

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2010

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Auswertung der UAW-Meldungen nach Impfung mit pandemischen Influenzaimpfstoffen	03
Saisonaler Grippeimpfstoff Afluria® 2010/2011: erhöhte Melderate von Fieber und Fieberkrämpfen bei Kindern unter fünf Jahren in Australien	09
Piperacillin/Tazobactam: Inkompatibilität mit Ringer-Laktat-Lösung und Aminoglykosiden	11
Finasterid: Brustkrebsrisiko bei Männern	13

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Pharmakovigilanz bei Kindern	16
------------------------------	----

RISIKOINFORMATIONEN IN KÜRZE

Aktuelles aus BfArM und PEI	19
-----------------------------	----

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 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)228-99-307-3278

E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de

Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI

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

E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de

Dr. Karin Weisser, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH

52062 Aachen

DRUCK

Druckerei Eberwein oHG

53343 Wachtberg-Villip

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

Die Printversion kann bestellt oder abonniert werden bei:

Pressestelle BfArM

Tel.: +49-(0)228-99-307-3256

Fax: +49-(0)228-99-307-3195

E-Mail: presse@bfarm.de

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen ([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) 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

// Auswertung der UAW-Meldungen nach Impfung mit pandemischen Influenzaimpfstoffen //

J. PRESTEL
 D. MENTZER
 B. KELLER-STANISLAWSKI
 (PEI)

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat während der Impfkampagne 2009/2010 kontinuierlich Berichte zu Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder Impfkomplicationen auf seiner Homepage veröffentlicht. Das PEI fasst abschließend die Meldungen zu pandemischen Impfstoffen zusammen, die es im Zeitraum vom 27.10.2009 bis zum 31.3.2010 erhalten hat, und vergleicht das Profil der Meldungen mit den Meldungen, die dem PEI seit dem 1.1.2001 im zeitlichen Zusammenhang mit saisonalen Grippeimpfstoffen gemeldet wurden.

EINLEITUNG

Insgesamt sind dem PEI bei 1.903 Personen Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach dem Arzneimittelgesetz oder Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz (im Folgenden alle als UAW zusammengefasst) nach Impfung mit pandemischen (Influenza-A/H1N1v-)Impfstoffen berichtet worden. Davon entfallen auf Pandemrix® 1.889 und auf Celvapan® elf Meldungen, eine bezog sich auf Focetria®, bei zwei Meldungen fehlen Angaben zum Handelsnamen. Diese 1.903 Meldungen umfassen insgesamt 6.940 unerwünschte Ereignisse (eine Verdachtsfallmeldung kann mehrere Reaktionen beinhalten) bei Patienten im Alter zwischen sechs Monaten und 97 Jahren, davon 257 Meldungen

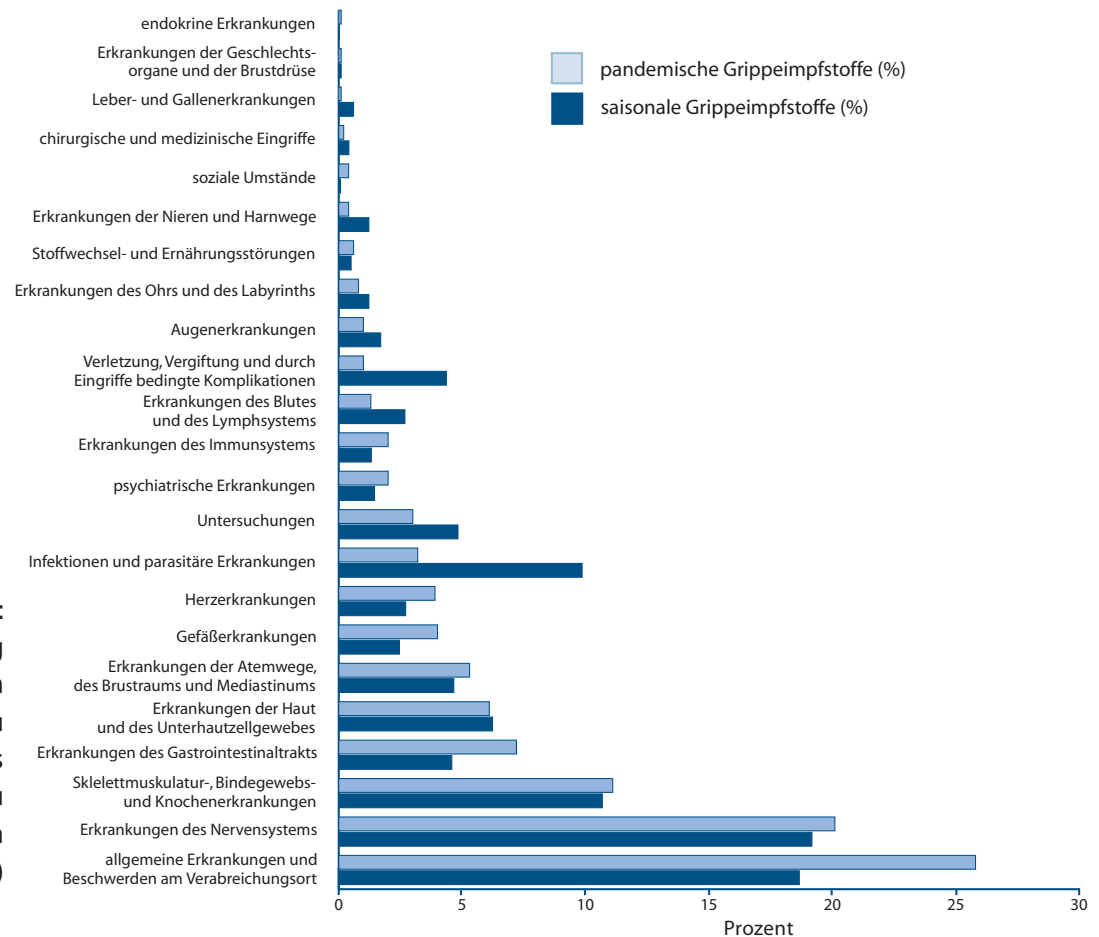
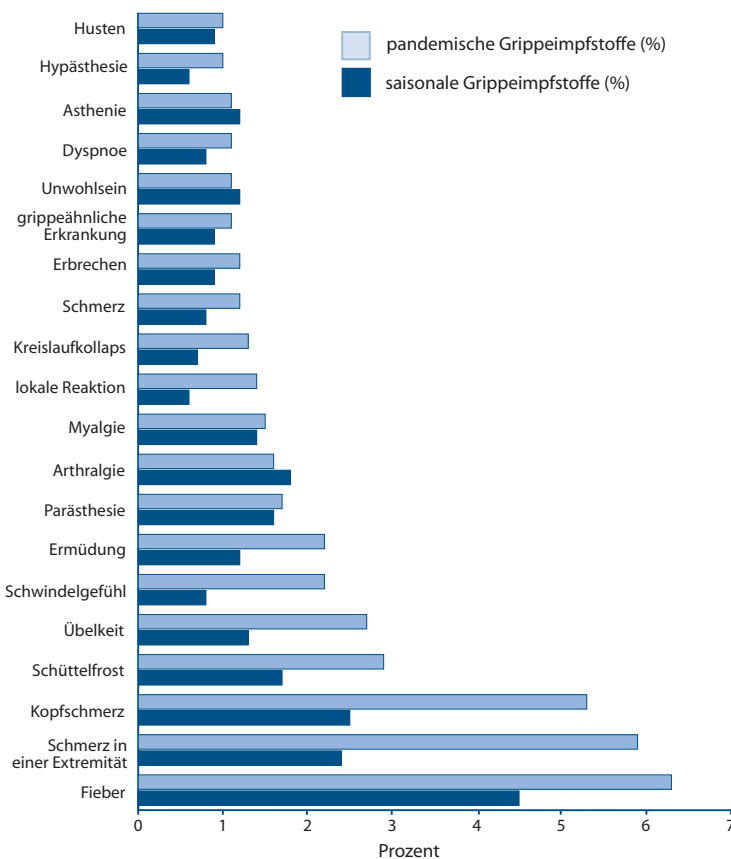


Abbildung 1:
 Prozentuale Verteilung der gemeldeten UAW nach Systemorganklassen zu Pandemrix® (27.10.2009 bis 31.3.2010) im Vergleich zu saisonalen Grippeimpfstoffen (1.1.2001 bis 31.3.2010)

Abbildung 2:
Prozentualer Anteil
einzelner Reaktionen
an der Gesamtzahl der
gemeldeten Reaktionen
nach pandemischen im
Vergleich zu saisonalen
Grippeimpfstoffen



bei Kindern (Mittelwert bei Erwachsenen 39,9 Jahre und bei Kindern 10,0 Jahre). 779 (40,9%) Meldungen wurden als schwerwiegend vom Meldenden und/oder vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bewertet.

In Deutschland ist überwiegend Pandemrix® verimpft worden. Daher sind in der folgenden Darstellung nur die Meldungen im zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix® aufgeführt.

Vergleicht man die Verteilung der UAW nach Systemorganklassen (System Organ Classes, SOC, höchste Ebene der Klassifizierung der UAW nach MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities) von Pandemrix® mit der von saisonalen Impfstoffen, so wurden zu Pandemrix® vermehrt Allgemein- und Lokalreaktionen sowie gastrointestinale Reaktionen berichtet (Abb. 1). Ansonsten war das Profil der gemeldeten Reaktionen bezogen auf die einzelnen SOC gut vergleichbar mit dem saisonaler trivalenter Grippeimpfstoffe.

Am häufigsten wurden Fieber (435 Reaktionen), Schmerz in einer Extremität beziehungsweise an der Impfstelle (406), Kopfschmerz (368), Schüttelfrost (202), Übelkeit (189), Ermüdung (155), Schwindelgefühl (155), Kreislaufkollaps und Synkope (124), Arthralgie (113) und Parästhesie (119) berichtet. Der prozentuale Anteil einzelner Reaktionen an der Gesamtzahl der gemeldeten Reaktionen nach Pandemrix® ergibt im Vergleich zu dem prozentualen Anteil der gleichen Reaktionen nach saisonalen Grippeimpfstoffen eine ähnliche Häufigkeit bestimmter Reaktionen (Abb. 2). Zum Beispiel wurde Arthralgie in 1,6 Prozent der nach Pandemrix® gemeldeten Reaktionen und in 1,8 Prozent der seit 2001 gemeldeten Reaktionen nach saisonalen Grippeimpfstoffen berichtet. Parästhesie wurde etwa gleich häufig nach Pandemrix® (1,7% der gemeldeten Reaktionen) und nach saisonalen Grippeimpfstoffen (1,6%) gemeldet. Dagegen wurden Allgemeinreaktionen wie Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Schwindelgefühl und Lokalreaktionen prozentual häufiger nach Pandemrix® berichtet.

