

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2011

ARZNEIMITTEL IM BLICK	Das Risiko einer venösen Thromboembolie – ein Auswahlkriterium für orale Kontrazeptiva?	03
	Krebsrisiko und kardiovaskuläre Mortalität durch Sartane? Aktueller Stand der Diskussion	08
	Grippeimpfstoff Preflucel®: Rückruf wegen erhöhter UAW-Melderate durch den Zulassungsinhaber	13
PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT	Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen – eine Maßnahme für den Patientenschutz	15
FORSCHUNG	Das Masernvirus im Fokus – von wirksamen und sicheren Impfstoffen über Krebstherapie bis hin zum Gentransfer	20
NEUES IN KÜRZE	Meldungen aus BfArM und PEI	24
AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN	Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	26

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 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 eines der wichtigsten Früherkennungssysteme im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Daher ist das Melden von Nebenwirkungen im klinischen Alltag ein wichtiger Beitrag für die Sicherheit von Arzneimitteln. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Weitere Informationen unter www.bfarm.de und www.pei.de.

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)228-99-307-3296
E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1093
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 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.

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 Gewebesubereitungen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

Beide Bundesoberbehörden haben nach der Feststellung von medizinisch nicht vertretbaren Risiken u. a. die Möglichkeit, durch behördlich angeordnete Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung – den sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu unterstützen. Das BfArM und das PEI arbeiten dabei mit den entsprechenden Behörden der anderen EU-Mitgliedsstaaten 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

// Das Risiko einer venösen Thromboembolie – ein Auswahlkriterium für orale Kontrazeptiva? //

E. PANTKE

V. STRASSMANN

H. HILLEN

(BfArM)

Das Risiko für die Entstehung einer venösen Thromboembolie (VTE) wird bei den heute gängigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) mit niedrigem Estrogengehalt (<50µg Ethinylestradiol pro Tablette) vom Gestagenanteil beeinflusst und ist unterschiedlich hoch. Schon länger ist bekannt, dass KOK der dritten Generation ein höheres Risiko aufweisen als beispielsweise Levonorgestrel-haltige KOK, welche zu den KOK der zweiten Generation zählen. Im Frühjahr 2011 wurden zwei epidemiologische Studien veröffentlicht, die für Drospirenon-haltige KOK ein im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KOK höheres Risiko ermittelten. Anders als in einigen anderen europäischen Ländern existieren in Deutschland keine offiziellen Empfehlungen, das VTE-Risiko als wichtiges Auswahlkriterium für das geeignete KOK zu berücksichtigen. Im folgenden Beitrag werden die vorliegenden Daten zum unterschiedlichen Risiko für die verschiedenen KOK beschrieben sowie nationale Empfehlungen mehrerer Länder des europäischen Wirtschaftsraumes zur Anwendung von KOK vorgestellt.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) sind eine bekannte, seltene Nebenwirkung bei der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK), auf die in den Produktinformationen dieser Arzneimittel ausführlich hingewiesen wird. Das VTE-Risiko der heute gängigen KOK mit niedrigem Estrogengehalt (<50µg Ethinylestradiol pro Tablette) wird vom Gestagenanteil beeinflusst. So ist bereits länger bekannt, dass KOK der sogenannten dritten Generation (enthalten die Gestagene Desogestrel oder Gestoden) im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KOK, welche zu den KOK der zweiten Generation zählen, ein etwa doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer VTE aufweisen. Somit kommt es unter Anwendung Levonorgestrel-haltiger KOK bei Patientinnen ohne bekannte Risikofaktoren für eine VTE in ca. 20 Fällen pro 100.000 Frauenjahren zu einer VTE, während die Anwendung von KOK der dritten Generation in bis zu 40 Fällen pro 100.000 Frauenjahre zu der Entwicklung einer VTE führt. Im Vergleich hierzu beträgt die Inzidenz unter den Nichtanwenderinnen fünf bis zehn Fälle pro 100.000 Frauenjahre und ca. 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften. Das VTE-Risiko von Drospirenon-haltigen KOK wurde kürzlich neu bewertet und scheint ähnlich dem VTE-Risiko der KOK der dritten Generation zu sein. Auch wenn das absolute Risiko einer VTE gering ist, so handelt es sich jedoch um eine schwerwiegende Nebenwirkung, welche im Einzelfall tödlich enden kann. Deshalb sollte das VTE-Risiko als wichtiges Kriterium für die Auswahl des geeigneten KOK gelten.

BEWERTUNG DES VTE-RISIKOS DROSPIRENON-HALTIGER KONTRAZEPTIVA

Das Gestagen Drospirenon besitzt neben antiandrogenen auch antimineralokortikoide Eigenschaften. Der durch antimineralokortikoide Effekte möglicherweise verminderten Flüssigkeitseinlagerung und daraus resultierenden geringeren Gewichtszunahme im Vergleich zu der Anwendung von anderen Gestagenen steht eine entwässernde und damit die Blutviskosität erhöhende Wirkung mit deren möglichen Folgen gegenüber.

Seit der Zulassung Drospirenon-haltiger KOK wurde das Risiko einer VTE kontinuierlich überwacht. Die Produktinformationen wurden bereits im Jahr 2010 aktualisiert, um die Daten von zwei epidemiologischen Studien zum VTE-Risiko zu berücksichtigen.^{1,2}

Im April 2011 wurden im Britischen Ärzteblatt (BMJ) zwei epidemiologische Studien veröffentlicht, die auf ein höheres thromboembolisches Risiko nach Anwendung eines KOK mit dem synthetischen Gestagen Drospirenon im Vergleich zu KOK mit dem Gestagen Levonorgestrel hinweisen. Bei beiden Studien handelt es sich um sekundäre Analysen von Routinedaten des Gesundheitswesens, die das VTE-Risiko von Anwenderinnen Drospirenon- und Levonorgestrel-haltiger Kontrazeptiva untersuchten. Das Risiko für VTE unter Drospirenon- und Levonorgestrel-haltigen KOK wurde jeweils in Fall-Kontroll-Studien innerhalb einer Kohorte von Anwenderinnen verglichen. Zusätzlich wurden die Inzidenzraten – das Verhältnis von in einem bestimmten Zeitraum neu erkrankten Personen zur Anzahl der während dieses Zeitraums gefährdeten Personen – für VTE innerhalb der jeweiligen Kohorten der Anwenderinnen berechnet.

In der ersten Untersuchung wurden Daten der britischen General Practice Research Database (GPRD), einer arztbasierten Datenbank mit Gesundheitsdaten, ausgewertet.³ Der Analyse zufolge besteht nach Berücksichtigung von Risikofaktoren ein 3,3-fach höheres Risiko (Odds Ratio 3,3; 95%-Konfidenzintervall: 1,4–7,6) für das Auftreten einer nicht tödlichen venösen Thromboembolie bei Einnahme eines KOK mit Drospirenon im Vergleich zur Einnahme eines KOK mit Levonorgestrel. Die rohe Inzidenzrate für nicht tödliche venöse Thromboembolien betrug für Drospirenon-haltige Kontrazeptiva 23 Fälle pro 100.000 Anwenderinnenjahre. Im Vergleich dazu wird die Inzidenzrate für Levonorgestrel-haltige KOK auf 9,1 Fälle pro 100.000 Anwenderinnenjahre beziffert.

Die zweite Studie basiert auf Abrechnungsdaten von US-Patienten. Danach liegt ein 2,3-fach höheres Risiko (Odds Ratio 2,3; 95%-Konfidenzintervall: 1,6–3,2) für nicht tödliche venöse Thromboembolien nach Anwendung Drospirenon-haltiger KOK im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KOK vor.⁴ Die Inzidenzrate für Drospirenon wird hierbei mit 30,8 Fällen einer nicht tödlichen venösen Thromboembolie pro 100.000 Anwenderinnenjahre angegeben, während für Levonorgestrel-haltige Kontrazeptiva eine Rate von 12,5 Fällen pro 100.000 Anwenderinnenjahre errechnet wurde. Hervorzuheben ist hierbei, dass für die Subgruppe der unter dreißigjährigen Frauen in dieser Untersuchung das Risiko für die Entwicklung einer VTE nach Anwendung von Drospirenon um den Faktor 4,6 erhöht war. Die Inzidenzraten in den verschiedenen Altersgruppen werden in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: VTE-Inzidenzraten und Verhältnis der Inzidenzraten in Abhängigkeit vom Alter bei Anwenderinnen von Drospirenon- und Levonorgestrel(LNG)-haltigen KOK⁴

Alter (Jahre)	Anzahl der Fälle	Anwendungsjahre	Inzidenzraten pro 100.000 Anwendungsjahre (95 %-KI)	Verhältnis der Inzidenzraten im Vergleich zu LNG (95 %-KI)
Drospirenon/Ethinylestradiol				
<30	63	253.895	24,8 (19,1–31,7)	4,6 (2,6–8,2)
30–39	42	107.701	39,0 (28,1–52,7)	2,1 (1,3–3,3)
40–44	16	31.248	51,2 (29,3–83,2)	2,4 (1,2–4,8)
Levonorgestrel/Ethinylestradiol 20 µg oder 30 µg				
<30	14	259.522	5,39 (2,94–9,05)	1,0 (Referenz)
30–39	35	187.017	18,7 (13,0–26,0)	1,0 (Referenz)
40–44	16	75.284	21,3 (12,1–34,5)	1,0 (Referenz)

Aufgrund der zusätzlichen Datenlage führte die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter Mitarbeit des BfArM im Mai 2011 erneut eine Bewertung des VTE-Risikos unter Anwendung Drospirenon-haltiger KOK durch. In die Bewertung wurden neben den bereits analysierten Daten die beiden neueren im BMJ publizierten epidemiologischen Studien und eine Re-Analyse der Lidegaard-Studie¹, deren primäre Ergebnisse bereits im Jahr 2010 bewertet wurden, einbezogen.

Die PhVWP kam zu dem Schluss, dass die Anwendung Drospirenon-haltiger KOK mit einem höheren VTE-Risiko verbunden sei als die Anwendung Levonorgestrel-haltiger KOK und dass das VTE-Risiko Drospirenon-haltiger KOK ähnlich dem von Desogestrel- und Gestoden-haltigen KOK sein könnte. Die Produktinformationen der Drospirenon-haltigen KOK wurden daraufhin aktualisiert, um sie dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand anzupassen.

DAS VTE-RISIKO – EIN AUSWAHLKRITERIUM FÜR KOMBINIERT E ORALE KONTRAZEPTIVA IN DEUTSCHLAND?

Entsprechend der Mitteilung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) werden Drospirenon-haltige KOK sehr häufig verordnet.⁵ Insbesondere unter Erstanwenderinnen und generell bei jungen Patientinnen sind Drospirenon-haltige KOK sehr beliebt, was nicht zuletzt an der verminderten Akneneigung durch den antiandrogenen Effekt sowie die möglicherweise geringere Gewichtszunahme aufgrund der antimineralokortikoiden Wirkung bedingt sein könnte.

Jedoch sollte, wie bereits in der Mitteilung der AkdÄ aufgeführt, generell auch das VTE-Risiko bei der Auswahl eines Kontrazeptivums berücksichtigt werden. Aufgrund der vorliegenden Datenlage sollte insbesondere für Erstanwenderinnen und Patientinnen unter 30 Jahren die Verordnung eines KOK mit bekannt niedrigerem VTE-Risiko bevorzugt werden.

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Empfängnisverhütung (015/015 S1) befindet sich derzeit in Überarbeitung. Der im Web-Informationsangebot der DGGG veröffentlichte Text zur Empfängnisverhütung vom September 2010 (keine Leitlinie) beinhaltet einen Hinweis zum VTE-Risiko der KOK der dritten Generation. Informationen zum VTE-Risiko Drospirenon-haltiger KOK werden jedoch bisher nicht erwähnt. Des Weiteren wird nicht darauf eingegangen, welche Form der Kontrazeption aufgrund des VTE-Risikos bei den jeweiligen Patientinnen- beziehungsweise Altersgruppen zu bevorzugen ist.⁶

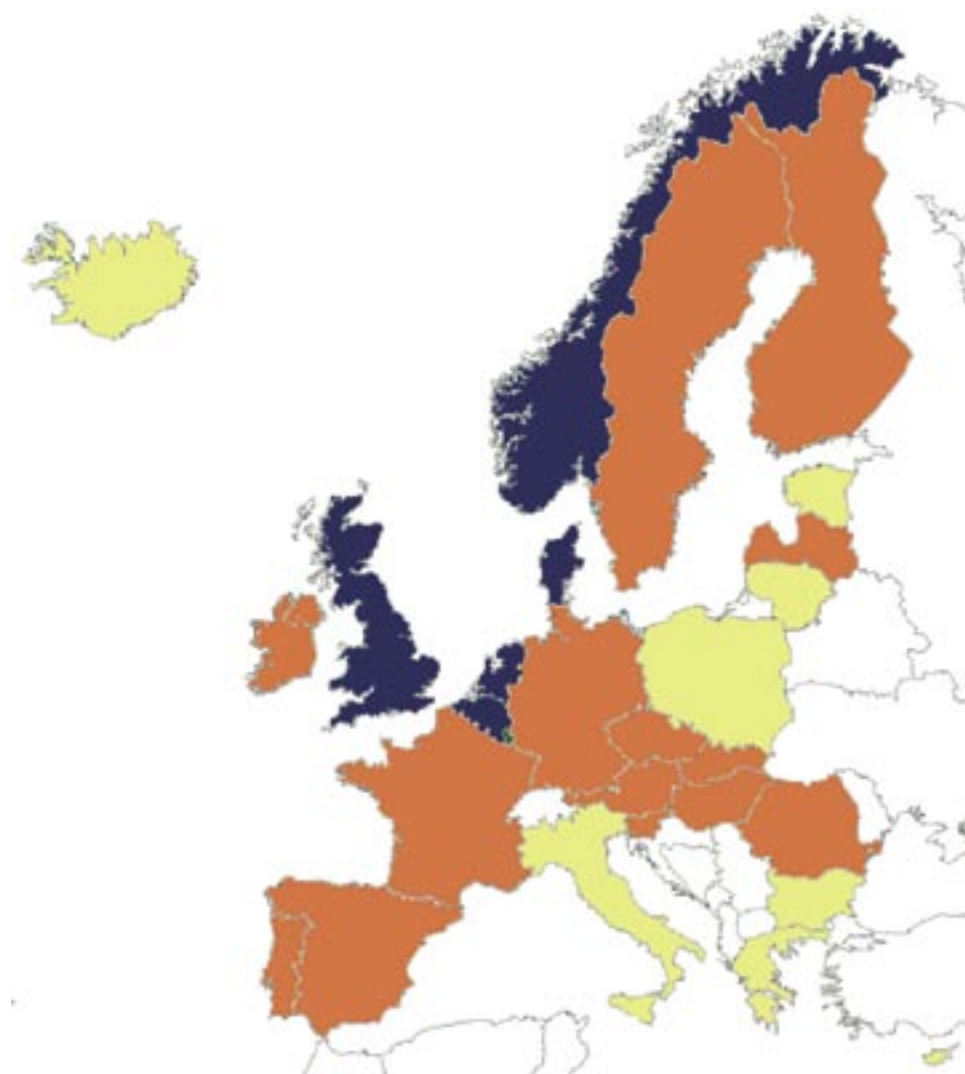
DAS VTE-RISIKO – EIN AUSWAHLKRITERIUM FÜR KOMBINIERT E ORALE KONTRAZEPTIVA IN ANDEREN EUROPÄISCHEN LÄNDERN?

