

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 2 | Juni 2013

ARZNEIMITTEL IM BLICK	Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tetrazepam	03
	IRIS nach Absetzen von TNF-alpha-Inhibitoren unter der systemischen Therapie einer Tuberkulose oder Pilzinfektion	12
	Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung mit RotaTeq® auch in den USA nachgewiesen	17
PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT	Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC)	18
FORSCHUNG	Aktuelle Forschung zur Pharmakogenetik von Antidiabetika	21
NEUES IN KÜRZE	Meldungen aus BfArM und PEI	28
AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN	Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	31

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
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>) und www.pei.de/bulletin-sicherheit) oder unter presse@bfarm.de abonniert werden.

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

NACHDRUCK

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

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

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

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und 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

// Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tetrazepam //

C. BEHLES
J. ROTTHAUWE
(BfArM)

Die Marktzulassung tetrazepamhaltiger Arzneimittel soll in der EU ausgesetzt werden, mit der Konsequenz, dass diese Medikamente regulär als Therapieoption nicht mehr zur Verfügung stehen. Das ist das Ergebnis eines Durchführungsbeschlusses der Kommission vom 29.5.2013. Dieser Beschluss stützt sich auf die Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA und der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren bei Humanarzneimitteln (CMDh) der HMA. In Deutschland tritt die Anordnung am 1. August 2013 in Kraft. Die Empfehlungen sind das Ergebnis einer Neubewertung des Wirkstoffes aufgrund von Berichten über schwere Hautreaktionen und Kontaktdermatitiden unter Tetrazepam.

PRAC und CMDh begründen ihre Empfehlungen mit dem erhöhten Risiko für seltene, aber schwerwiegende Hautreaktionen unter Tetrazepam. Unter weiterer Berücksichtigung des unsicheren therapeutischen Nutzens wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ beurteilt.

Aus diesen Gründen sollen nach Auffassung der beiden Gremien Tetrazepam enthaltende Arzneimittel nicht länger verschrieben werden. Die behandelnden Ärzte sollen beim nächsten Patientenkontakt die bestehende Medikation entsprechend überprüfen und alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht ziehen. Apotheker sollen Patienten mit entsprechenden Verschreibungen die Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Arzt empfehlen.

Nationale Aufsichtsbehörden verweisen allerdings auf das mögliche Entstehen einer therapeutischen Lücke durch das Ruhen der Zulassung beziehungsweise das unklare Nutzen-Risiko-Verhältnis der zur Verfügung stehenden therapeutischen Alternativen.

HINTERGRUND

Tetrazepam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine. Benzodiazepine verstärken die inhibitorische Aktivität der γ -Aminobuttersäure (GABA) und haben daher sedative, hypnotische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkungen. GABA ist ein inhibitorischer Neurotransmitter des zentralen Nervensystems, des Rückenmarks und vieler Regionen des Gehirns (Drugdex 2013). Die Interaktion der Benzodiazepine mit dem GABA_A-Rezeptor erfolgt über eine allosterische Bindungsstelle, steigert die Leitfähigkeit dieses Chloridkanals und verstärkt somit die Inhibition der Neurotransmission im ZNS.¹

Tetrazepamhaltige Arzneimittel wurden in den sechziger Jahren in zahlreichen Mitgliedstaaten der EU zugelassen und sind verschreibungspflichtig unter verschiedenen Produktnamen verfügbar. Diese Arzneimittel sind innerhalb der EU derzeit in 13 Ländern zugelassen, davon 26 in Deutschland.

Die zugelassenen Indikationen unterscheiden sich in den jeweiligen Mitgliedsländern der EU; sie betreffen die Behandlung von schmerzhaften Muskelkontrakturen und von Spastiken. In einigen Mitgliedsländern ist nur eine, in anderen sind beide Indikationen zugelassen.^{2,3}

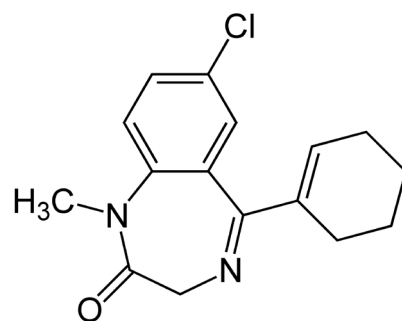


Abbildung:
Strukturformel Tetrazepam

Sicherheit tetrazepamhaltiger Arzneimittel

Im Rahmen der Zulassung und der kontinuierlichen Überwachung durch die Aufsichtsbehörden und die pharmazeutischen Unternehmer wurden Daten über die Sicherheit tetrazepamhaltiger Arzneimittel gesammelt. Die Bewertungen dieser Daten führten unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu umfangreichen Einschränkungen bei der Anwendung dieser Arzneimittel und zur Aufnahme entsprechender Warnhinweise und Gegenanzeigen in die Fachinformationen.

Aufgrund des Risikoprofils des Wirkstoffs Tetrazepam sollte immer durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung aller medizinischen Daten für jeden Patienten eine individuelle Beurteilung der Indikation vorgenommen werden. Generell sollte eine Behandlung mit diesem Wirkstoff so kurz wie möglich sein. Dauerbehandlungen sollten nur bei spastischen Syndromen durchgeführt werden, wobei durch engmaschige ärztliche Kontrollen das Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen werden muss.

Für das Arzneimittel bestehen zahlreiche Kontraindikationen und Einschränkungen.

Es wird insbesondere vor Toleranzentwicklung und dem Auftreten von Medikamentenabhängigkeit sowie Absetzerscheinungen gewarnt. So soll das Arzneimittel nur in Ausnahmefällen und dann nur über kurze Zeit bei vorbestehender Medikamenten-, Drogen- und/oder Alkoholabhängigkeit angewendet werden.

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen, die den Anlass zur Neubewertung tetrazepamhaltiger Arzneimittel gaben, sind für diesen Wirkstoff seit längerem bekannt und in den Fachinformationen der betroffenen Medikamente in Deutschland enthalten:

Auszug aus einer Fachinformation eines tetrazepamhaltigen Arzneimittels

„4.8 Nebenwirkungen

...

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

Überempfindlichkeitsreaktionen, die manchmal schwer verlaufen können, einschließlich Anaphylaxie (bis hin zum anaphylaktischen Schock), Angioödeme und Urtikaria.

...

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

allergische Hautreaktionen (z. B. Juckreiz, Hautrötung, Gesichtsschwellung), Ekzeme, makulopapulöse, erythematöse und pruriginöse Exantheme.

Sehr selten:

schwere Hautreaktionen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse [auch als Lyell-Syndrom bezeichnet]). Dabei bestand fast immer eine gleichzeitige Behandlung mit Wirkstoffen, die schwere Hautreaktionen auslösen können.

Häufigkeit nicht bekannt:

Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), exfoliative Dermatitis.“

Aus den Fachinformationen von tetrazepamhaltigen Arzneimitteln und den vorliegenden Daten geht hervor, dass die Behandlung mit diesem Wirkstoff aufgrund des Risikoprofils nicht unproblematisch ist.

UNTERSUCHUNGEN ZUR SICHERHEIT TETRAZEPAMHALTIGER ARZNEIMITTEL

Im Vorfeld und im Laufe der aktuellen Sicherheitsbewertung wurden verschiedene Datenquellen analysiert und bewertet.

Auswertung der französischen Nebenwirkungsdatenbank (base nationale de pharmacovigilance)⁴

Insgesamt wurden 1.616 Fälle von Nebenwirkungen untersucht, von denen 648 (40%) schwerwiegend waren. Kutane Nebenwirkungen betrafen etwa die Hälfte der berichteten Fälle (805, davon 305 schwerwiegend). Dabei handelte es sich in 59 Fällen um Erythema multiforme (darunter ein Todesfall), in 33 Fällen um das Stevens-Johnson-Syndrom (darunter ein Todesfall) und in 33 Fällen um ein Lyell-Syndrom mit neun Todesfällen. In 15 Fällen handelte es sich um Arzneimittellexantheme mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) oder Arzneimittelüberempfindlichkeit (zusätzlich drei Verdachtsfälle), in fünf Fällen um akute generalisierte pustulöse Exantheme (zusätzlich ein sechster Verdachtsfall), in 67 Fällen um Arzneimittellexantheme und in 118 Fällen um Urtikaria (davon 21 schwerwiegend). Viele Fälle wurden als Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktionen bewertet. Für 37,7 Prozent der gemeldeten Fälle galt ein Bezug mit der Verabreichung von Tetrazepam zumindest als plausibel, für 14 Prozent die Einnahme von Tetrazepam als wahrscheinliche oder sehr wahrscheinliche Ursache für das Auftreten der Nebenwirkungen.

Die mittlere Zeitspanne für das Auftreten des Lyell-Syndroms betrug zwölf Tage (Median 13 Tage), für das Stevens-Johnson-Syndrom elf Tage (Median neun Tage) und für DRESS 22 Tage (davon ein Fall mit einem Abstand von 150 Tagen, Median zwölf Tage).⁵

Tetrazepam war der einzige verdächtige Wirkstoff oder hatte höhere Werte eines Kausalitätsscores als die Wirkstoffe der Begleittherapien in fünf Fällen des Lyell-Syndroms, vier des Stevens-Johnson-Syndroms und neun des DRESS.

Bei 115 der untersuchten Fälle wurde ein Allergietest durchgeführt. Tetrazepam wurde bei 105 der Fälle untersucht; davon waren 79 der Patchtests mit Tetrazepam positiv (75%) und 67 negativ für die Begleittherapie. 64 Prozent der untersuchten Patienten zeigten nur bei Tetrazepam eine positive Reaktion. Fälle von anaphylaktischen Schocks wurden auch berichtet. Im Vergleich zu den fünf am meisten verwendeten Benzodiazepinen (Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam, Oxazepam und Diazepam) traten unter Tetrazepam wesentlich häufiger kutane Nebenwirkungen auf.

Die geschätzten Melderaten bestätigen, dass kutane Hautreaktionen als Nebenwirkungen sehr selten auftraten. Der Vergleich gemeldeter Fälle schwerer kutaner Nebenwirkungen mit der Anzahl behandelter Patienten ergab eine geschätzte Melderate von einem Fall pro 350.528 Patienten für das Jahr 2009 und von einem Fall pro 149.850 Patienten für 2010. Für Neuerkrankungen ergaben sich Schätzungen von einem Fall pro 197.823 Patienten im Jahr 2009 und einem pro 74.384 Patienten 2010. Für die am häufigsten auftretenden schwerwiegenden Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom und DRESS) betrug die geschätzte Melderate ein Fall pro 650.980 Patienten behandelt im Jahr 2009 und einer pro 598.400 Patienten behandelt 2010; für Neuerkrankungen einer pro 367.385 im Jahr 2009 und einer pro 793.433 im Jahr 2010.

Die gemeldeten nicht kutanen Nebenwirkungen betrafen im Wesentlichen neurologische, psychiatrische oder allgemeine Reaktionen. In der Mehrheit der berichteten Fälle wurde mehr als ein Arzneimittel verwendet (z. B. Analgetikakombinationen, nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel oder Muskelrelaxantien).

Daten der spanischen Behörde**(Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-AEMPS)⁶**

In einer Analyse von Daten aus der Dokumentation schwerwiegender kutaner Nebenwirkungen der Region Madrid (PIELen Red) sind keine Berichte über Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom beziehungsweise toxisch epidermaler Nekrolyse im Zeitraum 2011/12 enthalten. Eine Datenbank mit Daten ambulanter Patienten (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria-BIFAP) weist nicht auf eine höhere Inzidenz für Stevens-Johnson-Syndrom beziehungsweise toxisch epidermale Nekrolyse für Patienten unter der Therapie mit Tetrazepam enthaltenden Medikamenten im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen hin.

Daten der Datenbank „European registry of severe cutaneous adverse reactions to drugs“ (RegiSCAR database)⁶

Die Datenbank RegiSCAR enthält 721 validierte Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom beziehungsweise toxisch epidermaler Nekrolyse, die zwischen 2003 und 2010 dokumentiert worden waren. 15 dieser Fälle (2 %) standen mit einer Exposition mit Tetrazepam in Verbindung; die Wahrscheinlichkeit eines Kausalzusammenhangs wurde wie folgt angegeben:

- zwei Fälle mit wahrscheinlichem Kausalzusammenhang (davon ein Fall in Verbindung mit zwei weiteren möglichen Ursachen)
- ein Fall mit möglichem Kausalzusammenhang ohne Angabe weiterer Möglichkeiten
- zwei Fälle mit möglichem Kausalzusammenhang in Verbindung mit der Therapie mit weiteren möglicherweise die Nebenwirkungen verursachenden Medikamenten
- zehn Fälle unter Therapie mit weiteren Arzneimitteln mit höherer Wahrscheinlichkeit für einen Kausalzusammenhang als für Tetrazepam

RegiSCAR führt daher Tetrazepam als „drug under surveillance“.

Daten der Zulassungsinhaber (Originator)⁶

Der Zulassungsinhaber des Originalprodukts (Originator) stellte im Rahmen seiner schriftlichen Antwort auf Fragen des PRAC Daten des Zeitraums 1969 (Vermarktungsbeginn) bis 31.05.2012 (Data Lock Point) aus seiner Pharmakovigilanzdatenbank zur Verfügung. Die Dokumentation enthielt 513 Fälle kutaner oder allergischer Nebenwirkungen mit Bezug auf 748 Reaktionen unter der Therapie mit Tetrazepam enthaltenden Arzneimitteln. 38 waren medizinisch unbestätigte Fälle; 475 medizinisch bestätigt. Hiervon waren 180 der Fälle direkt an die Firma und 245 durch die Aufsichtsbehörden berichtet worden. 50 weitere Fälle waren durch Literaturrecherchen identifiziert worden.

Die insgesamt am häufigsten berichteten Hautreaktionen:

- verschiedene unspezifische Arten von Effloreszenzen (162 Fälle)
- Pruritus (94 Fälle)
- Erythema multiforme (48 Fälle)
- Urtikaria (47 Fälle)
- toxische epidermale Nekrolyse (35 Fälle)
- Angioödem (34 Fälle)
- Stevens-Johnson-Syndrom (31 Fälle)
- Erythem (28 Fälle)

- toxischer Hautausschlag (19 Fälle)
- Exfoliation der Haut (16 Fälle)
- bullöse Dermatitis (keine Fallzahl angegeben)
- nicht weiter spezifizierte kutane Reaktionen (16 Fälle)
- DRESS (sieben Fälle)

Zusätzlich wurden 37 Fälle von Nebenwirkungen des Respirationstrakts berichtet, die gewöhnlich im Zusammenhang mit anaphylaktischen Reaktionen auftreten. Diese führten zu Beeinträchtigungen der Atmung von unterschiedlichem Ausmaß und reichten von Dyspnoe/Tachypnoe bis zur respiratorischen Insuffizienz oder Atemnot. Weiterhin wurden 18 vaskuläre Nebenwirkungen im Zusammenhang mit anaphylaktischen Reaktionen berichtet. Sie führten zu Hypotension, Kreislaufversagen oder Schock. Der Originator führte eine spezifische Analyse der relevantesten schwerwiegenden kutanen Nebenwirkungen durch, die ihm gemeldet worden waren:

Mehr als 40 Prozent der berichteten Fälle betrafen kutane Nebenwirkungen. Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, DRESS oder Erythema multiforme wurden unter der Therapie mit tetrazepamhaltigen Arzneimitteln diagnostiziert (darunter elf Todesfälle, acht Fälle infolge von kutanen Nebenwirkungen, drei Fälle infolge von Begleitreaktionen). Allergietests wurden in zahlreichen Fällen durchgeführt. Insgesamt fielen ungefähr 70 bis 80 Prozent der Tests positiv aus. In den meisten Fällen wurde ein Kausalzusammenhang mit Tetrazepam als möglich (86 %) und in einigen Fällen als wahrscheinlich (11 %) bewertet. Sowohl die Therapiedauer als auch die Höhe der täglichen Dosis schienen nicht mit der Häufigkeit des Auftretens schwerwiegender kutaner Nebenwirkungen zu korrelieren; diese traten meist unter der empfohlenen Dosis auf.

