

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

## INHALT Ausgabe 2 | Juni 2010

### ARZNEIMITTEL IM BLICK

Erhöhte Brustkrebssterblichkeit nach gleichzeitiger Anwendung von Tamoxifen und SSRI	03
Übertragung einer Amöbeninfektion durch Hornhauttransplantate	07
Panzytopenie unter Therapie mit RoACTEMRA® (Tocilizumab)	10
Darbepoetin alfa: erhöhte Schlaganfallrate bei Diabetespatienten mit renaler Anämie	12

### FORSCHUNG

VACENC: Studie zur wissenschaftlichen Bewertung von Meldungen über epileptische Anfälle und Epilepsien nach Kinderimpfungen	14
---	----

### RISIKOINFORMATIONEN IN KÜRZE

Aktuelles aus BfArM und PEI	16
-----------------------------	----

#### Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

#### Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

#### ZIEL

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

#### MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist 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](http://www.bfarm.de) und [www.pei.de](http://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)228-99-307-3278

E-Mail: [Christian.Behles@bfarm.de](mailto:Christian.Behles@bfarm.de)

Dr. Walburga Lütkehermölle,  
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI

Tel.: +49-(0)6103-77-1093

E-Mail: [Corinna.Volz-Zang@pei.de](mailto: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](mailto:presse@bfarm.de)

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen ([http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/ node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/node.html)) und

[www.pei.de/bulletin-sicherheit](http://www.pei.de/bulletin-sicherheit)) oder unter [presse@bfarm.de](mailto: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.

## 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 Gewebezubereitungen, 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](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [www.abda-amk.de](http://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 eine(n) Arzt/Ärztin 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](http://www.bfarm.de/UAW-Meldebogen)

[www.pei.de/meldeformulare-human](http://www.pei.de/meldeformulare-human)

## // Erhöhte Brustkrebssterblichkeit nach gleichzeitiger Anwendung von Tamoxifen und SSRI //

E. PANTKE  
H. HILLEN  
(BFARM)

Kürzlich wurde in einer kanadischen Kohortenstudie gezeigt, dass der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Paroxetin die Wirkung von Tamoxifen in der Hormonbehandlung eines Mammakarzinoms herabsetzen kann. Bei gleichzeitiger Gabe beider Wirkstoffe wurde eine Erhöhung der Brustkrebssterblichkeit nachgewiesen. Sowohl Tamoxifen als auch SSRI werden über das Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber metabolisiert. Tamoxifen wird mit Hilfe des Enzyms CYP2D6 in seine aktiven Metaboliten umgewandelt. SSRI hemmen in verschiedenem Umfang das Enzym CYP2D6, wodurch es bei gleichzeitiger Gabe zu einer abgeschwächten Wirkung von Tamoxifen kommen kann. Die Gabe von SSRI in Kombination mit Tamoxifen spielt in Deutschland eine zunehmende Rolle, da zum einen Depressionen bei onkologischen Patienten gehäuft auftreten, zum anderen vermehrt SSRI im nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch (Off-Label-Use) bei Hitzewallungen unter einer Tamoxifentherapie eingesetzt werden.

### TAMOXIFEN IN DER BEHANDLUNG DES MAMMAKARZINOMS

Das Mammakarzinom ist weltweit das am häufigsten diagnostizierte Karzinom der Frau. Schätzungen gehen davon aus, dass im Jahr 2010 ungefähr 1,5 Millionen neue Fälle eines Mammakarzinoms weltweit diagnostiziert werden.<sup>1</sup> Tamoxifen wird in der Behandlung des Mammakarzinoms seit über drei Jahrzehnten angewendet. Als selektiver Östrogenrezeptor-Modulator kann Tamoxifen bei östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs im frühen Stadium das Risiko eines Rezidivs um die Hälfte reduzieren.<sup>2</sup> Die adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen kann die kumulativen 15-Jahres-Mortalitätsraten um etwa 30 Prozent senken.<sup>3</sup> Der Nutzen einer adjuvanten Tamoxifeneinnahme besteht entsprechend der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms<sup>3</sup> für Frauen jeden Alters und unabhängig vom Nodalstatus, Menopausenstatus oder Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie, ist aber beschränkt auf Frauen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom. Insbesondere für prämenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs stellt die Tamoxifentherapie nach wie vor eine unbestrittene Standardtherapie dar.

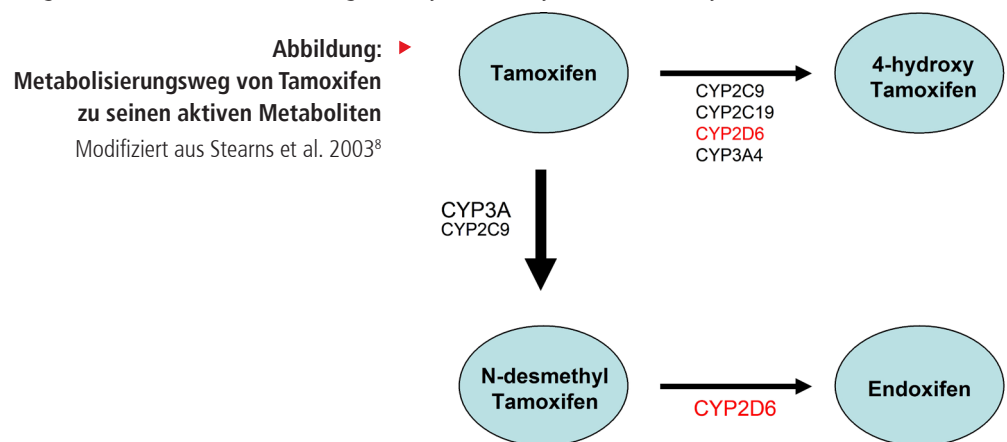
Bei onkologischen Patienten treten gehäuft Depressionen auf, die möglicherweise durch einen anti-hormonellen Effekt weiter verstärkt werden können. So wird bei Brustkrebspatientinnen in bis zu 25 Prozent der Fälle die Entwicklung einer depressiven Erkrankung beschrieben.<sup>4</sup> Für die Behandlung der Depression werden unter anderem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer eingesetzt. Unter Tamoxifen werden sehr häufig Hitzewallungen beobachtet, die zum Teil auf die antiöstrogene Wirkung des Tamoxifens zurückzuführen sind. Da Hitzewallungen von den Patientinnen als sehr belastend empfunden werden, besteht ein erhöhter Bedarf an Behandlungsoptionen. Diese sind allerdings insbesondere aufgrund des für die Tumorthherapie erwünschten antiöstrogenen Effektes deutlich eingeschränkt. Für verschiedene SSRI wurden in Untersuchungen Wirksamkeiten in der Behandlung von Hitzewallungen beschrieben.<sup>5</sup>

Erhebungen zeigen, dass in den USA ungefähr 30 Prozent der Patientinnen unter Tamoxifentherapie aufgrund von Hitzewallungen SSRI erhalten. Es wird davon ausgegangen, dass in Europa die Rate an Behandlungen von Hitzewallungen unter Tamoxifentherapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern niedriger ist.<sup>6</sup> Da für die Indikation Hitzewallungen keine Zulassung besteht, werden SSRI im Rahmen

eines Off-Label-Use angewandt. Auch in Deutschland besteht ein Trend, zunehmend SSRI für diese Indikation einzusetzen.