AUSGANG DER UAW

Insgesamt waren 749 Patienten (39,4% aller Fallmeldungen zu pandemischen Influenzaimpfstoffen) zum Zeitpunkt der Meldung vollständig wiederhergestellt und bei 42 Patienten (2,2%) hatte sich der Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Meldung bereits gebessert. 557 Patienten (29,3%) waren zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt. Bei 497 Patienten (26,1%) wurde der Ausgang der unerwünschten Ereignisse als unbekannt gemeldet. In elf Fällen (0,6%) wurde über einen bleibenden Schaden und in 54 Fällen (2,8%) über einen tödlichen Ausgang berichtet. Diese Verteilung ist gut mit dem Ausgang der Meldungen zu saisonalen Impfstoffen seit 2001 vergleichbar. Hier lagen die entsprechenden Zahlen bei 35,9%, 4,2%, 27%, 27,5%, 1,9% bzw. 3,5%.

MELDUNGEN AUSGEWÄHLTER UAW

Zu anaphylaktischen Reaktionen (SOC: Allgemein- und Lokalreaktionen) nach Impfung mit Pandemrix® wurde bereits in der ersten Ausgabe 2010 dieses Bulletins ausführlich berichtet.¹ Die Melderate anaphylaktischer Reaktionen nach Pandemrix® lag im Bereich (oder sogar unter) der Melderate, die für andere Impfstoffe in der Literatur berichtet wurde.^{2,3} Die nach den Allgemein- und Lokalreaktionen am zweithäufigsten gemeldete Gruppe war die der neurologischen Reaktionen (SOC: Erkrankungen des Nervensystems, vgl. Abb.1).

Neurologische Reaktionen

Insgesamt wurden dem PEI 286 Fälle mit verschiedenen neurologischen Reaktionen berichtet. Verdachtsmeldungen über Schwindelgefühl oder Kopfschmerzen ohne weitere neurologische Reaktionen wurden hier nicht berücksichtigt.

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)/Miller-Fisher-Syndrom

Im Rahmen der Spontanerfassung wurden 19 Fälle eines GBS berichtet. Bei 16 Patienten traten erste Symptome innerhalb des als plausibel bezeichneten Zeitraums von 42 Tagen nach Impfung auf. Es handelt sich um 15 Erwachsene und um einen Jugendlichen. Elf von 16 Meldungen erfüllten die Falldefinition eines GBS/Miller-Fisher-Syndroms gemäß der Brighton Collaboration Working Group.⁴

Krampfanfall

Insgesamt wurden 13 Krampfanfälle (zehn Kinder, drei Erwachsene) im Zusammenhang mit Fieber gemeldet, davon in fünf Fällen bei Personen mit bekannter Epilepsie. Fieberkrämpfe nach Impfung gehören zu den bekannten Nebenwirkungen. Außerdem wurden 22 afebrile Krampfanfälle berichtet, davon neun Fälle bei Personen mit Epilepsie. Der ursächliche Zusammenhang zwischen nicht febrilen Krampfanfällen und verschiedenen anderen Impfungen sind in der Literatur insbesondere für den Diphtherie-Tetanus-Ganzzellpertussis-Impfstoff kontrovers diskutiert worden. Bisher ist eine Evidenz für ein erhöhtes Risiko für die heute verfügbaren Impfstoffe nicht belegt.^{5,6}

Neuritis

In 36 Fällen wurden unterschiedliche Poly- und Mononeuritiden (außer Fazialisparese, die unten im Abschnitt „Neurologische Symptome“ aufgeführt sind) bei Patienten im Alter zwischen 18 und 74 Jahren beschrieben. Neuritiden sind auch nach inter pandemischen (saisonalen), trivalenten Influenzaimpfstoffen berichtet worden.

Myelitis (Entzündung des Rückenmarks)

Insgesamt wurden sechs Fälle einer Myelitis bei Personen im Alter von 20 bis 62 Jahren gemeldet. Der Zeitabstand zwischen Impfung und Beginn der Symptomatik lag zwischen einem Tag und 14 Tagen. Zwei dieser sechs Berichte entsprachen der Falldefinition einer Myelitis gemäß der Brighton Collaboration Working Group.⁷ Eine Myelitis kann verschiedene Ursachen haben, beispielsweise kann sie erregurbedingt (u. a. durch Viren), parainfektios, im Rahmen von verschiedenen Autoimmunerkrankungen oder paraneoplastisch auftreten.

Enzephalitis

Es wurden zwei Fälle einer Enzephalitis berichtet. In einem der beiden Fälle wurde eine Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Meningoenzephalitis festgestellt; ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist in diesem Fall nicht zu erkennen. In dem anderen Fall ergab die Untersuchung keinen Erregernachweis. Allerdings könnte ein großes Spektrum von Erregern, die im Untersuchungsprogramm nicht enthalten waren, die Enzephalitis verursacht haben.

Zentrale demyelinisierende Erkrankungen

Es wurden zwei Fälle einer Multiplen Sklerose (MS) und ein Fall eines KIS (klinisch isoliertes Syndrom, eine erstmalige klinische Symptomatik, deren Präsentation auf den Beginn einer Multiplen Sklerose hindeutet) gemeldet. Bei insgesamt elf Patienten mit bekannter Multipler Sklerose kam es zwischen zwölf Stunden und 39 Tagen zu einem Schub einer bestehenden MS (in zwei Fällen war der genaue Zeitabstand nicht angegeben). Eine Frau erlitt sieben Tage nach der Pandemrix®-Impfung und zehn Tage nach einer saisonalen Grippeimpfung eine ADEM (akute disseminierte Enzephalomyelitis; Level 3 der Falldefinition der Brighton Collaboration Working Group⁷). Eine zweite Meldung bezieht sich auf ein vierjähriges Kind mit der Verdachtsdiagnose ADEM. Fälle von Enzephalomyelitis wurden auch nach saisonalen Grippeimpfstoffen berichtet.

Apoplex, Hirninfarkt und transitorisch ischämische Attacke (TIA)

Zwei Fälle eines Schlaganfalls, vier Fälle eines Hirninfarkts und ein Fall einer transitorisch ischämischen Attacke wurden gemeldet.

Neurologische Symptome

Es wurden 30 Fälle von Paresen oder von Krankheitsbildern, die mit Paresen einhergingen, bei Personen im Alter von vier bis 79 Jahren (fünf Kinder, 25 Erwachsene) gemeldet. (Fälle, die bereits oben bei einer neurologischen Erkrankung aufgeführt sind, werden hier nicht noch einmal dargestellt.) 16 Patienten entwickelten eine (periphere) Fazialisparese bzw. Gesichtsparese, die übrigen 14 Meldungen beziehen sich auf unterschiedliche Paresen bzw. Krankheitsbilder. In Großbritannien liegt die Inzidenz der idiopathischen Fazialisparese in der Gesamtbevölkerung bei ca. 20 auf 100.000 Personen pro Jahr.⁸ Sie steigt mit dem Alter an. Geht man von einer ähnlichen Inzidenz in Deutschland aus, so würde man rein zufällig innerhalb einer Woche nach Impfung (bzw. innerhalb von zwei Wochen nach Impfung) 25 (bzw. 50) Fälle einer idiopathischen Fazialisparese erwarten. Gemeldet wurden jedoch in diesem Zeitraum zehn (bzw. 13) Fälle, sodass die Zahl der Meldungen, die das PEI erhalten hat, nicht auf ein Signal hinweist. Außerdem wurden insgesamt 64 Fälle mit dem Leitsymptom „Sensibilitätsstörungen“ bei Personen im Alter von acht bis 73 Jahren gemeldet. Dazu zählen verschiedene Symptombeschreibungen wie beispielsweise Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie oder Dysästhesie, die derzeit keiner einheitlichen Erkrankung zugeordnet werden können.

Peri-/Myokarditis

14 Berichte über den Verdacht einer Peri-/Myokarditis wurden mitgeteilt. Peri-/Myokarditis ist ein Sammelbegriff für entzündliche Herzmuskel- und Herzbeutelkrankungen unterschiedlicher Ätiologie. In über 50 Prozent der Fälle wird kein auslösendes Agens gefunden. Das klinische Bild ist vielfältig und reicht von asymptomatisch über Thoraxschmerz, Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörungen bis zum fulminanten kardiogenen Schock. Die Diagnose einer Peri-/Myokarditis basiert auf der Gesamtbeurteilung von Anamnese und klinischen Befunden. Häufigste Ursache ist eine Virusinfektion (Coxsackie-Viren, Enteroviren u. a.). Ohne Infektion kann eine Peri-/Myokarditis im Rahmen von entzündlich-rheumatischen und immunologischen Erkrankungen wie beispielsweise Kollagenosen auftreten oder in seltenen Fällen toxisch bedingt sein. Darüber hinaus gibt es isolierte Autoimmun-Peri-/Myokarditiden ohne zugrunde liegende andere Erkrankung. Die Hintergrundinzidenz der Peri-/Myokarditis ist unbekannt, auch aufgrund des vielfältigen klinischen Bildes und der schwierigen Diagnosesicherung. In den USA wird die Inzidenz auf 1–10/100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt. Aufgrund dieser anzunehmenden Hintergrundinzidenz wäre in der mit pandemischem Impfstoff geimpften Bevölkerungsgruppe eine Inzidenz von mehr als 50 Fällen in den ersten vier Wochen nach der Impfung zu erwarten. In den meisten dem PEI gemeldeten Fällen wurde nur eine spärliche Diagnostik übermittelt, somit lässt sich auch eine infektiöse Genese nicht mit Sicherheit ausschließen. Zudem wurden mit einer Ausnahme (Ergebnis unauffällig) keine Myokardbiopsien durchgeführt.

Autoimmunerkrankungen

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 31 Fälle eines Verdachts auf Erstmanifestation verschiedenster Autoimmunerkrankungen oder Auslösung eines Schubs einer Autoimmunerkrankung berichtet (Fälle, die bereits oben bei einer neurologischen Erkrankung aufgeführt sind, werden hier nicht noch einmal dargestellt). Die Meldungen umfassen ein breites Spektrum unterschiedlicher Erkrankungen von rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew, Psoriasis, Erythema nodosum, Colitis ulcerosa, Iritis, Lupus erythematoses, Typ-1-Diabetes und Immunthyreoiditis. In Anbetracht der Prävalenz der gemeldeten Erkrankungen in der Bevölkerung, die zudem durch einen schub- oder wellenförmigen Verlauf gekennzeichnet sind, ist die zeitliche Koinzidenz mit Erstsymptomen einer Autoimmunerkrankung bzw. eine Symptomänderung im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung durchaus zu erwarten. Insofern sind weder die Anzahl noch die Art der mitgeteilten Verdachts-

fälle auffällig. Anhand der Einzelfälle kann nicht beurteilt werden, ob es sich um einen zeitlich zufälligen oder ursächlichen Zusammenhang handelt.

