %)

Auf- und Abrundungen der prozentualen Angaben ergeben nicht immer 100 Prozent.

Hinweis: Die Differenz der Zahlen zu Tabelle 1 ergeben sich aus Fällen ohne Angabe zu Alter und Geschlecht.

### **AUSGANG DER GEMELDETEN VERDACHTSFÄLLE NACH IMPFUNG MIT BIVALENTEN COVID-19-IMPfstOFFEN**

Zum Zeitpunkt der Meldung waren bei 114 Verdachtsfällen die berichteten unerwünschten Reaktionen vollständig abgeklungen, in 71 Fällen hatte sich der Allgemeinzustand verbessert. In 137 Fällen war zum Zeitpunkt der Meldung der Gesundheitszustand noch nicht wiederhergestellt und in 114 Fallmeldungen war der Ausgang mindestens einer unerwünschten Reaktion unbekannt. Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden bis zum 31.10.2022 zwei Todesfälle berichtet. Betroffen waren zwei ältere Personen ( $\geq 80$  Jahre) mit multiplen, schweren Vorerkrankungen, die jeweils einen Tag nach der Impfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 bzw. Spikevax bivalent/Omicron BA.1 verstarben. Als Todesursachen wurde in einem Fall ein Herzinfarkt, im anderen Fall der Verdacht auf eine Lungenembolie angegeben. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der jeweiligen Impfung sieht das Paul-Ehrlich-Institut in beiden Fällen aufgrund der vorliegenden Informationen und der Grunderkrankungen nicht. In einer Studie aus Frankreich wurde nach der ersten und zweiten Impfung mit Comirnaty kein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt oder eine Lungenembolie bei Personen festgestellt, die 75 Jahre und älter waren.<sup>1</sup> Auch Barda et al.<sup>2</sup> fanden nach der Gabe der ersten beiden Impfdosen in Israel kein erhöhtes Risiko eines Myokardinfarktes bzw. einer Lungenembolie nach Comirnaty.<sup>2</sup>

Epidemiologische Daten nach der Zulassung zum Risiko arterieller und venöser Thrombosen der bivalenten Impfstoffe liegen derzeit noch nicht vor.

Auch wenn Todesfälle in zeitlicher Nähe zur der COVID-19-Impfung weltweit berichtet wurden,<sup>3</sup> wurde in mehreren Studien gezeigt, dass COVID-19-Impfungen insgesamt und insbesondere auch bei älteren Personen nicht zu einer Übersterblichkeit führen.<sup>4-7</sup>

Sechs Verdachtsfälle wurden als bleibender Schaden gemeldet, davon drei Fälle eines Schlaganfalls (Apoplex) vier bis 14 Tage nach Impfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 (n=2) oder Comirnaty



Original/Omicron BA.4-5 (n=1) bei Patienten im Alter von 55, 73 und 89 Jahren. Die übermittelten medizinischen Informationen sind derzeit sehr limitiert. In epidemiologischen Studien in Frankreich und Israel wurde nach den ersten beiden Impfungen mit Comirnaty kein erhöhtes Risiko für Schlaganfall (Apoplex) gefunden.<sup>1,2</sup> Ein kausaler Zusammenhang mit der bivalenten Impfung erscheint in den drei oben genannten Fällen fraglich. Die weiteren Meldungen beinhalteten Ermüdung, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen einen Tag nach der Impfung nach Comirnaty Original/Omicron BA.1, Ageusie und Anosmie drei Tage nach Impfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 und Alpträume, Nackenschmerzen, Blutdruckerhöhung, Gliederschmerzen, Glukose im Blut, Desorientiertheit nach Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Drei der sechs Verdachtsmeldungen sind ärztlich bestätigt. Aus den sechs Berichten lässt sich kein neues Risikosignal identifizieren.

### UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN VON BESONDEREM INTERESSE

Aufgrund behördlicher Konvention werden unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) grundsätzlich als schwerwiegend klassifiziert, auch wenn sie nicht der gesetzlichen Definition im Arzneimittelgesetz (AMG) § 4 entsprechen.

Nach Gabe des bivalenten Impfstoffs Comirnaty wurden 63 AESI berichtet. Die häufigsten AESI waren Dyspnoe (n=23), Synkope (n=7), Arrhythmie des Herzens (n=4), Lungenembolie (n=3), Atemstörung (n=3), Myokardinfarkt (n=3), Hörsturz (n=3) und Apoplex (n=3, bereits weiter oben genannt). Weitere AESI waren Thrombose (n=2) und mit jeweils einer Meldung Fazialisparese, tiefe Venenthrombose, Krampfanfall, Verlust des Bewusstseins, Myelitis und Subarachnoidalblutung. Nach bivalentem Spikevax wurden vier AESI berichtet (Dyspnoe, Arrhythmie, Lungenembolie und Synkope).

Zwei Fälle einer Myokarditis zehn bzw. zwölf Tage nach fünfter bzw. erster COVID-19-Impfung (n=1 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, n=1 Comirnaty Original/Omicron BA.1) betrafen einen jüngeren und einen älteren Mann. In einem Fall wurden noch weitere klinische Informationen zur Bewertung der diagnostischen Sicherheit vom Paul-Ehrlich-Institut angefordert. Der andere Fall entsprach der Falldefinition nach der Brighton Collaboration (BC Level 1 als höchste diagnostische Sicherheit).<sup>8</sup> In beiden Fällen wurde die Myokarditis nach den Kriterien der WHO vom Paul-Ehrlich-Institut als konsistent mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung bewertet.

Myokarditis und Perikarditis sind sehr seltene Nebenwirkungen der mRNA-Impfstoffe, die nicht nur nach der Grundimmunisierung, und hier insbesondere nach der zweiten Impfung, sondern auch nach Booster-Impfungen vorkommen können.

Drei Meldungen beschreiben eine anaphylaktische Reaktion (n=2 anaphylaktischer Schock, n=1 anaphylaktische Reaktion) bei drei Frauen. In zwei Fällen wurde die diagnostische Sicherheit gemäß Brighton-Collaboration-Falldefinition mit Level 1 (höchste diagnostische Sicherheit) bewertet.<sup>9</sup> Die unerwünschten Reaktionen traten wenige Minuten nach der Impfung (in einem Fall vierte Impfdosis, keine Angabe im zweiten Fall) auf und dauerten durch sofortige geeignete Therapie kurz an. Im dritten Fall ist die Diagnose auch wegen multipler Confounder (Einflussfaktoren) derzeit noch unklar (BC Level 4).

Anaphylaxie ist eine sehr seltene, bekannte Nebenwirkung der mRNA-Impfstoffe. Ein Vergleich anaphylaktischer Reaktionen nach COVID-19-Impfungen auf der Basis der Spontanmeldungen in der US-amerikanischen Datenbank VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) und der europäischen EudraVigilance-Datenbank bei der EMA-Geschäftsstelle ergab, dass die Melderate anaphylaktischer Reaktionen nach COVID-19-Impfstoffen im Bereich der Melderate anderer Nicht-COVID-19-Impfstoffe liegt.<sup>10</sup> Dieses Ergebnis ist auch konsistent mit den Literaturangaben zur Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen nach Impfung mit anderen Impfstoffen (Übersicht siehe<sup>11</sup>).