### INTERAKTION VON TAMOXIFEN UND SSRI

Tamoxifen stellt ein Prodrug dar, welches durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber metabolisiert wird. Hierdurch kommt es zur Entstehung der aktiven Metaboliten 4-Hydroxytamoxifen und 4-Hydroxy-N-Desmethyltamoxifen (Endoxifen).<sup>7,8</sup> Die folgende Abbildung stellt den Metabolisierungsweg von Tamoxifen mit den beteiligten Enzymen des Cytochrom-P450-Systems dar.



Sowohl 4-Hydroxytamoxifen als auch Endoxifen haben eine 100-fach höhere Affinität zu dem Östrogenrezeptor als Tamoxifen. Aufgrund seiner hohen Plasmakonzentration spielt Endoxifen die entscheidende Rolle für die Wirksamkeit nach Tamoxifengabe.<sup>9</sup> Die Metabolisierung von Tamoxifen zu Endoxifen wird hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 (CYP2D6) katalysiert. Aufgrund dieser Metabolisierung erscheint es plausibel, dass bei zusätzlicher Gabe von Medikamenten, die das Enzym CYP2D6 hemmen, der klinische Effekt von Tamoxifen reduziert werden kann. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer inhibieren in verschiedenem Umfang das Enzym CYP2D6. Hierbei wird zwischen SSRI mit starker und leichter Hemmung des Enzyms CYP2D6 unterschieden (siehe Beispiele in der Tabelle).<sup>5</sup>

**Tabelle: Effekt verschiedener SSRI auf das Enzym CYP2D6**

Schwache CYP2D6-Hemmung	Starke CYP2D6-Hemmung
Citalopram	Fluoxetin
Escitalopram	Paroxetin
Fluvoxamine	

Die deutschsprachigen Fachinformationen zu Tamoxifen weisen unter Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ auf eine mögliche Interaktion von Medikamenten hin, die das Enzym CYP2D6 hemmen. Hierbei wird aus Literaturberichten ein mögliches Absinken der Plasmaspiegel des aktiven Tamoxifenmetaboliten beschrieben, wobei die Bedeutung für die klinische Praxis als noch „nicht bekannt“ eingestuft wird.

Auf EU-Ebene wird derzeit das Thema „Potenzielle Wechselwirkungen von Tamoxifen mit CYP2D6-Enzymhemmern“ und zusätzlich der potenzielle Effekt von CYP2D6-Genvarianten auf das klinische Ansprechen einer Tamoxifentherapie bei Brustkrebspatientinnen wissenschaftlich diskutiert. Aufgrund der neueren Erkenntnisse wird eine Modifizierung der Fachinformationen angestrebt. Ergebnisse dieser Diskussionen werden innerhalb der nächsten Monate erwartet.

Auf der 45. Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) 2009 wurde die Wechselwirkung von Tamoxifen und SSRI diskutiert. Hierbei wurden zwei Studien vorgestellt. Eine Studie zeigte, dass Frauen, die neben Tamoxifen einen SSRI mit moderater bis starker Hemmung des Enzyms CYP2D6 einnahmen, ein 1,9-fach erhöhtes Risiko für ein Brustkrebsrezidiv aufwiesen.<sup>10</sup> Im Gegensatz dazu zeigte sich dieser Effekt nicht bei Frauen, die neben Tamoxifen einen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer mit schwach hemmendem Effekt auf das Enzym CYP2D6 einnahmen. Die zweite Studie konnte hier keinen signifikanten Effekt zeigen.<sup>11</sup> Insgesamt wurde jedoch empfohlen, die gleichzeitige Einnahme von Tamoxifen und einem moderaten bis starken Enzymhemmer des CYP2D6-Enzyms zu vermeiden.<sup>12</sup>

### ERGEBNISSE DER KANADISCHEN KOHORTENSTUDIE

In einer kürzlich publizierten kanadischen Kohortenstudie wurden die Daten von 2.430 Frauen mit Brustkrebs ausgewertet, die sich zwischen 1993 und 2005 einer antiöstrogenen Therapie mit Tamoxifen unterzogen und zusätzlich ein Antidepressivum erhalten hatten.<sup>13</sup>

Paroxetin war das in dieser Studie am meisten verschriebene Antidepressivum (25 % der Patientinnen). Paroxetin stellt einen besonders starken Inhibitor des Enzyms CYP2D6 dar. Seine Wirkung auf dieses Enzym ist irreversibel. Die Aktivierung von Tamoxifen setzt erst dann wieder ein, wenn die Zelle neues CYP2D6 synthetisiert hat. Die Untersuchung zeigte eine erhöhte Brustkrebssterblichkeit unter Anwendung von Paroxetin. Je länger die Patientinnen Paroxetin einnahmen, desto mehr Frauen starben an ihrem Mammakarzinom. Die Einnahme von Paroxetin über 41 Prozent der Dauer der Hormonbehandlung führte im Verlauf von fünf Jahren zu einem zusätzlichen Brustkrebstodesfall unter 20 Frauen. Diese Wechselwirkung war für die anderen SSRI nicht nachweisbar.

Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Wahl des Antidepressivums die Überlebensraten von Patienten beeinflussen kann, die Tamoxifen aufgrund einer Brustkrebserkrankung erhalten. Diese Beobachtung ist konsistent mit der kritischen Rolle von CYP2D6 in der metabolischen Aktivierung von Tamoxifen. Weiterhin empfehlen die Autoren, dass ein SSRI ohne oder mit nur geringer Hemmung des Enzyms CYP2D6 gewählt werden sollte, wenn eine Behandlung mit einem Antidepressivum unter Tamoxifentherapie notwendig wird.

### WURDEN FÄLLE MIT DIESER POTENZIELLEN WECHSELWIRKUNG AN DAS BfArM GEMELDET?

Zur Einschätzung, inwieweit Fälle einer Interaktion zwischen Tamoxifen und SSRI an das BfArM gemeldet worden sind, wurde eine Recherche in der UAW-Datenbank des BfArM durchgeführt. Im Zeitraum zwischen Januar 2000 und April 2010 wurden an das BfArM insgesamt 1.661 Berichte unerwünschter Arzneimittelwirkungen gemeldet, in denen Patienten Tamoxifen erhalten hatten. In 15 dieser Berichte war eine gleichzeitige Einnahme von Tamoxifen und einem SSRI erfolgt. In keinem dieser 15 UAW-

### REFERENZEN

1. Anderson BO et al.: Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*. 2008;113(8 Suppl):2221-2243
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717
3. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 1. Aktualisierung 2008
4. Fann JR et al.: Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(2):112-126
5. Henry NL et al.: Drug Interactions and Pharmacogenomics in the Treatment of Breast Cancer and Depression. *Am J Psychiatry*. 2008;165(10):1251-1255

6. Chustecka Z: ASCO 2009: Avoid SSRIs in Breast Cancer Patients on Tamoxifen. Medscape Medical News. June 2, 2009

7. Desta Z et al.: Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. J Pharmacol Exp Ther. 2004;310(3):1062-1075

8. Stearns V et al.: Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. J Natl Cancer Inst. 2003;95(23):1758-1764

9. Johnson MD et al.: Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. Breast Cancer Res Treat. 2004;85(2):151-159

10. Aubert RE et al.: Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. J Clin Oncol. 2009;27(18s):suppl:abstr. CRA508

11. Dezentje V et al.: Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: A pharmacoepidemiology study. J Clin Oncol. 2009;27(18s):suppl:abstr. CRA509

12. Chustecka Z: Paroxetine and fluoxetine should not be used by women taking tamoxifen. Medscape Medical News. February 9, 2010

13. Kelly CM et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ. 2010;340:c693

Berichte wird ein Tumorrezidiv oder eine Tumorprogression bis hin zum Versterben des Patienten bei gleichzeitiger Einnahme von Tamoxifen und einem SSRI beschrieben.

