

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2014

ARZNEIMITTEL IM BLICK	Medikamentös induzierte Pankreatitis – die Berliner Fall-Kontroll-Surveillance-Studie (FAKOS)	03
	Amygdalin – fehlende Wirksamkeit und schädliche Nebenwirkungen	07
	Fallberichte zum Auftreten einer Psoriasis bei Behandlung mit Tocilizumab (RoActemra®)	14
PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT	Klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln in Europa: Was ändert sich durch die Verordnung 24 (EU) Nr. 536/2014?	24
FORSCHUNG	Untersuchungen zu genregulatorischen Biomarkern für EGFR-Inhibitor-vermittelte Hautreaktionen	29
NEUES IN KÜRZE	Meldungen aus BfArM und PEI	34
AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN	Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	35

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln in der Anwendung beim Menschen. Es reguliert die klinische Prüfung, die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln sowie deren Sicherheit nach der Zulassung. Zu dem Verantwortungsbereich gehören ferner der Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehr sowie die Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und die Erfassung und Bewertung von Risiken bei ihrer Anwendung.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen sowie von Allergenen und von anderen biomedizinischen Arzneimitteln für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung sowie die Bewertung der Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel.

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. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1093
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Karin Weisser, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

DRUCK

Druckerei Eberwein oHG, 53343 Wachtberg-Villip

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

NACHDRUCK

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

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

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

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: Seit April 2009 haben BfArM und PEI ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://humanweb.pei.de> erreichbar.

Schriftlich: Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit: www.bfarm.de/UAW-Meldebogen www.pei.de/meldeformulare-human

// Medikamentös induzierte Pankreatitis – die Berliner Fall-Kontroll-Surveillance-Studie (FAKOS) //

A. DOUROS

(Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin)

E. GARBE

(Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie, Bremen)

Medikamentöse Toxizität stellt eine bekannte Ursache der akuten Pankreatitis dar. Bis heute wurde eine Assoziation mit der akuten Pankreatitis für zahlreiche Arzneimittel beschrieben, allerdings ist das Ausmaß des Risikos für die meisten Substanzen unklar. Im Rahmen der vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geförderten Berliner Fall-Kontroll-Surveillance-Studie (FAKOS) wurde das pankreatotoxische Risiko verschiedener Medikamente quantifiziert. Die Ergebnisse, die vor wenigen Monaten in der Zeitschrift *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*¹ erschienen sind, werden hier kurz dargestellt.

Die akute Pankreatitis (AP) hat eine jährliche Inzidenz von 13 bis 45 pro 100.000 Einwohner.² In Deutschland liegt diese Inzidenz ungefähr bei 20 pro 100.000 Einwohner.³ Die häufigsten Ursachen der akuten Pankreatitis sind Gallensteinleiden und Alkoholkonsum. Weitere Risikofaktoren sind unter anderem Nikotinabusus, Diabetes mellitus, pankreatische Fehlbildungen, genetische Prädisposition, Hypertriglyzeridämie und Hyperkalzämie.² Arzneimitteltoxizität kann ebenfalls zur Entwicklung der AP führen, in den meisten Studien stellt sie sogar die dritthäufigste Ursache dar.⁴ In einer circa 20 Jahre alten ausführlichen Übersichtsarbeit wurden mehr als 500 Medikamente in Verbindung mit Fällen von Pankreatitis gebracht.⁵ Diese Publikation basierte vor allem auf Daten von Einzelfallberichten und weniger auf Daten von epidemiologischen Studien, die für diese Krankheitsentität damals wie heute eher selten durchgeführt werden.

SPONTANMELDESYSTEME, SEKUNDÄRDATEN ODER FELDSTUDIEN?

Die akute Pankreatitis als mögliche Nebenwirkung von Arzneimitteltherapien rückte in den letzten Jahren stärker in den Fokus, vor allem im Zusammenhang mit den neuen oralen Antidiabetika (Inkretinmimetika, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase 4).⁶ Die Erfassung und Analyse von AP-Fällen ist heute nicht nur auf die „traditionellen“ Spontanmeldesysteme wie beispielsweise VigiBase™ der World Health Organization (WHO),⁷ das Adverse Event Reporting System FAERS der Food and Drug Administration (FDA),⁸ die Nebenwirkungsdatenbank des BfArM⁹ oder Eudra-Vigilance DB der European Medicines Agency begrenzt.¹⁰ Sie geschieht auch in Projekten, die mit sogenannten Sekundärdaten, d.h. administrativen Daten aus dem Gesundheitswesen arbeiten, wie beispielsweise im EU-ADR-Projekt¹¹ oder im Mini-Sentinel der FDA.¹² Im Rahmen von EU-ADR werden Gesundheitsdaten von über 30 Millionen Patienten aus verschiedenen europäischen Ländern (Holland, Dänemark, England und Italien) ausgewertet mit dem Ziel, Nebenwirkungen zu identifizieren. Interessanterweise liest man in der Projektbeschreibung, dass die Erfassung von AP ursprünglich nicht geplant war. Der Einschluss von entsprechenden Verdachtsfällen erfolgte erst auf den ausdrücklichen Wunsch regulatorischer Behörden.¹³

Trotz der zunehmenden Verwendung von Sekundärdaten in der pharmakoepidemiologischen Forschung spielen Feldstudien, in denen die Informationen aus persönlichen Interviews mit den Patienten stammen, nach wie vor eine sehr wichtige Rolle. Im Rahmen solcher Studien können beispielsweise genauere Daten zur tatsächlichen Einnahme des Arzneimittels (unter anderem Tagesdosis, Dauer der Therapie, Compliance) oder zur Einnahme nicht verschreibungspflichtiger Substanzen, wie z. B. Phyto-

Tabelle 1:
Medikamente mit wahr-
scheinlicher oder sicherer
Kausalität in Fällen von
medikamentös induzierter
akuter Pankreatitis, basierend
auf einer individuellen Kau-
salitätsbewertung der World
Health Organization

Wirkstoff(-kombination)	sicher ¹	wahrscheinlich ²
Azathioprin	1	3
Mercaptopurin	1	
Olmesartan medoxomil + Amlodipin	1	
Dienogest + Ethinylestradiol		2
Mesalazin		2
Fenofibrat		1
Ezetimib + Simvastatin		1
Cefuroxim		1
Lopinavir + Ritonavir		1
Raltegravir		1
Lisinopril		1
Mycophenolsäure		1
Leflunomid		1
Tocilizumab		1
Propofol		1
Paracetamol + Codein		1
Valproinsäure		1
Olanzapin		1
Exenatid		1
Budesonid		1
Sulfasalazin		1

therapeutika, erhoben werden.¹⁴ Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, auch solche Ursachen der untersuchten Erkrankung auszuschließen, die in Sekundärdaten nicht oder nur lückenhaft erfasst sind, wie z. B. Alkoholkonsum im Fall einer AP. Gleichzeitig bieten Feldstudien die Möglichkeit, die Erkrankung anhand von Laborwerten und klinischen oder technischen Untersuchungsbefunden zu validieren, was anhand von Sekundärdaten allein nicht möglich ist. Die Feldstudie FAKOS erfasste u. a. Patienten mit AP, um das pankreatotoxische Risiko verschiedener Arzneimittel zu quantifizieren.

BERLINER FALL-KONTROLL-SURVEILLANCE-STUDIE FAKOS

FAKOS war eine krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie, die zwischen 2002 und 2011 in allen 51 Berliner Krankenhäusern auf mehr als 200 Stationen der Inneren Medizin, der Neurologie, der Psychiatrie, der Anästhesiologie, der Chirurgie und der Orthopädie durchgeführt wurde. 102 Patienten mit AP unklarer Ätiologie und 750 Kontrollpatienten wurden anhand anamnestischer, klinischer und laborchemischer Daten rekrutiert.

REFERENZEN

1. Douros A et al.: Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(7):825-834

2. Yadav D et al.: The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1252-1261

3. Lankisch PG et al.: Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined german population. *Pancreatology.* 2002;2(5):469-477

4. Nitsche C et al.: Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(2):131-138

5. Bergholm U et al.: Drug-induced acute pancreatitis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1995;4(6):329-334

¹ Eine Nebenwirkung wurde mit „sicher“ bewertet, wenn sie in einem plausiblen, zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels auftrat, durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation nicht erklärt werden konnte, die Reaktion auf das Absetzen der Medikation plausibel war (positive Dechallenge) und AP nach Reexposition mit demselben Medikament erneut auftrat (positive Rechallenge).

² Eine Nebenwirkung wurde mit „wahrscheinlich“ bewertet, wenn sie in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels auftrat, durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation nicht erklärt werden konnte und die Reaktion auf das Absetzen der Medikation plausibel war (positive Dechallenge).

6. Cohen D: Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? *BMJ*. 2013;346:f3680

7. VigiBase™. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98082&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7326>, 2013 (Zugriff 28.04.2014)

8. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>, 2012 (Zugriff 28.04.2014)

9. Nebenwirkungsdatenbank des BfArM. <http://nebenwirkung.bfarm.de/apex/f?p=100:1:0> (Zugriff 01.09.2014)

10. EudraVigilance. <https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index.asp> (Zugriff 01.09.2014)

11. EU-ADR. <http://www.euadr-project.org> (Zugriff 28.04.2014)

12. Mini-Sentinel. <http://mini-sentinel.org/default.aspx> (Zugriff 28.04.2014)

13. EU-ADR – Final Publishable Summary. <http://www.euadr-project.org/drupal/files/pdf/FinalPublishableSummary.pdf> (Zugriff 28.04.2014)

14. Andersohn F et al.: Pharmako-epidemiologische Forschung mit Routinedaten des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2008;51(10):1135-1144

Mindestens zwei der folgenden drei Kriterien mussten für die Diagnose einer AP erfüllt sein: (i) eine mindestens dreifache Erhöhung von Serumlipase oder Serumamylase über den obersten Normwert, (ii) typische Oberbauchschmerzen oder (iii) Zeichen einer Pankreatitis in der Bildgebung. Ausschlusskriterien waren unter anderem biliäre, alkoholische, traumatische oder ischämische Genesen, tumorbedingte Obstruktionen des Gallenwegesystems, Hyperparathyreoidismus, massive Hypertriglyceridämie (> 11,2 mmol/l) oder eine vorangegangene endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie in den letzten 48 Stunden vor Beginn der Symptomatik.

Die Ermittlung der Medikamentenexposition erfolgte durch persönliche Interviews, während eine medikamentöse Ursache anhand einer standardisierten Kausalitätsbewertung der WHO beurteilt wurde (Tabelle 1).¹⁵ Darüber hinaus wurden die Risiken für die verschiedenen Medikamente in einem Fall-Kontroll-Design quantifiziert.

KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN

Insgesamt wurden 284 Patienten mit möglicher akuter Pankreatitis unklarer Ätiologie dem Studienzentrum gemeldet und nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden schließlich 102 Patienten in der Analyse berücksichtigt. Der Anteil an Männern lag bei 52 Prozent und der Altersdurchschnitt bei 49 ± 18 Jahren. Fast alle Patienten hatten typische abdominale Beschwerden. Pankreasnekrosen wurden in 14 Prozent, infektiöse Komplikationen in 17 Prozent und Organversagen in zehn Prozent der Fälle beobachtet. Bei zwei von drei verstorbenen Patienten war eine AP mit großer Wahrscheinlichkeit auch die Todesursache. Außerdem wurde die Prävalenz von Diabetes mellitus und Nikotinabusus erfasst, da beide Krankheiten bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer AP darstellen.² Es gab diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe.

BESTÄTIGUNG BEKANNTER RISIKEN

Durch die standardisierten Kausalitätsbewertungen und die Fall-Kontroll-Analyse wurden bekannte Risiken für mehrere Substanzen bestätigt, unter anderem für die Immunsuppressiva Azathioprin, Mesalazin und Mercaptopurin, die eine wichtige Rolle bei der medikamentösen Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) spielen, sowie für verschiedene ACE-Hemmer (Tabellen 1 und 2). Ein pankreatotoxisches Risiko für CED-Therapeutika wurde häufig in kontrollierten Studien

Tabelle 2:
Statistisch signifikante Odds Ratios für medikamentös induzierte akute Pankreatitis, basierend auf Fällen (n = 102) und Kontrollen (n = 750)

Wirkstoff(-kombination)	Fälle n (%)	Kontrollen n (%)	OR (95% KI)
Fenofibrat	4 (3,9)	3 (0,4)	12,2 (2,3 – 69,1)
Teufelskralle	3 (2,9)	3 (0,4)	12,0 (1,9 – 74,3)
Baldrian	3 (2,9)	4 (0,5)	10,3 (1,7 – 53,4)
Formoterol + Budesonid	3 (2,9)	4 (0,5)	6,3 (1,1 – 32,1)
Ramipril + Hydrochlorothiazid	6 (5,9)	11 (1,5)	5,8 (1,7 – 18,0)
Lisinopril	4 (3,9)	10 (1,3)	5,4 (1,4 – 17,5)
Azathioprin	9 (8,8)	11 (1,5)	5,1 (1,9 – 13,5)
Mesalazin	7 (6,9)	10 (1,3)	3,3 (1,1 – 9,5)

OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

15. Uppsala Monitoring Centre: The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>, (Zugriff 28.04.2014)

16. Bermejo F et al.: Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):623-628

17. Floyd A et al.: Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1305-1308

18. Navaneethan U et al.: Hepato-pancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1598-1619

19. Eland IA et al.: Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP). *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(12):1484-1490

20. Dabaghi S: ACE Inhibitors and Pancreatitis. *Ann Intern Med.* 1991;115(4):330-331

21. Ernst P et al.: Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(1):85-89

22. Nelp WB: Acute pancreatitis associated with steroid therapy. *Arch Intern Med.* 1961;108:702-710

23. Böger RH et al.: Antirheumatika und Antiphlogistika. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2013.* 2013:435-455

24. RoActemra® i. v. – Fachinformation. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/011650> (Zugriff 28.04.2014)

25. Licata A et al.: Herbal hepatotoxicity: a hidden epidemic. *Intern Emerg Med.* 2012;8(1):13-22

26. Jibrin I et al.: Saw palmetto-induced pancreatitis. *South Med J.* 2006;99(6):611-612

27. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO): Koxarthrose. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 033/001. Stand der letzten Aktualisierung: 11/2009

28. Sarris J et al.: A systematic review of insomnia and complementary medicine. *Sleep Med Rev.* 2011;15(2):99-106

beschrieben,^{16, 17} wobei CED an sich auch einen Risikofaktor für die Entwicklung von AP darstellen.¹⁸ Bezüglich der möglichen Toxizität von ACE-Hemmern ist die Datenlage eingeschränkt. In einer europäischen, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie hatte sich jedoch ein leicht erhöhtes AP-Risiko unter Behandlung mit ACE-Hemmern während der ersten sechs Monate der Therapie gezeigt.¹⁹ Als mögliche Pathomechanismen wurden bisher eine Obstruktion des Ductus pancreaticus durch lokale Ödembildung sowie direkte toxische Effekte an Pankreaszellen diskutiert.²⁰

Außerdem weisen die Ergebnisse auf eine mögliche Toxizität des Lipidsenkers Fenofibrat und des Immunsuppressivums Leflunomid hin, beides Substanzen, die bisher in diesem Zusammenhang selten gemeldet worden waren. Das erhöhte Risiko für das inhalative Kombinationspräparat mit den Wirkstoffen Formoterol und Budesonid könnte ein statistisches Artefakt darstellen, dennoch sind systemische Nebenwirkungen von inhalativen Kortikosteroiden bekannt²¹ und Fälle von steroidassoziierter AP für orale Präparate wurden bereits in den 1960er Jahren beschrieben.²²

NEUE RISIKEN UND IMPLIKATIONEN ZUR SICHERHEIT VON PHYTOTHERAPEUTIKA

Interessanterweise deutet unsere Studie auch auf ein potenzielles Risiko für Substanzen hin, die bislang nie mit AP in der medizinischen Literatur assoziiert wurden. Das Immunsuppressivum Tocilizumab, das in der Therapie der rheumatoiden Arthritis eine zunehmend wichtige Rolle spielt,²³ kann zwar laut Fachinformation zu Hyperlipidämien führen, AP wird jedoch als potenzielle UAW nicht aufgelistet.²⁴ Ferner fanden sich signifikant erhöhte Odds Ratios für die beiden Phytotherapeutika Harpagophytum (Teufelskrallen; Einnahme vor allem bei Schmerzen) und Valeriana (Baldrian; Einnahme vor allem bei Schlafstörungen). Die Sicherheit von Phytotherapeutika wurde bis dato vor allem im Kontext der Hepatotoxizität diskutiert. In einer 2012 erschienenen Übersichtsarbeit wurde in diesem Zusammenhang angesichts der möglichen Untererfassung ihrer Toxizität sogar von einer „hidden epidemic“ geschrieben.²⁵ Die mangelnde Standardisierung solcher Präparate sowie das fehlende Bewusstsein über die potenziellen Risiken seitens der Patienten und der Ärzte stellen weitere Probleme dar.²⁵ Pankreatotoxische Reaktionen von Phytotherapeutika wurden in den letzten Jahren nur in Fallberichten und fast ausschließlich in Zusammenhang mit der Anwendung von Sägepalmenfrüchten bei benigner Prostatahyperplasie beschrieben.²⁶

FAZIT

Die vorgestellte Studie bestätigt das pankreatotoxische Risiko mehrerer Medikamente und weist darüber hinaus auf eine mögliche Toxizität von weiteren Arzneimitteln hin, die bisher in diesem Zusammenhang selten oder nie gemeldet wurden. Außerdem fand sie signifikant erhöhte Risiken für die Entwicklung von akuter Pankreatitis bei den häufig verwendeten, aus den Inhaltsstoffen Baldrian und Teufelskrallen hergestellten Phytotherapeutika. Obwohl weitere Studien notwendig sind, um die hier beschriebene Phytotherapeutika-assoziierte Pankreatotoxizität zu verifizieren, liefern unsere Ergebnisse weitere Argumente gegen den sorglosen Einsatz solcher Arzneimittel, insbesondere wenn die Wirksamkeit nicht durch kontrollierte klinische Studien gut belegt ist.^{25, 26} Ferner sollte im Fall des Verdachts auf eine akute Pankreatitis eine sorgfältige Medikamentenanamnese inklusive der möglichen Einnahme von Phytotherapeutika erhoben werden.

// Amygdalin – fehlende Wirksamkeit und schädliche Nebenwirkungen //

N. LILIENTHAL
(BfArM)

Amygdalin-haltige (beziehungsweise seine Derivate Mandelonitril, Mandelonitril-Glykoside oder Laetrile enthaltende) Arzneimittel sind in Deutschland nicht zugelassen und nach § 5 Abs. 2 AMG nach Ansicht des BfArM als bedenklich einzustufen. Sie werden dennoch seit einiger Zeit wieder verstärkt – auch unter der falschen Bezeichnung „Vitamin B17“ – als alternatives Heilmittel in der Krebstherapie und zur Tumorphylaxe beworben und eingesetzt. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über den aktuellen wissenschaftlichen Stand und die regulatorischen Hintergründe zum Wirkstoff Amygdalin.