Das BfArM führte vor Kurzem eine Abfrage in allen Ländern des europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) mit der Fragestellung durch, inwieweit aufgrund des bekannten VTE-Risikos von Drospirenon-haltigen, Desogestrel-haltigen oder Gestoden-haltigen KOK jeweils nationale Empfehlungen für die Anwendung insbesondere bei Erstanwenderinnen in Leitlinien verankert sind. Des Weiteren wurde gefragt, ob aufgrund der neuen Datenlage zu Drospirenon-haltigen KOK generelle Anwendungsempfehlungen aufgrund des VTE-Risikos vorgesehen sind.

Insgesamt erhielten wir von 18 Ländern eine Beantwortung unserer Fragen. Nach Informationen aus den Niederlanden, Belgien, Dänemark, England sowie Norwegen gibt es in diesen Ländern bereits Empfehlungen zur Anwendung von KOK unter Berücksichtigung des VTE-Risikos. In Schweden ist das Risiko der einzelnen KOK in Leitlinien aufgeführt, die derzeit keine spezifischen Empfehlungen für die Anwen-

dung beinhalten. Nach Auskunft aus Slowenien bestehen derzeit keine Empfehlungen in Bezug auf das VTE-Risiko, jedoch sei eine Aktualisierung der Empfehlungen geplant. In folgenden Ländern existieren nach dortiger Auskunft keine Anwendungsempfehlungen insbesondere für Erstanwenderinnen in nationalen Leitlinien für KOK unter Berücksichtigung des VTE-Risikos und sind zum jetzigen Zeitpunkt auch keine Anwendungsempfehlungen geplant: Ungarn, Finnland, Österreich, Slowakei, Spanien, Lettland, Portugal, Frankreich, Tschechische Republik, Irland und Rumänien.

Die folgende Abbildung zeigt eine Übersicht der Beantwortung unserer Abfrage.



REFERENZEN

1. Lidegaard Ø et al.: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890

2. Van Hylckama Vlieg A et al.: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of estrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921

3. Parkin L et al.: Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2011;342:d2139

4. Jick SS et al.: Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ*. 2011;342:d2151

5. AkdÄ: Risiko von venösen Thromboembolien bei Einnahme von Drospirenon-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (Yasmin®/Yasminelle®, Aida®, Yaz®, Petibelle®). *Dtsch Arztebl*. 2011;108:A-2442

6. www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/2-4-5-antikonzeption-2010.pdf

Abbildung:

Nationale Anwendungsempfehlungen in Leitlinien in Ländern des EWR unter Berücksichtigung des unterschiedlichen VTE-Risikos der KOK

Länder mit bestehenden Anwendungsempfehlungen: blau

Länder ohne Anwendungsempfehlungen: orange

Keine Rückmeldung: gelb

Quelle: BfArM

In Tabelle 2 wird detailliert auf die Länder eingegangen, in denen bereits Empfehlungen in Bezug auf das VTE-Risiko existieren.

Tabelle 2: Zusammenfassung nationaler Empfehlungen hinsichtlich des VTE-Risikos als Auswahlkriterium für geeignete KOK (Quelle: BfArM)

Land	Empfehlungen
Niederlande	<p><u>Leitlinie der niederländischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (NVOG)</u>: Empfehlung monophasischer KOK der 2. Generation (z. B. Levonorgestrel) als KOK der ersten Wahl, insbesondere bei Erstanwendung; Wechsel von KOK der 2. zu KOK der 3. Generation erfordert sorgfältige Evaluation von Nutzen und Risiko. Dieser Empfehlung liegt die Rationale zugrunde, dass die Wirksamkeit der KOK vergleichbar ist und sich die einzelnen Präparate in Risiken wie z. B. dem VTE-Risiko unterscheiden und daher bevorzugt ein Präparat mit den niedrigsten Risiken verwendet werden sollte.</p> <p><u>Leitlinie der niederländischen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (NHG)</u>: Empfehlung monophasischer KOK der 2. Generation (KOK mit weniger als 50 µg Ethinylestradiol kombiniert mit Levonorgestrel, Norethisteron oder Lynestrenol) als KOK der ersten Wahl.</p>
Belgien	<p><u>Belgisches Zentrum für Pharmakotherapeutische Information (BCFI/CBIP)</u>: Empfehlung monophasischer KOK mit niedrigem Ethinylestradiolgehalt und einem Gestagen der 2. Generation (Levonorgestrel, Norethisteron) als Mittel der ersten Wahl für die meisten Frauen. Bevorzugung eines KOK mit einem Gestagen der 2. Generation gegenüber KOK mit einem Gestagen der 3. Generation (Desogestrel, Gestoden, Norgestimat), da VTE-Risiko doppelt so hoch; Drospirenon zeigte entsprechend der neuen Datenlage vergleichbares VTE-Risiko wie Desogestrel und Gestoden.</p>
Dänemark	<p><u>Dänisches Institut für sinnvolle Pharmakotherapie (IRF)</u>: Bis Anfang 2011: Empfehlung der Anwendung von KOK der 2. Generation für Frauen unter 30–35 Jahren; Empfehlung für Patientinnen über 30–35 Jahren KOK der 3. oder 4. Generation. Nach der Veröffentlichung der Studien zum VTE-Risiko im British Medical Journal Empfehlung: Levonorgestrel-haltige Kontrazeptiva für alle Altersklassen als sicherere Option.</p>
England	<p><u>Fakultät für Familienplanung und Reproduktive Gesundheit (FFPRHC)</u>: Klinische Leitlinie, welche monophasische KOK mit 30 µg Ethinylestradiol und Norethisteron oder Levonorgestrel aufgrund des niedrigeren VTE-Risikos als geeignete erste Pille bezeichnet, Anwendung anderer KOK erst nach Gabe der Norethisteron- oder Levonorgestrel-haltigen KOK (2007).</p>
Norwegen	<p><u>Norwegische Arzneimittelbehörde (NoMA)</u>: Empfehlung, dass Erstanwenderinnen mit Levonorgestrel-haltigen KOK beginnen sollten.</p>

Insgesamt zeigt sich für den europäischen Wirtschaftsraum kein einheitliches Bild. In fünf Ländern wird bereits in Leitlinien das VTE-Risiko in die Wahl des geeigneten KOK insbesondere bei Erstanwenderinnen mit einbezogen.

FAZIT

Das VTE-Risiko der heute gängigen KOK mit niedrigem Estrogengehalt (< 50 µg Ethinylestradiol pro Tablette) wird nach der aktuellen Datenlage vom Gestagenanteil beeinflusst. Derzeit existieren in Deutschland keine offiziellen Empfehlungen, das VTE-Risiko als wichtiges Auswahlkriterium für das geeignete KOK insbesondere bei Erstanwenderinnen zu berücksichtigen, wie es in einigen europäischen Ländern bereits gängige Praxis ist. Aus unserer Sicht sollte auch in Deutschland das VTE-Risiko der KOK zunehmend beachtet und bei der Entscheidung für das geeignete Präparat insbesondere bei der Erstanwendung und bei jungen Patientinnen einbezogen werden.

// Krebsrisiko und kardiovaskuläre Mortalität durch Sartane? Aktueller Stand der Diskussion //

S. CHATTERJEE

C. BEHLES

(BfArM)

Ergebnisse einer im Juni 2010 veröffentlichten Metaanalyse deuteten auf die Möglichkeit eines erhöhten Krebsrisikos unter der Therapie mit den Angiotensin-Rezeptor (AT1)-Antagonisten (Sartane) hin und regten weitere Untersuchungen zur Abklärung dieses Verdachts an. Weder eine weitere Ende 2010 erschienene umfassende Metaanalyse noch ein von der Food and Drug Administration (FDA) durchgeführtes Reviewverfahren erbrachten weitere Hinweise für diesen Verdacht. Der Ausschuss für Arzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA kam nach Auswertung aller zugänglichen Daten zu dem Ergebnis, dass mit der Sartantherapie keine Erhöhung des Risikos für das Auftreten von Krebs verbunden ist. Darüber hinaus führten zwei Langzeitstudien zu dem Verdacht, dass durch den Einsatz von Olmesartan bei Patienten mit Typ-2-Diabetes das kardiovaskuläre Risiko, insbesondere für plötzlichen Herztod und tödlichen Myokardinfarkt, ansteigt. Nach ausführlichen Reviewverfahren stellten EMA und FDA 2011 fest, dass der Nutzen von Olmesartan die Risiken überwiegt, wenn Patienten mit der Indikation Hypertonie entsprechend der Zulassung behandelt werden. Zur weiteren Abklärung des kardiovaskulären Risikos haben EMA und FDA ergänzende Studien und Analysen beauftragt, deren abschließende Beurteilung noch aussteht.

Sartane bilden eine Gruppe chemisch relativ eng miteinander verwandter Arzneistoffe, die im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) angreifen. Das RAAS stellt ein komplexes Regelsystem aus Hormonen, Enzymen und Rezeptoren dar, das zur Steuerung des Salz- und Wasserhaushaltes sowie zur Regulation des Blutdrucks des Körpers beiträgt. Angiotensin II ist ein Hormon, das durch das Angiotensinkonversionsenzym (ACE) aus Angiotensin I katalysiert wird und an die Subtypen AT1 und AT2 des Angiotensin-II-Rezeptors bindet. Durch die Stimulation des Rezeptorsubtyps AT1 kommt es zur Vasokonstriktion mit Steigerung der Nachlast des Herzens und zur Erhöhung der Aldosteronausschüttung, was wiederum zur Natriumretention in der Niere und zur Vergrößerung des Blutvolumens führt. Beides hat letztlich eine Blutdrucksteigerung zur Folge.

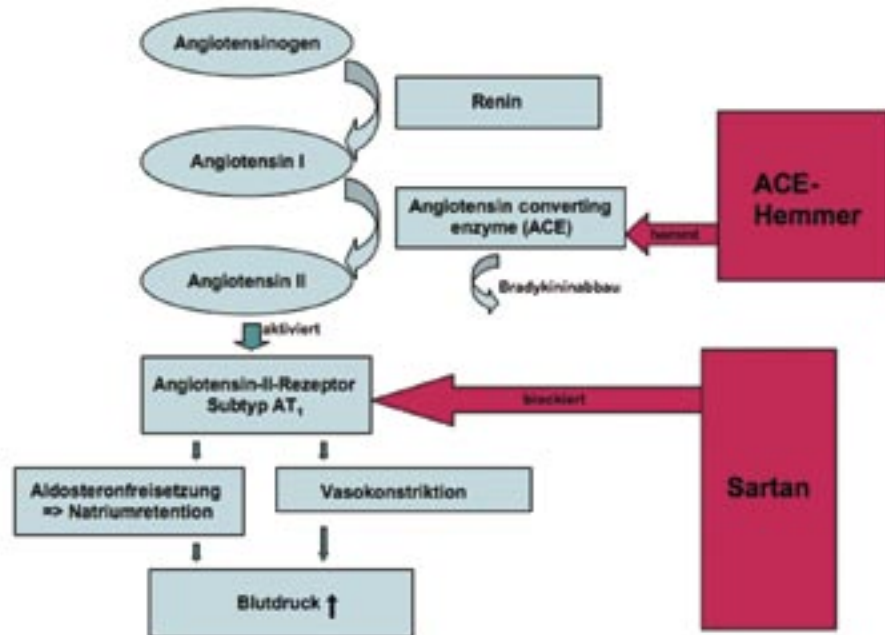
Zahlreiche Arzneistoffe wurden zur Beeinflussung des RAAS mit dem Ziel der Blutdrucksenkung entwickelt, wobei der Hemmung der Angiotensin-II-Wirkung eine zentrale Rolle zukommt, wie beispielsweise die Inhibierung der Bildung von Angiotensin II durch ACE-Hemmer (siehe Abbildung).

Da die ACE-Hemmer jedoch auch den Abbau von Bradykinin hemmen, kommt es als häufige Nebenwirkung zu dem Bradykinin-vermittelten Reizhusten. Weil die Sartane aber direkt die Bindung des Angiotensin II am Angiotensin-II-Rezeptor antagonisieren, ohne dass in den Bradykinin-Abbau eingegriffen wird, tritt diese Nebenwirkung bei Sartanen in der Regel nicht auf. Zu dieser Wirkstoffgruppe gehören unter anderem Valsartan, Candesartan, Irbesartan, Telmisartan, Eprosartan und Olmesartan. Die Sartane sind in der Behandlung von Patienten, die an essenzieller Hypertonie, chronischer Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankungen bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypertonie und eines Typ-2-Diabetes erkrankt sind, indiziert. Die Sicherheit der Sartane wurde jedoch im letzten Jahr durch die Publikation mehrerer Metaanalysen in Frage gestellt.

ERHÖHTES KREBSRISIKO DURCH DEN EINSATZ VON SARTANEN?

