BfArM

Paul-Ehrlich-Institut

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1 | März 2014

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Risiken der Chinintherapie bei nächtlichen Wadenkrämpfen 03

Strontiumranelat-haltige Arzneimittel: CHMP empfiehlt weitere Indikationseinschränkung 09

Cetuximab (Erbitux®) und das potenzielle Risiko anaphylaktischer Reaktionen durch präexistierende IgE 18

Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2012 23

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO 31

FORSCHUNG

Die Struktur der Abteilung Forschung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte 36

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI 41

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 43

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. Impfkomplikationen nach der Zulassung zu melden. Weitere Informationen unter www.bfarm.de und www.pei.de.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)
Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

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

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

LAYOUT
FOCON GmbH, 52062 Aachen

DRUCK
Druckerei Eberwein oHG, 53343 Wachtberg-Villip

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

Die Printversion kann bestellt oder abonniert werden bei: Pressestelle BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3256
Fax: +49-(0)228-99-307-3195
E-Mail: presse@bfarm.de

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen (www.bfarm.de/bulletin 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 Impfkomplikationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und Gewebezubereitungen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

// Risiken der Chinintherapie bei nächtlichen Wadenkrämpfen //

U. BRIXIUS
(BfArM)

Seit der Erstzulassung im Jahr 1978 sind chininhaltige Präparate zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe in Deutschland als apothekenpflichtige Arzneimittel (aktuell nur Limptar N®) im Handel. Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungsmeldungen wie Immunthrombozytopenien und Herzrhythmusstörungen (u. a. potenziell tödlich verlaufende Torsade des pointes) als Folge einer Verlängerung des QT-Intervalls sowie wegen des erheblichen Potenzials für Wechselwirkungen initiierte das BfArM ein Stufenplanverfahren zu Limptar N®. Im Rahmen dieses Verfahrens nahm das BfArM eine Neubewertung der Risiken vor. Es kam zu dem Ergebnis, dass die Indikation auf eine Secondlinetherapie eingeschränkt und Chinin der Verschreibungspflicht unterstellt werden sollte, weil der Ausschluss von Kontraindikationen und wechselwirkender Komedikation nur durch den Arzt erfolgen kann. Nach eingehender Befassung mit dem Thema empfahl ein unabhängiges Expertengremium, der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht, in seiner Sitzung im Januar 2014 die Unterstellung von Chinin zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe unter die Verschreibungspflicht.

PHARMAKOLOGIE

Chinin ist ein Alkaloid aus der Rinde des Chinarindenbaums (Cinchona pubescens). Es wird rasch und fast vollständig im Dünndarm resorbiert und in der Leber metabolisiert. Die Plasmakonzentration erreicht ihr Maximum innerhalb von ein bis drei Stunden nach oraler Aufnahme. Bei chronischer Verabreichung einer täglichen Gesamtdosis von 1 g liegt die mittlere Plasmakonzentration bei etwa 7 µg/ml. Chinin wird zu ca. 70 Prozent an Plasmaproteine gebunden, die Plasmahalbwertszeit liegt bei vier bis 15 Stunden. Therapeutische Dosen werden mit 1–7 µg/ml, toxische Dosen ab etwa 10 µg/ml angegeben.[1] Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal. Bei saurem Harn-pH ist die Exkretion beschleunigt, bei alkalischem pH verlangsamt. Letzteres kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Chinin führen und mögliche toxische Wirkungen verstärken.[2–5] Für das Risikoprofil dieses Wirkstoffs ist auch von Bedeutung, dass er die Plazentaschranke passiert und in fötales Gewebe übergeht.

Für Chinin sind fiebersenkende, schmerzstillende sowie lokal betäubende Wirkungen beschrieben. Wegen seiner peripher muskelrelaxierenden Wirkung wird es seit 1978 in einer Dosierung von bis zu 400 mg pro Tag gegen nächtliche Wadenkrämpfe eingesetzt (Limptar N®).