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen in der Schwangerschaft

Es wurde ein Abort in der Frühschwangerschaft berichtet. Aborte in der Frühschwangerschaft treten spontan mit einer Häufigkeit von ca. 15 Prozent auf.

Todesfälle

Dem Paul-Ehrlich-Institut liegen 54 Meldungen über Todesfälle (36 männlich, 18 weiblich) im zeitlichen Zusammenhang mit pandemischer H1N1-Impfung (Pandemrix®) vor, drei der Patienten waren Kinder. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62,4 Jahre (Median 65,0 Jahre). In 46 Fällen bestanden schwere und in zwei Fällen leichte Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie; Zustand nach Thrombose). Bei 29 verstorbenen Personen erfolgte eine Autopsie, bei der in 24 Fällen eine andere Todesursache gefunden wurde. Bei zwei Patienten konnte auch durch Autopsie keine Ursache für den Tod festgestellt werden. In drei Fällen liegt dem Paul-Ehrlich-Institut der Obduktionsbericht noch nicht vor. In einem Fall ist der kausale Zusammenhang zwischen pandemischer Impfung und Tod des Geimpften vom Paul-Ehrlich-Institut als „möglich“ bewertet worden. Es handelt sich dabei um einen Patienten, der im zeitlichen Zusammenhang nach der Impfung mit Pandemrix® ein Guillain-Barré-Syndrom entwickelte und während des Aufenthaltes in einer Rehabilitationsklinik an einer Lungenembolie bei einer tiefen Beinvenenthrombose verstarb. In 36 Fällen wurde der ursächliche Zusammenhang mit „unwahrscheinlich“ bewertet, da eine andere Todesursache festgestellt wurde, auch bei einem Kleinkind, welches im engen zeitlichen Zusammenhang nach der Pandemrix®-Impfung verstarb. Das Kleinkind litt an einem schweren angeborenen Herzfehler und starker Einschränkung der Lungenfunktion. In der Obduktion wurden multiple Lungenvenenverschlüsse unterschiedlichen Alters sowie frische kleinherdige Lungeninfarkte nachgewiesen. Die Todesursache wird mit pulmokardialer Dekompensation bei kleinherdiger Lungenarterienembolie beschrieben, die also nicht im Zusammenhang mit der Impfung zu sehen ist. Bei drei Meldungen stehen noch immer für die Beurteilung wichtige Informationen aus. 14 Fälle sind abschließend nicht zu beurteilen: sieben aufgrund fehlender Information; zwei aufgrund unklarer Todesursache trotz Obduktion und fünf Fälle, bei denen es aufgrund des klinischen Verlaufs wahrscheinlicher ist, dass die Patienten an ihrer Grunderkrankung (z.B. schwerer, angeborener Herzfehler, Leukämie, schwere koronare Herzkrankheit, Nierenerkrankung) verstorben sind. Da jedoch weder eine Obduktion noch andere beweisende Untersuchungen durchgeführt wurden, konnte letztendlich keine definitive Todesursache ermittelt werden.

REFERENZEN

1. Weisser K et al.: Anaphylaktische Reaktionen nach Impfung mit Pandemrix® (pandemischer H1N1-Impfstoff). Bulletin Arzneimittelsicherheit 1/2010; www.pei.de/bulletin-sicherheit
2. Rüggeberg JU et al.: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007;25(31):5675-5684
3. Brotherton JM et al.: Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. CMAJ. 2008;179(6):525-533
4. Sejvar JJ et al.: Guillain-Barré Syndrome and Fisher Syndrome: Case Definitions and Guidelines for Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. The Brighton Collaboration Guillain-Barré Syndrome Working Group. Vaccine. 2010 (epub ahead of print). Verfügbar unter: www.brightoncollaboration.org
5. Davis RL et al.: Placing the risk of seizures with pediatric vaccines in a clinical context. Paediatr Drugs. 2003;5(11):717-722
6. Brown NJ et al.: Vaccination, seizures and 'vaccine damage'. Curr Opin Neurol. 2007;20(2):181-187

EPIDEMIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

In Deutschland wurde erstmals eine Grippeimpfung in der Schwangerschaft explizit empfohlen. Daher hat das Paul-Ehrlich-Institut eine begleitende Überwachung zur Verträglichkeit von A/H1N1v-Influenza-impfstoffen in der Schwangerschaft angeregt. Im Rahmen dieses bundesweiten Projekts wurde allen Schwangeren angeboten, sich im Berliner Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie registrieren zu lassen. Die Surveillance ist derzeit noch nicht abgeschlossen.⁹ In Deutschland und anderen europäischen Staaten werden epidemiologische Studien durchgeführt, um zu untersuchen, ob eine Assoziation zwischen den in Europa zugelassenen A/H1N1v-Influenza-impfstoffen und dem Auftreten eines Guillain-Barré-Syndrom (GBS) besteht.¹⁰ Erste Ergebnisse werden demnächst erwartet.

DATEN AUS DER EU

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die UAW-Verdachtsfälle aus der EU zu pandemischen Influenza-impfstoffen kontinuierlich in einem Bericht auf ihrer Homepage zusammengefasst. Parallel wurde das Sicherheitsprofil der pandemischen Impfstoffe von der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe und

7. Sejvar JJ et al.: Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. The Brighton Collaboration Encephalitis Working Group. *Vaccine*. 2007;25(31):5771-5792

8. Rowlands S et al.: The epidemiology and treatment of Bell's palsy in the UK. *Eur J Neurol*. 2002;9:63-67

9. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Berlin: Influenza: Embryonaltoxikologie Berlin setzt Impf-Surveillance und Beratung für Schwangere 2010/11 fort; www.embryotox.de/schweinegrippe.html

10. Paul-Ehrlich-Institut: Epidemiologische Untersuchung zum Guillain-Barré-Syndrom/ Miller-Fisher-Syndrom; www.pei.de/gbs-studie

11. www.pei.de/aerzte-apotheker

12. European Medicines Agency (EMA): Fifteenth pandemic pharmacovigilance update, 8 April 2010, EMA/213238/2010, Update number 15. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/influenza/updates.html

13. Weisser K et al.: Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (von Impfstoffen) nach dem Arzneimittelgesetz vom 1.1.2004 bis zum 31.12. 2005. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2007;50:1404-1417. Verfügbar unter: www.pei.de/bulletin-sicherheit-I-1

einer Ad-hoc-Expertengruppe in Zusammenarbeit mit der EMA bewertet.

Nach Angaben der EMA sind ca. 30 Millionen Personen in der EU mit Pandemrix® geimpft worden. Die Daten der Spontanerfassung haben laut EMA bisher keinen Anlass für eine Änderung des positiven Risiko-Nutzen-Verhältnisses gegeben. Allerdings wird derzeit Pandemrix® einer erneuten Risiko-Nutzen-Bewertung unterzogen, nachdem Mitte August bekannt wurde, dass in Schweden und Finnland Fälle von Narkolepsie (einer Erkrankung des Schlaf-Wach-Rhythmus) bei Kindern und Jugendlichen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit Pandemrix® auftraten. Ob es einen Zusammenhang zwischen der Influenza-A/H1N1v-Impfung und den registrierten Narkolepsiefällen gibt, ist fraglich. Weitere Informationen dazu befinden sich auf der Homepage des PEI.¹¹

Bis zum 31. März 2010 sind mindestens 488.600 Schwangere mit den beiden adjuvantierten Impfstoffen Pandemrix® oder Focetria® bzw. dem nicht adjuvantierten Impfstoff Celvapan® geimpft worden.¹² Hinweise aus der Spontanerfassung auf Komplikationen bei der Impfung von Schwangeren gibt es weder in Deutschland noch in anderen Ländern der Europäischen Union.

ZUSAMMENFASSUNG

Dem Paul-Ehrlich-Institut sind überwiegend nicht schwerwiegende UAW-Meldungen nach Impfung mit Pandemrix® (59,1% der Meldungen) berichtet worden. Darüber hinaus wurde ein großes Spektrum verschiedener Reaktionen (n=831) in zeitlichem Zusammenhang mit pandemischer Impfung dokumentiert.

Das Profil der berichteten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Pandemrix® entspricht dem bereits aus klinischen Prüfungen bekannten Nebenwirkungsprofil, mit Ausnahme von sehr seltenen anaphylaktischen Reaktionen und einzelnen neurologischen unerwünschten Reaktionen wie GBS/Miller-Fisher Syndrom, die erst nach Beginn der Impfkampagne beobachtet werden konnten. Vergleicht man den prozentualen Anteil bestimmter unerwünschter Reaktionen an der Gesamtzahl der gemeldeten Reaktionen für Pandemrix® mit dem saisonaler Grippeimpfstoffe, so zeigt sich eine gute Übereinstimmung. Allerdings sind blande Allgemein- und Lokalreaktionen vergleichsweise häufiger gemeldet worden.

Nach einer Befragung des Robert Koch-Instituts wurden etwa acht Prozent der Personen über 13 Jahren in Deutschland geimpft. Daraus ergibt sich eine Melderate von Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bzw. Impfkomplicationen für Pandemrix® von etwa drei Meldungen auf 10.000 Impfdosen. Diese Melderate ist deutlich höher als nach anderen Impfstoffen¹³, was auf eine hohe Meldebereitschaft der Fachkreise hinweist.

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass es sich bei den beschriebenen Meldungen um Verdachtsfälle handelt, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung aufgetreten sind. Eine aufgeführte unerwünschte Reaktion bedeutet nicht notwendigerweise, dass ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung besteht. Das vorhandene System der passiven Surveillance von Meldungen von Gesundheitsstörungen nach einer Impfung ist zumeist nicht in der Lage, Aussagen zur Kausalität einzelner Reaktionen mit einer Impfung zu machen. Es ist auch nicht in der Lage, Aussagen zur Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen nach Impfung zu treffen. Mit Hilfe der Spontanerfassung können jedoch rasch neue Risikosignale detektiert werden, deren wissenschaftliche und epidemiologische Bearbeitung weiteren Untersuchungen, zum Beispiel Studien, vorbehalten sein muss.

Im Rahmen der Spontanerfassung aus Deutschland wurden keine neuen Risikosignale für Influenza-A/H1N1v-Impfstoffe detektiert. Derzeit werden epidemiologische Studien in Deutschland und anderen europäischen Ländern durchgeführt, die eine mögliche Assoziation zwischen Influenza-A/H1N1v-Impfstoffen und GBS untersuchen.