Bereits in der 2003 veröffentlichten CHARM (Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)-Studie, traten bei mit Candesartan behandelten Patienten etwas mehr Todesfälle aufgrund von Tumoren auf als in der Placebogruppe.¹

Abbildung:
Das Renin-Angiotensin-
Aldosteron-System und seine
Beeinflussung durch ACE-
Hemmer und Sartane



Auch eine im Juni 2010 von Sipahi et al. veröffentlichte Metaanalyse deutete auf ein erhöhtes Risiko für das Neuauftreten eines Tumors unter der Therapie von Sartanen hin.² In dieser Analyse wurden randomisierte kontrollierte Studien mit mindestens 100 eingeschlossenen Patienten und einer Beobachtungszeit von mehr als zwölf Monaten analysiert. Insgesamt lagen Daten für 61.590 Patienten aus fünf Studien zum Neuauftreten einer Tumorerkrankung, Daten für 68.402 Patienten aus fünf Studien zu häufigen soliden Tumoren und Daten für 93.515 Patienten aus acht Studien zu tumorassoziierten Todesfällen vor. Bei Patienten, die mit einem Sartan behandelt wurden, zeigte sich gegenüber Placebo ein knapp signifikant erhöhtes Risiko für das Neuauftreten eines Tumors (7,2 vs. 6,0 %, relatives Risiko [RR] = 1,08, 95%-Konfidenzintervall: 1,01 – 1,15, $p=0,016$). Diese signifikante Erhöhung ergab sich auch bei einer Einschränkung auf diejenigen Studien, in denen das Auftreten von Tumoren als Endpunkt festgelegt war. In diesen Studien dominierte Telmisartan als vornehmlich untersuchtes Arzneimittel mit 85,7 Prozent der Patienten. Die ONTARGET-Studie (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) weist eine signifikante Risikoerhöhung (RR = 1,13, $p=0,011$) beim Vergleich der Kombination von Telmisartan plus Ramipril mit einer Ramiprilmonotherapie auf. Der Vergleich von Telmisartan allein mit Telmisartan in Kombination mit Ramipril zeigt nur eine geringe Risikoerhöhung (RR = 1,04, $p=0,417$). Kritisch diskutiert wurde unter anderem die Zuordnung der Kombination Telmisartan plus Ramipril zur Gruppe der Sartane mit entsprechender Berücksichtigung in der Metaanalyse. Weiterhin sind als Einschränkungen die uneinheitliche Erfassung der Angaben zu den in den Studien aufgetretenen Krebserkrankungen, die fehlende Berücksichtigung der Latenz zwischen Beginn der Medikation und Auftreten der Krebserkrankung sowie der individuellen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Raucherstatus zu beachten (siehe Bekanntgabe der AkdÄ zu AT₁-Antagonisten).³

Im April 2011 wurde im Journal of Hypertension eine von der ARB Trialists Collaboration durchgeführte Metaanalyse publiziert, die knapp 139.000 Patienten aus 15 doppelverblindeten Multicenterstudien einschloss.⁴ Jeweils drei Studien zur Erfassung neuauftretender Tumorerkrankungen wurden mit Telmisartan und Irbesartan durchgeführt, jeweils vier Studien mit Valsartan und Candesartan sowie eine Studie mit Losartan. Die Patienten wurden zwischen 23 und 60 Monaten nachbeobachtet. Insgesamt

zeigte diese Analyse, dass eine Therapie mit Sartanen nicht zu einem Anstieg der Krebsinzidenz gegenüber der Nicht-Sartan-Kontrolle führte (Sartane: 6,16 %, Nicht-Sartan-Kontrolle: 6,31 %, Odds-Ratio = 1,00 in einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,95–1,04 %). Dies galt ebenso für die Einzelanalysen der jeweiligen Sartane wie für weitere Subgruppenanalysen: Kombinationstherapien von Sartanen und ACE-Hemmern vs. ACE-Hemmer (1,01; 95 %-Konfidenzintervall: 0,94–1,10), Kombinationstherapien von Sartanen und ACE-Hemmern vs. Monotherapie mit Sartanen (1,02; 95 %-Konfidenzintervall: 0,91–1,13), Monotherapie mit Sartanen vs. Monotherapie mit ACE-Hemmern (1,06; 95 %-Konfidenzintervall: 0,97–1,16) und Monotherapie mit Sartanen vs. Placebo/Kontrolle (0,97; 95 %-Konfidenzintervall: 0,91–1,04). Unter Sartantherapie wurde kein gehäuftes Auftreten von malignen Tumoren der Lunge, der Prostata oder der Mamma und auch kein Anstieg der tumorbedingten Todesfälle beobachtet.

Eine weitere Untersuchung zu einem möglichen Einfluss antihypertensiver Arzneimitteltherapien (Sartane, ACE-Hemmer, Betablocker, Kalziumkanalblocker, Diuretika) auf das Krebsrisiko (primäre Studienziele: Tumore und tumorbedingte Todesfälle) entsprechend behandelter Patienten veröffentlichten Bangalore et al. im Januar dieses Jahres.⁵ Die Autoren bezogen 70 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 324.168 Patienten ein, die sie durch eine Literatursuche identifiziert hatten und mittels verschiedener Ansätze (Metaanalyse, „Trial Sequential“-Analyse) auswerteten. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens ein Jahr. In der Netzwerk-Metaanalyse (Fixed-Effect Model) wurde kein signifikant unterschiedliches Krebsrisiko gegenüber Placebo für folgende Subgruppen festgestellt: Sartane, ACE-Hemmer, Betablocker, Kalziumkanalblocker, Diuretika, sonstige Kontrollen. Ein erhöhtes Risiko wurde lediglich für die Kombination ACE-Hemmer mit Sartanen gefunden (Odds Ratio = 1,14; 95 %-Konfidenzintervall: 1,02–1,28); jedoch konnte diese Risikoerhöhung nicht im „Random-Effects“-Modell bestätigt werden (Odds Ratio = 1,15; 95 %-Konfidenzintervall: 0,92–1,38). Hinsichtlich der tumorbedingten Mortalität konnte für die Gruppe der mit Sartanen behandelten Patienten gegenüber den anderen Subgruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. In der „Direct Comparison“-Metaanalyse wurde für die Kombinationstherapie von ACE-Hemmern mit Sartanen (Odds Ratio = 1,14; 95 %-Konfidenzintervall: 1,04–1,24; $p=0,004$) und für Kalziumkanalblocker (1,06, 1,01–1,12; $p=0,02$) ein signifikant erhöhtes Krebsrisiko festgestellt. Dagegen waren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der tumorbedingten Mortalität nachweisbar. Die Ergebnisse auf Basis einer „Trial sequential“-Analyse gaben für die Monotherapien selbst für die Annahme einer fünf- bis zehnprozentigen Erhöhung des relativen Risikos für das Auftreten einer Krebserkrankung oder krebserkrankter Todesfälle keine Hinweise; lediglich für die Kombination ACE-Hemmer mit Sartanen ergab sich ein Hinweis auf die Erhöhung des relativen Risikos für das Auftreten von Krebserkrankungen um mindestens zehn Prozent.

Die Autoren folgern aus den Ergebnissen, dass es keine Hinweise für eine zumindest fünf- bis zehnprozentige Erhöhung des relativen Risikos für das Auftreten einer Krebserkrankung oder krebserkrankter Todesfälle für die untersuchten Monotherapien gibt, jedoch eine Erhöhung dieses Risikos für die Kombination ACE-Hemmer mit Sartanen nicht ausgeschlossen werden kann.

Pasternak et al. analysierten individuelle Patientendaten aus dänischen Registern mit Angaben zu Arzneimittelverschreibungen, zur Diagnostik und weiteren Patienteninformationen.⁶ Die im April publizierte landesweite Kohortenstudie erfasste Patienten, die 35 Jahre oder älter waren und deren Behandlung mit Sartanen oder ACE-Hemmern zwischen 1998 und 2006 neu eingeleitet worden war. Die Studie verglich die Inzidenzrate für das Auftreten aller Krebserkrankungen, für Subgruppen verschiedener Tumoren und für die tumorbedingte Mortalität. Bei 107.466 Patienten wurden unter Sartanbehandlung 3.954 Fälle (Gesamtbeobachtungsdauer: 312.753 Personenjahre) gegenüber 6.214 Fällen bei 209.692 Patienten (Gesamtbeobachtungsdauer: 435.207 Personenjahre) unter Behandlung mit ACE-Hemmern beobachtet (adjustiertes relatives Risiko 0,99; 95 %-Konfidenzintervall: 0,95–1,03). Das Risiko erhöhte sich nicht mit

der Dauer der Sartanbehandlung (Anstieg des RR pro Jahr 0,99; 95%-Konfidenzintervall: 0,99–1,00) und war für die einzelnen Sartane ähnlich. Die Subgruppenanalyse zeigte eine Signifikanz nur für eine Behandlung mit Sartanen und dem Auftreten von Tumoren der männlichen Genitalorgane (RR = 1,15; 95 %-Konfidenzintervall: 1,02–1,28), jedoch kein erhöhtes Risiko für eine der anderen 15 Untergruppen von Krebserkrankungen, einschließlich Lungenkrebs (RR = 0,92; 95 %-Konfidenzintervall: 0,82–1,02). Für die tumorbedingte Mortalität betrug das RR 0,77 (95 %-Konfidenzintervall: 0,72–0,82).

Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass mit der Sartanbehandlung kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krebserkrankungen im Allgemeinen und von Lungenkrebs im Besonderen verbunden ist.

Die Aka analysierte Veröffentlichungen experimenteller Untersuchungen zur Bewertung der biologischen Plausibilität hinsichtlich der Möglichkeit eines erhöhten Krebsrisikos durch Sartanbehandlung. Sie stellt fest, dass die Datenlage insgesamt keine plausible biologische Basis für die teilweise berichtete Zunahme von Krebserkrankungen aufweist, wenn auch noch deutliche Lücken und Unsicherheiten bestehen.³

BEWERTUNG DES KREBSRISIKOS DURCH DIE REGULIERUNGSBEHÖRDEN

Die FDA sah sich zwischenzeitlich durch die oben erwähnte Studie² veranlasst, ein Reviewverfahren bezüglich der Sicherheit der Sartane einzuleiten, deren Ergebnisse im Juni 2010 veröffentlicht wurden.⁷ Im Rahmen des Reviewverfahrens führte die FDA eine eigene Metaanalyse von Studien durch, die als vorher festgelegten Endpunkt oder unerwünschtes Ereignis Krebs und krebsbedingten Tod erfassten, wenigstens 100 Patienten einschlossen und diese mindestens ein Jahr nachbeobachteten. Insgesamt wurden 31 Studien mit ca. 156.000 Patienten analysiert (84.461 Patienten unter Sartanbehandlung, 71.355 Patienten ohne Sartanbehandlung, durchschnittliche Nachbeobachtung 39 Monate). In der Metaanalyse wurde das Risiko für das Auftreten neuer Krebserkrankungen von Patienten unter der Behandlung von Sartanen mit dem Risiko ohne entsprechende Behandlung verglichen. Weiterhin wurde der Einfluss der Sartanbehandlung auf das Auftreten folgender Ereignisse untersucht: krebsbedingte Todesfälle sowie Brust-, Lungen- und Prostatakrebs.

Die Inzidenzrate unter Therapie mit Sartanen betrug 1,82 gegenüber 1,84 pro 100 Patientenjahre in der Gruppe ohne Sartanbehandlung. Das relative Risiko (RR = 0,99) bei einem engen 95%-Konfidenzintervall (0,92–1,06) scheint eine Gefährdung weitgehend auszuschließen. Auch die Risiken für krebsbedingten Tod sowie für verschiedene Karzinomarten waren nicht erhöht.

Die FDA schließt aus diesem Review, dass mit der Sartantherapie keine Erhöhung des Risikos für das Auftreten von Krebs verbunden ist.

Auf europäischer Ebene wurde ein Artikel-5(3)-Verfahren der Verordnung (EG) 726/2004 abgeschlossen, in dem der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine Beurteilung des Krebsrisikos der Sartane durchgeführt hatte. Auch der CHMP kam nach der Analyse aller öffentlich verfügbaren Daten zum Krebsrisiko unter Sartantherapie zu dem Schluss, dass kein Zusammenhang zwischen Krebsneubildung und Sartaneinnahme postuliert werden kann. Der Ausschuss stellte fest, dass viele Studien einen zu kurzen Beobachtungszeitraum aufweisen, um einen Zusammenhang zwischen Medikation und Tumorwachstum festzustellen. Daten zum Krebsrisiko der Patienten vor Studienbeginn wurden nicht erfasst. Außerdem wurden in der Metaanalyse eher Studien einbezogen, die auf ein erhöhtes Risiko hinwiesen, sodass ein Publikationsbias nicht auszuschließen ist.⁸

REFERENZEN

1. Pfeffer MA et al.: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-766

2. Sipahi I et al.: Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2010;11:627-636

ERHÖHTES KARDIOVASKULÄRES RISIKO DURCH SARTANE?

Der Verdacht, dass durch den Einsatz von Sartanen das kardiovaskuläre Risiko insbesondere für plötzlichen Herztod und tödlichen Myokardinfarkt ansteigt, wurde durch zwei Langzeitstudien, die ROADMAP

3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: AT1-Antagonisten (Sartane) und Krebsrisiko. 02.08.2010; www.akdae.de

4. ARB Trialists Collaboration: Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens.* 2011;29(4):623-635

5. Bangalore S et al.: Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2011;12(1):65-82

6. Pasternak B et al.: Use of Angiotensin Receptor Blockers and the Risk of Cancer. *Circulation.* 2011;123:1729-1736

7. FDA: FDA Drug Safety Communication: No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs – Angiotensin Receptor Blockers (ARBs). 02.06.2011; www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm

8. Pressemitteilung der EMA vom 20.10.2011: European Medicines Agency concludes that benefit-risk balance of angiotensin II receptor antagonists remains positive; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/10/news_detail_001365.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

9. Haller H et al.: Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2011;364:907-917

10. ClinicalTrials.gov: ORIENT: Olmesartan Reducing Incidence of End Stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial; www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00141453?term=ORIENT%20olmesartan&rank=1

11. FDA: FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Benicar (olmesartan) and cardiovascular events. 11.06.2010; www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsand-Providers/ucm215222.htm

12. FDA: FDA Drug Safety Communication: Safety Review Update of Benicar (olmesartan) and cardiovascular events. 14/4/2011; www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251268.htm

(Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study)- und ORIENT-Studie (Olmesartan Reducing Incidence of End Stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) ausgelöst.

Die ROADMAP-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Studie.⁹ Es wurde untersucht, ob durch Olmesartangabe bei 4.447 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor das Auftreten einer Mikroalbuminurie als früher Prädiktor einer diabetischen Nierenschädigung aufgehalten oder verhindert werden konnte. Die Mehrzahl der Patienten hatte drei bis fünf kardiovaskuläre Risikofaktoren, 80 Prozent der Patienten nahmen zusätzlich Antihypertensiva ein, die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Olmesartan betrug 39 Monate. Es war auffällig, dass 0,7 Prozent der Patienten der mit Olmesartan behandelten Gruppe und 0,1 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe ohne Olmesartanmedikation durch ein kardiovaskuläres Ereignis starben. Damit ergibt sich ein signifikant erhöhtes Risiko ($p=0,007$) für kardiovaskuläre Sterblichkeit bei der mit Olmesartan behandelten Gruppe.

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen ORIENT-Studie wurde bei 566 Patienten mit Typ-2-Diabetes mit bereits vorliegender Nierenschädigung in Japan und Hongkong untersucht, ob sich eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch Olmesartangabe aufhalten lässt. Auch in dieser Studie war die Mortalität an kardiovaskulären Ereignissen in der Gruppe der mit Olmesartan behandelten Patienten gegenüber den nicht mit Olmesartan behandelten Patienten erhöht (3,5% vs. 1%).¹⁰

BEWERTUNG DES KARDIOVASKULÄREN RISIKOS DURCH DIE REGULIERUNGSBEHÖRDEN

Die FDA hat das im Juni 2010 begonnene Sicherheitsreview bezüglich des kardiovaskulären Risikos von Olmesartan im April 2011 abgeschlossen und veröffentlicht.^{11,12} Nach Auswertung der Ergebnisse der ROADMAP- und ORIENT-Studien stellt die FDA fest, dass der Nutzen einer Behandlung mit Olmesartan weiterhin die möglichen Risiken überwiegt, falls Patienten mit der Indikation Hypertonie entsprechend der Produktinformation behandelt werden. Die Therapie mit Olmesartan zur Verzögerung oder Vermeidung einer Mikroalbuminurie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wird von der FDA nicht empfohlen. Die EMA wie auch die FDA haben mit dem pharmazeutischen Unternehmer die Durchführung ergänzender Studien und weitere Analysen abgeschlossener klinischer Studien vereinbart, um zusätzliche Informationen zum kardiovaskulären Risiko unter verschiedenen klinischen Bedingungen zu erhalten. In diesem noch offenen Bewertungsverfahren der EU sind die pharmazeutischen Unternehmer auch aufgefordert, Angaben über Todesursachen bei der Gabe von Sartanen im Vergleich mit der Anwendung von ACE-Hemmern zu machen.