Lediglich ein Bericht beschreibt eine niedrige Plasmakonzentration des aktiven Tamoxifen-Metaboliten Endoxifen bei bekannter Einnahme von Escitalopram aufgrund von Depressionen. Zusätzlich erhielt die Patientin ein trizyklisches Antidepressivum. Vermutet wurde eine Wechselwirkung von Tamoxifen und Escitalopram aufgrund des bekannten leicht hemmenden Effekts auf das Enzym CYP2D6. Als eine alternative Erklärung wurde postuliert, dass die Patientin möglicherweise eine Genvariante des Enzym Enzyms CYP2D6 aufweist. Inwieweit es für die Patientin zu einer klinischen Auswirkung der erniedrigten Plasmakonzentration von Endoxifen kam, wurde nicht beschrieben.

Die restlichen 14 Berichte beinhalten zum einen unspezifische Reaktionen bei multipler Medikamenteneinnahme oder bekannte Nebenwirkungen eines eingenommenen Arzneimittels, ohne dass eine Wechselwirkung vermutet wurde.

Die niedrige Zahl der Meldungen verwundert nicht, da ein Rezidiv einer Krebserkrankung oder eine Metastasierung bis hin zum Tod des Patienten aufgrund einer Tumorerkrankung nicht unweigerlich auf eine Medikamenteninteraktion hinweist. Jede Tumorthherapie zeigt abhängig von der Tumorentität und dem Tumorstadium nur in einer begrenzten Anzahl der Patienten einen Therapieerfolg. Eine gewisse Anzahl der Tumorpatienten wird also im Laufe des Lebens ein Rezidiv oder eine Metastasierung ausbilden.

Zusätzlich ist die mögliche Interaktion von Tamoxifen und SSRI erst in jüngerer Zeit zunehmend bekannt geworden. Mit den neueren Erkenntnissen bittet das BfArM deshalb um eine Meldung, wenn bei Brustkrebspatienten mit Tamoxifentherapie und zusätzlicher Gabe eines SSRI ein Tumorrezidiv, eine Tumorprogression oder Metastasen auftraten oder der Patient aufgrund der Tumorerkrankung verstarb.

## EMPFEHLUNGEN FÜR DIE BEHANDLUNG

Aufgrund der bisher vorliegenden Daten sollte es vermieden werden, Patientinnen unter Tamoxifentherapie einen stark CYP2D6-hemmenden Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zu verschreiben. Nachdem für Paroxetin eine mögliche Erhöhung der Brustkrebssterblichkeit bei gleichzeitiger Anwendung mit Tamoxifen gezeigt wurde, ist dringend von dieser Behandlungskombination abzuraten. Für den SSRI Fluoxetin konnte dieser Effekt bisher nicht nachgewiesen werden. Da es sich bei Fluoxetin jedoch ebenfalls um einen stark CYP2D6-hemmenden Serotonin-Wiederaufnahmehemmer handelt, sollte auch hierbei von einer Kombination mit Tamoxifen bei Brustkrebspatientinnen Abstand genommen werden.

Bevorzugt werden sollten bei entsprechender Indikation Antidepressiva, die ein niedriges Potenzial haben, das Enzym CYP2D6 zu hemmen. Für Patienten unter einer Tamoxifentherapie, die bereits Paroxetin oder Fluoxetin einnehmen, ist ein Wechsel zu einem Antidepressivum ohne oder mit nur niedriger Hemmung des Enzyms CYP2D6 zu empfehlen. Eine abrupte Unterbrechung der Therapie mit Paroxetin oder Fluoxetin sollte jedoch nicht erfolgen, da potenzielle Nebenwirkungen der Therapieunterbrechung wie erneutes Auftreten einer schweren Depression möglich sind.<sup>12</sup> Sobald die Ergebnisse der Diskussionen auf EU-Ebene vorliegen, wird das BfArM hierüber auf seiner Internetseite [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) informieren.



## // Übertragung einer Amöbeninfektion durch Hornhauttransplantate //

U. GEHLING  
R.R. TÖNJES

(PEI)

G. GERTEN

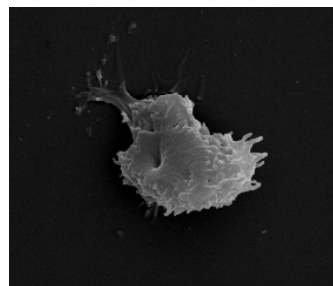
(AUGENKLINIK AM  
NEUMARKT, KÖLN)

Eine Infektion der Cornea durch Amöben (Akanthamöbenkeratitis) ist eine schwerwiegende, potenziell visusbedrohliche, meist einseitige Erkrankung, die in der Regel mit starken Schmerzen einhergeht und in erster Linie bei Kontaktlinsenträgern vorkommt. Der folgende Beitrag berichtet über das Auftreten einer Akanthamöbenkeratitis bei den Empfängern eines Hornhautpaares eines zuvor symptomlosen, ophthalmologisch unauffälligen Spenders. Bei beiden Empfängern kam es zu einer therapieresistenten Keratitis, sodass eine erneute Hornhauttransplantation durchgeführt werden musste. Dieser Artikel soll dazu beitragen, dieses weltweit erstmals beschriebene Krankheitsbild bekannt zu machen. Sowohl in der klinischen Ophthalmologie als auch in den Hornhautbanken muss eine Akanthamöbenkeratitis durch Spendermaterial in zukünftige differenzialdiagnostische Überlegungen einbezogen werden.

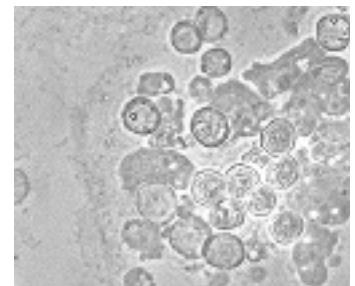
### RISIKOFAKTOREN

Die Akanthamöbenkeratitis stellt eine seltene, jedoch schwerwiegende Form einer infektiösen Keratitis dar. Ursächlich verantwortlich sind Protozoen (Abb. 1), die ubiquitär im Erdboden, in Süß- und Leitungswasser und in der Luft in Form von Trophozoiten oder Zysten vorkommen.<sup>1</sup> Die Zystenform ist extrem widerstandsfähig und für therapieresistente Verläufe verantwortlich. Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Akanthamöbenkeratitis ist das Tragen von Kontaktlinsen, besonders dann, wenn die Hygiene im Umgang mit den Kontaktlinsen mangelhaft ist und Leitungswasser bei der Reinigung verwendet wird.<sup>2</sup> Allerdings tritt diese Erkrankung auch bei Patienten ohne Kontaktlinsenanamnese auf. Hier scheinen Hornhautverletzungen oder Kontakt mit kontaminiertem Wasser von Schwimmbädern oder Seen als weitere Risikofaktoren eine Rolle zu spielen.<sup>3</sup>

**Abbildung 1:** ▶  
**Morphologie von Akanthamöben:**  
**(A) Trophozoit-Form,**  
(Quelle: Prof. A. Hemphill, Institut für Parasitologie Bern);  
**(B) Zystenform**  
(Quelle: Institut für Parasitologie, Bern)



A



B

### PATHOGENESE – KLINIK – THERAPIE

Nach Anheften der Amöben an das Hornhautepithel wird dieses von den Protozoen phagozytiert oder lysiert. Anschließend kommt es zu einer Invasion des darunterliegenden Hornhautstromas und zu einer Freisetzung von Kollagenasen durch die Amöben. Dies führt zu einer ödematösen Quellung und zu Nekrosen im Hornhautstroma.<sup>4</sup>

Die Amöbeninfektion der Cornea ruft eine in der Regel sehr schmerzhaftes Entzündung hervor. Frühe Phasen der Amöbenkeratitis können nur mit Hilfe der Spaltlampenmikroskopie diagnostiziert werden.

Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung findet sich eine makroskopisch erkennbare Trübung der Cornea und eine starke Rötung der Skleren.<sup>5</sup>

Die medikamentöse Therapie der Akanthamöbenkeratitis besteht in erster Linie in einer kombinierten topischen Applikation von Propamidinisoethionat (Brolene®) und Polyhexamethylenbiguanid (PHMB).<sup>5</sup> Antibiotika können unterstützend zur Prophylaxe oder Therapie bakterieller Superinfektionen, die den Amöben als Nahrungsgrundlage dienen, eingesetzt werden. Der Erfolg dieser therapeutischen Maßnahmen hängt entscheidend davon ab, wie früh die Behandlung eingeleitet wird. Nicht selten führen Fehldiagnosen zu einem verspäteten Beginn einer wirksamen Behandlung. Vorangegangene Therapieversuche mit antibiotischen, antiviralen oder antimykotischen Substanzen haben häufig zur Bildung therapieresistenter Zysten geführt, sodass eine konservative Therapie nicht mehr ausreichend ist. Bei den meisten Patienten ist dann eine Hornhauttransplantation erforderlich.<sup>5</sup> Bedingt durch die akute Entzündung der Cornea besteht jedoch ein erhöhtes Abstoßungsrisiko, insbesondere wenn die Wirtscornea bereits von Gefäßen durchzogen ist. Das Transplantat hat dann selbst bei spezieller antiangiogener Therapie<sup>6</sup> eine reduzierte Überlebenschance.

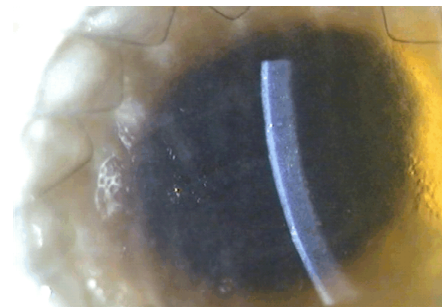
### TRANSMISSION EINER AKANTHAMÖBENINFEKTION DURCH HORNHAUTTRANSPLANTATE: Charakteristika der Hornhautempfänger

Im Rahmen des Gewebewigilanzsystems wurde dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Anfang 2009 eine schwerwiegende Empfängerreaktion nach Hornhauttransplantation (Keratoplastik) gemeldet. Die Meldung betraf eine 75-jährige deutsche Patientin, der im Oktober 2008 aufgrund einer traumabedingten zentralen Hornhauttrübung die Cornea eines aus Italien stammenden Spenders transplantiert wurde. Im weiteren Verlauf kam es bei der Patientin zu einer ausgedehnten Keratitis mit Vorderkammer-Reizzustand (Abb. 2).

**Abbildung 2:** ►

Spaltlampen-Biomikroskopie vier Wochen nach der ersten Keratoplastik: Keratitis mit Epithelunruhe, Stromaquellung und Transplantat-Eintrübung unter starken Schmerzen

(Quelle: Dr. G. Gerten, Köln)



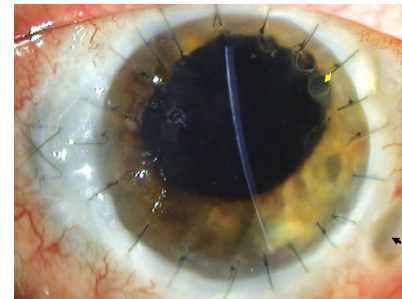
Dieser wurde primär als schleichende bakterielle Endophthalmitis gedeutet und zeigte auf Antibiotikatherapie zunächst auch eine Besserung. Im weiteren Verlauf verschlechterte sich der klinische Zustand aber unter Antibiotikagabe wieder. Im Dezember 2008 musste die transplantierte Hornhaut chirurgisch entfernt und eine erneute Keratoplastik durchgeführt werden (Abb. 3, s. Seite 10). Histochemische Untersuchungen des explantierten Corneagewebes erbrachten den Nachweis von Akanthamöbenzysten. Obwohl die Antibiotikatherapie nach der Retransplantation fortgeführt wurde, entwickelte die Patientin eine Atrophie des Augapfels (Phthisis bulbi) mit Verlust des Sehvermögens. Die andere Hornhaut des aus Italien stammenden Spenders wurde ebenfalls im Oktober 2008 transplantiert. Bei dem Empfänger handelt es sich um einen 30-jährigen Patienten aus Italien, bei dem die Keratoplastik



aufgrund einer Hornhautverformung (Keratokonus) erfolgte. Auch bei diesem Patienten entwickelte sich postoperativ eine schwere, therapieresistente Keratitis, sodass bereits im November 2008 eine Retransplantation erforderlich war. Die Diagnose einer Akanthamöbenkeratitis wurde auch bei diesem Patienten anhand des Nachweises von Zysten im Explantat gestellt. Nach einer dritten Keratoplastik im Februar 2009 kam es schließlich zu einer Sistieren der Amöbeninfektion, jedoch wies auch dieser Patient eine erhebliche Einschränkung des Sehvermögens auf. Beide Kasuistiken wurden inzwischen in der Zeitschrift Lancet publiziert.<sup>7</sup>

### Abbildung 3: ▶

Spaltlampen-Biomikroskopie der deutschen Empfängerin eine Woche nach zweiter Hornhauttransplantation: Epithelaufbrüche im (zunächst amöbenfreien) Re-Transplantat als frühe Zeichen einer Rückinfektion vom Wirt aus (gelber Pfeil). Skleraeinschmelzung weist auf eine Verbreitung der Amöben im Wirtsgewebe hin (schwarzer Pfeil) (Quelle: Dr. G. Gerten, Köln)



## REFERENZEN

1. Douglas M: Notes on the classification of amoeba found by Castellani in cultures of a yeast-like fungus. J Trop Med Hyg. 1930;33:258-259
2. Moore MB et al.: Acanthamoeba keratitis associated with contact lenses: Six consecutive cases of successful management. Br J Ophthalmol. 1989;73(4):271-275
3. Mathers WD et al.: Outbreak of keratitis presumed to be caused by Acanthamoeba. Am J Ophthalmol. 1996;121(2):129-142
4. Niederkorn JY et al.: The pathogenesis of Acanthamoeba keratitis. Microbes Infect. 1999;1(6):437-443
5. Dart JK et al.: Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. Am J Ophthalmol. 2009;148(4):487-499.e2
6. Gerten G: Bevacizumab (avastin) and argon laser to treat neovascularization in corneal transplant surgery. Cornea. 2008;27(10):1195-1199
7. Camposampiero D et al.: Two red eyes and one asymptomatic donor. Lancet. 2009;374(9703):1792
8. Pfister DR et al.: Confocal microscopy findings of Acanthamoeba keratitis. Am J Ophthalmol. 1996;121(2):119-128
9. Dawson DG et al.: Ex vivo confocal microscopy of human LASIK corneas with histologic and ultrastructural correlation. Ophthalmology. 2005;112(4):634-644