HERSTELLUNG UND WIRKMECHANISMUS

Bei Amygdalin handelt es sich um eine natürlich vorkommende Substanz, die unter anderem in bitteren Aprikosen-, Pfirsich-, Pflaumen- und Mandelkernen sowie in Samen von weiteren Steinfrüchten enthalten ist. Bittere Aprikosenkerne – genau wie Bittermandelkerne – enthalten bis zu acht Prozent Amygdalin. Aus diesen Kernen isolierte Ernst Krebs Jr. in den 1950er Jahren die Substanz. Der Wirkstoff wird durch Extraktion und Aufreinigung aus den Kernen gewonnen und anschließend zum Verkauf angeboten. Nicht immer verläuft dieses Verfahren reibungslos, sodass in der Vergangenheit auch mikrobiologisch kontaminierte Amygdalin-Präparationen im Umlauf waren.¹

Amygdalin gehört zur Gruppe der cyanogenen Glykoside. In Gegenwart von Wasser und dem Enzym β -Glucosidase wird aus Amygdalin Blausäure (Cyanwasserstoff; Salz: Cyanid) freigesetzt. Zur besseren Lesbarkeit wird im weiteren Verlauf des Artikels nur die Bezeichnung Cyanid verwendet. Das entstehende Cyanid hemmt effektiv die Cytochrom-c-Oxidoreduktase (Komplex IV) der Atmungskette. Die Energiegewinnung der Zelle versagt und eine „innere Erstickung“ ist die Folge. Kerne der oben genannten Früchte enthalten neben Amygdalin auch β -Glucosidase, daher ist dringend vom Verzehr von Aprikosenkernen abzuraten. Geringe Mengen können zwar durch Stoffwechselfvorgänge entgiftet werden, allerdings kann bereits der Verzehr von mehr als zwei bitteren Aprikosenkernen laut einer Stellungnahme des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) aus dem Jahre 2007 gesundheitsbedenklich sein. Kinder sollten ganz auf den Verzehr verzichten.²

WIRKUNGSWEISE AUS SICHT DER ALTERNATIVMEDIZIN

Von den Befürwortern der Amygdalin-Therapie werden verschiedene Theorien für eine selektive Wirkungsweise von Amygdalin in der Tumorthherapie postuliert, nach denen ausschließlich Krebszellen geschädigt werden. Eine These beschäftigt sich mit dem Ungleichgewicht der Enzyme β -Glucosidase, β -Glucuronidase und Rhodanase in Tumorzellen gegenüber gesunden Zellen. Wie erwähnt, wird in Gegenwart von Wasser und dem Enzym β -Glucosidase aus Amygdalin toxisches Cyanid abgespalten. Ob diese Abspaltung im menschlichen Körper auch durch das Enzym β -Glucuronidase erfolgen kann, ist umstritten. Gesichert ist hingegen, dass Cyanid durch Rhodanase in das weniger giftige Thiocyanat umgewandelt wird. Therapiebefürworter begründen die „selektive“ Wirkung von Amygdalin mit angeblich deutlich höheren β -Glucosidase-, β -Glucuronidase- und/oder deutlich niedrigeren Rhodanase-Spiegeln in Krebszellen (Zusammenfassung und Literatur in PDQ³). Diese These wurde bereits in den 1980er Jahren durch Messungen des β -Glucosidase-, β -Glucuronidase- und Rhodanase-Gehaltes in

gesundem und Tumorgewebe widerlegt.⁴⁻⁶ Die Konzentrationen dieser Enzyme unterscheiden sich nicht in relevantem Maße zwischen gesunden Zellen und Tumorzellen. Dies deckt sich auch mit Ergebnissen aus Studien des National Cancer Institute (NCI) in den USA.⁷ In diesen Studien wurde Amygdalin allein und in Kombination mit β -Glucosidase in Mäuse mit verschiedenen Tumoren gespritzt. Die Behandlung zeigte keinerlei Wirkung auf den Tumor, allerdings eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen, wenn β -Glucosidase zusammen mit Amygdalin injiziert wurde.

Eine weitere Theorie definiert Krebs als „metabolische Erkrankung“, basierend auf Vitaminmangel. Amygdalin, als sogenanntes „Vitamin B17“ bezeichnet, wird in dieser Theorie als das wichtige fehlende Vitamin postuliert. Oftmals wird die Therapie auch mit hochdosierten Vitamin-C-Infusionen „begleitet“. Da Amygdalin für einen normalen Metabolismus des Menschen nicht notwendig ist, trifft die Bezeichnung von Amygdalin als „Vitamin B17“ nicht zu und ist irreführend.^{8,9}

Dessen ungeachtet wird Amygdalin seit den 1970er Jahren von seinen Verfechtern als Vitaminpräparat propagiert. Nachdem dieser Wirkstoff zu dieser Zeit in den USA keine Zulassung als Arzneimittel erhalten hatte und seine Anwendung in der Krebstherapie somit verboten war, wurde er mehrere Jahrzehnte nach seiner Entdeckung zum Vitamin erklärt. In der Folgezeit wurde Amygdalin unter dem Namen „Vitamin B17“ als Nahrungsergänzungsmittel vertrieben und fand so ohne Zulassung unter dem Deckmantel der freien Selbstbestimmung der Patienten weiterhin Anwendung als Krebstherapeutikum.^{10,11} Dies führte dazu, dass die Verwendung von Amygdalin in den USA, u. a. aufgrund eines Gerichtsurteils in Oklahoma am 24. März 1987, vollständig unterbunden wurde.¹²

KEINE KLINISCHEN BELEGE FÜR WIRKSAMKEIT VON AMYGDALIN IN DER KREBSTHERAPIE

Nach aktuellem wissenschaftlichem Erkenntnisstand ist die Wirksamkeit von Amygdalin in der Krebstherapie nicht belegt. Kürzlich schrieb der *stern*, auf Grundlage von bisher unveröffentlichten Ergebnissen einer Frankfurter Forschergruppe, in einer Randnotiz von „neusten Forschungen“, die eine „Anti-Krebs-Wirkung – zumindest im Zellexperiment“ zeigen.¹³ Die klinische Relevanz der in diesem Beitrag angeführten Zellexperimente (in vitro) ist allerdings sehr begrenzt. Tausende Stoffe haben bisher in vitro Toxizität gegen Krebszellen gezeigt, waren aber später beim Patienten wegen fehlender Wirkung oder zu hoher Toxizität nicht anwendbar. Zudem wurden auch in der Vergangenheit bereits einige Studien zumeist aus dem asiatischen Raum publiziert, die in vitro eine Toxizität von Amygdalin gegen Krebszellen gezeigt hatten, eine davon berichtete sogar über Wirkung in einem Tumormausmodell.¹⁴ Demgegenüber stehen wiederum verschiedene Untersuchungen, die das Gegenteil zeigten.¹⁵⁻¹⁷ Diese präklinischen Studien können den Goldstandard für die Ermittlung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Substanz beim Menschen, die klinische Prüfung beim Menschen, nicht ersetzen.

Als Beweis für die Wirksamkeit von Amygdalin gelten in der Alternativmedizin weiterhin eine Vielzahl von Anekdoten, aber auch einige dokumentierte Berichte über Einzelfälle und Fallserien mit therapeutischen Erfolgen einer Amygdalin-Therapie von Krebspatienten. Problematisch ist, dass sich diese Fälle fast ausnahmslos nicht verifizieren lassen oder methodisch fragwürdig sind.¹⁸ Eine umfassende Analyse derartiger Einzelfälle und Fallserien wurde in den 1970er Jahren durch die amerikanische Arzneimittelbehörde Federal Drug Administration (FDA) durchgeführt. In einem landesweiten Aufruf wurden über 450.000 Ärzte und Heilpraktiker aufgefordert, Einzelfälle zum Nachweis der Wirksamkeit von Amygdalin einzureichen. Obwohl bereits zu dieser Zeit von Verfechtern der Amygdalin-Therapie von Behandlungserfolgen bei „Tausenden von Patienten“ gesprochen wurde, gingen nur 93 Einzelfälle zur Beurteilung ein, die von Behandlungserfolgen in der Krebstherapie sprachen. Die verblindete Analyse dieser Fälle erbrachte nach Ansicht des beteiligten Expertengremiums keinen Hinweis auf eine Wirksamkeit. Dem-

gegenüber standen – obwohl nicht nachgefragt – Berichte von 220 Ärzten mit Daten von über 1.000 Patienten, die Amygdalin erhalten hatten, ohne eine Wirkung oder positiven Nutzen beobachtet zu haben.¹⁹

Die Zulassung von Amygdalin in den USA scheiterte in der Folge mehrfach an nicht erbrachten Wirksamkeitsnachweisen. Den wissenschaftlichen Schlusspunkt unter die Debatte um die behauptete Wirksamkeit in der Krebstherapie setzte 1982 eine vom National Cancer Institute (NCI) und FDA gesponserte Phase-II-Studie, die zu dem eindeutigen Schluss kam, dass Amygdalin unwirksam in der Krebstherapie und mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen behaftet sei.²⁰

Problematisch ist weiterhin, dass in der Alternativmedizin vielfach der Ansatz vertreten wird, dass sich Amygdalin nicht mit konventionellen Therapien der Schulmedizin vertragen würde. Der Verzicht potenziell lebensrettender Therapien ist die Folge. Dramatisch sind in diesem Zusammenhang mehrere dokumentierte Fälle von krebskranken Kindern mit guten Heilungschancen, bei denen die Eltern die Standardchemotherapie zugunsten von Amygdalin ablehnten. Die Krankheit schritt fort und die Kinder starben.^{21,22}

Auch der häufig beworbene Nutzen der präventiven Einnahme von Amygdalin zur Vorbeugung von Krebserkrankungen konnte nicht belegt werden.²³ In verschiedensten Experimenten wurden Mäusen mit Neigung zu Krebserkrankungen große Mengen Amygdalin injiziert. Diese Tiere entwickelten genauso häufig Tumore wie unbehandelte Tiere.¹⁵

Tabelle 1: Behandlungsschemata Amygdalin in der Studie von Moertel et al. (1982)²⁰

Substanz		Standarddosis	Hochdosis
Amygdalin			
	intravenöser Zyklus	4,5 g/m ² KOF/Tag für 21 Tage	7 g/m ² KOF/Tag für 21 Tage
	orale Erhaltungstherapie	3 x 0,5 g/Tag	4x 0,5 g/Tag
Vitamine			
	A	25.000 U/Tag	100.000 U/Tag
	C	2 g/Tag	10 g/Tag
	E	400 U/Tag	1.200 U/Tag
	B Komplexe & Mineralien	1 Kapsel/Tag	1 Kapsel/Tag
pankreatische Enzyme (Viokase®)			
		12 Tabletten/Tag	12 Tabletten/Tag

TOXIZITÄT VON AMYGDALIN

Nach heutigen wissenschaftlichen Erkenntnissen steht außer Zweifel, dass Amygdalin-enhaltende, auch in ausreichender pharmazeutischer Qualität hergestellte Zubereitungen toxisch wirken können. Diese Toxizität lässt sich insbesondere anhand der Studie von Moertel et al. nachweisen.²⁰ In dieser 1980 durchgeführten Studie wurden 178 Krebspatienten gemäß den publizierten Vorgaben von Krebs Jr. mit Amygdalin behandelt. Bereits eineinhalb Jahre später waren 152 Patienten verstorben. Die Patienten waren zwei Therapiegruppen zugeteilt worden (Tabelle 1, Seite 9), die gängigen Behandlungsschemata der Amygdalin-Therapie entsprachen.

Nach der oralen Einnahme der empfohlenen Dosis Amygdalin wurden die Blutcyanidwerte der Patienten verfolgt und nachgewiesen, dass diese nach Einnahme von Amygdalin anstiegen (Mittelwert: 0,7 µg/ml). Es traten Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen auf und vier Patienten erlitten eine Dermatitis. Einen weiteren Hinweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen der oralen Einnahme des Amygdalins und den oben beschriebenen Symptomen zeigt das umgehende Abklingen der Symptome nach Absetzen der Therapie. Bei fünf Patienten wurden Werte erreicht, für die bereits Todesfälle durch Cyanidvergiftungen beschrieben waren (> 3 µg/ml). Bei drei dieser fünf Patienten traten zusätzliche Symptome einer Cyanidintoxikation wie Bewusstseinsstörungen, Tachykardie und Luftnot auf, bei einem Patienten kam es daraufhin zum dauerhaften Therapieabbruch. Es zeigte sich deutlich, dass die Verträglichkeit von Amygdalin/Cyanid sehr unterschiedlich sein kann. Obwohl die Patienten einer Behandlungsgruppe der Studie dieselbe Menge Amygdalin zu sich nahmen, wurden bei einigen Patienten nur leicht erhöhte, jedoch bei anderen potenziell lebensgefährliche Blutcyanidkonzentrationen gemessen. Zusätzlich blieben einige Amygdalin-Konsumenten trotz hoher Blutcyanidkonzentrationen symptomfrei, wohingegen andere bei recht niedrigen Amygdalin-Dosen bereits Nebenwirkungen zeigten. In der Literatur sind zudem schleichende Cyanidvergiftungen von Menschen, die über Jahre Aprikosenkern gekaut oder Amygdalin zu sich genommen hatten, ebenso wie schwerwiegende Nebenwirkungen und Todesfälle bei relativ geringen Dosen von Amygdalin dokumentiert (Tabelle 2).

Die oben genannten Beispiele zeigen, dass bei oraler Einnahme von Amygdalin mit teils gravierenden Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Im Gegensatz zur oralen Gabe von Amygdalin kann anhand der vorliegenden Literatur ein Zusammenhang von intravenös (parenteral) verabreichtem Amygdalin mit Toxizität oder erhöhten Blutcyanidwerten nicht sicher nachgewiesen werden. Eine LD₅₀ nach i.v.-Applikation bei Ratten oder Mäusen ist nach Kenntnis des Autors nicht dokumentiert. In einer Studie an sechs gesunden Probanden gab es nach der parenteralen Applikation von 4,5 g / m²/Tag (ca. 7,5 g/Person/Tag) Amygdalin über 21 Tage keine Anzeichen von klinischen Symptomen. Erhöhte Blutcyanidspiegel wurden nicht gemessen.⁴¹ Über Langzeiteffekte und weitere mögliche Nebenwirkungen lässt sich anhand der Studienlage keine Aussage treffen.

Es ist zu beachten, dass die oben genannten Studien und Experimente mit reinem Amygdalin durchgeführt wurden. Eine Kontamination der Amygdalinpräparationen mit β-Glucosidasen, wie z. B. häufig in Präparationen aus Aprikosenkernen zu finden, kann die Hydrolyse des Amygdalins deutlich steigern und gegebenenfalls die Toxizität erheblich erhöhen. Im Falle einer solchen Verunreinigung kann auch nach parenteraler Applikation eine Cyanidintoxikation nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Ausmaß der Toxizität einer Amygdalin-Therapie auf den einzelnen Patienten nicht vorhersagbar ist. Aufgrund des beschriebenen Risikoprofils und dem nach jahrzehntelangem Gebrauch fehlenden Wirksamkeitsnachweis kommen auch neuere Reviews zu dem Schluss, dass Amygdalin in der Krebstherapie nicht zu empfehlen sei.^{42, 43}

Tabelle 2: Dokumentierte Nebenwirkungen von Amygdalin

Quelle	Umstände der Einnahme/Indikation	Geschlecht	Alter	Dosis Amygdalin/ Applikationsweg, Begleittherapie	Dauer	Nebenwirkung	max. Blutcyanidkonzentration
Humbert (1977) ²⁴	versehentliche Einnahme	weiblich	11 M	2,5 g oral	einmalig	Erbrechen, Koma, Azidose, Cyanidvergiftung, Tod	2,9 µg/ml
Smith (1977) ²⁵	malignes Lymphom	weiblich	48 J	6 mg intravenös wöchentlich/ 1,5 g oral täglich	2 Monate	Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, schwere abdominale Krämpfe, Hepatosplenomegalie	10 µg/ml
Smith (1977) ²⁵	Lungen- und Gehirntumor	männlich	46 J	0,5 g oral täglich	6 Monate	neuromuskuläre Schwäche	n. a.
Sadoff (1978) ²⁶	Astrozytom	weiblich	17 J	10,5 g oral	1 Tag	Kopfschmerzen, Schwindel, Kollaps, Krämpfe, Koma, Tod	n. a.
Ortega (1978) ²⁷	Nierenkarzinom	männlich	2 J	3,5 mg rektal täglich	2 Tage	Erbrechen, Durchfall	2,14 µg/ml
Maxwell (1978) ²⁸	Sarkom	männlich	69 J	oral	1 Jahr	Schwäche, Benommenheit, Herzrasen, Kopfschmerzen	6 µg/ml
Herbert (1979) ²⁹	Brustkrebs	weiblich	42 J	1 g oral täglich; zerstoßene Aprikosenkerne	n. a.	Cyanidvergiftung, Tod	3,8 µg/ml
Horwitz (1979) ²¹	akute lymphatische Leukämie	männlich	2 J	rektal; Vitamin C, Enzyme, Folsäure	n. a.	Cyanidvergiftung	n. a.
Morse (1979) ³⁰	Lungenkrebs	weiblich	48 J	intravenös, intramuskulär, oral, rektal	9 Tage	Kopfschmerzen, Schwindel, Lethargie, Luftnot	1,16 µg/ml
Liegner (1981) ³¹	Pankreaskarzinom	weiblich	61 J	1 g oral täglich	5 Jahre	Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Agranulozytose	n. a.
Vogel (1981) ³²	Brustkrebs	weiblich	57 J	oral	n. a.	komatöser Zustand, Tod	2,18 µg/ml
Moss (1981) ³³	Selbstmordversuch	weiblich	32 J	9 g oral	einmalig	metabolische Azidose, Hypoxie	3,85 µg/ml
Lee (1982) ³⁴	Selbstmordversuch	männlich	18 J	3 g oral; diverse Vitamine, Mineralien, Enzyme etc.	n. a.	pulmonares Ödem, Hepatosplenomegalie, Koma, schwere metabolische Azidose	n. a.
Kalynaram (1983) ³⁵	Lymphom	weiblich	67 J	1,5 g oral täglich	n. a.	Neuromyopathie	1,92 µg/ml
Beamer (1983) ³⁶	Karzinom	männlich	22 J	6–9 g oral	1 Tag	schwere metabolische Azidose, Krämpfe, komatöser Zustand, Muskelsteifigkeit	n. a.
Leor (1986) ³⁷	Hepatom	weiblich	65 J	9 g oral	2 Tage	Koma, Hypotension, Azidose	0,23 µg/ml
Hall (1986) ³⁸	n. a.	männlich	4 J	6 g oral	einmalig	Krämpfe, Atemnot, akute Cyanidvergiftung	16,3 µg/ml
WHO-DB (2001)	n. a.	weiblich	8 J	100 ml intravesikal	einmalig	Erbrechen, Hämaturie	n. a.
Bromley (2005) ³⁹	Krebs	weiblich	68 J	3 g; Vitamin C	1 Tag	Krämpfe, schwere Laktatazidose, reduzierter Glasgow Coma Scale (Bewusstseinsstörung)	n. a.
O'Brien (2005) ⁴⁰	Brustkrebs	weiblich	32 J	oral	1 Tag	schwere metabolische Azidose, verminderter Bewusstseinsstatus, kardiorespiratorischer Arrest, nephrogener Diabetes insipidus	n. a.*
Eudravigilance-DB (2008)	Brustkrebs	weiblich	44 J	N/A; Perfluorocarbon, Hochdosis Vitamin C, Vitamin K, extrakorporale Bestrahlung des Blutes mit Ozon und UV	n. a.	Synkope, schwere Akanthozytose, hämolytische Anämie	n. a.
Eudravigilance-DB (2009)	Brustkrebs	weiblich	43 J	intravenös; Trastuzumab	einmalig	neutropenische Sepsis innerhalb von 30 min nach Amygdalin-Verabreichung	n. a.
Eudravigilance-DB (2011)	Tumorprophylaxe	weiblich	50 J	0,5 g oral; Rosuvastatin	n. a.	verminderter Bewusstseinsstatus, flache Atmung	n. a.