// Saisonaler Grippeimpfstoff Afluria® 2010/2011: erhöhte Melderate von Fieber und Fieberkrämpfen bei Kindern unter fünf Jahren in Australien //

M. PFLEIDERER
B. KELLER-STANISLAWSKI
(PEI)

Zu Beginn der Influenzasaison in Australien im März und April 2010 wurde im Rahmen der australischen Influenzaimpfprogramme bei Kindern unter fünf Jahren eine deutlich erhöhte Melderate an Fieber und Fieberkrämpfen nach der Impfung mit Fluvax® beziehungsweise Fluvax® Junior 2010 beobachtet. Dieser Impfstoff entspricht dem in Deutschland und anderen EU-Mitgliedsländern zugelassenen trivalenten Influenzaimpfstoff Afluria® für die Saison 2010/2011. Der Artikel berichtet über den Stand der Ursachenforschung und die Konsequenzen für die Influenzasaison 2010/2011 in der nördlichen Hemisphäre.

HINTERGRUND

Westaustralien bietet seit vielen Jahren ein staatlich unterstütztes Programm zur Influenzaimpfung von Kindern zwischen sechs Monaten und fünf Jahren an. Im Gegensatz zu den vergangenen Jahren wurde in dieser Altersgruppe zu Beginn der Impfsaison 2010 in Australien, also während der Monate März und April, über eine deutlich erhöhte Zahl von Fieber und Fieberkrämpfen im zeitlichen Zusammenhang mit der Influenzaimpfung berichtet (Bericht der Therapeutic Goods Administration, TGA).¹ Insgesamt gingen bei der australischen Behörde TGA bis zum 4.6.2010 1.152 Meldungen von Fieber und 123 Meldungen von Krämpfen ein. Davon waren mindestens 948 Fiebermeldungen und 96 Meldungen von Krämpfen mit Fluvax®/Fluvax® Junior 2010 assoziiert. Ein Großteil der Berichte bezog sich auf Kinder unter fünf Jahren. Die derzeitige Datenlage weist darauf hin, dass Fluvax®/Fluvax® Junior 2010 vermehrt mit Fieber innerhalb von vier bis 24 Stunden nach der Impfung assoziiert ist. Die höhere Frequenz von Fieber ist offenbar auch Ursache für die höhere Rate von Fieberkrämpfen bei Kindern im Alter zwischen sechs Monaten und fünf Jahren. Fluvax® 2010 entspricht dem in Deutschland, anderen EU-Mitgliedsländern und in den USA zugelassenen trivalenten Influenzaimpfstoff Afluria® 2010/2011. In Australien wird Fluvax® 2010 in einer Kinderformulierung (Fluvax® 2010 Junior; 0,25 ml) und einer Erwachsenenformulierung (0,5 ml) angeboten. Kinder in Australien wurden 2010 mit beiden Formulierungen geimpft. In Deutschland ist ausschließlich die Erwachsenenformulierung von Afluria® 2010/2011 zugelassen. Der Impfstoff wird von dem australischen Unternehmen CSL² hergestellt und enthält wie alle anderen Influenzaimpfstoffe für die Saison 2010/2011 neben der A/H1N1v-Komponente, die auch in allen pandemischen Impfstoffen enthalten war, eine H3N2- und eine Influenza-B-Komponente.³

HÄUFIGKEIT DER MELDUNGEN VON FIEBERKRÄMPFEN IN AUSTRALIEN

Die Meldehäufigkeit von Fieberkrämpfen für saisonale trivalente Influenzaimpfstoffe betrug in diesem Jahr neun auf tausend Dosen in Westaustralien und fünf auf tausend Dosen in anderen Gebieten Australiens. Im Vergleich dazu lag die Melderate für den pandemischen monovalenten Influenza-A/H1N1v-Impfstoff in der Vorsaison zwischen 0,6 und 0,8 auf tausend Dosen. Diese deutlich höhere Rate an Fieberkrämpfen muss jedoch vor dem Hintergrund der intensiven Berichterstattung durch die lokale Presse, die vermutlich das Melden von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) stimuliert hat, vorsichtig interpretiert werden. Weitere Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass die erhöhte Melderate von Fieberkrämpfen ein Impfstoff-spezifisches Problem ist. Influvac® (Abbott) und Vaxigrip® (Sanofi Pasteur) wurden in einer Größenordnung von einigen tausend Dosen an Kinder unter fünf Jahren verimpft, ohne dass eine erhöhte Rate von Fieberkrämpfen berichtet worden ist.

URSACHENFORSCHUNG

In Folge dieser ungewöhnlich hohen UAW-Melderate wurden in Australien umfangreiche Analysen und Untersuchungen durchgeführt. Zunächst wurde der Frage nachgegangen, ob eine Basisimmunität gegen Influenza A/H1N1v, die durch Infektion oder Impfung mit dem pandemischen Impfstoff erworben worden war, die Reaktionen erklären könnte. In den klinischen Studien zeigte sich jedoch, dass die Fiebertate bei Kindern mit vorbestehender Immunität gegen Influenza A/H1N1v niedriger war als bei Kindern ohne vorbestehende Immunität. Dies weist darauf hin, dass eine vorbestehende Immunität nicht mit vermehrten Fieberkrämpfen nach Impfung mit Fluvax[®]/Fluvax[®] Junior 2010 assoziiert ist. Es gab keine Hinweise auf ein Dosisproblem. Weitere umfangreiche Untersuchungen erbrachten auch keinen Hinweis auf Mängel bei der Herstellung oder Lagerung der Impfstoffchargen. Bei der Überprüfung besonders wichtiger Herstellungsparameter, wie zum Beispiel des korrekten Antigengehaltes, der Endotoxinlimits, der vollständigen Spaltung der Virionen sowie der vollständigen Inaktivierung der Impfviren, wurden keine kritischen Abweichungen von den in der Zulassung oder in den Monografien des Arzneibuchs festgelegten Kriterien ermittelt. Darüber hinaus wurden keine Auffälligkeiten bei der aseptischen Abfüllung des Endprodukts festgestellt, sodass mikrobiologische Kontaminationen unwahrscheinlich sind. Darüber hinausgehende Untersuchungen, wie zum Beispiel eine vergleichende HPLC-Analyse des Proteinprofils von Fluvax[®] 2010 und anderen Influenzaimpfstoffen, die Ermittlung des RNA-Gehalts oder In-vitro-Zytokin-Aktivierungsstudien, sind derzeit noch nicht vollständig abgeschlossen. Die verfügbaren Zwischenergebnisse geben jedoch ebenfalls keinen eindeutigen Hinweis auf Besonderheiten von Fluvax[®] 2010 im Vergleich zu anderen saisonalen Influenzaimpfstoffen. Lediglich in einem von mehreren unterschiedlichen In-vitro-Zytokin-Aktivierungstests waren bei Fluvax[®] 2010 die Interferon-alpha (IFN- α)- und Interleukin-6 (IL-6)-Werte erhöht. Sie wichen jedoch nicht von denen ab, die für Fluvax[®] 2009 gemessen wurden, das nicht mit einer erhöhten Fieberkrampfrate assoziiert war. Andere In-vitro-Tests ergaben ebenfalls nur gering voneinander abweichende Zytokin-Expressionsprofile und liefern somit keine Hinweise auf eine höhere Pyrogenität. Alle Testverfahren wurden mit peripheren Blutzellen (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) von Erwachsenen durchgeführt. RNA als ein weiterer bedeutender Pyrogenitätsfaktor konnte bislang nicht im Endprodukt nachgewiesen werden. Diese Analyse bedarf allerdings noch einer genaueren Abklärung. Bislang verfügbare Ergebnisse aus vergleichenden In-vivo-Pyrogenitätsstudien mit Kaninchen zeigen keine Auffälligkeiten. Entsprechende Daten aus Studien mit Frettchen liegen noch nicht vor.

FAZIT

Die Fach- und Gebrauchsinformation für Afluria[®] 2010/2011 wurde dem aktuellen Kenntnisstand angepasst und enthält einen Warnhinweis zum Risiko von Fieberkrämpfen. Eine Altersbeschränkung bezüglich der Impfung von Kindern unter fünf Jahren ist eingeführt worden. Das Paul-Ehrlich-Institut weist darauf hin, dass Afluria[®] in dieser Grippesaison in der Altersgruppe von Kindern unter fünf Jahren nicht eingesetzt werden soll. Die Analyse aller bisher vorliegenden Daten ergibt bisher keine eindeutigen Hinweise auf die Ursache der erhöhten Melderate von Fieber und Fieberkrämpfen in Folge einer Impfung mit Fluvax[®]/Fluvax[®] Junior 2010 bei Kindern unter fünf Jahren in Australien. Nach Einschätzung der australischen Gesundheitsbehörden ist es aber wahrscheinlich, dass die geschilderte Problematik produktspezifisch ist, d. h. zunächst nicht auf andere Impfstoffe der Saison 2010 der südlichen Hemisphäre bzw. der Saison 2010/2011 der nördlichen Hemisphäre übertragen werden kann. Insgesamt gilt es jedoch, angesichts der besonderen Situation, also der Rückkehr von einem pandemischen zu einem saisonalen Influenzaimpfkonzept, alle Influenzaimpfstoffe der neuen Saison bezüglich ihrer Nebenwirkungen besonders sorgfältig zu beobachten, insbesondere, was deren Anwendung bei Kindern betrifft.

REFERENZEN

1. www.tga.gov.au/alerts/medicines/flu vaccine-report100702.htm
2. www.csi.com.au/s1/csi/auhq/1182280826145/content/1182280826258/home.htm
3. www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations/en

// Piperacillin/Tazobactam: Inkompatibilität mit Ringer-Laktat-Lösung und Aminoglykosiden //

T. GRÜGER
U. BRIXIUS
(BfArM)

Generische Formulierungen des Antibiotikums Piperacillin/Tazobactam unterscheiden sich von der entsprechenden Formulierung des Originalpräparates hinsichtlich ihrer Kompatibilität mit Ringer-Laktat-Lösung und mit bestimmten Aminoglykosid-Antibiotika. Diese Unterschiede sind bei der Applikation im klinischen Alltag besonders zu berücksichtigen, damit Patienten nicht durch mangelnde Wirksamkeit der verabreichten Antibiotika gefährdet werden.

HINTERGRUND

Arzneimittel mit den Wirkstoffen Piperacillin und Tazobactam sind zur parenteralen Behandlung bestimmter mittelschwerer bis schwerer Infektionen zugelassen. Seit 2008 ist das Originalpräparat in einer neuen Formulierung zugelassen (Tazobac® EF bzw. Tazocin EF als Parallelimport).^{1,2} Es sind jedoch mehrere generische Arzneimittel mit herkömmlicher Formulierung verfügbar (s. Kasten S. 12).