## Charakteristika des Spenders

Das infizierte Hornhautpaar stammte von einem 45-jährigen Spender aus Italien, der im September 2008 bei einem Verkehrsunfall ums Leben kam.<sup>7</sup> Er trug zu keinem Zeitpunkt Kontaktlinsen und hatte auch ansonsten keine ophthalmologischen Vorerkrankungen. Zum Zeitpunkt des Unfalls trug der Spender einen Helm, sodass eine unfallbedingte Kontamination der Hornhäute ausgeschlossen werden kann. Die Evaluierung der Spendertransplantate mittels Spaltlampe und Lichtmikroskop sowie mikrobiologische Untersuchungen nach Entnahme ergaben keinen Hinweis auf infektiöse Erkrankungen. Es erscheint sehr unwahrscheinlich, dass beide Empfänger zufällig gleichzeitig eine transplantationsunabhängige Akanthamöbeninfektion entwickelt haben. Eine simultane Kontamination beider Spenderhornhäute während der Propagierung und Lagerung in der verantwortlichen Hornhautbank in Italien ist sehr unwahrscheinlich, da eine im April 2009 durchgeführte Inspektion keinen auffälligen Befund erbrachte. Folglich muss angenommen werden, dass der Spender asymptomatischer Träger von Akanthamöbenzysten war, die bei beiden Empfängern eine identische therapieresistente Keratitis induziert haben. Für diese Interpretation spricht auch der Befund von PCR (Polymerase Chain Reaction)-Analysen der Spendercorneae nach infektionsbedingter Explantation. Beide Corneae wiesen identische Banden auf. Auch wenn der Anteil asymptomatischer Hornhautspender extrem gering sein dürfte, sollte in Anbetracht des potenziell schweren Krankheitsverlaufes einer Akanthamöbenkeratitis im Rahmen der Evaluierung ein Screening der Spenderhornhäute auf Akanthamöbenzysten zumindest in Verdachtsfällen erwogen werden. Als Methode der Wahl ist hier die konfokale Mikroskopie zu empfehlen.<sup>8,9</sup>

Das Paul-Ehrlich-Institut bittet alle behandelnden Ärzte um Meldung schwerwiegender Empfängerreaktionen nach Hornhauttransplantation sowie entsprechender Verdachtsfälle an die Hornhautbank bzw. Gewebeeinrichtung, von der das Hornhauttransplantat stammt. Nur durch konsequente Meldung aller Verdachtsfälle kann beurteilt werden, ob regulatorische Maßnahmen erforderlich sind.

## // Panzytopenie unter Therapie mit RoACTEMRA® (Tocilizumab) //

A. GEHLING  
J. MÜLLER-BERGHAUS  
B. KELLER-STANISLAWSKI  
(PEI)

**Seit Januar 2009 ist der monoklonale Antikörper RoACTEMRA® (Tocilizumab) für die Behandlung erwachsener Patienten mit Rheumatoider Arthritis zugelassen. Seit der Zulassung von RoACTEMRA® sind vom Paul-Ehrlich-Institut acht Verdachtsfälle hämatologischer Nebenwirkungen gemeldet worden. Im Folgenden werden die Meldungen als Übersicht dargestellt und der mögliche Pathomechanismus diskutiert.**

RoACTEMRA® (Tocilizumab) ist ein rekombinant hergestellter humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv sowohl an membrangebundene als auch an lösliche IL-6-Rezeptoren bindet und diese blockiert. Hierdurch werden die durch IL-6/IL-6-Rezeptoren vermittelten Signalwege inhibiert. Als multifunktionales Zytokin spielt IL-6 eine zentrale Rolle bei der Regulation der Immunantwort, entzündlicher Prozesse und der Hämatopoese. In physiologischer Serumkonzentration unterstützt IL-6 zahlreiche regenerationsprozesse des Organismus, während erhöhte Serumkonzentrationen mit meist schwerwiegenden klinischen Symptomen einhergehen. Erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen finden sich bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen, einschließlich der Rheumatoiden Arthritis (RA), sowie bei einigen malignen Erkrankungen, wie beispielsweise dem Multiplen Myelom.<sup>1</sup>

Seit dem 16. Januar 2009 ist RoACTEMRA® in Europa für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mäßiger bis schwerer Rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs, disease modifying antirheumatic drugs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben, in Kombination mit Methotrexat (MTX) zugelassen. RoACTEMRA® kann als Monotherapie eingesetzt werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

Laut Fachinformation kommt es unter der Therapie mit RoACTEMRA® sehr häufig (bei mehr als zehn Prozent der Patienten) zu Infektionen des oberen Respirationstrakts und häufig (bei einem bis zehn Prozent der Patienten) zu Pneumonien, Herpesinfektionen, einschließlich Herpes zoster, Kopfschmerzen, Hypertonie, erhöhten Lebertransaminasen, Hyperbilirubinämie, Hypercholesterinämie sowie Thrombozytopenie und Neutropenie. Die Neutropenie ist offenbar mit der Serumkonzentration von RoACTEMRA® assoziiert. Fälle von Anämie und Panzytopenie werden in der Fachinformation bisher nicht beschrieben.

Seit Einführung von RoACTEMRA® in den europäischen Markt sind dem Paul-Ehrlich-Institut bis einschließlich 30.04.2010 insgesamt acht Verdachtsfälle hämatologischer Nebenwirkungen unter Therapie mit RoACTEMRA® in Deutschland gemeldet worden. Bei sechs Meldungen handelt es sich um Spontanberichte, während zwei Verdachtsfälle im Rahmen von klinischen Studien gemeldet wurden. In allen Fällen wurde die Therapie mit RoACTEMRA® pausiert bzw. abgesetzt. Die Tabelle gibt einen Überblick über Alter und Geschlechtsverteilung sowie über Art und Ausgang der hämatologischen Nebenwirkung(en).

Wie in der Tabelle dargestellt, kam es unter Therapie mit RoACTEMRA® in drei Fällen zu einer simultanen Beeinträchtigung mehrerer hämatologischer Zellreihen. Auf der Basis von Spontanberichten

kann jedoch weder die Häufigkeit einer unerwünschten Reaktion bestimmt werden, noch zweifelsfrei ein ursächlicher Zusammenhang belegt werden. Daher kann das Risiko für eine Panzytopenie zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht eingeschätzt werden.

