

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2011

ARZNEIMITTEL IM BLICK	Systemische Anwendung von Ketoconazol (Nizoral®-Tabletten) auf dem Prüfstand	03
	Bisphosphonate und atypische Femurfrakturen	05
	Metamizol – Indikationsstellung, Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise beachten	09
	TNF-alpha-Inhibitoren und hepatosplenische T-Zell-Lymphome	12
PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT	Neue Pharmakovigilanz-Gesetzgebung in der EU	14
FORSCHUNG	Wenn das Gehirn aus dem Rhythmus kommt Zentrale Dysrhythmie bei neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Erkrankungen	18
NEUES IN KÜRZE	Meldungen aus BfArM und PEI	22
AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN	Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	23

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)

Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

REDAKTION

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

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

LAYOUT

FOCON GmbH
52062 Aachen

DRUCK

Druckerei Eberwein oHG
53343 Wachtberg-Villip

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

Die Printversion kann bestellt oder abonniert werden bei:
Pressestelle BfArM

Tel.: +49-(0)228-99-307-3256
Fax: +49-(0)228-99-307-3195
E-Mail: presse@bfarm.de

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

T. GRÜGER
I. FLÜGGE
(BfArM)

// Systemische Anwendung von Ketoconazol (Nizoral® Tabletten) auf dem Prüfstand //

Derzeit erfolgt in der EU eine Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Azol-Antimykotikums Ketoconazol in der systemischen Anwendung. Hintergrund sind häufigere und schwerer verlaufende Leberschäden einschließlich Leberversagen im Vergleich zu anderen Antimykotika (zum Beispiel Itraconazol, Terbinafin). Die topische Anwendung von Ketoconazol zum Beispiel in Cremes ist hiervon nicht betroffen. Gerade vor dem Hintergrund der aktuellen Bewertung sollten unbedingt die Vorgaben der Fachinformation hinsichtlich Anwendungsgebieten, Gegenanzeigen und Warnhinweisen beachtet werden. Hierzu zählen insbesondere die Überwachung der Leberfunktion vor und während der Therapie sowie das sofortige Beenden der Behandlung bei Symptomen einer Leberschädigung.

HINTERGRUND

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat im Juli 2011 auf Veranlassung der französischen Arzneimittelbehörde Afssaps ein Verfahren zur Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingeleitet, nachdem diese im Juni 2011 das Nutzen-Risiko-Verhältnis der oralen Darreichungsform von Ketoconazol in allen in Frankreich zugelassenen Anwendungsgebieten als negativ bewertet und die Suspendierung der Zulassung sowie die Rücknahme aus dem Handel zum 11.07.2011 veranlasst hatte.¹ Die meisten der in Frankreich bis zum Juli 2011 noch zugelassenen Anwendungsgebiete wurden in Deutschland bereits durch die Zulassungsinhaber zurückgezogen beziehungsweise aufgrund einer im Jahr 2008 erfolgten Nutzen-Risiko-Bewertung des BfArM stark eingeschränkt.

Unter den in Deutschland verordneten systemischen Antimykotika zur Behandlung von lokalen Pilzinfektionen haben Nizoral® Tabletten nur einen kleinen Anteil.² Oral verabreichtes Ketoconazol wird auch in aktuellen Therapieleitlinien nicht mehr empfohlen. Vor diesem Hintergrund und den vorhandenen therapeutischen Alternativen begrüßt das BfArM die erneute Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in allen zugelassenen Indikationen.

IN DEUTSCHLAND DERZEIT NOCH ZUGELASSENE ANWENDUNGSGEBIETE

Das BfArM hat im Jahr 2008 eine Nutzen-Risiko-Bewertung für Nizoral® Tabletten vorgenommen und die Anwendungsgebiete sehr weit eingeschränkt. Zudem wurden die Warnhinweise in den Produktinformationen verstärkt (unter anderem „boxed warning“) und die Einleitung der Behandlung auf Ärzte beschränkt, die Erfahrung in der Behandlung von Pilzinfektionen haben.

Die in Deutschland noch zugelassenen Anwendungsgebiete lauten:

Aufgrund des Risikos einer schweren Hepatotoxizität sollten Nizoral Tabletten nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen gegenüber dem potenziellen Risiko überwiegt. Es ist zu berücksichtigen, dass andere wirksame antifungale Therapien zur Verfügung stehen.

Indikationen sind:

- Dermatophytosen und Malassezia (ehemals Pityrosporum) Folliculitis
- chronische mucokutane Candidose
- kutane Candidose
- oropharyngeale Candidose

Nizoral Tabletten dürfen in diesen Indikationen nur angewendet werden, wenn aufgrund der Lage oder der Ausmaße der Läsion oder der Tiefe der Infektion der Haut diese Infektionen topisch nicht behandelt werden können und zusätzlich andere für die Initialtherapie empfohlene Antimykotika nicht anwendbar sind.

OFF-LABEL-GEBRAUCH

Nizoral® Tabletten sollten nicht außerhalb der zuvor genannten zugelassenen Anwendungsgebiete verordnet und angewendet werden, insbesondere nicht in ehemals zugelassenen Indikationen, für die ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis bereits festgestellt wurde. Hierzu zählt die Anwendung bei:

- krankheits- oder behandlungsbedingter Abwehrschwäche zur Vorbeugung gegen Pilzinfektionen
- systemischen Pilzinfektionen (z. B. systemische Candidose),
- ösophagealer Candidose,
- Pityriasis versicolor,
- Pityriasis capitis (Dandruff),
- chronischer, rezidivierender Vaginalcandidose,
- Onychomykose,
- Behandlung von Paracoccidiodomykose, Histoplasmose, Coccidiodomykose und Blastomykose.

Nizoral® Tabletten werden zudem off-label zur medikamentösen Behandlung beim lebensbedrohlichen Cushing-Syndrom (Morbus Cushing) mit dem Ziel der Verminderung der Cortisolproduktion angewendet.

In Anbetracht der Lebertoxizität speziell bei hohen Dosierungen (bis zu 1,6 g/Tag zur Behandlung des M. Cushing) kann jedoch aufgrund der vorhandenen Therapiealternativen mit weniger kritischem Nebenwirkungsprofil (z. B. Metopiron, Mitotan, Aminoglutethimid oder niedrig dosiertes nicht hypnotisch wirkendes Etomidat) eine Anwendung von Ketoconazol nicht empfohlen werden.

ÜBERWACHUNG DER LEBERFUNKTION

Patienten müssen über die Symptome einer Leberschädigung (z. B. anhaltender Juckreiz, Hellfärbung des Stuhls, Gelbfärbung der Augäpfel etc.) und die Notwendigkeit, bei ihrem Auftreten sofort einen Arzt zu informieren, aufgeklärt werden.

Gemäß den Vorgaben in der Produktinformation ist eine Überwachung der Leberfunktion erforderlich:

- vor Beginn der Behandlung, um eine akute oder chronische Lebererkrankung auszuschließen (Kontraindikation),
- während der Behandlung in kurzen, regelmäßigen Abständen,
- bei ersten Anzeichen oder Symptomen einer möglichen Hepatotoxizität.

Wenn durch die Leberfunktionstests eine Leberschädigung nachgewiesen wird, sollte die Behandlung sofort abgebrochen, die Leberfunktion bis zur Normalisierung überprüft und auf andere Antimykotika umgestellt werden. Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymen oder mit hepatotoxischer Reaktion nach Anwendung anderer Arzneimittel sollte die Behandlung nur begonnen werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko einer Leberschädigung überwiegt. In diesen Fällen ist eine enge Überwachung der Leberenzyme notwendig.

FAZIT

Bis zum Vorliegen der erneuten Nutzen-Risiko-Bewertung soll die orale Darreichungsform von Ketoconazol nur nach erfolgter Nutzen-Risiko-Abwägung und nur in den zzt. zugelassenen Anwendungsgebieten eingesetzt werden. Die bestehenden Gegenanzeigen und Warnhinweise sind zu berücksichtigen, um das Risiko von schweren Leberschäden zu minimieren. Hierzu zählt insbesondere die Überwachung der Leberfunktion vor Therapiebeginn, in kurzen regelmäßigen Abständen während der Therapie und bei Anzeichen einer Leberschädigung bis zur Normalisierung der Leberfunktion. Bei Verdacht auf eine Leberschädigung muss die Behandlung sofort beendet werden. Patienten müssen über die Symptome einer Leberschädigung und die Notwendigkeit, bei ihrem Auftreten sofort einen Arzt zu informieren, aufgeklärt werden.

REFERENZEN

1. Afssaps: Réévaluation du bénéfice/risque de Nizoral®, comprimé 200 mg – Communiqué. 08.06.2011; www.afssaps.fr

2. Schwabe U et al. (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2010: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 2010

// Bisphosphonate und atypische Femurfrakturen //

C. DIESINGER

(BfArM)

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten besteht ein Risiko für das Auftreten atypischer Femurfrakturen. Dies ist das Ergebnis eines kürzlich durchgeführten Bewertungsverfahrens des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur. In diesem Verfahren wurde der Einfluss verschiedener Bisphosphonate auf das Auftreten atypischer Femurfrakturen, besonders bei Langzeittherapie, untersucht. Die Ergebnisse weisen auf einen Klasseneffekt der Bisphosphonate hin. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die zugelassenen Bisphosphonate wird dennoch als günstig beurteilt.

Bisphosphonate sind Arzneimittel zur Behandlung der Osteoporose, zur Prävention und Behandlung von Knochenkomplikationen bei Krebspatienten, zur Behandlung tumorbedingter Hyperkalzämie und Knochenerkrankungen wie Morbus Paget.

Bisphosphonate sind Analoge des endogenen Pyrophosphats mit hoher Affinität zu Knochenoberflächenstrukturen. Über verschiedene Wirkmechanismen verursachen sie einen Niedergang der Osteoklasten und eine Reaktivierung der supprimierten Osteoblasten und führen damit zu einer positiven Bilanz der Knochenmasse. Die stickstoffhaltigen oder Amino-Bisphosphonate wirken hauptsächlich über die Hemmung des Schlüsselenzyms Farnesylpyrophosphatsynthase des Mevalonsäurezyklus. Die nicht stickstoffhaltigen Bisphosphonate wirken über die Beeinflussung des ATP-Stoffwechsels in den Osteoklasten. In beiden Fällen kommt es schließlich zu einer Apoptose der Osteoklasten und damit zu einer Hemmung des Knochenabbaus.

Tabelle 1

Bisphosphonate	
Amino-Bisphosphonate	nicht stickstoffhaltige Bisphosphonate
Alendronsäure Ibandronsäure Pamidronsäure Risedronsäure Zoledronsäure Neridronsäure (nicht in Deutschland zugelassen)	Clodronsäure Etidronsäure Tiludronsäure

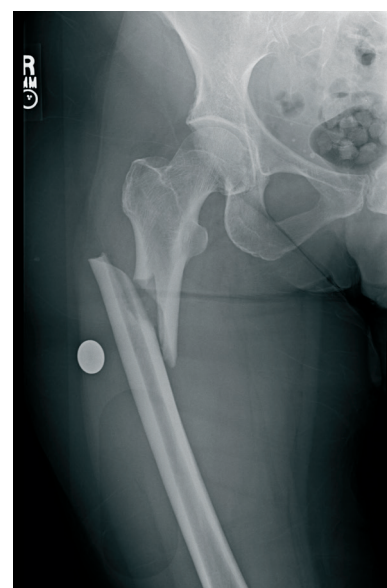
Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Bisphosphonaten sind bereits im Jahr 2008 atypische Stressfrakturen des proximalen Femurschafts durch die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bewertet worden. Obwohl der Verdacht auf einen Klasseneffekt bestand, konnte ein Zusammenhang nur für Alendronsäure, dem am häufigsten verschriebenen Bisphosphonat bei Osteoporose, gesichert werden. Daher wurde nur für Arzneimittel, die diesen Wirkstoff enthalten, ein Warnhinweis in die Produktinformation aufgenommen.