IN-/KOMPATIBILITÄT MIT RINGER-LAKTAT-LÖSUNG

Die aktuell nur noch für generische Piperacillin/Tazobactam-haltige Arzneimittel verwendete Formulierung ist inkompatibel mit Ringer-Laktat-Lösung und darf daher nicht mit dieser rekonstituiert oder gemischt werden.³ Verantwortlich für diese Inkompatibilität sind möglicherweise zweiwertige Metallionen, die als Verunreinigung in Ringer-Laktat-Lösung auftreten und zu einem Abbau des Piperacillins führen.² Durch die Neuformulierung des Originalpräparates – das zusätzlich den Chelatbildner EDTA und Citronensäure enthält – im Jahr 2008 ist dieses nunmehr kompatibel mit Ringer-Laktat-Lösung.^{1,2} Zur Gewährleistung der Anwendungssicherheit von Piperacillin/Tazobactam enthalten die Produktinformationen der generischen Arzneimittel bereits neben einem Hinweis im Abschnitt 6.2 der Fachinformation auch folgenden Warnhinweis zur Inkompatibilität (sowohl auf dem jeweiligen Primärbehältnis als auch auf der äußeren Faltschachtel): „Nicht in Ringer-Laktat-Lösung (nach Hartmann) aufnehmen und verdünnen.“

INKOMPATIBILITÄT MIT AMINOGLYKOSIDEN

Die Mischung von Piperacillin/Tazobactam mit Aminoglykosiden führt zur Inaktivierung der Aminoglykoside und muss daher vermieden werden.^{1,2,4,5} Dies gilt sowohl für die generischen Formulierungen als auch für die Neuformulierung des Originalpräparates.¹

Wegen der dargestellten Inkompatibilität wird empfohlen, bei einer Kombinationstherapie grundsätzlich Piperacillin/Tazobactam und das gewählte Aminoglykosid nur getrennt zu lösen und zu applizieren.

Aufgrund der Neuformulierung kann das Arzneimittel des Originators allerdings in klinischen Ausnahmesituationen unter ganz bestimmten, in der Fachinformation beschriebenen Konzentrationsbedingungen über ein Y-förmiges Infusionsbesteck zusammen mit Amikacin oder Gentamicin⁶ verabreicht werden.¹ Eine gleichzeitige Applikation mit anderen Aminoglykosiden wie zum Beispiel Tobramycin führt jedoch zu einer Inaktivierung des Aminoglykosids. Da die Inaktivierung der Aminoglykoside durch die generischen Formulierungen von Piperacillin/Tazobactam stärker ausgeprägt ist als durch das Originalpräparat, dürfen diese keinesfalls gleichzeitig mit Aminoglykosiden über einen gemeinsamen Zugang verabreicht werden. Deshalb enthalten die Produktinformationen der generischen Arzneimittel von

REFERENZEN

1. Fachinformation zu Tazobac® EF 4 g/0,5 g, Pfizer, Stand Februar 2010
2. Desai NR et al.: Zosyn (piperacillin/tazobactam) reformulation: Expanded compatibility and coadministration with lactated Ringer's solutions and selected aminoglycosides. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(2):303–314
3. Greene CE, Watson ADJ: Antimicrobial Drug Formulary. In: Greene CE (ed): *Infectious diseases of the dog and cat.* WB Saunders Company, Philadelphia (USA) 1998; 2. Edition: 790-921
4. Benveniste R et al.: Structure activity relationships among the aminoglycoside antibiotics: role of hydroxyl and amino groups. *Antimicrob Agents Chemother.* 1973;4:402-409
5. Pfaller MA et al.: Comparative study of the ability of four aminoglycoside assay techniques to detect the inactivation of aminoglycosides by beta-lactam antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1984;2(2):93-100
6. nach Abschluss eines das Originalpräparat betreffenden Harmonisierungsverfahrens nach Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG

Piperacillin/Tazobactam bereits neben einem Hinweis im Abschnitt 6.2 der Fachinformation auch folgenden Warnhinweis zur Inkompatibilität (sowohl auf dem jeweiligen Primärbehältnis als auch auf der äußeren Faltschachtel): „Nicht zusammen mit Aminoglykosiden mischen oder zusammen anwenden.“

MELDUNGEN VON VERDACHTSFÄLLEN AN DAS BfArM

Dem BfArM sind bis August 2010 keine Nebenwirkungsfälle berichtet worden, in denen es aufgrund dieser Besonderheiten zu unerwünschten Wirkungen gekommen ist. Allerdings sind bei einer festgestellten mangelnden Wirksamkeit als Folge einer Inaktivierung der applizierten Antibiotika keine Berichte zu möglichen Nebenwirkungen zu erwarten, da der Arzt eine fehlende Wirksamkeit ursächlich eher dem Verlauf der Grunderkrankung als dem Verlust der pharmakologischen Wirkung zuschreiben wird.

EMPFEHLUNGEN FÜR DIE ANWENDUNG

Zur Erhöhung der Anwendungssicherheit von Piperacillin/Tazobactam für die Patienten sollten Ärzte, klinisches Pflegepersonal und Klinikapotheker folgende Hinweise berücksichtigen:

- Generische Piperacillin/Tazobactam-haltige Arzneimittel dürfen nicht mit Ringer-Laktat-Lösung rekonstituiert oder gemischt werden.
- Piperacillin/Tazobactam-haltige Arzneimittel dürfen unabhängig von der Formulierung generell nicht mit Aminoglykosiden gemischt und sollten getrennt verabreicht werden.
- Eine Ausnahme von der getrennten Verabreichung von Piperacillin/Tazobactam und Aminoglykosiden gilt nur unter bestimmten Voraussetzungen, ausschließlich für das Arzneimittel des Originators und nur in Verbindung mit den Aminoglykosiden Amikacin oder Gentamicin.^{1,6}
- Rekonstituierte generische Piperacillin/Tazobactam-haltige Lösungen sollten entsprechend deutlich gekennzeichnet werden, um die korrekte Anwendung sicherzustellen.
- Die Medikationsliste von Patienten sollte überprüft werden, um zu gewährleisten, dass bei gleichzeitiger Verordnung von Aminoglykosiden und Piperacillin/Tazobactam-haltigen Arzneimitteln die genannten Einschränkungen berücksichtigt werden.
- Falls Zweifel bestehen, ob generische Piperacillin/Tazobactam-haltige Arzneimittel oder das Originalpräparat über die Apotheke bezogen werden, sollte vor der Rekonstituierung oder Verabreichung der Krankenhausapotheker um Rat gefragt werden.

Detaillierte Informationen zur In-/Kompatibilität einzelner Piperacillin/Tazobactam-haltiger Produkte können der entsprechenden Fachinformation im Abschnitt 6.2 entnommen werden.

Im Verkehr befindliche Generika von Piperacillin/Tazobactam

Stand: Arzneimittelinformationssystem (AMIS) v. 13.09.10

Piperacillin/Tazobactam Stragen
 Piperacillin/Tazobactam Kabi
 Piperacillin/Tazobactam HEXAL
 Piperacillin und Tazobactam IBISQUS
 Piperacillin/Tazobactam Orchid Europe Ltd
 Piperacillin plus Tazobactam-ratiopharm

// Finasterid: Brustkrebsrisiko bei Männern //

B. SACHS
(BfArM)

Aufgrund von Fallberichten und eines biologisch plausiblen Mechanismus hat die Pharmakovigilanzarbeitsgruppe (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA eine Überprüfung des Risikoverdachts auf Brustkrebs bei Männern, die unterschiedliche Dosen des Wirkstoffes Finasterid einnehmen, durchgeführt. Die PhVWP kam zu dem Schluss, dass ein erhöhtes Brustkrebsrisiko unter Finasterid nicht ausgeschlossen werden könne, obwohl nur relativ wenige Daten dazu vorliegen. Daher sollte dieses Risiko in der Produktinformation aufgeführt werden. Ärzte, die Finasterid verschreiben, werden darauf hingewiesen, ihre Patienten zu bitten, alle Brustveränderungen unter der Anwendung zu berichten.

FINASTERID ZUR BEHANDLUNG DES BENIGNEN PROSTATASYNDROMS UND MÄNNLICHEN HAARAUSFALLS

Testosteron wird in der Prostata und in der Haut durch die 5 α -Reduktase Typ II zu dem potenten Androgen Dihydrotestosteron (DHT) verstoffwechselt. DHT entfaltet seine Wirkung in diesen Organen nach einer Bindung an den Androgenrezeptor.¹ Finasterid hemmt kompetitiv die 5 α -Reduktase Typ II und dadurch die Konversion von Testosteron zu DHT.^{2,3} In der Folge wird der systemische DHT-Spiegel um ca. 70 Prozent und die DHT-Konzentration in der Prostata um 90 Prozent gesenkt.^{4,5}

Das normale Wachstum der Prostata und ihre Vergrößerung sowie die Entwicklung eines benignen Prostatasyndroms (BPS) sind abhängig von DHT.⁶ In Deutschland leben zurzeit ca. zwölf Millionen Männer im Alter von über 50 Jahren. Eine repräsentative Untersuchung dieser Männer hat gezeigt, dass ca. 41 Prozent an behandlungsbedürftigen Symptomen des unteren Harntraktes, die international als LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) bezeichnet werden, und 27 Prozent an einer vergrößerten Prostata leiden.^{6,7}

Die androgenetische Alopezie entsteht durch ein Zusammenspiel genetischer und hormoneller Faktoren. Es wird vermutet, dass der Haarfollikel nach einem individuellen, genetisch determinierten Zeitraum empfindlich gegenüber Androgenen wird und es in der Folge zu einer Miniaturisierung der Haarfollikel kommt. DHT ist das entscheidende Androgen im Haarfollikel für die Entwicklung der androgenetischen Alopezie.⁸ Diese betrifft etwa die Hälfte der Männer mit europäischer Abstammung bis zum Alter von 50 Jahren in unterschiedlichem Ausmaß.^{9,10}

Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkungen ist Finasterid in Deutschland seit 1994 zur Behandlung des BPS in einer Formulierung von 5 mg pro Tablette (Proscar[®], Beispiele für Generika: Finasterid STADA[®] 5 mg, Finasterid Hexal[®] 5 mg, Finasterid-ratiopharm[®] 5 mg) und seit 1998 zur Behandlung der androgenetischen Alopezie bei Männern (1 mg pro Tablette; Propecia[®], Beispiele für Generika: Finapril[®], Finasterid AbZ[®] 1 mg, Finasterid-CT[®] 1 mg) in verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zugelassen. Die Dosierung beträgt für beide Arzneimittel eine Tablette pro Tag.