n. a.: nicht angegeben

DB: Datenbank

* Konzentration des Cyanidabbauprodukts Thiocyanat: 445 µM/l

REFERENZEN

1. Davignon JP et al.: Pharmaceutical assessment of amygdalin (Laetrile) products. *Cancer Treat Rep.* 1978;62(1):99-104
2. Bundesinstitut für Risikobewertung: Verzehr von bitteren Aprikosenkernen ist gesundheitlich bedenklich. Stellungnahme Nr. 014/2007 des BfR vom 03. Mai 2007; http://www.bfr.bund.de/cm/343/verzehr_von_bitteren_aprikosenkernen_ist_gesundheitlich_bedenklich.pdf
3. PDQ (Physician Data Query) NCI's Comprehensive Cancer Database; <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/laetrile/HealthProfessional/page3>; Zugriff 26.08.2014
4. Newmark J et al.: Amygdalin (Laetrile) and prunasin beta-glucosidases: distribution in germ-free rat and in human tumor tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(10):6513-6516
5. Gal EM et al.: Studies on the biological action of malononitriles. II: distribution of rhodanese (transulfurase) in the tissues of normal and tumor-bearing animals and the effect of malononitriles thereon. *Cancer Res.* 1952;2:574-579
6. Conchie J et al.: Mammalian glycosidases: distribution in the body. *Biochem J.* 1959;71(2):318-325
7. Wodinsky I et al.: Antitumor activity of amygdalin MF (NSC-15780) as a single agent and with beta-glucosidase (NSC-128056) on a spectrum of transplantable rodent tumors. *Cancer Chemother Rep.* 1975;59(5):939-950
8. Young VR et al.: Vitamins and cancer prevention: issues and dilemmas. *Cancer.* 1981;47(5):1226-1240
9. Jukes TH: Laetrile struggles. *Nature.* 1976;263(5578): 543
10. Testimony of John A. Richardson, Robert W. Bradford, Ernst T. Krebs, Jr., and Bruce Halstead, Banning of the Drug Laetrile from Interstate Commerce by FDA, Hearing before the Subcommittee on Health and Scientific Research of the Committee on Human Resources, U.S. Senate, 95th Cong., 1st sess., 27274. Hereafter, Hearing before Kennedy Subcommittee.
11. Thomas H: Jukes testimony, vol. 0-1, FDA Administrative Record, Laetrile, Docket No. 77N-0048; National Nutrition Consortium, Inc., Statement on Laetrile-Vitamin B-17, December 21, 1976

DIE DERZEITIGE RECHTSLAGE IN DEUTSCHLAND

Amygdalin-haltige Produkte, die zur Behandlung von Tumorerkrankungen angeboten werden, sind gemäß § 2 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) Arzneimittel und damit als Fertigarzneimittel zulassungspflichtig. Für Amygdalin besteht jedoch in Deutschland keine Zulassung als Fertigarzneimittel. Ein formales Bewertungsergebnis zur Bedenklichkeit ist bisher nicht in einer arzneimittelrechtlichen Entscheidung niedergelegt. Bedenkliche Arzneimittel sind nach § 5 AMG solche, „bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein ... vertretbares Maß hinausgehen“. Rezepturarzneimittel mit den Bestandteilen Amygdalin und Thiaminhydrochlorid wurden bereits 1987 vom damaligen Bundesgesundheitsamt als „bedenklich“ im Sinne von § 5 AMG eingestuft. Erst kürzlich (September 2013) listete zudem die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) mit Zustimmung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Amygdalin in ihrer Aufstellung bedenklicher Rezepturarzneimittel erneut auf.⁴⁴

Ein Urteil des OVG Lüneburg aus dem Jahre 2007 lehnt die Einstufung als „bedenkliches Rezepturarzneimittel“ zwar ab. Allerdings handelt es sich dabei um eine Einzelfallentscheidung, welche das BfArM nicht bindet und zudem keine generelle Aussage für alle Rezepturarzneimittel beinhaltet. Dennoch war dieses Urteil Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion.

Das Gericht führte aus, dass Amygdalin keine nachgewiesene Wirksamkeit in der Tumorbehandlung habe. Somit ging es in dem Verfahren um die Frage, ob das vorliegende reine Amygdalin schädlich wirken konnte. Hinsichtlich der „Unbedenklichkeit von Amygdalin“ stützte sich das Urteil des OVG Lüneburg in wesentlichen Aspekten auf die Einschätzung eines Gutachters. Dieser beschrieb die gesamte Literatur zur Toxizität von Amygdalin als einseitig, lückenhaft und in erster Linie auf Einzelfällen beruhend. Er führte anhand eigener In-vitro-Toxizitätsuntersuchungen an Krebszellen aus, dass reines Amygdalin nicht toxisch sei, und stellte anhand eines Digestionsmodells die Freisetzung von Cyanid aus hochgereinigtem Amygdalin per se in Frage.

Angesichts der Ergebnisse der oben beschriebenen klinischen Studie, in der 178 Patienten mit hochreinem Amygdalin behandelt wurden, ist diese Einschätzung für das BfArM, unter Berücksichtigung aller vorliegenden Informationen, nicht nachvollziehbar. Da Amygdalin erst im Körper durch Enzyme – hauptsächlich β -Glucosidase – in toxisches Cyanid umgewandelt wird, lässt sich die Humantoxizität einer solchen Substanz aus Ergebnissen von In-vitro-Untersuchungen nicht ableiten. Auch das gewählte Digestionsmodell scheint nicht geeignet, die Cyanidfreisetzung aus reinem (> 97 %) Amygdalin zu untersuchen. Zwar lässt sich in einem solchen Modell der Einfluss der wichtigsten Verdauungsenzyme und der pH-Wertänderung bei dem Weg durch den Magen-Darm-Trakt auf einen Stoff (hier: Amygdalin) simulieren. Nicht darstellbar sind jedoch In-vivo-Prozesse wie beispielsweise die Verstoffwechslung von Amygdalin durch die Darmflora. Mehrere publizierte Untersuchungen zeigen, dass Darmbakterien große Mengen an β -Glucosidase ausschütten und die mikrobielle Aktivität für die Umwandlung von Amygdalin in Cyanid von entscheidender Bedeutung ist.^{4, 45-49} Die Schlussfolgerung des Gutachters, dass durch dieses Modell und nachfolgende In-vitro-Untersuchungen bewiesen sei, dass aus reinem Amygdalin kein nachweisbares Cyanid freigesetzt werde, ist daher aus Sicht des BfArM wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus sprechen die bereits oben beschriebenen Humanuntersuchungen, bei denen stark erhöhte Blutcyanidwerte nach der Gabe von hochreinem Amygdalin gemessen worden waren,^{20, 33, 41, 50} sowie die Fälle teils schwerster Nebenwirkungen bis hin zum Tod nach der Einnahme von Amygdalin (Tabelle 2, Seite 11) nach Einschätzung des BfArM gegen die Bewertung des Gutachters und damit gegen eine Unbedenklichkeit von Amygdalin-enthaltenden, auch in ausreichender pharmazeutischer Qualität vorhandenen Arzneimittelzubereitungen.

12. FDA Import Alert, 62-01 Revision, December 7, 1987

13. Albrecht B: Gefährliche Heiler. stern Nr. 28, 03.07.2014:75

14. Chen Y et al.: Amygdalin induces apoptosis in human cervical cancer cell line HeLa cells. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2013;35(1):43-51

15. Stock CC et al.: Antitumor tests of amygdalin in transplantable animal tumor systems. J Surg Oncol. 1978;10(2):81-88

16. Laster WR Jr et al.: Experimental studies of the antitumor activity of amygdalin MF (NSC-15780) alone and in combination with beta-glucosidase (NSC-128056). Cancer Chemother Rep. 1975;59(5):951-965

17. Chitnis MP et al.: Studies on high-dose chemotherapy of amygdalin in murine P388 lymphocytic leukaemia and P815 mast cell leukaemia. J Cancer Res Clin Oncol. 1985;109(3):208-209

18. Milazzo S et al.: Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence. Support Care Cancer. 2007;15(6):583-595

19. Ellison NM et al.: Special report on Laetrile: the NCI Laetrile Review. Results of the National Cancer Institute's retrospective Laetrile analysis. N Engl J Med. 1978;299(10):549-552

20. Moertel CG et al.: A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. N Engl J of Med. 1982;306:201-206

21. Horwitz ET: Of love and laetrile: medical decision making in a child's best interests. Am J Law Med. 1979;5(3):271-294

22. Mehta P: Ineffectiveness of laetrile in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Clin Pediatr (Phila). 1980;19(5): 363-364

23. Griffin GE: World Without Cancer, American Media, 1996

24. Humbert JR et al.: Fatal cyanide poisoning: accidental ingestion of amygdalin. JAMA. 1977;238(6):482

25. Smith FP et al.: Laetrile toxicity: a report of two cases. JAMA. 1977;238(13):1361

26. Sadoff L et al.: Rapid death associated with laetrile ingestion. JAMA. 1978;239(15):1532

FAZIT

Der in der Alternativmedizin propagierte selektive Wirkmechanismus von Amygdalin in der Krebstherapie ist unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten nicht haltbar. Unter Berücksichtigung sämtlicher verfügbarer Daten kommt das BfArM zu der Bewertung, dass der Einsatz von Amygdalin am Menschen mit erheblichen Risiken behaftet ist und die Wirksamkeit in der Tumorthherapie am Menschen als widerlegt gelten muss. Der mögliche Schaden einer Anwendung durch Amygdalin-enthaltende, auch in ausreichender pharmazeutischer Qualität vorhandene Arzneimittelzubereitungen überwiegt den (nicht vorhandenen) Nutzen bei Weitem. Regulatorisch bedeutet dies, dass es sich bei Amygdalin nach Auffassung des BfArM um ein „bedenkliches Arzneimittel“ im Sinne des § 5 Arzneimittelgesetzes (AMG) handelt. Bedenkliche Arzneistoffe dürfen danach nicht in Verkehr gebracht werden und nicht an anderen Menschen angewendet werden. Eine Abgabe ist somit für Amygdalin selbst dann unzulässig, wenn eine ärztliche Verordnung vorliegt.

27. Ortega JA et al.: Acute cyanide poisoning following administration of laetrile enemas. J Pediatr. 1978;93(6):1059

28. Maxwell DM: Increased cyanide values in a laetrile user. Can Med Assoc J. 1978;119(1):18

29. Herbert V: Laetrile: the cult of cyanide. Promoting poison for profit. Am J Clin Nutr. 1979;32(5):1121-1158

30. Morse DL et al.: More on cyanide poisoning from laetrile. N Engl J Med. 1979;301(16):892

31. Liegner KB et al.: Laetrile-induced agranulocytosis. JAMA. 1981;246(24):2841-2842

32. Vogel SN et al.: Cyanide poisoning. Clin Toxicol. 1981;18(3):367-383

33. Moss M et al.: Deliberate self-poisoning with Laetrile. Can Med Assoc J. 1981;125(10):1126-1128

34. Lee M et al.: Near fatal laetrile intoxication: complete recovery with supportive treatment. Mt Sinai J Med. 1982;49(4):305-307

35. Kalyanaraman UP et al.: Neuromyopathy of cyanide intoxication due to "laetrile" (amygdalin). A clinicopathologic study. Cancer. 1983;51(11):2126-2133

36. Beamer WC et al.: Acute cyanide poisoning from laetrile ingestion. Ann Emerg Med. 1983;12(7):449-451

37. Leor R et al.: Laetrile intoxication and hepatic necrosis: a possible association. South Med J. 1986;79(2):259-260

38. Hall AH et al.: Cyanide poisoning from laetrile ingestion: role of nitrite therapy. Pediatrics. 1986;78(2):269-272

39. Bromley J et al.: Life-threatening interaction between complementary medicines: cyanide toxicity following ingestion of amygdalin and vitamin C. Ann Pharmacother. 2005;39(9):1566-1569

40. O'Brien B et al.: Severe cyanide toxicity from „vitamin supplements“. Eur J Emerg Med. 2005;12(5):257-258

41. Moertel CG et al.: A pharmacologic and toxicological study of amygdalin. JAMA. 1981;245(6):591-594

42. Milazzo S et al.: Laetrile treatment for cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(11):CD005476

43. Ginter E et al.: False claims about so called vitamin B 17. Bratisl Lek Listy. 2013;114(4):241

44. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): AMK-Nachrichten. Pharm Ztg. 2013;36:98-100

45. Newton GW et al.: Amygdalin toxicity studies in rats predict chronic cyanide poisoning in humans. West J Med. 1981;134(2):97-103

46. Gonzales J et al.: 1. Cyanide poisoning: pathophysiology and current

approaches to therapy. Int J Artif Organs. 1989;12(6):347-355

47. Strugala GJ et al.: Intestinal first pass metabolism of amygdalin in the rat in vitro. Biochem Pharmacol. 1986;35(13):2123-2128

48. Cole CB et al.: The influence of the host on expression of intestinal microbial enzyme activities involved in metabolism of foreign compounds. J Appl Bacteriol. 1985;59(6):549-553

49. Shim SM et al.: Metabolites of amygdalin under simulated human digestive fluids. Int J Food Sci Nutr. 2010;61(8):770-779

50. Ames MM et al.: Pharmacology of amygdalin (laetrile) in cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 1981;6(1):51-57

// Fallberichte zum Auftreten einer Psoriasis bei Behandlung mit Tocilizumab (RoActemra®) //

L. HEYMANS

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Paradoxe Immunreaktionen im Sinne der Entstehung und Verschlechterung von Autoimmunerkrankungen werden für einige eigentlich immunsuppressiv wirkende Biologika diskutiert. Für die Produkte aus der Klasse der TNF-alpha-Inhibitoren wurde zum Beispiel Psoriasis als Nebenwirkung in die jeweilige Fachinformation aufgenommen. Auch für andere monoklonale Antikörper in der Indikation rheumatoide Arthritis sind Fallberichte einer Psoriasis beschrieben worden. Für den ebenfalls bei der rheumatoiden Arthritis (RA) eingesetzten Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab (RoActemra®) gibt es dazu unterschiedliche Beobachtungen. Im folgenden Artikel werden die Spontanberichte aus Deutschland sowie publizierte Kasuistiken dargestellt und ausgewählten Biologika gegenübergestellt.

PSORIASIS

Die Schuppenflechte gehört zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Dermatosen, die nach ihrem Erscheinungsbild weiter unterschieden wird (u. a. pustulöse Form, Plaque-Typ-Psoriasis, Psoriasis vulgaris). Die Psoriasis vulgaris gilt als die häufigste Form mit einer Prävalenz von mehr als zwei Prozent in Deutschland.¹⁻⁴ Die Inzidenz wird in der Literatur mit 0,07 bis 0,1 auf 100 Patientenjahre angegeben.^{5,6} Die Erkrankung wird als Systemerkrankung interpretiert. So sind ca. 5 bis 20 Prozent der Psoriasis-Patienten von einer zusätzlichen Gelenkbeteiligung betroffen (Psoriasis-Arthritis, PsA). Die deutsche Psoriasis-Leitlinie weist auf typische Komorbiditäten hin, die andere chronisch-entzündliche Erkrankungen mit möglicherweise überlappenden Krankheitsmechanismen einschließen, wie die rheumatoide Arthritis (ca. vierfach häufiger), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (ca. zweifach häufiger) und metabolische Veränderungen wie Fettstoffwechselstörungen, Diabetesneigung, Adipositas und arterielle Hypertonie.⁴

MONOKLONALE ANTIKÖRPER/FUSIONSPROTEINE UND PSORIASIS

Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern (mAb, monoclonal antibodies) bzw. Fusionsproteinen hat zu einer grundlegenden Verbesserung der Behandlung der rheumatoiden Arthritis geführt. Die bislang zugelassenen Wirkstoffe in dieser Indikation greifen auf verschiedene Weise in die Immunregulation ein. Zu den bekannten immunvermittelten unerwünschten Ereignissen dieser Wirkstoffe gehören Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit der Infusion bzw. Injektion. Für einige werden paradoxe Reaktionen im Sinne der Entstehung und Verschlechterung von Autoimmunerkrankungen diskutiert. Das Entstehen bzw. die Verschlechterung einer Psoriasis ist für TNF-alpha-Inhibitoren und den Anti-IL-12/23-Antikörper Ustekinumab (STELARA®) in der Fachinformation im Abschnitt Nebenwirkungen genannt. Keine Angaben finden sich hierzu für Rituximab (MabThera®) und Tocilizumab (RoActemra®) (Übersicht siehe Tabelle 1). Für die TNF-alpha-Inhibitoren, die ab 1999 zugelassen wurden, ist im Vergleich zu den jüngeren mAb die Datenlage umfangreicher.