Mögliche molekulare Mechanismen

Mögliche Mechanismen für die kutanen Reaktionen sind beschrieben worden: So weisen Barbaud et al. auf den strukturellen Unterschied zwischen Tetrazepam und den anderen Benzodiazepinen hin (z. B. die Substitution des Cyclohexenylrings von Tetrazepam), die unterschiedliche Reaktionen auf T-Zellrezeptorebene verursachen könnten.⁷ Auch deuten Computersimulationen auf ein Potenzial für nukleophile Angriffe.⁵ Dies könnte die Lokalisation der Überempfindlichkeitsreaktionen, das Fehlen einer Kreuzreaktion zwischen Tetrazepam und anderen Benzodiazepinen bei Patienten mit kutanen Reaktionen und das im Vergleich zu den anderen Benzodiazepinen höhere Risiko für kutane Nebenwirkungen erklären.

WIRKSAMKEIT TETRAZEPAMHALTIGER ARZNEIMITTEL

PRAC-Assessment Report

Tetrazepam ist in den Mitgliedsländern im Wesentlichen für die Behandlung schmerzhafter Kontrakturen und spastischer Syndrome zugelassen.

Nach Auswertung von Studiendaten kommt der PRAC zu dem Schluss, dass die klinische Wirksamkeit von Tetrazepam für die Behandlung bei schmerzhaften Muskelkontrakturen im Wesentlichen nur in zwei kleinen kontrollierten, doppelt verblindeten Studien festgestellt wurde. Diese nachgewiesene Wirksamkeit wurde zudem noch als gering bewertet.

Das PRAC stellte ebenfalls fest, dass die aktuellen Guidelines Tetrazepam für die Behandlung von Spastiken nicht vorsehen.⁶

Cochrane Review⁸

Ein Cochrane Review bewertete unter anderem die Evidenz der Wirksamkeit von Tetrazepam bei Kreuzschmerzen. Darin werden die Studien von Arbus et al.⁹ und Salzmann et al.¹⁰ als qualitativ hochwertig und mit starker Evidenz beurteilt, in denen Tetrazepam 50 mg dreimal täglich eine höhere Wirksamkeit als Placebo bei der kurzfristigen Schmerzlinderung und der allgemeinen Linderung der Beschwerden zeigte. Die Studie von Arbus et al.⁹ zeigte darüber hinaus eine moderate Evidenz dafür, dass Tetrazepam wirksamer als Placebo bei der kurzfristigen Relaxation von Muskelspasmen ist.

Die Sensitivitätsanalyse unter nachträglicher Heraufsetzung der Qualitätsanforderungen an die Studien führte bei der Beurteilung der Schmerzlinderung und der allgemeinen Linderung der Beschwerden zu einer Herabstufung des Evidenzgrades von stark auf moderat für die Behandlung von Kreuzschmerzen und von moderat zu limitiert für die Behandlung von Muskelspasmen.

Deutsche Leitlinien

Verschiedene Guidelines sehen den Einsatz von Tetrazepam bei Kreuz- und Nackenschmerzen unter bestimmten klinischen Bedingungen und unter Beachtung der oben beschriebenen Warnungen vor.^{11–16}

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz erwähnt Tetrazepam als Therapieoption, jedoch mit dem Hinweis auf Einschränkungen, die auch in den Fachinformationen aufgeführt werden. Die Leitlinie enthält auch für die alternativen Muskelrelaxantien Warnhinweise und Einschränkungen.¹⁷

Die DEGAM-Leitlinie zu Nackenschmerzen¹⁸ führt ebenfalls Tetrazepam als Behandlungsoption auf:

- „3.3.2. Mit Einschränkungen einsetzbare orale medikamentöse Therapien [...] während Tetrazepam im Vergleich zu Paracetamol durchaus positive Effekte bei akuten Beschwerden aufwies (T Ib) [...] Gegen die kurzzeitige Verwendung von muskelrelaxierenden Substanzen (z. B. Benzodiazepine) bei akuten Nackenschmerzen ist daher grundsätzlich nichts einzuwenden – jedoch unter der Prämisse einer sehr strengen Indikationsstellung.“
- „3.5. Zusammenfassung der Therapieempfehlungen [...] Bei akuten Nackenschmerzen (0–3 Wochen) empfiehlt sich eine Analgesie mit Paracetamol und/oder NSAR – ggf. in Kombination mit Tetrazepam.“

BEWERTUNG UND EMPFEHLUNGEN DES PRAC UND DES CMDH

Die Wirksamkeit tetrazepamhaltiger Arzneimittel wurde bereits im Dezember 2005 in Frankreich kritisch diskutiert. Die für die Fragen der Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln in Frankreich zuständige Haute Autorité de Santé bewertete den medizinischen Zusatznutzen tetrazepamhaltiger Arzneimittel für die zugelassenen Indikationen als unzureichend. Aus diesen Gründen werden diese Arzneimittel seit Dezember 2011 in Frankreich nicht mehr erstattet.⁵

Aufgrund neuer Berichte über schwerwiegende kutane Nebenwirkungen unter der Therapie mit Tetrazepam in Frankreich wurde dieses Risiko im November 2012 durch die dortige nationale Aufsicht (Commission Nationale de Pharmacovigilance der Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM) untersucht. Der Rapporteur schlug das Ruhen der betroffenen Marktzulassungen vor. Als Alternative empfahl er die Begrenzung der Behandlungsdauer auf drei Tage, die Reduzierung der Verpackungsgröße, das Verbot der Rezeptverlängerung und die Einschränkung der Anwendung für bettlägerige Patienten. Die Commission Nationale de Pharmacovigilance beschloss mit Mehrheitsentscheidung, das Ruhen der betroffenen Marktzulassungen anzustreben.⁵

REFERENZEN

1. Brunton LL: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12. Aufl., S. 378. The McGraw-Hill Companies Inc., New York 2011
2. EMA: PRAC recommends suspension of tetrazepam-containing medicines. 11 April 2013; EMA/225675/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tetrazepam_containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500142020.pdf
3. EMA: Assessment report for tetrazepam containing medicinal products. 18 April 2013, EMA/279100/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tetrazepam_containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500143148.pdf
4. Ansm: Enquete Officielle Sur Les Effets Indesirables Du Tetrazepam – CRPV de Bordeaux; Janvier 2013; www.anism.sante.fr
5. Enquête sur les effets indésirables du tétrazépam, Commission nationale de pharmacovigilance, Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux, 20 novembre 2012
6. EMA: Assessment report for tetrazepam containing medicinal products. 18 April 2013, EMA/279100/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tetrazepam_containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500143148.pdf
7. Barbaud et al.: No cross-reactions between tetrazepam and other benzodiazepines: a possible chemical explanation. Contact dermat. 2009;61:53-56
8. van Tulder MW et al.: Muscle relaxants for non-specific low-back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003; Issue 4. Art. No.: CD004252. DOI: 10.1002/14651858.CD004252
9. Arbus L et al.: Activity of tetrazepam in low back pain. Clin Trials J. 1990;27:258-267

Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC)^{6,19}

Die französische Aufsichtsbehörde ANSM beantragte im Dezember 2012 mit der Begründung vermehrter Meldungen schwerer Hautreaktionen und Kontaktdermatitiden nach Tetrazepameinnahme die Durchführung eines Referralverfahrens nach Artikel 107i der EU-Richtlinie 2001/83/EG.

Im Rahmen dieses Verfahrens stellte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) der EMA auf der Grundlage seiner Analyse fest, dass Tetrazepam im Vergleich zu Wirkstoffen derselben pharmakologischen Klasse mit einem geringen, aber gegenüber anderen Benzodiazepinen erhöhten Risiko für schwerwiegende kutane Nebenwirkungen belastet sei. Dies schließt Nebenwirkungen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse und DRESS ein, welche lebensbedrohlich und tödlich sein können. Diese Reaktionen seien nicht vorhersehbar und könnten zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten, auch zu Therapiebeginn und unter Berücksichtigung der Dosisempfehlung. Das Risiko für derartige Hautreaktionen sei höher als für andere Benzodiazepine.

Die vorhandenen Daten weisen nach Auffassung des PRAC auf eine begrenzte klinische Wirksamkeit von Tetrazepam hinsichtlich seiner zugelassenen Indikationen hin.

Weiterhin konnte der Ausschuss keine Maßnahmen identifizieren, die das Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen unter Berücksichtigung des unsicheren Nutzens ausreichend senken könnten. Risikominimierende Maßnahmen wurden diskutiert, jedoch als unzureichend angesehen, die Risiken auf ein klinisch akzeptables Niveau zu senken.

Der PRAC kam aus diesen Gründen auf seiner Sitzung im April 2013 mit Mehrheitsentscheidung zu der Bewertung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Tetrazepam enthaltende Arzneimittel ungünstig ist und empfahl, die Marktzulassung für derartige Medikamente in der gesamten EU ruhen zu lassen. Das Komitee empfiehlt weiterhin die Bereitstellung von Daten durch die pharmazeutischen Unternehmen, die gegebenenfalls das Überwiegen des Nutzens gegenüber den Risiken für eine Patientengruppe belegen.

Der PRAC räumte ein, dass sich die Mehrheit der berichteten Nebenwirkungen auf Kombinationstherapien beziehe; jedoch sei in einer großen Anzahl von Fällen eine deutliche Kausalität für Tetrazepam gegeben. Dies sei durch die Ergebnisse der Allergietests bestätigt worden, die in vielen Fällen für diesen Wirkstoff positiv gewesen waren. Außerdem wurden Fälle von neuen kutanen Nebenwirkungen unter Reexposition mit Tetrazepam berichtet.

Aus diesen Gründen empfiehlt der PRAC den Patienten und behandelnden Ärzten, die Behandlung mit Tetrazepam in gegenseitiger Abstimmung auf eine geeignete Alternative umzustellen, sowie den Apothekern, Patienten mit Tetrazepamverschreibungen an ihren behandelnden Arzt zu verweisen.

Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren bei Humanarzneimitteln (CMDh)

Da die in der EU verfügbaren tetrazepamhaltigen Arzneimittel national zugelassen sind, erfolgte eine weitere wissenschaftliche Bewertung durch die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren bei Humanarzneimitteln (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh) der Leiter der Zulassungsbehörden für Human- und Tierarzneimittel (Heads of Medicines Agencies – HMA).

Die CMDh ist eine Einrichtung der EU-Mitgliedstaaten und verantwortlich für die Sicherstellung einheitlicher Arzneimittelstandards für Medikamente, die in der EU national zugelassen sind.

10. Salzman E et al.: Treatment of chronic low-back syndrome with tetrazepam in a placebo controlled double-blind trial. *J Drug Dev.* 1992;4:219-228

11. Dagenais S et al.: Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J.* 2010;10:514-529

12. Koes BW et al.: An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010;19:2075-2094

13. Van Tulder M et al: Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2006;15(2):S169-S191

14. Airaksinen O et al.: Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006;15(2):S192-S300

15. Nielens H, Van Zundert J, Mairiaux P, Gailly J, Van Den Hecke N, Mazina D et al.: Lomalgie chronique. Good Clinical practice (GCP). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2006. KCE reports 48 B (D/2006/10.273/64)

16. ANAES, Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique, Décembre 2000

17. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien: Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz. Langfassung. Version 1.2 August 2011. AWMF-Register: nvl/007; http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz/pdf/nvl_kreuzschmerz_lang.pdf

18. DEGAM: Nackenschmerzen – DEGAM-Leitlinie Nr. 13 – Stand Juni 2009. AWMF-Register: 053/007; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-007_S3_Nackenschmerzen_Lang_06-2009_12-2014.pdf

Die CMDh schloss sich auf seiner Sitzung im April 2013 mit Mehrheitsentscheidung der Empfehlung des PRAC an, die Marktzulassung tetrazepamhaltiger Arzneimittel in der EU ruhen zu lassen.^{20,21}

Abweichende Bewertungen durch PRAC- und CMDh-Mitglieder

Die Empfehlung des PRAC wurde nicht einstimmig getroffen. So votierte unter anderem der deutsche Vertreter gegen die Empfehlung, die Zulassung für tetrazepamhaltige Arzneimittel ruhen zu lassen. Für die Ablehnung wurden folgende Gründe angeführt:²²

- Muskelrelaxantien einschließlich Tetrazepam seien eine medizinisch anerkannte therapeutische Option für die kurzfristige Schmerzbehandlung muskulärer Kontrakturen.
- Das Risiko, eine schwerwiegende kutane Nebenwirkung zu entwickeln, sei unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Anwendung sehr gering. Auf die Seltenheit dieser Nebenwirkung weisen die Daten der bevölkerungsbasierten Register der Mitgliedstaaten hin.
- Abgesehen von Spontanberichten könnten die epidemiologischen Studien der Mitgliedsländer ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kutane Nebenwirkungen unter der Therapie mit Tetrazepam im Vergleich zu Wirkstoffen derselben pharmakologischen Klasse nicht bestätigen. In der weit überwiegenden Mehrheit der gemeldeten schwerwiegenden Fälle sei Tetrazepam zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht worden, die ebenfalls zu diesen Nebenwirkungen hätten beitragen können.
- Die Begrenzung der Behandlungsdauer auf maximal sechs Tage minimiere das Risiko für die Entwicklung schwerwiegender Hautreaktionen ohne Hinweise darauf, den Therapienutzen zu beeinträchtigen.
- Darüber hinaus bieten sich weitere Maßnahmen zur Risikominimierung des Auftretens kutaner Nebenwirkungen an. So könnten die Produktinformationen um zusätzliche Kontraindikationen ergänzt werden, die Patienten mit schwerwiegenden kutanen Nebenwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme und DRESS in der Anamnese betreffen. Weiterhin könnten Kinder und Heranwachsende bis 18 Jahre sowie Schwangere durch Aufnahme der Kontraindikationen von der Behandlung ausgeschlossen werden. Darüber hinaus könnten Warnhinweise sowohl bezüglich der kutanen Nebenwirkungen als auch bezüglich der Arzneimittelwechselwirkungen mit Substanzen, die im Verdacht stehen, ebenfalls Hautreaktionen hervorzurufen, in die Produktinformationen aufgenommen werden. Weitere risikominimierende Maßnahmen könnten die Begrenzung der Packungsgrößen sein sowie die Ausgabe einer Patientenkarte durch den behandelnden Arzt einschließlich einer entsprechenden Aufklärung und eine direkte Versendung von Risikoinformationen an die Heilberufe (Dear Health Care Professional Letter), die über diese Änderungen informieren.
- Ebenfalls könnten tetrazepamhaltige Arzneimittel unter die besondere Überwachung durch die Europäische Union gestellt werden.
- Die derart angestrebte Risikominimierung könnte durch eine Drug Utilization Study unter Berücksichtigung spezifischer Indikatoren überprüft werden.
- Zusätzlich könnten bei allen Maßnahmen auch die sich daraus ergebenden therapeutischen Einschränkungen und Sicherheitsfragen der alternativen Therapieoptionen überprüft werden.

Auch im CMDh stimmte eine Minderheit der Mitglieder der Mehrheitsentscheidung nicht zu. Die Ablehnungsgründe entsprachen im Wesentlichen denen des Minderheitenvotums des PRAC.²³ Sie ver-

19. EMA: PRAC recommends suspension of tetrazepam-containing medicines – Recommendation by PRAC to be considered by CMDh for final position. 11 April 2013, EMA/225675/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tetrazepam_containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500142020.pdf

20. EMA: Recommendation to suspend tetrazepam-containing medicines endorsed by CMDh. 29 April 2013, EMA/256383/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142552.pdf

21. CMDh: Report from the CMDh meeting held on 22-24 April 2013; http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/cmdh_pressreleases/2013_4a.pdf

22. EMA: Assessment report for tetrazepam containing medicinal products. Appendix 2 – Divergent positions to PRAC recommendation. 18 April 2013, EMA/279100/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tetrazepam_containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500143148.pdf

23. CMDh: Appendix to CMDh position – Divergent positions to CMDh position; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tetrazepam_containing_medicinal_products/Position_provided_by_CMDh/WC500143152.pdf

24. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 29.5.2013 betreffend die Zulassungen für die Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Tetrazepam“ gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. 29.5.2013, C(2013) 3344 final

wiesen darauf, dass Muskelrelaxantien in zwölf Mitgliedsländern eine anerkannte und weit verbreitete therapeutische Option für die kurzzeitige Schmerzbehandlung von Muskelkontrakturen seien. Die unterschiedliche Verfügbarkeit von alternativen Muskelrelaxantien in den einzelnen Mitgliedsländern seien durch den PRAC nicht berücksichtigt worden und die Konsequenzen eines unerwünschten Arzneimittelwechsels für die Arzneimittelsicherheit nicht bekannt. Das häufigere Auftreten kutaner Nebenwirkungen unter Tetrazepam gegenüber Arzneimitteln derselben pharmakologischen Klasse sei darüber hinaus mit Spontanberichten belegt worden. Bei dieser Informationsquelle müsse jedoch die eingeschränkte Aussagekraft, speziell bei Risikovergleichen, berücksichtigt werden. Darüber hinaus seien die gemeldeten Fälle überwiegend von einem Mitgliedstaat gekommen, während andere nationale Datenbanken oder Register eine höhere Melderate nicht belegen. Diese Unterschiede seien durch den PRAC nicht erklärt worden.