## REFERENZEN

1. Jabagi MJ et al.: Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA*. 2022;327(1):80-82
2. Barda N et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1078-1090
3. Torjesen I: Covid-19: Pfizer-BioNTech vaccine is "likely" responsible for deaths of some elderly patients, Norwegian review finds. *BMJ*. 2021;373:n1372
4. Benbassat et al: COVID-19 vaccination is associated with reduced non-COVID in-hospital mortality. *Prev Med*. 2022;164:107326. doi: 10.1016/j.ypmed.2022.107326
5. Liu JY et al.: Does COVID-19 vaccination cause excess deaths? *J Chin Med Assoc*. 2021;84(9):811-812
6. Lopez-Doriga Ruiz P et al.: Short-term safety of COVID-19 mRNA vaccines with respect to all cause mortality in the older population in Norway. *Vaccine*. 2022;S0264-410X(22)01367-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.10.085
7. Stepanova M et al.: The impact of variants and vaccination on the mortality and resource utilization of hospitalized patients with COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):702. doi: 10.1186/s12879-022-07657-z
8. Brighton Collaboration: Case definition myocarditis/ pericarditis. <https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/>
9. Rüggeberg JU et al.: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25(31):5675-5684
10. Maltezou HC et al.: Anaphylaxis rates associated with COVID-19 vaccines are comparable to those of other vaccines. *Vaccine*. 2022;40(2):183-186

## FAZIT

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Impfstoffen, da auf diesen Informationen rasch neue Risikosignale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unerwünschte Reaktionen zwar zeitlich nach, jedoch nicht immer im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung auftreten können.

Ca. 90 Prozent der 444 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung waren nicht schwerwiegend.

Die Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach den o.g. bivalenten mRNA-Booster-Impfstoffen war für Meldungen bis 31.10.2022 an das Paul-Ehrlich-Institut niedriger als nach Gabe der monovalenten mRNA-Impfstoffe von Comirnaty und Spikevax, wobei allerdings eine systematische Verzerrung z. B. aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungszeit nicht auszuschließen ist.

Es wurde bis 31.10.2022 kein neues Risikosignal aufgrund der Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen an das Paul-Ehrlich-Institut aus Deutschland für die bivalenten mRNA-Impfstoffe Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oder Spikevax bivalent/Omicron BA.1 detektiert.

Die Spontanmeldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication nach bivalenten mRNA-Impfstoffen sind konsistent mit internationalen Daten.<sup>12</sup>

Bekannte, sehr seltene Risiken der mRNA-Impfstoffe einschließlich der bivalenten Impfstoffe sind Myokarditis und/oder Perikarditis sowie Anaphylaxie.

Weitere Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication werden vom Paul-Ehrlich-Institut auch weiterhin konsequent recherchiert und bewertet.

11. Dreskin SC et al.: International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):32. doi: 10.1186/s40413-016-0120-5

12. Hause A M et al: Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged  $\geq 12$  Years — United States, August 31–October 23, 2022, *MMWR*, November 4, 2022/Vol. 71/No. 44, 1401 ff

# NEUES IN KÜRZE

## **BIOTIN: VERFÄLSCHUNG VON IMMUNOASSAYS ZUR BEURTEILUNG DER SCHILDDRÜSENFUNKTION**

Im aktuellen PSUR Single Assessment (PSUSA)-Verfahren zu Levothyroxin wurde vom PRAC eine Änderung der Produktinformationen beschlossen, um auf die Wechselwirkungen von Biotin mit Streptavidin-Biotin-Immunoassays hinzuweisen.

Das BfArM hat bereits über die o.g. Wechselwirkung mit einem Rote-Hand-Brief und zusätzlich im Rahmen eines Artikels im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert.<sup>1, 2</sup>

Angesichts der Notwendigkeit von regelmäßigen Schilddrüsenfunktionstests zur Anpassung der Dosis von Levothyroxin besteht aufgrund irreführender Testergebnisse ein erhebliches Potenzial für eine unangemessene klinische Patientenbehandlung. Deswegen wird seitens des BfArM auf die Interferenz von Biotin mit Immunoassays zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion gesondert hingewiesen.

### **Information für Angehörige der Heilberufe**

Biotin kann Immunoassays zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, die auf einer Biotin-Streptavidin-Interaktion beruhen, beeinflussen und damit zu fälschlicherweise verringerten oder fälschlicherweise erhöhten Testergebnissen führen. Das Risiko einer Interferenz steigt bei hohen Dosen von Biotin.

Patienten sollen deswegen vor Anordnung von Schilddrüsenfunktionstests routinemäßig nach der Einnahme von Biotin gefragt werden.

Bei der Auswertung der Ergebnisse von Laboruntersuchungen ist eine mögliche Interferenz mit Biotin zu berücksichtigen, insbesondere wenn eine Unstimmigkeit mit dem klinischen Erscheinungsbild und/oder anderen Untersuchungen festgestellt wird.

Bei Patienten, die biotinhaltige Arzneimittel/biotinhaltige Produkte einnehmen, sollte bei Anforderung eines Schilddrüsenfunktionstests das Laborpersonal entsprechend informiert werden. Falls verfügbar, sollten alternative Tests angewendet werden, die für eine Interferenz mit Biotin nicht anfällig sind.

### **Information für Patienten**

Wenn Sie im Begriff sind, sich einer Laboruntersuchung zur Überwachung Ihrer Schilddrüsenhormonspiegel zu unterziehen, informieren Sie Ihren Arzt und/oder das Laborpersonal darüber, dass Sie Biotin (auch als Vitamin H, Vitamin B7 oder Vitamin B8 bekannt) einnehmen bzw. bis vor Kurzem eingenommen haben.

Biotin kann die Ergebnisse Ihrer Laboruntersuchungen beeinflussen. Je nach Untersuchung können die Ergebnisse aufgrund des Biotins fälschlicherweise erhöht oder fälschlicherweise verringert sein.

Es kann notwendig sein, die Einnahme von Biotin zu beenden, bevor die Laboruntersuchungen bei Ihnen durchgeführt werden. Sie sollten sich außerdem bewusst sein, dass andere Produkte, die Sie eventuell einnehmen, wie z. B. Multivitaminpräparate oder Nahrungsergänzungsmittel für Haare, Haut und Nägel, ebenfalls Biotin enthalten können.

Dies könnte sich auf die Ergebnisse von Laboruntersuchungen auswirken. Bitte informieren Sie Ihren Arzt und/oder das Laborpersonal, wenn Sie solche Arzneimittel/solche Produkte einnehmen.

1. Rote-Hand-Brief: Wichtige Arzneimittelinformation. Risiko falscher Ergebnisse von Laboruntersuchungen durch Biotininterferenzen. Mai 2019; [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-biotin.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-biotin.pdf)

2. Katić J et al.: Biotininterferenzen: Ein mögliches Problem bei klinischen Laboruntersuchungen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2018; 4:12-19; [www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/_node.html)

## NEUES IN KÜRZE

### **STUDIE ZUM VERSCHREIBUNGSVERHALTEN VON CODEIN UND ALTERNATIVEN ARZNEIMITTELN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN IN EUROPA**

Für codeinhaltige Arzneimittel zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Husten und zur Schmerztherapie wurden in den Jahren 2013 und 2015 aufgrund des möglichen Risikos des Auftretens einer Atemdepression zwei europäische Risikobewertungsverfahren zur Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchgeführt.