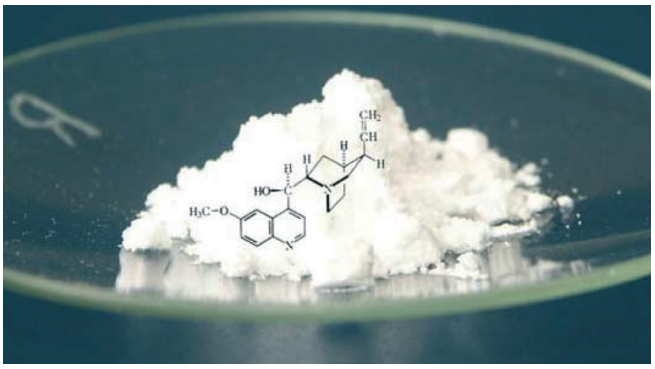

Abbildung 1: Chininpulver
Quelle: E. Lassek, T. Klasna, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

MODERATE WIRKSAMKEIT VON CHININ

Die Wirksamkeit von Chinin in der Indikation „Prophylaxe und Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe" gilt als belegt, allerdings ist der therapeutische Effekt im Vergleich zu Placebo allenfalls als moderat einzustufen. In einem

Cochrane-Review zeigte sich über die Anwendungsdauer von zwei Wochen gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Reduktion der Anzahl der Krämpfe um 28 Prozent (entsprechend 2,4 Krämpfen).[6] Die Intensität der Krämpfe bzw. der Schmerzen verringerte sich lediglich um zehn Prozent.

NÄCHTLICHE WADENKRÄMPFE: AKTUELLE EMPFEHLUNGEN

Nach der 2012 aktualisierten AMWF-Leitlinie (S1) „Crampi / Muskelkrampf"[7] ist die erste Behandlungsmaßnahme im akuten Fall die Dehnung der verkrampften Muskulatur, im Intervall können regelmäßige passive Dehnungsübungen versucht werden. Vor einer medikamentösen Therapie sollte durch Anamnese und Untersuchungen festgestellt werden, ob es sich um symptomatische Krämpfe mit einer behandelbaren Grunderkrankung handelt (Tabellen 1 und 2).

Anamnese der Provokationssituation
Familienanamnese
Medikamentenanamnese
neurologischer Status
Elektrolytwerte inklusive Kalzium und Magnesium, Nieren- und Leberwerte
Blutzucker
Schilddrüsenhormone, Kreatinkinase

Tabelle 1: AMWF-Leitlinie (S1) Crampi / Muskelkrampf: Basisdiagnostik (Auswahl)

muskuläre Überlastung
(Poly-) Neuropathien, radikuläre Läsionen
Restless-Legs-Syndrom
Hypovolämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie
Hypomagnesiämie, unter Hämodialyse
Hypothyreose, M. Addison
metabolische Myopathien, Leberzirrhose
chronisch venöse Insuffizienz

Tabelle 2: AMWF-Leitlinie (S1) Crampi / Muskelkrampf: Differenzialdiagnosen (Auswahl)

Chininhaltige Arzneimittel sollen nur angewendet werden, wenn die folgenden Bedingungen in Kombination vorliegen:

- vorheriger Ausschluss von symptomatischen Krämpfen, bei sehr schmerzhaften oder häufigen Muskelkrämpfen und regelmäßiger Störung des Nachtschlafes durch die Muskelkrämpfe
- Wirkungslosigkeit physiotherapeutischer Maßnahmen, wie zum Beispiel Dehnungsübungen

Ein Behandlungsversuch mit Chinin ist innerhalb von vier Wochen zu beenden, wenn ein deutlicher Erfolg (Senkung von Krampffrequenz und -stärke) fehlt. Bei einer längeren Anwendung ist die Indikation alle drei Monate zu überprüfen.

MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN VON CHININ

Zum Nebenwirkungsspektrum von Chinin in der zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe empfohlenen Dosierung gehören Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter auch solche mit schwerem Verlauf, eine immunologisch vermittelte Hepatitis[8] oder Nephritis[9] und gastrointestinale Beschwerden. Außerdem können die unter Cinchonismus nachfolgend beschriebenen Symptome in unterschiedlicher Ausprägung einzeln oder in Kombination auftreten.