FAZIT

Für die aufgrund der Metaanalyse von Sipahi et al. diskutierte Erhöhung des Krebsrisikos unter der Therapie mit Sartanen ergaben nachfolgende Untersuchungen bisher nur schwache bis keine Hinweise. Die FDA wie auch der CHMP der EMA kommen aufgrund ihres Sicherheitsreviews zu dem Schluss, dass mit der Sartantherapie keine Erhöhung des Risikos für das Auftreten von Krebs verbunden ist.

Die Ergebnisse der ROADMAP- und ORIENT-Studie weisen auf ein Signal für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter Olmesartanbehandlung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes hin. Die FDA stellt in ihrem Sicherheitsreview fest, dass der Nutzen einer Behandlung mit Olmesartan entsprechend der zugelassenen Indikation weiterhin die möglichen Risiken überwiegt, rät aber von einer Anwendung zur Verzögerung oder Vermeidung einer Mikroalbuminurie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ab. Zur weiteren Abklärung der Risiken haben EMA und FDA ergänzende Studien und Analysen abgeschlossener Studien mit dem pharmazeutischen Unternehmer vereinbart. Die abschließende Auswertung dieser Daten und die Beurteilung des Risikos durch die EMA stehen derzeit noch aus.

// Grippeimpfstoff Preflucel®: Rückruf wegen erhöhter UAW-Melderate durch den Zulassungsinhaber //

B. KELLER-
STANISLAWSKI

D. MENTZER

(PEI)

Preflucel®, ein auf Verozellen (kontinuierliche Säugetierzelllinie) hergestellter trivalenter Spaltimpfstoff zum Schutz vor saisonaler Influenza, wurde erstmals im Winter 2010/11 in Österreich und Tschechien zugelassen und angewandt, danach wurde Preflucel® in Deutschland und weiteren Ländern der Europäischen Union zugelassen. Am 26.10.2011 rief der Inhaber der Zulassung (Baxter) eigenverantwortlich alle auf dem Markt befindlichen Chargen des Impfstoffs Preflucel® zurück. Grund dafür war eine erhöhte Melderate unerwünschter Reaktionen (UAW; unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen) im Zusammenhang mit der Charge VN5L010. Da die Ursache der erhöhten Melderate unbekannt war und nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden konnte, dass auch andere Chargen betroffen sein könnten, wurden vorsorglich die restlichen auf dem Markt befindlichen Chargen zurückgerufen. Im folgenden Text wird die Datenlage zusammengefasst.

Der Chargenrückruf des Grippeimpfstoffs Preflucel® basierte auf insgesamt 132 UAW-Verdachtsfällen, die dem Zulassungsinhaber Baxter Deutschland GmbH und dem PEI bis zum 18.10.2011 berichtet worden waren. Die Mehrzahl der Meldungen kam aus Deutschland (n = 105) (Tabelle 1), allerdings waren auch die meisten Dosen in Deutschland in Verkehr gebracht worden.

Tabelle 1: Anzahl der Meldungen über Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach Impfung mit Preflucel® bis zum 18.10.2011 (Quelle: PEI)

Land	berichtete Verdachtsfälle mit Impfreaktion		
	schwerwiegend	nicht schwerwiegend	gesamt
Österreich	2	5	7
Tschechische Republik	1	2	3
Deutschland	17*	88	105
Schweden	2	11	13
Großbritannien	3	1	4
gesamt	25	107	132

*Das PEI hat zwei weitere Meldungen als möglicherweise schwerwiegend (medizinisch bedeutsam gemäß CPMP/ICH/377/95 Note for Guidance „Clinical Safety Data management: Definitions and Standards for Expedited Reporting“) eingestuft, die dem Hersteller berichtet worden sind und die dieser als nicht schwerwiegend beurteilte.

Von den 132 Berichten bezogen sich

- 76 (17 schwerwiegende) auf die Charge VNV5L010,
- 15 (2 schwerwiegende) auf die Charge VNV5L012,
- 41 (6 schwerwiegende) auf Fälle ohne Chargenangabe.

Bis zum 21.10.2011 hatte das PEI zu Preflucel® aus Deutschland etwa gleich viele schwerwiegende UAW-Meldungen erhalten wie zu allen anderen Grippeimpfstoffen zusammen (n = 16). Die Mehrzahl der gemeldeten Verdachtsfälle waren Impfreaktionen in Form von Überempfindlichkeitsreaktionen

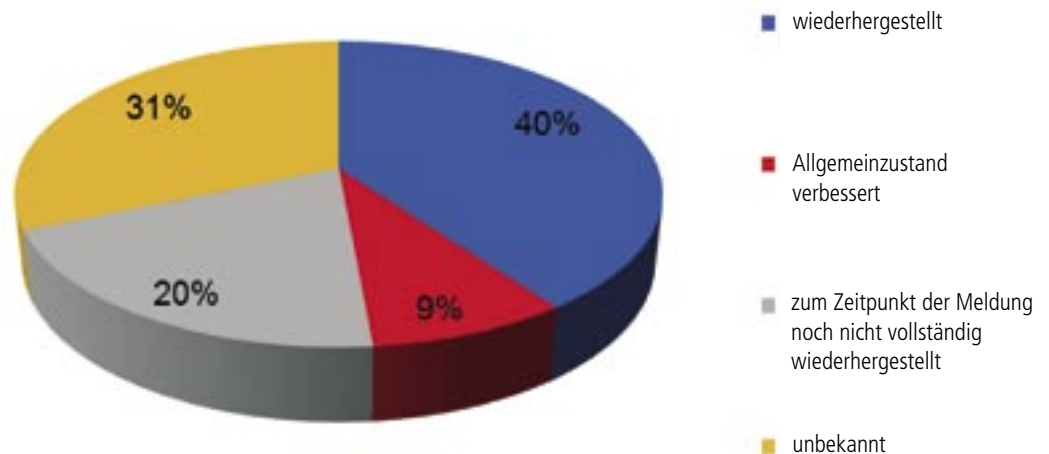
(Hypersensitivitätsreaktionen) und grippeähnlichen Symptomen. Die häufigsten Symptome waren Schüttelfrost (n=57), Fieber (n=39), grippeähnliche Symptome (n=31), Kopfschmerzen (n=19), Dyspnoe (n=19), Schmerzen in einer Extremität (n=17) und Erbrechen (n=16). Soweit in den Meldungen die entsprechenden Daten angegeben waren, traten die Reaktionen im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auf (am Impftag oder am Tag danach). Ca. 15 Prozent der Meldungen gingen mit okulären Symptomen wie Konjunktivitis, Juckreiz der Augen oder Erythem des Augenlids einher. Einzelne Berichte weisen Ähnlichkeiten mit dem in der Wintersaison 2000/2001 in Kanada berichteten Oculorespiratorischem Syndrom (ORS) auf, das mit einem dort benutzten Grippeimpfstoff assoziiert war.¹

Nach Ankündigung des Rückrufs wurden dem PEI bis zum 18.11.2011 weitere 18 schwerwiegende und drei nicht schwerwiegende UAW-Verdachtsfälle berichtet. Zehn Meldungen bezogen sich auf die Charge VN5V010, zwei auf die Charge VN5L011 und sechs auf die Charge VN5V012. Bei fünf Meldungen war keine Charge angegeben. Es handelt sich auch bei diesen Meldungen mit Ausnahme zweier Berichte (Pankreatitis und Lokalreaktion) um Nebenwirkungen, die als Überempfindlichkeitsreaktionen und grippeähnliche Symptome zusammengefasst werden können.

Insbesondere hervorzuheben sind acht Meldungen über Kreislaufkollaps/Bewusstseinsverlust (n=6), anaphylaktische Reaktion (n=1) sowie anaphylaktischer Schock (n=1). Ein bleibender Schaden als Folge der Impfreaktion wurde nicht berichtet. Zum Zeitpunkt der Meldungen waren jedoch noch nicht alle Patienten vollständig wiederhergestellt. Auch wurde bei einigen Meldungen der Ausgang der Nebenwirkung nicht mitgeteilt (Abbildung 1).

Abbildung 1:
Ausgang der schwerwiegenden UAW bei mit Prefluce[®] geimpften Patienten (Stand 18.11.2011)

Quelle: PEI



FAZIT

Unerwartet kam es bei einer Charge des Grippeimpfstoffs Prefluce[®] zu einer erhöhten UAW-Melderate im Vergleich zu anderen Grippeimpfstoffen. Bei den unerwünschten Reaktionen handelte es sich überwiegend um Überempfindlichkeitsreaktionen und grippeähnliche Symptome, die unmittelbar nach der Impfung auftraten. Bleibende Schäden sind nicht berichtet worden. Die europäischen Behörden arbeiten derzeit gemeinsam mit dem Zulassungsinhaber an der Aufklärung der Ursache für die erhöhte Melderate.

Es bestätigt sich erneut, dass mit Hilfe der Spontanerfassung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen zeitnah neue Risikosignale detektiert werden können.

REFERENZEN

1. Oculo-respiratory syndrome in association with the influenza vaccine: Canada, October-November 2000. Can Commun Dis Rep. 2000;26(23):201-202

// Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen – eine Maßnahme für den Patientenschutz //

M. WITTSTOCK

A. THIELE

(BfArM)

Arzneimittelfälschungen stellen ein hohes Risiko für die Gesundheit der Patienten dar. In Deutschland und den anderen EU-Mitgliedstaaten werden gefälschte und andere illegale Arzneimittel in erster Linie über den Internethandel vertrieben. Die legale Vertriebskette erwies sich gegenüber Fälschungen als weitgehend sicher. BfArM und PEI haben sich zusammen mit den Polizei- und Zollbehörden wegen der bestehenden Risiken zum Ziel gesetzt, den Handel mit diesen zum Teil sehr gefährlichen Produkten zu unterbinden. Zu diesem Zweck wurden interdisziplinäre und internationale Behördennetzwerke gebildet und im Juni 2011 eine neue EU-Richtlinie zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen verabschiedet. Nur mit einer intensiven Zusammenarbeit zwischen Polizei, Zoll und den Arzneimittelbehörden wird es weiterhin möglich sein, Fälschungen aus der legalen Vertriebskette herauszuhalten.

WAS SIND GEFÄLSCHTE ARZNEIMITTEL UND ANDERE ILLEGALE ARZNEIMITTEL?

Seit der 14. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) von 2005 ist es laut § 8 explizit verboten, Arzneimittel herzustellen oder in den Verkehr zu bringen, die hinsichtlich ihrer Identität oder Herkunft falsch gekennzeichnet sind. Mit der 15. Novelle im Jahr 2009 wurde dieses Verbot auch auf Wirkstoffe ausgedehnt.¹ In der im Juni 2011 vom Europäischen Parlament beschlossenen Fälschungsrichtlinie ist als gefälschtes Arzneimittel definiert: „Jedes Arzneimittel, bei dem Folgendes gefälscht wurde: a) die Identität, einschließlich Verpackung, Kennzeichnung, Name sowie Zusammensetzung der Bestandteile, einschließlich der Trägerstoffe, und Gehalt und/oder b) die Herkunft, einschließlich Hersteller, Herstellungsland, Herkunftsland und Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, und/oder c) die Herstellung, einschließlich der Aufzeichnungen und Dokumente in Zusammenhang mit den Lieferketten.“²

Gefälschte Arzneimittel sind von ihrer Beschaffenheit her sehr unterschiedlich. Oft weisen sie eine schlechte pharmazeutische Qualität auf. So können sie zu wenig, andere oder keine Wirkstoffe enthalten und dadurch sowohl zu Therapieversagen als auch zur falschen Einschätzung hinsichtlich der Wirksamkeit des Wirkstoffs führen. Bei einer Behandlung mit einem Antibiotikum mit zu geringem Wirkstoffgehalt können auch nicht mit dem gefälschten Arzneimittel behandelte Patienten geschädigt werden, wenn hierdurch Resistenzen auftreten und der Wirkstoff bei der Infektionsbehandlung dann generell nicht mehr ausreichend wirkt. Weiterhin können ein höherer Wirkstoffgehalt, zusätzliche Hilfsstoffe, toxische oder bakterielle Verunreinigungen in gefälschten Arzneimitteln verstärkt unerwünschte Wirkungen hervorrufen.

So wurde beispielsweise 2006 eine Fälschung des antiviralen Grippemittels Tamiflu® vertrieben, das an Stelle des antiviralen Wirkstoffs Oseltamivir lediglich den fiebersenkenden Wirkstoff Paracetamol enthielt und somit die Symptome, nicht aber die Ursache behandelte.³ Ein Jahr später wurde gefälschtes Tamiflu® über das Internet verkauft, das statt Oseltamivir das Antibiotikum Metronidazol enthielt.⁴ In Panama wurden 2006 mit Diethylenglykol versetzte Hustensäfte vermarktet, die zu 31 teilweise tödlich verlaufenden Fällen von akutem Nierenversagen führten.⁵

In den Industriestaaten ist das Internet die hauptsächliche Bezugsquelle für Fälschungen und illegale Arzneimittel. So werden im Internet zahlreiche als Nahrungsergänzungsmittel beworbene Produkte angeboten, die angeblich rein pflanzlichen Ursprungs sind, in Wirklichkeit aber einen nicht deklarierten

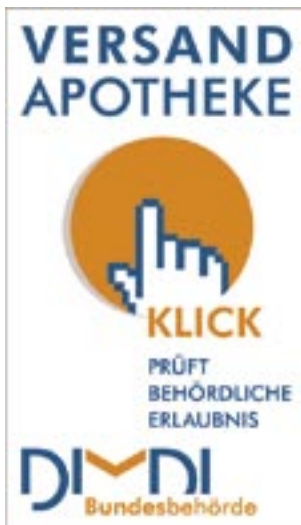


Abbildung 1:
Sicherheitslogo des Versand-
apothekenregisters

Quelle: DIMDI

arzneilichen Wirkstoff enthalten. Dies ist zum Beispiel bei dem illegalen Produkt LiDa der Fall, welches das aus Sicherheitsgründen vom Markt genommene Antiadiposikum Sibutramin enthält.⁶ Häufig werden auch Produkte mit dem nicht deklarierten Potenzmittel Sildenafil im Internet als vermeintliche Nahrungsergänzungsmittel angeboten. Zum Teil enthalten Fälschungen und illegale Arzneimittel auch Derivate von Wirkstoffen. Dies sind Stoffe, deren Moleküle denen des ursprünglichen Wirkstoffs ähneln, aber an einer bestimmten Stelle verändert sind. Bei solchen Stoffen bestehen dann besondere Gefahren, da sie wegen dieser Abweichungen schwer im Produkt zu detektieren sind und weder ihre Wirkung noch ihre Nebenwirkungen in klinischen oder präklinischen Studien untersucht wurden. Ein weiteres Risiko durch die Einnahme von Fälschungen besteht, wenn, wie häufig bei Potenzmitteln, die Verschreibungspflicht durch illegalen Bezug umgangen wird. Ohne eine durch ein Rezept dokumentierte vorherige ärztliche Entscheidung und Beratung auf der Grundlage einer klinischen Untersuchung können unter Verschreibungspflicht stehende Wirkstoffe bei gefährdeten Personen schwere Schäden hervorrufen. So werden dann beispielsweise Kontraindikationen oder Interaktionen mit anderen Arzneimitteln nicht beachtet. Auch müssen häufig vor der Einnahme von Arzneimitteln bestimmte Erkrankungen ausgeschlossen werden.