Weiterhin wurde darauf verwiesen, dass die Mehrheit sowohl für die Entscheidungen des PRAC als auch der CMDh überwiegend durch Mitgliedsländer zustande gekommen sei, in denen tetrazepamhaltige Arzneimittel nicht zugelassen sind. Dagegen hätten die meisten Mitgliedsländer mit bestehenden Zulassungen für die Beibehaltung unter gleichzeitiger Umsetzung risikominimierender Maßnahmen gestimmt, was auch gegen ausreichend schwerwiegende Gründe für das Ruhenlassen der teilweise seit 20 Jahren in der EU bestehenden Zulassungen spreche.

Die ausführliche Begründung für das Minderheitenvotum ist der entsprechenden Stellungnahme zu entnehmen.²³

ZUSAMMENFASSUNG

Auf Empfehlung des PRAC und der Koordinierungsgruppe des CMDh soll die Marktzulassung tetrazepamhaltiger Arzneimittel in der EU ruhen, mit der Konsequenz, dass diese Medikamente als Therapieoption nicht mehr zur Verfügung stünden. Beide Gremien begründen ihre Empfehlungen mit dem erhöhten Risiko für seltene, aber schwerwiegende Hautreaktionen unter Tetrazepam, dem unsicheren therapeutischen Nutzen und einem aus diesen Gründen negativen Nutzen-Risiko-Verhältnis. Das ist das Ergebnis einer Neubewertung aufgrund eines Artikel-107i-Verfahrens.

Die ablehnenden Mitglieder der beiden Gremien begründeten ihre Haltung mit dem Fehlen eines deutlichen Nachweises eines erhöhten Risikos für schwerwiegende kutane Nebenwirkungen unter der Therapie mit Tetrazepam im Vergleich zu Wirkstoffen derselben pharmakologischen Klasse. Eine Risikominimierung könnte durch andere Maßnahmen als ein Ruhenlassen der Marktzulassungen angestrebt und durch eine Drug Utilization Study unter Berücksichtigung spezifischer Indikatoren überprüft werden. Darüber hinaus seien bei allen Maßnahmen auch die sich daraus ergebenden therapeutischen Einschränkungen und Sicherheitsfragen der alternativen Therapieoptionen zu überprüfen.

Da die Entscheidungen der Koordinierungsgruppe des CMDh nicht einstimmig getroffen worden waren, wurde die Empfehlung an die Europäische Kommission für eine endgültige Entscheidung zugeleitet.

Mit dem Durchführungsbeschluss der Kommission vom 29.5.2013 haben die betroffenen Mitgliedstaaten die nationalen Zulassungen für tetrazepamhaltige Arzneimittel entsprechend der Anlage des Beschlusses auszusetzen.²⁴

Für die Aufhebung der Zulassungsaussetzung müssen die zuständigen nationalen Behörden der Mitgliedstaaten nachprüfen, ob die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Patientenpopulation identifizieren können, in der das Nutzen-Risiko-Verhältnis tetrazepamhaltiger Arzneimittel auf Grundlage wissenschaftlich relevanter unterstützender Daten positiv ist.

// IRIS nach Absetzen von TNF-alpha-Inhibitoren unter der systemischen Therapie einer Tuberkulose oder Pilzinfektion //

L. HEYMANS

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Zu TNF-alpha-Inhibitoren gibt es eine Reihe von Fallberichten, bei denen es unter der kausalen Therapie einer Tuberkulose oder von invasiven Pilzinfektionen nach Absetzen des TNF-alpha-Inhibitors zu einer unerwarteten klinischen Verschlechterung kam. In diesen Fällen wurde von den Autoren eine Reaktion vermutet, die dem Immunrestitutionssyndrom (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) ähnelt. Grundsätzlich gehören schwere Infektionen zu den bekannten Risiken der TNF-alpha-Inhibitoren. Die Fachinformation geht insbesondere auf Tuberkulose (Tbc) und invasive Pilzinfektionen ein.^{1,2} Es ist auch mit einer Reaktivierung einer latenten Tbc, dem Befall durch atypische Mykobakterien oder opportunistische Erreger zu rechnen.^{3,4}

HINTERGRUND

IRIS wurde zuerst bei Patienten mit erworbener Immundefizienz (AIDS) beschrieben. Es handelt sich um eine paradoxe klinische Verschlechterung nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung einer opportunistischen Infektion.^{5,6} Bei HIV-positiven Patienten trat das Syndrom typischerweise auf, kurz nachdem eine (hoch aktive) antiretrovirale Therapie (HAART) wegen AIDS begonnen wurde, die ein rasches Wiedereinsetzen der zellulären Immunität zur Folge hatte.⁶⁻⁸

Die Literaturberichte weisen auf die Möglichkeit hin, dass bei Abbruch der Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren, insbesondere bei den monoklonalen Antikörpern Infliximab und Adalimumab, der gleiche Mechanismus in Gang gesetzt wird, indem das Immunsystem in der Phase der Erholung nach Suppression mit einer übermäßigen Entzündungsantwort reagiert und klinisch das Bild eines IRIS hervorruft.

Bei einem IRIS ist es vordringlich, die zugrunde liegende Infektion zu behandeln. In den Fallberichten wurde verschiedentlich eine erfolgreiche Steroidtherapie bei Fortführung der Chemotherapie erwähnt.⁵ Bei Luftnot infolge Kompression der Trachea durch Lymphknotenkonglomerate erfolgte außerdem eine chirurgische Intervention. Der Einsatz der Steroide sollte allerdings erst dann erwogen werden, wenn eine Therapierefraktärität, Complianceprobleme oder eine andere Infektion als Ursache für die klinische Verschlechterung ausgeschlossen werden können. Paradoxe Reaktionen unter der Tbc-Behandlung können mitunter lebensbedrohliche Ausmaße annehmen, zum Beispiel bei disseminierter Tbc und ZNS-Beteiligung.^{9,10}

Unter der Vorstellung, dass TNF-alpha-Inhibitoren die zelluläre Immunantwort auf Mykobakterien bremsen, wurde bei Steroidresistenz sogar der Einsatz von Infliximab beschrieben.¹¹

FALLDEFINITION

Eine klare, allgemein akzeptierte Falldefinition für IRIS fehlt. In den Publikationen werden folgende Schlüssel Symptome herausgestellt, die die paradoxen Reaktionen während des IRIS und die Charakteristika des ungünstigen Verlaufs der behandlungspflichtigen interkurrenten Infektionskrankheit einschließen:

- unerwartete klinische Verschlechterung trotz einer zunächst erfolgreichen Chemotherapie (bei Ausschluss von Resistenz- oder Complianceproblemen)^{3,11–20}
- neu auftretende Luftnot bei bekannter Lungenaffektion^{13,15,18,21,22}
- intrapulmonale (miliare) progressive Aussaat der Infektion^{3,20,23–26}
- ZNS-Beteiligung und/oder erstmalige zerebrale Infektionsherde^{27,10}
- Fieber^{11,14,18,20}
- Lymphknotenschwellungen mit teils tumorartigem Ausmaß, zentrale Nekrotisierung oder Verkäsung möglich^{11,13,15,16,20,21,25,28,29}
- quantitativer Anstieg von Keimindikatoren (zum Beispiel Anstieg des Histoplasma-Antigens)¹³
- Zytokinausschüttung durch aktivierte T-Zellen (Aktivierung infolge des mykobakteriellen Antigens)^{11,19}
- klinische Verbesserung nach Gabe von Steroiden^{10,11,13–15,17,18,20,25–28,30,31}

VERDACHTSFÄLLE

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden insgesamt 22 Fälle mit Verdacht auf IRIS nach TNF-alpha-Inhibitoren gemeldet, davon sechs zu Adalimumab^{3,10,21,27} und 14 zu Infliximab^{4,13,18,22,29,32–34} sowie jeweils eine Spontanmeldung zu den beiden monoklonalen Antikörpern. Weitere Verdachtsfälle wurden in der Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance der EMA identifiziert, darunter waren ein Literaturverweis zu Adalimumab²¹, vier Referenzen zu Infliximab^{2,25,26,30} und eine übergreifende Arbeit zu verschiedenen TNF-alpha-Inhibitoren (einschl. Adalimumab, Infliximab und ein Fall zu Etanercept)¹⁹. Nicht bei allen Meldungen mit Bezug auf eine Literaturstelle konnte die Referenz verifiziert werden.

Grundlage der tabellarischen Übersicht (siehe Tabelle S. 14/15) sind Fallberichte mit Verdacht auf IRIS bei insgesamt 28 Patienten (11 Männer, 17 Frauen) nach Adalimumab (n = 10) oder Infliximab (n = 18) im Alter von 17 bis 73 Jahren (Median 46 Jahre). Ein isolierter Verdachtsfall auf IRIS nach Absetzen von Etanercept wurde nicht in die Auswertung einbezogen. Die Dauer der Behandlung mit einem monoklonalen TNF-alpha-Inhibitor betrug zwischen drei Monaten und vier Jahren (Adalimumab) beziehungsweise einem Monat und fünf Jahren (Infliximab). Die Indikation für den TNF-alpha-Inhibitor waren Morbus Crohn (11), rheumatoide Arthritis (9), Psoriasis/psoriatische Arthritis (4), Spondylitis ankylans (2), Sarkoidose (1) oder ein Synovitis-Akne-Pustulosis-Hyperostose-Osteomyelitis-Syndrom „SAPHO“ (1). Bei 20 der 28 Fallmeldungen bestand die behandlungspflichtige Infektion in einer klinischen Erscheinungsform der Tuberkulose und bei acht Fällen in einer (invasiven) Pilzinfektion. Die kürzeste Zeitspanne zwischen Absetzen des monoklonalen Antikörpers und ersten Verdachtssymptomen eines IRIS war eine Woche, das längste Intervall lag bei vier Monaten.

Das auf IRIS beruhende Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko lässt sich aufgrund der ausgeprägten Confounder-Situation nicht generell bestimmen. In einer Kohorte von 19 Patienten mit TNF-alpha-Inhibitor-Verordnung wegen unter anderem (jugendlicher) rheumatoider Arthritis, Sarkoidose oder Psoriasis entwickelten acht Patienten nach Therapieabbruch und unter Behandlung der erworbenen Histoplasmose ein IRIS (42 Prozent).¹³

In einer Auswertung eines Kollektivs von 284 mit Infliximab behandelten Patienten, von denen sechs Patienten eine behandlungspflichtige aktive Tbc entwickelt hatten, zeigten vier (67 Prozent) eine paradoxe Reaktion unter antituberkulöser Therapie.²⁰

Die in der Literatur beschriebenen Fälle einer paradoxen Reaktion nach Absetzen von TNF-alpha-Inhibitoren hatten insgesamt einen günstigen Ausgang (siehe Tabelle S. 14/15).

Literatur	Alter (Jahren)	Geschlecht	Indikation	TNF-alpha-Inhibitor	Dauer der TNF-alpha-Inhibitor-Behandlung	Infektion	Zeit bis zum Auftreten von IRIS nach Absetzen der Therapie	IRIS-Symptome	Behandlung des IRIS	Ausgang
14	38	w	M. Crohn	Adalimumab	10 Monate	Tbc	2 Monate	Fieber, Chylothorax links, Lymphknotenvergrößerung	Glukokortikoid	gebessert
16	32	m	Psoriasis	Adalimumab	5 Monate	disseminierte Tbc	8 Wochen	Fieber, vergrößerte, konfluierende mediastinale Lymphknoten mit Nekrose	keine	unbekannt
21	68	w	M. Crohn	Adalimumab	3 Monate	disseminierte Tbc	1 Monat	Kavernenbildung Lunge, inguinale nekrotisierende Lymphknoten	keine	wiederhergestellt
3	56	w	rheumatoide Arthritis	Adalimumab	nicht mitgeteilt	Cryptococcus Pneumonie	1 Woche	progressive Verschlechterung des radiologischen Befundes, einseitiger Pleuraerguss	keine	gebessert
42	38	m	Psoriasis	Adalimumab	4 Jahre	Tbc Pneumonie	3 Wochen	Fieber, konfluierende Infiltrate im Röntgen-Thorax	nicht spezifiziert	gebessert
27	17	w	SAPHO	Adalimumab	3 Jahre	disseminierte Tbc, septischer Schock	? (mehrere Wochen)	Kopfschmerzen, neue zerebrale Herde, Liquor erneute Pleozytose	Glukokortikoid	nicht wiederhergestellt
9, 10	63	w	rheumatoide Arthritis	Adalimumab	4 Monate	disseminierte Tbc	2 Wochen	zerebraler Infarkt	Glukokortikoid	bleibender Schaden
13	46	m	rheumatoide Arthritis	Adalimumab	4 Monate	Histoplasmose	unbekannt	Verschlechterung der Leberfunktion	keine	wiederhergestellt
13	28	w	M. Crohn	Adalimumab	3 Monate	Histoplasmose	unbekannt	Bauchschmerzen, neue Milzläsionen, hiläre Lymphadenopathie und pulmonale Knoten im CT	keine	wiederhergestellt
26	29	w	rheumatoide Arthritis	Adalimumab	8 Monate	Tbc	13 Tage	ARDS, Ausdehnung der Tbc-Läsionen auf kontralaterale Lunge	Glukokortikoid, operative Exzision	wiederhergestellt
15	56	w	Spondylitis ankylosans	Infliximab	2 Monate	Miliar-Tbc	4 Monate	supraclavikuläre Lymphadenopathie	Glukokortikoid, operative Exzision	wiederhergestellt
29	38	w	M. Crohn	Infliximab	2 Monate	Miliar-Tbc	3 Monate	supraclavikuläre Lymphadenopathie	operative Exzision	unbekannt
13	66	w	Sarkoidose	Infliximab	3 Monate	Histoplasmose	10 Wochen	ARDS (Acute respiratory distress syndrome)	Glukokortikoid, operative Exzision	wiederhergestellt
13	50	m	rheumatoide Arthritis	Infliximab	10 Wochen	Histoplasmose	unbekannt	ARDS	keine	wiederhergestellt
13	60	w	M. Crohn	Infliximab	7 Monate	Histoplasmose	10 Wochen	ARDS	keine	wiederhergestellt
13	22	w	M. Crohn	Infliximab	3 Monate	Histoplasmose	unbekannt	ARDS	keine	wiederhergestellt
13	46	w	M. Crohn	Infliximab	3 Jahre	Histoplasmose	unbekannt	Vergrößerung des Lungenherdes, hiläre Lymphadenopathie	Glukokortikoid, operative Exzision	wiederhergestellt
23	24	m	M. Crohn	Infliximab	12 Monate	Lungen-Tbc	4 Monate	Miliar-Tbc, mediastinale Lymphadenopathie	operative Exzision	wiederhergestellt
28	49	m	psoriatische Arthritis	Infliximab	12 Monate	Tbc	2 Monate	Nekrose der mediastinalen Lymphknoten, Pleura- und Perikarderguss	Glukokortikoid, operative Exzision	wiederhergestellt
18	70	m	rheumatoide Arthritis	Infliximab	5 Monate	disseminierte Tbc	4 Tage	rezidivierender Pleuraerguss	Glukokortikoid, operative Exzision	unbekannt
22	36	w	M. Crohn	Infliximab	5 Jahre	MOTT (mycobacteria other than tuberculosis)	3 Wochen	Husten, Fieber, neue Lungeninfiltrate, Verschlechterung der Grunderkrankung	antiinflammatorische und immunsuppressive Behandlung, nicht spezifiziert	wiederhergestellt