Bei chronischer Anwendung niedriger Dosen sowie bei hoher Dosierung beziehungsweise Überdosierung kann es zum Krankheitsbild des Cinchonismus kommen. Zu den Symptomen gehören Hör- und Gleichgewichtsstörungen (Tinnitus, Hörverlust, Schwindel), Sehstörungen (Photophobie, Diplopie, Gesichtsfeldausfälle), zentralnervöse Störungen (Kopfschmerz, Verwirrtheit, Delirium) und kardiale Reizleitungsstörungen (QT-Verlängerung).

Die dosisunabhängig auftretende Immunthrombozytopenie sowie eine bereits bei geringer Dosierung mögliche Verlängerung des QT-Intervalls im EKG sind Nebenwirkungen, die einen Patienten vital gefährden können.

Blutbildveränderungen

Chinin kann auf der Basis eines immunologisch vermittelten Mechanismus – und daher dosisunabhängig – zu schweren Blutbildveränderungen, insbesondere zu einer Thrombozytopenie führen. Unerkannte Thrombozytopenien können über innere Blutungen zu schweren, in Einzelfällen auch tödlichen Verläufen führen.

Auch über Fälle von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura und hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) in Zusammenhang mit der Anwendung von Chinin zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe wurde berichtet. Die charakteristische Trias des HUS besteht aus mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen mit Urämie. Publiziert wurden die Fälle von drei Patienten.[10] Alle hatten wegen nächtlicher Wadenkrämpfe seit mehreren Jahren gelegentlich eine Tablette Chinin eingenommen. Innerhalb weniger Stunden nach erneuter Einnahme einer Tablette Chinin entwickelte sich ein HUS, das zur stationären Aufnahme führte. Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes wurde bei allen Patienten eine Hämodialyse und Plasmapherese durchgeführt. Aufgrund der Medikamentenanamnese wurde das Blut der Patienten gezielt nach Antikörpern untersucht. Bei jedem der drei Patienten wurden IgG- und/oder IgM-Antikörper gegen Chinin gefunden.

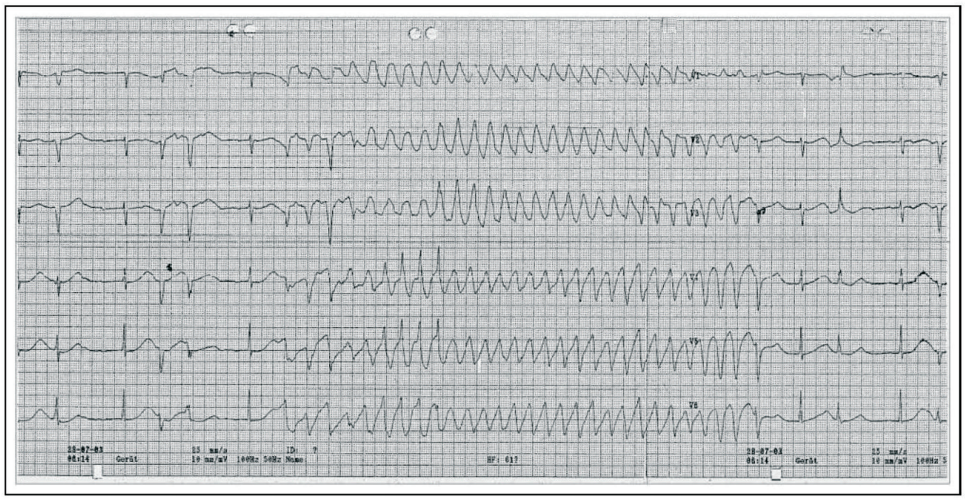

Abbildung 2: Torsade-de-pointes-Tachykardien
Quelle: Rauscha F[11]

Kardiale Reizleitungsstörungen

Chinin kann dosisabhängig, bei empfindlichen Personen bereits in sehr niedriger Dosierung, das QT-Intervall verlängern und damit das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen. Gefürchtet sind insbesondere Torsade des pointes, die in einen plötzlichen Herztod münden können. Solche Rhythmusstörungen können ohne EKG nicht diagnostiziert werden und für einen entsprechenden Verdacht müsste ein Beobachter einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Rhythmusstörung und der Einnahme eines Arzneimittels gegen nächtliche Wadenkrämpfe herstellen (Abbildung 2, Seite 5).