WORAN SIND GEFÄLSCHTE ARZNEIMITTEL ZU ERKENNEN?

Für den Patienten, aber auch für Fachleute wie Apotheker und Ärzte sind gefälschte Arzneimittel meist nicht zu erkennen. Dies liegt an ihrer oft sehr professionell wirkenden Aufmachung, die dazu führt, dass Fälschungen häufig erst mittels aufwendiger analytischer Untersuchungen im Labor entdeckt werden können. In der regulären Apotheke oder der legalen Internetapotheke treten Fälschungen in Deutschland und dem EU-Ausland nur in Ausnahmefällen auf und sind daher hier ein eher geringes Problem. Dem Bundeskriminalamt (BKA) sind im Zeitraum zwischen 1996 bis 2008 in der legalen Vertriebskette 40 Fälle von Arzneimittelfälschung mit Deutschlandbezug bekannt geworden; sieben Fälle waren Totalfälschungen.⁷ Im Internet gibt es jedoch neben den legalen Internetapotheken auch zahlreiche illegale Händler. Diese Händler geben sich oft den Anschein einer seriösen legalen Internetapotheke.

WIE KANN EINE ILLEGALE INTERNETAPOTHEKE ERKANNT WERDEN?

Während es ohne die entsprechenden Laboranalysen für Laien und Fachleute nahezu unmöglich ist, Fälschungen zu erkennen, gibt es für das Erkennen illegaler Internetapotheken eine Reihe von Anhaltspunkten. Diese ermöglichen es auch dem Patienten, sich vor dem Erwerb von Arzneimittelfälschungen und illegalen Arzneimitteln zu schützen. Werden zum Beispiel verschreibungspflichtige Arzneimittel ohne den Nachweis eines entsprechenden Rezepts angeboten, so kann davon ausgegangen werden, dass der Anbieter illegal ist. Dies ist auch dann der Fall, wenn ein Rezept angeblich über eine ärztliche Online-Beratung erhalten werden kann. Über eine Online-Beratung kann kein gültiges Rezept, das der Verschreibungspflicht genügt, bezogen werden. Der Arzt muss sich vorab vom Zustand des Patienten persönlich überzeugt haben oder der Zustand muss aus der laufenden Behandlung bekannt sein.⁸ Unseriöse Anbieter werben häufig mit der Aussicht auf schnelle und spektakuläre Heilungserfolge bei jedermann, dies oft in Kombination damit, dass es keine Risiken oder Nebenwirkungen gäbe. Es gibt in der Arzneimitteltherapie jedoch keinen Wirkstoff, der ausschließlich die gewünschte Wirkung und nie Nebenwirkungen aufweist. Bei illegalen Internetseiten ist häufig keine vollständige postalische Adresse, sondern nur eine E-Mail-Adresse angegeben.

In Deutschland wurden vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ein Versandapothekenregister und ein dazu gehörendes Sicherheitslogo (siehe Abbildung 1)

erstellt.⁹ Diese Maßnahme erhöht die Sicherheit des Verbrauchers vor illegalen Internetapotheken. Allerdings ist das Logo, das den Internetnutzer auf die DIMDI-Homepage führt, in Patientenkreisen noch nicht sehr bekannt. Fest steht, wer Arzneimittel aus illegalen Internetapotheken erwirbt, bekommt höchstwahrscheinlich ein gefälschtes Arzneimittel und verzichtet damit auf die durch Arzneimittelbehörden geprüfte pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des eingenommenen Präparats.

Jahr	Sendungen	Tabletten/Ampullen
2006	654	k. A.
2007	2.297	412.574
2008	10.366	1.162.310
2009	10.782	1.013.955
2010	19.478	1.907.498

Tabelle:
Statistik über Sicher-
stellungen illegaler
Arzneimittel am
Frankfurter Flughafen

Quelle: Zollkriminalamt (ZKA)
 Köln

NETZWERKE DER ARZNEIMITTELBEHÖRDEN ZUR BEKÄMPFUNG VON FÄLSCHUNGEN

Um rasch Informationen zu Arzneimittelfälschungen und illegalen Arzneimitteln auszutauschen, wurden verschiedene Netzwerke auf Behördenebene geschaffen. Die zuständigen deutschen Bundesoberbehörden – das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) – und Landesbehörden sind Teil dieser Netzwerke.

Im Rahmen des Schnellwarnsystems für Qualitätsmängel (Rapid Alert System for Quality Defects¹⁰) können die Arzneimittelbehörden Europas und einiger angeschlossener Staaten wie USA, Kanada, Australien und Neuseeland auch Informationen zu Arzneimittelfälschungen in der legalen Vertriebskette melden. Ein weiteres Netzwerk ist die Working Group of Enforcement Officers der Heads of Medicines Agency (HMA-WGEO)¹¹. In dieser Arbeitsgruppe treffen sich halbjährlich Vertreter von europäischen



Abbildung 2:
Beschlagnahmte gefälschte
Arzneimittel

Quelle: ZKA Köln

Ermittlungsverfahren des ZFD

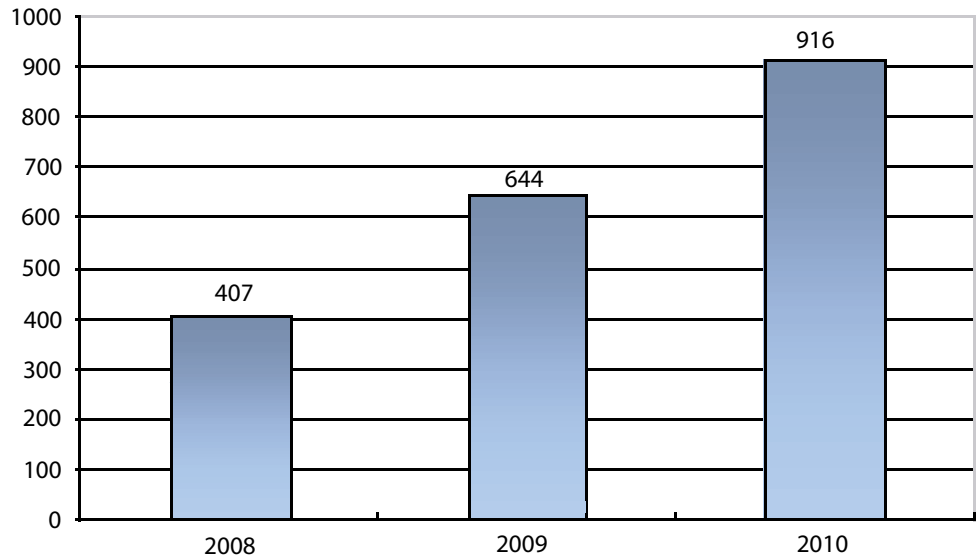


Abbildung 3:
Statistik über Ermittlungs-
verfahren des Zollfahndungs-
dienstes (ZFD)

Quelle: ZKA Köln

Arzneimittel-, Polizei- und Zollbehörden, um ihre Erfahrungen mit Arzneimittelfälschungen und ihrer Verfolgung auszutauschen. Diese Arbeitsgruppe hat zudem ein Schnellwarnsystem etabliert, über das speziell Informationen zu Arzneimittelfälschungen in der illegalen Vertriebskette an die Schwesterbehörden in Europa weitergeleitet werden können.

Ein weiteres weltweit agierendes Netzwerk ist die Taskforce IMPACT (International Medicinal Product Anti-Counterfeiting Taskforce) der Weltgesundheitsorganisation WHO.¹² In dieser Taskforce werden von Vertretern aus Arzneimittel-, Polizei- und Zollbehörden weltweit die verschiedenen Aspekte von Arzneimittelfälschungen und ihrer Bekämpfung diskutiert und Mustergesetzgebungs- und Trainingsdokumente erstellt. Gemeinsame Strafverfolgungs- und Informationskampagnen werden – von der Taskforce unterstützt – seit 2008 durchgeführt. Diese unter dem Namen PANGAEA durchgeführten konzertierten Aktionen sorgen dafür, dass jährlich zu einem bestimmten Zeitpunkt in zahlreichen Staaten auf verschiedenen Kontinenten Maßnahmen gegen Arzneimittelfälscher durchgeführt werden, die, da sie von einer Medienkampagne begleitet werden, besonders ins öffentliche Interesse rücken. Dadurch sollen die Menschen besser über die Gefahren von Arzneimittelfälschungen aufgeklärt werden.

REFERENZEN

1. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Fünfzehnten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 25. Mai 2011 (BGBl. I S. 946) geändert worden ist.

2. Richtlinie 2011/62/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 8. Juni 2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette

Merkmale, an denen eine illegale Internetapotheke erkannt werden kann:

- verschreibungspflichtige Arzneimittel werden ohne Rezept angeboten (besonders Potenzmittel, Abmagerungsmittel, Haarwuchsmittel, Anabolika)
- ein Rezept kann ohne Arztbesuch erworben werden
- Versprechen von schnellen und spektakulären Heilungserfolgen bei jedermann
- Ausschluss sämtlicher Risiken
- im Impressum: keine postalische Adresse, überseeische Adressen angegeben

3. Medienmitteilung der schweizerischen Arzneimittelbehörde Swissmedic vom 25.01.2006: Swissmedic warnt erneut vor gefälschtem Grippe-mittel; www.swissmedic.ch/aktuell/00003/00606/index.html

4. Pressemitteilung 12/07 des BfArM vom 15.05.2007: BfArM warnt vor gefälschtem Tamiflu aus dem Internet; www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2007/pm12-2007.html

5. BfArM: Lisinopril nicht Auslöser der Epidemie in Panama. Risikoinformation vom 31.10.2006; www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2006/lisinopril_normon.html

6. Pressemitteilung 17/06 des BfArM vom 04.12.2006: BfArM warnt vor LiDa-Präparaten; www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2006/pm17-2006.html

7. ABDA: Arzneimittelfälschung: Apotheker fordern schonungslose Aufklärung. 09. August 2010; www.abda.de/JmNIYXNoPWQxM2ExZDlyZjgmdHhfdHRuZXdzW2JhY2tQaWRdPTl0JnR4X3R0bmV3c1t0dF9uZXdzXT05NDE.html

8. § 8 AM-RL (Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung [Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL] in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 49a zuletzt geändert am 21. Juli 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 156: S. 3608 in Kraft getreten am 15. Oktober 2011)

9. www.dimdi.de/static/de/amg/var/index.htm

10. EMA: Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information. 5 July 2011, EMA/INS/GMP/459921/2010 Rev 13; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf

11. Ahmed N: European Medicines Enforcement Network. 14th ICdra, Singapore – December 2010; www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/WM-2_2Dec.pdf

12. International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce – IMPACT; www.who.int/impact/en/

DIE NEUE FÄLSCHUNGRICHTLINIE DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

Angesichts der offensichtlichen Gefahren für den Patienten durch gefälschte Arzneimittel haben sich die europäischen Institutionen intensiv damit beschäftigt, wie der wachsende Handel mit illegalen Arzneimitteln (Tabelle und Abbildung 3) und das Eindringen von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette verhindert werden können. Im Juli 2011 wurde die Richtlinie 2011/62/EU im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlicht.² Mit ihr wurden zahlreiche gesetzliche Regelungen beschlossen, die eine Ausbreitung von Arzneimittelfälschungen verhindern sollen. Während ein Großteil der Regelungen von den Mitgliedstaaten binnen 18 Monaten umzusetzen ist, wurde für die Verwirklichung von Maßnahmen mit aufwendigen technischen Lösungen dagegen eine Frist von 36 Monaten eingeräumt. Als wirksamste Maßnahme ist das geplante Anbringen von Sicherheitsmerkmalen auf jeder Arzneimittelpackung anzusehen. Diese sollen die Überprüfung der Echtheit von Arzneimitteln sowie die Identifikation jeder einzelnen Packung ermöglichen und beinhalten sowohl eine individuelle Seriennummer als auch eine manipulationssichere Verpackung. Diese Festlegungen gelten zunächst nur für verschreibungspflichtige Arzneimittel. Jedoch ist auch abhängig vom Risiko eine Ausweitung auf bestimmte nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder eine Befreiung bestimmter verschreibungspflichtiger Arzneimittel von dieser Verpflichtung möglich. Hierzu müssen eine entsprechende Datenbank und Abfragemöglichkeiten für die Apotheken geschaffen werden. Weiter ist die Ausweitung der Überwachung im Bereich der Guten Herstellungspraxis (GMP) und Guten Vertriebspraxis (GDP) geplant. Die verbesserte Überwachung soll sicherstellen, dass der Vertriebsweg vom Hersteller zur Apotheke über mögliche Importeure, Vertriebshändler (Broker), ZwischenproduktHersteller und den Großhandel lückenlos nachvollzogen werden kann und somit keine gefälschten Arzneimittel in die legale Vertriebskette eingeführt werden können. Die Überwachung soll durch Meldepflichten und entsprechende Inspektionen sichergestellt werden.

Die Problematik des illegalen Internethandels mit Arzneimitteln wird auf europäischer Ebene als wichtiges Problem angesehen. So wurden mit der neuen Richtlinie auch ein europaweit geltendes Sicherheitslogo und eine Registrierungspflicht von Internetapotheken bei den Behörden der Mitgliedstaaten beschlossen. Die Maßnahmen ermöglichen unter anderem dem Endkunden, legale Versandapotheken leichter zu erkennen, und schaffen durch die Bereitstellung von Informationen mehr Transparenz. Gegen den illegalen Handel müssen von den Mitgliedstaaten wirksame, verhältnismäßige und abschreckende Sanktionsmöglichkeiten geschaffen werden. In Deutschland sind dabei das Bundeskriminalamt (BKA) und die Zollkriminal- und Zollfahndungsämter als strafverfolgende Behörden tätig.

FAZIT

Arzneimittelfälschungen und illegale Arzneimittel sind ein ernst zu nehmendes internationales Arzneimittelrisiko. In Deutschland und den anderen Industriestaaten begrenzt sich dieses Risiko bisher größtenteils auf die illegale Vertriebskette im Internet. Die legale Vertriebskette, die in der legalen Apotheke endet, ist bisher nur in Einzelfällen betroffen gewesen. Damit dies so bleibt und damit auch die illegalen Vertriebsketten eingedämmt werden können, haben sich Netzwerke aus den beteiligten Behörden europä- und weltweit gebildet. Dem Zweck der Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen dient auch die kürzlich beschlossene sogenannte Fälschungsrichtlinie der Europäischen Kommission. Maßnahmen wie die individuelle Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit jeder Arzneimittelpackung und die Verbesserung der Überwachung der Vertriebsketten dürften die Sicherheit vor Arzneimittelfälschungen weiter verbessern.