Im April 2010 verdichtete sich aufgrund neuerer Daten der Verdacht auf einen Klasseneffekt. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA erstellte daraufhin ein Gutachten zum Nutzen-Risiko-Verhältnis aller Bisphosphonate vor dem Hintergrund von Daten zu atypischen Stressfrakturen. Die Analyse der zur Verfügung stehenden Daten bestätigte das Risiko für atypische Femurfrakturen als Klasseneffekt der Bisphosphonate.

Innerhalb des Verfahrens wurde eine einheitliche Definition (s. u.) für den Begriff atypische Femurfraktur entwickelt, da vorher verschiedene unterschiedliche Bezeichnungen für diese Nebenwirkung benutzt worden waren (z. B. Stressfraktur, Niedrig-Energie-Fraktur). Der oft synonym verwendete Begriff Stressfraktur bezeichnet Ermüdungsbrüche aufgrund hoher, immer wiederkehrender Belastungen, wie sie zum Beispiel bei Leistungssportlern auftreten.

Im Juli 2011 wurde mit Beendigung des Verfahrens die Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen aller Bisphosphonate beschlossen. Darin wird auf das Risiko aufmerksam gemacht, auf die potenzielle Notwendigkeit eines Abbruchs der Behandlung hingewiesen, wenn der Verdacht auf eine atypische Femurfraktur besteht, und es werden die Hauptmerkmale dieser Frakturen beschrieben. Zusätzlich wurde die atypische Femurfraktur als Nebenwirkung mit dem Hinweis auf einen Klasseneffekt der Bisphosphonate in die Produktinformationen aufgenommen. Für Bisphosphonate, die bei Osteoporose angewendet werden, wurde außerdem ein Hinweis auf eine regelmäßige Überprüfung der Notwendigkeit der Bisphosphonattherapie, besonders nach fünfjähriger Behandlung, aufgenommen. Insgesamt wurde jedoch das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Bisphosphonate in ihren zugelassenen Indikationen vom Ausschuss für Humanarzneimittel weiterhin als günstig eingestuft. Die Zahl der durch die Therapie verhinderten osteoporotischen Frakturen ist weit größer als die Zahl der atypischen Femurfrakturen, die vorwiegend bei langer Therapiedauer entstehen.

Eine optimale Therapiedauer für Bisphosphonate konnte bisher nicht ermittelt werden. Die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung sollte daher in regelmäßigen Abständen, basierend auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten, neu eingeschätzt werden, besonders nach Anwendung von mehr als fünf Jahren.



Abbildungen 1 und 2:
Atypische Femurfraktur mit
Hypertrophie des diaphysären
Cortex im Zusammenhang mit
Alendronat-Langzeittherapie

Copyright by Metabolic bone
 disease unit, Hospital for Special
 Surgery, New York

HINTERGRUND

Atypische Femurfrakturen unter Bisphosphonattherapie kommen selten vor, vorwiegend bei Patienten unter Langzeittherapie der Osteoporose. In einer Fall-Kontroll-Studie¹ wurde ein erhöhtes Risiko für subtrochanterische und Femurschaftfrakturen ab einer fünfjährigen Behandlungsdauer mit oralen Bisphosphonaten gezeigt.

Atypische Femurfrakturen entstehen bereits nach geringem oder auch ohne Trauma, zum Beispiel nach einem Sturz aus geringer Höhe. Bei einigen Patienten treten schon Wochen oder Monate vor der Manifestation einer atypischen Femurfraktur Oberschenkel- oder Leistenschmerzen auf, oft assoziiert mit dem röntgenologischen Befund einer Stressfraktur.

Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden, sollten daher dazu aufgefordert werden, jeden Schmerz in Oberschenkel, Leiste oder Hüfte zu berichten. Patienten mit solchen Symptomen sollten auf eine inkomplette Fraktur untersucht werden.

Häufig treten atypische Femurfrakturen bilateral auf. Bei Patienten mit einer Fraktur des Femurschafts wird dementsprechend empfohlen, den kontralateralen Femur ebenfalls zu untersuchen. Bei Patienten mit dem Verdacht auf atypische Femurfraktur sollte in Abhängigkeit von einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung ein Aussetzen der Bisphosphonattherapie erwogen werden.

DIAGNOSE

Die Diagnose erfolgt durch eine Röntgenaufnahme. Röntgenologisch weisen die Frakturen ein typisches Bild mit transversalem oder kurz-schrägem Verlauf und bei kompletter Fraktur möglicherweise einer medialen Zacke auf. Inkomplette Frakturen beziehen lediglich den lateralen Kortex ein. Sie sind gekennzeichnet durch eine aufgehellte Linie im lateralen Kortex mit periostaler, zum Teil schnabelförmiger Stressreaktion.

Tabelle 2:
Definition der atypischen Femurfraktur (nach CHMP)
(basierend auf der Definition des ASBMR²)

Hauptkriterien (müssen für die Definition der atypischen Femurfraktur erfüllt sein)
<ul style="list-style-type: none"> – lokalisiert am Femur, distal des Trochanter minor und proximal der suprakondylären Auswölbung. – ohne Trauma oder im Zusammenhang mit geringem Trauma entstanden, wie bei einem Sturz aus dem Stand oder geringerer Höhe. – weist eine transversale oder schräg verlaufende Frakturlinie auf. – eine komplette Fraktur, ausgedehnt auf beide Cortices und möglicherweise mit einer medialen Zacke; inkomplette Frakturen beziehen lediglich den lateralen Cortex ein.
Nebenkriterien (können vorhanden sein, müssen aber nicht vorliegen)
<ul style="list-style-type: none"> – keine Splitterung – lokalisierte periostale Reaktion des lateralen Cortex – generalisierter Anstieg der kortikalen Dicke der Diaphyse – prodromale Symptomatik in Form dumpfen oder quälenden Schmerzes in Hüfte oder Leiste – bilaterale Frakturen und Symptome – verzögerte Heilung – komorbide Konditionen (z. B. Vitamin-D-Mangel, rheumatoide Arthritis, Hypophosphatasie) – gleichzeitige Einnahme von bestimmten Arzneimitteln (z. B. Bisphosphonate, Glucocorticoide, Protonenpumpeninhibitoren)

Eine schlechte Heilungstendenz kann ein Hinweis auf eine atypische Femurfraktur sein.

Eine einheitliche Definition des Terminus atypische Femurfraktur wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) auf Basis der Definition der atypischen Femurfraktur durch die Task Force der American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)² mit einer leichten Modifikation aufgrund neuerer Daten beschlossen (Tabelle 2).

Explizit ausgenommen sind Frakturen des Femurhalses, intratrochantäre Frakturen mit spiraliger subtrochantärer Ausdehnung, pathologische Frakturen im Zusammenhang mit primären oder metastatischen Knochentumoren und periprothetische Frakturen.

URSACHE

Die Ursache für atypische Femurfrakturen unter Bisphosphonatbehandlung konnte bisher nicht endgültig wissenschaftlich geklärt werden. Präklinische Daten weisen auf eine Hemmung des Knochenstoffwechsels als pathophysiologischen Mechanismus hin. Trotz der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der nicht stickstoffhaltigen und der stickstoffhaltigen Bisphosphonate induzieren alle Bisphosphonate eine Osteoklastenapoptose und damit eine Hemmung der Knochenresorption. Postuliert wird eine dadurch bewirkte Hemmung des Knochenstoffwechsels, die indirekt zu einer Knochenalterung und einer verzögerten Vorbeugung oder Reparatur natürlich vorkommender Stressfrakturen führt. Der Femur als bedeutendster gewichttragender Knochen des Körpers ist besonders betroffen. Das potenzielle Risiko für atypische Frakturen an anderen Knochen kann allerdings nicht ausgeschlossen werden und wird weiter überprüft.

RISIKOFAKTOREN

Neben der Langzeitbehandlung mit Bisphosphonaten gelten als weitere Risikofaktoren für atypische Femurfrakturen die Therapie mit Glucocorticoiden oder Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) und Begleiterkrankungen wie Diabetes, rheumatoide Arthritis, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Asthma und die selten vorkommende Stoffwechselerkrankung Hypophosphatasie aufgrund ihrer direkten oder indirekten zusätzlichen Wirkung auf den Knochenstoffwechsel.

FAZIT

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten besteht ein Risiko für das Auftreten atypischer Femurfrakturen. Für diesen Klasseneffekt wurde die Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen aller Bisphosphonate beschlossen. Außerdem wurde die atypische Femurfraktur als Nebenwirkung mit dem Hinweis auf einen Klasseneffekt aufgenommen. Ein zusätzlicher Hinweis auf eine regelmäßige Überprüfung der Notwendigkeit der Bisphosphonattherapie bei Osteoporose wurde implementiert. Insgesamt gilt jedoch das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Bisphosphonate in ihren zugelassenen Indikationen weiterhin als günstig.

Ärzte werden gebeten, Fälle von atypischen Femurfrakturen oder auch atypischen Frakturen mit anderen Lokalisationen gemäß den geltenden Meldeverpflichtungen anzuzeigen.

REFERENZEN

1. Park Wyllie LY et al.: Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. JAMA. 2011;305:783-789

2. Shane E et al.: Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2010;25:2267-2294

// Metamizol – Indikationsstellung, Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise beachten //

J. ROTTHAUWE

BfArM

Zu den bekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Metamizol gehören die Entwicklung einer Agranulozytose sowie einer hypotensiven Reaktion, insbesondere nach parenteraler Anwendung. Hauptsächlich aufgrund des Agranulozytose-Risikos wurde Metamizol in einigen Ländern vom Markt genommen oder nie zugelassen. Hierzu gehören einige EU-Staaten, die USA und Japan. Dagegen ist die Anwendung unter anderem im deutschsprachigen Raum, Osteuropa oder Südamerika weit verbreitet. Informationen zum zunehmenden Einsatz von Metamizol außerhalb seiner Zulassung nimmt das BfArM zum Anlass, auf die Notwendigkeit einer richtigen Indikationsstellung und die Beachtung von Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen aufmerksam zu machen.

Metamizol, auch unter den Bezeichnungen Dipyrone oder Novaminsulfon bekannt, ist ein nicht opioides Analgetikum und Antipyretikum aus der Gruppe der Pyrazolone. Der verschreibungspflichtige Wirkstoff ist in Deutschland in verschiedenen Darreichungsformen wie Tabletten, Tropfen, Brausetabletten, Zäpfchen oder Injektionslösung erhältlich.