Literatur	Alter (Jahren)	Geschlecht	Indikation	TNF-alpha-Antagonist	Dauer der TNF-alpha-Antagonist-Behandlung	Infektion	Zeit bis zum Auftreten von IRIS nach Absetzen der Therapie	IRIS-Symptome	Behandlung des IRIS	Ausgang
17	35	m	psoriatische Arthritis	Infliximab	unbekannt	Tbc	5 Wochen	Rezidiv der initialen Symptome nach initialer Verbesserung	Glukokortikoid, operative Exzision	gebessert
20	49	w	rheumatoide Arthritis	Infliximab	2 Monate	disseminierte Tbc	5 Wochen	zunehmende Lymphknotenschwellung	operative Exzision	wiederhergestellt
20	48	w	rheumatoide Arthritis	Infliximab	24 Monate	disseminierte Tbc	2 Monate	zunehmende Lymphknotenschwellung	operative Exzision	wiederhergestellt
20	56	m	Spondylitis ankylans	Infliximab	2 Monate	Tbc	8 Wochen	Bildung einer Lungenkaverne	Glukokortikoid, operative Exzision	wiederhergestellt
20	21	m	M. Crohn	Infliximab	1 Monat	extrapulmonale Tbc	4 Wochen	zunehmende Schwellung der inguinalen Lymphknoten	NSAID	wiederhergestellt
24	73	w	rheumatoide Arthritis	Infliximab	12 Monate	Tbc	3 Monate	Verschlechterung der Lungeninfiltrate	keine	wiederhergestellt
25	28	m	M. Crohn	Infliximab	2 Jahre	Tbc	2-3 Monate	Lymphknotenabszess, Verschlechterung der CT-Befunde	Glukokortikoid, operative Exzision	wiederhergestellt

Tabelle:
Publizierte Verdachtsfälle zum Auftreten eines IRIS nach Absetzen von Adalimumab oder Infliximab

DISKUSSION

An ein Immunkonstitutionssyndrom sollte gedacht werden, wenn es nach Absetzen von monoklonalen TNF-alpha-Inhibitoren trotz effektiver Therapie einer Infektion zu einer paradoxen klinischen/radiologischen Verschlechterung kommt. Da es keine eindeutige Diagnostik eines IRIS gibt, ist es wichtig, Resistenzen beziehungsweise eine Überempfindlichkeitsreaktion auf die Chemotherapie sowie eine andere Infektion auszuschließen. Eine Standardtherapie des IRIS gibt es nicht, da entsprechende Studien fehlen. Neben der chirurgischen Intervention bei Luftnot durch Tracheakompression infolge massiver Lymphknotenschwellungen wurden Therapieversuche mit Kortikosteroiden gemacht, allerdings sind die geeignete Dosis und die Dauer der Glukokortikoidtherapie unklar.

IRIS wurde nicht nur nach Absetzen von TNF-alpha-Inhibitoren beschrieben, sondern auch nach Absetzen anderer immunsuppressiver monoklonaler Antikörper. So wurde IRIS im Zusammenhang mit dem Absetzen von Natalizumab bei multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) durch Reaktivierung des JC-Virus beobachtet.^{35,36} Auch zu anderen monoklonalen Antikörpern (z. B. Rituximab, Bevacizumab) gibt es Literaturhinweise, die einen Zusammenhang zum IRIS herstellen.^{37,38}

Die Spontanmeldungen zu den über das zentralisierte Verfahren in der EU zugelassenen Arzneimitteln werden regelmäßig auch auf EU-Ebene auf mögliche Signale untersucht. Nach Artikel 21 der Durchführungsverordnung³⁹ ist der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) aktuell in die Bewertung des IRIS-Signals aus der Pharmakovigilanz-Datenbank EudraVigilance zu den Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-alpha-Inhibitoren Adalimumab und Infliximab einbezogen.^{40,41}

FAZIT

Weitere Analysen der Spontanberichterstattung und der Berichte aus Studien sind notwendig, um eine endgültige Bewertung des potenziellen Signals zu ermöglichen. Anwender von TNF-alpha-Inhibitoren sollten mögliche Reaktionen wie IRIS klinisch in Betracht ziehen und durch Meldung von Verdachtsfällen eine medizinische Basis für eine bessere Risikoanalyse ermöglichen.

REFERENZEN

- European Medicines Agency (EMA). Fachinformation Humira®. Update: 15.04.2013. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Fachinformation REMICADE®. Update: 11.06.2013. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
- Cadena J et al.: Immune reconstitution inflammatory syndrome after cessation of the tumor necrosis factor alpha blocker adalimumab in cryptococcal pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(3):327-330
- Winthrop KL et al.: Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis.* 2008;46(11):1738-1740
- Berger JR: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Update: 26.07.2011. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/07/WC500109645.pdf
- DeSimone JA et al.: Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2000;133(6):447-454
- Cinque P et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(10):625-636
- Dhasmana DJ et al.: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs.* 2008;68(2):191-208
- Saito T: A case of systemic dissemination tuberculosis with complicated treatment course induced by adalimumab. The 87th Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japanese Society for Tuberculosis. (nicht recherchierbar) 2012;87(3):315
- Tanaka T et al.: A case of generally disseminated tuberculosis, which was followed by complicated treatment course, following administration of adalimumab in a patient with rheumatoid arthritis. The 194th Kanto regional meeting of the Japanese Respiratory Society. (nicht recherchierbar) 2011;
- Blackmore TK et al.: Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. *Clin Infect Dis.* 2008;47(10):e83-e85
- Barber DL et al.: Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(2):150-156
- Hage CA et al.: Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):85-92
- Jorge-Ripper C et al.: [Immune reconstitution syndrome in a case of disseminated tuberculosis after withdrawal of treatment with adalimumab]. *Rev Clin Esp.* 2012;212(4):219-221
- Melboucy-Belkhir S et al.: Prolonged paradoxical response to anti-tuberculous treatment after infliximab. *Int J Infect Dis* 2010;14(3):e333-e334
- Moureau C et al.: Paradoxical response to tuberculosis treatment in a patient receiving tumor necrosis factor-alpha antagonist. *Am J Med.* 2012;125(6):e9-e10
- Psichogiou M et al.: Tuberculosis after anti-TNF therapy: a continuous learning process. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(5):401-403
- Szerszen A et al.: Peritoneal tuberculosis complicated by immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient treated with infliximab?: a case for adjuvant immunosuppressive therapy. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(8):417-418
- Tadokera R et al.: Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1248-1259
- Vidal CG et al.: Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):756-759
- Rivoisy C et al.: Paradoxical exacerbation of tuberculosis after TNF alpha antagonist discontinuation: beware of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Joint Bone Spine.* 2011;78(3):312-315
- Salvana EM et al.: Mycobacterium other than tuberculosis (MOTT) infection: an emerging disease in infliximab-treated patients. *J Infect.* 2007;55(6):484-487
- Arend SM et al.: A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis.* 2007;45(11):1470-1475
- Belnap R et al.: Immune reconstitution to Mycobacterium tuberculosis after discontinuing infliximab. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(9):1057-1058
- O'Dowd C et al.: Tuberculosis complicated by immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient on anti-TNF alpha therapy for Crohn's disease. *BMJ Case Rep.* 2011
- Wallis RS et al.: Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009;48(10):1429-1432
- Hess S et al.: Life-threatening disseminated tuberculosis as a complication of TNF-alpha blockade in an adolescent. *Eur J Pediatr.* 2011;170(10):1337-1342
- Metaxas EI et al.: Tuberculosis pericarditis: three cases and brief review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2010;73(1):44-50
- Yoon YK et al.: Paradoxical response during antituberculous therapy in a patient discontinuing infliximab: a case report. *J Med Case Rep.* 2009;3:6673
- Meintjes G et al.: Corticosteroid-modulated immune activation in the tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):369-377
- Meintjes G et al.: Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010;24(15):2381-2390
- Carpentier S et al.: Mycobacterium Colombiense Infection Diagnosed at Colonoscopy in a Patient Treated with Infliximab (Canadian Digestive Diseases Week, Abstracts 2012, A203). Update: 24.02.2012. Verfügbar unter: <http://www.pulsus.com/cddw2012/abs/203.htm>
- Feurle GE et al.: The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2010;153(11):710-717
- Lam A et al.: Mycobacterium marinum arthritis mimicking rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(4):817-819
- European Medicines Agency (EMA). TYSABRI® – SmPC (Fachinformation). Update: 18.02.2013
- Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
- Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Sicherheitsinformation: Tysabri – Natalizumab. Update: 18.02.2010. Verfügbar unter: <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2010/ablage2010/2010-02-18-rhb-tysabri.html>
- Canaani J et al.: Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome associated with rituximab-containing regimen in a patient with lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):e178-e180
- Ruiz-Cruz M et al.: Bevacizumab reverts serous retinal detachment caused by tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2011;25(9):1241-1243
- Amtsblatt der Europäischen Union. Durchführungsverordnung (EU) No 520/2012 der Kommission vom 19. Juni 2012 über die Durchführung der vorgesehenen Pharmakovigilanz-Aktivitäten. Update: 20.06.2012. Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module IX – Signal management. Update: 22.06.2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 10-13 June 2013, Signals assessment and prioritisation. Update: 07.06.2013. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2012/06/event_detail_000602.jsp&mid=WC-0b01ac058004d5c3
- Anonymous: Adalimumab: hearing loss, and IRIS following adalimumab withdrawal: case report. *Reactions Weekly.* 2009;1280(1):8

// Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung mit RotaTeq® auch in den USA nachgewiesen //

D. OBERLE

(PEI)

REFERENZEN

1. Patel MM et al.: Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011;364(24):2283-2292
2. BATTERY JP et al.: Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine.* 2011;29(16):3061-3066
3. Shui IM et al.: Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA.* 2012;307(6):598-604
4. Haber P et al.: Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics.* 2008;121(6):1206-1212
5. FDA <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm356758.htm>

HINTERGRUND

Im Rahmen von Studien nach der Zulassung von Rotavirusimpfstoffen der zweiten Generation in Mexiko, Brasilien¹ und Australien² wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für Invagination nach Impfung mit Rotarix® und RotaTeq® beobachtet. Das Paul-Ehrlich-Institut berichtete in früheren Ausgaben des Bulletins (4/2010 und 3/2011) darüber. In den USA hatten Studien nach der Zulassung von RotaTeq® dagegen bisher kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Invagination gezeigt. Eine Kohortenstudie, die im Rahmen des VSD (Vaccine Safety Datalink)-Projekts durchgeführt wurde³ und 309.844 erste Dosen sowie insgesamt 786.725 verimpfte Dosen RotaTeq® umfasste, ergab Standardized Incidence Ratios (SIR) von 1,2 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,03–6,8) und 1,2 (95 %-KI: 0,50–2,5) für das Zeitintervall von einem bis sieben beziehungsweise einem bis 30 Tagen nach der ersten Dosis RotaTeq®. Dies entspricht einem zusätzlichen Fall von Invagination nach der ersten Dosis pro 1,8 Millionen Impfungen. Zuvor war basierend auf einer Analyse der VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System)-Daten⁴ geschlossen worden, dass es keine Hinweise auf eine Assoziation zwischen der Impfung mit RotaTeq® und Invagination gibt. In den USA wurde und wird überwiegend RotaTeq® eingesetzt, Studien zu Rotarix® und Invagination sind in den USA daher bisher nicht veröffentlicht worden.

MINI-SENTINEL-PRISM-STUDIE

Aufgrund der neuen Hinweise auf eine Assoziation zwischen der Impfung mit Rotavirusimpfstoffen und Invagination aus Mexiko, Brasilien und Australien initiierte das Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) der US-amerikanischen Food And Drug Administration (FDA) eine Studie zur Sicherheit der Rotavirusimpfstoffe der zweiten Generation im Rahmen des PRISM (Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring)-Programms.⁵

Berücksichtigt wurden 1,2 Millionen Impfungen mit RotaTeq® (davon 507.000 erste Dosen) und 103.000 Impfungen mit Rotarix® (davon 53.000 erste Dosen). Die Mini-Sentinel-PRISM-Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für Invagination im Zeitraum von ein bis 21 Tagen nach der Impfung, wobei die meisten Fälle in den ersten sieben Tagen auftraten. Dies entspricht einem bis 1,5 zusätzlichen Fällen von Invagination pro 100.000 Impfungen nach der ersten Dosis. Nach der zweiten und dritten Dosis wurde kein erhöhtes Risiko beobachtet. Hinsichtlich des Risikos für Invagination nach Rotarix® waren die Daten nicht aussagekräftig.

FAZIT

Die bisher weltweit durchgeführten pharmakoepidemiologischen Studien weisen darauf hin, dass die orale Lebend-Rotavirusimpfung mit den in der EU zugelassenen Impfstoffen RotaTeq® und Rotarix® mit einem zusätzlichen Risiko von ein bis zwei Invaginationen auf 100.000 Geimpfte verbunden ist.

// Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) //

M. HUBER

(BfArM)

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Im Dezember 2010 wurde die neue Pharmakovigilanzgesetzgebung vom Europäischen Parlament und Rat der Europäischen Union verabschiedet, welche im Juli 2012 in Kraft getreten ist. Eine der wesentlichen Neuerungen war die Einrichtung eines neuen wissenschaftlichen Gremiums, des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) mit dem Ziel, die Pharmakovigilanz in der EU weiter zu stärken. Der folgende Beitrag informiert über dieses Gremium und dessen Aufgaben.

HINTERGRUND

Der PRAC wurde bei der EMA eingesetzt, um sicherzustellen, dass die für Pharmakovigilanzbeurteilungen auf Unionsebene erforderlichen Fachkenntnisse und Ressourcen zur Verfügung stehen. Dieser Ausschuss wird besetzt mit von den Mitgliedstaaten ernannten Mitgliedern mit Fachkompetenz im Bereich der Arzneimittelsicherheit, die die Entdeckung, Beurteilung, Minimierung und Kommunikation von Risiken einschließt, und mit Erfahrung im Bereich der Gestaltung von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung und der Pharmakovigilanz-Audits. Die Europäische Kommission ernennt weiterhin unabhängige wissenschaftliche Sachverständige und Vertreter der Gesundheitsberufe und Patienten als Mitglieder.¹ Für den PRAC gelten die Vorschriften der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für wissenschaftliche Ausschüsse der EMA, die unter anderem deren Struktur und Organisation festlegen.²

ZUSAMMENSETZUNG DES PRAC

Der PRAC setzt sich wie folgt zusammen:³

- Jeweils ein Mitglied und ein stellvertretendes Mitglied pro Mitgliedstaat der Europäischen Union. Gleiches gilt für die EWR-Staaten Island und Norwegen. Liechtenstein hat seine Aufgaben im PRAC an Österreich übertragen und ist daher nicht mit einem eigenen Mitglied vertreten. Nicht jedes Land macht derzeit vom Recht auf Ernennung eines stellvertretenden Mitglieds Gebrauch.
- Sechs Mitglieder, welche von der Europäischen Kommission auf der Grundlage eines öffentlichen Aufrufs zur Interessenbekundung ernannt wurden. Diese sollen sicherstellen, dass die erforderliche Expertise im PRAC vorhanden ist.
- Ein Mitglied und ein stellvertretendes Mitglied als Vertreter der Gesundheitsberufe, ernannt von der Europäischen Kommission auf der Grundlage eines öffentlichen Aufrufs zur Interessenbekundung nach Anhörung des Europäischen Parlaments.
- Ein Mitglied und ein stellvertretendes Mitglied als Vertreter der Patientenorganisationen, ernannt von der Europäischen Kommission auf der Grundlage eines öffentlichen Aufrufs zur Interessenbekundung nach Anhörung des Europäischen Parlaments.

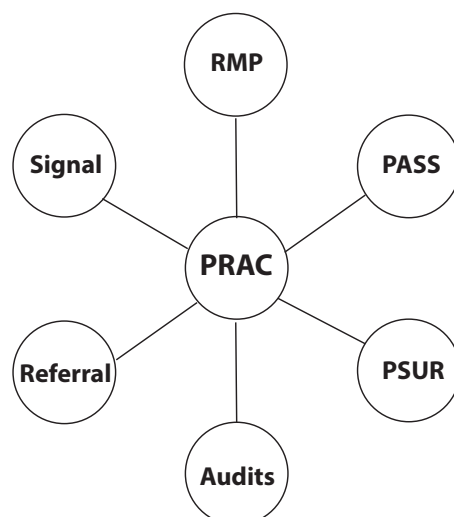
Alle Mitglieder des PRAC verfügen über jeweils eine Stimme, mit Ausnahme der Vertreter der EWR-Staaten, die kein Stimmrecht besitzen. Die stellvertretenden Mitglieder vertreten die Mitglieder in ihrer Abwesenheit und stimmen für sie ab. Die Ernennung der Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder des PRAC erfolgt für einen Zeitraum von drei Jahren. Diese Periode kann einmalig verlängert werden.