Im Ergebnis der damaligen Bewertungen wurden die Produktinformationen aktualisiert und unter anderem Anwendungsbeschränkungen für Kinder im Alter von unter zwölf Jahren und Kontraindikationen eingeführt.

Zur Überprüfung der Effektivität der risikominimierenden Maßnahmen wurde eine sogenannte Impact Study durch die EMA initiiert und in fünf Ländern durchgeführt.<sup>1</sup> Ziel dieser Studie war es, mögliche Auswirkungen auf die Verschreibungshäufigkeiten von codeinhaltigen und möglichen alternativen Arzneimitteln bei Patienten unter 18 Jahren, einschließlich nicht opioider Analgetika und Husten- und Erkältungsmitteln, durchzuführen. Dafür wurden elektronische Registerdaten zwischen 2010 und 2017 bei Patienten unter 18 Jahren in Frankreich, Deutschland, Norwegen, Spanien und dem Vereinigten Königreich vor und nach der Einführung der Maßnahmen ausgewertet.

Während der Einsatz von Codein bei Kindern in der Schmerzindikation in den fünf Ländern zurückging und die Verschreibungshäufigkeit am Ende des Studienzeitraums nahezu auf null sank, konnte eine Zunahme der Verschreibung bestimmter alternativer Analgetika in einigen teilnehmenden Ländern beobachtet werden, was sowohl auf nationale Unterschiede in der ärztlichen Praxis als auch der Erstattungsmodalitäten schließen lässt.

Hingegen hatte die Einführung der Risikominimierungsmaßnahmen im Jahr 2015 in der Indikation Husten- und Erkältungskrankheiten nur noch geringe Auswirkungen, da bereits nach Umsetzung der Maßnahmen aus dem ersten Referral im Jahr 2013 in der Indikation Schmerztherapie Codein als Antitussivum und in der Erkältungsindikation kaum noch angewendet worden war.

1. Plueschke K et al.: Prescribing Patterns of Codeine and Alternative Medicines in Children in Europe. Drug Safety. 2022;45:1069–1081

## // PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – September bis Dezember 2022 //

(STAND 14.12.2022)

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) 28 November–1 December 2022. News 02/12/2022; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-november-1-december-2022](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-november-1-december-2022)

### PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

#### **Pholcodin: Risiko von anaphylaktischen Reaktionen – EMA empfiehlt den Widerruf von pholcodinhaltigen Arzneimitteln in der EU**

In Deutschland sind keine pholcodinhaltigen Arzneimittel zugelassen.

Der PRAC hat seine Überprüfung pholcodinhaltiger Arzneimittel abgeschlossen. Diese werden bei Erwachsenen und Kindern zur Behandlung von unproduktivem (trockenem) Husten und in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von Erkältungs- und Grippe-symptomen eingesetzt. Er hat empfohlen, diese Zulassungen in der EU zu widerrufen.

Im Rahmen der Überprüfung wertete der PRAC alle verfügbaren Daten aus, darunter die Endergebnisse der ALPHO-Studie, Sicherheitsdaten nach dem Inverkehrbringen und Informationen, die von Dritten, wie Angehörigen der Heilberufe, vorgelegt wurden. Die verfügbaren Daten zeigten, dass die Anwendung von Pholcodin bis zu zwölf Monate vor einer Vollnarkose mit neuromuskulären Blockern (NMBA – Neuromuscular Blocking Agent) ein Risikofaktor für die Entwicklung einer anaphylaktischen Reaktion (eine plötzliche, schwerwiegende und lebensbedrohliche allergische Reaktion) auf NMBA ist.

Da es nicht möglich war, wirksame Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos zu ermitteln oder eine Patientengruppe zu identifizieren, für die der Nutzen von Pholcodin die Risiken überwiegt, werden die Zulassungen von pholcodinhaltigen Arzneimitteln in der EU widerrufen, sodass diese Arzneimittel nicht mehr rezeptpflichtig oder freiverkäuflich erhältlich sein werden.

Angehörige der Heilberufe sollten geeignete Behandlungsalternativen in Betracht ziehen und den Patienten raten, pholcodinhaltige Arzneimittel nicht mehr einzunehmen. Auch sollten sie prüfen, ob Patienten, bei denen eine Vollnarkose mit NMBAs geplant ist, in den letzten zwölf Monaten Pholcodin eingenommen haben und sich des Risikos anaphylaktischer Reaktionen bei diesen Patienten bewusst sein.

Pholcodin ist ein opioidhaltiges Arzneimittel, das bei Erwachsenen und Kindern zur Behandlung von unproduktivem (trockenem) Husten angewendet wird. In Kombination mit anderen Wirkstoffen wird es auch zur Behandlung von Erkältungs- und Grippe-symptomen eingesetzt. Es wirkt direkt im Gehirn und unterdrückt den Hustenreflex, indem es die Nervensignale an die am Husten beteiligten Muskeln reduziert.

Pholcodin wird seit den 1950er Jahren als Hustenstiller eingesetzt. In der EU sind pholcodinhaltige Arzneimittel derzeit in Belgien, Kroatien, Frankreich, Irland, Litauen, Luxemburg und Slowenien zugelassen, entweder auf ärztliche Verschreibung oder als freiverkäufliche Arzneimittel. Sie enthalten häufig Pholcodin in Kombination mit anderen Wirkstoffen und sind als Sirup, orale Lösungen und Kapseln unter verschiedenen Handelsnamen und als Generika erhältlich. Pholcodin wird unter verschiedenen Namen vermarktet, darunter Dimetane, Biocalyptol und Broncalene. In Deutschland sind keine pholcodinhaltigen Arzneimittel zugelassen.

Die Überprüfung von Pholcodin wurde am 1. September 2022 auf Antrag von Frankreich gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der für die

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 24–27 October 2022. News 28/10/2022; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022)

Bewertung von Fragen zur Sicherheit von Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen aussprechen wird. Die Empfehlungen des PRAC werden nun an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren – Human (CMDh) weitergeleitet, die dazu Stellung nehmen 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.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden:

[www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/pholcodine-containing-medicinal-products](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/pholcodine-containing-medicinal-products)

### **Amfepramonhaltige Arzneimittel: Risiko schwerer Nebenwirkungen wie pulmonale arterielle Hypertonie – EMA bestätigt Empfehlung zum Widerruf der Zulassungen**

Der PRAC hat seine Empfehlung bestätigt, die Zulassungen amfepramonhaltiger Arzneimittel gegen Adipositas zu widerrufen. Dies ist das Ergebnis einer erneuten Prüfung der Empfehlung vom Juni 2022 (Re-Examination), die von den Zulassungsinhabern dieser Arzneimittel beantragt worden war.

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 von Herzerkrankungen bzw. psychiatrischen Problemen 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 Gesundheitsberufe, die das Arzneimittel verschreiben oder abgeben, zu versenden, und auf einer speziellen Seite auf 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 sind derzeit in Dänemark, Deutschland und Rumänien zur Behandlung von Patienten mit Adipositas (Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup>) 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 sind amfepramonhaltige Arzneimittel unter den verschiedenen Handelsnamen zugelassen, in Deutschland als Amfepramon Hormosan 25 mg Weichkapseln, Amfepramon Hormosan 60 mg Retardkapseln, Tenuate Retard.