Tabelle 1: Auszug aus den Fachinformationen ausgewählter Biologika mit Angaben zu Psoriasis als Nebenwirkung¹⁰

Handelsname	Wirkstoff	Zulassungsdatum	pharmakotherapeutische Gruppe	Substanzklasse	pharmakologisches Target	psoriatische Indikation	Angaben zu Psoriasis als Nebenwirkung
Cimzia®	Certolizumab Pegol	Okt. 09	Immunsuppressiva, TNF- α -Inhibitoren	humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gegen TNF- α konjugiert mit PEG	TNF- α	PsA (mit MTX); sowie: RA (mit MTX); SpA, AS	gelegentlich: Neuauftreten oder Verschlechterung einer Psoriasis (einschließlich palmoplantare pustulöse Psoriasis) und verwandte Erkrankungen
Enbrel®	Etanercept	Feb. 00	Immunsuppressiva, TNF- α -Inhibitoren	humanes TNF-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein	TNF- α	Plaque-Psoriasis (Erw./Kind/Jgdl.); PsA; sowie: RA (mit MTX); JIA (Poly-/Oligo-); SpA, AS	gelegentlich: psoriasisartiger Hautausschlag, Psoriasis (einschließlich Erstmanifestationen oder Verschlechterung und pustulöse Formen, primär Handflächen und Fußsohlen)
Humira®	Adalimumab	Sep. 03	Immunsuppressiva, TNF- α -Inhibitoren	humaner monoklonaler Antikörper	TNF- α	Plaque-Psoriasis; PsA; sowie: RA (mit MTX); PJIA (mit MTX); SpA, AS; MC; CU	häufig: Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis (einschließlich Daten aus Spontanmeldungen)
REMICADE®	Infliximab	Aug. 99	Immunsuppressiva, TNF- α -Inhibitoren	chimärer mAB (Maus/Mensch)	TNF- α	Plaque-Psoriasis; PsA (mit MTX); sowie: RA (mit MTX); AS; MC; CU	häufig: Neuauftreten oder Verschlechterung einer Psoriasis, einschließlich pustulöser Formen einer Psoriasis (primär palmar/plantar)
Simponi®	Golimumab	Okt. 09	Immunsuppressiva, TNF- α -Inhibitoren	humaner mAB	TNF- α	PsA (mit/ohne MTX); sowie: RA (mit MTX); AS; CU	gelegentlich: Psoriasis (Neuauftreten oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Psoriasis, palmar/plantar und pustulöse Form)
STELARA®	Ustekinumab	Jan. 09	Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren	humaner mAB	IL-12 und IL-23	Plaque-Psoriasis; PsA (mit/ohne MTX)	gelegentlich: pustulöse Psoriasis
MabThera®	Rituximab	Jun. 98	antineoplastische Substanzen, monoklonale Antikörper	chimärer mAB (Maus/Mensch)	CD20	nein; RA (mit MTX); Granulomatose/Polyangiitis; onkologische Indikationen (Lymphom, Leukämie)	k. A.
RoActemra®	Tocilizumab	Jan. 09	Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren	humanisierter mAB	IL-6-Rezeptor	nein; RA/SJIA/PJIA (mit MTX)	k. A.

Legende zu Tabelle 1

AS ankylosierende Spondylitis (Spondylitis ankylosans, Morbus Bechterew)
 CU Colitis ulcerosa
 IL Interleukin
 JIA juvenile idiopathische Arthritis
 mAb monoklonaler Antikörper
 MC Morbus Crohn
 MTX Methotrexat
 PEG Polyethylenglykol

PJIA polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
 PsA Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)
 RA rheumatoide Arthritis
 SJIA systemische juvenile idiopathische Arthritis
 SpA axiale Spondyloarthritis
 TNF Tumornekrosefaktor
 TNF- α Tumornekrosefaktor alpha

Tabelle 1 (Seite 15) ist nicht als umfassende Darstellung aller Indikationen oder aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen der hier genannten Produkte zu verstehen.

Je nach Dosierung, Darreichungsform, Applikationsweg und Altersklasse der Patienten können die Indikationen einer Substanz variieren. Die vollständige Darstellung der Indikationen und des Sicherheitsprofils ist der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen.

Das Anwendungsgebiet (Psoriasis, PsA) kann limitiert sein auf Patienten, bei denen vorhergehend eine Basistherapie, nicht biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapien oder andere systemische Therapien nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

TNF-ALPHA-INHIBITOREN UND PSORIASIS

Mehr als 200 Kasuistiken zum Neuauftreten einer Psoriasis oder zur Verschlimmerung einer bekannten Psoriasis, teils verbunden mit einer Änderung der klinischen Manifestationsform, unter Anwendung eines TNF-alpha-Inhibitors wurden bis einschließlich 2011 publiziert.^{7,8}

Von 9.826 Patienten des britischen Rheumaregisters (BSRBR), die einen TNF-alpha-Inhibitor wegen RA erhielten, entwickelten 25 Patienten erstmals eine Psoriasis, was einer Inzidenz von 0,104 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,067–0,154) auf 100 Patientenjahre entspricht. Weitere neun Patienten erlitten einen Rückfall einer vorbekannten Psoriasis. Im Vergleichskollektiv von 2.880 RA-Patienten des BSRBR unter konventioneller DMARD-Therapie fand sich keine einzige Fallmeldung einer Psoriasis.^{7,9} Prädisponierende Risikofaktoren für eine „New-Onset Psoriasis“ konnten in einer systematischen Literaturübersicht nicht identifiziert werden.⁸

Die mittlere Zeitdauer vom Therapiestart des TNF-alpha-Inhibitors bis zu den ersten klinischen Zeichen einer Psoriasis (Time To Onset, TTO) betrug für die Registerfälle im Mittel sechs Monate, die meisten wurden in den ersten neun Monaten (bei einer Bandbreite von einem bis 24 Monaten) gesehen.⁹ Es zeigt sich, dass bei einem Großteil der Patienten die Lokalthherapie der Hauteffloreszenzen erfolgreich sein kann. Ein Abbruch der Therapie ist nicht immer zwingend erforderlich, da auch die Rückbildung unter der weiteren Gabe des TNF-alpha-Inhibitors möglich ist. Die erneute Gabe desselben oder eines anderen Inhibitors dieser Substanzklasse nach erfolgreicher Therapiepause ist eine Option, da sowohl Rückfälle als auch weiteres Ausbleiben der unerwünschten Hautreaktionen festgestellt wurden.^{7,8}

Die psoriatischen Hautreaktionen unter TNF-alpha-Inhibitoren sind nicht krankheitsspezifisch, d. h., sie wurden nicht nur bei RA-Patienten gesehen, sondern auch unter den anderen Indikationen dieser Gruppe, wie juvenile idiopathische Arthritis (JIA), axiale Spondyloarthritis (SpA) und Morbus Crohn (MC).⁷ Sie werden mitunter als paradoxe Reaktionen aufgefasst, da sich der Anwendungsbereich der TNF-alpha-Inhibitoren auch auf die Indikation Psoriasis erstreckt.¹⁰ Dies entspricht weitgehend dem Bild, das sich bei der Analyse der deutschen Spontanmeldungen ergab.

VERGLEICHENDE ÜBERSICHT DER MELDUNGEN AUS DEUTSCHLAND

Es wurden die Meldungen mit der Kombination einer psoriatischen Reaktion und bestimmten biologischen Arzneimitteln mit der Indikation RA oder Psoriasis bzw. PsA gesucht. Die Liste der ausgesuchten Wirkstoffe umfasste die folgenden Biologika: Certolizumab Pegol, Etanercept, Adalimumab, Infliximab und Golimumab (zusammengefasst als Gruppe der TNF-alpha-Inhibitoren) sowie Ustekinumab, Rituximab und Tocilizumab. Zur Identifikation der Reaktion kamen folgende Suchbegriffe als High-Level-Term (HLT) nach MedDRA zur Anwendung: „Psoriatic conditions“ und „Psoriatic arthropathies“.

Ausgeschlossen wurde ein Bericht zu einem 47-jährigen Mann, der wegen einer schweren PsA von 2008 bis 2013 vier verschiedene Wirkstoffe erhalten hatte (Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Ustekinumab) und sich im Anschluss daran wegen eines neu aufgetretenen inoperablen perianalen Plattenepithelkarzinoms einer schließlich erfolgreichen Strahlen- und Chemotherapie unterziehen musste. Die aggravierte PsA war offenbar Ausdruck eines mangelnden Therapieerfolges.

Ebenso ausgeschlossen wurde die mehrfach als Literaturfall gemeldete Kasuistik eines 51-jährigen Patienten, der am Ende einer insgesamt 30-monatigen Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren erstmalig ein kutanes malignes Melanom entwickelt hatte. Wegen einer therapierefraktären mittelschweren Plaque-Psoriasis erhielt er nacheinander Infliximab, Adalimumab und zuletzt Etanercept.¹¹

Nach Einzelfallüberprüfung und Ausschluss von Doubletten und Fällen, bei denen die Zielreaktionen in einer Therapiepause wegen interkurrenter Behandlungsmaßnahmen beobachtet wurden (z. B. Hospitalisierung zur Behandlung von Tumoren, Infektionen oder chirurgischen Eingriffen), wurden die Fälle der PEI-Datenbank mit Spontanmeldungen aus Deutschland in die Auswertung übernommen. Stichtag der Datenerhebung war der 18.08.2014.

Tabelle 2: Ergebnis der Recherche mit Anzahl der individuellen Fallmeldungen mit einer Nebenwirkung aus dem Formenkreis der Psoriasis

Quelle: PEI-Datenbank

Wirkstoff	Target	Anzahl der Fälle	davon mit der Indikation RA (oder JIA) bzw. mit RA/JIA in der Anamnese
Certolizumab Pegol	TNF-alpha	16	14
Adalimumab	TNF-alpha	81	10
Infliximab	TNF-alpha	57	4
Golimumab	TNF-alpha	8	3
Etanercept	TNF-alpha	2	1
Ustekinumab	IL-12 und IL-23	11	0
Rituximab	CD20	10	3
Tocilizumab	IL-6-Rezeptor	2	2
Summe	(N)	187	37

Die Mehrzahl der Meldungen betraf TNF-alpha-Inhibitoren (n = 164) (siehe Tabelle 2). Von den 164 Patienten, die nach Behandlung mit einem TNF-alpha-Inhibitor eine Psoriasis-Reaktion zeigten, waren zusammenfassend über alle Indikationen 85 initiale Psoriasis-Ereignisse und 79 Verschlechterungen oder Wiederaufflammen der Psoriasis gemeldet worden (siehe Tabelle 3). Bei den meisten Fällen fehlten Angaben zum weiteren Einsatz des suspekten Inhibitors (n = 70). Bei 37 Patienten wurde der TNF-alpha-Inhibitor weiter verabreicht (keine Dechallenge), trotzdem konnte bei der Hälfte (n = 18) eine Wiederherstellung der Hautereignisse konstatiert werden. Dies steht im Einklang mit Literaturdaten, nach denen ein Therapieabbruch bei Auftreten einer Psoriasis nicht zwingend erforderlich ist und eine adäquate Therapie der Psoriasis in Betracht gezogen werden kann, insbesondere in Fällen mit günstigem therapeutischen Effekt des Inhibitors auf die Grunderkrankung.

Ein Therapieabbruch des Inhibitors erfolgte in 57 Fällen. Dies führte bei 25 Patienten nicht zum Abklingen der Symptome (Dechallenge negativ), bei 32 Patienten jedoch zur Besserung oder Wiederherstellung (Dechallenge positiv).

Die drei Fallmeldungen zu Rituximab in einer nicht onkologischen Indikation (siehe Tabellen 2 und 3), die in die Betrachtung einbezogen wurden, waren durch das Neuauftreten einer Psoriasis gekennzeichnet, die nach fünf Monaten bzw. zwei Jahren nach Therapiestart aufgetreten war (TTO blieb in einem Fall unbekannt). Zwei Personen wurden weiterbehandelt (keine Dechallenge, nicht erholt), weitere Einzelheiten standen zur Fallbewertung nicht zur Verfügung.

Zu Ustekinumab wurden elf Fälle in der PEI-Datenbank identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprachen (siehe Tabellen 2 und 3). Bei acht Personen war die Psoriasis und bei drei die PsA Indikation für Ustekinumab. Bei sechs Patienten wurde unter der Behandlung eine Verschlechterung der Psoriasis (Exazerbation oder Aggravierung) und bei drei Betroffenen ein erneuter Schub (Flare) beobachtet, bei zwei Patienten stand die Verschlechterung der PsA im Vordergrund. Die Reaktionen wurden nach sehr variablen Zeitabständen nach Therapiebeginn (TTO) gesehen, nach ein bis vier Tagen bei zwei Fällen, nach zwei bis vier Monaten bei vier Fällen, nach zwei bis drei Jahren bei zwei Fällen. Bei drei Patienten blieben auch nach Weglassen der verdächtigen Substanz die psoriatischen Symptome bestehen (Dechallenge negativ). Mitteilungen zu einer positiven Dechallenge gab es nicht. Bei zwei von drei Fällen,

Tabelle 3: Vergleich der Verdachtsfälle aus Deutschland zu Psoriasis als Nebenwirkung im Zusammenhang mit ausgewählten Biologika unter Berücksichtigung der Indikation

Indikation	Fallzahl	Neu-auftritt Psoriasis oder PsA	Verschlechterung oder Wieder-aufflammen von Psoriasis oder PsA	Weiterbehandlung (kein Therapieabbruch)		Absetzen (Dechallenge)		
				gesamt n	gebessert / wiederhergestellt n	D (-)	D (+)	k. A.
TNF-α-Inhibitoren								
RA/JIA	32	29	3	9	4	5	7	11
PsA	27	0	27	8	4	2	4	13
Psoriasis	48	0	48	10	7	5	11	22
SpA	21	21	0	1	1	4	3	13
MC	28	27	1	7	2	8	6	7
CU	6	6	0	1	0	1	1	3
unbekannt	2	2						2
gesamt	164	85	79	36	18	25	32	71
Tocilizumab								
RA (Dt. Fälle)	2	0	2	1	1	1	0	0
Rituximab								
RA	3	3	0	2	0	0	0	1
Ustekinumab								
Psoriasis/PsA	11	0	11	3	2	3	0	5

Legende zur Tabelle 3

D (+)	Dechallenge positiv: Das unerwünschte Ereignis bildet sich nach Therapieabbruch zurück.	CU	Colitis ulcerosa
D (-)	Dechallenge negativ: Das unerwünschte Ereignis bleibt auch bei Weglassen der verdächtigen Substanz bestehen.	JIA	juvenile idiopathische Arthritis
AS	ankylosierende Spondylitis (Spondylitis ankylosans, Morbus Bechterew)	k.A.	keine Angabe
		MC	Morbus Crohn
		PsA	Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)
		RA	rheumatoide Arthritis
		SpA	axiale Spondyloarthritis

bei denen kein Therapieabbruch erfolgte, bildeten sich die unerwünschten Reaktionen zurück. Dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend gab es keine Patienten mit RA, sodass ein Vergleich zu den Psoriasis-Ereignissen nach Tocilizumab nicht sinnvoll ist.

TOCILIZUMAB

Tocilizumab bindet spezifisch sowohl an lösliche (soluble, sIL-6R) als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (membrane bound, mIL-6R) und blockiert die darüber vermittelte Signaltransduktion von Interleukin-6. IL-6 ist ein pleiotropes, proinflammatorisches Zytokin, das von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen, wie T- und B-Zellen, Monozyten und Fibroblasten, produziert wird. Die Indikation schließt die mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis (RA) des Erwachsenen sowie die systemische (SJIA) und polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (PJIA) bei Kindern ab dem zweiten Lebensjahr ein.¹⁰ Die Erstzulassung in der EU erfolgte im Jahr 2009 für die Indikation RA in Kombination mit MTX.

Einzelfallberichte einer Psoriasis bzw. der Verschlechterung einer Psoriasis nach Tocilizumab

Das Uppsala Monitoring Centre (UMC; Kollaborationszentrum der Weltgesundheitsorganisation [WHO] für die Pharmakovigilanz) hat im Dezember 2013 20 Spontanberichte einer Psoriasis bzw. einer Verschlechterung einer Psoriasis im zeitlichen Zusammenhang mit Tocilizumab, die dem UMC weltweit gemeldet wurden, veröffentlicht. Zusätzlich wurden vier publizierte Fallberichte in die UMC-Auswertung einbezogen.¹² In der Zwischenzeit sind drei weitere Kasuistiken veröffentlicht worden (Stand 1.9.2014).^{13–15} In Deutschland wurden zwei Fälle (siehe Tabellen 2 und 3) gemeldet. Die Tocilizumab-Fälle stellen sich im Einzelnen folgendermaßen dar: siehe Tabellen 4 a+b, Seiten 20 und 21.

Übersicht der Tocilizumab-Fallberichte

Unter den insgesamt 29 Fallmeldungen zu Tocilizumab sind 15 Fälle (zwölf WHO-Fälle und drei publizierte Kasuistiken), die nach Tocilizumab-Exposition offenbar erstmalig eine Psoriasis entwickelten, zu denen folgender Ausgang der Hautreaktion berichtet wurde: wiederhergestellt (n=3 Patienten), Besserung (n=4), nicht erholt (n=1), unbekannt (n=7).

Hinsichtlich der Weiterbehandlung mit Tocilizumab oder des Therapieabbruchs gibt es nur zu fünf Fällen weitere Angaben. Zweimal führte die Beendigung zur Besserung der Hautsymptome (Dechallenge positiv), einmal bleibt der Ausgang nach Therapieabbruch offen. Bei zwei Patienten wurde berichtet, dass die Symptome der Psoriasis vollständig unter Lokalbehandlung bei kontinuierlicher Tocilizumab-Anwendung wieder abgeklungen sind.

Bei 14 Patienten wurde eine Aggravierung der Hauterscheinungen nach Tocilizumab berichtet, darunter die zwei Meldungen aus Deutschland. Hinsichtlich der aggravierten Psoriasis wurde in vier Fällen eine Genesung und in einem Fall eine Besserung berichtet. Der Ausgang der Reaktion wurde in fünf Fällen nicht mitgeteilt und bei vier Patienten waren die Symptome zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht gebessert.

Im Hinblick auf die Therapiestrategie – Weiterbehandlung oder Abbruch von Tocilizumab – können nur vier Fälle identifiziert werden. In drei Fällen wurde eine Besserung oder Wiederherstellung des Psoriasis-Schubs nach Therapieabbruch (Dechallenge positiv) gemeldet, und einmal fand die Wiederherstellung unter Lokalbehandlung und kontinuierlicher Tocilizumab-Gabe (wegen Ansprechens auf die entzündliche Aktivität der RA) statt.