// Das Masernvirus im Fokus – von wirksamen und sicheren Impfstoffen über Krebstherapie bis hin zum Gentransfer //

M. MÜHLEBACH

C. BUCHHOLZ

K. GOETZ

(PEI)

Gleich mehrere Fachgebiete beziehungsweise Arbeitsgruppen im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) beschäftigen sich mit Masernviren. Die Abteilung Virologie betreut die Zulassungsverfahren sowie die zugelassenen Virusimpfstoffe und prüft die Impfstoffchargen. Zwei Forschungsgruppen in der bis 2011 von Prof. Cichutek geleiteten Abteilung „Medizinische Biotechnologie“ haben Masernviren unter verwandten Gesichtspunkten im Fokus. Forscher um Prof. Christian Buchholz, Fachgebiet „Virale Gentransfer-Arzneimittel“, forschen an Veränderungen der Hüllproteine des Masernvirus, damit sie für den hochselektiven Gentransfer genutzt werden können. Zudem erforschen sie – wie auch Mitarbeiter der Forschungsgruppe „Onkolytische Masernviren und Impfvektoren“ um Dr. Michael Mühlebach – das Virus intensiv im Hinblick auf seine Nutzbarkeit für die Krebstherapie. Im Rahmen einer internationalen Forschungskooperation haben Mühlebach und Kollegen kürzlich aufgeklärt, wie Masernviren in Epithelien gelangen, von wo aus sie über die Atemwege ausgeschieden werden und erneut Menschen infizieren können. Diese Erkenntnis kann möglicherweise auch dazu beitragen, die Effizienz von Masernviren als onkolytische Viren in der Krebstherapie besser abschätzen zu können. Über die Forschungsergebnisse berichtete *Nature* in seiner Vorab-Onlineausgabe vom 2. November 2011.¹ Im Folgenden werden einige PEI-Forschungsaktivitäten zu Masernviren vorgestellt.

Noch immer sterben weltweit um die 120.000 Menschen jährlich an den Folgen der Masern. Das auslösende Masernvirus ist ein etwa 100–300 nm großes einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviren und ist eng mit dem Hundestaupfevirus und dem Erreger der Rinderpest verwandt. Das Virus ist hochansteckend, Ungeimpfte erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 90 Prozent, wenn sie mit einem Erkrankten Kontakt haben. Obwohl die Masern in großen Teilen der Welt dank intensiver Impfkampagnen als ausgerottet gelten, kommt es in Europa und speziell in Deutschland immer wieder zu Masernausbrüchen. Allein bis September dieses Jahres wurden nach Angaben der European Vaccination Conference des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) in Europa 29.100 Masernfälle gemeldet.²

Trotz seiner Gefährlichkeit und obwohl seit Jahrzehnten Impfkampagnen laufen, war der Mechanismus der Pathogenese des Masernvirus bisher nicht im Detail bekannt. Vor einigen Jahren klärten Wissenschaftler zunächst auf, wie das Virus in den Körper gelangt: Natürlich vorkommende Wildtyp-Masernviren infizieren mit Hilfe eines spezifischen Rezeptors – dem „signalling lymphocyte-activation molecule“ (SLAM) – offenbar primär Makrophagen und dendritische Zellen in den Atemwegen. Diese virusbeladenen Zellen wandern über lokale Lymphknoten in die lymphatischen Organe ein, wo sich die Viren intensiv vermehren. Wie aber die Erreger schließlich über die Epithelien in die Atemwege zurückgelangen, um schließlich den Weg nach außen zu nehmen, blieb bisher ein Rätsel. Forscher um Dr. Michael Mühlebach haben kürzlich in einer multinationalen Kooperation mit Forschungsgruppen aus den USA, Kanada, Singapur und Frankreich das Geheimnis gelüftet.² Gezielt suchten sie nach einem Protein, das auf der Innenseite der Epithelzellen sitzt und damit für die Viren zugänglich ist und ihnen den Weg durch die Epithelzelle ermöglicht.

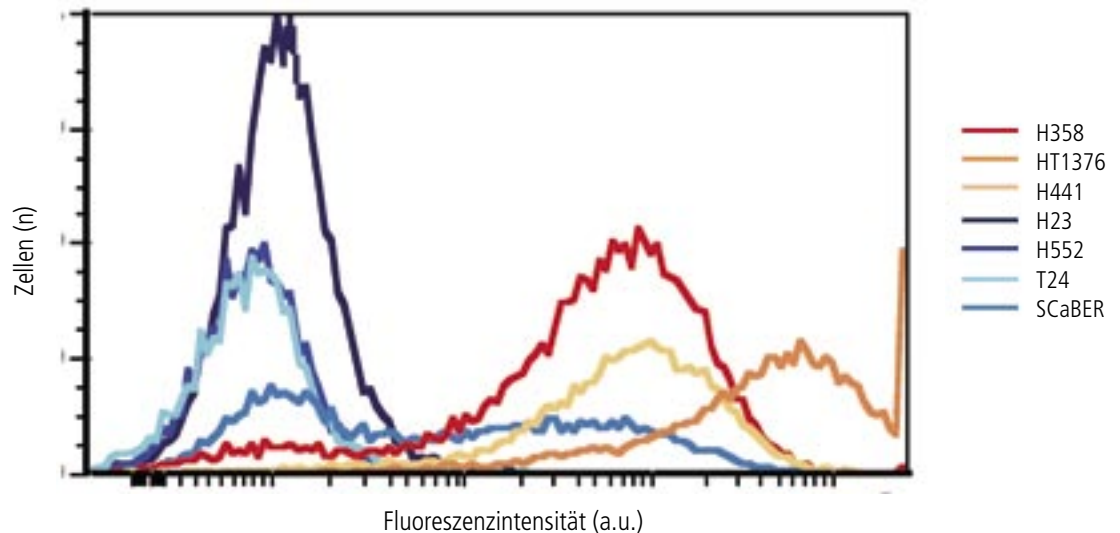


Abbildung 1:
Korrelation zwischen Nectin-4-Expression und Infizierbarkeit durch Wild-Typ-Masernviren

Analyse der Nectin-4-Expression in verschiedenen Krebszelllinien mit Hilfe der Durchflusszytometrie (einzelne Histogramme sind überlagert abgebildet). Auf der x-Achse ist das Ausmaß der Nectin-4-Expression logarithmisch dargestellt. Bei den in blau/türkis dargestellten Zelllinien H23, H552 (Lungenkrebs), T24 und SCaBER (Blasenkrebs), die nicht von Wildtyp-Masernviren infiziert werden, ist kaum Nectin-4 an der Zelloberfläche nachweisbar. Die in rot/orange dargestellten Zelllinien H358, H441 (Lungenkrebs) und HT 1376 (Blasenkrebs) exprimieren deutlich mehr Nectin-4 und werden von Masernviren infiziert.

Quelle: Dr. M. Mühlebach, PEI

Für ihre Suche nutzten die Forscher sieben verschiedene Zelllinien von Lungen- und Blasen Tumoren, ein Teil infizierbar durch pathogene Masernviren, der andere nicht. Die Wissenschaftler verglichen in mRNA-Microarray-Analysen die exprimierte Boten-RNA (mRNA), sie prüften also, welche Proteine bei der infizierbaren Gruppe gebildet werden, nicht jedoch bei der anderen. Aus der Gruppe der über 200 Kandidatenproteine, die nur die infizierbaren Zelllinien gemeinsam hatten und an der Oberfläche der Zellen vorkommen, wählten die Forscher die zwölf am stärksten selektiv exprimierten Proteine aus sowie 18 weitere, die aufgrund ihrer Eigenschaften (z. B. Verwandtschaft mit anderen bekannten Virusrezeptoren, biologische Aufgabe) potenzielle Kandidaten waren. In Zelllinien aus Ovarien des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO), in die Masernviren normalerweise nicht eindringen können, weil diesen Zellen das Protein fehlt, das den Viruseintritt erlaubt, wurden die einzelnen Kandidatenproteine nach Transfektion der jeweiligen Expressionsplasmide exprimiert und geprüft, ob in Anwesenheit des jeweiligen Proteins die Zellen infizierbar werden. Die Forscher identifizierten auf diesem Weg das Transmembranprotein Nectin-4, das für die Infizierbarkeit mit Masernviren verantwortlich sein kann.

Nectin-4 ist ein Protein aus der „Immunoglobulinsuperfamilie“ und in der Wissenschaft auch als Poliovirus-receptor-related-4 (PVRL4) bekannt. Dieses Protein ist Bestandteil der „Adherence Junction“-Proteinkomplexe in Epithelien und findet sich beim Menschen recht selektiv im Epithel der oberen Atemwege. Um den Nachweis zu erbringen, dass Nectin-4 tatsächlich essenziell für die Infektion ist, blockierten Mühlebach und Kollegen spezifisch über RNA-Interferenz die Nectin-4-Genexpression bei infizierbaren Zelllinien und konnten so das Eindringen des Virus verhindern.

In Tumorzelllinien werden allerdings auch Proteine gebildet, die in den entsprechenden gesunden Zellen kaum vorhanden sind. Aus diesem Grund prüften die Wissenschaftler die Bedeutung des Nectin-4 in „normalen“ humanen Atemwegsepithelzellen, die in einer Epithelschicht vergleichbar der Epithelschicht in den Atemwegen kultiviert wurden. Auch hier wurde die Expression der Nectin-4-mRNA nachgewiesen. Und ebenso konnte durch spezifische Blockade der Genexpression von Nectin-4 mit sogenannten „small interfering RNAs“ (siRNA) die Infektion durch die Masernviren verhindert werden. Diese und weitere Experimente legen nahe, dass dem Epithelzellrezeptor Nectin-4 eine Schlüsselrolle auf dem Weg des Virus über die Atemwege aus dem Wirt heraus zukommt.

MÖGLICHE KONSEQUENZEN FÜR DIE TUMORFORSCHUNG

Die von Mühlebach und Kollegen erforschten Zusammenhänge könnten auch für die Krebsbehandlung Bedeutung erlangen. Masernviren werden schon heute als onkolytische Viren getestet: Durch die Vermehrung in Tumorzellen induzieren sie deren Zelltod. Bisher ist es jedoch schwierig, die Wirksamkeit für die einzelnen Tumoren oder Patienten vorherzusagen. Nicht nur in Karzinomen, die sich aus Atemwegs- oder Blasenepithelzellen ableiten, sondern teilweise auch bei Brustkrebs, Darmkrebs und weiteren Epitheltumoren wird Nectin-4 verstärkt produziert. Es stellt sich die Frage, ob die Effizienz der Tumorzellinfektion möglicherweise mit dem Ausmaß der Nectin-4-Expression korreliert und darüber schon vor Behandlungsbeginn eine Vorhersage über die Wirksamkeit einer Therapie mit Nectin-4-abhängigen onkolytischen Viren möglich wird. Dies wird in weiteren Experimenten geprüft.

Um Viren als onkolytische Viren einzusetzen, ist ihre Unbedenklichkeit eine Grundvoraussetzung. Es muss sichergestellt sein, dass sie nicht die pathogenen Eigenschaften der Wildtypviren besitzen – speziell für Masernviren muss eine Neurotoxizität ausgeschlossen sein. Die zurzeit getesteten onkolytischen Masernviren, die auch Gegenstand anderer Forschungsprojekte sind, leiten sich von einem solchen hochattenuierten – abgeschwächten – Stamm ab, und wie erwartet gab es bei den entsprechenden Analysen keinerlei Hinweise auf eine Neurotoxizität.

Bei der Auswahl der geeigneten Virusstämme für die Forschung zur onkolytischen Wirksamkeit haben Mühlebach und Kollegen eng mit Kollegen aus dem Fachgebiet „Virale Impfstoffe“ zusammengearbeitet. Die in Masern-Lebendimpfstoffen enthaltenen attenuierten Virusstämme (zum Beispiel Schwarz, Enders' Edmonston) gehen alle auf den ursprünglich entwickelten Impfstamm Edmonston B zurück, allerdings sind sie weiter abgeschwächt.

PRÄZISIONSFÄHREN FÜR HOCHSELEKTIVEN GENTRANSFER

Mutierte Gene durch intakte ersetzen – das Ziel der Gentherapie ist klar definiert. Mit lentiviralen Vektoren, Überträgern von Nukleinsäuren aus einer Untergruppe von Retroviren, lassen sich zwar auch schon bisher Gene in Zellen einschleusen. Die meisten Arbeitsgruppen arbeiten jedoch mit Genfähren, die zwar Gene sehr effizient übertragen, dabei aber nicht zwischen verschiedenen Zelltypen unterscheiden können. Sie sind nicht selektiv. Eine hohe Selektivität ist jedoch eine Grundvoraussetzung, um eine Gentherapie zu ermöglichen, die nicht mit einem hohen Risiko durch den unkontrollierten Transfer bestimmter Gene in Zellen verbunden ist, in die Gene nicht übertragen werden sollen. Prof. Christian Buchholz und seine Mitarbeiter sowie externe nationale und europäische Kollaborationspartner haben durch „Protein-Engineering“ – namentlich die gezielte Verkürzung der Proteine – die Hüllproteine des Masernvirus so verändert, dass sie in lentivirale Vektoren eingebaut werden können. In einem zweiten Schritt veränderten die Forscher eines der beiden Hüllproteine, das Hämagglutinin-Protein, so, dass es jetzt nicht mehr an den Rezeptor binden kann, der auf vielen menschlichen Zellen vorhanden ist. Wie

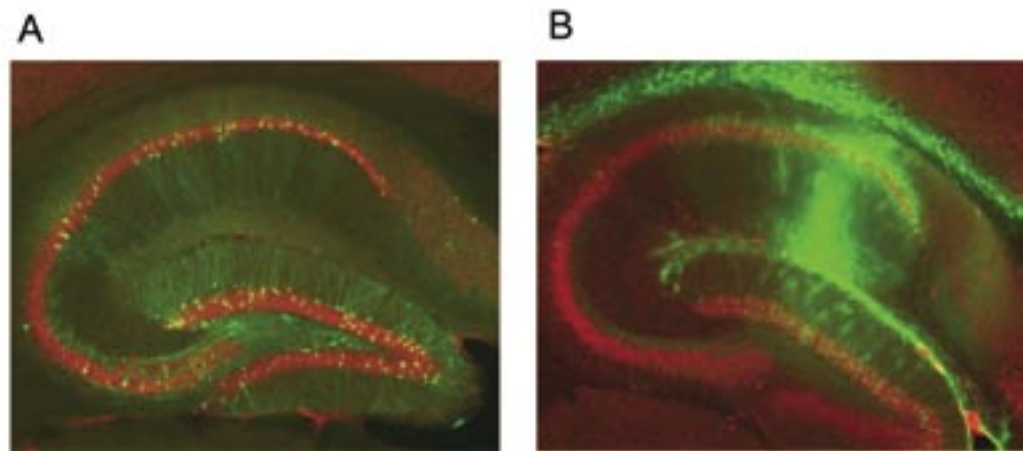


Abbildung 2:
Die neue Genfähere (A) ist hochspezifisch für bestimmte Neuronen im Gehirn der Maus, was sich anhand der grünen Fluoreszenzfärbung an Zellkörpern und den Ausläufern nachvollziehen lässt. Die herkömmliche Genfähere (B) trifft dagegen viele verschiedene Zelltypen.