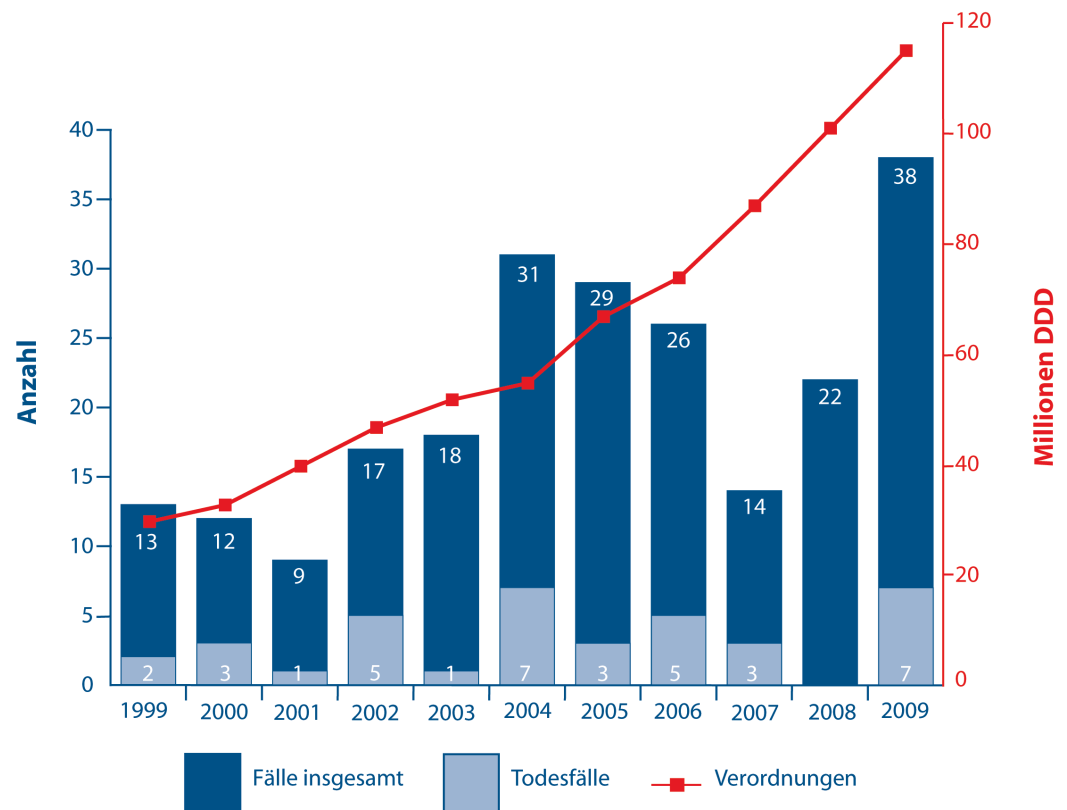


Abbildung:
Metamizol: Berichte über Agranulozytosen, einschließlich Todesfälle, und ambulant verordnete Tagesdosen pro Jahr 1999–2009 aus Deutschland

VERORDNUMGSZAHLEN UND NEBENWIRKUNGSMELDUNGEN NEHMEN ZU

In den letzten Jahren hat die Zahl der Verordnungen von Metamizol in Deutschland kontinuierlich zugenommen. So stieg die Zahl der im ambulanten Bereich verordneten Tagesdosen von ca. 29,8 Millionen im Jahr 1999 in zehn Jahren um 284 Prozent auf 114,5 Millionen im Jahr 2009. Auch im stationären Bereich wird Metamizol häufig verordnet, konkrete Zahlen liegen jedoch nicht vor.

Im gleichen Maße nahm die Anzahl der Meldungen aus Deutschland über zum Teil schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, einschließlich Fällen von Agranulozytose – auch mit tödlichem Ausgang – zu (siehe Abbildung Seite 9). Im Jahr 2010 wurden dem BfArM 31 Fälle von Agranulozytose berichtet, von denen sechs einen tödlichen Verlauf nahmen.

Der starke Anstieg der Verordnungszahlen sowie die Analyse der an das BfArM berichteten Meldungen weisen darauf hin, dass Metamizol zunehmend auch bei Indikationen eingesetzt wird, für die der Wirkstoff nicht zugelassen ist.

NUR STARKE SCHMERZEN DÜRFEN MIT METAMIZOL BEHANDELT WERDEN

Metamizol ist ausschließlich zur Behandlung von starken Schmerzen zugelassen. Hierzu gehören akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Schmerzen bei Koliken und Tumorschmerzen. Starke Schmerzen anderer Ursache dürfen nur mit Metamizol behandelt werden, falls andere analgetische Maßnahmen nicht geeignet sind.

Außerdem ist Metamizol zugelassen zur Behandlung von hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Metamizol darf nicht angewendet werden bei leichten oder mittelstarken Schmerzen oder zur Therapie von Fieber, wenn nicht vorher andere Antipyretika angewendet wurden und keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben.

DIE HÖHE DES AGRANULOZYTOSE-RISIKOS IST UNKLAR

Eine mögliche Nebenwirkung der Behandlung mit Metamizol ist die Entwicklung einer immunologisch bedingten Agranulozytose, die infolge von Infektionen oder Sepsis einen tödlichen Ausgang haben kann.

Die Agranulozytose ist eine ausgeprägte Neutropenie mit weniger als 0,5 neutrophilen Granulozyten/nl Blut. Sie ist selten, die jährliche Inzidenz wird mit weniger als fünf Fällen pro Million Einwohner angegeben, wobei die Mehrzahl der Fälle arzneimittelbedingt ist.¹

Die Letalität unter adäquater Therapie wird mit etwa fünf Prozent angegeben.^{2,3}

Da verschiedene Studien unterschiedliche Ergebnisse zur Häufigkeit dieser Nebenwirkung unter Metamizol erbrachten, kann keine sichere Aussage zur Höhe des Risikos getroffen werden. So zeigte sich in der bisher größten Studie⁴ ein Risiko von maximal 19 Fällen pro Million verordnete Tagesdosen in Deutschland, wohingegen schwedische Studien^{5,6} ein Risiko von bis zu einem Fall auf 1.400 Patienten ermittelten.

Während früher oft angenommen wurde, dass eine Agranulozytose erst nach längerer Behandlungsdauer auftritt, liegen dem BfArM inzwischen Berichte und Publikationen zu Fällen vor, bei denen es innerhalb weniger Tage zur Agranulozytose kam.²

Bei vorbestehenden Störungen des blutbildenden Systems darf Metamizol nicht angewendet werden. Das Blutbild – einschließlich Differenzialblutbild – sollte während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

REFERENZEN

1. Kaufman DW et al.: Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *Am J Hematol.* 2006;81(1):65-67
2. Andersohn F et al.: Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):657-665
3. Andres E et al.: Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(1):15-21
4. Laporte JR et al.: Blood dyscrasias and the relative safety of non-narcotic analgesics. *Lancet.* 1987;1(8536):809
5. Hedenmalm K et al.: Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;V58(4):265-274
6. Backstrom M et al.: Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(3):239-245
7. Hoigne R et al.: Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyron, noramidopyrine, novaminsulfone). Results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB). *Agents Actions Suppl.* 1986;19:189-195
8. Gozzoli V et al.: Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):401-407
9. Cruz P et al.: Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2002;49(8):391-396
10. DGAKI: Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo Journal.* 2007;6(16):420-434

Der behandelnde Arzt hat auf Zeichen einer Agranulozytose zu achten und den Patienten über das Risiko und mögliche Symptome aufzuklären. Mögliche Zeichen sind unter anderem: Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Fieber, Schüttelfrost, Entzündungen im Bereich der Schleimhäute und Angina tonsillaris mit Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Bei Patienten unter antibiotischer Therapie können diese Zeichen auch fehlen.

Bei jedem Verdacht auf das Vorliegen einer Agranulozytose ist die Behandlung mit Metamizol sofort zu beenden. Mit dem Abbruch der Behandlung darf nicht gewartet werden, bis die Ergebnisse einer Blutbilduntersuchung vorliegen. Zudem sind geeignete Überwachungs- und Therapiemaßnahmen zu treffen.

HYPOTENSIVE REAKTIONEN NACH PARENTERALER GABE

Die blutdrucksenkenden Eigenschaften von Metamizol sind seit Langem bekannt.⁷ Im Einzelfall kann es zu schweren hypotensiven Reaktionen kommen. Dem BfArM liegen Meldungen von Todesfällen vor. Das Risiko für schwere hypotensive Reaktionen besteht insbesondere bei parenteraler Anwendung. Daher ist die parenterale Applikation nur zugelassen, wenn eine orale oder rektale Gabe nicht möglich ist.

Bei hoher Dosierung, bei schneller Verabreichung, bei vorbestehender Hypotonie oder erhöhtem Risiko hierfür (zum Beispiel Hypovolämie, Schock) sowie bei hohem Fieber muss mit einem erhöhten Risiko für hypotensive Reaktionen gerechnet werden. Daher ist die parenterale Anwendung bei Patienten mit bestehender Hypotonie und instabiler Kreislaufsituation kontraindiziert.^{8,9}

Eine parenterale Anwendung muss unter ärztlicher Überwachung beim liegenden Patienten erfolgen. Die Applikation muss langsam durchgeführt werden (maximal 500 mg pro Minute). Eine Verabreichung als Kurzinfusion oder Dauerinfusion ist daher zu bevorzugen. Auch nach der Applikation ist der Patient angemessen zu überwachen. Patienten, bei denen eine unkontrollierte Absenkung des Blutdrucks besonders vermieden werden muss, wie etwa bei schwerer koronarer Herzerkrankung oder zerebrovaskulärer Insuffizienz, sollten Metamizol nur unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks erhalten.

Tritt nach Anwendung von Metamizol eine hypotensive Reaktion auf, ist differenzialdiagnostisch auch an eine anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion zu denken. Diese treten unter Metamizol selten auf und sind entsprechend aktueller Leitlinien zu behandeln.¹⁰

Weitere Hinweise zur Anwendung von Metamizol, zu Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen sowie Nebenwirkungen sind den aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen zu Metamizol-haltigen Arzneimitteln zu entnehmen.

FAZIT

Metamizol ist ein wirksames Analgetikum und Antipyretikum, das nur bei starken Schmerzen oder anders nicht ausreichend therapierbarem Fieber verordnet werden darf. Wegen des Risikos einer Agranulozytose müssen regelmäßige Differenzialblutbilduntersuchungen erfolgen und der Patient hinsichtlich möglicher Symptome wie Fieber oder Schluckbeschwerden überwacht werden. Aufgrund des Risikos für hypotensive Reaktionen darf die parenterale Anwendung nur langsam und nur bei kreislaufstabilen Patienten erfolgen, bei denen eine orale Therapie nicht möglich ist.

// TNF-alpha-Inhibitoren und hepatosplenische T-Zell-Lymphome //

G. Weber

B. Keller-Stanislawski

(PEI)

Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von hepatosplenischen T-Zell-Lymphomen (HSTCL) bei acht jüngeren Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und der Anwendung des TNF-alpha-Inhibitors Infliximab wurde erstmals 2006 bekannt und mit einem Rote-Hand-Brief kommuniziert.¹ 2008 wurde in einem weiteren Rote-Hand-Brief vor der möglichen Assoziation von Adalimumab und HSTCL gewarnt, nachdem zwei von mittlerweile fünfzehn betroffenen Patienten im Anschluss an eine Therapie mit Infliximab auch Adalimumab erhalten hatten.² Alle Patienten waren über einen langen Zeitraum mit Thiopurinen (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin) behandelt worden. In der Zwischenzeit sind weitere Fälle eines HSTCL bei CED-Patienten nach Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren aufgetreten. Der nachfolgende Artikel fasst die dem PEI bekannt gewordenen Fälle zusammen.