Tabellen 4 a und b: Übersicht der Kasuistiken und Meldungen zu Psoriasis und Tocilizumab

Quelle: auf Basis von [12] erstellt

4 a: Initiale Psoriasis in Verbindung mit Tocilizumab

Fall (ICSR)	Geschlecht / Alter	Indikation	Dosierung / Intervall	Dauer bis Ausbruch (TTO)	Begleitmedikation	Psoriasis-Beschreibung	Ausgang (Outcome)	Quelle
1	m/-	RA	-/-	-	-	generalisiert	nicht erholt	[12]
2	w/-	RA	400 mg/-	-	-	pustuläre Psoriasis	unbekannt	[12]
3	w/-	RA	280 mg/Wo	1 d	MTX	pustuläre Psoriasis	Besserung 3 Wo nach TCZ-Abbruch	[12]
4	w/-	k.A.	-/-	-	-	Psoriasis	Medikamentenabbruch, Outcome unbekannt	[12]
5	w/33	JA	8 mg/kg/Wo	17 d	Paracetamol	Psoriasis	Besserung	[12]
6	m/-	RA	8 mg/kg/mon	-	Prednison, Diclofenac	Psoriasis	Besserung	[12]
7	w/-	RA	8 mg/kg/-	-	Prednison	Psoriasis	unbekannt	[12]
8	w/-	RA	360 mg/mon; drei Dosen	85 d	Loxoprofen, MTX, Rebamipide	pustuläre Psoriasis	wiederhergestellt	[12]
9	-/-	RA	-/-	-	-	bullöse plantare psoriatische Reaktion, "beträchtlich"	nicht berichtet	[12]
10	w/60	RA	650 mg/Wo	-	Sulfasalazin, Hydroxyzin, Metronidazol, Folsäure	Psoriasis (mit Folliculitis, Konjunktivitis, Bläschen)	unbekannt	[12]
11	m/-	k.A.	-/-	-	MTX	Psoriasis	unbekannt	[12]
12	w/57	RA	400 mg/-	21 d	Telmisartan, Ticlopidin, L-Thyroxin, Methylprednisolon	Kopfhaut-Psoriasis	unbekannt	[12]
13	w/55	RA	8 mg/kg/mon	63 d	Prednison	keine Beschreibung; Ausbreitung an Bein und Ellenbogen	wiederhergestellt unter Lokalbehandlung und TCZ-Fortführung	[12]
14	w/79	RA, stark ACPA-positive	8 mg/kg/- (Monotherapie)	(nach der 6. TCZ-Infusion)	Prednison 10 mg/d	psoriasiforme palmo-plantare Pustulose, TCZ-typische Histopathologie	Besserung in den folgenden Wochen nach TCZ-Abbruch und topischer Anwendung von Kortikosteroiden	[14]
15	w/41	RA (destruktiv, seit 7 Jahren)	8 mg/kg/4 Wo	(nach der 22. TCZ-Infusion)	MTX (Abbruch wegen Leberzellschaden)	pustuläre Psoriasis	wiederhergestellt innerhalb eines Monats unter Lokalbehandlung bei kontinuierlicher TCZ-Gabe	[13]

Legende zu Tabelle 4

ACPA Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine
AS Ankylosing Spondylitis; Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)
d dies; Tag, Tage
DE deutscher Fall (Spontanmeldung)
ICSR Individual Case Safety Report; Einzelfallmeldung
JA juvenile Arthritis
k.A. keine Angabe
m männlich
mon Monat; monatlich

MTX Methotrexat
NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drug
PsA Psoriasis-Arthritis; Arthritis psoriatica; *psoriatische Arthropathie
RA rheumatoide Arthritis
TCZ Tocilizumab
TTO Time To Onset; Dauer bis Ausbruch/Reaktion
w weiblich
Wo Woche(n)

4 b: Aggravierte oder wiederaufgeflamte Psoriasis in Verbindung mit Tocilizumab

Fall (ICSR)	Ge- schlecht/ Alter	Indikation	Dosierung/ Intervall	Dauer bis Ausbruch (TTO)	Begleit- medikation	Psoriasis- Beschreibung	Ausgang (Outcome)	Quelle
16	w/58	RA, sero- negative	880 mg/mon (nur eine Dosis)	5 d	Pantoprazol, Duloxetin, HCT/ Valsartan, L-Thyroxin	massive Zunahme der ausgedehnten Psoriasis guttata und der seronegative RA, Schwitzen	wiederhergestellt	[12]
17	w/49	PsA	8 mg/kg/mon	55 d	MTX	Psoriasis aggraviert	unbekannt	[12]
18	w/41	k. A.	760 mg/–	111 d	MTX	Guttata, fleckförmiger Schub mit Ausbreitung über den Körper innerhalb einer Wo nach TCZ	unbekannt	[12]
19	w/56	RA	400 mg/–	191 d	Methylprednisolon, Telmisartan, Ticlopidin, L-Thyroxin, Fenofibrat	Psoriasis aggraviert	unbekannt	[12]
20	w/–	RA	–/–	–	–	Psoriasis aggraviert, Anämie	unbekannt	[12]
21	m/51	PsA*	–/–	6 d	–	Psoriasis aggraviert	nicht erholt	[12]
22	w/54	RA	800 mg/–	143 d	Codein/Paracetamol, Celecoxib, Cholecalciferol	Psoriasis aggraviert	nicht erholt	[12]
23	w/39	RA	800 mg/–	–	–	Psoriasis aggraviert	nicht erholt	[12]
24	w/37	M. Still	8 mg/kg/mon	10 d	Prednison	schuppige erythematö- se Veränderung; bei Rechallenge palmo- plantare und pubische Areale betroffen	wiederhergestellt nach Dechallenge und intensiver oraler und topischer An- wendung von Kortikostero- iden. Rückfall nach erneuter Exposition (Rechallenge)	[12]
25	w/52	PsA	8 mg/kg/mon	5 d	–	Guttata	wiederhergestellt innerhalb eines Monats nach TCZ Dechallenge	[12]
26	m/–	AS (seit 19 Jahren), Uveitis	8 mg/kg/mon für mind. 3 Monate	k. A.	Prednison, NSAID, MTX	Psoriasis "Flare"	nicht berichtet	[12]
27	w/47	PsA	8 mg/kg/4 Wo	42 d (6 Wo)	k. A.	palmoplantare Pustulose (wie bereits unter Anti-TNF-alpha- Vortherapie)	Besserung nach Abatacept-Gabe*	[15]
28 (DE)	w/58	RA	480 mg/–	1 d (16 Stunden)	Prednisolon; Pantoprazol; Vitamin D/Calcium; (kein MTX)	Psoriasis vulgaris	wiederhergestellt unter Lokalbehandlung und kon- tinuierlicher TCZ-Gabe	[16]; PEI
29 (DE)	w/61	RA	640 mg/4 Wochen	14 d	Prednisolon, Pantoprazol, Levothyroxin-Natrium, Ramipril, Cholecalciferol	pustuläre Psoriasis und Nagelpsoriasis	nicht wiederhergestellt	PEI

* Für Abatacept ist Psoriasis in der Fachinformation als Nebenwirkung genannt.

REFERENZEN

1. Augustin M et al.: Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(2):147-151
2. Gelfand JM et al.: Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):573
3. Gelfand JM et al.: Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1537-1541
4. Nast A et al.: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Hrsg.). Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Stand 23.02.2011; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-001.html>
5. Huerta C et al.: Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1559-1565
6. Icen M et al.: Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(3):394-401
7. Borchers AT et al.: Immune-mediated adverse effects of biologicals used in the treatment of rheumatic diseases. *J Autoimmun.* 2011;37(4):273-288
8. Collamer AN et al.: Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(3):233-240
9. Harrison MJ et al.: Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):209-215
10. European Medicines Agency (EMA): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics) in Product information/European public assessment reports. Update: 29.08.2014. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Diskussion zu einzelnen Meldungen nach Tocilizumab

Bei Patienten mit bekannter Psoriasis ist die Verschlechterung von Symptomen unter Tocilizumab derzeit schwer zu beurteilen. Zwar gibt es Einzelfallberichte eines positiven Effekts von Tocilizumab auf die Psoriasis, allerdings ist die Wirksamkeit von Tocilizumab in dieser Indikation derzeit nicht belegt und dafür auch nicht zugelassen.^{17, 18} Bei einer 61-jährigen RA-Patientin aus Deutschland (Fall 29), die seit mehr als 40 Jahren an einer Psoriasis capitis litt, trat eine Verschlechterung mit Ausbildung einer pustulären Form und Nagelpsoriasis 14 Tage nach Gabe von Tocilizumab auf. Die Behandlung wurde abgebrochen und zum Zeitpunkt der Meldung dauerte die Psoriasis an, der weitere Verlauf ist unbekannt.

Patienten mit anamnestisch bekannter Psoriasis haben nicht selten eine umfangreiche Medikamentenhistorie, die als „Confounding“ betrachtet werden kann. So gab es in dem Fall der 47-jährigen PsA-Patientin (Fall 27) langjährige Therapieversuche mit verschiedenen biologischen Arzneimitteln und sich mehrfach wiederholenden Abläufen von passageren Erfolgen und Rückfällen mit Gelenk- oder Hautsymptomen der Grunderkrankung.¹⁵ Der vermutete Einfluss von Tocilizumab am Ende der Behandlungskette bleibt daher unklar. Zuletzt soll eine Besserung nach Wiederaufnahme der Therapie mit Abatacept eingetreten sein.

Bei einer 58-jährigen RA-Patientin aus Deutschland (Fall 28), die bereits früher an einer Psoriasis erkrankt war, kam es nach erster Gabe von Tocilizumab zu einem erneuten Schub der Psoriasis: Ungefähr 16 Stunden nach Erstanwendung von Tocilizumab flammte die Psoriasis erneut auf, die unter Lokaltherapie, aber bei Weiterbehandlung mit Tocilizumab (bis zur vierten Tocilizumab-Infusion) abheilte. Vier Wochen vor dem Therapiewechsel hatte die Patientin einen TNF-alpha-Inhibitor erhalten, der jedoch wegen mangelhafter Wirksamkeit abgesetzt worden war.¹⁶

Risikobewertung

Auf der Basis von Spontanberichten ist die Bewertung eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen einem Arzneimittel und einer Erkrankung zumeist nur eingeschränkt möglich, da nicht alle unerwünschten Reaktionen gemeldet werden (underreporting) und häufig exakte Angaben zur Exposition sowie zur Inzidenz der Erkrankung in der relevanten Patientenpopulation fehlen. Vor dem Hintergrund dieser Limitierungen kommen Kriterien wie Dechallenge und Rechallenge eine besondere Bedeutung zu. Informationen zur Weiterbehandlung mit Tocilizumab nach initialer oder wiederaufgeflammter Psoriasis liegen zu neun von insgesamt 29 Fällen vor (siehe Tabelle 4). Bei allen drei Patienten, die Tocilizumab weiter erhielten, wurde unter konsequenter Lokalbehandlung der Psoriasis eine Rückbildung der Hautveränderungen berichtet.

Eine negative Dechallenge lässt sich nur aus einer deutschen Spontanmeldung (61-jährige Frau mit RA) ableiten, der weitere Verlauf der Psoriasis bei der Patientin und Angaben zur Nachbeobachtungszeit fehlen. Fallberichte, denen eine Rückbildung einer initialen oder rekurrenten Psoriasis nach Abbruch der angeschuldigten Tocilizumab-Behandlung zu entnehmen ist, wurden bereits erwähnt (Dechallenge positiv). Bei einer der fünf Patientinnen im Alter von 37 bis 79 Jahren wurde drei Monate später eine erneute Tocilizumab-Gabe versucht, in deren Folge ein erneuter Schub der vorbekannten Psoriasis auftrat (Rechallenge positiv).

Die klassischen Werkzeuge der Pharmakovigilanz zur Risikobewertung anhand der Abfolge von Challenge-Dechallenge-Rechallenge lassen sich in der vorliegenden Untersuchung wegen der vergleichsweise langen Eliminationsdauer der Biologika mit Halbwertszeiten von ca. drei Wochen nur eingeschränkt anwenden. So ist eine Besserung der Psoriasis-Symptome kurz nach Absetzen dieser Wirkstoffe nicht unbedingt als Argument für einen ursächlichen Zusammenhang zu sehen.

Es stellt sich die Frage, ob sich das histopathologische Bild der Psoriasis nach TNF-alpha-Inhibitoren- oder Tocilizumab-Gabe von der charakteristischen Morphologie der Psoriasis unterscheidet. In diesem Zu-

11. Kowalick L et al.: Prolongierte Psoriasis-therapie mit TNF-alpha-Antagonisten. *Hautarzt*. 2009;60(8):655-657
12. Savage R: Tocilizumab – Psoriasis and Aggravated psoriasis (including Response from Roche). 35-40. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Hrsg.). *Signal-Analyses of Reports in the WHO Global ICSR Database – VigiBase™ Uppsala Monitoring Centre (UMC)*, 2013
13. Grasland A et al.: Psoriasis onset with tocilizumab. *Joint Bone Spine*. 2013;80(5):541-542
14. Palmou-Fontana N et al.: Tocilizumab-induced psoriasiform rash in rheumatoid arthritis. *Dermatology*. 2014;228(4):311-313
15. Sparsa L et al.: [Paradoxical cutaneous reactions associated with tocilizumab therapy]. *Rev Med Interne*. 2014;35(9):613-616
16. Bundesärztekammer (BÄK), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: UAW-News International Tocilizumab (Ro-Actemra®) und das Auftreten von Psoriasis. *Dtsch Arztebl International*. 2014;111(14):A609-A610
17. Rueda-Gotor J et al.: Successful effect of tocilizumab in anti-TNF-alpha-induced palmoplantar pustulosis in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(5):510-513
18. Younis S et al.: Tumor necrosis factor-associated palmoplantar pustular psoriasis treated with interleukin 6 blocker. *J Rheumatol*. 2012;39(10):2055-2056
19. Jayasekera P et al.: A case of Tumour Necrosis Factor alpha inhibitor and Rituximab induced Plantar Pustular Psoriasis which completely resolved with Tocilizumab. *Br J Dermatol*. 2014 May 29. DOI: 10.1111/bjd.13146

sammenhang ist eine Publikation einer Kasuistik interessant, in der feingewebliche Befunde vorgestellt werden. Bei einer 79-jährigen Frau mit seit 20 Jahren bestehender ACPA (Antikörper gegen citrullinierte Peptide / Proteine)-positiver RA und einer umfangreichen Medikamentenanamnese mit verschiedenen DMARDs einschließlich MTX kamen zwei TNF-alpha-Inhibitoren (Etanercept und Adalimumab) zum Einsatz, die aber wegen allergischer Hautreaktionen mit Pruritus und Urtikaria abgesetzt werden mussten. Anschließend erfolgte ein Therapieversuch mit einer Tocilizumab-Monotherapie, der zunächst sehr günstig auf die rheumatische Grunderkrankung wirkte und zu einem Absinken der charakteristischen Parameter (wie Rheumafaktor und Disease-Activity-Score) führte. Nach der sechsten Tocilizumab-Infusion brach eine psoriasiforme palmoplantare Pustulose in mehreren Hautregionen aus.¹⁴ Die bioptische Untersuchung einer Läsion zeigte das für eine Psoriasis charakteristische typische feingewebliche Bild (wie psoriasiforme Hyperplasie, Akanthose, Parakeratose, herdförmige Neutrophileninfiltrate). In den dermalen Schichten wurden jedoch perivaskuläre Rundzellinfiltrate mit Überwiegen eosinophiler Granulozyten und nur wenigen Lymphozyten gesehen, die nach Meinung der Autorengruppe nicht für eine Psoriasis typisch seien. Die Autoren schlussfolgerten, dass dies als ein Hinweis auf eine Tocilizumab-Wirkung zu interpretieren wäre.¹⁴ Belege hierzu finden sich im Artikel nicht. Darüber hinaus wird auch nicht diskutiert, ob die auffälligen Eosinophileninfiltrate sowie die Perivaskulitis nicht vielmehr ein Korrelat der allergischen, mit Urtikaria einhergehenden Reaktionen nach vorangegangener Unverträglichkeit der TNF-alpha-Inhibitoren sein könnten. Der Pathomechanismus einer postulierten Psoriasis-Entwicklung nach Tocilizumab ist unbekannt. Die Psoriasis geht mit erhöhten IL-6-Spiegeln einher. Daher wäre eher ein positiver Effekt von einem IL-6-Blocker wie Tocilizumab zu erwarten. Verschiedene Publikationen weisen auch auf Fälle hin, bei denen Tocilizumab erfolgreich zur Behandlung einer Psoriasis, die z. B. nach Anwendung von TNF-alpha-Inhibitoren auftrat, eingesetzt wurde.¹⁷⁻¹⁹

FAZIT

Die Induktion einer Psoriasis oder Verschlechterung einer bestehenden Psoriasis oder psoriasisähnlichen Arthritis im Zusammenhang mit immunsuppressiven monoklonalen Antikörpern oder Fusionsproteinen gilt als paradoxe Reaktion.

Bei Auftreten einer Psoriasis ist das Absetzen des verdächtigen Wirkstoffes zu überdenken, da es eine Reihe von Patienten gibt, die mit topischer Therapie oder systemischer Steroidgabe unter kontinuierlicher Weiterbehandlung eine Rückbildung der unerwünschten Hauteffloreszenzen erlebten.

Im Gegensatz zu den TNF-alpha-Inhibitoren ist das Neuauftreten oder die Exazerbation einer bestehenden Psoriasis für Tocilizumab nicht in der Fachinformation als unerwünschte Arzneimittelreaktion gelistet. Einzelfallberichte einer Psoriasis bzw. einer Verschlechterung oder eines Schubs einer anamnestisch bekannten Psoriasis sind publiziert worden. Gleichzeitig gibt es auch Berichte, bei denen eine Psoriasis im Zusammenhang mit der Gabe von TNF-alpha-Inhibitoren durch Tocilizumab-Gabe positiv beeinflusst wurde. Ein plausibler Pathomechanismus für die Entwicklung einer Psoriasis nach Tocilizumab ist bisher nicht bekannt.

In Deutschland sind bisher lediglich zwei Fälle eines Schubs bzw. einer Verschlechterung einer Psoriasis nach Tocilizumab berichtet worden. Aus Sicht des PEI ist der Zusammenhang zwischen Tocilizumab und der Entstehung bzw. dem Schub einer Psoriasis derzeit noch unklar. Der Aufruf der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) an die Ärzteschaft, entsprechende Verdachtsfälle zu melden, wird unterstützt.

// Klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln in Europa: Was ändert sich durch die Verordnung (EU) Nr. 536/2014? //

M. FRECH

(PEI)

Am 16.06.2014 ist die Verordnung (EU) Nr. 536/2014¹ in Kraft getreten. Mit diesem Gesetz wird ein europaweit einheitliches Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln eingeführt. Doch was sind die großen Veränderungen gegenüber der Richtlinie 2001/20/EG,² die seit 2004 klinische Prüfungen in Europa regelt? Worin unterscheidet sich das neue Verfahren von dem derzeit für Deutschland geltenden Genehmigungsverfahren nach dem Arzneimittelgesetz (AMG)³?

Die klinische Prüfung ist ein wichtiger und notwendiger Schritt in der Entwicklung und Zulassung von Humanarzneimitteln. Klinische Prüfungen dienen dazu, die Wirksamkeit von Arzneimitteln und ihre Verträglichkeit nachzuweisen. Gleichzeitig birgt jede klinische Prüfung aufgrund der begrenzten Erkenntnisse über die zu prüfenden Arzneimittel auch Gefahren, sodass ein Schutz der Teilnehmer vor den Risiken der Arzneimittelerprobung gewährleistet sein muss. Die gesetzlichen Regelungen zur Durchführung klinischer Prüfungen schaffen den Rahmen, innerhalb dessen eine klinische Prüfung beim Menschen durchgeführt werden darf. Ziel dieser rechtlichen Regelungen ist es, die Einhaltung der sogenannten „Guten klinischen Praxis“ sicherzustellen und damit zu gewährleisten, dass die Teilnehmer ausreichend geschützt werden und gleichzeitig die klinische Prüfung zuverlässige und belastbare Daten liefern kann.