BRUSTKREBS UNTER FINASTERID

Brustkrebs ist primär eine Erkrankung der Frau. In Europa treten ca. ein Prozent aller Brustkrebsfälle bei Männern auf, mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 1 : 100.000 Männer.^{11,12} Diese Seltenheit erschwert die Durchführung genauerer epidemiologischer Untersuchungen.¹³ Im Gegensatz zur Brustkrebserkrankung der Frau, bei der das mittlere Erkrankungsalter bei 62 Jahren liegt¹⁴, zeigt der Brustkrebs bei

Männern eine Spitze in der Altershäufigkeit bei 71 Jahren.^{15, 16} Als Risiko- oder Assoziationsfaktoren für den Brustkrebs bei Männern werden Alter, genetische Faktoren (BRCA-Mutationen, Klinefelter-Syndrom) sowie hormonelle Besonderheiten genannt.¹³ Letztere beziehen sich auf das Östrogen-Androgen-Gleichgewicht.¹² Die Bedeutung einer Gynäkomastie für den Brustkrebs bei Männern wird kontrovers diskutiert.^{17, 18}

Klinisch imponiert der Brustkrebs bei Männern unter anderem durch Knotenbildung hinter der Mamille (Brustwarze), Ausfluss aus der Brustwarze sowie Einzug der Brustwarze.^{12, 19} Die Behandlung orientiert sich an den Therapiekonzepten der Brustkrebserkrankung bei Frauen.^{12, 13} Die Überlebensraten sind jedoch geringer, da die Diagnose später, also in einem weiter fortgeschrittenen Stadium, gestellt wird und die Patienten älter sind.^{12, 20}

Das Nebenwirkungsspektrum von Finasterid bei Männern ist vor allem durch herabgesetzte Libido, Störungen der Sexualfunktionen wie Impotenz, Ejakulationsstörungen sowie durch Gynäkomastie und Berührungsempfindlichkeit der Brust gekennzeichnet.^{2, 21} Da Östrogene bei Männern aus der Konversion von Androgenen zu Östrogenen entstehen, führt ein finasteridbedingter Anstieg des Testosteronspiegels konsekutiv zu einem Anstieg des Estradiolspiegels.^{22, 23} Die Bedeutung von Östrogenen in der Entwicklung eines hormonsensitiven Brustkrebsses bei Männern wird durch erfolgreiche Östrogen-Deprivationstherapien deutlich.²⁴ Obwohl unter Finasteridanwendung keine Änderung des Androgen-Östrogen-Verhältnisses beobachtet wurde, könnten die absoluten Veränderungen für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko von Bedeutung sein.²²

STUDIEN ZU FINASTERID

Aus präklinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Finasteridbehandlung und einer Brustkrebserkrankung bei Männern.

In kontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer bis zu fünf Jahren und offenen Verlängerungsstudien bis zu sechs Jahren wurden bei ca. 4.000 Männern, die Finasterid 1 mg einnahmen, keine Fälle von Brustkrebs beobachtet. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Brustkrebsinzidenz in dieser jüngeren Population per se gering ist und daher die Anzahl der eingeschlossenen Patienten sowie die Expositions- und Beobachtungszeiträume möglicherweise nicht geeignet waren, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festzustellen.²²

Unter Anwendern von Finasterid 5 mg gab es in den Studien mit einer Dauer von einem Jahr oder länger insgesamt sieben Fälle von Brustkrebs gegenüber drei Fällen in den nicht finasteridexponierten Gruppen (Finasterid: 7,8 pro 100.000 Patientenjahre, 95%-Konfidenzintervall: 3,7–16,4 versus 3,8 pro 100.000 Patientenjahre, 95%-Konfidenzintervall: 1,2–11,9).

Auch wenn sich ein Trend zu einem häufigeren Auftreten von Brustkrebs bei Patienten unter Finasterid zeigte, lassen sich aus diesen wenigen beobachteten Fällen keine sicheren Aussagen ableiten.²²

In einer epidemiologischen Studie aus England, in der ca. 15.000 Patienten Finasterid 5 mg erhielten und über ein Jahr beobachtet wurden, traten zwei Fälle von Brustkrebs und vier Fälle nicht maligner Brustveränderungen auf. Allerdings erlaubte diese Studie wegen des kurzen Beobachtungszeitraums und unzureichender Angaben zu den Fällen keine gesicherten Aussagen in Bezug auf ein Brustkrebsrisiko. Zu Finasterid 1 mg liegen aus dem Zeitraum 1997 bis 2009 weltweit drei Spontanberichte über Brustkrebs bei Männern vor. In Bezug auf Finasterid 5 mg wurden aus dem Zeitraum 1992 bis 2009 weltweit 50 Fälle von Brustkrebs bei Männern gemeldet²², davon wurden 44 von Ärzten oder Angehörigen von

Heilberufen berichtet. Obwohl die Anwendung von Finasterid bei Frauen kontraindiziert ist, wurden auch vier Fälle von Brustkrebs bei Frauen unter Off-Label-Anwendung bekannt.²²

KONSEQUENZEN FÜR ÄRZTE UND PATIENTEN

Die PhVWP stellte fest, dass es Hinweise auf ein möglicherweise vermehrtes Auftreten von Brustkrebs bei Männern unter der Behandlung mit Finasterid gibt. Angesichts der ungesicherten Erkenntnislage ist eine Schlussfolgerung hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs zurzeit nicht möglich. Allerdings kann ein erhöhtes Risiko für das Auftreten dieser schwerwiegenden Erkrankung auch nicht sicher ausgeschlossen werden.

Daher wird ein entsprechender Hinweis in die Produktinformationen finasteridhaltiger Arzneimittel aufgenommen. Dieser fordert die Patienten auf, alle Brustveränderungen, die unter einer Finasteridbehandlung auftreten, ihrem Arzt zu berichten, da diese Anzeichen einer Brustkrebserkrankung sein könnten.

Gynäkomastie ist eine bekannte Nebenwirkung von Finasterid. Wenn sie aufgrund dieser Bekanntheit seltener abgeklärt wird, könnte eine Brustkrebsdiagnose versäumt oder verzögert werden. Daher wird den Ärzten empfohlen, jede Gynäkomastie sowie andere Brustveränderungen unter Anwendung von Finasterid abzuklären, um eine maligne Erkrankung auszuschließen.

REFERENZEN

1. Finn DA et al.: A new look at the 5alpha-reductase inhibitor finasteride. *CNS Drug Rev.* 2006;12(1):53-76
2. Fachinformation Proscar®. Stand der Information Juni 2010
3. Suzuki R et al.: Saturable binding of finasteride to steroid 5alpha-reductase as determinant of nonlinear pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2010;25(2):208-213
4. Gormley GJ: Finasteride: a clinical review. *Biomed. Pharmacother.* 1995;49(7-8):319-324
5. Scardino PT: The prevention of prostate cancer – the dilemma continues. *N Engl J Med.* 2003;349(3):297-299
6. AWMF-Leitlinie: Diagnostik und Differenzialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms (BPS). Leitlinien-Register Nr. 043/034, Stand 02/2009; <http://leitlinien.net>
7. Berges R et al.: Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur Urol.* 2001;39:682-687
8. Hanneken S et al.: Androgenetische Alopezie. Aktuelle Aspekte eines vertrauten Phänotyps. *Hautarzt.* 2003;54:703-712
9. Ellis JA et al.: Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Exp Rev Mol Med.* 2002;19.
10. Hamilton JB: Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci.* 1951;53:708-728
11. Sasco AJ et al.: Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer.* 1993;53:538-549
12. Hofer C et al.: Das Mammakarzinom beim Mann. *Urologe A.* 2010; published online 2010 Aug 13. DOI 10.1007/s00120-010-2356-y
13. Nahleh Z et al.: Male breast cancer: a gender issue. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3(8):428-437
14. AWMF-Leitlinie: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinien-Register Nr. 032/045, Stand 04/2008; <http://leitlinien.net>
15. Giordano SH et al.: Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;101:51-57
16. Anderson WF et al.: Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* 2004;83:77-86
17. Fentiman IS: Male breast cancer. *Lancet.* 2006;367:595-604
18. Weiss JR et al.: Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):20-26
19. Donegan WL et al.: Breast Cancer in men. *Surg Clin North Am.* 1996;76(2):343-363
20. Erhan Y et al.: Invasive lobular carcinoma of the male breast. *Can J Surg.* 2006;49(5): 365-366
21. Fachinformation Propecia®. Stand der Information März 2010
22. MHRA PUBLIC ASSESSMENT REPORT. The risk of male breast cancer with finasteride. December 2009. www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON065479
23. Bayram F et al.: Comparison of high-dose finasteride (5 mg/day) versus low-dose finasteride (2.5 mg/day) in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(4):467-471
24. Suzuki T et al.: Intratumoral estrogen production in breast carcinoma: significance of aromatase. *Breast Cancer* 2008;15(4):270-277
25. Wilton L et al.: The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy: a non-interventional observational cohort study in 14,772 patients. *Br J Urol.* 1996;78(3):379-384

// Pharmakovigilanz bei Kindern //

D. OBERLE

C. PÖNISCH

(PEI)

N. PAESCHKE

B. LEHMANN

(BFARM)

D. MENTZER

(PEI)

In einer von der Europäischen Kommission in Auftrag gegebenen und 2006 publizierten Untersuchung zeigte sich, dass Deutschland bezüglich der Melderate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Kindern im europäischen Vergleich sehr weit hinten liegt. Die Spontanmeldung und -erfassung von UAW-Verdachtsfällen nach der Zulassung im Rahmen der Pharmakovigilanz bei Kindern hat einen ebenso wichtigen und hohen Stellenwert wie bei Erwachsenen.

HINTERGRUND

Im Jahr 2006 veröffentlichte das Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung ISI, Karlsruhe, in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Klinische Studien der Universität Tübingen, den im Auftrag der Europäischen Kommission erstellten europaweiten Vergleich von UAW-Spontanmeldungen an die nationalen Arzneimittelbehörden.¹ Während Deutschland darin im europaweiten Ranking für die Jahre 2003 und 2004 (alle Meldungen) bezogen auf die Bevölkerungszahl an neunter Stelle (von 26 Ländern) liegt, erreicht es bezogen auf Meldungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren im Jahr 2004 nur den 13. Platz. Ganz anders der Spitzenreiter Schweden, der sowohl insgesamt als auch bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bezogen auf die Einwohnerzahl die höchste UAW-Melderate in der EU aufweist. Gegenüber Deutschland ist die Melderate von UAW bei Kindern und Jugendlichen achtfach höher. Auch andere Mitgliedstaaten wie Frankreich, Tschechische Republik, Italien und Irland haben höhere Melderaten, speziell bei Kindern und Jugendlichen. Die Gründe für das europaweit unterschiedliche Meldeverhalten sind nicht bekannt.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat dies zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKM) zum Anlass genommen, im Jahr 2007 einen Leitfa-den zur Meldung von UAW bei Kindern zu veröffentlichen.²

UAW BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

Die menschliche Entwicklung bis zum Erwachsenenalter (fötale/embryonale Phase, Geburt, Säuglingszeit, Pubertät, Wachstumsabschluss) ist eine besonders vulnerable Periode für das Auftreten von UAW.³ Diese stellen bei Kindern somit ein Public-Health-Problem dar, insbesondere auch unter dem Aspekt, dass im pädiatrischen Bereich viele der aktuell verwendeten Arzneimittel außerhalb der Zulassung für die Therapie bei Kindern („off label use“) eingesetzt werden.^{4,5} Diese Verordnungs- und Verschreibungspraxis birgt potenziell ein Risiko für UAW.²

In einer Meta-Analyse, die 17 prospektive Studien umfasste, betrug die UAW-Gesamtinzidenz bei Kindern, die stationär behandelt wurden, 9,53 Prozent (95%-Konfidenzintervall [KI], 6,81–12,26), wovon 12,29 Prozent (95%-KI, 8,43–16,17) schwerwiegende UAW waren.⁶ Die Gesamtrate für stationäre Aufnahmen aufgrund von UAW lag bei 2,09 Prozent (95%-KI: 1,02–3,77). Dabei waren 39,3 Prozent (95%-KI: 30,7–47,9) der UAW, die einen Krankenhausaufenthalt notwendig machten, lebensbedrohlich. Im ambulanten Bereich lag die Inzidenz für UAW bei 1,46 Prozent (95%-KI: 0,7–3,03), wobei zu berücksichtigen ist, dass sich die Schätzung hierfür nur auf Daten aus drei Studien stützt.