REFERENZEN

1. Rote-Hand-Brief vom 7. Juni 2006 zu Remicade® (Infliximab); www.pei.de/rhb
2. Rote-Hand-Brief vom 16. Juli 2008 zu Humira® (Adalimumab); www.pei.de/rhb
3. Rüdiger T et al.: Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Annals of Oncology*. 2002;13:140-149
4. Keller KM et al.: Hepatosplenic T-cell lymphoma in a 15-year-old boy with ulcerative colitis treated with azathioprine for 9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(6): abstract PG6-12
5. Beigel F et al.: Hepatosplenic T-cell lymphoma in a patient with Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(7):433-436
6. Kandiel A et al.: Increased Risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54:1121-1125
7. Beaugerie L et al.: Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease, a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;314(9701):1617-1625
8. Kotlyar DS et al.: A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol and Hepatol*. 2011;9:36-41

HINTERGRUND

Das HSTCL gehört zu den peripheren T-Zell-Lymphomen. Der klinische Verlauf der Erkrankung ist äußerst aggressiv und führt bei den meisten Patienten innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung zum Tod.³ Das HSTCL ist eine seltene Erkrankung und macht etwa ein bis fünf Prozent der Non-Hodgkin-Lymphome aus. Es sind ca. 200 Fälle weltweit beschrieben worden. Angesichts der Seltenheit dieses Tumors war die Zahl der gemeldeten Fälle bei Patienten mit einer TNF-alpha-Inhibitor-Behandlung in Kombination mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin auffällig.

METHODE UND ERGEBNISSE

Das Paul-Ehrlich-Institut hat eine Recherche der spontan gemeldeten Fälle eines HSTCL, einschließlich der Literaturberichte, zu den derzeit zugelassenen TNF-alpha-Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab pegol) sowie zu Azathioprin und 6-Mercaptopurin in den Nebenwirkungsdatenbanken des PEI und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) durchgeführt. Die Fallmeldungen wurden zusätzlich mit den BfArM-Meldungen abgeglichen. Es wurden alle Berichte mit gesicherter Diagnose eines HSTCL, die bis zum 31.8.2011 gemeldet worden waren, berücksichtigt. Da die Inhaber der Zulassung verpflichtet sind, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen den zuständigen Behörden zu melden, ergeben sich Überschneidungen mit den Daten der FDA.

Im Rahmen der Recherche wurden 39 Fälle eines HSTCL bei CED (31 Patienten mit Morbus Crohn und acht Patienten mit Colitis ulcerosa) detektiert, darunter 31 Männer und fünf Frauen (in drei Fällen unbekannt). Der Median des Alters betrug 22,5 Jahre (12 bis 68 Jahre, in fünf Fällen unbekannt). 27 Fälle eines HSTCL waren mit der Kombination von TNF-alpha-Inhibitor(en) und Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin assoziiert. Allerdings ist bei drei Patienten der zeitliche Zusammenhang zwischen der Behandlung mit dem TNF-alpha-Inhibitor und der HSTCL-Diagnose zweifelhaft. Bei jeweils einem Patienten wurde sechs Jahre nach drei Infusionen, drei Jahre nach zwei Infusionen und 56 Monate nach einer Infusion Infliximab ein HSTCL diagnostiziert. Als mögliche Risikofaktoren sind bei einem weiteren Patienten die Gabe des Anti- α 4-Integrin-Antikörpers Natalizumab und bei einer Patientin die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Ustekinumab (gegen die Interleukine 12/23) zusätzlich zu TNF-alpha-Inhibitoren zu diskutieren. Zwölf Patienten hatten Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, nicht jedoch einen TNF-alpha-Inhibitor erhalten.

64 Prozent (25/39) der CED-Patienten mit HSTCL waren junge Männer (zum Zeitpunkt der Diagnose 35 Jahre und jünger). In 29 Fällen wurde ein tödlicher Ausgang berichtet, in fünf Fällen war der Aus-

Arzneimittel	Anzahl (n)	Geschlecht	Alter in Jahren, Median (min–max)	Anzahl Patienten ≤ 35 Jahre (n)	Behandl. mit Azathioprin/6-Mercaptopurin (n)
Morbus Crohn	31				
Infliximab	16	14 m, 2 w	21 (12–53)	14	16
Infliximab/Adalimumab*	5	5 m	41 (29–58)	2	5
Infliximab/Adalimumab/Certolizumab pegol	1	1 w	60	0	1
Adalimumab**	1	1 w	68	0	1
Azathioprin/6-Mercaptopurin	8	4 m, 1 w, 3 unbekannt	22 (18–35)	8	8
Colitis ulcerosa	8				
Infliximab	3	3 m	22, 24, 28	3	3
Infliximab/Adalimumab	1	1 m		1	1
Azathioprin/6-Mercaptopurin	4	3 m, 1 unbekannt	15, 17, 23, unbekannt	3	4

*Ein 52-jähriger Patient erhielt zusätzlich zur jahrelangen Therapie mit Azathioprin vier Dosen Infliximab, gefolgt von Adalimumab und drei Dosen Natalizumab.

**Eine 68-jährige Patientin litt unter Psoriasis und Morbus Crohn. Die Patientin war mit Adalimumab, Azathioprin und Ustekinumab behandelt worden. Die Information zum Fall ist sehr gering.

**Tabelle:
Übersicht der in der
Recherche erfassten weltweit
gemeldeten Fälle eines HSTCL
bei Patienten mit Morbus
Crohn und Colitis ulcerosa bis
zum 31.08.2011**

gang unbekannt und in fünf Fällen lebten die Patienten zum Zeitpunkt des Berichts. Mit einer Ausnahme hatten die Patienten mindestens zwei Jahre Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin erhalten. Allerdings war nicht in allen Fällen die Dauer der Therapie bekannt. Die Zahl der TNF-alpha-Inhibitor-Infusionen variierte stark (zwischen einer Infusion und regelmäßigen Infusionen über ca. zehn Jahre).

Drei Meldungen stammen aus Deutschland. Dabei handelt es sich um einen 15-jährigen männlichen Patienten mit Colitis ulcerosa, der über neun Jahre mit Azathioprin behandelt worden war.⁴ Eine Meldung betraf einen 19-jährigen jungen Mann mit Morbus Crohn, der über fünf Jahre Azathioprin erhalten hatte. 29 Monate vor Diagnose des HSTCL hatte er, den dem PEI vorliegenden Unterlagen zufolge, drei Dosen Infliximab erhalten. Die dritte Meldung bezieht sich auf einen 58-jährigen Mann, der wegen eines Morbus Crohn 5,5 Jahre mit Azathioprin behandelt worden war. Außerdem hatte er zwei Infusionen Infliximab, gefolgt von zehn Injektionen Adalimumab erhalten.⁵

Vier Fälle eines HSTCL wurden nach Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren im Zusammenhang mit anderen Indikationen berichtet. Ein Fall betraf einen Patienten (Alter und Geschlecht nicht bekannt), der Etanercept, Methotrexat und Cyclosporin zur Behandlung einer Psoriasis erhalten hatte, sowie drei Patienten mit rheumatoider Arthritis (zwei Männer, eine Frau im Alter zwischen 62 und 77 Jahren), die nach Infliximab (n = 2) bzw. Etanercept (n = 1) plus Methotrexat ein HSTCL entwickelt hatten.

DISKUSSION

Auch wenn ein Berichtsbias nicht auszuschließen ist, so scheinen doch Patienten mit CED überzufällig häufig von HSTCL betroffen zu sein. Dies gilt insbesondere für junge Männer und Patienten mit Morbus Crohn. Zumeist hatten die Patienten die Kombination von Thiopurinen und TNF-alpha-Inhibitoren erhalten, allerdings gibt es auch eine Reihe von Berichten eines HSTCL nach Monotherapie mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin. Eine Metaanalyse⁶ von fünf Studien sowie die CESAME-Studie⁷ weisen zwar auf ein erhöhtes Risiko für Lymphome bzw. lymphoproliferative Erkrankungen nach Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin hin, allerdings ist der kausale Zusammenhang zwischen diesen beiden Thiopurinen und HSTCL bis heute nicht eindeutig belegt. Ob das Risiko für ein HSTCL durch die Kombination mit TNF-alpha-Inhibitoren zusätzlich erhöht wird, wie Kotlyar et al.⁸ mutmaßen, kann derzeit ebenfalls nicht eindeutig beantwortet werden. Risiken und Nutzen der TNF-alpha-Inhibitoren-Gabe in Kombination mit Azathioprin und/oder 6-Mercaptopurin sollten insbesondere bei jüngeren Patienten sorgsam bei der Therapieentscheidung abgewogen werden. Die Patienten sollten über das Risiko sowie erste Symptome eines hepatosplenischen T-Zell-Lymphoms, wie Splenomegalie, anhaltendes Fieber, abdominelle Schmerzen, nächtliches Schwitzen und Gewichtsverlust, aufgeklärt werden.

J. FARZAN

(PEI)

// Neue Pharmakovigilanz-Gesetzgebung in der EU //

Mit dem ersten Teil des Pharma-Pakets hat die Europäische Union 2010 wichtige Neuregelungen zur Pharmakovigilanz bei Humanarzneimitteln verabschiedet. Die neuen Bestimmungen der Richtlinie 2001/83/EG finden nach Umsetzung in das Arzneimittelgesetz bis spätestens Juli 2012 in Deutschland Anwendung. Die Änderungen betreffen unter anderem einen erweiterten Nebenwirkungsbegriff, die Meldung auch nicht schwerwiegender Nebenwirkungen und die Neuregelung von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien. Erreicht wird hierdurch eine Harmonisierung und Zentralisierung der Pharmakovigilanz und eine größere Transparenz des Systems.

ERWEITERTER NEBENWIRKUNGSBEGRIFF UMFASST DEN NICHT BESTIMMUNGSGEMÄSSEN GEBRAUCH

Die Erweiterung des Nebenwirkungsbegriffs stellt eine grundlegende Änderung dar. Zukünftig müssen Zulassungsinhaber den zuständigen Bundesoberbehörden BfArM und PEI sämtliche schädlichen und unbeabsichtigten Reaktionen auf Humanarzneimittel melden, auch wenn sie durch nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch entstanden sind. Dies betrifft insbesondere auch Off-Label-Use und Medikationsfehler. Der bisherige Nebenwirkungsbegriff bezog sich lediglich auf den bestimmungsgemäßen Gebrauch, also die Anwendung entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation. Auch Ärzte, Apotheker und Patienten sind aufgerufen, schädliche Reaktionen durch nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch anzuzeigen. Hierdurch sollen die Arzneimittelsicherheit zusätzlich gestärkt und die Anwendung des Produkts und die damit verbundenen Risiken nunmehr in ihrer Gesamtheit erfasst werden.