REFERENZEN

1. Erwägungsgrund 8 der Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010
2. Erwägungsgrund 9 der Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010
3. Artikel 61a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, geändert durch Verordnung (EU) Nr. 1235/2010
4. EMA: Countdown to July 2012: the establishment and functioning of the PRAC – Status report 28 June 2012. EMA/315258/2012; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/07/WC500129301.pdf
5. Artikel 61a Abs. 6 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, geändert durch Verordnung (EU) Nr. 1235/2010
6. Siehe hierzu Artikel 62 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, geändert durch Verordnung (EU) Nr. 1235/2010
7. EMA: Countdown to July 2012: the establishment and functioning of the PRAC – Status report 28 June 2012. EMA/315258/2012; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/07/WC500129301.pdf
8. Artikel 5 Abs. 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, geändert durch Verordnung (EU) Nr. 1235/2010
9. Artikel 27 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG, geändert durch Richtlinie 2010/84/EU

Abbildung 1: Aufgaben des PRAC

PRAC = Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz
 RMP = Risk Management Plan
 PASS = Post-authorisation Safety Study
 PSUR = Periodic Safety Update Report
 Referral = Risikobewertungsverfahren



Aus Deutschland sind BfArM und PEI im PRAC vertreten. Deutschland wird durch einen Experten des BfArM vertreten. Darüber hinaus stellt das Paul-Ehrlich-Institut eines der sechs Mitglieder, die aufgrund ihrer besonderen Expertise von der Europäischen Kommission als PRAC-Mitglieder benannt wurden. Weitere Informationen sind auf der Website der EMA (www.ema.europa.eu) unter Home → About Us → Committees → PRAC → Members zu finden.

SITZUNGEN DES PRAC – TRANSPARENZ

Die Sitzungen des PRAC finden im Regelfall monatlich bei der EMA in London statt. Ausgenommen hiervon war die konstituierende Sitzung im Juli 2012 mit Tagungsort Brüssel. Die PRAC-Sitzungen finden normalerweise mit einem Zeitabstand von einer Woche vor den Sitzungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) und der Koordinierungsgruppe (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh) statt. Alle Sitzungstermine werden auf der Website der EMA veröffentlicht.

Ein zentraler Aspekt ist die Transparenz im Zusammenhang mit den Sitzungen des PRAC.⁴ Direkt vor jeder Sitzung wird die Tagesordnung (in einer Entwurfsfassung) veröffentlicht. Hierbei wird Aspekten wie dem Schutz persönlicher Daten und Ähnlichem Rechnung getragen. Unmittelbar nach der PRAC-Sitzung – und damit vor der nächsten Sitzung von CHMP beziehungsweise CMDh – werden „Meeting-Highlights“ veröffentlicht. Diese geben einen Überblick über die wichtigsten Themen einschließlich der Empfehlungen des PRAC.

Im Folgemonat wird das Sitzungsprotokoll – nach Verabschiedung durch den PRAC – veröffentlicht. Datenschutzrechtliche und andere Aspekte werden wie auch schon bei der Veröffentlichung der Tagesordnung (siehe oben) berücksichtigt. Detaillierte Informationen zu Arzneimitteln, welche sich noch in einem Zulassungsverfahren befinden, werden im Regelfall erst nach dessen Abschluss veröffentlicht. Bei Diskussionen zu bereits zugelassenen Arzneimitteln erfolgt die Veröffentlichung normalerweise unabhängig vom Verfahrensstand. Nach Abschluss des gesamten Verfahrens auch im CHMP beziehungsweise in der CMDh werden die vollständigen PRAC-Empfehlungen veröffentlicht.




AUFGABEN DES PRAC

„Die Aufgaben des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz erstrecken sich auf alle Aspekte des Risikomanagements in Verbindung mit der Anwendung von Humanarzneimitteln, einschließlich der Ermittlung, Bewertung, Minimierung und Kommunikation der Risiken von Nebenwirkungen, unter gebührender Berücksichtigung des therapeutischen Nutzens des Humanarzneimittels, der Gestaltung und Bewertung der Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung sowie der Pharmakovigilanz-Audits.“⁵

Weitere Zuständigkeiten ergeben sich ebenfalls aus der neuen Pharmakovigilanz-Gesetzgebung, unter anderem für die Liste der European Union Reference Dates (EURD-Liste) zur Harmonisierung der Einreichung von regelmäßigen aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit (PSUR), die EudraVigilance-Datenbank oder das Additional Monitoring (Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung; siehe „Neues Symbol für Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung“, Bulletin 1/2013).

Abbildung 2:
Berichtersteller (Rapporteure) in CHMP und PRAC

CHMP = Ausschuss für Humanarzneimittel
PRAC = Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz
A/B/X = Land A/B/X

CHMP-Rapporteur	A	
CHMP-Co-Rapporteur	B	
PRAC-Rapporteur	X	X X X
PRAC-Co-Rapporteur	A	

Bei der Beurteilung von Humanarzneimitteln durch den PRAC wird eines seiner Mitglieder – unter Berücksichtigung der in diesem Mitgliedstaat vorhandenen Expertise – zum Berichtsersteller (Rapporteur) bestimmt, welcher die Federführung bei der Bewertung übernimmt; ein zweites Mitglied kann zum Mitberichtsersteller (Co-Rapporteur) ernannt werden.⁶

Der PRAC-Rapporteur arbeitet hierbei eng mit dem CHMP-Rapporteur oder dem für die betreffenden Arzneimittel zuständigen Referenzmitgliedstaat zusammen.

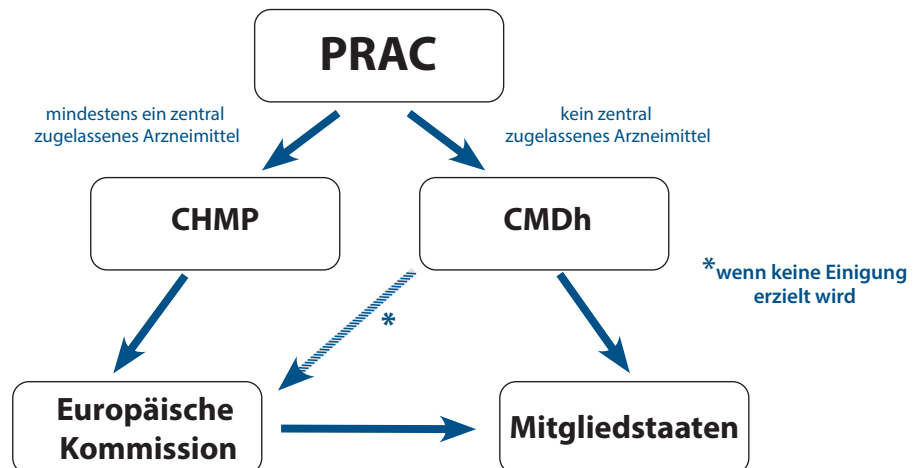
Bei Neuzulassungen im Rahmen des zentralen Verfahrens ergibt sich die folgende Konstellation zwischen CHMP- und PRAC-Rapporteur beziehungsweise -Co-Rapporteur:⁷ Der EU-Mitgliedstaat (MS), aus welchem der CHMP-Rapporteur stammt, stellt auch den PRAC-Co-Rapporteur. Der CHMP-Co-Rapporteur stammt – wie bisher – aus einem zweiten MS. Der PRAC-Rapporteur soll aus einem dritten und damit anderen MS kommen als der Rapporteur/Co-Rapporteur des CHMP.

EMPFEHLUNGEN DES PRAC

Im Zusammenhang mit den oben genannten Aufgaben und Zuständigkeiten spricht der PRAC im Wesentlichen Empfehlungen aus. Die letztendliche Verantwortung verbleibt jedoch – aus Gründen der Einheitlichkeit und Kontinuität der Sicherheitsbewertungen – bei CHMP beziehungsweise CMDh (bzw. den zuständigen nationalen Behörden). Festgelegt ist dies bezüglich des CHMP in Artikel 5 Abs. 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004: „Zur Wahrnehmung seiner Pharmakovigilanz-Aufgaben [...] stützt sich der Ausschuss für Humanarzneimittel auf die wissenschaftlichen Bewertungen und Empfehlungen des [...] Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz.“⁸ Die entsprechende Vorgabe für die CMDh findet sich in Artikel 27 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG:⁹ „Bei der Erfüllung ihrer Pharmakovigilanz-Aufgaben [...] stützt sich die Koordinierungsgruppe auf die wissenschaftliche Bewertung und die Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz [...].“ Konkret bedeutet dies, dass der PRAC eine Empfehlung ausspricht, die sich entweder an den CHMP (wenn mindestens ein zentral zugelassenes Arzneimittel betroffen ist) oder die CMDh (kein zentral zugelassenes Arzneimittel betroffen) richtet (siehe „Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tetrizepam“ in dieser Ausgabe). Die anschließende Umsetzung erfolgt dann durch die Europäische Kommission oder durch die Mitgliedstaaten (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3:
Umsetzung der PRAC-Empfehlungen

PRAC = Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz
CHMP = Ausschuss für Humanarzneimittel
CMDh = Koordinierungsgruppe



// Aktuelle Forschung zur Pharmakogenetik von Antidiabetika //

C. SCHOLL

M.-L. LEHMANN

M. KOLBE-PADUR

J. STINGL

(BfArM)

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die mit zunehmender Häufigkeit auftritt. Therapiert wird der Typ-2-Diabetes vor allem mit oralen Antidiabetika. Diese werden hauptsächlich über CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert und mittels Transportproteinen eliminiert. Polymorphismen in Genen der Biotransformation und des Wirkstofftransports können die Pharmakokinetik von Arzneistoffen nachhaltig beeinflussen. Genetische Variabilität dieser Gene zwischen Individuen führt daher zu erheblichen Schwankungen in der Effektivität der antidiabetischen Therapie. Daneben können auch Polymorphismen in Genen der Zielstrukturen von Wirkstoffen und in Diabetes-Risikogenen die individuelle Wirkung der oralen Antidiabetika beeinflussen. Die Forschungsgruppe von Prof. Julia Stingl, Leiterin der Forschungsabteilung des BfArM, ist Teil eines europaweiten, von der „Innovative Medicines Initiative“ (IMI) geförderten Forschungskonsortiums, das es sich zur Aufgabe gemacht hat, den Einfluss genetischer Variationen auf die Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus zu untersuchen.

HINTERGRUND

Diabetes mellitus ist weltweit eine der häufigsten chronischen Stoffwechselerkrankungen. Laut Robert Koch-Institut wurde in Deutschland 2010 bei etwa 7,2 Prozent der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren ein Diabetes mellitus diagnostiziert, wobei die Erkrankungshäufigkeit zunimmt.¹ Der überwiegende Anteil (80–90 %) der Betroffenen leidet an Typ-2-Diabetes (T2DM). Bei T2DM handelt es sich um eine in ihrer Pathogenese heterogene Erkrankung, die sich durch eine vererbte oder erworbene Insulinresistenz beziehungsweise Insulinsekretionsstörung auszeichnet. Zur Behandlung des T2DM stehen, neben diätischen Maßnahmen und einer Gewichtsreduktion, unterschiedliche Gruppen oraler Antidiabetika zur Verfügung.² Als Therapie der ersten Wahl werden in der Regel Metformin oder Sulfonylharnstoffe eingesetzt. Zusätzlich stehen aber auch andere orale oder injektierbare Antidiabetika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie Glinide, Thiazolidindione und Inkretin-Mimetika (Dipeptidyl-Peptidase-4[DPP-4]-Inhibitoren, GLP-1[Glucagon-Like-Peptide-1]-Agonisten), zur Verfügung (Tabelle).²

VARIATIONEN IN GENEN DES WIRKSTOFFTRANSPORTS UND DER BIOTRANSFORMATION BEEINFLUSSEN DIE PHARMAKOKINETIK DER ANTIDIABETIKA

In der Praxis hat sich gezeigt, dass Wirkung und Nebenwirkungen oraler Antidiabetika großen interindividuellen Schwankungen unterliegen.³ Diese Schwankungen können durch klinische Parameter, wie zum Beispiel Körpergewicht, Alter und Grad der Erkrankung verursacht sein. Gleichzeitig beeinflussen aber auch genetische Faktoren den Erfolg der antidiabetischen Therapie.^{4,5} Eine besonders wichtige Rolle spielen dabei Variationen in Genen des Wirkstoffmetabolismus und des Wirkstofftransports.^{4,5} Im Folgenden werden einige dieser Varianten und ihr Effekt auf die Pharmakokinetik wichtiger antidiabetischer Wirkstoffe zusammengefasst.

METFORMIN

Auf eine Therapie mit Metformin sprechen Patienten sehr unterschiedlich an. Manche Patienten werden erfolgreich therapiert, während andere keinen Nutzen durch die Therapie erlangen oder sogar eine Into-

Klasse	Wirkstoff	Bio-verfüg-barkeit (%)	Clearance (L/h)	Metabolisierung	Aktivität der Metaboliten
Biguanide	Metformin	50–60	27	nein	keine Metaboliten
Sulfonylharnstoffe	Tolbutamid	85–100	0,9	CYP2C9	inaktiv
	Glibenclamid	100	78*	CYP2C9	Hauptmetabolit: 4-trans-Hydroxyglibenclamid, Nebenmetabolit: 3-cis-Hydroxyglibenclamid
	Glimepirid	100	2,9	CYP2C9	Hydroxyderivat: 30 % Aktivität Carboxyderivat: keine Aktivität
	Gliclazid	100	0,78	ja, CYP2C9	inaktiv
	Gliquidon	100	keine Daten	ja	wenige Metaboliten: kaum Aktivität
Glinide (Meglitinide)	Repaglinid	63	33–38	CYP2C8, CYP3A4	inaktiv
	Nateglinid	72	7,4	CYP2C9; weniger: CYP3A4, CYP2D6	Hydroxylierung der Isopropyl-Seitenkette, Hauptmetaboliten: 20–30 % Aktivität Nebenmetabolit (Isopropen): 100 % Aktivität
Thiazolidindione	Pioglitazon	>80	5–7	CYP2C8; weniger: CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2	Metaboliten: M-II, M-III und M-IV M-IV: 300 % Aktivität M-III: 100 % Aktivität
Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren	Vildagliptin	85	41	nein	inaktiv
	Saxagliptin	>75	13,8	CYP3A4, CYP3A5	Hauptmetabolit: 50 % Aktivität
	Sitagliptin	87	21	gering, CYP2C8, CYP3A4	inaktiv, kaum Metaboliten
GLP-1-Agonisten	Exenatid	93–97	9,1	proteolytisch	kaum Metaboliten
	Liraglutid	55	1,2	proteolytisch	kaum Metaboliten

* mg/min/kg

Tabelle: Übersicht der pharmakokinetischen Eigenschaften oraler Antidiabetika

leranz entwickeln. Da Metformin nicht nennenswert metabolisiert wird, scheinen für diese Heterogenität Unterschiede in der Wirkstoffverteilung und -absorption verantwortlich zu sein. Als Ursache werden zurzeit genetische Polymorphismen in den SLC22A1- und SLC22A2-Genen, die für die organischen Kationentransporter OCT1 und OCT2 kodieren, diskutiert. Ob ein OCT1-Polymorphismus tatsächlich einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin hat, lässt sich aus der aktuellen Literatur nicht eindeutig bewerten. Zwar konnten zwei Studien zeigen, dass Individuen, die ein OCT1-Allel tragen, das zu einer verminderten Transporteraktivität führt (Kombination der Varianten Arg61Cys, Gly401Ser, Met420del, Gly465Arg), eine größere AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und eine höhere maximale Plasmakonzentration aufweisen als Träger des Referenz-Allels.^{6,7} In einer anderen Studie an 103 männlichen Probanden wurde jedoch eine erhöhte renale Clearance in Individuen mit einem funktionsgeminderten OCT1-Transporter beobachtet.⁸

SULFONYLHARNSTOFFE

Auch für die Sulfonylharnstoffe ist aus der Literatur eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik bekannt. Ursächlich hierfür sind genetische Varianten im Cytochrom-P450 (CYP)-2C9-Gen, das an der Biotransformation der meisten Sulfonylharnstoffe beteiligt ist. Für das CYP2C9-Gen sind zwei genetische Varianten beschrieben (CYP2C9*2, CYP2C9*3), die zu einem Aminosäureaustausch führen, der die katalytische Aktivität beeinflusst. Während das Wildtyp-Allel CYP2C9*1 in der kaukasischen Bevölkerung ungefähr mit einer Häufigkeit von 83 Prozent auftritt, kommt das Allel CYP2C9*2 (Arg144Cys) zu elf Prozent und CYP2C9*3 (Ile359Leu) zu sechs Prozent vor. Die Aktivität

des CYP2C9 ist in Individuen, die den homozygoten Genotyp CYP2C9*3/*3 tragen, etwa fünf- bis zehnfach geringer als die Aktivität des Wildtyp-Enzyms.