ZEITLICHER VERLAUF DER UAW-MELDERATE IN DEUTSCHLAND

Um zu analysieren, ob sich das Meldeverhalten in Deutschland in den letzten Jahren verändert hat, wurde die UAW-Melderate pro Million Einwohner (Spontanmeldungen ohne Verdachtsfälle aus Studien)

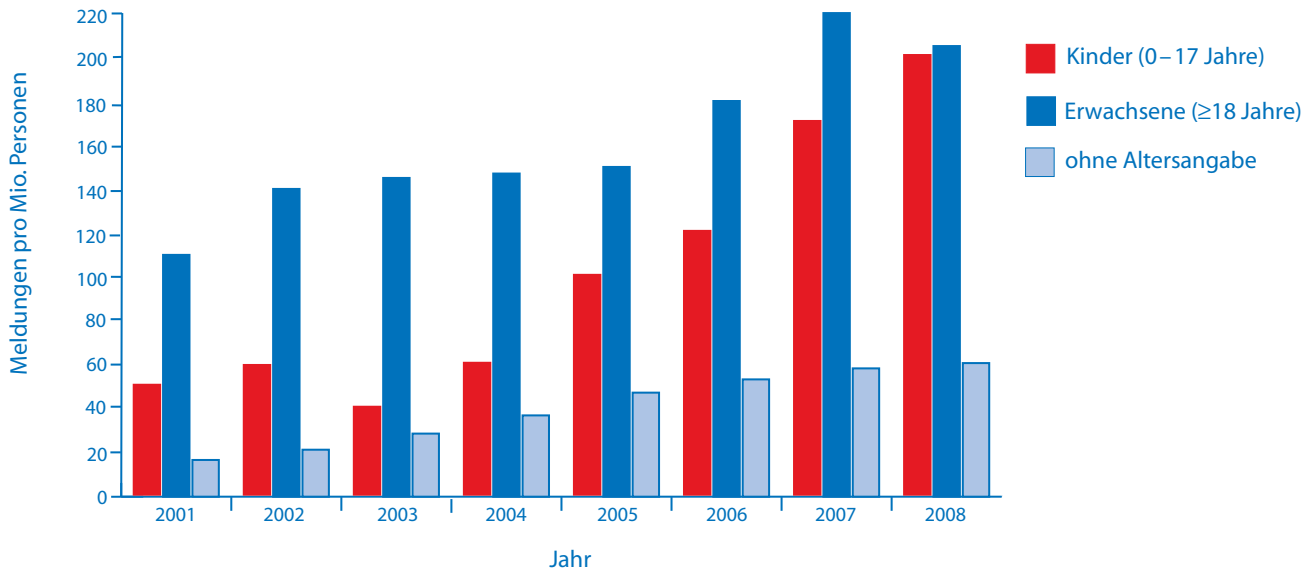


Abbildung 1:
Meldungen zu UAW-Verdachtsfällen bei Kindern und Erwachsenen im Zeitraum von 2001 bis 2008 aus Deutschland ohne Verdachtsfälle aus Studien (Stand: August 2010, Quellen: BfArM- und PEI-Datenbank)

jeweils für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sowie für Erwachsene im Zeitraum von 2001 bis 2008 untersucht (Abb.1). Das Jahr der H1N1-Pandemie (2009) wurde bewusst ausgespart, um eine Vergleichbarkeit der Meldejahre zu gewährleisten. Die Daten zum Bevölkerungsstand wurden vom Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt.

Zwischen 2001 und 2008 stiegen sowohl die Gesamtzahl der UAW-Spontanmeldungen bezogen auf eine Million Einwohner als auch das Kinder-Erwachsenen-Verhältnis der Meldungen pro Million Einwohner (von 0,43 auf 0,95) deutlich an. Analysiert man den Verlauf der UAW-Melderaten im betrachteten Zeitraum genauer, so wird deutlich, dass in erster Linie die Gruppe der Impfstoffe für den beobachteten Anstieg der UAW-Melderate bei Kindern verantwortlich ist; Abbildung 2 zeigt den Verlauf der UAW-Melدهäufigkeit ohne Impfstoffe, bei dem das Kinder-Erwachsenen-Verhältnis von 0,31 im Jahr 2001 auf 0,45 im Jahr 2008 anstieg.

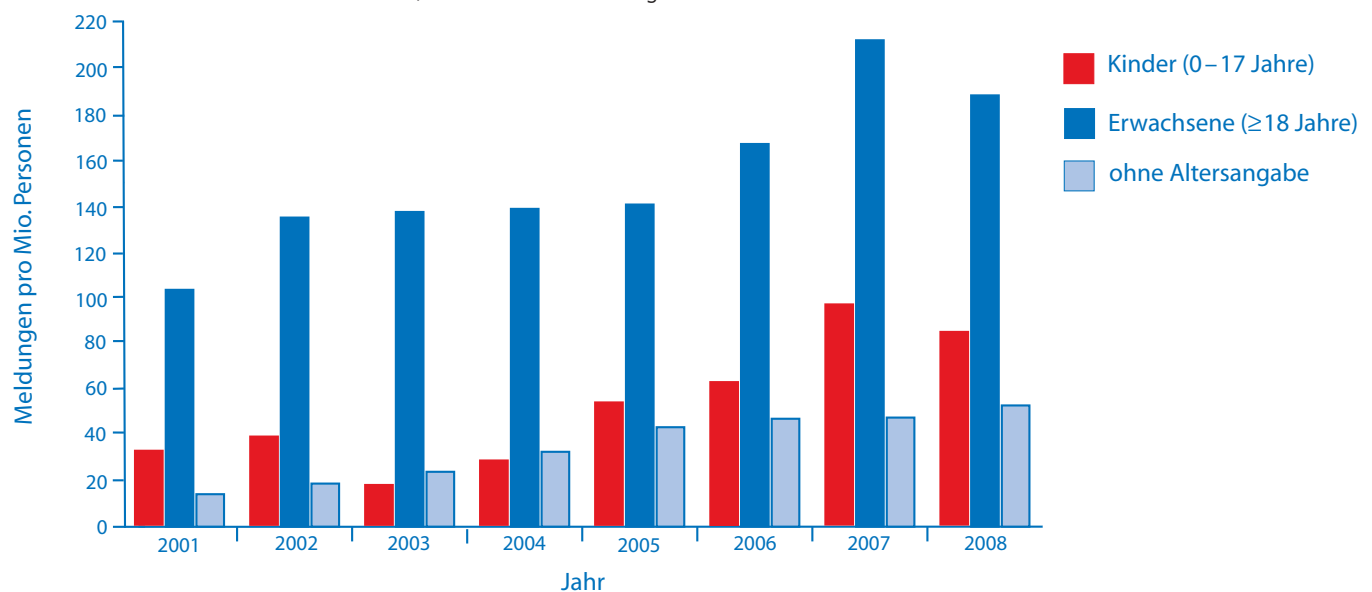


Abbildung 2: Meldungen zu UAW-Verdachtsfällen bei Kindern und Erwachsenen im Zeitraum von 2001 bis 2008 aus Deutschland ohne Impfstoffe und ohne Verdachtsfälle aus Studien (Stand: August 2010, Quellen: BfArM- und PEI-Datenbank)

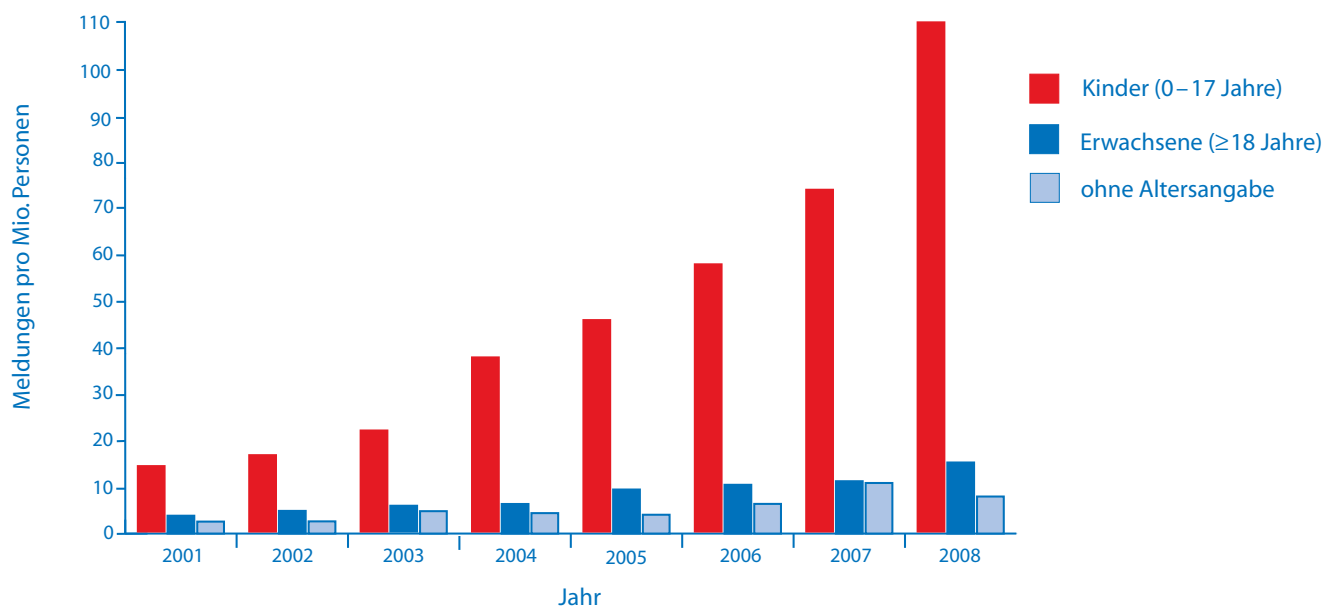


Abbildung 3: Meldungen zu UAW-Verdachtsfällen bei Kindern und Erwachsenen im Zeitraum von 2001 bis 2008 aus Deutschland, nur Impfstoffe ohne Verdachtsfälle aus Studien (Stand: August 2010, Quelle: PEI-Datenbank)

REFERENZEN

1. Bühlren B et al.: Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance. Fraunhofer IRB, Stuttgart 2006
2. AkdÄ, DGKJ: Leitfaden zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Kindern. Deutsches Ärzteblatt. 2010;104(21):A1533-A1534
3. Napoleone E: Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). Ital J Pediatr. 2010;36(1):4
4. Neubert A et al.: The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. Drug Saf. 2004;27(13):1059-1067
5. Choonara I, Conroy S: Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. Drug Saf. 2002;25(1):1-5
6. Impicciatore P et al.: Incidence of adverse drug reactions in paediatric in- and out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Br J Clin Pharmacol. 2001;52(1):77-83
7. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel

Bei Impfstoffen war die UAW-Melderate bereits seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) im Januar 2001 für Kinder deutlich höher als für Erwachsene (s. Abb. 3), was für die hohe Meldebereitschaft der Kinderärzte in diesem Bereich spricht. Das Kinder-Erwachsenen-Verhältnis stieg seitdem stetig an: 2001 betrug es 3,67 und hat sich bis 2008 mit 7,17 fast verdoppelt. Gründe hierfür sind vor allem die Zulassung und Empfehlung neuer Impfstoffe zur Immunisierung von Kindern und Jugendlichen.