MELDUNG DURCH PATIENTEN

Die Richtlinie sieht ferner vor, dass ab Juli 2012 nicht nur Angehörige der Gesundheitsberufe, sondern auch Patienten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen den Zulassungsbehörden melden sollen. Darin zeigt sich ein verändertes Verständnis des informierten und kritischen Verbrauchers, der nunmehr auf die gleiche Ebene wie die Fachkreise gehoben wird und sich aktiv am Spontanerfassungssystem beteiligen soll. In den Packungsbeilagen wird daher ein Standardtext aufgenommen, wonach die Patienten ausdrücklich aufgefordert werden, jeden Fall einer Nebenwirkung ihren Ärzten, Apothekern oder unmittelbar den zuständigen Bundesoberbehörden BfArM und PEI zu melden. Die Meldung kann in jeder Form erfolgen, insbesondere auch elektronisch. In Deutschland führen die neuen Bestimmungen der Richtlinie indes zu wenig Änderungen in der Praxis, da Patientenmeldungen auch bislang bereits registriert und bewertet wurden.

MELDUNG NICHT SCHWERWIEGENDER NEBENWIRKUNGEN

War der Zulassungsinhaber bisher nur verpflichtet, ihm bekannte Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen als Einzelfallbericht innerhalb von 15 Tagen den Zulassungsbehörden zu melden, so hat er zukünftig auch Verdachtsfälle nicht schwerwiegender Nebenwirkungen als Einzelfallbericht innerhalb von 90 Tagen anzuzeigen. Bislang wurden nicht schwerwiegende Meldungen lediglich im Rahmen der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte summarisch dargestellt und bewertet.

ARZNEIMITTEL UNTER ZUSÄTZLICHER ÜBERWACHUNG

Eine weitere Änderung betrifft ebenfalls die Packungsbeilage: So wird die EMA eine Liste mit Humanarzneimitteln veröffentlichen, die zusätzlicher Überwachung bedürfen. Betroffen hiervon sind Produkte mit neuen, seit dem 1. Januar 2012 zugelassenen Wirkstoffen, insbesondere auch Biologika. Diese Arzneimittel sind weitergehenden Pharmakovigilanzmaßnahmen wie etwa Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung unterworfen, um die Sicherheit dieser Arzneimittel zusätzlich zu untersuchen. Eine entsprechende Kennzeichnung durch ein schwarzes Symbol erfolgt auf der Fachinformation und der Packungsbeilage.

INTERNETPORTAL FÜR ARZNEIMITTEL

Zur Verbesserung der Transparenz und Information soll bei der EMA und in allen europäischen Mitgliedstaaten bis Juli 2012 jeweils ein Internetportal zur Arzneimittelsicherheit mit bestimmten, vereinheitlichten Inhalten geschaffen werden. Auf dem europäischen Portal finden sich dann unter anderem Informationen für Patienten, Ärzte und Apotheker darüber, wie man den nationalen Zulassungsbehörden Verdachtsfälle von Nebenwirkungen meldet, einschließlich entsprechender Meldeformulare. Ferner ist eine ständig aktualisierte Liste mit den von der EMA zentralisiert zugelassenen Arzneimitteln enthalten, die zusätzlicher Überwachung unterworfen sind. Von hohem Nutzen für die Transparenz ist auch, dass zukünftig sämtliche Entscheidungen, Gutachten und Stellungnahmen der europäischen Ausschüsse und Gremien einsehbar sind. Hier kann jedermann, also Patienten ebenso wie Ärzte, Apotheker und Fachkreise, Einblick in Verfahren und Entscheidungsprozesse nehmen und hieran auch aktiv – etwa im Rahmen von öffentlichen Anhörungen – teilnehmen. Die beiden Bundesoberbehörden werden die EMA-Homepage auf ihrer Homepage verlinken.

NEUER AUSSCHUSS FÜR RISIKOBEWERTUNG DER EMA

Durch die Änderung der Richtlinie 2001/83/EG werden zahlreiche Entscheidungskompetenzen auch für national zugelassene Humanarzneimittel von den nationalen Zulassungsbehörden auf die EMA und dessen neugeschaffenen Ausschuss für Risikobewertung (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) übertragen. Neben den Vertretern der Mitgliedstaaten und der Kommission gehören dem Ausschuss auch jeweils ein Vertreter der Angehörigen der Gesundheitsberufe und der Patienten an. Der PRAC löst die bisherige Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe der EMA ab.

BEWERTUNG VON NATIONALEN ZULASSUNGEN DURCH DIE EMA

Der PRAC nimmt zukünftig eine zentrale Stellung in der Pharmakovigilanz ein, und zwar sowohl für von der EMA zentralisiert zugelassene Produkte wie auch für solche, die im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, im dezentralisierten Verfahren oder rein national in mehreren europäischen Mitgliedstaaten zugelassen sind. Das Mandat des Ausschusses umfasst alle Aspekte des Risikomanagements, also die Einleitung von Maßnahmen zur Ermittlung, Beschreibung, Vermeidung oder Minimierung von Arzneimittelrisiken.

Für die Signalerkennung und Bewertung der Nebenwirkungsmeldungen werden die nationalen Behörden BfArM und PEI in Zusammenarbeit mit dem PRAC zuständig sein. Welche Maßnahmen dann zur Risikominimierung getroffen werden sollen, wird zukünftig indes auch bei nationalen Zulassungen, sofern das Arzneimittel in mehr als einem Mitgliedsland zugelassen ist, nicht mehr auf nationaler, sondern auf europäischer Ebene entschieden.

DRINGLICHKEITSVERFAHREN

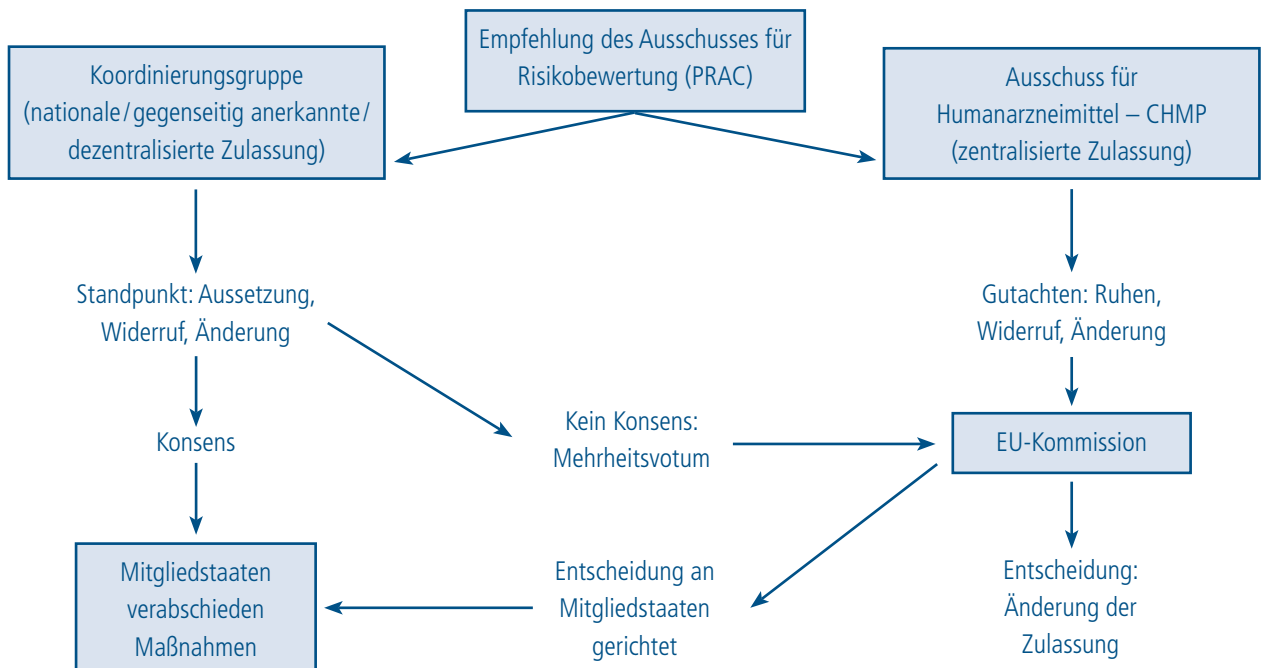
Soweit aufgrund der Bewertung von Daten aus der Pharmakovigilanz – wie etwa der Auswertung von Nebenwirkungsmeldungen – dringendes Handeln als notwendig erachtet wird, können BfArM und PEI oder die Behörden der anderen Mitgliedstaaten ebenso wie die Europäische Kommission ein Verfahren einleiten, um die betroffene Zulassung gegebenenfalls zu widerrufen oder deren Ruhen anzuordnen. Dieses europäische Verfahren wird auch bei nationalen Zulassungen ausgelöst, soweit diese in mehr als einem Mitgliedstaat existieren. BfArM und PEI können allenfalls vorübergehend bei Gefahr im Verzug nationale Sofortmaßnahmen einleiten; die endgültige Bewertung erfolgt durch den PRAC.

Das Verfahren gestaltet sich im Einzelnen wie folgt: Handelt es sich um eine zentralisierte Zulassung der Europäischen Kommission, so erstellt der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) auf Grundlage der Empfehlung des PRAC ein Gutachten, welches wiederum der Kommission zwecks endgültiger Entscheidung weitergeleitet wird. Geht es hingegen um eine nationale Zulassung beziehungsweise eine im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder im dezentralisierten Verfahren erteilte Zulassung, so formuliert die Koordinierungsgruppe der Mitgliedstaaten einen Standpunkt hinsichtlich der zu treffenden Entscheidung, den die Mitgliedstaaten dann umsetzen müssen. Fällt der Standpunkt der Koordinierungsgruppe nicht einstimmig aus, so trifft die Europäische Kommission die Entscheidung.

Abbildung:
Dringlichkeitsverfahren der EU, um aus Pharmakovigilanz-Gründen die Zulassung zu widerrufen, auszusetzen oder zu ändern

Die EMA gibt die Einleitung des Dringlichkeitsverfahrens über das europäische Internetportal für Arzneimittel öffentlich bekannt. Hierbei ergibt sich die Möglichkeit für die Angehörigen der Gesundheitsberufe ebenso wie für die übrige Öffentlichkeit, der EMA verfahrensrelevante Informationen zu übermitteln. Darüber hinaus kann der PRAC eine öffentliche Anhörung durchführen, soweit die Dringlichkeit es zulässt. Wie diese öffentliche Anhörung durchgeführt wird und auf welche Weise Ärzte, Apotheker und

Entscheidungsverfahren der EU



Patienten hieran teilnehmen können, wird die EMA zuvor ebenfalls auf ihrem Internetportal ankündigen. In jedem Fall wird diese Verfahrensweise zu mehr Information und Transparenz für die Öffentlichkeit führen, und Patienten wie Fachkreise werden dazu ermutigt, sich aktiv am Verfahren zu beteiligen.

RISIKOMANAGEMENT-SYSTEM

Damit es gar nicht erst zu dem dargestellten Verfahren kommt, setzt das neue, von der EU propagierte Konzept auf proaktive Pharmakovigilanz. Um etwaige Arzneimittelrisiken rasch erkennen und minimieren zu können, wird die Einführung eines Risikomanagement-Systems für neu zugelassene Arzneimittel verbindlich. Dies ist in der Praxis zwar bereits jetzt fester Bestandteil neuer Zulassungen, wird nunmehr aber explizit gesetzlich festgeschrieben. Für bereits zugelassene Arzneimittel kann ebenfalls ein Risikomanagement-System von den Behörden gefordert werden. Das Risikomanagement-System beinhaltet eine Reihe von Maßnahmen, durch die Risiken im Zusammenhang mit Arzneimitteln ermittelt, beschrieben, vermieden oder minimiert werden sollen.