BISHERIGE RECHTSLAGE – NATIONALER FLICKENTEPPICH

Seit dem Jahr 2004 gibt die Richtlinie 2001/20/EG den für Europa verbindlichen Rechtsrahmen für die Durchführung klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen vor. Eine europäische Richtlinie gilt nicht unmittelbar wie ein Gesetz, vielmehr hat jeder Mitgliedstaat die Regelungen mit einem gewissen Gestaltungsspielraum in nationales Recht umzusetzen, was in Deutschland für das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen in den Paragraphen 40 bis 42 AMG und der GCP-Verordnung⁴ erfolgt ist. Der grundsätzlich einheitliche Rechtsrahmen durch die Richtlinie kann dabei allerdings nicht verhindern, dass teilweise strengere nationale Anforderungen bestehen oder fachlich divergierende behördliche Entscheidungen in Europa zu derselben klinischen Prüfung ergehen. Derzeit ist die Durchführung einer klinischen Prüfung in Deutschland nur erlaubt, wenn sowohl eine Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde (PEI oder BfArM) als auch ein positives Ethikvotum vorhanden sind. Beide Zustimmungen sind unabhängig voneinander einzuholen. Bei einer multinationalen klinischen Prüfung benötigt der Sponsor in jedem EU-Mitgliedstaat, in dem die Studie stattfinden soll, eine Genehmigung nach dem dort geltenden nationalen Recht.

HARMONISIERUNG ALS ZIEL DER NEUREGELUNG

Für die neuen Regelungen über klinische Prüfungen in Europa hat die Europäische Kommission nun nicht mehr die „Richtlinie“, sondern die „Verordnung“ als Rechtsform gewählt. Anders als eine Richtlinie ist eine europäische Verordnung unmittelbar geltendes Recht in sämtlichen Mitgliedstaaten, ohne

dass es noch weiterer Umsetzungsakte bedarf. Auch wenn es keine zentralisierte Genehmigung einer klinischen Prüfung mit Geltung für ganz Europa wie bei der Zulassung von Arzneimitteln gibt, sondern die Erteilung der Genehmigung weiterhin eine nationale Angelegenheit bleibt, wird mit der Verordnung weitestgehend eine Harmonisierung der Rechtsvorschriften für die Durchführung von klinischen Prüfungen in Europa erreicht. Zudem wird das Genehmigungsverfahren beschleunigt und vor allem für multinationale klinische Prüfungen vereinfacht.

Die Kernelemente der Neuregelung für das Genehmigungsverfahren sind:

- Abwicklung sämtlicher Verfahren (monozentrisch, multizentrisch, multinational) und Kommunikation für alle Beteiligten (Sponsoren, Behörden, Ethikkommissionen) ausschließlich papierlos über das EU-Portal
- Aufteilung des Antragsdossiers in Teil I und Teil II mit gemeinschaftlicher fachlicher Bewertung des Teils I auf europäischer Ebene
- verkürzte Fristen für die Bearbeitung seitens der Behörden und für Stellungnahmen und Ergänzungen seitens des Sponsors
- nur noch eine Genehmigungsentscheidung pro Mitgliedstaat, die die behördliche und ethische Prüfung beinhaltet

Herzstück der Neuerungen ist das geteilte Bewertungsverfahren. Das Antragsdossier besteht aus zwei Teilen: Teil I wird unter der Federführung eines berichterstattenden Mitgliedstaats (reporting Member State, rMS) gemeinschaftlich von allen betroffenen Mitgliedstaaten (Member State concerned, cMS), in denen die Prüfung stattfinden soll, bewertet. Teil II bleibt einer rein nationalen Kontrolle vorbehalten. Die Abbildung 1 zeigt die zu prüfenden Inhalte der beiden Dossierteile.

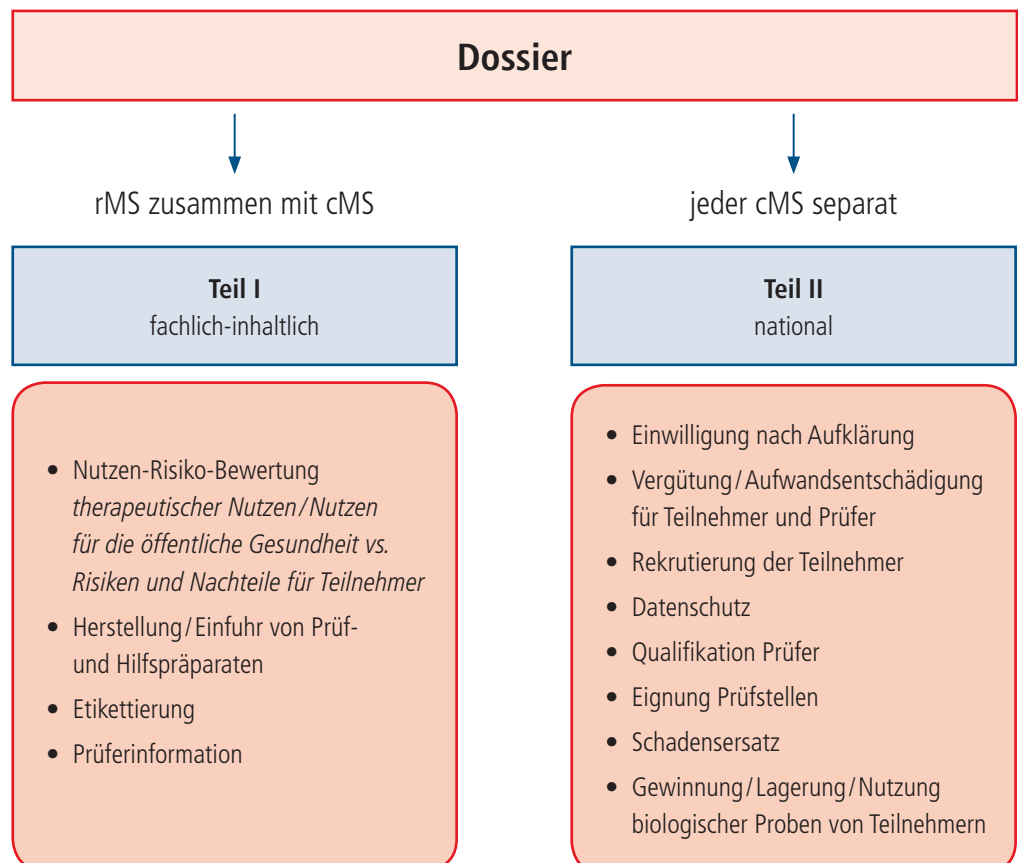


Abbildung 1:
Prüfinhalte der Dossierteile
I und II

ÜBERBLICK ÜBER DEN ABLAUF DES ERSTGENEHMIGUNGSVERFAHRENS

Nachdem der Sponsor allen betroffenen Mitgliedstaaten seinen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung mit sämtlichen Unterlagen zu Teil I und Teil II elektronisch über das EU-Portal eingereicht hat, folgt zunächst eine Validierungsphase mit der Möglichkeit für den Sponsor, formelle Mängel nach behördlicher Aufforderung zu beseitigen. Neben der Prüfung, ob die eingereichten Unterlagen vollständig sind, entscheiden die Behörden in dieser Phase bei multinationalen Studien, wer die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats übernimmt. An diese Validierungsphase schließt sich eine 45-tägige Bewertungsphase für Teil I und Teil II des Dossiers an.

Für Teil I erstellt der berichterstattende Mitgliedstaat den Entwurf eines Bewertungsberichts (assessment report, ASR), der von den anderen betroffenen Mitgliedstaaten geprüft und kommentiert wird. Sofern erforderlich, bekommt der Sponsor über das EU-Portal ein inhaltliches Mängelschreiben des berichterstattenden Mitgliedstaats mit der Gelegenheit, seinen Antrag innerhalb von höchstens zwölf Tagen nachzubessern. Diese sehr kurze Frist wird die Sponsoren zwingen, nur gut vorbereitete und damit entscheidungsreife Anträge zur Genehmigung vorzulegen, da umfangreichere Nachbesserungen – wie sie derzeit insbesondere von wenig erfahrenen kleinen Unternehmen und nicht kommerziell handelnden Sponsoren häufig notwendig sind – zeitlich nicht möglich sein werden. Die Antwort des Sponsors wird erneut von allen beteiligten Mitgliedstaaten geprüft und kommentiert. Nach Konsolidierung sämtlicher Anmerkungen der Mitgliedstaaten durch den berichterstattenden Mitgliedstaat übermittelt dieser dem Sponsor und den betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal seinen finalen Bewertungsbericht mit der Schlussfolgerung, ob die Durchführung der klinischen Prüfung nach den Anforderungen der Verordnung vertretbar ist oder nicht.

Die Bewertung von Teil II erfolgt im Normalfall hierzu parallel separat durch alle betroffenen Mitgliedstaaten. Teil II behandelt Aspekte (siehe Abbildung 1, Seite 25), wie die Qualifikation der Prüfer und der Prüfzentren, die Patientenaufklärung und Entschädigungsregelungen, die ihrem Wesen nach nationaler bzw. ethischer Natur sind. Diese Prüfung obliegt in Deutschland typischerweise den Ethikkommissionen. Zur Behebung von Mängeln in den Unterlagen kann jeder Mitgliedstaat dem Sponsor Gelegenheit zur Nachbesserung innerhalb von höchstens zwölf Tagen geben. Der finale Bewertungsbericht zu Teil II mit der Schlussfolgerung des jeweiligen Mitgliedstaats wird dem Sponsor über das EU-Portal übersandt.

NATIONALE ENTSCHEIDUNG MIT ANERKENNUNGSPFLICHT ZU TEIL I

Nach Beendigung der Bewertungsverfahren zu Teil I und II folgt innerhalb von fünf Tagen die endgültige Entscheidung jedes betroffenen Mitgliedstaats über den Genehmigungsantrag. Eine Genehmigung wird in dem jeweils betroffenen Mitgliedstaat erteilt, wenn die Bewertung sowohl zu Teil I als auch zu Teil II positiv ausfällt, d. h. die Anforderungen der Verordnung erfüllt sind. Sofern ein Mitgliedstaat die Frist von fünf Tagen versäumt, gilt eine positive Bewertung zu Teil I als Gesamtentscheidung über den Genehmigungsantrag – die klinische Prüfung ist mithin genehmigt. Zu beachten ist, dass die betroffenen Mitgliedstaaten grundsätzlich verpflichtet sind, eine positive Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats zu Teil I zu übernehmen. Sofern ein betroffener Mitgliedstaat mit dieser Bewertung des berichterstattenden Mitgliedstaats nicht einverstanden ist, kann er die Übernahme der positiven Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats über den Teil I ausschließlich aus drei Gründen (sog. Opt-out-Gründe) verweigern, wobei der dritte Grund praktisch kaum eine Rolle spielen wird:

- schlechtere Behandlung der Prüfungsteilnehmer in der klinischen Prüfung als gemäß der normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat

- Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer oder hinsichtlich des Inhalts der übermittelten Informationen, sofern diese Bedenken zuvor im Bewertungsverfahren zu Teil I geltend gemacht worden sind
- Verstoß gegen spezifische nationale Rechtsvorschriften zu speziellen Gruppen von Arzneimitteln

ANSCHLUSS- UND SONDERVERFAHREN

Das Genehmigungsverfahren für nachträgliche wesentliche Änderungen der klinischen Prüfung ist ähnlich wie das Erstgenehmigungsverfahren aufgebaut. Der Sponsor kann in Zukunft sowohl für formelle als auch für inhaltliche Mängel die Möglichkeit erhalten, seinen Antrag nachzubessern.

Des Weiteren sieht die Verordnung neue flexible Verfahrenstypen vor. So ist es möglich, die klinische Prüfung nachträglich auf weitere Mitgliedstaaten auszuweiten. Auch kann der Sponsor den Genehmigungsantrag aufteilen. Dies bedeutet, dass er zunächst lediglich eine Bewertung des Teils I beantragen und die Einholung der Genehmigung für Teil II innerhalb von zwei Jahren nachholen kann.

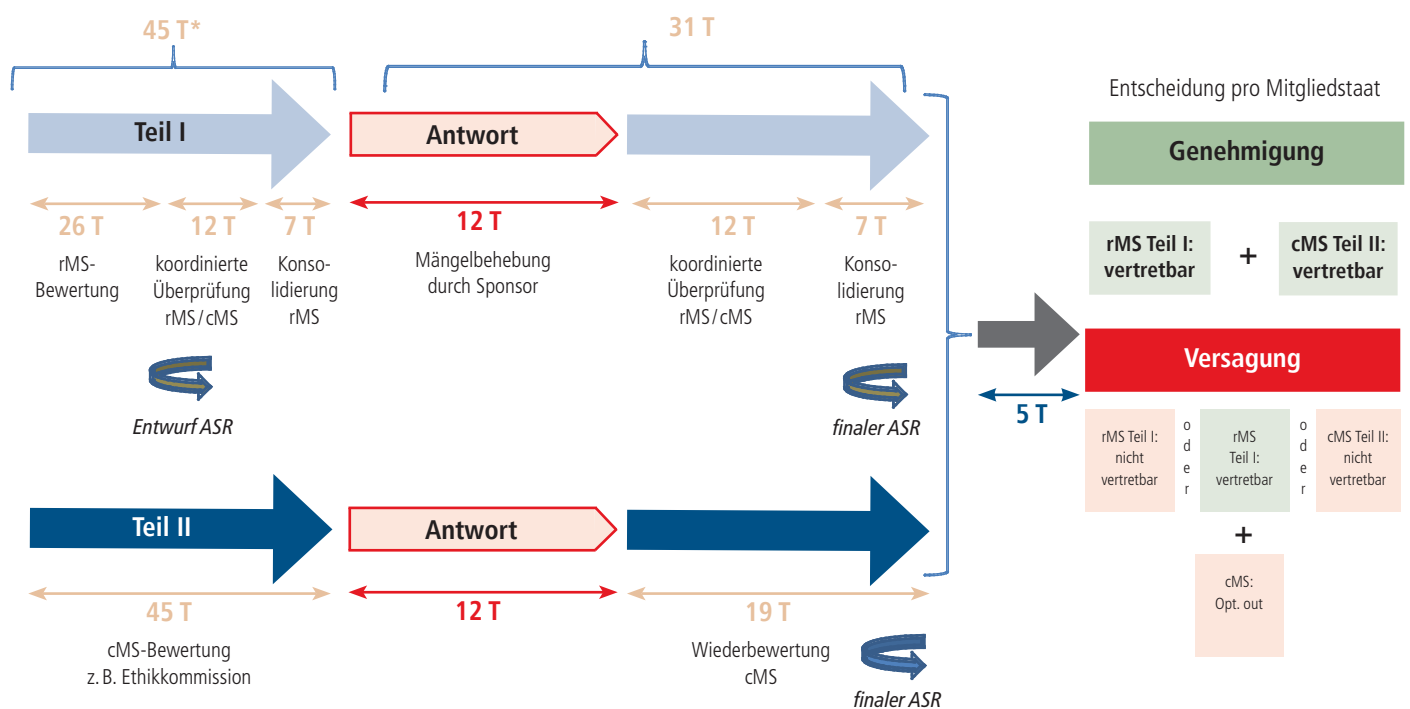


Abbildung 2:
Übersicht über den Ablauf des Erstgenehmigungsverfahrens nach Artikel 5 bis 8 der VO(EG) Nr. 536/2014

*zusätzliche 50 Tage für ATMP und Arzneimittel gemäß Ziffer 1 des Annex der VO(EG) Nr. 726/2004

Quelle: modifiziert nach Hartmut Krafft (PEI)

GELTUNGSBEGINN SECHS MONATE NACH FERTIGSTELLUNG DES EU-PORTALS

Auch wenn die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 bereits am 16.06.2014 in Kraft getreten ist, werden diese Vorschriften frühestens Mitte 2016 Geltung erlangen, da der Zeitpunkt, ab dem die Verordnung anzuwenden ist, an die Fertigstellung des EU-Portals geknüpft ist. Die gesamte Kommunikation für sämtliche klinische Prüfungen sowohl zwischen dem Sponsor und dem berichterstattenden Mitgliedstaat als auch zwischen den Mitgliedstaaten untereinander erfolgt für jeden einzelnen Schritt des Genehmigungsverfahrens und möglicher Folgeverfahren (z. B. Änderungsanzeigen, Ausweitung auf andere Mitgliedstaaten, Nebenwirkungsmeldungen etc.) vollständig und ausschließlich über das EU-Portal. Dementsprechend kommt der Funktionsfähigkeit des Portals erhebliche Bedeutung zu.

Auch noch nach Geltungsbeginn der Verordnung, sechs Monate nachdem die Funktionsfähigkeit des EU-Portals von der Europäischen Kommission festgestellt und veröffentlicht sein wird, wird das alte Genehmigungsverfahren weiterhin seine Bedeutung behalten, da bereits laufende klinische Prüfungen noch drei weitere Jahre nach Maßgabe der alten Rechtsvorschriften fortgeführt werden dürfen. Zusätzlich haben Sponsoren noch ein Jahr nach Geltungsbeginn der Verordnung die Wahl, sich für neue Anträge zwischen dem alten und dem neuen Verfahren zu entscheiden.

FAZIT

Die Vorschriften der neuen Verordnung stellen aufgrund der komplexen gemeinschaftlichen Bewertungsverfahren, verkürzten Bearbeitungsfristen und der Verarbeitung über das EU-Portal für alle Beteiligten zwar zunächst eine Herausforderung dar. Durch das gemeinschaftliche Verfahren wird jedoch eine Harmonisierung der Entscheidungen der einzelnen Mitgliedstaaten über dieselbe klinische Prüfung sowohl in zeitlicher als auch inhaltlicher Sicht erreicht. Die neuen Gestaltungsmöglichkeiten bei der Beantragung von Genehmigungen klinischer Prüfungen bieten für den Sponsor eine größere Flexibilität bei der Planung seiner Studien.

