



02.05.2024

Orale Retinoide (Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin) - Erinnerung an die bestehenden Einschränkungen zur Verhinderung der Exposition während der Schwangerschaft

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchten die Zulassungsinhaber von acitretin-, alitretinoin- und isotretinoinhaltigen Arzneimitteln Sie an das Schwangerschaftsverhütungsprogramm für orale Retinoide erinnern:

Zusammenfassung

- **Orale Retinoide sind stark teratogen und die Anwendung ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert. Auch bei Frauen im gebärfähigen Alter sind orale Retinoide kontraindiziert, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (pregnancy prevention programme-PPP) eingehalten.**
- **Jüngste Studien, die in einigen europäischen Ländern durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass die Maßnahmen des PPP unzureichend eingehalten werden.**
- **In Deutschland kommt es weiterhin zu Schwangerschaften bei Frauen, die orale Retinoide einnehmen. Zudem ist die Anzahl an Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, die Isotretinoin**

**einnehmen, zwischen 2004 und 2019 in Deutschland gestiegen.
(1;2)**

Ärztinnen und Ärzte werden deshalb an Folgendes erinnert:

- **Die zugelassenen Indikationen müssen bei der Verschreibung oraler Retinoide strikt eingehalten werden (Beispiel Isotretinoin: eine schwere Akne, die auf eine angemessene Standardtherapie nicht anspricht).**
- **Vor Beginn einer Behandlung muss eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher kurz (innerhalb der letzten 3 Tage) vor der ersten Verschreibung einen Schwangerschaftstest unter ärztlicher Überwachung durchführen. Zudem müssen sich diese Patientinnen während der Behandlung monatlich ärztlich überwachten Schwangerschaftstests unterziehen. Nach Behandlungsende muss einen Monat nach Absetzen von Isotretinoin oder Alitretinoin ein ärztlich überwachter Schwangerschaftstest durchgeführt werden, nach Absetzen von Acitretin müssen regelmäßig ärztlich überwachte Schwangerschaftstests in 1-3 monatlichen Abständen über einen Zeitraum von 3 Jahren durchgeführt werden.**
- **Frauen im gebärfähigen Alter müssen mindestens 1 Monat vor Beginn der Therapie und während der gesamten Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung gemäß PPP ohne Unterbrechung anwenden. Unter bestimmten Bedingungen sind Kontrazeptiva erstattungsfähig. Dies sollte vorher mit der zuständigen Krankenkasse geklärt werden. Nach der Therapie muss weiterhin eine wirksame Empfängnisverhütung gemäß PPP angewendet werden: für Isotretinoin und Alitretinoin über einen Zeitraum von einem Monat nach Beendigung der Behandlung und für Acitretin über einen Zeitraum von 3 Jahren nach Beendigung der Behandlung.**
- **Dies gilt für alle Frauen im gebärfähigen Alter, auch für sexuell inaktive Patientinnen und Frauen mit Amenorrhoe (es sei denn, es treffen die in den Fachinformationen und Schulungsmaterialien der oralen Retinoide aufgelisteten Ausnahmekriterien zu).**

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Orale Retinoide werden zur Behandlung schwerer Formen von Akne, schwerer chronischer Handekzeme, die nicht auf Kortikoide ansprechen, schwerer Formen der Psoriasis und Keratinisierungsstörungen eingesetzt.

Die oralen Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin sind stark teratogen. Bei Schwangeren sind diese strikt kontraindiziert. Sie dürfen bei allen Frauen im gebärfähigen Alter nur unter Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (PPP) angewandt werden (Einzelheiten zum PPP finden Sie im [Rote Hand Brief von 2019](#)). Im Juni 2018 wurden im Anschluss an ein europäisches Risikobewertungsverfahren für retinoidhaltige Arzneimittel die Risikominimierungsmaßnahmen (RMMs) zur Schwangerschaftsverhütung aktualisiert. Um die Effektivität der aktualisierten RMMs für orale Retinoide zu bewerten, waren die Zulassungsinhaber verpflichtet, eine Unbedenklichkeitsstudie (DUS; drug utilisation study) mit dazugehöriger Umfrage durchzuführen.