KONTRAINDIKATIONEN UND WECHSELWIRKUNGEN

Die Tabellen 3 und 4 geben einen Überblick über die Kontraindikationen und Wechselwirkungen, die bei der Anwendung von Chinin zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe zu beachten sind.

Schwangerschaft
unbehandelte Hypokaliämie
Tinnitus, Vorschädigung des Sehnerven
Bradykardie
klinisch relevante Herzrhythmusstörungen
angeborenes Long QT-Syndrom
entsprechende Familienanamnese
erworbene QT-Intervall-Verlängerung
gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Torsade des pointes induzieren oder das QT-Intervall verlängern
schwere dekompensierte Herzinsuffizienz
Myasthenia gravis, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Tabelle 3: Kontraindikationen für chininhaltige Arzneimittel

Antiarrythmika der Klasse Ia und III
Neuroleptika
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva
Antibiotika (einige Makrolid-Antibiotika, Fluorchinolone, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel)
einige Zytostatika (z.B. Arsentrioxid)
einige nicht sedierende Antihistaminika (z.B. Terfenadin, Ebastin)
Opioide (z.B. Methadon)

Tabelle 4: Kontraindizierte Komedikation unter Therapie mit Chinin

Darüber hinaus bestehen weitere Wechselwirkungen mit klinischer Relevanz für größere Patientengruppen. So kann Chinin die Wirkung oraler Antikoagulanzien verstärken, weil es die hepatische Produktion Vitamin-K-abhängiger Blutgerinnungsfaktoren vermindern kann.

Daraus wird ersichtlich, dass nur ein Arzt in der Lage ist, durch Anamneseerhebung und Diagnoseverfahren festzustellen, ob

REFERENZEN

1. Schulz M et al.: Therapeutische und toxische Plasmakonzentrationen sowie Eliminationshalbwertszeiten gebräuchlicher Arzneistoffe. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1991;26(1):37-43

2. Forth W et al. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer Verlag, München 2001

3. Hardman JG et al. (eds.): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9. Edition. Verlag McGraw-Hill, New York (u.a.) 1996

4. v. Bruchhausen F et al.: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. 5. Auflage. Springer Verlag, Berlin (u.a.) 1993

5. Sweetman S (ed.): Martindale – The complete drug reference. 33. Edition. Pharmaceutical Press, London 2002

- bei einem Patienten eine oder mehrere Kontraindikationen vorliegen,
- eine Komedikation besteht, die zu Wechselwirkungen mit Chinin führen kann.

Kontraindikation in Schwangerschaft und Stillzeit

Chinin ist in der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert, denn es ist plazentagängig und in hohen Dosen wehenfördernd, embryotoxisch und teratogen.

Da es außerdem in die Muttermilch übergeht, darf es auch während der Stillzeit nicht angewendet werden.

CHININ IN LEBENSMITTELN

Wegen seines bitteren Geschmacks wird Chinin Getränken wie Bitter Lemon und Tonic Water zugesetzt. In alkoholfreien Getränken sind Zusätze von maximal 85 mg Chinin/kg erlaubt. Das Bundesinstitut für Risikobewertung hält Chinin in Lebensmitteln jedoch für problematisch und stellt fest, dass eine weitergehende Information der Bevölkerung erforderlich wäre.[12] Chinin in Lebensmitteln wird vor allem für Schwangere sowie Menschen mit

- hämolytischer Anämie
- vorbestehenden Herzrhythmusstörungen
- einer Komedikation, die zu Wechselwirkungen mit Chinin führt
- Tinnitus
- vorgeschädigtem Sehnerv

als Risiko angesehen.