**Tabelle: Meldungen von Verdachtsfällen hämatologischer Nebenwirkungen unter Therapie mit RoACTEMRA® (bis einschließlich 30.04.2010)**

Alter	Geschlecht	Anzahl der RoACTEMRA®-Infusionen	Zeitintervall zw. Beginn der Therapie und Beginn der Nebenwirkung (Tage)	Art der hämatologischen Nebenwirkung	Ausgang der hämatologischen Nebenwirkung
52	m	1	3	Leukopenie Grad 3	Leukopenie Grad 1
48	w	1	10	Leukopenie Grad 1	nicht bekannt
69	w	1	3	Leukopenie Grad 3	nicht bekannt
51	w	1	67	Panzytopenie	nicht bekannt
42	w	6	172	Neutropenie Grad 2	wiederhergestellt
46	w	1	nicht bekannt	Anämie und Leukopenie	nicht wiederhergestellt
70	w	1	15	Thrombozytopenie	nicht bekannt
61	m	13	395	Anämie und Thrombozytopenie	nicht wiederhergestellt

Der in der Tabelle aufgeführte Verdachtsfall einer Panzytopenie betrifft eine 51-jährige Patientin mit RA, die bis Juni 2009 mit Prednisolon und MTX behandelt wurde. Im Juni 2009 wurde der Patientin einmalig RoACTEMRA® appliziert. Aus nicht bekannten Gründen wurde die Therapie im Juli 2009 umgestellt. Die Patientin erhielt fortan MTX in Kombination mit einem Cox-1-Inhibitor (Etoricoxib) und einem Analgetikum (Metamizol). Im August 2009 entwickelte die Patientin eine Panzytopenie. Es bestand eine ausgeprägte Leukopenie ( $0,7 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ), Neutropenie (12 %) und Anämie (Hb 5,3 g/dl), während die Thrombozytopenie nur leicht war ( $102 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ). Der Kausalzusammenhang zwischen der Panzytopenie und der Applikation von RoACTEMRA® ist nicht eindeutig beurteilbar, da auch MTX und Etoricoxib eine Panzytopenie induzieren können. Darüber hinaus kann es unter Therapie mit Metamizol zu einer Agranulozytose kommen.

Die Pathomechanismen der durch RoACTEMRA® induzierten hämatologischen Nebenwirkungen sind bisher nicht untersucht. Da hämatopoetische Stammzellen sowie myelomonozytäre und megakaryozytäre Progenitorzellen die membrangebundene Form des IL-6-Rezeptors exprimieren,<sup>2,3</sup> beeinträchtigt RoACTEMRA® die Hämatopoese möglicherweise über Veränderungen der funktionellen Eigenschaften dieser Vorläuferzellen.<sup>2,3</sup> Da eine Panzytopenie eine schwerwiegende hämatologische Nebenwirkung darstellt, ist es sehr wichtig zu ermitteln, ob eine Therapie mit RoACTEMRA® mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Panzytopenie einhergeht. Das Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde bittet die Ärzteschaft, die Möglichkeit einer RoACTEMRA®-assoziierten Panzytopenie zu bedenken und zu melden.

#### REFERENZEN

1. Nishimoto N: Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(4):483-487
2. Ikebuchi K et al.: Interleukin-6 enhancement of interleukin-3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84(24):9035-9039
3. Yamasaki K et al.: Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. Science. 1988;241:825-828

## // Darbepoetin alfa: erhöhte Schlaganfallrate bei Diabetespatienten mit renaler Anämie //

J. KRAPPWEIS  
H. HILLEN  
(BFARM)

**Darbepoetin alfa (Aranesp®), eine biotechnologisch hergestellte Variante des körpereigenen Erythropoietins, ist seit 2001 zur Behandlung von Anämien bei chronischer Niereninsuffizienz und zur Therapie von Chemotherapie-assoziiertes Anämie bei onkologischen Patienten in der EU zugelassen. In der klinischen TREAT-Studie wurden durch eine Behandlung mit Darbepoetin alfa weder die Mortalität noch die kardiovaskuläre Morbidität gesenkt. Auch die Zeit bis zur Dialysepflicht konnte nicht verlängert werden. Dagegen traten zerebrovaskuläre Erkrankungen häufiger in der Verumgruppe als in der Placebogruppe auf. Der Nutzen der Therapie – eine geringere Zahl von Bluttransfusionen und eine sehr geringfügige Erhöhung der Lebensqualität – muss gegen das erhöhte Schlaganfallrisiko abgewogen werden. Die in den aktuellen Fachinformationen von epoetinhaltigen Arzneimitteln genannten Hämoglobinzielbereiche von 10 g / dl (6,2 mmol / l) bis 12 g / dl (7,5 mmol / l) sollten unbedingt eingehalten werden.**

### HINTERGRUND

Nierenfunktionsstörungen sind häufig Folge eines Diabetes mellitus Typ 2 und beide Erkrankungen erhöhen das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen und einer terminalen Niereninsuffizienz. Das Vorhandensein einer Anämie bei diesen Patienten wird als weiterer Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz diskutiert. In Studien wurde gezeigt, dass die Anwendung von rekombinantem humanem Erythropoietin bei Patienten mit schwerer Anämie die Anzahl von Bluttransfusionen reduzieren kann. Dagegen ist bislang unklar, ob die Behandlung mit Epoetinen das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patienten senken oder die Zeit bis zur Dialysepflicht verlängern kann. Um diesen Fragen nachzugehen, wurde die TREAT-Studie (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) geplant und durchgeführt.<sup>1</sup>

### DAS TREAT-STUDIENDESIGN

TREAT ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, klinische Studie, an der 4.038 nicht dialysepflichtige Typ-2-Diabetiker mit milder Anämie (Hämoglobin-Konzentration  $\leq 11$  g / dl) teilnahmen. Die Patienten wurden entweder mit Darbepoetin alfa (n = 2012) oder Placebo (n = 2026) über 29,1 Monate behandelt (Median der Beobachtungszeit). Das Hämoglobin sollte durch die Behandlung mit Darbepoetin alfa auf etwa 13 g / dl angehoben werden. Patienten der Placebogruppe erhielten Darbepoetin alfa, wenn ihre Hämoglobinkonzentration unter 9 g / dl fiel. Die primären Endpunkte waren die Kombination von Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität (Herzversagen, Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisation wegen Myokardischämie) und die Kombination von Mortalität und terminaler Niereninsuffizienz. Als sekundärer Endpunkt wurde die Lebensqualität untersucht.

### KEINE REDUKTION DER MORTALITÄT UND DER KARDIOVASKULÄREN MORBIDITÄT

Hinsichtlich der primären Endpunkte der Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Risikoverhältnis (Hazard Ratio; HR) hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Morbidität betrug 1,05 (95 %-Konfidenzintervall 0,94 – 1,17;

$p = 0,41$ ), das Risikoverhältnis bezüglich Tod oder Dialysepflicht ergab ein HR von 1,06 (95 %-Konfidenzintervall 0,95 – 1,19;  $p = 0,29$ ). In der Darbepoetingruppe wurden 14,8 Prozent der Patienten transfusionsbedürftig, in der Placebogruppe hingegen 24,5 Prozent der Patienten ( $p < 0,001$ ). Dagegen zeigte sich bei der Analyse der einzelnen Endpunkte, dass in der Darbepoetingruppe Schlaganfälle nahezu doppelt so häufig auftraten wie in der Placebogruppe (101 vs. 53 Fälle;  $p < 0,001$ ). Venöse und arterielle Ereignisse traten in der mit Darbepoetin alfa behandelten Patientengruppe signifikant häufiger auf als in der Placebogruppe.

### **TODESFÄLLE BEI PATIENTEN MIT MALIGNEN ERKRANKUNGEN IN DER ANAMNESE**

Eine Post-hoc-Analyse ergab, dass die Gesamtsterblichkeit für Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte in der Darbepoetingruppe erhöht war. In der mit Darbepoetin alfa behandelten Subgruppe verstarben 60 von 188 Patienten mit malignen Vorerkrankungen gegenüber 37 von 160 Patienten in der Placebogruppe ( $p = 0,13$ ).

Von den 188 Patienten mit malignen Vorerkrankungen und Behandlung mit Darbepoetin alfa verstarben 14 Patienten an ihrer Krebserkrankung im Vergleich zu einem karzinombedingten Todesfall (1 von 160) in der Placebogruppe ( $p = 0,002$ ).