Quelle: Prof. Monyer, Universität Heidelberg

aus Schlüsselrohlingen durch Einfräsen von Zacken der passende Schlüssel für ein Schloss gemacht wird, so wandeln die Forscher durch das Anheften kleiner Antikörperfragmente ihren „Rohling“ zu Präzisionsfähren um. Die Antikörperfragmente passen zu charakteristischen Markern auf Zellsubtypen wie der Schlüssel ins Schloss. Durch den Einbau eines fluoreszierenden Proteins konnten die PEI-Forscher nachweisen, dass sich die Gene gezielt in gewünschte Zelltypen übertragen lassen.³

REFERENZEN

1. Mühlebach MD et al.: Adherens junction protein nectin-4 (PVRL4) is the epithelial receptor for measles virus. DOI <http://dx.doi.org/10.1038/nature10639>

2. European Vaccination Conference (ECDC): http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/111018_EMMO_SEPT_2011.pdf

3. Anliker B et al.: Specific gene transfer to neurons, endothelial cells and hematopoietic progenitors with lentiviral vectors. *Nat Methods*. 2010;7(11):929-935

4. Fulginiti VA et al.: Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. *JAMA*. 1967;202(12):1075-1080

5. European Medicines Agency. Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-in-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products CHMP/SWP/28367/07 (EMA, London; 2007). www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf

6. Goetz KB et al.: First-in-human clinical trials with vaccines – what regulators want. *Nat Biotechnol*. 2010;28(9):910-916

Die Entwicklung neuer Impfstoffe – Herausforderung bei der Bewertung von Anträgen auf klinische Prüfungen

Auch wenn bereits seit Jahrzehnten Impfstoffe mit hervorragendem Nutzen-Risiko-Profil eingesetzt werden und in der Anwendung sicher sind, ist die Entwicklung neuer Impfstoffe nicht trivial. Ein Beispiel für einen Fehlschlag in der Impfstoffentwicklung ist ein in den 1960er Jahren in den USA und Kanada zugelassener formalinaktivierter Masernvirus-Impfstoff. Er war zwar immunogen, allerdings nahm innerhalb von Monaten bis einigen Jahren der Antikörpertiter ab. 15 bis 60 Prozent der immunisierten Kinder, die in der Folge mit Wildtyp-Masernviren konfrontiert wurden, entwickelten eine schwere Form der Erkrankung, die als atypische Masern bekannt ist.⁴

Eine besondere Herausforderung stellt in der Entwicklung von Impfstoffen die Bewertung von Anträgen auf First-in-human-Studien, die Erstanwendung eines Impfstoffs am Menschen, dar. Abteilungsübergreifend haben sich die erfahrenen Zulassungsexperten Dr. Karen Goetz und Dr. Christian Schneider, Abteilung „EU-Kooperation/Mikrobiologie“, und Dr. Michael Pfeleiderer, Fachgebiet „Virale Impfstoffe“, mit den in Beratungen der Antragsteller und in eingereichten Anträgen zur klinischen Prüfung auftauchenden Fragen und Grundlagen zur Sicherheit der gesunden Probanden auseinandergesetzt. Grundlage ist zwar die aktuell gültige Guideline der Europäischen Zulassungsagentur EMA zur Risikoidentifikation und -minimierung⁵, doch gibt es immer Detailfragen, die in einer allgemein gehaltenen Guideline nicht abgedeckt werden können oder alternative Vorgehensweisen notwendig machen.⁶

NEUES IN KÜRZE

ZULASSUNG VON TELAPREVIR (INCIVO®) ZUR BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN HEPATITIS C MIT GESONDERTEM SCHULUNGSMATERIAL FÜR ÄRZTE

Seit Ende September 2011 ist Telaprevir (Incivo®) auf dem deutschen Markt erhältlich. Incivo® ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin indiziert für die Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus-1-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose), die therapienav sind oder zuvor mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden. Eingeschlossen sind hierbei auch Patienten, die einen Rückfall erlitten haben, sowie Patienten mit partiellem oder fehlendem Ansprechen. Unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir wurde über schwere Hautausschläge berichtet. In placebokontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien wurde schwerer Hautausschlag (überwiegend ekzematös, pruritisch und mit einer Ausdehnung über mehr als 50

Prozent der Körperoberfläche) bei 4,8 Prozent der Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Incivo® beobachtet, verglichen mit 0,4 Prozent unter der Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin allein. 5,8 Prozent der Patienten brachen aufgrund des Hautausschlags die Behandlung mit Incivo® ab und 2,6 Prozent der Patienten beendeten die gesamte Kombinationsbehandlung wegen eines Hautausschlags. Unter der alleinigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin brach keiner der Patienten aufgrund von Hautausschlag die Behandlung ab. In diesen Studien bestand bei 0,4 Prozent der Patienten ein Verdacht auf arzneimittelbedingten Hautausschlag (Drug Rash) mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtssödem, Beteiligung innerer Organe (Leber, Nieren, Lunge) (DRESS). Das

Syndrom kann zu jedem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn auftreten. In den meisten Fällen trat es sechs bis zehn Wochen nach Beginn der Behandlung mit Incivo® auf. Gemäß klinischer Erfahrung mit Incivo® hatten weniger als 0,1 Prozent der mit Incivo® behandelten Patienten ein Stevens-Johnson-Syndrom. Alle diese Reaktionen klangen nach Abbruch der Behandlung ab. Aufgrund dieses Risikos wurde die Zulassung unter der Bedingung erteilt, dass jeder behandelnde Arzt eine Broschüre erhält, die über die Besonderheiten des Hautausschlags sowie die stadienadaptierten therapeutischen Konsequenzen informiert. Diese Broschüre wurde in Abstimmung mit dem BfArM erstellt und mit der Markteinführung an alle potenziellen Verordner versendet. Weitere Exemplare sind auf Anfrage beim Zulassungsinhaber Janssen-Cilag erhältlich.

STELLUNGNAHME DES PEI ZUR DISKUSSION UM THROMBOZYTENKONZENTRATE

Seit Oktober 2011 gibt es in den Medien Berichte, das Risiko, Infektionen durch bekannte oder auch durch noch unbekannte Erreger zu übertragen, sei bei Pool-Thrombozytenkonzentraten vier- bis fünffach höher als bei Apherese-Thrombozytenkonzentraten. Pool-Thrombozytenkonzentrate (PTK) werden aus Vollblutspenden von vier bis fünf Spendern hergestellt, Apherese-Thrombozytenkonzentrate (ATK) dagegen durch maschinelle Zellauftrennung (Apherese) von Einzelspendern. Hierzu hat das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), dem gemäß § 63c AMG zur kontinuierlichen Risikoabschätzung alle schwerwiegenden Transfusionsreaktionen gemeldet werden müssen, am 29.11.2011 Stellung genommen. Auszüge aus der Stellungnahme:

„Virusübertragungen kommen nur noch in den sehr seltenen Einzelfällen vor, wenn die hochempfindlichen Tests eine Infektion beim Spender übersehen (...). Zwischen Januar 1997 und Ende 2010 wurden dem PEI insgesamt sieben Fälle transfusionsbedingter viraler Infektionen nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten gemeldet (vier Hepatitis-B-Infektionen und drei Hepatitis-C-Infektionen). Insgesamt wurden zwei dieser Fälle durch PTK und fünf Fälle durch ATK verursacht. Nur einer der sieben Fälle (eine Hepatitis-B-Infektion) wurde nach 2004 gemeldet (...). Von Januar 1997 bis Ende 2010 wurden vom PEI insgesamt 51 Fälle einer transfusionsbedingten bakteriellen Infektion nach Thrombozytenkonzentraten bestätigt. In diesen fast 15 Jahren wurden 26 Fälle von PTK, 25 von ATK verursacht. Die Mehrzahl dieser Übertragungen ereignete sich vor 2008. Nach Einführung zusätzlicher Maßnahmen zur Risikoversorgung im Jahr 2008 wurden bis Ende 2010 ein Fall einer bakteriellen Infektion nach PTK sowie drei Fälle nach ATK berichtet.“

Das Paul-Ehrlich-Institut kommt in seiner Stellungnahme zu dem Schluss, dass die Übertragung von neu in Deutschland auftretenden oder auch gänzlich unbekanntem Erregern durch Blutkomponenten nie mit Sicherheit oder vollständig ausgeschlossen werden kann. Die vorhandenen Daten und die in der Praxis gewonnenen Erfahrungen sprechen dagegen, dass in so einem Fall das Risiko einer Übertragung für ATK und PTK als unterschiedlich einzustufen ist. Aus der Sicht des PEI sind derzeit beide in Deutschland zugelassenen Thrombozytenkonzentrate für die Versorgung der Patienten sicher und erforderlich. Die vollständige Stellungnahme kann auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts eingesehen werden.¹

1. Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zur Sicherheit von Pool-Thrombozytenkonzentraten (PTK) und Apherese-Thrombozytenkonzentraten (ATK). www.pei.de > Ärzte und Apotheker > Archiv Sicherheitsinformationen > 29.11.2011

CHAMPIX® (VARENICLIN): RISIKO VON DEPRESSIONEN UND SUIZIDALEM VERHALTEN

Das Arzneimittel Champix® (Vareniclin) wurde im September 2006 im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens für die Indikation „Raucherentwöhnung bei Erwachsenen“ EU-weit zugelassen. Aktuell wird das Risiko für Depressionen und suizidales Verhalten unter Vareniclin diskutiert. Auf Depressionen wurde in der bei Zulassung vorliegenden Fassung der Fachinformation hingewiesen. Hinweise zu Suizidgedanken und Suizidversuchen sind seit 2008 enthalten. Hintergrund der aktuellen Diskussion ist eine im November 2011 veröffentlichte Studie.¹ Sie basiert auf Berichten zu Nebenwirkungen aus den USA, welche zwischen 1998 und 2010 an die FDA gemeldet worden waren. Eingeschlossen wurden Berichte über suizidales/selbstschädigendes Verhalten bzw. Depression zu den Wirkstoffen Vareniclin, Bupropion und Nicotin, die alle drei zur Raucherentwöhnung eingesetzt werden. Im Vergleich zu Nicotin gab es insbesondere für Vareniclin eine anteilig deutlich größere Anzahl an Berichten zu den oben genannten Nebenwirkungen. Moore et al. kommen zu der Schlussfolgerung, dass Vareniclin aufgrund der Studienergebnisse und anderer Aspekte seines Sicherheitsprofils nicht als Therapieoption der ersten Wahl zur Raucherentwöhnung geeignet sei.

Daten aus der Spontanerfassung von Nebenwirkungen, wie bei dieser Studie, sind jedoch zur vergleichenden Häufigkeitsabschätzung zwischen verschiedenen Arzneistoffen bezüglich einzelner Nebenwirkungen nicht geeignet. Die Zahl der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die zu einem bestimmten Arzneimittel gemeldet werden, ist von vielen Faktoren abhängig, wie der Anzahl der einnehmenden Patienten, der Indikation und dem Verschreibungsstatus des Arzneimittels, dem Schweregrad der beobachteten Nebenwirkungen oder der erhöhten Aufmerksamkeit zu einem Arzneimittel bzw. zu einem arzneimittelbezogenen Risiko. So wurde das Risiko von Depressionen bzw. von Suizidgedanken und Suizidversuchen in Zusammenhang mit Vareniclin und Bupropion zur Raucherentwöhnung wiederholt in den USA diskutiert. Die FDA hatte die Aufnahme bzw. Verschärfung von Warnhinweisen zu diesen Risiken in den jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen angeordnet, zuletzt in Form eines sogenannten „Boxed Warning“. Für den in der US-Studie beobachteten Unterschied in der Anzahl gemeldeter Nebenwirkungsfälle zu Vareniclin (und Bupropion) im Vergleich zu Nicotin kommen also viele Erklärungen in Frage. Eine abschließende Beurteilung hinsichtlich des Risikos für Depressionen bzw. suizidales Verhalten von Vareniclin ist daher nicht möglich.

Die AkdÄ empfiehlt derzeit Nicotinersatzstoffe als Mittel der ersten Wahl. Vareniclin wird – wie auch Bupropion – aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen und besonderen Vorsichtsmaßnahmen als Arzneimittel der zweiten Wahl angesehen.²

Die Verlängerung der zentralen Zulassung von Champix® erfolgte im Juni 2011. Im Rahmen der Verlängerung wurden Auflagen formuliert, um Sicherheitsaspekten ausreichend Rechnung zu tragen. So wurde insbesondere die Durchführung weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen zum Sicherheitsprofil des Arzneimittels unter ausdrücklicher Berücksichtigung psychiatrischer Nebenwirkungen (einschließlich Suizid) gefordert.

1. Moore TJ et al.: Suicidal Behavior and Depression in Smoking Cessation Treatments. PLoS ONE. 2011;6(11):e27016

2. Arzneiverordnung in der Praxis – Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Tabakabhängigkeit. 2. Auflage 2010

EMA STARTET NEUE ÜBERPRÜFUNG DER KARDIOVASKULÄREN RISIKEN VON NICHT SELEKTIVEN NSAR

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA wird erneut die kardiovaskuläre Sicherheit von nicht selektiven nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) überprüfen. NSAR waren bereits mehrmals hinsichtlich ihrer gastrointestinalen und kardiovaskulären Sicherheit sowie ihres Risikos schwerer Hautreaktionen unter-

sucht worden. Zuletzt war 2006 festgestellt worden, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von NSAR positiv ist, aber ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall nicht ausgeschlossen werden kann. Seither wurden mehrere Studien zur kardiovaskulären Sicherheit von NSAR veröffentlicht.

Kürzlich wurden auch Ergebnisse des von der Europäischen Kommission geförderten Forschungsprojekts „Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs“ (SOS) bekannt. Der CHMP wird diese Daten im Hinblick darauf prüfen, ob die Beurteilung von 2006 aktualisiert werden muss.