Die Überprüfung amfepramonhaltiger Arzneimittel wurde gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf Antrag der rumänischen Arzneimittelagentur (NAMMDR) eingeleitet. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen abgegeben hat. Nach einer von den Zulassungsinhabern beantragten erneuten Prüfung (Re-Examination) bestätigte der PRAC anschließend seine Schlussfolgerungen für amfepramonhaltige Arzneimittel. Da diese Arzneimittel alle national zugelassen sind, wurden diese Empfehlungen an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und Dezentrale Verfahren – Human (CMDh) übermittelt, die am 10. November 2022 dieser PRAC-Empfehlung mehrheitlich zugestimmt hat.

Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten sowie 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. Da die CMDh-Position mehrheitlich beschlossen wurde, wird sie nun an die Europäische Kommission weitergeleitet, die eine endgültige rechtsverbindliche Entscheidung erlassen wird, die in allen EU-Mitgliedstaaten gültig ist.

Diese Überprüfung folgt vorausgegangenen Überprüfungen des Nutzens und der Risiken von appetithemmenden Arzneimitteln (einschließlich Amfepramon) in den Jahren 1996 und 1999.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden:

[www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-recommendation-withdraw-marketing-authorisations-amfepramone-medicines](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-recommendation-withdraw-marketing-authorisations-amfepramone-medicines)

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 24- 27 October 2022. News 28/10/2022; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022)

### **Januskinase-Hemmer zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen: Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für schwerwiegende Nebenwirkungen**

Der PRAC hat Maßnahmen empfohlen, um das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) zu minimieren. Zu diesen Nebenwirkungen gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Blutgerinnsel, Krebs und schwere Infektionen. JAK-Inhibitoren werden zur Behandlung verschiedener chronisch-entzündlicher Erkrankungen eingesetzt.

Der PRAC hat empfohlen, diese Arzneimittel bei folgenden Patienten nur dann einzusetzen, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter, Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Herz-Kreislauf-Probleme (wie Herzinfarkt oder Schlaganfall), Patienten, die rauchen oder in der Vergangenheit lange geraucht haben, und Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko.

Der Ausschuss hat außerdem empfohlen, JAK-Inhibitoren bei Patienten mit Risikofaktoren für Blutgerinnsel in der Lunge und in tiefen Venen (venöse Thromboembolie), die nicht zu den oben genannten Patientengruppen gehören, mit Vorsicht anzuwenden. Darüber hinaus sollte die Dosierung bei einigen Patientengruppen, bei denen ein Risiko für venöse Thromboembolien, Krebs oder schwere Herz-Kreislauf-Probleme besteht, reduziert werden.

Die Empfehlungen beruhen auf einer Überprüfung der verfügbaren Daten, einschließlich der Ergebnisse einer klinischen Studie<sup>1</sup> mit dem JAK-Inhibitor Xeljanz (Tofacitinib) und vorläufiger Ergebnisse einer Beobachtungsstudie mit Olumiant (Baricitinib), einem anderen JAK-Inhibitor. Während der Überprüfung hat der PRAC den Rat einer Expertengruppe aus Rheumatologen, Dermatologen, Gastroenterologen und Patientenvertretern eingeholt.

Die Überprüfung hat bestätigt, dass Xeljanz im Vergleich zu TNF-alpha-Hemmern das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Probleme, Krebs, venöse Thromboembolie, schwere Infektionen und Tod ver-

<sup>1</sup> Ytterberg SR et al.: Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2022;386(4):316-326

schiedener Ursache erhöht. Der PRAC kam nun zu dem Schluss, dass diese Erkenntnisse zur Sicherheit für alle zugelassenen Anwendungen von JAK-Inhibitoren bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, axiale Spondyloarthritis, Colitis ulcerosa, atopische Dermatitis und Alopecia areata) gelten.

Die Produktinformationen für JAK-Inhibitoren zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen werden mit den neuen Empfehlungen und Warnhinweisen aktualisiert. Darüber hinaus werden die Schulungsmaterialien für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe entsprechend überarbeitet. Patienten, die Fragen zu ihrer Behandlung oder ihrem Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen haben, sollten sich an ihren Arzt wenden.

Die Januskinase-Hemmer, die Gegenstand dieser Überprüfung waren, sind Cibinqo (Abrocitinib), Jyseleca (Filgotinib), Olumiant (Baricitinib), Rinvoq (Upadacitinib) und Xeljanz (Tofacitinib). Die Wirkstoffe dieser Arzneimittel blockieren die Wirkung von Enzymen, die als Januskinasen bekannt sind. Diese Enzyme spielen eine wichtige Rolle bei den Entzündungsprozessen, die bei diesen Erkrankungen auftreten. Indem sie die Wirkung der Enzyme blockieren, helfen die Arzneimittel, die Entzündung und andere Symptome dieser Erkrankungen zu verringern.

Einige JAK-Inhibitoren (Jakavi und Inrebic) werden zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen (bösartige Erkrankungen des Blutes und blutbildender Organe) eingesetzt; diese Arzneimittel wurden bei der Überprüfung nicht berücksichtigt. Die Überprüfung bezog sich auch nicht auf die Anwendung von Olumiant zur Kurzzeitbehandlung von COVID-19, die derzeit von der EMA geprüft wird. Die Überprüfung von JAK-Inhibitoren bei der Behandlung von Entzündungserkrankungen wurde auf Antrag der Europäischen Kommission (EC) gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen ausgesprochen hat. Die Empfehlungen wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der zwischenzeitlich diesen Empfehlungen zugestimmt hat. Die letzte Phase des Überprüfungsverfahrens ist die Annahme einer rechtsverbindlichen Entscheidung durch die Europäische Kommission, die in allen EU-Mitgliedsstaaten gilt.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic)

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 26–29 September 2022. News 30/09/2022; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-september-2022](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-september-2022)

### **Terlipressinhaltige Arzneimittel bei der Behandlung des hepatorenalen Syndroms – Risiko für Atemversagen und Sepsis: neue Empfehlungen**

Der PRAC hat neue Maßnahmen zur Verringerung der Risiken bei der Anwendung von terlipressinhaltigen Arzneimitteln empfohlen. Diese beziehen sich auf Risiken wie Atemversagen (schwere Atembeschwerden, die lebensbedrohlich sein können) und Sepsis (Bakterien und ihre Toxine im Blut, die zu Organschäden führen können) bei Menschen mit hepatorenalem Syndrom Typ 1 (HRS-1-Nierenprobleme bei Menschen mit fortgeschrittener Lebererkrankung).

Zu den neuen Maßnahmen gehört die Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen. Dieser soll deutlich machen, dass die Anwendung von terlipressinhaltigen Arzneimitteln bei Patienten mit fortgeschrittener akuter Verschlechterung einer chronischen Lebererkrankung oder fortgeschrittenem Nierenversagen vermieden werden sollte. Patienten mit Atemproblemen sollten vor der Einnahme von Terlipressin hinsichtlich dieser Atemprobleme stabilisiert werden. Während und nach der Behand-



lung sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome von Atemversagen und Infektionen überwacht werden.