NICHTINTERVENTIONELLE UNBEDENKLICHKEITSSTUDIEN

Eine weitere wichtige Änderung mit Relevanz für betroffene Ärzte stellen die neuen Bestimmungen zu nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung dar. So hat der Zulassungsinhaber Studienprotokolle zukünftig vor Studienbeginn dem PRAC anzuzeigen, soweit die Studie in mehreren Mitgliedstaaten betrieben wird. Deren Durchführung wird versagt, wenn durch sie die Anwendung eines Arzneimittels gefördert werden soll, Vergütungen für teilnehmende Ärzte nicht auf den tatsächlichen Kosten- und Zeitaufwand beschränkt sind oder ein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Produkte entsteht.

Neu ist auch, dass BfArM und PEI die Zulassungsinhaber durch Erteilung entsprechender Auflagen zur Durchführung von Unbedenklichkeitsstudien verpflichten können. Bei den behördlich auferlegten Studien erfolgen die Genehmigung des Protokolls und die Bewertung der Studienergebnisse ebenfalls durch den PRAC, soweit die Studie in mehreren Ländern stattfindet.

WIRKSAMKEITSSTUDIEN NACH DER ZULASSUNG

Erwähnt sei zu guter Letzt die Einführung von Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung. Dem Zulassungsinhaber kann zukünftig bei Zulassungserteilung die nachträgliche Durchführung derartiger Studien auferlegt werden, soweit Fragen zur Wirksamkeit bestehen und diese erst nach Inverkehrbringen geklärt werden können. Nach Zulassung kann eine Wirksamkeitsstudie gefordert werden, wenn neue Erkenntnisse über die Krankheit oder die klinische Methodik auf die Notwendigkeit einer Korrektur der bisherigen Wirksamkeitsbewertung hindeuten.

FAZIT

Die Richtlinie 2001/83/EG führt zu einer europaweiten Harmonisierung und Zentralisierung der Pharmakovigilanz. Insbesondere bei nationalen Zulassungen verlagern sich zukünftig die Entscheidungskompetenzen von den nationalen Zulassungsbehörden auf die EMA und dessen Ausschuss für Risikobewertung PRAC, auch wenn natürlich der PRAC die nationale Expertise mit umfasst. Zugleich bezweckt die Richtlinie, Transparenz und Information für Verbraucher und Fachkreise in der gesamten Europäischen Union zu verbessern.

// Wenn das Gehirn aus dem Rhythmus kommt //

Zentrale Dysrhythmie bei neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Erkrankungen

M. WEIERGRÄBER

(BfArM)

In den vergangenen Jahren hat sich die systemische Neurowissenschaft als zentraler Forschungsbereich etabliert. Die Entstehung und Aufrechterhaltung zentralnervöser Rhythmen ist hierbei von essenzieller Bedeutung und wird intensiv erforscht. Während neurodegenerative und neuropsychiatrische Erkrankungen in ihrer Symptomatik extrem mannigfaltig sein können, scheinen die zugrunde liegenden Dysrhythmien Gemeinsamkeiten aufzuweisen.¹ Diese funktionellen Übereinstimmungen zu erforschen, ist nicht nur von Bedeutung für die Grundlagenforschung, sondern auch von klinischer Relevanz und eröffnet neue Perspektiven in der Arzneitherapie. Mit dem septohippokampalen System und dem thalamokortikalen Netzwerk werden im Folgenden zwei neuronale Systeme skizziert, welche unter anderem für beeinträchtigte kognitive Leistungsfähigkeiten bei der Alzheimer-Demenz sowie für alterierte Filterprozesse bei der Schizophrenie maßgeblich verantwortlich sind. Das BfArM betreibt hierzu eigene Forschungsprojekte, die zukünftig helfen werden, die Arzneimittelsicherheit zu verbessern.

SEPTOHIPPOKAMPALE THETADYSRHYTHMIEN – STRUKTUR UND FUNKTION

Sensorische und kognitive Prozesse im ZNS werden mehrheitlich über eine Synchronisierung neuronaler Aktivitäten vermittelt. Die Analyse der zentralnervösen Rhythmizität stellt eine der größten Herausforderungen der gegenwärtigen Hirnforschung dar mit massiven grundlagenwissenschaftlichen, klinisch-neurologischen, neuropsychiatrischen und letztlich auch regulatorischen Implikationen. Der Hippokampus als Teil des limbischen Systems nimmt hierbei eine Schlüsselstellung ein.² Die Aktivierung des Hippokampus führt bei kognitiven und verhaltensassoziierten Prozessen zu charakteristischen, hoch organisierten und hoch synchronisierten Thetaoszillationen. Als neuroanatomische Grundlage für die Thetagenese im Hippokampus werden derzeit das mediale Septum – diagonales Broca-Band (MS-DBB) – als Rhythmusgenerator sowie der Hippokampus angesehen (sog. Septal-pacemaker-hippocampal-follower-Modell). Thetaoszillationen finden sich bei einer Vielzahl von Säugern und treten typischerweise bei kognitiven Prozessen, bei Erkundungsverhalten, aber auch beim REM-Schlaf auf. Da sich lern- und gedächtnisassoziierte Langzeitpotenzierungs(LTP)-Phänomene als besonders „thetasensitiv“ erwiesen haben – zeitgleich zu Lernprozessen liegt auch Thetaaktivität vor –, kommt oszillatorischer Thetaaktivität offensichtlich eine „Schlüssellochfunktion“ bei der synaptischen Plastizität und der Konsolidierung von Gedächtnisengrammen zu. Thetaoszillationen haben daher das Potenzial, als elektrophysiologische beziehungsweise klinisch-neurophysiologische Biomarker und Verlaufsparemeter bei der Erfassung kognitiver (Dys-)Funktionen bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz zu dienen.

Die wichtige Atropin-sensitive Subgruppe der Thetaoszillationen ist einer altersabhängigen Abnahme unterworfen, die auf dem Verlust cholinerg septaler Neurone beruht.³ Die Degeneration cholinerg, aber auch GABAerger Neurone im medialen Septum ist auch ein wichtiges Charakteristikum der Alzheimerkrankheit.³ Diverse Tiermodelle der Alzheimer-Demenz zeigen zudem eine massive Beein-

trächtigung des septohippokampalen Systems durch A β -Akkumulation, die zu Lern- und Kognitionsstörungen führt. Die Aktivierung cholinerg Rezeptoren scheint die A β -Formation zu inhibieren.⁴ Die A β -Formationen sind Amyloid-Plaques, deren Bildung eine charakteristische Veränderung bei Alzheimerpatienten darstellt. Die cholinerge Aktivierung könnte somit in einigen Hirnregionen neurodegenerativ-präventive Effekte aufweisen. Die Gabe von Acetylcholinesterase(AChE)-Inhibitoren wie Rivastigmin, Donepezil, Galantamin oder Tacrin ist bereits heute ein Stützpfeiler der antidementiven (nootropen) Alzheimertherapie.

DYSRHYTHMIEN DES THALAMOKORTIKALEN SYSTEMS

Wie gelingt es dem Zentralnervensystem, aus der Fülle von Signalen der Umwelt, die für den Organismus relevanten zu selektieren und die irrelevanten beziehungsweise störenden herauszufiltern? Diese bereits 1953 von Cherry als „Cocktail-Party-Phänomen“ formulierte Beobachtung ist Gegenstand intensiver Forschung.⁵ Bereits unbewusste unterschwellige Filtervorgänge haben eine wesentliche Schutzfunktion für den Organismus, um diesen vor Reiz- und Informationsüberflutung zu schützen. Essenzielle Strukturen für die Vermittlung dieser Filtervorgänge sind der GABAerge Nucleus reticularis thalami (NRT) sowie die thalamischen Relaykerne, die den Zufluss sensorischer Informationen zum Cortex regulieren.⁶ Die extrinsische wie intrinsische Modulation des thalamokortikalen Informationstransfers – auch unter Vermittlung extrathalamokortikaler Strukturen – bedingt unter anderem die Kontrolle des Vigilanzniveaus. Abhängig von diesem Vigilanzniveau zeigen die involvierten thalamischen Relay- und NRT-Neurone unterschiedliche Aktivitätsmuster (tonische Aktivität oder Burst-Aktivität), welche mit typischen EEG-Charakteristika einhergehen. Bei pathophysiologischen Abweichungen von diesen eurhythmischen Prozessen können Vigilanzstörungen, Schlafstörungen oder auch Epilepsien wie die Absenceepilepsie auftreten. Thalamokortikale Dysrhythmien finden sich aber auch bei extrapyramidal-motorischen Erkrankungen wie dem Morbus Parkinson und Dystonien sowie bei neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depression und Schizophrenie.

Der thalamokortikale Regelkreis „schützt“ als Informationsfilter das Bewusstsein vor einer Überflutung mit irrelevanten Informationen. Dieser Schutzmechanismus ist unter anderem bei der Schizophrenie beeinträchtigt und schon früh wurde eine Reizüberflutung als eine wesentliche Ursache psychopathologischer Symptome wie Halluzinationen und Ich-Störungen in Erwägung gezogen. Insbesondere wird eine Funktionsstörung des Thalamus⁷ sowie im Speziellen des NRT⁸ als pathophysiologische Grundlage der Schizophrenie intensiv diskutiert. Während eine direkte Messung thalamischer Aktivität beim Menschen nicht ohne invasive Methoden möglich ist, bieten tierexperimentelle In-vivo-Modelle mit stereotaktisch platzierten Tiefenelektroden in den entsprechenden Arealen die Möglichkeit, Aufschluss über die physiologische Aktivität und ihre pathophysiologischen Korrelate bei der Schizophrenie zu erhalten. Die neuronale Grundlage der Störung der Filter-Funktion wurde unter anderem mit Hilfe ereigniskorrelierter Potenziale (ERPs), dem sogenannten Sensory-gating-Paradigma, bei Schizophreniepatienten detailliert untersucht. Jedoch sind die funktionell-anatomischen Korrelate der Potenzialgenerierung und insbesondere der Modulation der frühen sensorischen Verarbeitung im Sinne des Sensory-gating-Konzeptes bisher nur in Ansätzen verstanden. Erkenntnisse zur frühen, neuronalen Verarbeitung auditorischer Reize bei Maus und Ratte haben bereits erste Einblicke in die Art der neuronalen Störungen bei der Schizophrenie ermöglicht.

NEUROWISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG IM BFARM – PERSPEKTIVEN FÜR FORSCHUNG UND STAATLICHE ARZNEIMITTELÜBERWACHUNG

Das BfArM trägt mit der Etablierung der Arbeitsgruppe „Zelluläre und Systemische Neurophysiologie und Neuropharmakologie“ der Bedeutung dieses wichtigen Themenfeldes in der Medizin Rechnung und hat ihn als einen Forschungsschwerpunkt definiert. Folgende Projekte werden durch die Arbeitsgruppe unter anderem bearbeitet:

Die molekulare und elektrophysiologische Dissektion hippokampaler Thetaoszillationen – ätiopathogenetische und diagnostische Relevanz bei neurodegenerativen Erkrankungen

Thetaoszillationen sind heterogen und lassen sich in Atropin-sensitive und Atropin-insensitive Subtypen differenzieren, deren molekulare und elektrophysiologische Mechanismen aber bisher nur in Ansätzen verstanden sind. Atropin-sensitive Thetaaktivität unterliegt der Regulation muskarinergere Signaltransduktionskaskaden. Es wird spekuliert, dass verschiedene K⁺-Kanal-Entitäten, unspezifische Kationenkanäle und sogenannte Schrittmacher-Ionenkanäle – Hyperpolarisations- und zyklisch-Nukleotid-gesteuerte (HCN-)Kanäle – in die Atropin-sensitive Thetagenese involviert sind. Aber auch spannungsgesteuerte Ca²⁺-Kanäle sind muskarinerg und über Proteinkinase-C-vermittelte Effekte modulierbar und könnten die Entstehung Atropin-sensitiver Thetaoszillationen induzieren. In dem Forschungsprojekt erfolgt eine detaillierte Untersuchung der Modulierbarkeit hippokampaler Thetaoszillationen durch spannungs- und ligandengesteuerte Ionenkanäle sowie der daraus resultierenden pharmakotherapeutischen Konsequenzen. Die Analyse der neuronalen Mechanismen der Genese von Thetaoszillationen ist Voraussetzung für eine effektive medikamentöse Therapie von Störungen Theta-assoziiierter kognitiver Prozesse, wie sie auch bei neurodegenerativen Krankheitsbildern wie der Alzheimer-Demenz vorzufinden sind.

Die Arbeitsgruppe setzt hierzu in neu eingerichteten Laboratorien des BfArM unter anderem in vivo elektrophysiologische Verfahren, wie die implantierbare Video/EEG-Radiotelemetrie ein, welche das State-of-the-art-Verfahren im Rahmen des 3R-Konzeptes (Replacement, Reduction, Refinement) darstellt. Das 3R-Konzept sieht vor, nach Möglichkeit Tierversuche zu ersetzen (Replacement), die Anzahl der Tiere in den Tierversuchen zu reduzieren (Reduction) und durch Verbesserungen der Versuchsdurchführung (Refinement) die Leiden der Tiere im Versuch soweit wie möglich zu minimieren. Hierbei werden verschiedene transgene Mausmodelle eingesetzt, bei denen einzelne Ionenkanalentitäten, zum Beispiel für spannungsgesteuerte Ca²⁺-Kanäle, ausgeschaltet sind (sog. Knock-out-Modelle). Mit Hilfe von Stereotaxie-vermittelten, tiefen intrahippokampalen EEG-Ableitungen können auf diese Weise wertvolle Einblicke in die Mechanismen der Thetagenese gewonnen werden. Unterstützt wird dieser Ansatz durch elektrophysiologische In-vitro-Verfahren, wie die Verwendung von multi-electrode arrays (MEA), das heißt extrazellulären Ableitungen in Hippokampus-Hirnschnitten mittels eines Multi-Elektroden-Chips, welche wertvolle Einblicke in die räumlich-zeitlichen Ausbreitungsmuster der Thetaaktivität ermöglichen. Die In-vitro- und In-vivo-Ansätze erlauben zudem die Testung der Einflussnahme von Nootropika (z. B. AChE-Inhibitoren) auf die Thetaaktivität. Diese Untersuchungen werden ergänzt durch molekularbiologische, proteinbiochemische und immunologische Verfahren zur Charakterisierung der an der Thetagenese beteiligten Ionenkanalentitäten. In einem zweiten Schritt werden anhand der o. a. Alzheimer-Mausmodelle sowohl epidurale ZNS-Ableitungen als auch hippokampale Thetaoszillationen als diagnostisches Maß und Verlaufskriterium bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz charakterisiert. So soll die Rolle einzelner Hirnregionen bei der Genese pathologischer Rhythmen bei neurodegenerativen Prozessen aufgeklärt werden. Hierzu wird intensiv mit der unter anderem im BfArM ansässigen Arbeitsgruppe um Dr. Dan Ehninger des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) kooperiert.

Mechanismen zentralnervöser auditorischer Informationsprozessierung, deren Alteration bei der Schizophrenie sowie Beeinflussung durch psychotrope Pharmaka

In diesem Projekt werden in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln (Prof. Dr. Klosterkötter) die komplexen oszillatorischen Prozesse während der auditorischen Informationsprozessierung sowie die Interaktion der Aktivität miteinander vernetzter, neuronaler Subsysteme untersucht. Die neuronale Kommunikation beruht auf dem Prinzip der Synchronisierung neuronaler Aktivitäten sowie auf zeitlichen Veränderungen oszillatorischer Aktivität in Form von Frequenz- und Amplitudenmodulationen. Tiefer liegende Schrittmacherzentren wie der Thalamus, die wesentlich zur Synchronisierung der kortikalen Aktivität beitragen, sind beim Menschen der direkten Messung nicht zugänglich. Durch die Messung der Aktivität in ausgewählten Hirnregionen im Mausmodell mit Hilfe von radiotelemetrischen EEG-Ableitungen und unter Verwendung von modernen, auf die Aufgabenstellung speziell angepassten, mathematischen Analyseverfahren (z. B. Wavelet-Analysen) lassen sich detaillierte Aussagen über die neuronale Prozessierung machen. Auch die pharmakologische Beeinflussung dieses Verarbeitungsprozesses wird untersucht. Pharmaka, die in der Behandlung schizophrener Psychosen zum Einsatz kommen, werden im Mausmodell appliziert, um so Erkenntnisse über die neuropharmakologischen Grundlagen der beim Menschen beobachteten Medikamenteneffekte zu gewinnen. Zusätzlich werden Mausmodelle mit genetischen Veränderungen an spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen untersucht, die für Entstehung und Aufrechterhaltung von Rhythmen in den für die Schizophrenie relevanten Hirnregionen bedeutsam sind. Die Forschungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass sich beim Menschen die ereigniskorrelierten Potenziale des EEG, die verschiedene Stufen der auditorischen Prozessierung markieren, mit analogen Prozessen im Mausmodell identifizieren lassen.

FAZIT

Die molekularen und systemischen Neurowissenschaften schaffen derzeit neue Perspektiven in unserem Verständnis neuronal-oszillatorischer Prozesse, deren Veränderungen bei neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Erkrankungen von großer Bedeutung sind. Die so gewonnenen Erkenntnisse sollen in der Zukunft die klinische Diagnostik, das Staging der Patienten, die optimale Medikation im Sinne einer verlässlichen Nutzen-Risiko-Bewertung und die frühzeitige Identifizierung einer für den Patienten suboptimalen Medikation erleichtern.

REFERENZEN

1. Koch H et al.: Reconfiguration and Neuronal Plasticity in Rhythm-Generating Networks. *Integr Comp Biol.* 2011 Aug 19 [Epub ahead of print]
2. Buzsáki G: Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron.* 2002;33(3):325-340
3. Colom LV: Septal networks: relevance to theta rhythm, epilepsy and Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2006;96(3):609-623
4. Kar S et al.: Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci.* 2004;29(6):427-441
5. Haykin S et al.: The cocktail party problem. *Neural Comput.* 2005;17(9):1875-1902
6. Tononi G: An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci.* 2004;2;5:42
7. Andreasen NC: The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 1997;42(1):27-33
8. Behrendt RP: Dysregulation of thalamic sensory „transmission“ in schizophrenia: neurochemical vulnerability to hallucinations. *J Psychopharmacol.* 2006;20(3):356-372

NEUES ANTIMALARIAMITTEL ERFORDERT GESONDERTES SCHULUNGSMATERIAL

Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) hat am 23. Juni 2011 die Zulassung von Eurartesim® (Kombination von Piperacintetraphosphat und Dihydroartemisinin) empfohlen, ein neues Mittel zur Behandlung der unkomplizierten Malaria, verursacht durch *Plasmodium falciparum*. Aufgrund des Risikos für eine ausgeprägte Verlängerung des QTc-Intervalls und den damit verbundenen besonderen Anforderungen an die Anwendung und Dosierung wurden gesonderte Schulungsunterlagen für verordnende und behandelnde Ärzte beauftragt, die diesen mit Markteinführung zur Verfügung gestellt werden. Diese Schulungsunterlagen sollen die Ärzte für die besonderen Risiken sensibilisieren und beinhalten auch eine Checkliste für Arzneimittel, die nicht gleichzeitig mit Eurartesim® verabreicht werden dürfen. Die besonderen Anforderungen an ein EKG-Monitoring während der Behandlung schließen die Anwendung von Eurartesim® in der Notfallbehandlung (Stand-by-Therapie) für Reisende in Malariagebiete aus. Aufgrund von tierexperimentellen Studien darf Eurartesim® zudem in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn keine anderen geeigneten und wirksamen Malariamittel zur Verfügung stehen. Zur Erfassung von Schwangerschaftsverläufen wird ein Schwangerschaftsregister geführt werden.

INFORMATIONSBRIEF AN FACHKREISE UND SCHULUNGSMATERIAL FÜR NEUES GLYKOPEPTID-ANTIBIOTIKUM

Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) hat am 19. Mai 2011 die Zulassung von Telavancin (Vibativ®), ein neues Glykopeptid-Antibiotikum, empfohlen, und zwar ausschließlich für die Behandlung von nosokomialer Pneumonie (einschließlich Pneumonie), die vermutlich oder nachweislich durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) verursacht wurde. Aufgrund der im Vergleich zu bereits zugelassenen Glykopeptid-Antibiotika (Vancomycin und Teicoplanin) stärkeren Nierentoxizität und zusätzlichen Risiken wie QTc-Verlängerung und Teratogenität wurde die Anwendung allerdings derart eingeschränkt, dass Telavancin nur dann angewendet werden soll, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass andere Alternativen ungeeignet sind. Die besonderen Risiken, die mit der Anwendung verbunden sind, erfordern eine gesonderte Risikokommunikation an die verschreibenden Ärzte zum Zeitpunkt der Markteinführung mittels eines Informationsbriefs an Fachkreise und eines speziellen Schulungsmaterials. Hierdurch sollen Ärzte besonders dafür sensibilisiert werden, dass

- Telavancin nur dann angewendet werden soll, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass andere Alternativen ungeeignet sind,
- das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Telavancin bei der Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen in der EU negativ beurteilt wurde,
- Patienten mit höherem Risiko für Nierenschäden von der Behandlung auszuschließen sind und die Nierenfunktion einer besonderen Überwachung bedarf,
- Einschränkungen der Anwendung auch für Patienten mit einem hohen Risiko einer QTc-Verlängerung bestehen,
- Telavancin in der Schwangerschaft nicht angewendet werden darf und zur Erfassung von Schwangerschaftsverläufen ein Schwangerschaftsregister geführt wird.