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

- 19.12.2011 TORISEL® (TEMSIROLIMUS) KONZENTRAT UND VERDÜNNUNGSMITTEL ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG UND CEPLENE® (HISTAMINDIHYDROCHLORID) 0,5 MG/0,5 ML-INJEKTIONSLÖSUNG: VERUNREINIGUNG DES VERDÜNNUNGSMITTELS**
- Pfizer Pharma GmbH und MEDA Pharma informieren in Rote-Hand-Briefen über die Empfehlungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), dass Angehörige der medizinischen Fachkreise vor der Verabreichung von Torisel® das Verdünnungsmittel bzw. vor Verabreichung von Ceplene® die Durchstechflaschen visuell überprüfen sollten, um das Vorhandensein von Partikelverunreinigungen auszuschließen. Hintergrund sind bedeutende Mängel der Guten Herstellungspraxis (GMP) bei der Herstellungsstätte Ben Venue Laboratories, in der das Verdünnungsmittel von Torisel® bzw. Ceplene® hergestellt worden ist.
- 13.12.2011 STRATTERA® (ATOMOXETIN): RISIKO EINES BLUTDRUCK- UND HERZFREQUENZANSTIEGS**
- Lilly Deutschland GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über neue klinisch bedeutsame Sicherheitsinformationen bezüglich der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) mit STRATTERA® (Atomoxetin). Da sich STRATTERA® auf die Herzfrequenz und den Blutdruck auswirken kann, darf es nicht bei Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen angewendet werden, wenn durch das Auftreten eines klinisch bedeutsamen Blutdruck- oder Herzfrequenzanstiegs eine Verschlechterung des Zustands zu erwarten ist. Des Weiteren sollte STRATTERA® bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, bei denen sich eine zugrunde liegende Erkrankung durch einen Anstieg der Herzfrequenz bzw. des Blutdrucks verschlechtern könnte. Vor Beginn der Behandlung wird empfohlen, die Patienten eingehend auf das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung zu untersuchen. Bei allen Patienten muss vor und während (mindestens alle 6 Monate) der Behandlung sowie bei jeder Dosisanpassung die Herzfrequenz und der Blutdruck überprüft werden. Falls sich während der Behandlung Symptome entwickeln, die auf eine kardiale Erkrankung hindeuten, muss umgehend eine Untersuchung durch einen Herzspezialisten erfolgen. Die Fach- und Gebrauchsinformation wurde um diese Empfehlungen verschärft.
- 05.12.2011 CIPRALEX® (ESCITALOPRAM): RISIKO FÜR DOSISABHÄNGIGE QT-INTERVALL-VERLÄNGERUNG**
- Lundbeck GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über neue sicherheitsrelevante Angaben im Zusammenhang mit der Verordnung von Escitalopram (Ciprallex®). Die tägliche Maximaldosis für Escitalopram wird aufgrund des Risikos für QT-Intervall-Verlängerungen bei Patienten über 65 Jahren auf 10 mg Tagesdosis begrenzt. Für erwachsene Patienten unter 65 bleibt die Maximaldosis bei 20 mg täglich. Die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, sowie die Anwendung bei Patienten mit bekannter QT-Verlängerung oder angeborenem Long-QT-Syndrom sind kontraindiziert. Des Weiteren ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardien oder mit Neigungen zu Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie.
- 28.11.2011 CAELYX® 20 MG UND 50 MG (PEGYLIERTES LIPOSOMALES DOXORUBICIN): LIEFERABRISS AUFGRUND VON SICHERHEITSAKPEKTEN**
- Janssen-Cilag GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief noch einmal über durch Herstellungsprobleme bedingte Lieferschwierigkeiten von Caelyx®. Inspektionsergebnisse weisen auf Defizite bei der Sicherstellung der Sterilität an der Produktionsstätte hin. Aus diesem Grund kann eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung für Caelyx® nur noch in den Fällen erfolgen, bei denen der Einsatz von Caelyx® essenziell ist. Daher erfolgt die Empfehlung, vorhandene Bestände ausschließlich für die Beendigung einer Therapie zu verwenden und keine neuen Patienten auf Caelyx® einzustellen.
- 28.11.2011 BFARM WARNT VOR DER ANWENDUNG VON „UKRAIN“**
- Nach dem BfArM vorliegenden Informationen werden nach wie vor große Mengen des vermeintlichen Krebsarzneimittels „Ukrain“ in Deutschland und in anderen EU-Staaten ungesetzlich in den Verkehr gebracht. Zusätzlich wird dieses Produkt im Internet mit verschiedenen Heilversprechen beworben. Bei Ukrain scheint es sich um ein semisynthetisches Mischpräparat aus dem Zytostatikum Thiotepe und aus Alkaloiden des Schöllkrauts (*Chelidonium majus* L.) zu handeln. Ukrain ist weder in Deutschland noch in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union zugelassen und es liegen derzeit auch keine Zulassungsanträge vor. Frühere Zulassungsanträge im EU-Ausland sind gescheitert. Aus Sicht des BfArM muss vor einer Anwendung von Ukrain dringend gewarnt werden. Krebspatienten sollten sich nur mit Arzneimitteln behandeln lassen, deren Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität nachvollziehbar belegt und bei denen ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis in einem Zulassungsverfahren geprüft und für akzeptabel befunden wurde.
- 24.11.2011 APIDRA® PATRONEN (INSULINGLULISIN): AKTUALISIERUNG DES LIEFERENGASSES**
- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH informierte in einem Rote-Hand-Brief über einen Lieferengpass aufgrund technischer Störungen von Apidra®-3 ml-Patronen (26.09.2011). In einem Informationsbrief wurde jetzt die Liefersituation aktualisiert. Ab Ende November sollten die 5 x 3 ml-Packung Apidra® SoloStar® und ab 12. Dezember die 5 x 3 ml-Packung Apidra® Patronen für die wiederverwendbaren Pens (TactiPen®, ClickStar®) wieder verfügbar sein. Die vollständige Lieferkapazität inklusive der 10er-Packungen wird voraussichtlich wieder Anfang 2012 erreicht werden. Für die Patronen Apidra® OptiSet® und Apidra® OptiClick® wird der Betrieb nicht wieder aufgenommen.

24.11.2011 GMP-MÄNGEL BEIM WIRKSTOFFHERSTELLER BEN VENUE LABORATORIES (BVL): VERSCHIEDENE ZENTRAL ZUGELASSENE KREBSTHERAPEUTIKA BETROFFEN

Aufgrund erheblicher Mängel bei der Einhaltung der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) beim Wirkstoffhersteller Ben Venue Laboratories in den USA wurden vom Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA vorsorglich alle auf dem EU-Markt befindlichen Chargen von den Arzneimitteln Busilvex[®], Velcade[®] und Vidaza[®] zurückgerufen. Die in Deutschland auf dem Markt befindlichen Chargen des Arzneimittels Vidaza[®] sind nicht betroffen. Für das Arzneimittel Caelyx[®] ist wegen der fehlenden Alternativen kein Rückruf vorgesehen, jedoch soll es an keine neuen Patienten verabreicht werden.

24.11.2011 EMA EMPFIEHLT RUHEN DER ZULASSUNG ALLER BUFLOMEDILHALTIGEN ARZNEIMITTEL

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Risikobewertung für Buflomedil abgeschlossen und gibt bekannt, dass insbesondere die Risiken schwerwiegender kardiologischer und neurologischer Nebenwirkungen größer sind als der begrenzte Nutzen in der Behandlung von Patienten mit chronischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK). Daher empfiehlt der CHMP das Ruhen der Zulassung in den Mitgliedsstaaten der EU. Das BfArM hatte das Ruhen der Zulassung bereits im Juni 2011 aufgrund der vorläufigen Empfehlung der EMA für diejenigen buflomedilhaltigen Arzneimittel veranlasst, für die nicht seitens der Zulassungsinhaber freiwillig auf die Zulassung verzichtet worden war.

24.11.2011 VECTIBIX[®] (PANITUMUMAB): NEUE KONTRAINDIKATION

Amgen GmbH informiert die Fachkreise über die neue Kontraindikation der Kombination von Vectibix[®] (Panitumumab) mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie bei Patienten mit KRAS-mutiertem metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) oder bei unbekanntem KRASmCRC-Status und weist nochmals auf die Bedeutung der Bestimmung des Wildtyp-KRAS-Status vor Beginn der Behandlung mit Vectibix[®] hin. Vectibix[®] hat keinen Nutzen bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren gezeigt. Zusätzlich zeigte eine klinische Studie der Phase III eine nachteilige Wirkung (Verkürzung) auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Patienten mit mutiertem KRAS-Status, die Vectibix[®] in Kombination mit FOLFOX erhalten haben.

21.11.2011 VELCADE[®] 1 MG (BORTEZOMIB): LIEFERSTOPP

Janssen-Cilag GmbH hat in einem Informationsbrief über einen bevorstehenden Lieferstopp von Velcade[®] 1 mg (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) auf Grund von Produktionsproblemen berichtet. Dieser Lieferstopp wird voraussichtlich ab dem 21.11.2011 eintreten. Da das Arzneimittel voraussichtlich länger nicht verfügbar sein wird, wird es von Janssen-Cilag aus dem Vertrieb genommen. Velcade[®] 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist von dem Lieferstopp nicht betroffen.

17.11.2011 SUPERTENDIN[®] 5 AMPULLEN (DEXAMETHASON): CHARGENRÜCKRUF AUFGRUND EINES QUALITÄTSMANGELS

UCB Pharma GmbH informiert in zwei Rote-Hand-Briefen über den Rückruf folgender Chargen von Supertendin[®] 5 (5/30 mg/ml Injektionssuspension):

Supertendin[®] 5 Ampullen 3 x 1 ml: Ch.-B. 361908 + 362054

Supertendin[®] 5 Ampullen 10 x 1 ml: Ch.-B. 361910 + 362055

Supertendin[®] 5 Ampullen 50 x 1 ml: Ch.-B. 361758 + 362870

In einer einzigen intakten Ampulle von Supertendin[®] 5 wurde ein größeres Glasstück identifiziert. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass weitere Ampullen aus der gleichen Glasampullen-Charge ebenfalls Glasstücke enthalten, werden vorsorglich alle betroffenen Packungsgrößen auf Apotheken- (öffentliche und Klinikapotheken) und Arzzebene zurückgerufen.

31.10.2011 CIPRAMIL[®] (CITALOPRAM): RISIKO FÜR DOSISABHÄNGIGE QT-INTERVALL-VERLÄNGERUNG

Lundbeck GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über neue wichtige Empfehlungen zur Anwendung von Cipramil[®] (Citalopramhydrobromid/Citalopramhydrochlorid). Die tägliche Maximaldosis für Citalopram wird aufgrund des Risikos für QT-Intervall-Verlängerungen jetzt auf 40 mg begrenzt. Für ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird die Maximaldosis auf 20 mg gesenkt. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist kontraindiziert. Des Weiteren ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardien oder mit Neigungen zu Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie. Diese Empfehlungen gelten auch für alle generischen Zulassungen von Citalopram.

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

27.10.2011 PRADAXA® (DABIGATRANETEXILAT): ÜBERPRÜFUNG DER NIERENFUNKTION NOTWENDIG

Boehringer Ingelheim informiert in einem Rote-Hand-Brief über Änderungen bzw. Ergänzungen der Fach- und Gebrauchsinformation hinsichtlich der vorgeschriebenen Kontrollen der Nierenfunktion. Diese Empfehlungen sind die Konsequenz einer Auswertung von Berichten aus Japan über Fälle von Blutungen mit Todesfolge. Um Risikopatienten sicher identifizieren zu können, muss der behandelnde Arzt die Nierenfunktion jedes Patienten vor Behandlungsbeginn durch Bestimmung der Kreatinin-Clearance überprüfen. Zusätzlich muss diese Untersuchung während der Behandlung in Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z. B. bei Flüssigkeitsmangel), durchgeführt werden. Bei älteren Patienten (über 75 Jahre) und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Kontrolle mindestens einmal jährlich erforderlich. Für Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist die Behandlung mit Pradaxa® kontraindiziert. Bei ihnen führt die Einschränkung der Nierenfunktion zu einer Überdosierung des Arzneimittels (siehe auch Pressemitteilung vom 16.11.2011: www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2011/pm09-2011.html)

26.10.2011 GRIPPE-IMPfstoff PREFLUCEL®: VORSORGLICHER CHARGENRÜCKRUF

Baxter Deutschland hat vorsorglich den eigenverantwortlichen Rückruf aller in Verkehr befindlichen Chargen (VNV5L010, VNV5L011, VNV5L012 und VNV5L013) des Influenzaimpfstoffs Preflucel® veranlasst. Diese Maßnahme wurde getroffen, nachdem im Zusammenhang mit der Charge VNV5L010 des Impfstoffs eine erhöhte Rate von Nebenwirkungsverdachtsfällen beobachtet wurde (siehe auch Beitrag in diesem Heft, Seiten 13–14).

26.10.2011 XIGRIS® (DROTRECOGIN ALFA, AKTIVIERT): MARKTRÜCKNAHME

Eli Lilly and Company informiert darüber, dass es das Präparat Xigris® eigenverantwortlich mit sofortiger Wirkung vom Markt nimmt. Xigris® wurde in Europa im Jahr 2002 unter besonderen Bedingungen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis mit multiplem Organversagen zusätzlich zur Standardtherapie zugelassen. Grund für die Rücknahme sind aktuelle Ergebnisse einer im Rahmen der zentralen Zulassung angeordneten Studie, die eine mangelnde Wirksamkeit zeigen. Der Zulassungsinhaber informiert die medizinischen Fachkreise. Die EMA empfiehlt allen Ärzten, in der aktuellen Situation keine Behandlungen mit Xigris® zu beginnen und laufende Behandlungen abzubrechen.

21.10.2011 ADVAGRAF® 0,5-HARTKAPSELN, RETARDIERT (TACROLIMUS): RISIKO FÜR ERHÖHTE BLUTSPIEGEL BEI VERWENDUNG BESTIMMTER CHARGEN

Astellas Pharma GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass bei Gabe von Advagraf® 0,5 mg-Hartkapseln, retardiert, aufgrund einer bei bestimmten Chargen festgestellten Qualitätsminderung ein Risiko für erhöhte Blutspiegel von Tacrolimus besteht. Alle anderen Dosierungen der Hartkapsel sind von diesem Risiko nicht betroffen. Die betroffenen Chargen (betroffene Chargennummer in Deutschland: OM6006T) werden bei Apotheken und Arzneimittelgroßhändlern zurückgerufen. Spezielles Augenmerk sollte auf Patienten gerichtet werden, die auf eine Tagesgesamtosis von 0,5 mg eingestellt sind bzw. Begleitmedikationen erhalten, die starke Inhibitoren des Tacrolimus-Stoffwechsels sind. Dies gilt insbesondere, wenn Kontrolluntersuchungen nur in unregelmäßigen Abständen erfolgen.

21.10.2011 REFLUDAN® (LEPIRUDIN): DAUERHAFT EINSTELLUNG DES VERTRIEBS

Celgene GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über die nicht auf Sicherheitsbedenken beruhende dauerhafte Einstellung des Vertriebs von Refludan® (50 mg und 20 mg Durchstechflasche) zum 1. April 2012. Als Behandlungsalternative wird entsprechend den Therapieleitlinien zur Behandlung der Heparin-induzierten Thrombozytopenie* die Umstellung bzw. Neueinstellung der Patienten auf Argatra® (Argatroban) bzw. Orgaran® (Danaparoid) empfohlen.

* nähere Informationen zu den Therapieleitlinien im RHB, www.bfarm.de/Risikoinformationen

20.10.2011 REVLIMID® (LENALIDOMID): RISIKO FÜR DAS AUFTRETEN SEKUNDÄRER PRIMÄRMALIGNOME

Celgene GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Ergebnis der Risikoüberprüfung des CHMP zum Auftreten von sekundären Primärmalignomen (SPM) bei Patienten, die mit Revlimid® behandelt werden. In klinischen Studien in einer nicht zugelassenen Indikation wurde eine vierfach höhere Inzidenz von SPM bei mit Revlimid® behandelten Patienten gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet. Auch in einer anderen klinischen Studie in einer zugelassenen Indikation war ein geringer Anstieg in der mit Revlimid® behandelten Gruppe zu erkennen. Um auf das Risiko für das Auftreten von SPM aufmerksam zu machen, wurde in die Fachinformation ein neuer Warnhinweis aufgenommen. Das Risiko für das Auftreten von SPM sollte vor Beginn der Behandlung berücksichtigt werden. Die Patienten sind vor und während der Behandlung hinsichtlich des Auftretens von SPM sorgfältig zu untersuchen.

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