Anders als bei alkoholfreien Getränken sieht der Gesetzgeber in Deutschland für Spirituosen keine Kennzeichnungspflicht vor, denn nach § 6 Abs. 6 der Lebensmittel-Kennzeichnungsverordnung ist die Angabe der Zutaten bei Getränken mit einem Alkoholgehalt von mehr als 1,2 Volumenprozent nicht erforderlich, ausgenommen für Bier. In Spirituosen sind jedoch mit maximal 300 mg/kg deutlich höhere Chininkonzentrationen erlaubt als in alkoholfreien Getränken.[13] Der Verbraucher kann allerdings nicht erkennen, in welchen Spirituosen es enthalten ist.

Dass dies für den Verbraucher mit einem Risiko verbunden sein kann, wird am Beispiel einer 51-jährigen Frau mit hämolytisch-urämischem Syndrom deutlich, die zu den drei oben beschriebenen Patienten gehört.[10] Als sie im Abstand von nur sechs Wochen zum zweiten Mal mit einem schweren HUS in dieselbe Klinik aufgenommen wurde, erinnerte sie sich im Rahmen der Medikamentenanamnese, dass sie wenige Stunden vor Symptombeginn ein verschreibungsfrei erhältliches Chininpräparat gegen nächtliche Wadenkrämpfe eingenommen hatte. Befragt zu einer möglichen Chininexposition vor ihrer ersten Erkrankung an HUS, berichtete die Patientin, dass sie seit mehreren Jahren in Abständen Chinin eingenommen hatte. Kurz vor dem Beginn der damaligen Symptomatik habe sie zwar keine Arzneimittel, wohl aber mehrere Gin-Tonic-Cocktails getrunken. Aufgrund der dokumentierten Abläufe und Befunde ist es daher wahrscheinlich, dass der zum hämolytisch-urämischem Syndrom führende immunologische Mechanismus durch Chinin in den Getränken getriggert wurde.

REGULATORISCHER STATUS CHININHALTIGER ARZNEIMITTEL IN ANDEREN LÄNDERN

Aufgrund des Risikos für Blutbildveränderungen ist Chininsulfat zur Prophylaxe und Therapie nächtlicher Wadenkrämpfe in Australien seit 2004[14] und in Neuseeland seit 2007[15] nicht mehr zugelassen. Zu die-

6. El-Tawil S et al.: Quinine for muscle cramps. Cochrane Database Syst Rev. 2010;12, Art. No.: CD005044. DOI: 10.1002/14651858.CD005044.pub2

7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Crampi/Muskelkrampf. Entwicklungsstufe: S1 Stand: September 2012. AWMF-Registernummer: 030/037; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-037l_S1_Crampi_Muskelkrampf_2012_1.pdf

8. Farver DK et al.: Quinine-induced hepatotoxicity. Ann Pharmacother. 1999;33:32-34

9. Pawar R et al.: Quinine-associated acute interstitial nephritis. Am J Kidney Dis. 1994;24(2):211-214

10. Gottschall JL et al.: Quinine-induced immune thrombocytopenia associated with hemolytic uremic syndrome: a new clinical entity. Blood. 1991;77(2):306-310

11. Rauscha F: EKG-Beispiel: Torsade de pointes-Tachykardien. J Kardiol. 2003;10:449

12. BfR: Chininhaltige Getränke können gesundheitlich problematisch sein. Aktualisierte Gesundheitliche Bewertung* Nr. 020/2008 des BfR vom 17. Februar 2005; http://www.bfr.bund.de/cm/343/chininhaltige_getraenke_koennen_gesundheitliich_problematisch_sein.pdf

13. Aromenverordnung (Artikel 22 d. Verordnung zur Neuordnung lebensmittelrechtlicher Kennzeichnungsvorschriften) – Anlage 4 (zu § 2): Höchstmengen an bestimmten Stoffen in verzehrfertigen aromatisierten Lebensmitteln, Fundstelle: BGBl. I 2011, 1997; http://www.gesetze-im-internet.de/aromv/anlage_4_11.html