### **LEBENSQUALITÄT**

Die Untersuchung zur Lebensqualität der Patienten wurde auf der Grundlage von standardisierten Testinstrumenten (FACT-Fatigue-Score und 36-SF General Health Survey) durchgeführt. Im FACT-Fatigue-Score fanden sich für die Darbepoetingruppe etwas höhere Werte in der 25. Woche (mittlerer Anstieg 4,2 Punkte der Messskala) im Vergleich zur Placebogruppe (mittlerer Anstieg 2,8 Punkte der Messskala). Einen Anstieg um drei oder mehr Punkte im FACT-Fatigue-Score, der von den Autoren als klinisch relevante Verbesserung angesehen wird, hatten 55 Prozent der Patienten der Darbepoetingruppe und 50 Prozent der Placebogruppe. Es waren keine weiteren signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten.

### **FAZIT**

In einer großen placebokontrollierten Studie wurde gezeigt, dass eine Behandlung der milden renalen Anämie mit Darbepoetin alfa die Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität nicht reduzieren kann. Der Nutzen der Therapie in Bezug auf eine deutlich geringere Zahl von Bluttransfusionen und eine sehr geringfügige Erhöhung der Lebensqualität muss gegen das erhöhte Schlaganfallrisiko abgewogen werden. Es ist davon auszugehen, dass es sich hier um einen Klasseneffekt handelt, der alle epoetinhaltigen Arzneimittel betrifft. Daher sollten die in den aktuellen Fachinformationen von epoetinhaltigen Arzneimitteln genannten Hämoglobinzielbereiche von 10 g / dl (6,2 mmol / l) bis 12 g / dl (7,5 mmol / l) nicht überschritten werden. Generell kann jeder Verdachtsfall einer UAW an die Bundesbehörden gemeldet werden.

### **REFERENZEN**

1. Pfeffer MA et al.: A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2009;361:2019-2032

## // VACENC: Studie zur wissenschaftlichen Bewertung von Meldungen über epileptische Anfälle und Epilepsien nach Kinderimpfungen //

S. VON SPICZAK

I. HELBIG

(KLINIK FÜR NEUROPÄDIATRIE,  
KIEL)\*

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

**Im Rahmen der Meldeverpflichtung für Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz erhält das PEI auch Meldungen von Verdachtsfällen von frühkindlichen Epilepsien, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Impfung aufgetreten sind. Diese müssen nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bewertet werden. Eine neuere Untersuchung legt nahe, dass die meisten sogenannten „Impfenzephalopathien“ ursächlich nicht der Impfung anzulasten, sondern auf eine genetische Disposition für eine bestimmte Form von kindlichen Epilepsieerkrankungen zurückzuführen sind. Da frühkindliche Epilepsien oft in den ersten sechs Lebensmonaten auftreten, liegt es nahe, dass erste epileptische Anfälle koinzident mit Impfungen auftreten können. Eine gemeinsame Studie mit dem Universitätsklinikum Kiel soll die medizinische Bewertung von Verdachtsfällen von Epilepsien nach Impfungen verbessern.**

### HINTERGRUND

Trotz ihrer Seltenheit haben Einzelfälle von angeschuldigten „Impfepilepsien“ eine immense Wirkung auf das öffentliche Meinungsbild bezüglich der Sicherheit einer Impfung. In einer neueren Untersuchung konnten Berkovic et al. bei 11 von 14 untersuchten Patienten mit vermuteter „Impfenzephalopathie“ – schwere Epilepsie und geistige Behinderung, erstes Auftreten eines epileptischen Anfalls innerhalb von 72 h nach einer Impfung – das Krankheitsbild klinisch als sogenanntes Dravet-Syndrom einordnen und Mutationen im SCN1A-Gen nachweisen.<sup>1</sup> Eine aktuelle Auswertung dieser Arbeitsgruppe weist darauf hin, dass der Zeitpunkt der Impfung bei Kindern mit Dravet-Syndrom möglicherweise den Beginn der ersten Symptome, aber nicht den Verlauf der Krankheit beeinflusst.<sup>2</sup>

Das Dravet-Syndrom, früher als „Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy“, SMEI, bezeichnet, ist eine schwer verlaufende frühkindliche Epilepsie, die mit normaler Entwicklung eines Säuglings bis zum Einsetzen erster fiebergebundener Anfälle etwa im Alter von sechs Monaten einhergeht. Es folgen unterschiedliche, oft als Status auftretende, schwer behandelbare afebrile Anfälle, die von einer zunehmenden Entwicklungsverzögerung bis hin zur geistigen Behinderung begleitet werden.<sup>3</sup> In etwa 70 Prozent der Fälle lässt sich eine Veränderung im SCN1A-Gen (spannungsabhängiger Natriumkanal) nachweisen.<sup>4,5</sup> Diese Veränderungen sind Neumutationen und treten in der Normalbevölkerung nicht auf. Der Nachweis einer SCN1A-Mutation sichert die Diagnose Dravet-Syndrom, erlaubt Aussagen über die Prognose der Epilepsie und hat zudem therapeutische Konsequenzen, indem die sogenannten „Natrium-Kanal-Blocker“, wie zum Beispiel Lamotrigin, in der antikonvulsiven Therapie vermieden werden.

Ein weiteres Epilepsiesyndrom des frühen Kindesalters ist das West-Syndrom, definiert als Trias aus „Blitz-Nick-Salaam“ (BNS)-Anfällen, dem für die Erkrankung typischen EEG-Muster einer Hypsarrhythmie und einer Entwicklungsverzögerung, die auch hier meist mit dem Beginn der Anfälle startet. Für das West-Syndrom sind zahlreiche Ursachen wie Stoffwechselerkrankungen, frühkindliche Hirnschäden oder Fehlbildungen bekannt. Bei etwa 30 Prozent der Patienten kann keine Ursache gefunden werden. Es werden jedoch zunehmend genetische Defekte identifiziert, die für diese Erkrankungsfälle verantwortlich zu sein scheinen. Eine Ursache sind hierbei Veränderungen im CDKL5-Gen. Mutationen

\* Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein,  
Campus Kiel



wurden insbesondere bei Mädchen mit West-Syndrom und atypischem Rett-Syndrom, aber auch bei Jungen mit schweren epileptischen Enzephalopathien gefunden.<sup>6,7</sup> Aufgrund des typischen Beginns beider Epilepsiesyndrome in den ersten sechs Lebensmonaten treten erste Anfälle häufig in zeitlichem Zusammenhang mit Impfungen auf. Dies führt oft zu dem Verdacht, dass die Impfung Ursache der Epilepsie sei. Wissenschaftliche Hinweise hierfür gibt es jedoch nicht.

Um die medizinische Bewertung von Verdachtsfällen von frühkindlichen Epilepsien im zeitlichen Zusammenhang mit Kinderimpfungen im Paul-Ehrlich-Institut zu verbessern, wurde eine institutsübergreifende Kooperation zwischen der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten unter Leitung von Frau Dr. Keller-Stanislowski und der Arbeitsgruppe Pädiatrische Epilepsiegenetik der Klinik für Neuropädiatrie am Universitätsklinikum Kiel unter Leitung von Prof. Stephani begonnen. Die Arbeitsgruppe in Kiel ist auf die klinische und genetische Untersuchung von Epilepsien bei Kindern spezialisiert.