Darüber hinaus können Angehörige der Heilberufe erwägen, terlipressinhaltige Arzneimittel alternativ als eine kontinuierliche Infusion (Dauerinfusion per Tropf) in die Vene zu verabreichen, anstatt sie in Form einer Bolusinjektion (Verabreichung der gesamten Dosis auf einmal) anzuwenden. Durch dieses Vorgehen kann möglicherweise das Risiko schwerer Nebenwirkungen verringert werden.

Die Empfehlungen sind Folge einer Überprüfung der verfügbaren Daten durch den PRAC. Hierzu gehören auch die Ergebnisse einer klinischen Studie an Patienten mit HRS-1.<sup>2</sup> Diese deuteten darauf hin, dass Patienten, die mit terlipressinhaltigen Arzneimitteln behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo (ein Scheinmedikament) erhielten, mit größerer Wahrscheinlichkeit Atemwegsstörungen innerhalb von 90 Tagen nach der ersten Dosis erleiden und daran sterben. Obwohl Atemversagen eine bekannte Nebenwirkung von Terlipressin ist, war die Häufigkeit des Atemversagens in der Studie höher (11 %) als in der Produktinformation angegeben. Darüber hinaus wurde Sepsis in der Studie bei sieben Prozent der mit Terlipressin behandelten Patienten beobachtet, jedoch bei keinem der Patienten, die Placebo erhielten. Es gab Einschränkungen bezüglich der Daten, wie z. B. Unterschiede in der Anwendung von Terlipressin in den klinischen Studien im Vergleich zur klinischen Praxis. Nach Abwägung dieser Einschränkungen zusammen mit anderen verfügbaren Daten und nach Anhörung einer Sachverständigen-Gruppe, die sich aus Angehörigen der Heilberufe mit Erfahrung auf dem Gebiet des hepatorenalen Syndroms zusammensetzte, kam der PRAC zu dem Schluss, dass neue Maßnahmen erforderlich sind, um sicherzustellen, dass der Nutzen terlipressinhaltiger Arzneimittel weiterhin die Risiken überwiegt.

Ein Rote-Hand-Brief wird zu gegebener Zeit an die Angehörigen der Heilberufe versendet, die das Arzneimittel verschreiben, abgeben oder verabreichen. Er wird auf der BfArM-Homepage und auf der EMA-Website (englische Fassung) veröffentlicht werden.

Terlipressin ist ein Vasopressinanalogen. Das bedeutet, dass es auf die gleiche Weise wie das natürliche Hormon Vasopressin wirkt. Es verengt bestimmte Blutgefäße im Körper, insbesondere derjenigen, die die Bauchorgane versorgen. Bei Patienten mit HRS-1 führt der erhöhte Blutdruck in der Leber aufgrund des Leberversagens zu einer Erweiterung dieser Blutgefäße, was eine schlechte Blutversorgung der Nieren zur Folge hat. Durch die Verengung der Blutgefäße, die die Bauchorgane versorgen, trägt Terlipressin dazu bei, den Blutfluss zu den Nieren wiederherzustellen und so die Nierenfunktion zu verbessern. Terlipressin ist als Lösung und als Pulver zur Herstellung einer Lösung erhältlich – beides zur intravenösen Anwendung.

Terlipressinhaltige Arzneimittel sind in den meisten EU-Mitgliedstaaten unter verschiedenen Namen erhältlich, darunter Glypressin, Terlipressinacetat und Variquel. Neben der Zulassung für HRS-1 sind sie in mehreren EU-Mitgliedstaaten auch für die Behandlung von Blutungen aus erweiterten Venen in der Passage zwischen Mund und Magen (der Speiseröhre) sowie für bestimmte Formen von Blutungen im Zusammenhang mit Operationen zugelassen.

Die Überprüfung terlipressinhaltiger Arzneimittel gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG wurde auf Antrag Dänemarks eingeleitet. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen abgegeben hat. Da terlipressinhaltige Arzneimittel alle national zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierte Verfahren (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 verant-

<sup>2</sup> Wong F et al.: Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4; 384(9):818-828. doi: 10.1056/NEJMoa2008290

wortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für alle Arzneimittel zu gewährleisten, die im Rahmen nationaler Verfahren in der EU zugelassen werden.

Details zu dem Verfahren können unter folgenden Links bei der EMA abgerufen werden:

[www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/terlipressin-containing-medicinal-products-indicated-treatment-hepatorenal-syndrome](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/terlipressin-containing-medicinal-products-indicated-treatment-hepatorenal-syndrome)

[www.ema.europa.eu/en/news/new-recommendations-terlipressin-containing-medicines-treatment-hepatorenal-syndrome](http://www.ema.europa.eu/en/news/new-recommendations-terlipressin-containing-medicines-treatment-hepatorenal-syndrome)

### **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)**

keine

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

#### **Ustekinumab (Stelara): Warnhinweis zur Verwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft Ustekinumab erhalten haben**

Der PRAC hat empfohlen, die Produktinformation von Ustekinumab (Stelara) um einen Warnhinweis zur Verwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen zu ergänzen, deren Mütter während ihrer Schwangerschaft Ustekinumab erhalten haben.

Ustekinumab ist in der Europäischen Union zur Behandlung von schwerer Plaque-Psoriasis, psoriasischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zugelassen. In der Produktinformation wird bereits darauf hingewiesen, dass Ustekinumab während der Schwangerschaft möglichst nicht angewendet werden sollte. Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Einnahme von Stelara sowie mindestens 15 Wochen nach der letzten Stelara-Behandlung angemessen zu verhüten.

Der Ausschuss hat die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ustekinumab in der Schwangerschaft geprüft, darunter Beobachtungsstudien aus der EU, den USA und Kanada sowie eine vom Zulassungsinhaber angeforderte kumulative Prüfung. Ustekinumab kann die Plazenta passieren. Es wurde im Serum (der flüssigen Komponente des Blutes) von Säuglingen nachgewiesen, die Ustekinumab in utero ausgesetzt waren (Säuglinge, deren Mütter während der Schwangerschaft mit dem Arzneimittel behandelt wurden).

Obwohl die Daten zu Ustekinumab begrenzt sind, könnte das Risiko einer Infektion nach der Geburt bei Säuglingen, die Ustekinumab in der Gebärmutter ausgesetzt waren, erhöht sein. Daher empfahl der PRAC, bei Säuglingen, die in der Gebärmutter mit Ustekinumab in Berührung gekommen sind, die Verabreichung von Lebendimpfstoffen für sechs Monate nach der Geburt bzw. so lange nicht zu empfehlen, bis die Serumspiegel von Ustekinumab beim Säugling nicht mehr nachweisbar sind. Im Falle eines eindeutigen klinischen Nutzens für den einzelnen Säugling kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt erwogen werden, wenn die Serumspiegel von Ustekinumab beim Säugling nicht mehr nachweisbar sind.

Die Empfehlung des PRAC wird dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA zur Annahme vorgelegt.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 24–27 October 2022. News 28/10/2022; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022)

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 24-27 October 2022 PRAC meeting. 21 November 2022, EMA/PRAC/845793/2022; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-24-27-october-2022-prac\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-24-27-october-2022-prac_en.pdf)

### **PRAC-SITZUNG VOM 24. BIS 27. OKTOBER 2022**

#### **Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 24. bis 27. Oktober 2022**

##### **Durvalumab – transverse Myelitis (EPITT-Nr. 19815)**

Basierend auf der verfügbaren Evidenz wird davon ausgegangen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer transversen Myelitis und einer Therapie mit Durvalumab zumindest eine begründete Möglichkeit ist, daher stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber (Astra Zeneca AB) für das durvalumabhaltige Produkt (IMFINZI) innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen um die Nebenwirkung transverse Myelitis bei unbekanntem Risiko zu ergänzen.