14. ADRAC: QUININE INDICATIONS – CRAMPS DELETED. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. 2004;23(5):20;http://www.tga.gov.au/pdf/aadrb-0410.pdf

15. Medsafe: Quinine – not for leg cramps anymore. Prescriber Update. 2007;28(1):2-3; http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/pdf/PrescriberUpdate_Nov07.pdf

16. FDA: Qualaquin (quinine sulfate) 324 mg capsules. http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194391.htm

sen Zeitpunkten waren in Neuseeland zwei von 45 und in Australien sechs von 228 Thrombozytopenien tödlich verlaufen. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat 2009 ausführliche Warnhinweise in Form eines „boxed warning"[16] und 2010 eine „Risk Evaluation and Mitigation Strategy" (REMS)[17] veranlasst. Zudem hat sie nach 2006[18] und 2010[19] zuletzt 2012[20] vor einer Off-Label- Anwendung in dieser – in den USA nicht zugelassenen – Indikation gewarnt, nachdem dort zwischen 2005 und 2008 22 Fälle von hämatologischen Nebenwirkungen, darunter zwei Todesfälle, beobachtet worden waren. Ähnliche Warnungen vor Off-Label-Gebrauch gab es auch 2011 in Australien[21] und Kanada.[22] In den USA und in Neuseeland wurde zudem die Wirksamkeit zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe als nicht ausreichend belegt angesehen. Die britische Arzneimittelbehörde MHRA wies 2010 in einer Veröffentlichung darauf hin, dass Chinin nicht zur Routinebehandlung von nächtlichen Wadenkrämpfen angewendet und nur nach sorgfältiger Risikoabwägung und unter regelmäßiger Beurteilung des Nutzens eingesetzt werden sollte.[23] Frankreich schränkte 2012 auf ähnliche Weise die Anwendung von Chinin ein.[24]

In Frankreich und Großbritannien ist Chinin zur Behandlung von nächtlichen Wadenkrämpfen zwar zugelassen, aber verschreibungspflichtig.

FAZIT

- Chinin zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe (Limptar N®) kann
  - ➢ dosisunabhängig auf der Basis eines immunologisch vermittelten Mechanismus schwere Blutbildveränderungen, insbesondere Thrombozytopenie und nachfolgende Blutungen, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) auslösen,
  - ➢ auch in niedriger Dosierung zur Verlängerung des QT-Intervalls im EKG führen und damit das Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen erhöhen.
- Vor Anwendung von Chinin sind behandelbare Grunderkrankungen als Ursache der Wadenkrämpfe sowie eine Reihe von Kontraindikationen auszuschließen.
- Chinin zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe (Limptar N®) sollte nur nach sorgfältiger Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses und nur dann angewendet werden, wenn die folgenden Bedingungen in Kombination vorliegen:
  - ➢ Ausschluss einer Grunderkrankung, sehr schmerzhafte oder häufige Muskelkrämpfe und regelmäßige Störung des Nachtschlafes durch die Muskelkrämpfe,
  - ➢ Wirkungslosigkeit physiotherapeutischer Maßnahmen, wie z. B. Dehnungsübungen.
- Ein Behandlungsversuch mit Magnesium sollte vor der Gabe von Chinin erfolgen. Folgt dann ein Behandlungsversuch mit Chinin, ist die Behandlung innerhalb von vier Wochen zu beenden, wenn ein deutlicher Erfolg (Senkung von Frequenz und Stärke) fehlt.
- Das BfArM und ein unabhängiges Expertengremium, der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht, empfehlen aktuell die Unterstellung von Chinin zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe unter die Verschreibungspflicht, weil der Ausschluss von Kontraindikationen und wechselwirkender Komedikation sowie eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nur durch den Arzt erfolgen kann.