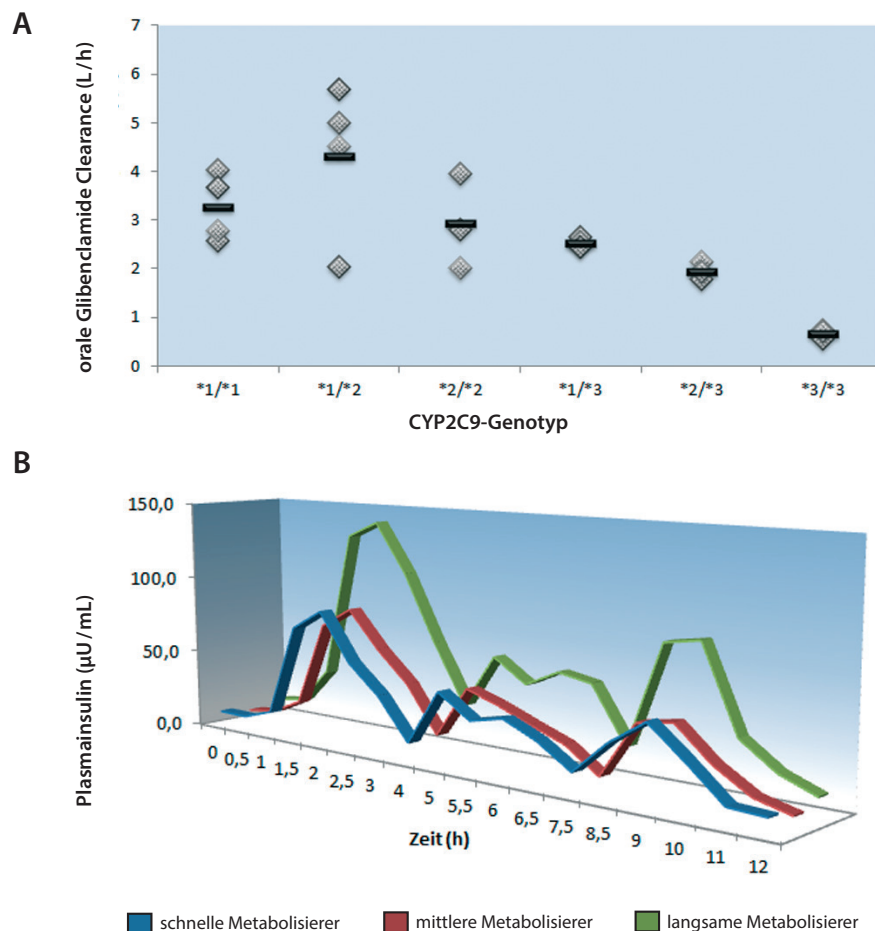
Aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe werden zurzeit Glibenclamid und Glimepirid am häufigsten verordnet. Glibenclamid (in den angelsächsischen Ländern Glyburide genannt) ist ein Sulfonylharnstoff der zweiten Generation. Glibenclamid ist durch eine lange Eliminationshalbwertszeit gekennzeichnet und wird überwiegend in der Leber über CYP2C9 metabolisiert. Die beiden Hauptmetabolite 4-trans- und 3-cis-Hydroxy-Glibenclamid besitzen eine deutliche antiglykämische Aktivität (Tabelle).⁹ Wegen der langen Halbwertszeit und der aktiven Metabolite besteht bei der Therapie mit Glibenclamid, besonders für multimorbide geriatrische Patienten, ein erhöhtes Risiko, Hypoglykämien zu entwickeln.¹⁰ Bei Untersuchungen der Pharmakokinetik von Glibenclamid konnte gezeigt werden, dass homozygote Träger des CYP2C9*3-Allels nur eine Clearance von 50 Prozent im Vergleich zu homozygoten Trägern des Wildtyp-Allels aufweisen (Abbildung 1).¹¹ Zusätzlich wurde auch die Plasmainsulinkonzentration nach Gabe von 3,5 mg Glibenclamid und 75 g Glukose untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Unterschiede der Insulinspiegel zwischen den Genotypen schwächer ausgeprägt sind als der Unterschied in der Plasmakonzentration des Glibenclamids (Abbildung 1).¹¹

Glimepirid hat eine etwas kürzere Halbwertszeit als Glibenclamid von etwa fünf bis acht Stunden. Auch Glimepirid wird über CYP2C9 metabolisiert. Dabei bildet sich als Hauptmetabolit ein Hydroxyderivat, das etwa 30 Prozent der Aktivität der Ursprungsverbindung besitzt. Genetische Variationen im CYP2C9-Gen haben daher ähnlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Glimepirid, wie zuvor für

Abbildung 1:
Orale Clearance und Plasmainsulinspiegel nach Glibenclamideinnahme (3,5 mg Glibenclamid) in Individuen mit unterschiedlichem CYP2C9-Genotyp

Die individuelle Clearance ist als Raute, die mittlere Clearance als Strich dargestellt (A). Zeitabhängiger Verlauf der Insulinkonzentration im Plasma nach Einnahme von 3,5 mg Glibenclamid und anschließender Gabe von 75 g Glukose (1 h, 4,5 h und 8 h). Die Genotypen wurden nach der Enzymaktivität wie folgt gruppiert: schnelle Metabolisierer: *1/*1, *1/*2 und *2/*2; mittlere Metabolisierer: *1/*3 und *2/*3; langsame Metabolisierer: *3/*3 (B).

Quelle: modifiziert nach [5]



Glibenclamid dargestellt. In zwei Studien wurde der Einfluss von Polymorphismen im CYP2C9-Gen auf die Pharmakokinetik von Glimepirid untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu Trägern des Wildtyp-Allels bei homozygoten Trägern des CYP2C9*3-Allels sowohl die AUC um mehr als 100 Prozent vergrößert,¹² als auch die Clearance deutlich verringert war.¹³

Neben den Polymorphismen in den Genen, die für die Biotransformation verantwortlich sind, wird auch diskutiert, ob genetische Variationen im Wirkstofftransport die Therapie mit Sulfonylharnstoffen beeinflussen. Zwar zeigen In-vitro-Daten, dass beispielsweise Glibenclamid mittels verschiedener Wirkstofftransporter, wie dem Organic anion transporting polypeptide 2B1 (OATP2B1), p-Glykoprotein oder dem Multidrug resistance-associated protein-3 (MRP3), transportiert werden könnte,^{4,14} bislang wurden aber, mit Ausnahme weniger Arzneistoffinteraktionsstudien, keine weiteren klinischen Studien veröffentlicht, die den Einfluss pharmakogenetischer Variationen auf Wirkstofftransporte untersucht haben.

GLINIDE

Glinide bewirken, ähnlich wie Sulfonylharnstoffe, eine vermehrte Freisetzung von Insulin aus pankreatischen Beta-Zellen durch Blockade der ATP-sensitiven Kaliumkanäle. Sie werden jedoch deutlich schneller resorbiert, dissoziieren schneller vom Beta-Zellrezeptor und haben eine deutlich kürzere Eliminationshalbwertszeit. Aus diesen Gründen ist die Gefahr von Hypoglykämien viel geringer als bei Sulfonylharnstoffen. Zurzeit sind zwei Glinide auf dem deutschen Markt vertreten: Nateglinid und Repaglinid.² Nateglinid hat eine kurze Halbwertszeit und eine Bioverfügbarkeit von 72 Prozent. Es wird vor allem über CYP2C9 biotransformiert, dabei entstehen Metabolite, die eine deutliche antiglykämische Aktivität besitzen. Wie bei den Sulfonylharnstoffen wird die Kinetik von Nateglinid durch funktionelle Polymorphismen im CYP2C9-Gen beeinflusst. So war bei gesunden Probanden die AUC von homozygoten Trägern des CYP2C9*3-Allels doppelt so groß wie bei homozygoten Trägern des Wildtyp-Allels.¹⁵ Repaglinid hingegen wird über CYP2C8 und CYP3A4 metabolisiert. Im CYP2C8-Gen sind verschiedene funktionelle Polymorphismen beschrieben, die zu einem Aminosäureaustausch führen. Das CYP2C8*3-Allel, das durch zwei Aminosäureaustausche (Arg129Lys und Lys399Arg) gekennzeichnet ist und in vitro zu einer reduzierten enzymatischen Aktivität führt, kommt bei Kaukasiern mit einer Allelhäufigkeit von etwa 14 Prozent vor. Es steht in engem Kopplungsungleichgewicht zu CYP2C9*2, was zur Folge hat, dass die meisten Menschen, die CYP2C8*3-Allelträger sind, auch das CYP2C9*2-Allel tragen. Die aktuelle Datenlage lässt allerdings keine genaue Schlussfolgerung über den Einfluss der CYP2C8-Polymorphismen für die In-vivo-Pharmakokinetik von Repaglinid zu. In einer Studie mit 30 Probanden wurde nach Einnahme von 0,25 mg Repaglinid eine niedrigere Plasmakonzentration und eine um 45 Prozent verringerte AUC bei heterozygoten Trägern des CYP2C8*3-Allels im Vergleich zum Wildtyp festgestellt.¹⁶ Als Erklärung für den Unterschied zwischen In-vitro- und In-vivo-Daten werden in der Literatur substratspezifische Unterschiede oder das Vorhandensein weiterer Polymorphismen diskutiert. Die Pharmakokinetik der Glinide wird aber auch durch Polymorphismen in Genen des Wirkstofftransports beeinflusst. Eine wesentliche Rolle spielt hier das Organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1). Dieses wird an der basolateralen Oberfläche von Hepatozyten exprimiert und ist für die Aufnahme von endogenen Stoffen sowie verschiedenen Wirkstoffen in die Leber verantwortlich. Sein Gen SLCO1B1 ist polymorph und einige dieser Polymorphismen beeinflussen den Wirkstofftransport. Besonders wichtig ist hierbei der 521T>C-Austausch, der in den Haplotypen SLCO1B1*5 und *15 vorkommt. Niemi und Kollegen konnten in einer kleinen Studie zeigen, dass Individuen mit einem SLCO1B1-521-C/C-Genotyp (n=4) im Vergleich zum Wildtyp (n=36) eine um 188 Prozent größere AUC von Repaglinid aufwiesen.¹⁷ Ob genetische Varianten im SLCO1B1-Gen auch einen Einfluss auf

die Pharmakokinetik von Nateglinid haben, ist noch unklar. Während Kalliokoski et al. keinen Effekt bei Kauasiern feststellen konnten,¹⁸ wurde in einer Studie mit 17 chinesischen Probanden eine verringerte AUC im SLC01B1-521-C/C-Genotyp festgestellt.¹⁹

THIAZOLIDINDIONE

Thiazolidindione, auch Insulin-Sensitizer genannt, erhöhen die Sensitivität für Insulin in den peripheren Geweben.² Sie aktivieren den PPAR- γ -Rezeptor, einen nuklearen Transkriptionsfaktor, der verschiedene Signalwege im Fettsäure- und Glukosemetabolismus reguliert. Pioglitazon ist der einzige Wirkstoff aus der Klasse der Thiazolidindione, der sich zurzeit im Handel befindet. Pioglitazon wird hepatisch, hauptsächlich durch CYP2C8, metabolisiert. Dabei entstehen mehrere Metabolite mit zum Teil sehr ausgeprägter antiglykämischer Aktivität (Tabelle). Nach Gabe von Pioglitazon wurde eine große interindividuelle Variabilität im Ansprechen auf die Therapie festgestellt. Diese Unterschiede scheinen zum Teil durch genetische Polymorphismen im CYP2C8-Gen bedingt zu sein. So konnte gezeigt werden, dass Träger des CYP2C8*3-Allels einen verstärkten Metabolismus, verringerte Plasmaspiegel und eine erhöhte Clearance im Vergleich zum CYP2C8*1/*1-Genotyp aufweisen.^{20,21}

INKRETIN-MIMETIKA

Mit den DPP-4-Inhibitoren und den GLP-1-Agonisten stehen seit kurzer Zeit auch Arzneistoffe zur Verfügung, die auf das Inkretinsystem wirken. DPP-4 Inhibitoren (Vildagliptin, Saxagliptin und Sitagliptin) hemmen die Dipeptidyl-Peptidase 4, das Schlüsselenzym für den Abbau des Inkretinhormons Glucagon-like peptide (GLP-1), sodass mehr GLP-1 zur Verfügung steht. Die GLP-1-Agonisten (Exenatid und Liraglutid) greifen im Gegensatz dazu am GLP-1-Rezeptor an und ahmen dort die Wirkung von GLP-1 nach. Die auf dem Markt befindlichen DPP-4-Inhibitoren werden nur in geringem Ausmaß durch CYP450-Enzyme metabolisiert. Nur Saxagliptin wird über CYP3A4 überhaupt nennenswert transformiert, wobei ein Hauptmetabolit entsteht, der mit 50 Prozent Aktivität die DPP-4 hemmt.²² Zurzeit liegen allerdings noch keine Studien vor, die einen Einfluss von Polymorphismen auf die Pharmakokinetik von DPP-4-Inhibitoren untersuchen. Wegen der geringen Beteiligung der CYP450-Enzyme wird hier kein Einfluss erwartet. Wahrscheinlicher könnten Polymorphismen in Wirkstofftransportern die Pharmakokinetik der DPP-4-Inhibitoren beeinflussen, da zum Beispiel Sitagliptin durch den renalen Transporter hOAT3 und das Organic anion transporting polypeptide 4C1(OATP4C1) transportiert wird.²³ Ob dies allerdings von klinischer Bedeutung ist, lässt sich bislang nicht beurteilen.