Bei Auftreten einer transversen Myelitis unter einer Therapie mit Durvalumab soll das Arzneimittel abgesetzt werden und eine Behandlung der Nebenwirkung mit Initialdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder Prednisonäquivalent eingeleitet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

##### **Elasomeran (COVID-19-mRNA-Impfstoff – Spikevax) – starke Menstruationsblutungen (EPITT-Nr. 19780)**

Nach Prüfung aller verfügbaren Daten, einschließlich der Spontanberichte in EudraVigilance, der Daten aus nationalen Überprüfungen, Beobachtungsstudien und der Angaben des Zulassungsinhabers, ist der PRAC zu dem Schluss gekommen, dass der Zulassungsinhaber für COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) Spikevax (Moderna Biotech Spain, S.L.) bis zum 25. November 2022 eine Änderung der Produktinformation einreichen sollte:

PRAC-Empfehlungen zu Signalen

EMA/PRAC/845793/2022 Seite 5/6

Zusammenfassung der Produkteigenschaften

4.8 Unerwünschte Wirkungen

System-Organ-Klasse: Störungen des Fortpflanzungssystems und der Brust

[Häufigkeit] Nicht bekannt: Starke Menstruationsblutungen\*

[\* Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

Packungsbeilage].

4. Mögliche Nebenwirkungen

Nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden):

Starke Menstruationsblutungen (die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein).

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.8 Nebenwirkungen

Störungen der Genitalorgane und der Brustdrüse

[Häufigkeit] „Nicht bekannt“: starke Menstruationsblutungen\*.

\* Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

Umformulierung der Produktinformation – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen.

EMA/PRAC/866759/2022 Seite 3/3

Packungsbeilage

4. Was sind die möglichen Nebenwirkungen?

„Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“:

Starke Menstruationsblutungen (die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein).

### **Tozinameran (COVID-19-mRNA-Impfstoff – Comirnaty) – starke Menstruationsblutungen (EPITT-Nr. 19783)**

Nach Prüfung aller verfügbaren Daten, einschließlich der Spontanberichte in EudraVigilance, der Daten aus nationalen Überprüfungen und Beobachtungsstudien sowie der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) vorgelegten Daten, ist der PRAC übereingekommen, dass der Zulassungsinhaber für COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH) bis zum 25. November 2022 eine Änderung der Produktinformation einreichen sollte:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.8 Unerwünschte Wirkungen

System-Organ-Klasse: Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust

[Häufigkeit] Nicht bekannt: Starke Menstruationsblutungen\*

(\* Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.)

Packungsbeilage

4. Mögliche Nebenwirkungen

Nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden):

Starke Menstruationsblutungen (die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein).

### **Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 24. bis 27. Oktober 2022**

Wirkstoff	EPITT	Signal
Ceftriaxon	19853	Faktor-V-Hemmung
Olaparib	19846	hepatozelluläre Schäden und Hepatitis
Propofol	19851	Medikationsfehler, die potenziell zu lebensbedrohlichen/tödlichen Situationen führen können
Voriconazol	19849	Arzneimittelwechselwirkung mit Flucloxacillin, die zu subtherapeutischen Voriconazol-Spiegeln führen können

### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 24. bis 27. Oktober 2022

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Ipilimumab; Nivolumab	19804	reine Erythrozyten-Aplasie und aplastische Anämie	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG: Monitor in PSURs
Tildrakizumab	19801	Herpes zoster	Beobachtung im Rahmen der Routinepharmakovigilanz

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 26–29 September 2022 PRAC meeting, 24 October 2022, EMA/PRAC/781568/2022; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-september-2022-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-september-2022-prac-meeting_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 26. BIS 29. SEPTEMBER 2022

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. September 2022

##### Codein, Ibuprofen – renale tubuläre Azidose und Hypokaliämie (EPITT-Nr. 19820)

Nach Prüfung der verfügbaren Informationen, einschließlich der Antworten des Innovators von Codein/Ibuprofen (Viatrix und Reckitt Benckiser) auf den PRAC-Fragenkatalog stimmt der PRAC überein, dass alle Zulassungsinhaber von Codein/Ibuprofen-haltigen Kombinationsarzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach dem Veröffentlichungsdatum der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um die Nebenwirkungen renale tubuläre Azidose und Hypokaliämie bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

Es wurde über schwere Hypokaliämie und renale tubuläre Azidose aufgrund der verlängerten Anwendung von Ibuprofen in höheren als den empfohlenen Dosen berichtet. Dieses Risiko ist bei der Anwendung von Codein/Ibuprofen erhöht, da die Patienten von der Codein-Komponente abhängig werden können. Zu den Anzeichen und Symptomen gehörten ein vermindertes Bewusstsein und allgemeine Schwäche. Eine durch Ibuprofen induzierte tubuläre renale Azidose sollte bei Patienten mit ungeklärter Hypokaliämie und metabolischer Azidose in Betracht gezogen werden.

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Codein können sich Toleranz, körperliche und psychische Abhängigkeit und Störungen durch Opioidkonsum (Opioid Use Disorder, OUD) entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung kann zur Überdosierung und/oder zum Tod führen. Schwerwiegende klinische Ergebnisse, einschließlich Todesfälle, wurden im Zusammenhang mit Missbrauch und Abhängigkeit im Zusammenhang mit Codein/Ibuprofen-Kombinationen berichtet, insbesondere wenn diese über einen längeren Zeitraum in höheren als den empfohlenen Dosen eingenommen wurden. Dazu gehörten Berichte über gastrointestinale Perforationen, gastrointestinale Blutungen, schwere Anämie, Niereninsuffizienz, renale tubuläre Azidose und schwere Hypokaliämie im Zusammenhang mit der Ibuprofen-Komponente. Die Patienten sollten über die Risiken und Anzeichen der Störung durch Opioidkonsum sowie über schwerwiegende klinische Ergebnisse informiert werden. Wenn diese Anzeichen auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden. Sobald das Arzneimittel abgesetzt wird, können Entzugserscheinungen wie Ruhelosigkeit und Reizbarkeit auftreten.

**Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. September 2022**

Wirkstoff	EPITT	Signal
Bosutinib	19843	interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)
Colistimethat-Natrium (nur zur intravenösen Anwendung)	19845	Pseudo-Bartter-Syndrom
Enfortumab Vedotin	19842	interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)
Nivolumab	19839	Morphea
Selpercatinib	19847	Hypothyreose

**Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. September 2022**

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Gemtuzumab Ozogamicin	19788	atypisches hämolytisch-urä- misches Syndrom	Pfizer Europe MA EEIG: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Rivaroxaban	19785	Pemphigoid	Zulassungsinhaber: Beobachtung im Rahmen der Routinepharmakovigilanz
selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer (SSRI) <sup>3</sup> ; Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer (SNRI) <sup>4</sup> und Mirtazapin; Vortioxetin	19772	pulmonale Hypertonie	Zulassungsinhaber von Mirtazapin oder Vortioxetin enthaltenden Arzneimitteln: Beobachtung im Rahmen der Routinepharmakovigilanz
Temozolomid	19814	progressive multifokale Leukenzephalo- pathie (PML)	Zulassungsinhaber von Temozolomid enthaltenden Arzneimitteln: Beobachtung im Rahmen der Routinepharmakovigilanz

<sup>3</sup> Citalopram; Escitalopram; Fluoxetin; Fluvoxamin; Paroxetin; Sertralin

<sup>4</sup> Desvenlafaxin; Duloxetin; Milnacipran; Venlafaxine

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 29 August–1 September 2022 PRAC meeting. 26 September 2022, EMA/PRAC/699721/2022; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-august-1-september-2022-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-august-1-september-2022-prac-meeting_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 29. AUGUST BIS 01. SEPTEMBER 2022

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. August bis 01. September 2022

##### Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (23 Serotypen) – ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaßen (EPITT Nr. 19768)

Nach Prüfung der in EudraVigilance und in der Literatur verfügbaren Nachweise ist der PRAC übereingekommen, dass der/die Hersteller des Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffs mit 23 Serotypen innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderung der Produktinformationen vorlegen sollten, um die ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße aufzunehmen.

#### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. August bis 01. September 2022)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Dabrafenib; Trametinib	19824	hämophagozytische Lymphohistiozytose
Regorafenib	19832	thrombotische Mikroangiopathie
Tozinameran (COVID-19 mRNA vaccine) – Comirnaty	19835	histiozytäre nekrotisierende Lymphadenitis
Tozinameran (COVID-19 mRNA vaccine) – Comirnaty	19840	Ulzeration der Vulva
Voxelotor	19833	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)

#### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 29. August bis 01. September 2022

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria	19791	Abstoßung von Hornhauttransplantaten	Routine- Pharmakovigilanz
Elasomeran (COVID-19 mRNA vaccine) – Spikevax	19792	Abstoßung von Hornhauttransplantaten	Routine- Pharmakovigilanz
Topiramate	19825	neurologische Ent- wicklungsstörungen aufgrund von In-utero- Exposition	Überprüfung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG
Tozinameran (COVID-19 mRNA vaccine) – Comirnaty	19789	Abstoßung von Hornhauttransplantaten	Routine- Pharmakovigilanz
Tranexamsäure	19844	Applikationsfehler	Berücksichtigung im Rahmen einer laufenden Variation

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 28 November – 01 December 2022, EMA/PRAC/853738/2022 Corr; [www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-28-november-1-december-2022\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf)

**Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 28.11. bis 01.12.2022 (aus Tagesordnung)**

Wirkstoff	Signal
<b>neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)</b>	
Coronavirus (COVID-19) vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) (EPITT 19858)	Pemphigus and Pemphigoid
Elasomeran (EPITT 19860)	Pemphigus and Pemphigoid
Evolocumab (EPITT 19867)	Signal der Gewichtszunahme und abnormen Gewichtszunahme
Tozinameran (EPITT 19859)	Pemphigus and Pemphigoid
<b>neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)</b>	
keine	
<b>laufende Signalverfahren</b>	
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) (EPITT 19791) Cetuximab (EPITT 19819)	Abstoßung von Hornhauttransplantaten nephrotisches Syndrom
Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), poliomyelitis (inactivated) vaccine (adsorbed) (NAP); diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), poliomyelitis (inactivated) vaccine (adsorbed, reduced antigen[s] content) (NAP) (EPITT 19831)	Signal einer Immunthrombozytopenie
<b>Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen</b>	
keine	



EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 26–29 September 2022. News 30/09/2022; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-september-2022](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-september-2022)

## THEMEN VON INTERESSE AUS DER ERWEITERTEN ÜBERWACHUNG VON COVID-19-IMPfstoffen

keine

### Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

#### **Imbruvica (Ibrutinib) – Risiko für schwere kardiale Ereignisse: neue Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Dosisanpassungen**

Eine Mitteilung (Rote-Hand-Brief) an die Angehörigen der Heilberufe soll über ein erhöhtes Risiko für tödliche und schwerwiegende Herzrhythmusstörungen und Herzversagen bei der Anwendung von Ibrutinib informieren.

Imbruvica ist ein Arzneimittel zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms, der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und der Makroglobulinämie Waldenström. Bei Patienten im fortgeschrittenen Alter, mit einem Performance Status  $\geq 2$  des Eastern Co-operative of Oncology Group (ECOG)-Index oder kardialen Komorbiditäten, besteht möglicherweise ein höheres Risiko für kardiale Ereignisse, einschließlich plötzlichem Herztod.

Der PRAC empfiehlt, dass vor Beginn einer Behandlung mit Ibrutinib eine klinische Bewertung der Herzanamnese und der Herzfunktion durchgeführt werden sollte. Bei Patienten mit Risikofaktoren für kardiale Ereignisse sollte vor Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen und gegebenenfalls eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig auf Anzeichen einer Verschlechterung der Herzfunktion überwacht und klinisch betreut werden.

Ibrutinib sollte bei jedem Neuauftreten oder jeder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz des Grades 2 oder von Herzrhythmusstörungen des Grades 3 abgesetzt werden. Die Behandlung kann gemäß den neuen Empfehlungen zur Dosisanpassung wieder aufgenommen werden.

Der Text dieser Mitteilung für Imbruvica wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet. Nach der Entscheidung des CHMP wird die Mitteilung (RHB, DHPC) vom Zulassungsinhaber gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an Angehörige der Gesundheitsberufe weitergeleitet und auf der Webseite „Direct healthcare professional communications“ der EMA sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

#### **Codein mit Ibuprofen: PRAC fügt den Produktinformationen Warnungen vor schweren Nieren- und Magen-Darm-Schäden hinzu**

Der PRAC hat eine Änderung der Produktinformationen für Kombinationsarzneimittel empfohlen, die Codein mit Ibuprofen enthalten, um eine Warnung vor schwerwiegenden Schädigungen, einschließlich Todesfällen, aufzunehmen, insbesondere bei längerer Einnahme von höheren als den empfohlenen Dosen.

Die Arzneimittelkombination besteht aus einem Opioid (Codein) und einem Entzündungshemmer (Ibuprofen), die zur Schmerzbehandlung eingesetzt werden. Die wiederholte Einnahme dieser Arzneimittelkombination kann aufgrund der Codein-Komponente zu Abhängigkeit (Sucht) und Missbrauch führen.

Der Ausschuss untersuchte mehrere Fälle von Nieren-, Magen-Darm- und Stoffwechsel-Toxizitäten, die im Zusammenhang mit Fällen von Missbrauch und Abhängigkeit von Codein-Ibuprofen-Kombinationen berichtet worden waren und von denen einige tödlich verliefen.

Der PRAC stellte fest, dass Codein mit Ibuprofen enthaltende Arzneimittelkombinationen bei Einnahme höherer als der empfohlenen Dosen oder über einen längeren Zeitraum hinweg die Nieren schädigen kann, sodass sie Säuren nicht mehr ordnungsgemäß aus dem Blut in den Urin ausscheiden können (renale tubuläre Azidose). Eine Nierenfunktionsstörung kann auch zu einem sehr niedrigen Kaliumspiegel im Blut (Hypokaliämie) führen, was wiederum Symptome wie Muskelschwäche und Benommenheit hervorrufen kann. Daher werden die renale tubuläre Azidose und die Hypokaliämie als neue Nebenwirkungen in die Produktinformationen aufgenommen.