REFERENZEN

1. Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG
2. Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 04. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln
3. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 24.08.1976
4. Verordnung über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen vom 09.08.2004

// Untersuchungen zu genregulatorischen Biomarkern für EGFR-Inhibitor-vermittelte Hautreaktionen //

V. HICHERT
 T. PAUL
 C. SCHOLL
 M. STEFFENS
 J. STINGL
 (BfArM)

Bei der Behandlung von Tumoren mit Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (epidermal growth factor receptor inhibitor, EGFRi) treten bei der Mehrzahl der Patienten typische Hautreaktionen, wie akneiforme Exantheme, als Nebenwirkung auf. Da die Schwere dieser Hautreaktionen mit einer verlängerten Überlebenszeit der Patienten korreliert, wird sie in der klinischen Praxis als Marker für die Dosierung und prognostisch für den Therapieerfolg der EGFRi angesehen. Da die Hautreaktionen aber verzögert eintreten, sind alternative Biomarker wünschenswert, die sich schneller bestimmen lassen. Die Pathophysiologie der EGFRi-vermittelten Hautreaktionen ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Wir untersuchen daher die zugrunde liegenden Mechanismen, insbesondere den Zusammenhang zwischen EGFR-Inhibition und der Produktion proinflammatorischer Zytokine in Keratinozyten (in vitro) und bei Patienten während einer Behandlung mit EGFR-Inhibitoren. In diesem Zusammenhang untersuchen wir auch den Einfluss regulatorischer Biomarker, wie z. B. microRNAs. Das Ziel ist es, mögliche prädiktive Biomarker für EGFRi-vermittelte Hautreaktionen zu identifizieren, um Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen frühzeitig erkennen und gegebenenfalls schneller alternative Therapien beginnen zu können.

EGFR-INHIBITOREN IN DER TUMORTHERAPIE

Der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (epidermal growth factor receptor, EGFR) ist eine Tyrosinkinase der ErbB-Familie, einer Unterfamilie von vier eng verwandten Rezeptor-Tyrosinkinasen. Er wird in den Zellen vieler solider (epithelialer) Tumore (über-)exprimiert, z. B. beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom, dem Adenokarzinom des Pankreas und den kolorektalen Karzinomen.¹ Über verschiedene Signalkaskaden (mitogen-activated protein kinase, MAPK; phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase / AKT, PI3K/AKT; signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) beeinflusst EGFR wesentliche Prozesse wie Proliferation, Invasion, Apoptose, Differenzierung und Metastasierung.^{2,3}

EGFR-Inhibitoren werden häufig bei der Therapie der oben genannten Tumore eingesetzt. Zurzeit sind in Deutschland Präparate mit zwei unterschiedlichen Wirkstoffklassen, monoklonale Antikörper (Cetuximab, Panitumumab) und niedermolekulare Tyrosinkinasehemmer (Erlotinib, Gefitinib), zugelassen.⁴

NEBENWIRKUNG HAUTREAKTION – FLUCH ODER SEGEN?

Im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie ist die Therapie mit EGFR-Inhibitoren mit einem anderen Nebenwirkungsprofil verbunden. Da EGF-Rezeptoren nicht nur auf Tumorzellen, sondern auch auf normalen Zellen exprimiert werden, kommt es bei der Therapie mit EGFR-Inhibitoren in diesen Geweben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Typisch ist beim Einsatz aller EGFR-Inhibitoren, unabhängig von der Wirkstoffklasse, das Auftreten von Hautreaktionen, wie Follikulitis, Akantholyse und akneiforme Exantheme (Abbildung 1).⁴ Diese treten bei der Mehrzahl der behandelten Patienten auf und verursachen häufig physische und psychosoziale Probleme. Allerdings wird diesen Hautreaktionen auch eine wichtige Rolle als prognostischer Marker für den Therapieerfolg zugeschrieben, da ihr Auftreten und die Schwere ihrer Ausprägung mit einem längeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben

**Abbildung 1:
Papulopustulöses Exanthem
unter Erlotinib**

Quelle: Prof. Dr. Ralf Gutzmer,
Medizinische Hochschule Hannover;
Klinik für Dermatologie,
Allergologie und Venerologie



korrelieren, während das Ausbleiben dieser Reaktionen bei der Mehrzahl der Patienten auf eine verminderte Wirksamkeit der Behandlungsoption hinweist.⁵⁻⁷

Die Pathophysiologie der durch EGFR-Inhibitoren induzierten Hautreaktionen ist noch nicht vollständig bekannt. Ihre Aufklärung könnte es ermöglichen, Biomarker für die Entwicklung der Hautreaktionen zu identifizieren, die dann auch prädiktiv für die Wirksamkeit der Therapie des individuellen Patienten sein könnten.

DIE ROLLE PROINFLAMMATORISCHER ZYTOKINE

Bei der Entstehung EGFR-Inhibitor-vermittelter Hautreaktionen wird in der letzten Zeit auch der Einfluss immunologischer Mechanismen diskutiert. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass die Signalübertragung vom EGFR über extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK 1/2) die

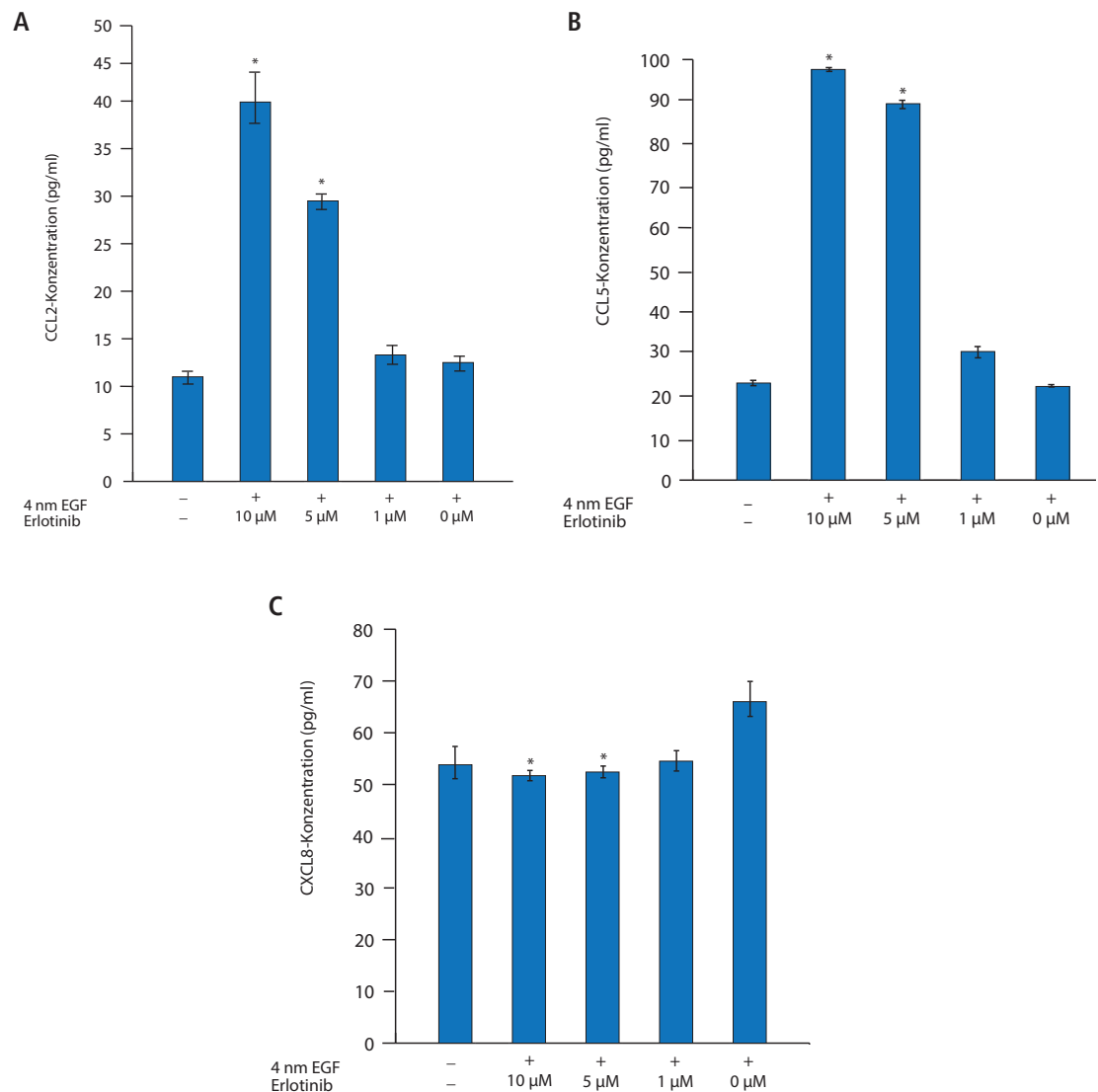
Expression von Zytokinen in epidermalen Keratinozyten reguliert.⁸ Eine Reihe von Zytokinen spielt eine Rolle bei inflammatorischen Prozessen. Besonders wichtig sind hier CCL2 (CC-chemokine ligand 2), CCL5 (CC-chemokine ligand 5) und Interleukin 8 (IL-8, CXCL8). CCL2 rekrutiert Monozyten/Makrophagen, Gedächtnis-T-Zellen und dendritische Zellen zu Entzündungsherden, während CCL5 T-Zellen und Granulozyten rekrutiert.⁹⁻¹¹ CXCL8 beeinflusst die Funktion neutrophiler Granulozyten und reguliert die Freisetzung von Enzymen sowie die Expression von Adhäsionsmolekülen.¹² CXCL8 wird zudem in vielen Arten von Krebszellen exprimiert und induziert sowohl Angiogenese als auch Metastasierung.¹³⁻¹⁵

In unserer Arbeitsgruppe wurde in vitro der Zusammenhang zwischen EGFR-Inhibition und der Produktion proinflammatorischer Zytokine (CCL2, CCL5, CXCL8) genauer untersucht. Dazu wurden humane epidermale Keratinozyten (NHEK) mit verschiedenen Konzentrationen des EGFR-Inhibitors Erlotinib inkubiert. Mittels Western Blot wurde der Effekt der EGFR-Inhibition auf die Phosphorylierung verschiedener Signalproteine der EGFR-Signalkaskade untersucht und mit enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) die Freisetzung verschiedener Zytokine bestimmt. Die EGFR-Inhibition führte zu einer verringerten Phosphorylierung von EGFR, ERK 1/2 und c-Jun, nicht aber von AKT und STAT3. Erlotinib scheint demzufolge den MAPK-Signalweg zu inhibieren, nicht dagegen den AKT- oder STAT3-Signalweg. Steigende Konzentrationen von Erlotinib führten außerdem zu vermehrter Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine CCL2 und CCL5 und zu verminderter Freisetzung von CXCL8.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Inhibition des EGFR durch den Tyrosinkinasehemmer Erlotinib in Keratinozyten zur Inhibition von ERK 1/2 sowie c-Jun und zu verminderter CXCL8- sowie vermehrter CCL2- und CCL5-Produktion führt. EGFR-Inhibitoren scheinen also über Hemmung des MAPK-Signalwegs die Expression proinflammatorischer Zytokine in Hautzellen zu beeinflussen.

CXCL8 ALS MÖGLICHER BIOMARKER FÜR WIRKSAME EGFR-INHIBITION

Zusätzlich zu den In-vitro-Experimenten mit Keratinozyten wurden auch die Serumkonzentrationen der oben aufgeführten Zytokine von 186 Patienten bestimmt, die vier Wochen lang mit einem EGFR-Hemmer (allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika) therapiert worden waren. Zudem wurden klinische Daten der Patienten, wie die Entstehung von Nebenwirkungen (insbesondere Hautreaktionen) und Überlebenszeit, über zwölf Monate erfasst.

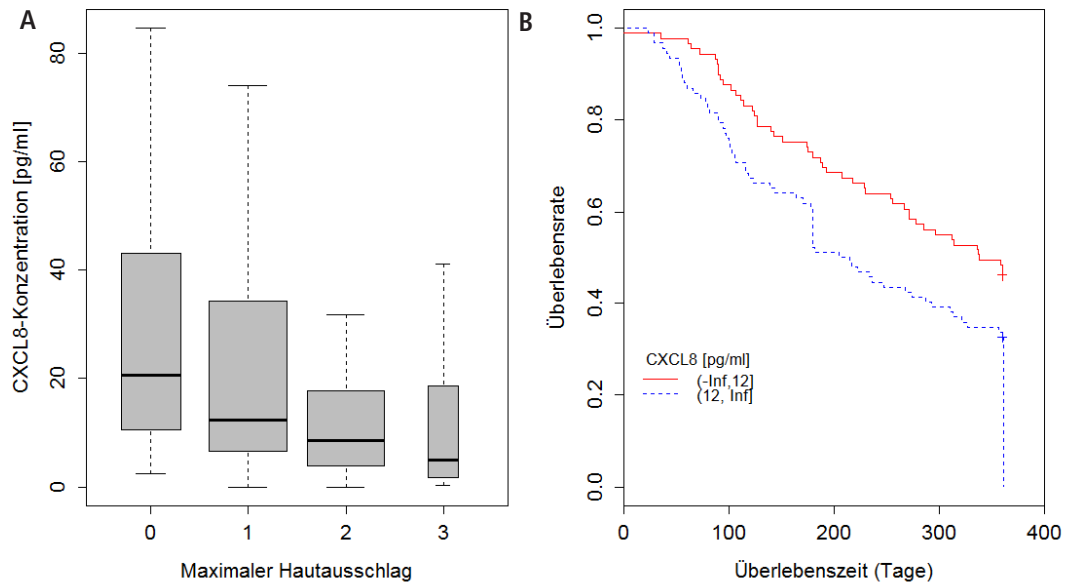
**Abbildung 2:****Veränderte Freisetzung von Zytokinen in Keratinozyten unter EGFR-Inhibition**

Die Zytokinkonzentrationen im Überstand humaner Keratinozyten wurden mit der ELISA-Methode bestimmt. Zellen wurden über Nacht ohne Serum kultiviert und anschließend für 24 Stunden mit verschiedenen Konzentrationen des EGFR-I Erlotinib inkubiert. Zur Stimulation wurde für zehn Minuten EGF (4 nM) zugegeben und dann nach Zentrifugation der Zellüberstand im ELISA eingesetzt. Hohe Erlotinibkonzentrationen führten in humanen Keratinozyten (in vitro) zu vermehrter Freisetzung von CCL2 (**A**) und CCL5 (**B**), aber zu verminderter Freisetzung von CXCL8 (**C**).

Abbildung 3:
Korrelation von CXCL8-
Serumkonzentration mit
Schwere des Hautausschlags
und der Überlebenszeit

REFERENZEN

- Ozanne B et al.: Over-expression of the EGFR receptor is a hallmark of squamous cell carcinomas. *J Pathol.* 1986;149:9-14
- Yarden Y et al.: Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2:127-137
- Salomon DS et al.: Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1995;19(3):183-232
- Peréz-Soler R et al.: Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5235-5246
- S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. AWMF-Registernummer: 032/0100L, Stand 10/2013
- Parmar S et al.: Pharmacogenetic predictors for EGFR-inhibitor-associated skin toxicity. *Pharmacogenomics J.* 2013;13:181-188
- Paul T et al.: Cytokine regulation by epidermal growth factor receptor inhibitors and epidermal growth factor inhibitor associated skin toxicity in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2014;50:1855-1863
- Pastore S et al.: ERK1/2 regulates epidermal chemokine expression and skin inflammation. *J Immunol.* 2005;174:5047-5056
- Carr MW et al.: Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91:3652-3656
- Xu LL et al.: Human recombinant monocyte chemotactic protein and other C-C chemokines bind and induce directional migration of



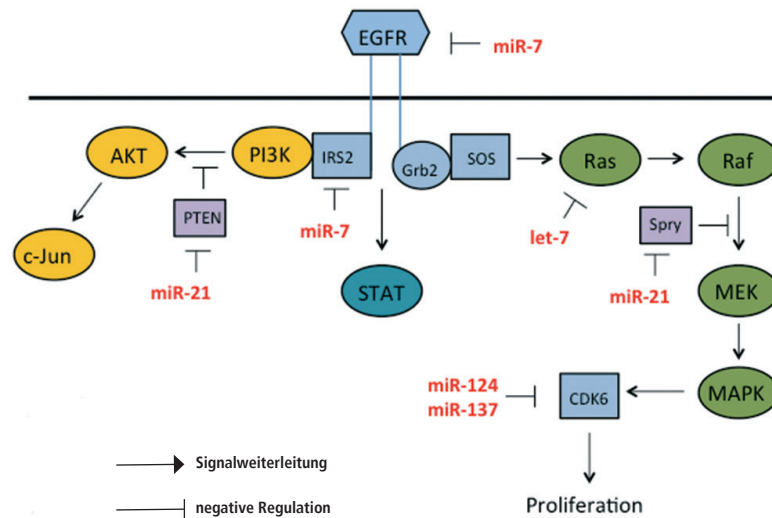
Bei 186 Patienten, die vier Wochen lang mit einem EGFR-Hemmer (allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika) therapiert worden waren, wurde die Serumkonzentration von CXCL8 mittels ELISA bestimmt. Der Box-Whisker-Plot zeigt eine signifikante Korrelation zwischen CXCL8-Serumkonzentration und Schwere der EGFR-Inhibitor-vermittelten Hautreaktion (Skalierung entsprechend Common Terminology Criteria for Adverse Events) ($p=0,0016$) (A). Die Breite der Boxen ist proportional zur Quadratwurzel der Anzahl der Patienten in der entsprechenden Gruppe. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt eine signifikant erhöhte mediane Überlebenszeit für Patienten mit einer CXCL8-Serumkonzentration von weniger als 12 pg/ml im Vergleich zu Patienten mit einer Serumkonzentration von mehr als 12 pg/ml (Log-rank $p=0,018$) (B).

Wie bereits in verschiedenen früheren Studien publiziert^{16, 17} konnte auch in unserer Studienpopulation eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere des EGFR-vermittelten Hautausschlags und dem Gesamtüberleben der Patienten gezeigt werden. Zudem waren in unserem Patientenkollektiv geringere Serumkonzentrationen von CXCL8 mit schwererem Hautausschlag und verlängertem Überleben korreliert. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen mit Keratinozyten und Patientenserum weisen darauf hin, dass CXCL8 ein geeigneter Biomarker für die wirksame EGFR-Inhibition in Patienten sein kann.