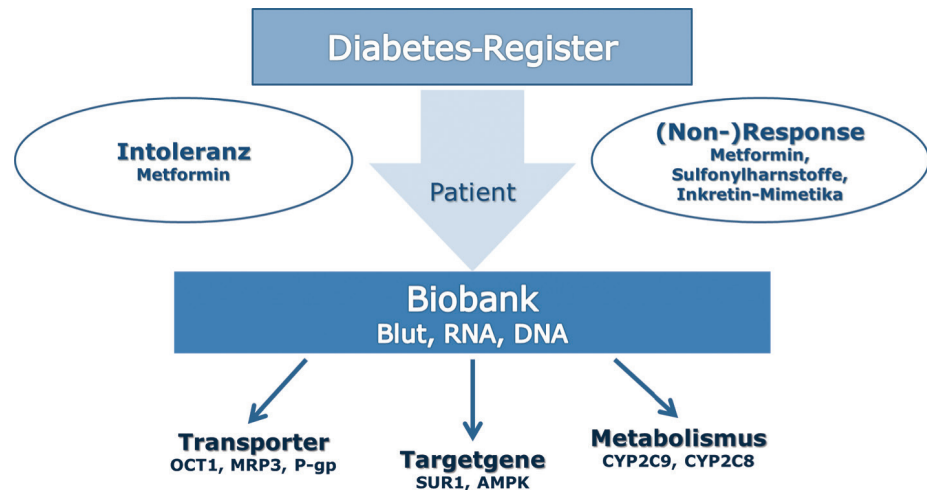
Es gibt bislang noch keine Daten, die einen Einfluss von Polymorphismen auf die Pharmakokinetik der GLP-1-Agonisten erwarten lassen. Als Peptidwirkstoffe werden die GLP-1-Agonisten organunabhängig durch Proteolyse abgebaut und durch glomeruläre Filtration eliminiert.²⁴

EINFLUSS GENETISCHER VARIATIONEN AUF DIE PHARMAKODYNAMIK DER ANTIDIABETIKA

Neben Polymorphismen in Genen, die die Pharmakokinetik der Antidiabetika regulieren, gibt es einige Beispiele, die zeigen, dass auch genetische Variationen auf der Ebene der Pharmakodynamik einen Einfluss auf das interindividuelle Ansprechen auf eine antidiabetische Therapie haben können. So konnten Polymorphismen in Genen der Zielstrukturen von Wirkstoffen und in Diabetes-Risikogenen mit einer Variabilität im Ansprechen auf eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen assoziiert werden.^{25,26} Sowohl für das ABCC8-Gen, welches für die regulatorische Untereinheit des Sulfonylharnstoffrezeptors kodiert, als auch für das KCNJ11-Gen, das für die Kir6.2-Untereinheit kodiert, sind funktionelle Polymorphismen beschrieben, die einen Einfluss auf das Ansprechen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen haben. So

**Abbildung 2:
Zusammenfassung der
Forschungsprojekte zur
genetischen Variabilität in der
medikamentösen Therapie
des T2DM am BfArM**

Patienten aus einem Diabetes-Patienten-Verlaufsregister werden ausgewählt. Nach Abgabe einer Blutprobe werden genetische Marker untersucht, die für das Auftreten einer Intoleranz gegen Metformin verantwortlich sind oder einen Einfluss auf das Ansprechen einer Therapie mit Metformin, Sulfonylharnstoffen und Inkretin-Mimetika haben.



führt zum Beispiel der Ser1369Ala-Polymorphismus im ABCC8-Gen zu einem verstärkten Ansprechen auf die Therapie. In einer großen prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei Trägern des Ala/Ala-Genotyps der Nüchternblutzucker nach achtwöchiger Einnahme von 40 mg Gliclazid um 7,7 Prozent stärker reduziert war als bei Trägern des Ser/Ser-Wildtyps.²⁷ Auch der KCNJ11-Polymorphismus Glu23Lys scheint einen Einfluss auf das Ansprechen auf eine Sulfonylharnstofftherapie zu haben. Es hat sich herausgestellt, dass der KCNJ11 Glu23Lys-Polymorphismus ein Diabetes-Risiko-Allel ist. Einige klinische Studien belegen, dass dieser Aminosäureaustausch mit einer verringerten Insulinausschüttung assoziiert ist.²⁸ Neben Polymorphismen im SUR1-Rezeptor spielen aber vermutlich auch Polymorphismen in anderen Genen und Rezeptoren eine Rolle. In-vitro-Daten zu genetischen Varianten im GLP-1-Rezeptor zeigen, dass der Thr149Met-Polymorphismus zu einer deutlich reduzierten Bindungsaffinität von Agonisten, wie GLP-1 beziehungsweise dem GLP-1-Agonist Exenatid, führt.²⁷ Bislang gibt es aber insgesamt nur wenige Untersuchungen, die sich mit dem Einfluss genetischer Variationen auf die Pharmakodynamik der Antidiabetika beschäftigen. Zudem ist die Bedeutung dieser genetischen Variationen für die klinische Praxis noch nicht aufgeklärt, sodass weitere Untersuchungen, besonders an großen Patientenkollektiven, nötig sind.

AKTIVE FORSCHUNGSPROJEKTE

Ein europaweites, von der „Innovative Medicines Initiative“ (IMI) gefördertes Forschungskonsortium (DIRECT – Diabetes REsearchCh on patient strATification), unter Beteiligung von Prof. Julia Stingl (BfArM) hat es sich zur Aufgabe gemacht, den Einfluss interindividueller Unterschiede auf die Progression und die Therapie des T2DM zu untersuchen. Ziel ist es, über die Identifizierung von Biomarkern, Diabetessubtypen mit einer schnellen Entwicklung beziehungsweise Progression und einem veränderten Ansprechverhalten auf eine substanzspezifische Therapie zu ermitteln. Das DIRECT-Projekt ist auf sieben Jahre angelegt und gliedert sich in zwei Phasen. In der ersten Phase sollen Biomarker identifiziert werden, die in der zweiten Phase validiert und in klinischen Studien erprobt werden. In der ersten Phase werden Unterprojekte in sechs Teilbereichen bearbeitet. Dabei werden Blutproben von Patienten mit einem sich verschlechternden T2DM sowie mit einem Ansprechen beziehungsweise Nichtansprechen auf bestimmte medikamentöse oder operative Therapien gewonnen. Mithilfe der Proben werden genetische und genomische Daten generiert und ausgewertet. Potenzielle Biomarker werden validiert und geeignete Assays für die klinische Diagnostik entwickelt. In der zweiten Phase sollen die auf diese Weise gewonnenen Biomarker validiert und ihr klinischer Nutzen bewiesen werden.

REFERENZEN

1. Heidemann C et al.: Diabetes mellitus: Wie hoch ist die Zahl der Erwachsenen in Deutschland? Bundesgesundheitsbl. 2012;55:983-984
2. Matthaei S et al.: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2, Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie. 2009;4:32-64
3. Carlsen SM: Sulfonylurea-induced hypoglycemia. An iatrogenic and potentially fatal condition. Tidsskr Nor Laegeforen. 1997;117:3079-3082 [Article in Norwegian]
4. Pacanowski MA et al.: Interindividual variability in oral antidiabetic drug disposition and response: the role of drug transporter polymorphisms. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4:529-544
5. Kirchheiner J et al.: Effect of genetic polymorphisms in cytochrome p450 (CYP) 2C9 and CYP2C8 on the pharmacokinetics of oral antidiabetic drugs: clinical relevance. Clin Pharmacokinet. 2005;44:1209-1225
6. Takane H et al.: Polymorphism in human organic cation transporters and metformin action. Pharmacogenomics. 2008;9:415-422
7. Shu Y et al.: Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2008;83:273-280
8. Tzvetkov MV et al.: The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin. Clin Pharmacol Ther. 2009;86:299-306
9. Rydberg T et al.: Hypoglycemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. Diabetes Care. 1994;17:1026-1030
10. Holstein A et al.: Characteristics and time course of severe glimepiride – versus glibenclamide-induced hypoglycaemia. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:91-97
11. Kirchheiner J et al.: Impact of CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2002;71:286-296
12. Niemi M et al.: Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes. Clin Pharmacol Ther. 2002;72:326-332
13. Lee HW et al.: Frequency of CYP2C9 variant alleles, including CYP2C9*13 in a Korean population and effect on glimepiride pharmacokinetics. J Clin Pharm Ther. 2012;37:105-111
14. Golstein PE et al.: P-glycoprotein inhibition by glibenclamide and related compounds. Pflugers Arch. 1999;437:652-660
15. Kirchheiner J et al.: Influence of CYP2C9 and CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of nateglinide in genotyped healthy volunteers. Clin Pharmacokinet. 2004;43:267-278
16. Niemi M et al.: Polymorphism in CYP2C8 is associated with reduced plasma concentrations of repaglinide. Clin Pharmacol Ther. 2003;74:380-387
17. Niemi M et al.: Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2005;77:468-478
18. Kalliokoski A et al.: Effects of the SLCO1B1*1B haplotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide. Pharmacogenet Genomics. 2008;18:937-942
19. Zhang W et al.: Effect of SLCO1B1 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of nateglinide. Br J Clin Pharmacol. 2006;62:567-572
20. Daily EB et al.: Cytochrome P450 2C8 pharmacogenetics: a review of clinical studies. Pharmacogenomics. 2009;10:1489-1510
21. Kadam R et al.: Effect of Cytochrome P450 2C8*3 on the Population Pharmacokinetics of Pioglitazone in Healthy Caucasian Volunteers. Biol Pharm Bull. 2013;36:245-251
22. Fachinformation Onglyza® 2,5mg/5mg Filmtabletten, Stand Februar 2013
23. Chu XY et al.: Transport of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P-glycoprotein. J Pharmacol Exp Ther. 2007;321:673-683
24. Fachinformation Byetta®, Stand März 2013
25. Lang VY et al.: Pharmacogenomic analysis of ATP-sensitive potassium channels coexpressing the common type 2 diabetes risk variants E23K and S1369A. Pharmacogenet Genomics. 2012;22:206-214
26. Feng Y et al.: Ser1369Ala variant in sulfonylurea receptor gene ABCC8 is associated with antidiabetic efficacy of gliclazide in Chinese type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2008;31:1939-1944
27. Beinborn M et al.: A human glucagon-like peptide-1 receptor polymorphism results in reduced agonist responsiveness. Regul Pept. 2005;130:1-6
28. Nielsen EM et al.: The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. Diabetes. 2003;52:573-577

Innerhalb des Konsortiums beschäftigt sich die Forschungsgruppe von Prof. Stingl mit der medikamentösen Therapie des T2DM (Abbildung 2). Im Fokus steht dabei die Therapie mit Metformin, Sulfonylharnstoffen und Inkretin-Mimetika. In Zusammenarbeit mit Prof. Reinhard Holl (Universität Ulm) werden Diabetespatienten aus einem Verlaufsregister, die mit einer der zuvor erwähnten Therapien behandelt worden sind, ausgewählt und um die Abgabe einer Blutprobe gebeten. Mittels dieser Blutprobe werden verschiedene genetische Marker untersucht. Ein wesentliches Ziel dabei ist, potenzielle genetische Biomarker für das Auftreten beziehungsweise die Entwicklung von Intoleranzen gegen Metformin zu entdecken. Des Weiteren sollen genetische Unterschiede untersucht werden, die einen Einfluss auf das Ansprechen einer Therapie mit Metformin, Sulfonylharnstoffen und Inkretin-Mimetika haben. Hierbei sind insbesondere diejenigen Proben von Interesse, die von Patienten stammen, die besonders gut oder schlecht auf eine der Therapien angesprochen haben. Ziel ist es, zum einen bekannte Polymorphismen, die einen Einfluss auf die Pharmakokinetik und -dynamik der Antidiabetika haben, zu untersuchen. Darüber hinaus sollen auch neue genetische Faktoren gefunden werden, die zu untersuchen im Zusammenhang mit einer erfolgreichen Arzneimitteltherapie stehen. Letztendlich ist es das Ziel, genetische Biomarker als diagnostische Möglichkeit in der Therapie des T2DM zu identifizieren und zu untersuchen, ob eine genotypbasierte Therapie beziehungsweise Dosisanpassung die Sicherheit und die Effizienz oraler Antidiabetika verbessern kann.

NEUES IN KÜRZE

NEUES REGISTER BEIM BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE ÜBER LIEFERENGÄSSE BEI ARZNEIMITTELN

Trotz der sehr guten Versorgung mit Arzneimitteln in Deutschland kam es in den letzten Monaten zu Lieferengpässen bei einzelnen Arzneimitteln.

Das Bundesministerium für Gesundheit hat daher als erste Maßnahme zur Verbesserung der Kommunikation zwischen den beteiligten Kreisen und zur Erhöhung der Transparenz ein Register über Lieferengpässe bei Arzneimitteln eingerichtet. Dieses Register ist auf der Website des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unter www.bfarm.de/lieferengpaesse öffentlich zugänglich.

Im Register werden diejenigen Arzneimittel aufgeführt, bei denen ein besonderer Informationsbedarf der Fachöffentlichkeit vorausgesetzt wird. Ein solcher wird derzeit bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwer-

wiegender Erkrankungen gesehen, für die keine Alternativpräparate zur Verfügung stehen. Gemeldet werden sollen Lieferengpässe vor allem bei Onkologika, Antibiotika, Notfallarzneimitteln oder Arzneimitteln, die im Zusammenhang mit Operationen angewendet werden. Die Liste umfasst Arzneimittel in der Zuständigkeit sowohl des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) als auch des BfArM. Wesentliches Ziel des Registers ist es, dass Ärzte und Apotheker durch rechtzeitige Information über Lieferengpässe bei bestimmten Arzneimitteln agieren und – sofern möglich – auch Therapiealternativen erschließen können. Ein ähnliches Register der amerikanischen Gesundheitsbehörde konnte in den USA dazu beitragen, die Zahl der Versorgungsengpässe deutlich zu reduzieren. Die pharmazeutischen Unternehmer sind – auf freiwilliger Basis – aufgefor-

dert, Informationen über Lieferengpässe mitzuteilen. Als Lieferengpass ist dabei eine über voraussichtlich zwei Wochen hinausgehende Unterbrechung der Arzneimittelauslieferung im üblichen Umfang oder eine deutlich vermehrte Arzneimittelnachfrage, der nicht angemessen nachgekommen werden kann, anzusehen.

Das BfArM publiziert die Daten kurzfristig nach Einsendung einer entsprechenden Meldung durch den Zulassungsinhaber. Diese werden gebeten, einen vorhersehbaren Lieferengpass spätestens sechs Monate im Voraus, unvorhergesehene Engpässe unverzüglich mitzuteilen. Für die Meldung steht ein Formular unter der oben genannten Website zur Verfügung. Mit diesem können auch Folgemeldungen und eine Aufhebung des Lieferengpasses mitgeteilt werden.

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE ZEIGT KEIN ERHÖHTES RISIKO FÜR HERPES ZOSTER DURCH ANTI-TNF-BEHANDLUNG

Eine Auswertung aus vier großen US-amerikanischen Krankenversicherungsdatenbanken ergab vergleichbare Inzidenzraten (Fälle pro 1.000 Patientenjahre mit Exposition) für Herpes Zoster bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen, die erstmals mit einer Anti-TNF-Therapie (Infliximab, Adalimumab oder Etanercept) behandelt wurden ($n=33.324$) im Vergleich zu solchen, die erstmals mit nicht biologischen, sogenannten DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs) wie Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und Methotrexat ($n=25.742$) behandelt wurden. Die Inzidenzraten waren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis am höchsten (12,1 vs. 12,7) und bei Patienten mit Psoriasis oder ankylosierender Spondylitis am geringsten (4,4 vs. 6,9). Interessanterweise waren höhere Dosen von Kortikosteroiden (>10 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko für Herpes Zoster assoziiert (hazard ratio 2,13; 95%-KI: 1,64–2,75). Daraus schließen die Autoren, dass TNF-alpha-Inhibitoren nicht zu dem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für Herpes Zoster beitragen, das bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet wird.

Quelle: Winthrop et al., JAMA 309:887-895 (2013)

NEUES IN KÜRZE

EMA STELLT LISTE DER „ZUSÄTZLICH ÜBERWACHTEN ARZNEIMITTEL“ ONLINE

Seit dem 25. April 2013 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine Liste der Humanarzneimittel öffentlich gemacht, die nach der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung (Artikel 23 der Verordnung (EG) 726/2004) aufgrund ihres besonderen Sicherheitsprofils unter zusätzlicher Überwachung stehen und deswegen spätestens ab 31.12.2013 eine besondere Kennzeichnung (schwarzes Dreieck) tragen müssen (siehe ausführlicher Bericht in Bulletin 1/2013). Damit kommt die EMA ihrer Transparenzverpflichtung nach, eine solche Liste in einem fortlaufenden Dokument zu führen und zu veröffentlichen. Die Liste wird monatlich durch den PRAC (pharmacovigilance risk assessment committee) überarbeitet. Ein einmal aufgenommenes Produkt bleibt für fünf Jahre auf der Liste beziehungsweise so lange, bis der PRAC entscheidet, es aus der Liste zu nehmen.