Da Arzneimittel, die eine Kombination aus Codein und Ibuprofen enthalten, auf nationaler Ebene zugelassen sind, hat sich der PRAC auf Schlüsselbotschaften geeinigt, die die zuständigen nationalen Behörden bei der Abfassung ihrer Mitteilungen an die relevanten Angehörigen der Gesundheitsberufe verwenden können und um die Patienten über Anzeichen von Missbrauch und Abhängigkeit sowie über die Risiken eines schweren Schadens zu informieren. Den Patienten sollte geraten werden, ihren Arzt zu konsultieren, wenn sie Codein mit Ibuprofen länger als empfohlen und/oder in höheren als den empfohlenen Dosen einnehmen wollen.

Der PRAC stellte ferner fest, dass es in der EU Arzneimittel gibt, die Codein mit Ibuprofen enthalten und ohne ärztliche Verschreibung erhältlich sind. Da die meisten dieser Fälle in Ländern gemeldet worden waren, in denen diese Arzneimittel ohne ärztliche Verschreibung erhältlich sind, vertrat der PRAC die Auffassung, dass der Status als verschreibungspflichtiges Arzneimittel die wirksamste Maßnahme zur Risikominimierung wäre, um die mit dem Missbrauch und der Abhängigkeit von diesen Arzneimitteln verbundenen Schäden zu mindern.

Die Empfehlungen des PRAC werden zusammen mit den Schlüsselbotschaften für die Kommunikation an die zuständigen nationalen Behörden weitergeleitet, die über die Notwendigkeit zusätzlicher Kommunikation auf nationaler Ebene entscheiden können.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28 November–1 December 2022. News 02/12/2022; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-november-1-december-2022](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-november-1-december-2022)

### **Veröffentlichung von Sicherheitsupdates zu COVID-19-Impfstoffen wird im Dezember 2022 eingestellt**

Die breite Akzeptanz der COVID-19-Impfstoffe hat zu einer raschen Anhäufung umfangreicher Sicherheitsdaten aus Spontanmeldungen über vermutete Nebenwirkungen geführt.

Seit der Zulassung der ersten Impfstoffe im Dezember 2020 hat die EMA regelmäßig Informationen über die Bewertung dieser Meldungen durch den PRAC sowie Daten aus anderen Quellen in Form von speziellen monatlichen Sicherheitsupdates bereitgestellt. Die Mehrheit der EU-Bevölkerung hat inzwischen mindestens einen COVID-19-Impfstoff erhalten und die Daten aus klinischen Prüfungen, anderen Studien und Spontanmeldungen haben das Sicherheitsprofil dieser Impfstoffe bestätigt. Daher wird die Veröffentlichung der monatlichen Aktualisierungen mit der Ausgabe vom Dezember 2022 eingestellt.

Wie bei allen in der EU zugelassenen Arzneimitteln werden neue Sicherheitsdaten weiterhin überwacht und bewertet. Ab Januar 2023 werden relevante Änderungen in den Produktinformationen der COVID-19-Impfstoffe über die PRAC-Highlights bekannt gegeben. Bei Bedarf können auch spezielle Mitteilungen zur öffentlichen Gesundheit herausgegeben werden.

Informationen über die festgestellten Nebenwirkungen der einzelnen Impfstoffe sind in der Produktinformation enthalten, die in allen Sprachen der Europäischen Union und des Europäischen Wirtschaftsraums auf der Website der EMA verfügbar ist. Die wichtigsten Informationen über Berichte über vermutete Nebenwirkungen werden weiterhin monatlich auf der Website der EMA zur Sicherheit von

COVID-19-Impfstoffen aktualisiert. Die zentralisierte europäische Datenbank für vermutete Nebenwirkungen von Arzneimitteln – EudraVigilance – wird weiterhin wöchentlich aktualisiert.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 29. August bis 01. September, 26. bis 29. September, 24. bis 27. Oktober und 28. November bis 01. Dezember 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](http://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights)

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

## 13.12.2022 **RANITIDIN: VERLÄNGERUNG DES VORLÄUFIGEN RUHENS DER ZULASSUNG**

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat mit Bescheid vom 01.12.2022 für alle Inhaber von Zulassungen ranitidinhaltiger Arzneimittel das vorläufige Ruhen verlängert.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 12.12.2022 **86. SITZUNG DES SACHVERSTÄNDIGEN-AUSSCHUSSES FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT – TAGESORDNUNG**

Auszug aus der Tagesordnung der 86. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht:

...

5. Cytisin 1,5 mg zur oralen Anwendung  
Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht

6. Bilastin 10 mg zur oralen Anwendung  
Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht

7. Olopatadin zur Anwendung am Auge  
Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht

8. Nifuroxazid  
Antrag auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht

9. Zubereitung aus Azelastin und Fluticasonpropionat zur nasalen Anwendung  
Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht

...

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 08.12.2022 **HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF DICLOFENAC (SYSTEMISCHE DARREICHUNGSFORMEN): HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNGEN NIERENFUNKTIONSTÖRUNGEN, OLIGOHYDRAMNION UND NIERENINSUFFIZIENZ BEI NEUGEBORENEEN UND NICOLAU-SYNDROM ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/575536/2022 VOM 23.06.2022**

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Diclofenac (systemische Darreichungsformen) 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 23.06.2022 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Diclofenac (systemische Darreichungsformen) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen: In Anbetracht der verfügbaren Daten zur Anwendung von Diclofenac (systemische Darreichungsformen) nach der 20. Schwangerschaftswoche und dem Risiko von Nierenfunktionsstörungen, Oligohydramnion und Niereninsuffizienz bei Neugeborenen aus der Literatur und aus Spontanberichten, einschließlich Fällen mit engem zeitlichem Zusammenhang, einer positiven De-Challenge (Abklingen der Symptome nach Absetzen der Therapie) und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Diclofenac (systemische Darreichungsformen) nach der 20. Schwangerschaftswoche und dem Risiko für Nierenfunktionsstörungen, Oligohydramnion und Niereninsuffizienz bei Neugeborenen zumindest für möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Diclofenac-haltigen Arzneimitteln zur systemischen Anwendung entsprechend geändert werden sollten, wenn nicht bereits ähnliche oder strengere Informationen zur Anwendung während der Schwangerschaft enthalten sind. Angesichts der aus der Literatur und Spontanmeldungen verfügbaren Daten zum Nicolau-Syndrom, darunter fünf Fälle mit engem zeitlichem Zusammenhang, einer positiven De-Challenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Diclofenac-haltigen Arzneimitteln zur intramuskulären Anwendung und dem Nicolau-Syndrom zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Diclofenac-haltigen Arzneimitteln zur intramuskulären Anwendung entsprechend ergänzt werden sollten, wenn nicht bereits ähnliche Informationen bezüglich des Nicolau-Syndroms enthalten sind. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 06.12.2022 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](http://www.bfarm.de) --> Arzneimittel --> Pharmakovigilanz --> Risikoinformationen

PEI: [www.pei.de/rhb](http://www.pei.de/rhb)