WEITERE MÖGLICHE BIOMARKER

Neben dem MAP-Kinase-Signalweg gibt es zahlreiche weitere Signalkaskaden, die die Expression von Genen regulieren. Die Expression von Genen kann nicht nur durch Regulation der Transkription, sondern auch auf posttranskriptioneller Ebene geschehen. Eine besonders wichtige Rolle bei der posttranskriptionellen Genregulation spielen microRNAs (miRNAs). Dabei handelt es sich um 21 bis 25 Nukleotide lange, nicht kodierende RNAs, die teilweise komplementär zu bestimmten messenger-RNA (mRNA)-Molekülen sind. An diese können sich die miRNAs binden und so die Translation verhindern.¹⁸ Bisher wurden im humanen Genom etwa 900 miRNAs identifiziert. Viele miRNAs haben mehrere Targets und viele Gene werden von mehreren verschiedenen miRNAs reguliert. Dies führt zu äußerst komplexen regulatorischen Netzwerken, die zurzeit Gegenstand weiterer Untersuchungen sind. Es sind auch bereits einige miRNAs identifiziert worden, die Gene der EGFR-Signalwege regulieren und deren veränderte Expression/Aktivität maßgeblich zur Entstehung und zum Fortschreiten von Tumoren beiträgt. Beispiele dafür sind miR-21, die den Tumorsuppressor PTEN inhibiert und in vielen Tumoren hochreguliert ist, und let-7, die Ras-Proteine (H-RAS, N-RAS, K-RAS) inhibiert und in vielen Tumoren herunterreguliert ist.^{19, 20} Die bisher bekannten miRNAs, die Gene der EGFR-Signalwege regulieren, sind in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4:
Schema des EGFR-Signalwegs
und der bis heute identifizierten
microRNAs, die an der
Regulation beteiligt sind



EGFR	epidermal growth factor receptor
IRS2	insulin receptor substrate 2
PI3K	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase
Spry	sprouty
PTEN	phosphatase and tensin homolog
Grb2	growth factor receptor-bound protein
STAT	signal transducer and activator of transcription
SOS	son of sevenless
Ras	rat sarcoma
Raf	rapidly accelerated fibrosarcoma
MEK	mitogen-activated protein kinase/extracellular-signal-regulated kinase
MAPK	mitogen-activated protein kinase
CDK6	cyclin-dependent kinase 6

dendritic cells in vitro. *J Leukoc Biol.* 1996;60:365-371

11. Smeets A et al.: Circulating CCL5 levels in patients with breast cancer: is there a correlation with lymph node metastasis? *ISRN Immunol.* 2013;2013:1-5

12. Gillitzer R et al.: Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol.* 2001;69:513-521

13. Xie K: Interleukin-8 and human cancer biology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12:375-391

14. Lee YS et al.: Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in the tumour micro-environment promote colon cancer growth, progression and metastasis. *Br J Cancer.* 2012;106:1833-1841

15. Green AR et al.: Expression of cytokine messenger RNA in normal and neoplastic human breast tissue: identification of interleukin-8 as a potential regulatory factor in breast tumours. *Int J Cancer.* 1997;72:937-941

16. Wacker B et al.: Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res.* 2007;13:3913-3921

17. Stintzing S et al.: Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer.* 2013;132(1):236-245

18. Bartel DP: MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009;136:215-233

19. Gomez GG et al.: Therapeutic resistance in cancer: microRNA regulation of EGFR signaling networks. *Cancer Biol Med.* 2013;10:192-205

20. Godlewski J et al.: MicroRNAs and glioblastoma; the stem cell connection. *Cell Death Differ.* 2010;17:221-228

Verschiedene miRNAs, die Gene des EGFR-Signalwegs regulieren, wurden in mehreren Studien identifiziert und ihre Targets experimentell bestätigt.^{19,20} Die Identifizierung weiterer miRNAs wird die Darstellung dieses regulatorischen Netzwerks in Zukunft noch komplexer werden lassen.

In einer aktuellen Studie untersuchen wir Unterschiede der miRNA-Profile in Keratinozyten und dermalen Fibroblasten von verschiedenen gesunden Spendern und den Einfluss von EGFR-Inhibitoren auf diese Profile. Da miRNAs wichtige Regulatoren von Genen der EGFR-Signalkaskaden sind, vermuten wir, dass bestimmte miRNAs auch bei der Entstehung von EGFR-Inhibitor-vermittelten Hautreaktionen eine Rolle spielen und daher vielleicht als prädiktive Biomarker für diese Hautreaktionen und somit auch für die wirksame EGFR-Inhibition in Patienten geeignet sein könnten.

FAZIT

Zurzeit wird in der klinischen Praxis bei Patienten, die mit EGFRIs therapiert werden, das Auftreten von Hautreaktionen als ein prognostischer Marker für den Therapieerfolg angesehen. Da diese Reaktionen aber verzögert eintreten, haben wir in unserer Studie die zugrunde liegenden Mechanismen der EGFRi-induzierten Hautreaktionen genauer untersucht, um mögliche neue Biomarker zu identifizieren. In humanen Keratinozyten wurden EGFRi-induzierte Veränderungen in der Produktion proinflammatorischer Zytokine (CCL2, CCL5, CXCL8) festgestellt. Außerdem waren bei unseren Untersuchungen von mit EGFRi-therapierten Patienten geringe Serumkonzentrationen von CXCL8 sowohl mit schwererem Hautausschlag als auch mit verlängertem Überleben korreliert. Serumkonzentrationen von Zytokinen, wie z. B. CXCL8, könnten in Zukunft möglicherweise als Biomarker verwendet werden, um Patienten, bei denen eine Therapie mit EGFRIs nicht wirksam ist, frühzeitig zu identifizieren. Auch die Bestimmung von miRNA-Profilen könnte vielversprechend für die Identifizierung neuer Biomarker sein. Weitere Studien zur Überprüfung der klinischen Relevanz dieser möglichen Biomarker sind nötig, um diese in Zukunft als zuverlässige prognostische Biomarker für den EGFRi-Therapieerfolg etablieren zu können.

BROMOCRIPTIN ZUR VERHINDERUNG ODER UNTERDRÜCKUNG DER MILCHPRODUKTION – RISIKOMINIMIERUNGSMASSNAHMEN

Im September 2013 wurde ein europäisches Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 zu oralen bromocriptinhaltigen Arzneimitteln eingeleitet, die zur Verhinderung beziehungsweise Unterdrückung der Milchbildung postpartal zugelassen sind. Eingeleitet wurde das Verfahren aufgrund von Bedenken bezüglich seltener, aber potenziell schwerwiegender oder tödlicher Nebenwirkungen. Die Daten zu Nutzen und Risiken der betroffenen Arzneimittel wurden durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bewertet (www.ema.europa.eu). Im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln wurde u.a. über Depression, Psychose, Herzinfarkt, Schlaganfall, intrakranielle Blutung, Thrombosen, Krampfanfälle sowie Bluthochdruck berichtet. In Anbetracht der relativ breiten Anwendung wurde die Anzahl der Fallberichte allerdings als niedrig eingestuft. Ein kausaler Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung konnte trotz Berücksichtigung postpartal vorliegender unabhängiger Risikofaktoren nicht ausgeschlossen werden. Im Juli 2014 hatte der PRAC seine fi-

nale Empfehlung abgegeben, die im August 2014 von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) bestätigt wurde (www.bfarm.de).

Der PRAC stellte fest, dass klinische Studien sowie Literaturdaten den Nutzen der Anwendung für orale bromocriptinhaltige Arzneimittel zur postpartalen Verhinderung bzw. Unterdrückung der Milchbildung bestätigen. Aufgrund möglicher Risiken empfahl er eine Anwendungsbeschränkung auf Situationen, in denen das Stillen aus medizinischen Gründen nicht möglich ist, z.B. bei Totgeburt oder Vorliegen einer HIV-Infektion der Mutter. Für die routinemäßige Unterdrückung der Milchbildung soll Bromocriptin nicht angewendet werden. Die Indikation der Behandlung einer Mastitis beziehungsweise einer schmerzhaften Vergrößerung der Brust kann aufgrund nicht ausreichender Evidenz für die Wirksamkeit nicht weiter empfohlen werden. Die Fachinformationen der betroffenen Arzneimittel sollen entsprechend geändert werden.

Zur weiteren Risikoreduzierung wurde die

europaweit einheitliche Aufnahme zusätzlicher Kontraindikationen und Warnhinweise für erforderlich gehalten. Die harmonisierten Kontraindikationen für Bromocriptin umfassen unter anderem Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (einschließlich Eklampsie, Präeklampsie und Schwangerschaftshypertonie), Bluthochdruck nach der Geburt beziehungsweise im Wochenbett, koronarer Herzerkrankung sowie schweren psychiatrischen Erkrankungen. Eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks, insbesondere in den ersten Tagen der Anwendung, wurde empfohlen. Bei Bluthochdruck, Brustschmerzen, schweren und sich verstärkenden oder langanhaltenden Kopfschmerzen (mit oder ohne Sehstörungen) oder Zeichen einer Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems ist die Behandlung sofort abzubrechen. Die Gebrauchsinformationen (Packungsbeilagen) sollen entsprechend geändert werden.

Unter diesen Voraussetzungen wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis oraler bromocriptinhaltiger Arzneimittel vom PRAC weiterhin als positiv angesehen.

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN BELEGEN SICHERHEIT UND EFFEKTIVITÄT DER PERTUSSIS-IMPfung IN DER SCHWANGERSCHAFT

Im Vereinigten Königreich wurde 2011 ein starker Anstieg an Pertussis-Erkrankungen verzeichnet, der auch im Jahr 2012 mit 14 Todesfällen bei Säuglingen und einer besonders hohen Erkrankungsrate bei Säuglingen unter drei Monaten anhielt. Daraufhin wurde ein Programm zur Impfung von nicht immunen schwangeren Frauen eingeführt mit dem Ziel, Neugeborene schon vor ihrer ersten Routineimpfung gegen Pertussis zu schützen. Vom 1. Oktober 2012 an wurden im Rahmen dieses Programms Schwangere im letzten Trimester (zwischen der 28. und 38. SSW) mit Repevax® (einem Kombinationsimpfstoff mit Diphtherie-, azellulärer Pertussis- sowie inaktivierter Poliomyelitis-Komponente) geimpft. Begleitend wurde von der britischen Gesundheitsbehörde MHRA (Medicines and healthcare products Regulatory Agency) eine Kohortenstudie durch-

geführt, um die Sicherheit der Pertussis-Impfung in der Schwangerschaft zu untersuchen. Hierzu wurden die elektronischen medizinischen Patientenaufzeichnungen der Datenbank „Clinical Practice Research Datalink (CPRD)“ genutzt, die 650 Primärversorgungsdatenbanken von niedergelassenen Allgemeinmedizinern umfasst. Sechs Monate nach Beginn des Impfprogramms wurden Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft in der geimpften Kohorte (20.074 Schwangere) mit einer historischen ungeimpften Kontrollgruppe verglichen.

Die Daten ergeben keine Evidenz für ein erhöhtes Risiko für Totgeburten, neonatale Todesfälle oder für andere der zahlreichen vordefinierten Schwangerschaftskomplikationen (z. B. Prä-/Eklampsie, Blutungen, Plazenta oder Vasa praevia) bei im dritten Trimester geimpften Schwangeren.

Auch der Zeitpunkt der Geburt wurde durch die Impfung nicht beeinflusst.

Außerdem analysierte die britische Gesundheitsbehörde Public Health England die Daten der im Labor bestätigten Keuchhustenfälle und Krankenhauseinweisungen von Kleinkindern im Zeitraum zwischen Januar 2008 und September 2013. Sie kam zu dem Ergebnis, dass das Impfprogramm zur Pertussisimpfung von schwangeren Frauen eine hohe Effektivität dieser Impfung zeigt.²

1. Donegan K et al.: Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study, *BMJ*. 2014;349:g4219

2. Amirthalingam, G et al.: Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014 Jul 15. pii: S0140-6736(14)60686-3. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60686-3

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

15.09.2014 INFORMATION ÜBER IN RUMÄNIEN ILLEGAL GEHANDELTE ARZNEIMITTEL AUF DEM DEUTSCHEN MARKT

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

09.09.2014 Die rumänische Zulassungsbehörde für Arzneimittel hat BfArM und PEI am 09.09.2014 darüber informiert, dass Chargen von 45 Arzneimitteln, die vom rumänischen Großhändler Chemomed gehandelt worden waren, zurückgerufen werden. Offenbar wurden über einen nicht autorisierten Handelsweg auch eine manipulierte und zwei auffällige Ampullen von MabThera® (Ch.B. H0656B03; Wirkstoff Rituximab) sowie eine manipulierte Packung Herceptin® (Wirkstoff Trastuzumab) vertrieben. BfArM und PEI empfehlen Apothekern, Ärzten und auch Patienten, auf mögliche Manipulationen der oben genannten Arzneimittel und deren Verpackungen zu achten.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

11.09.2014 DOMPERIDONHALTIGE ARZNEIMITTEL: AUFNAHME ZUSÄTZLICHER KONTRAINDIKATIONEN UND HINWEISE AUFGRUND SCHWERWIEGENDER KARDIALER NEBENWIRKUNGEN

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

Die Europäische Kommission hat am 14. Juli 2014 entschieden, dass die Fach- und Gebrauchsinformationen der betroffenen Arzneimittel zu ändern sind. Diese Änderungen beinhalten die Einschränkung der Indikation auf „Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen“, eine Begrenzung der Dosierung und Anwendungsdauer auf maximal dreimal täglich 10 ml für den kürzesten erforderlichen Behandlungszeitraum, in der Regel längstens eine Woche, für Erwachsene und Jugendliche von einem Körpergewicht von mehr als 35 kg. Aufgrund der erhöhten Risiken für das Auftreten von schwerwiegenden kardialen Nebenwirkungen sind zusätzliche Kontraindikationen und Hinweise auf Wechselwirkungen mit QT-Intervall-verlängernden Arzneimitteln und CYP3A4-Inhibitoren in die Produktinformationen aufzunehmen. Das BfArM setzt mit Bescheid vom 8. September 2014 den entsprechenden Durchführungsbeschluss der EU-Kommission C (2014) 5113 um. Damit wird das europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu domperidonhaltigen Arzneimitteln abgeschlossen.

09.09.2014 SIMULECT® (BASILIXIMAB): WARNUNG VOR OFF-LABEL-EINSATZ IN DER HERZTRANSPLANTATION

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

In einem Informationsbrief erinnert der Zulassungsinhaber Novartis Pharma GmbH daran, dass Simulect® nur zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach allogener De-novo-Nierentransplantation indiziert ist. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Simulect® zur Prophylaxe der akuten Abstoßung bei Empfängern von anderen allogenen Organtransplantaten als der Niere wurden nicht nachgewiesen. Studien, die in der Indikation Herztransplantation durchgeführt wurden, zeigten keine ausreichende Wirksamkeit, allerdings ergab sich eine erhöhte Inzidenz schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse unter Simulect® im Vergleich zu anderen Induktionstherapien.

04.09.2014 XGEVA® 120 MG UND PROLIA® 60 MG (DENOSUMAB): MINIMIERUNG DER RISIKEN EINER KIEFER-OSTEONEKROSE SOWIE EINER HYPOKALZÄMIE

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

In zwei Rote-Hand-Briefen informiert AMGEN GmbH über aktualisierte Informationen und Empfehlungen in den jeweiligen Fachinformationen zur Minimierung der Risiken einer Kieferosteonekrose sowie einer Hypokalzämie während der Behandlung mit XGEVA® bzw. Prolia® (Wirkstoff Denosumab).

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

29.08.2014 BIOÄQUIVALENZSTUDIEN BEI GVK BIOSCIENCES PRIVATE LIMITED (GVK BIO), HYDERABAD/INDIEN

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

Das BfArM weist darauf hin, dass die vom CMDh geforderten Mitteilungen über Zulassungen, die auf Basis von zwischen 2008 bis heute bei GVK Bioscience (jetzt: Clinogent) in Hyderabad/Indien durchgeführten Studien erteilt worden sind, bis zum 8. September 2014 direkt an das deutsche Mitglied der Koordinierungsgruppe (CMDh), Frau Susanne Winterscheid (E-Mail-Adresse: susanne.winterscheid@bfarm.de), gerichtet werden sollen. Betroffen sind sowohl nationale als auch EU-Zulassungen. Eine Inspektion der französischen Agency for Medicines and Health Products Safety hatte zu ernsthaften Bedenken hinsichtlich der GCP-konformen Durchführung des klinischen Teils der Bioäquivalenzstudien bei diesem Unternehmen geführt.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

25.08.2014 ZOLPIDEMHALTIGE ARZNEIMITTEL: MASSNAHMEN ZUR MINDERUNG VON RISIKEN FÜR BEEINTRÄCHTIGUNGEN DES FAHRVERMÖGENS, DER AUFMERKSAMKEIT UND DES REAKTIONSVERMÖGENS

Die Europäische Kommission hat am 23. Juni 2014 entschieden, die Risiken für Beeinträchtigungen des Fahrvermögens, der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens in den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen stärker hervorzuheben. Die empfohlene Tagesdosierung von 10 mg Zolpidem wird beibehalten, diese Dosis darf aber nicht überschritten werden. Patienten sollen die niedrigste effektive Dosis einmalig direkt vor dem Schlafengehen einnehmen und das Arzneimittel nicht nochmals während derselben Nacht anwenden (Bulletin 2/2014, S. 7–11). Bei älteren Patienten sowie Patienten mit reduzierter Leberfunktion bleibt die empfohlene Dosis 5 mg Zolpidem pro Tag. Weiterhin wird empfohlen, bis acht Stunden nach Einnahme von Zolpidem nicht Auto zu fahren oder Tätigkeiten auszuüben, die mentale Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen benötigen. Zolpidem sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die einen Einfluss auf das zentrale Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) haben. Entsprechend sollten weder Alkohol noch andere psychoaktive Substanzen zusammen mit Zolpidem angewendet werden. Das BfArM setzt mit Bescheid vom 22. August 2014 den entsprechenden Durchführungsbeschluss der EU-Kommission vom 23. Juni 2014 (C(2014)4351) um.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

21.08.2014 ORALE BROMOCRIPTINHALTIGE ARZNEIMITTEL ZUR VERHINDERUNG ODER UNTERDRÜCKUNG DER MILCHPRODUKTION: BESTÄTIGUNG DER EMPFEHLUNG DES PRAC DURCH DIE CMDH

Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) hat im Rahmen des europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG die Empfehlung des PRAC bestätigt. Demnach sollen diese Arzneimittel in der o.g. Indikation (in Dosierungen bis 2,5 mg) nur aus medizinisch zwingenden Gründen angewandt werden und nicht routinemäßig zur Verhinderung oder Unterdrückung der Milchproduktion. Sie dürfen nicht bei Frauen mit erhöhtem Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen angewendet werden. Der Blutdruck sollte stets kontrolliert und die Therapie bei den ersten Anzeichen eines Blutdruckanstiegs abgebrochen werden.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

20.08.2014 SICHERHEITSRELEVANTE INFORMATIONEN ZU BETA-INTERFERONEN: RISIKO EINER THROMBOTISCHEN MIKROANGIOPATHIE SOWIE EINES NEPHROTISCHEN SYNDROMS

Das BfArM informiert in Übereinstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und den Zulassungsinhabern über wichtige Sicherheitshinweise bei der Behandlung der Multiplen Sklerose mit Interferon-beta-Arzneimitteln: Während der Behandlung der Multiplen Sklerose mit Interferon-beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA), einschließlich Fällen mit Todesfolge, berichtet. Die meisten TMA-Fälle manifestierten sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura bzw. hämolytisch-urämisches Syndrom. Es wurden auch Fälle von Nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien gemeldet. TMA und Nephrotisches Syndrom können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon-beta auftreten. Auf das Auftreten dieser Erkrankungen sollte geachtet und unverzüglich die Behandlung begonnen werden.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

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

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

PEI: www.pei.de/rhb