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf

DATENBANK UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ÖFFENTLICH ZUGÄNGLICH

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bietet einen kostenfreien Online-Zugang zu seiner Datenbank mit Verdachtsmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW-Datenbank) an. Mit dem neuen Internetangebot steht Ärzten und Patienten jetzt, neben dem Zugriff auf das Angebot des Paul-Ehrlich-Instituts, eine weitere Möglichkeit offen, sich vertieft über Arzneimittelrisiken zu informieren. Die Datenbank umfasst alle dem BfArM seit 1995 gemeldeten Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) aus Deutschland. Es sind keine Verdachtsfälle berücksichtigt worden, wenn der Hinweis auf eine Literaturquelle vorhanden war beziehungsweise wenn diese im Rahmen von klinischen Prüfungen berichtet wurden. Dabei handelt es sich um unerwünschte Ereignisse beim Patienten, die nach der Einnahme von Arzneimitteln eingetreten sind und dem BfArM mit dem Verdacht auf einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Arzneimittel gemeldet wurden. Dies bedeutet also nicht ohne Weiteres, dass ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Arzneimittel tatsächlich existiert. Diese Meldungen sind, zusammen mit

weiteren Informationen, Grundlage für die kontinuierliche Überwachung und Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch das BfArM. Signale für neue Risiken, die sich aus den Verdachtsmeldungen ergeben, führen bei Bedarf zu Sicherheitsmaßnahmen des BfArM. Mit einer Filterfunktion können Verdachtsfälle zu einzelnen Nebenwirkungsbegriffen, Wirkstoffen, Zeiträumen und Altersgruppen gesucht werden. Die Zahl der in der Datenbank aufgeführten Verdachtsfälle erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf die tatsächliche Häufigkeit von Nebenwirkungen eines Arzneimittels oder eine vergleichende Analyse der Fallzahlen bei unterschiedlichen Arzneimitteln. Dies liegt auch daran, dass nicht alle Nebenwirkungen gemeldet werden. Darüber hinaus ist das Meldeaufkommen auch vom Bekanntheitsgrad eines Arzneimittels im Zeitverlauf abhängig. Das genaue Ausmaß dieses „underreportings“ lässt sich nicht exakt beziffern. Aus Datenschutzgründen lassen die dargestellten Verdachtsfälle keine Rückschlüsse auf den Patienten oder die meldende Person beziehungsweise Institution zu. Die Recherchemöglichkeit in den Verdachtsmeldungen soll bereits

vorhandene behördliche Informationen über Arzneimittelrisiken flankieren, sie aber nicht ersetzen. Entscheidende Informationsquellen zu Anwendung und Risiken von Arzneimitteln bleiben weiterhin die Gebrauchsinformation („Packungsbeilage“) für Patienten und die Fachinformation für Ärzte. Im Gegensatz zu den jetzt zugänglichen Rohdaten der Verdachtsmeldungen stellen Fach- und Gebrauchsinformationen bereits das Ergebnis einer behördlichen Bewertung dar und bieten Ärzten und Patienten konkret anwendbare Informationen und Empfehlungen. Die Rechercheergebnisse bedürfen darüber hinaus einer medizinischen Interpretation und dürfen keinesfalls als Ersatz für eine ärztliche Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen eines Arzneimittels betrachtet werden. Die individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung eines Arzneimittels für einen Patienten kann nur im Gespräch mit dem behandelnden Arzt getroffen werden. Das neue Informationsangebot ist über die Internetseite des BfArM (www.bfarm.de) oder direkt unter <http://nebenwirkung.bfarm.de> zu erreichen. Ein entsprechendes Angebot des PEI ist zu finden unter www.pei.de/db-uaw.

ERHÖHTES RISIKO FÜR NARKOLEPSIE AUCH BEI MIT PANDEMRIX® GEIMPFTEN ERWACHSENEN

Am 23. Mai 2013 veröffentlichte die finnische Gesundheitsbehörde (National Institute for Health and Welfare, THL) die Ergebnisse einer neuen Untersuchung¹ zur Assoziation zwischen der Impfung mit Pandemrix® und Narkolepsie bei Erwachsenen. Demnach hatten Erwachsene unter 65 Jahren, die im Zuge der Impfkampagne im Herbst/Winter 2009/2010 gegen die pandemische Influenza-A/H1N1v geimpft worden waren, während der ersten Monate nach der Impfung im Vergleich zu Nichtgeimpften der gleichen Altersgruppe ein erhöhtes Risiko, eine Narkolepsie zu entwickeln. Zwischen 2009 und 2011 sind in Finnland insgesamt 25 Erwachsene an Narkolepsie erkrankt, davon waren 23 unter 40 und keiner älter als 64 Jahre. Eine Pandemrix®-Impfung erhalten hatten 18 der Patienten mit gesicherter Narkolepsie, wobei die Impfquote in dieser Altersgruppe bei 50 Prozent lag. Abhängig von den Annahmen, die der statistischen Analyse zugrunde liegen, war das Risiko, an Narkolepsie neu zu erkranken, bei mit Pandemrix® geimpften Erwachsenen

im Alter zwischen 20 und 64 Jahren drei- bis fünffach höher als bei nicht geimpften gleichaltrigen Kontrollpersonen. Das entspricht einem zusätzlichen Narkolepsiefall pro 100.000 geimpften Erwachsenen, während sechs zusätzliche Narkolepsiefälle auf 100.000 geimpfte Kinder und Jugendliche kamen. Die Untersuchung basiert auf einer Auswertung der Einträge in Krankenhausregister und Register der primären Versorgung in Finnland. Eine Validierung der Diagnosen erfolgte durch Neurologen und ein Expertengremium auf Basis von Krankenhausberichten und Untersuchungsbefunden. Im August 2011 hatte die „National Narcolepsy Task Force“ über ein erhöhtes Risiko für Narkolepsie bei geimpften Kindern und Jugendlichen in Finnland berichtet. Zu diesem Zeitpunkt war kein erhöhtes Risiko für Erwachsene beobachtet worden. Aktuelle Surveillance-Daten haben nun gezeigt, dass die Einträge in die medizinischen Register bei Erwachsenen mehr Zeit in Anspruch genommen haben als bei Kindern. Zudem hatten sich sowohl

die Validierung der Narkolepsiediagnosen als auch die Erhebung der Impfanamnese bei Erwachsenen als erheblich schwieriger erwiesen.

Die THL kündigte an, dass sie auch weiterhin Untersuchungen zur Assoziation zwischen Narkolepsie und Pandemrix® durchführen möchte. Dabei wird das spezifische Ziel in den kommenden Jahren sein, zu verifizieren, ob geimpfte Personen möglicherweise früher einen Arzt aufgesucht haben und damit auch früher einer Diagnose zugeführt wurden, was bedeutet, dass das Risiko bei Geimpften überschätzt worden sein könnte. Durch die Analyse von Surveillance-Daten möchte die THL zudem das postvaksinale Zeitintervall identifizieren, das mit einem erhöhten Risiko für Narkolepsie assoziiert ist.

Siehe auch www.pei.de → Vigilanz → Sicherheitsinformationen → 2012 → Aktuelle Informationen zu Narkolepsie im Zusammenhang mit A/H1N1-Impfung

1. THL http://www.thl.fi/en_US/web/en/pressrelease?id=33516

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

25.06.2013 TETRAZEPAMHALTIGE ARZNEIMITTEL (Z. B. MUSARIL®): RUHEN DER ZULASSUNGEN WEGEN SELTENER, SCHWERWIEGENDER HAUTREAKTIONEN

Die Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass das Ruhen der Zulassungen für tetrazepamhaltige Arzneimittel (z. B. Musaril) in der EU angeordnet wurde.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**24.06.2013 TROBALT® (RETIGABIN): RISIKO VON PIGMENTVERÄNDERUNGEN**

Die Firma GlaxoSmithKline informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass die Behandlung mit dem Arzneimittel Trobalt® zu Pigmentveränderungen von Augengeweben, einschließlich der Retina, und der Haut, Lippen und/oder der Nägel führen kann.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**24.06.2013 HYDROXYETHYLSTÄRKE (HES): EMPFEHLUNG DES PRAC**

Im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens kam der PRAC in seiner Juni-Sitzung zu dem Schluss, dass der Nutzen von hydroxyethylstärkehaltigen Infusionslösungen die Risiken nicht länger überwiegt und empfahl daher ein Ruhen der entsprechenden Zulassungen. Bis zum Abschluss des Verfahrens empfiehlt das BfArM daher, von der Anwendung hydroxyethylstärkehaltiger Infusionslösungen abzusehen (s. auch Bulletin 1/2013).

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**20.06.2013 REVLIMID® (LENALIDOMID): WICHTIGE ASPEKTE DER KLINISCHEN ANWENDUNG**

In Abstimmung mit der EMA und dem BfArM informiert Celgene Europe Ltd. in einem Rote-Hand-Brief über wichtige Aspekte der klinischen Anwendung von Revlimid® (Lenalidomid), das kürzlich für eine weitere Indikation zugelassen wurde.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**18.06.2013 HYDROXYETHYLSTÄRKE (HES): STELLUNGNAHME DES BFARM ZUR MITTEILUNG DER FIRMA SERUMWERKE BERNBURG**

Die Firma Serumwerke Bernburg hat am 14.06.2013 eine als Rote-Hand-Brief deklarierte eigenverantwortliche Mitteilung an die ärztlichen Fachkreise versendet. Das BfArM erklärt dazu, dass dieser Brief nicht mit der Behörde abgestimmt wurde und nicht der derzeitigen Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) entspricht. Das europäische Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG ist noch nicht abgeschlossen, sodass das BfArM zum jetzigen Zeitpunkt die Aussendung eines Rote-Hand-Briefes für nicht sinnvoll hält. Das BfArM wird daher auch nicht, wie bei Rote-Hand-Briefen üblich, diesen Brief auf seiner Homepage veröffentlichen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**17.06.2013 FLUPIRTIN: EUROPÄISCHE ARZNEIMITTELAGENTUR EMPFIEHLT EINSCHRÄNKUNGEN BEI DER ANWENDUNG**

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA hat seine Bewertung flupirtinhaltiger Arzneimittel abgeschlossen und folgende Einschränkungen bei deren Anwendung empfohlen:

- Flupirtinhaltige Arzneimittel dürfen nur noch zur Behandlung akuter Schmerzen bei Erwachsenen angewendet werden, bei denen andere Schmerzmittel wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und schwache Opioide kontraindiziert sind.
- Die Behandlungsdauer darf zwei Wochen nicht überschreiten und es sind wöchentliche Laborkontrollen der Leberwerte durchzuführen.
- Bei Zeichen einer Leberschädigung ist die Behandlung mit Flupirtin sofort zu beenden.
- Flupirtin darf nicht bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, Alkoholmissbrauch oder Einnahme weiterer Arzneimittel, die die Leber schädigen können, verordnet werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**17.06.2013 NUMETA G13 % E (300 ML)® (NÄHRSTOFFLÖSUNG FÜR FRÜHGEBORENE): FREIWILLIGE RÜCKNAHME WEGEN DES RISIKOS EINER HYPERMAGNESIÄMIE**

Die Firma Baxter Deutschland GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass das Arzneimittel Numeta G13 % E (300 ml)® freiwillig vom Markt genommen wird. Die Firma entschloss sich zu diesem Schritt, da es zu Fällen von Hypermagnesiämie bei Frühgeborenen kam.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**14.06.2013 RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON-SYSTEM (RAS)-BEEINFLUSSENDE ARZNEIMITTEL: EINLEITUNG EINES EUROPÄISCHEN RISIKOBEWERTUNGSVERFAHRENS**

Das BfArM informiert über die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Verordnung 2001/83/EG. Grundlage der Bewertung sind Studien, die auf ein erhöhtes Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Hyperkaliämie und Nierenversagen bei gleichzeitiger Anwendung von zwei das RAS beeinflussenden Arzneimitteln hinweisen. Zu den RAS beeinflussenden Arzneimitteln gehören ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) und direkte Renin-Hemmer (Aliskiren).

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

**13.06.2013
13.05.2013** **STRONTIUMRANELATHALTIGE ARZNEIMITTEL: EINLEITUNG EINES EUROPÄISCHEN RISIKOBEWERTUNGSVERFAHRENS**

Das BfArM informiert über die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Eingeleitet wurde das Verfahren durch die Europäische Kommission. Gegenstand der Bewertung sind alle Daten zum Nutzen und Risiko der Arzneimittel, nachdem schwerwiegende Herzprobleme aufgetreten sind. Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [Review of Protelos → Osseor \(strontium ranelate\) started](#). Servier Deutschland GmbH hatte bereits in einem Rote-Hand-Brief über die eingeschränkte Indikation, neue Kontraindikationen und Warnhinweise für Protelos® (Strontiumranelat) informiert. Diese Maßnahmen sollen das Risiko für kardiale unerwünschte Ereignisse reduzieren.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)[LINK
ZUM BEITRAG](#)**12.06.2013** **CYPROTERONACETAT 2 MG/ETHINYLESTRADIOL 35 µG: VERSCHÄRFUNG DER WARNHINWEISE, NEUE KONTRAIKATIONEN SOWIE AKTUALISIERTE INDIKATION**

In Abstimmung mit der EMA und dem BfArM informieren die Hersteller und Verreiber von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol enthaltenden Arzneimittel in einem Rote-Hand-Brief über die Bewertung des PRAC:

Cyproteronacetat/Ethinylestradiol enthaltende Arzneimittel (C/E) sind bei Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung der mittelschweren bis schweren androgenempfindlichen Akne (mit oder ohne Seborrhö) und/oder Hirsutismus indiziert. Zur Behandlung der Akne sollten C/E nur dann verwendet werden, wenn eine topische Therapie oder eine systemische Antibiotikabehandlung versagt haben. Da C/E auch hormonelle Kontrazeptiva sind, dürfen diese nicht in Kombination mit anderen hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden. Um das Bewusstsein für das Risiko und die Risikofaktoren von Thromboembolien in Verbindung mit der Einnahme von C/E (z. B. höheres Alter, Rauchen, Bewegungsmangel) zu verstärken, wurden die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich dieses Risikos verschärft.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**04.06.2013** **CILEST®- UND PRAMINO®-TABLETTEN: RÜCKRUF DER GESAMTEN IM HANDEL BEFINDLICHEN WARE**

Janssen-Cilag GmbH informiert über den Rückruf der gesamten im Handel befindlichen Ware von CILEST® und PRAMINO®, aufgrund der Feststellung einer geringfügig verlangsamten Freisetzung des Wirkstoffs Norgestimat aus den Tabletten bei einem Teil der produzierten Ware nach 24-monatiger Lagerung. In Zusammenhang mit diesem Rückruf sind CILEST® und PRAMINO® bis auf Weiteres nicht lieferbar.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**29.05.2013** **TD-PUR® (TETANUS-DIPHtherIE-ADSORBAT-IMPfSTOFF): CHARGENRÜCKRUF**

Die Firma Novartis Vaccines & Diagnostics GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über die vorbeugende Maßnahme, die Charge 064031A des Impfstoffs Td-pur® (Einzelpackungen mit Fertigspritzen ohne Kanüle) zurückzurufen. Zwei Kundenbeanstandungen hatten auf einen deutlich sichtbaren Bruch im Glaskörper direkt an der Fingerauflage der Spritzen hingewiesen, sodass ein möglicher Verlust der Sterilität nicht ausgeschlossen werden kann. Andere Chargen oder Verpackungen sind nicht betroffen. Von den bisher verabreichten Impfungen gibt es keine Anzeichen für ein verändertes Nebenwirkungsprofil.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**23.05.2013** **SAMSCA® (TOLVAPTAN): POTIENZIELLES RISIKO FÜR LEBERSCHÄDIGUNG**

Otsuka Pharma GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über arzneimittelinduzierte Leberschädigung bei Patienten in klinischen Studien, in denen die Langzeitanwendung von Tolvaptan bei einer anderen potenziellen Indikation (autosomale dominante polyzystische Nierenerkrankung – ADPKD) in höheren Dosierungen als für die zugelassene Indikation untersucht wurde. Die Fachinformation für Samsca® wurde aktualisiert und enthält jetzt Informationen zu diesem potenziellen Risiko und zur Behandlung von Patienten mit Zeichen und Symptomen einer Leberschädigung.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)**15.05.2013** **AVASTIN® (BEVACIZUMAB): NEKROTISIERENDE FASZIITIS**

Roche Pharma AG informiert in einem Rote-Hand-Brief über einen neuen Warnhinweis in der Fachinformation von Avastin®, der über das Auftreten von nekrotisierender Faszitis, einschließlich tödlicher Fälle, bei mit Avastin behandelten Patienten informiert. Diese Erkrankung tritt gewöhnlich sekundär bei Wundheilungskomplikationen, Magen-Darm-Perforation oder Fistelbildung auf. Bei Patienten, die eine nekrotisierende Faszitis entwickeln, soll die Therapie mit Avastin abgebrochen werden und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

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

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

PEI: www.pei.de/rhb