### ZIEL UND ABLAUF DER STUDIE

In der gemeinsamen, retro- und prospektiven Studie (vaccination and encephalopathy study, VACENC-Studie) werden epileptische Anfälle und Epilepsien, die in zeitlichem Zusammenhang mit Impfungen auftreten und dem PEI gemeldet werden, klinisch-epidemiologisch ausgewertet und beschrieben. Verdachtsfälle von Dravet- oder West-Syndrom werden identifiziert und nachverfolgt sowie genetisch auf SCN1A-Mutationen (oder andere mit Dravet-Syndrom assoziierte Mutationen) und Veränderungen des CDKL5-Gens untersucht. Mit dem Gemeinschaftsprojekt erhoffen sich die Autoren, zur Aufklärung der Ursachen sogenannter „Impfenzephalopathien“ beitragen zu können. Die Studie hat ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission erhalten.

Es wird eine retrospektive Analyse aller in der UAW-Datenbank des PEI dokumentierten Fälle von Krampfanfällen/Epilepsien nach Impfungen bei Kindern  $\leq$  sechs Jahren aus dem Zeitraum 2006 bis 31. Juli 2008 vorgenommen. Nach Abschluss der retrospektiven Evaluierung ist eine prospektive Analyse geplant. Das PEI übermittelt die pseudonymisierten Daten der Verdachtsfälle an die VACENC-Arbeitsgruppe. Diese ordnet die Fälle gemäß festgelegter Einschlusskriterien in Gruppen ein. Die Patienten, die bestimmte Falldefinitionen erfüllen, werden über den meldenden Arzt kontaktiert und bei Zustimmung in die genetischen Untersuchungen der Studie einbezogen. Testungen auf Mutationen des SCN1A-Gens und weitere mit dem Dravet-Syndrom assoziierte Mutationen sowie Mutationen des CDKL5-Gens werden nur durchgeführt, wenn eine Testung gemäß good medical practice indiziert ist und nach ausführlicher Beratung die schriftliche Einwilligung der Erziehungsberechtigten vorliegt.

### ERSTE ERGEBNISSE

Die klinische Bewertung im Rahmen der retrospektiven Analyse von insgesamt 328 Verdachtsfällen ist inzwischen abgeschlossen. Nach Bewertung der klinischen Angaben durch neuropädiatrische Experten ergab sich folgendes Bild: In 75 Prozent der Fälle ( $n = 247$ ) konnte die klinische Bewertung den Verdacht eines epileptischen Anfalls oder einer Epilepsie bestätigen. Der Großteil der bestätigten Meldungen umfasst einmalige Ereignisse wie Fieberkrämpfe (55,1 %) oder afebrile epileptische Anfälle (17,8 %). Bei 60 der 247 (24 %) Patienten mit epileptischen Anfällen nach Impfung wurden verschiedene Epilepsiesyndrome festgestellt. Die weitergehende Analyse bezüglich der zugrunde liegenden genetischen Dispositionen steht noch aus.

### REFERENZEN

1. Berkovic SF et al.: De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):488-492
2. McIntosh AM et al.: Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2010;May 4
3. Dravet C et al.: Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet Syndrome *Adv Neurol.* 2005;95:71-102
4. Claes L et al.: De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet.* 2001; 68(6):1327-32
5. Arzimanoglou A: Dravet syndrome: from electroclinical characteristics to molecular biology. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 8:3-9
6. Kalscheuer VM et al.: Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2003;72(6):1401-1411
7. Scala E et al.: CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet.* 2005;42(2):103-107

# RISIKOINFORMATIONEN IN KÜRZE

- |                   |  |                                   |
|-------------------|--|-----------------------------------|
| <b>17.06.2010</b> | <b>VALPROINSÄURE/VALPROATE: WECHSELWIRKUNGEN MIT CARBAPENEMEN</b><br>Das BfArM hält es für erforderlich, dass die Produktinformationen aller Valproinsäure- bzw. Valproat-haltigen Arzneimittel mit Hinweisen zu klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Carbapenemen (erniedrigte Valproat-Plasmakonzentration) ergänzt werden, die dem aktuellen Kenntnisstand entsprechen. Die vorgesehenen Maßnahmen beruhen auf einer EU-Empfehlung. | <b>LINK</b><br><b>ZUM BEITRAG</b> |
| <b>05.05.2010</b> | <b>BUFEXAMAC-HALTIGE ARZNEIMITTEL ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG</b><br>Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat mit einem Feststellungsbescheid angeordnet, dass für Bufexamac-haltige Arzneimittel keine zweijährige Frist für einen Abverkauf gewährt wird. Die Zulassungsinhaber hatten zuvor auf die Zulassungen in Deutschland verzichtet.   | <b>LINK</b><br><b>ZUM BEITRAG</b> |
| <b>04.05.2010</b> | <b>ROTE-HAND-BRIEF ZU AVASTIN® (WIRKSTOFF: BEVACIZUMAB)</b><br>Roche Pharma AG informiert über das Auftreten von Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen bei bis zu 5 % der mit Avastin® behandelten Patienten. Eine engmaschige Überwachung während und nach der Infusion wird empfohlen. Die Warnhinweise in der Produktinformation werden entsprechend geändert.  | <b>LINK</b><br><b>ZUM BEITRAG</b> |
| <b>29.04.2010</b> | <b>INFORMATIONSBRIEF ZU EXELON®/PROMETAX® TRANSDERMALE PFLASTER (WIRKSTOFF: RIVASTIGMIN)</b><br>Hinweis auf Fälle von Überdosierung durch unsachgemäße Anwendung und Medikationsfehler.  | <b>LINK</b><br><b>ZUM BEITRAG</b> |
| <b>20.04.2010</b> | <b>ROTE-HAND-BRIEF ZU KEPIVANCE® (WIRKSTOFF: PALIFERMIN)</b><br>Einschränkung der Indikation auf Patienten mit Strahlen- und Chemotherapie zur Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation.   | <b>LINK</b><br><b>ZUM BEITRAG</b> |
| <b>19.04.2010</b> | <b>ROTE-HAND-BRIEF ZU VECTIBIX® (WIRKSTOFF: PANITUMUMAB)</b><br>Amgen GmbH informiert über neue Berichte schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie und Angioödem mit teilweise tödlichem Ausgang bei Patienten, die Panitumumab (Vectibix®) seit der Zulassung erhielten. Patienten sollen vor der Möglichkeit einer spät einsetzenden Infusionsreaktion (> 24 h nach Infusion) gewarnt werden.            | <b>LINK</b><br><b>ZUM BEITRAG</b> |
| <b>16.04.2010</b> | <b>DEXTROMETHORPHAN (DXM)</b><br>Mehr Berichte über Missbrauch im Jahr 2009. Zurückhaltende Abgabe in Apotheken empfohlen. Das BfArM hat im Jahr 2009 verglichen mit den Vorjahreszeiträumen deutlich mehr Berichte über (vermutete) missbräuchliche Anwendungen Dextromethorphan-haltiger Arzneimittel erhalten.  | <b>LINK</b><br><b>ZUM BEITRAG</b> |
| <b>29.03.2010</b> | <b>YASMIN® UND VENÖSE THROMBOSEN: AKTUALISIERUNG DER PRODUKTINFORMATIONEN</b><br>Die Ergebnisse zweier Studien in Bezug auf das Risiko für die Entwicklung venöser thromboembolischer Ereignisse bei der Anwendung Drospirenon-haltiger kombinierter oraler Kontrazeptiva wurden von der Pharmakovigilanzarbeitsgruppe der Europäischen Arzneimittelagentur EMA bewertet.  | <b>LINK</b><br><b>ZUM BEITRAG</b> |

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

BfArM: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) --> Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) --> Risikoinformationen

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