Die DUS-Studie („Evaluation of the effectiveness of pregnancy prevention programme (PPP) for oral retinoids (acitretin, alitretinoin, and isotretinoin): a European before-after drug utilisation study (DUS) using secondary data" EUPAS32302) wurde zwischen Juli 2014 und Dezember 2020 durchgeführt, um die Veränderungen in der Verschreibungs- und Überwachungspraxis nach der Aktualisierung des PPP zu bewerten.

Die Ergebnisse zeigen, dass während der Einnahme oraler Retinoide die Durchführung von Verhütungsmaßnahmen und Schwangerschaftstests immer noch gering ist. Bei Frauen, die mit oralen Retinoiden behandelt werden, treten weiterhin Schwangerschaften auf, von denen die meisten zu einem Schwangerschaftsabbruch führen.

Die Umfrage "Prescriber and Patient/Caregiver Survey: Effectiveness measures to investigate awareness, knowledge, and adherence to the Risk Minimization Measures (RMMs) of the Pregnancy Prevention Program (PPP) for oral retinoids (acitretin, alitretinoin, and isotretinoin)" wurde durchgeführt, um das Bewusstsein, die Kenntnisse und die Einhaltung des PPP durch Ärztinnen/Ärzte und Patientinnen/deren Betreuungspersonen zu bewerten.

Die Ergebnisse der Umfrage zeigen, dass sich Ärztinnen/Ärzte und Patientinnen/deren Betreuungspersonen bewusst sind über die RMMs des PPP und darüber, dass orale Retinoide teratogen sind, nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden dürfen und Verhütungsmaßnahmen sowie regelmäßige Schwangerschaftstests notwendig sind. Allerdings wurden die ärztlich überwachten Schwangerschaftstests nicht ausreichend durchgeführt und eine wirksame Empfängnisverhütung während der Behandlung und nach Beendigung nicht sichergestellt.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,

53175 Bonn

Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden)

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle acitretin-, alitretinoin- und isotretinoinhaltigen oralen Arzneimittel und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

Kontaktinformationen der Unternehmen

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, 81675 München, www.de.gsk.com
ACA Müller ADAG Pharma AG, Hauptstr. 99, 78244 Gottmadingen, www.aca-mueller.de
Almirall Hermal GmbH, Scholtzstrasse 3, 21465 Reinbek, www.almirall.de
axicorp Pharma GmbH, Marie-Curie-Str. 11, 61381 Friedrichsdorf, www.axicorp.de
Basics GmbH, Hemmelrather Weg 201, 51377 Leverkusen, www.basics.de
CC Pharma GmbH, In den Feldern 2, 54570 Densborn, www.cc-pharma.de
Dermapharm AG, Lil-Dagover Ring 7, 82031 Grünwald, www.dermapharm.com
Docpharm GmbH, Borsigstr. 3, 71263 Weil der Stadt, www.docpharm.de
EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim, www.eurimpharm.com
GALENpharma GmbH, Wittland 13, 24109 Kiel, www.galenpharma.de
kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, www.kohlpharma.com
Laboratoires Bailleul S.A., 10-12 Avenue Pasteur, L-2310 Luxembourg, Laboratoires Bailleul GmbH,
Amelia-Mary-Earhart-Straße 8, 60549 Frankfurt am Main, www.bailleul.com
Medicopharm AG, Stangenreiterstr. 4, 83131 Nußdorf am Inn, www.medicopharm.de
Orifarm GmbH, Fixheider Straße 4, 51381 Leverkusen, www.orifarm.de
PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, www.puren-pharma.de
ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, www.ratiopharm.de

Literaturverzeichnis

1. Reinold J, Kollhorst B, Wentzell N, Platzbecker K, Haug U (2024) Use of isotretinoin among girls and women of childbearing age and occurrence of isotretinoin-exposed pregnancies in Germany: A population-based study. PLoS Med 21(1): e1004339. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004339>
2. Reinold J, Kollhorst B, Temme H, Wentzell N, Haug U (2023) Use of Acitretin Among Girls and Women of Childbearing Age and Occurrence of Acitretin-Exposed Pregnancies in Germany. Clinical Drug Investigation 43:865–872. <https://doi.org/10.1007/s40261-023-01314-2>