ROTAVIRUSIMPFUNG IST MIT ZUSÄTZLICHEM INVAGINATIONS-RISIKO VERBUNDEN

Vorläufige Ergebnisse der Surveillance-Daten in Mexiko und Brasilien wurden jetzt bestätigt

Im Bulletin 4/2010 berichtete das PEI über den aktuellen Erkenntnisstand zum Risiko für Invaginationen nach Rotavirusimpfung. Die zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Zwischenergebnisse einer epidemiologischen Sicherheitsstudie nach der Zulassung für Rotarix® in Mexiko und Brasilien wurden nun in der endgültigen Auswertung bestätigt.¹ Die Rotavirusimpfung (Rotarix®) war in Mexiko mit einem zusätzlichen Risiko für eine Invagination von 1 auf etwa 51.000 geimpfte Kinder innerhalb der ersten Woche nach der ersten Impfung assoziiert. Für Brasilien wurde ebenfalls ein erhöhtes Risiko gefunden (1 auf 68.000 geimpfte Kinder), jedoch hier nur nach der zweiten Dosis. Der Grund für diese Unterschiede in Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens ist unklar. Als eine mögliche Ursache wird diskutiert, dass in Brasilien – anders als in Mexiko – die erste Rotavirusimpfdosis zusammen mit dem oralen Polio-Impfstoff verabreicht wird, der die Rotavirusreplikation unterdrückt. Da Daten aus Australien auch für den zweiten in der EU zugelassenen Rotavirusimpf-

stoff RotaTeq® auf ein erhöhtes Risiko für Invagination nach der ersten Dosis hinweisen, ergibt sich insgesamt das Bild, dass die orale Lebend-Rotavirusimpfung mit einem geringfügig erhöhten Risiko für Invaginationen verbunden ist. Dieses scheint jedoch mit 1–2 auf 100.000 Geimpfte deutlich geringer zu sein, als es für den früheren Impfstoff RotaShield® beobachtet wurde (1 auf 5–10.000 Geimpfte). In der sehr geringen Häufigkeit liegt wahrscheinlich auch die Ursache dafür, dass in den großen Studien vor der Zulassung beider Impfstoffe kein Signal gesehen wurde. Die Autoren der Studie beziffern das erhöhte Risiko für Invaginationen in einer Geburtenkohorte in Mexiko mit 41 Hospitalisationen und zwei zusätzlichen Todesfällen durch die Impfung. Demgegenüber berechnen sie den Nutzen der Impfung für Mexiko mit der Vermeidung von 11.551 Hospitalisationen und 663 Todesfällen in Folge einer Rotavirusinfektion in den ersten fünf Lebensjahren.

1. Patel MM et al.: Intussusception Risk and Health Benefits of Rotavirus Vaccination in Mexico and Brazil. N Engl J Med 2011; 364:2283-2292

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

16.09.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU NPLATE® (ROMIPLOSTIM): RISIKO DER PROGRESSION VORBESTEHENDER MYELOYDYPASTISCHER SYNDROME (MDS) ZUR AKUTEN MYELOISCHEN LEUKÄMIE (AML)

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen zum Risiko der Krankheitsprogression zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Patienten mit einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) unter Romiplostim (Nplate®).

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

06.09.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU CAELYX® (PEGYLIERTES LIPOSOMALES DOXORUBICIN)

Jansen-Cilag GmbH informiert darüber, dass es in Deutschland, sofern es bei dem aktuellen Bestellvolumen bleibt, wahrscheinlich zu einem Lieferabriss von Caelyx® (pegyliertes liposomales Doxorubicin) 20 mg und 50 mg Injektionslösung kommen wird. Patienten, die bereits auf Caelyx® eingestellt sind, sollten prioritär behandelt werden. Des Weiteren sollte beachtet werden, dass nicht liposomale und nicht pegylierte Formen von Doxorubicin nicht bioäquivalent mit Caelyx® sind.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

05.08.2011 MABTHERA® (RITUXIMAB) – TÖDLICHE INFUSIONSBEDINGTE REAKTIONEN BEI PATIENTEN MIT RHEUMATOIDER ARTHRITIS

Roche Pharma AG informiert darüber, dass seit der Markteinführung von MabThera® bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Rituximab behandelt wurden, mehrere tödliche infusionsbedingte Reaktionen auftraten. Die Prämedikation mit 100 mg Methylprednisolon sollte 30 Minuten vor der Infusion von MabThera® beendet sein und eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenylhydramin) sollte immer vor einer Infusion mit Rituximab verabreicht werden. Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen und Patienten, bei denen in der Vorgeschichte kardiopulmonale Nebenwirkungen aufgetreten sind, sollten engmaschig überwacht werden. Bei Auftreten einer Anaphylaxie oder anderer schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Verabreichung von Rituximab sofort gestoppt werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

03.08.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU SPRYCEL® (DASATINIB)

Bristol-Myers Squibb informiert über das potenzielle Risiko einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei Behandlung mit Dasatinib (Sprycel®). Bei vorbestehenden kardiopulmonalen Erkrankungen und Patienten mit Risikofaktoren für kardiale oder pulmonale Erkrankungen sollte zu Beginn der Therapie eine Echokardiografie durchgeführt werden. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen, die auf eine PAH hindeuten, sollte die Diagnostik und Behandlung gemäß den aktuellen publizierten Standardempfehlungen und Richtlinien durchgeführt werden. Für die Therapie einer PAH bei mit Dasatinib behandelten Patienten sollte den Empfehlungen in der Fachinformation von Sprycel® Abschnitt 4.4 gefolgt werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

01.08.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU PIOGLITAZONHALTIGEN ARZNEIMITTELN (ACTOS®, COMPETACT®, TANDEMACT®)

Nach Abschluss der Nutzen-Risiko-Bewertung von pioglitazonhaltigen Arzneimitteln durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) informiert Takeda Pharma darüber, dass aufgrund eines leicht erhöhten Blasenkrebsrisikos unter Pioglitazon-Behandlung neue Kontraindikationen und Warnhinweise in die Fachinformationen von actos®, Competact® und Tandemact®-Tabletten aufgenommen wurden. Die Anwendung von Pioglitazon ist nun bei Patienten mit zurzeit aktivem Blasenkarzinom oder Blasenkarzinom in der Vorgeschichte oder nicht abgeklärter Makrohämaturie kontraindiziert. Drei bis sechs Monate nach Beginn der Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht und das Ansprechen auf die Therapie beurteilt werden. Pioglitazon sollte abgesetzt werden, wenn die Patienten nicht adäquat auf die Therapie ansprechen. In nachfolgenden Routine-Untersuchungen sollte der fortbestehende Nutzen bestätigt werden. Bei älteren Patienten sollte, auf Grund altersbedingter Risiken, das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden. (siehe auch Risikoinformation vom 22.07.2011)

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

29.07.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU MULTAQ® (DRONEDARON)

Sanofi-Aventis GmbH informiert über die vorzeitige Beendigung einer klinischen Studie (PALLAS), die Hochrisikopatienten mit permanentem Vorhofflimmern untersucht hat. In der Studie zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten, die Dronedaron erhielten, im Vergleich zu Patienten, die Placebo einnahmen. Weitere Empfehlungen für die Anwendung werden im September 2011 erwartet. In der Zwischenzeit sollten die aktuellen Indikationen sowie Gegenanzeigen und Warnhinweise beachtet und die Patienten zusätzlich regelmäßig überwacht werden. Bereits im Januar 2011 wurde vom CHMP ein Verfahren zur Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses aufgrund von Berichten über schwere Leberschädigungen einschließlich Leberversagen durch Dronedaron eingeleitet. (Risikoinformation vom 22.07.2011)

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

29.07.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU VIMPAT® (LACOSAMID) 15 MG/ML SIRUP

UCB Pharma GmbH ruft aufgrund eines Qualitätsmangels das Arzneimittel Vimpat® 15 mg/ml Sirup ab 15. September 2011 vom Markt zurück, da es aufgrund von Ausfällungen im Sirup zu Über- oder Unterdosierungen kommen kann. Andere Darreichungsformen sind nicht betroffen. Die Patienten sollten, wenn möglich, von Vimpat® 15 mg/ml Sirup auf die bioäquivalente Darreichungsform Vimpat® Tabletten umgestellt werden. Für Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, wird die Möglichkeit geprüft, die in den USA zugelassene Vimpat® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen über die Teilnahme an einem Härtefallprogramm (Compassionate Use) verfügbar zu machen. Alternativ könnte eine andere Behandlung der Epilepsie in Erwägung gezogen werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

28.07.2011 NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG VON CHAMPIX® (VARENICLIN)

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) und die Pharmakovigilanzarbeitsgruppe (Pharmacovigilance Working Party) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) kamen nach Bewertung einer aktuellen Metaanalyse zu kardio-vaskulären Nebenwirkungen des Arzneimittels zu der Schlussfolgerung, dass der Nutzen von Champix®, Patienten bei der Raucherentwöhnung zu helfen, das geringfügig erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse übersteigt.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

22.07.2011 ACTOS® (PIOGLITAZON) – EMPFEHLUNG FÜR NEUE KONTRAINDIKATIONEN UND WARNHINWEISE

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Nutzen-Risiko-Bewertung von pioglitazonhaltigen Arzneimitteln mit dem Ergebnis eines leicht erhöhten Risikos für das Auftreten von Blasen Tumoren abgeschlossen. Patienten sollten nur dann mit Pioglitazon behandelt werden, wenn sie nachweislich von der Therapie profitieren.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

18.07.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU CARDIOXANE® (DEXRAZOXAN)

Novartis Pharma GmbH informiert darüber, dass Dexrazoxan ab sofort für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert ist. Grund hierfür sind schwerwiegende Schädigungen, einschließlich eines erhöhten Risikos für das Auftreten von Zweitneoplasien (insbesondere akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom), schwerwiegender Knochenmarkdepressionen und schwerer Infektionen. Darüber hinaus ist die klinische Wirksamkeit unzureichend nachgewiesen. Die Anwendung von Dexrazoxan ist ab sofort auf erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs beschränkt.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

10.06.2011 INFORMATIONSBRIEF ZU REGRANEX®-GEL (BECAPLERMIN)

Janssen-Cilag GmbH informiert über die Einstellung des Vertriebes von Regranex®-Gel (Becaplermin 0,01 %) in Europa aus kommerziellen Gründen. Eine epidemiologische Studie, die die Exposition von Becaplermin im Zusammenhang mit einem potenziell erhöhten Risiko bzw. erhöhter Mortalität von Krebserkrankungen untersucht, wird weiter fortgeführt.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

30.05.2011 DROSPIRENONHALTIGE ORALE KONTRAZEPTIVA (Z. B. YASMIN®) – RISIKO VENÖSER THROMBOEMBOLIEN

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Anwendung von drospirenonhaltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) höher ist als bei Anwendung von levonorgestrelhaltigen KOK (sogenannte zweite Generation). Die Daten implizieren, dass das VTE-Risiko drospirenonhaltiger KOK ähnlich dem VTE-Risiko desogestrel- und gestagenhaltiger KOK (sogenannte dritte Generation) sein könnte. Die Produktinformationen der drospirenonhaltigen KOK werden derzeit aktualisiert, um sie dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand anzupassen. Das BfArM empfiehlt darüber hinaus, bei der Verordnung und Anwendung von KOK die Gegenanzeigen für die Anwendung und Risikofaktoren für die Entwicklung von VTE zu berücksichtigen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

26.05.2011 BUFLOMEDILHALTIGE ARZNEIMITTEL ZUR ORALEN ANWENDUNG

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat empfohlen, in den Mitgliedsstaaten der EU die Zulassung buflomedilhaltiger Arzneimittel zur oralen Anwendung ruhen zu lassen. Buflomedil wird zur Behandlung der Symptome der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) Stadium II eingesetzt. Nach Auswertung der vorliegenden Daten vertritt der CHMP die Meinung, dass der Nutzen der oral einzunehmenden Buflomedil-haltigen Arzneimittel deren Risiken nicht übersteigt.

[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