FAZIT

Die Meldebereitschaft von UAW bei Kindern und Jugendlichen für Impfstoffe ist hoch. Dies gilt jedoch nicht für andere Arzneimittel. Seit Veröffentlichung der UAW-Melderaten für 2003/2004 innerhalb der Europäischen Union hat sich die Meldehäufigkeit zu UAW bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland nur leicht verbessert.

AUSBLICK UND EMPFEHLUNG

Erst seit der Umsetzung der EU-Kinderarzneimittelverordnung⁷ (26. Januar 2007) wird vor der Zulassung neuer Arzneimittel vom Antragsteller ein Nachweis über einen pädiatrischen Prüfplan zur Arzneimittelentwicklung für Kinder gefordert. In pädiatrischen klinischen Studien sollen fundierte wissenschaftliche Erkenntnisse zur Arzneimitteltherapie bei Kindern (hinsichtlich Darreichungsform, Dosierung, Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit) erarbeitet werden. Bislang werden noch viele Arzneimittel bei Kindern eingesetzt, ohne dass umfassende Daten vorliegen. Daher sind Spontanmeldungen eine der wichtigsten Informationsquellen bezüglich der Arzneimittelsicherheit bei Kindern. Die beiden Bundesoberbehörden möchten die Ärzte motivieren, Verdachtsfälle von UAW bei Kindern und Jugendlichen zu melden. Hilfestellung gibt dabei der Leitfaden von AkdÄ und DGKJ.²

RISIKOINFORMATIONEN IN KÜRZE

20.09.2010 INFORMATIONEN ZU DEN IMMUNGLOBULIN-PRÄPARATEN OCTAGAM® 5 % / OCTAGAM 50MG/ML

Das Paul-Ehrlich-Institut hat wegen vermehrten Auftretens thrombembolischer Ereignisse mit Bescheid vom 15.09.2010 das Ruhen der Zulassung befristet bis zum 31.03.2011 angeordnet. Die staatlichen Freigaben für alle im Verkehr befindlichen Chargen der oben genannten Arzneimittel wurden zurückgenommen und der Rückruf der im Verkehr befindlichen Chargen wurde angeordnet.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

10.09.2010 INFORMATIONSBRIEF ZU RELISTOR® (WIRKSTOFF: METHYLNALTREXONIUMBROMID): AUFTRETEN VON GASTROINTESTINALEN PERFORATIONEN

Pfizer Pharma GmbH informiert über Berichte nach Markteinführung zum Auftreten von gastrointestinalen Perforationen bei Patienten, die RELISTOR® (Methylnaltrexoniumbromid) zur subkutanen Injektion erhielten. RELISTOR® soll daher bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Läsionen des Gastrointestinaltrakts nur mit Vorsicht angewendet werden. Ein entsprechender Warnhinweis wurde in die Fachinformation aufgenommen.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

07.09.2010 GADOLINIUM-HALTIGE KONTRASTMITTEL: RISIKO FÜR NEPHROGENE SYSTEMISCHE FIBROSEN (NSF)

Das BfArM und die EMA informieren über die Bewertung des Risikos des Auftretens einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Zusammenhang mit der Gabe von Gadolinium(Gd)-haltigen Kontrastmitteln. Aufgrund der zurzeit verfügbaren Daten wurde das NSF-Risiko der Gd-haltigen Kontrastmittel wie folgt klassifiziert: **Hohes Risiko:** Omniscan® (Gadodiamid), OptiMARK® (Gadoversetamid), Magnevist® (Gadopentetsäure) – **Mittleres Risiko:** MultiHance® (Gadobensäure), Primovist® (Gadoxersäure), Vasovist® (Gadofosveset) – **Niedriges Risiko:** Gadovist® (Gadobutrol), ProHance® (Gadoteridol), Dotarem® (Gadotersäure). Entsprechend dieser Einteilung zur Risikoklassifizierung sind spezielle Maßnahmen zur Risikominderung zu beachten.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

02.09.2010 ROTE-HAND-BRIEF ZU QUIXIL®/EVICEL™-LÖSUNGEN FÜR FIBRINKLEBER

Omxix Biopharmaceuticals Ltd. und Ethicon, Inc., informieren über mehrere Fälle von lebensbedrohlichen Luftembolien bei der Verwendung eines Sprühhaplikators mit Druckregler zur Verabreichung von Quixil®/EVICEL™-Lösungen für Fibrinkleber. Diese stehen offensichtlich in Zusammenhang mit der Anwendung des Spraygeräts bei höheren als den empfohlenen Drücken und/oder zu geringem Abstand von der Gewebeoberfläche. Die geänderte Fachinformation enthält zusätzliche Anweisungen für die Applikation.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

23.08.2010 MELDUNGEN VON NARKOLEPSIE NACH PANDEMRIX®-IMPfung

Das PEI nimmt Stellung zu den Fällen von Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit Pandemrix®, die Mitte August in Schweden und Finnland bekannt gemacht wurden. In Deutschland ist bisher kein Fall einer Narkolepsie im zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix® berichtet worden.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

12.08.2010 ROTE-HAND-BRIEF ZU XYREM® (WIRKSTOFF: NATRIUMOXYPAT)

UCB Pharma GmbH informiert über das Risiko des Auftretens von Dosierungsfehlern bei der Anwendung von Xyrem®. Grund hierfür sind Nebenwirkungsberichte, aus denen hervorgeht, dass es zu Verwechslungen von Gramm (g) und Milliliter (ml) gekommen ist.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

RISIKOINFORMATIONEN IN KÜRZE

05.08.2010 NEUBEWERTUNG VON ANGIOTENSIN-II-REZEPTOR-ANTAGONISTEN

Im Juni 2010 wurden in der Zeitschrift „Lancet Oncology“ die Ergebnisse einer Metaanalyse publiziert (Sipahi et al., 2010), in der ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten neuer Krebserkrankungen unter Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten beobachtet wurde. Die EMA und das BfArM bewerten derzeit die aktuellen Studienergebnisse und werden über den Fortgang der Beratungen weiter berichten. Das BfArM weist im Rahmen der Neubewertung aber darauf hin, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten derzeit insgesamt als positiv bewertet wird.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

05.08.2010 ROTE-HAND-BRIEF ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG VON KETOPROFEN

Das BfArM berichtet, stellvertretend für mehrere Zulassungsinhaber, über das Risiko für das Auftreten von Photosensitivitätsreaktionen in Verbindung mit der topischen Anwendung von Ketoprofen-Zubereitungen. Um die sichere Anwendung von topischem Ketoprofen zu gewährleisten, sollen mehrere Maßnahmen (u. a. Aktualisierung der Produktinformationen mit konkreten Hinweisen zur Anwendung) umgesetzt werden. Eine bindende Entscheidung der EU-Kommission zur Umsetzung der Maßnahmen steht noch aus.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

26.07.2010 ROTE-HAND-BRIEF ZU CARDIOXANE® (WIRKSTOFF: DEXRAZOXAN)

Novartis Pharma GmbH informiert darüber, dass veröffentlichte Daten (Salzer et al., 2010) darauf hinweisen, dass bei Kindern die Inzidenz von sekundären Neoplasien ansteigen kann, wenn Cardioxane® einem Behandlungsschema mit mehreren Chemotherapeutika, vor allem multiplen Topoisomerase-II-Inhibitoren, hinzugefügt wird. Die Warnhinweise und der Abschnitt über mögliche Nebenwirkungen in der Produktinformation werden entsprechend geändert.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

23.07.2010 BEACHTUNG VON ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN BEI ROSIGLITAZON

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der EMA hat im Juli 2010 die Bewertung neuer Studienergebnisse zu dem Antidiabetikum Rosiglitazon eingeleitet. Das BfArM weist, ebenso wie der CHMP, noch einmal auf die strikte Beachtung der seit Langem bestehenden Anwendungsbeschränkungen für Rosiglitazon-haltige Arzneimittel (Avandia®, Avandamet®, Avaglim®) hin, die von verschreibenden Ärzten beachtet werden müssen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

15.07.2010 ROTE-HAND-BRIEF ZU INVIRASE® (WIRKSTOFF: SAQUINAVIR)

Roche Pharma AG weist auf das arrhythmogene Risiko durch QT- und PR-Intervallverlängerungen unter Therapie mit Invirase® (Saquinavir) hin. Der Rote-Hand-Brief enthält weitergehende Angaben und Informationen zu den zu beachtenden Anwendungsbeschränkungen (Begleitmedikationen, Kontraindikationen etc.). Die Produktinformation wurde entsprechend aktualisiert.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

14.07.2010 ROTE-HAND-BRIEF ZU PERFALGAN® 10 MG/ML INFUSIONSLÖSUNG (WIRKSTOFF: PARACETAMOL I. V.)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA informiert über weltweite Berichte von versehentlichen Überdosierungen von intravenös verabreichter Infusionslösung mit Paracetamol 10 mg/ml bei Neugeborenen und Säuglingen. Hintergrund ist, dass das nach Millilitern (ml) zu verabreichende Volumen mit der in Milligramm (mg) verordneten Menge Paracetamol verwechselt wird und es dadurch zu einer bis zu 10-fachen Überdosierung kommen kann. Die Dosierungsangaben gemäß der Produktinformation zu Perfalgan® 10 mg/ml Infusionslösung sind strikt zu beachten.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

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

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

PEI: www.pei.de/rhb