17. FDA: FDA Warns of Risks with Unapproved Use of Malaria Drug Qualaquin. FDA NEWS RELEASE. July 8, 2010; http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm218383.htm

18. FDA: FDA Advances Effort Against Marketed Unapproved Drugs. FDA Orders Unapproved Quinine Drugs from the Market and Cautions Consumers About „Off-Label" Use of Quinine to Treat Leg Cramps. FDA NEWS RELEASE. December 11, 2006; http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108799.htm

19. FDA: Qualaquin (quinine sulfate): New Risk Evaluation and Mitigation Strategy – Risk of serious hematological reactions. Safety Information. UPDATED 08/04/2010; http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm218424.htm

20. FDA: Serious risks associated with using Quinine to prevent or treat nocturnal leg cramps. For Health Professionals. September 2012; http://www.fda.gov/forhealthprofessionals/articlesofinterest/ucm317811.htm

21. TGA: Cramps, quinine and thrombocytopenia. Medicines Safety Update. 2011;2(4); http://www.tga.gov.au/pdf/msu-2011-04.pdf

22. Health Canada: Quinine sulfate and serious adverse reactions. Canadian Adverse Reaction Newsletter. 2011;21(2); http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n2-eng.pdf

23. MHRA: Quinine: not to be used routinely for nocturnal leg cramps. Drug Safety Update. 2010;3(11); http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON085085

24. ansm: Quinine indiquée dans le traitement des crampes idiopathiques: restriction de l'indication et mise à jour des données de sécurité des spécialités concernées – Lettre aux professionnels de santé. 16/01/2012; http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Quinine-indiquee-dans-le-traitement-des-crampes-idiopathiques-restriction-de-l-indication-et-mise-a-jour-des-donnees-de-securite-des-specialites-concernees-Lettre-aux-professionnels-de-sante

// Strontiumranelat-haltige Arzneimittel: CHMP empfiehlt weitere Indikationseinschränkung //

C. BEHLES

C. DIESINGER

(BfArM)

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA empfiehlt, die Indikation für Strontiumranelat-haltige Arzneimittel (PROTELOS® und OSSEOR®) noch stärker einzuschränken, und zwar auf die Therapie von Patienten, die mit anderen für die Behandlung der Osteoporose zugelassenen Medikamenten nicht behandelt werden können. Dies ist eines der Ergebnisse einer Neubewertung des Wirkstoffes aufgrund von Berichten unter anderem über das vermehrte Auftreten kardialer Erkrankungen und venöser thrombotischer Ereignisse (VTE) unter der Anwendung dieser Arzneimittel.

HINTERGRUND

Strontiumranelat besteht aus zwei Atomen Strontium und einem Ranelinsäuremolekül (Abbildung 1) und dissoziiert im Gastrointestinaltrakt. Strontium gehört zu den Erdalkalimetallen und hat chemisch und physiologisch teilweise ähnliche Eigenschaften wie Kalzium. Strontium soll sowohl über die Hemmung der Knochenresorption durch Osteoklasten als auch über die Aufrechterhaltung oder Stimulierung der Knochenbildung durch Osteoblasten wirken.[1–4] Die Ranelinsäure ist ein organisches, stark polares Molekül und ermöglicht eine hohe Bioverfügbarkeit des Strontiums, hat aber selbst keinen Einfluss auf den Knochenmetabolismus.[5]

In der EU sind seit September 2004 zwei zentral zugelassene Produkte mit dem Wirkstoff Strontiumranelat, PROTELOS® und OSSEOR®, auf dem Markt.[6] Nach Indikationseinschränkungen in Folge von Pharmakovigilanzmaßnahmen waren Strontiumranelat-haltige Arzneimittel bisher für folgende Indikationen zugelassen:

- Behandlung einer schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem hohen Frakturrisiko zur Risikominderung von Wirbel- und Hüftfrakturen
- Behandlung einer schweren Osteoporose bei erwachsenen Männern mit erhöhtem Frakturrisiko

Bei einer Entscheidung, Strontiumranelat zu verschreiben, sollte das individuelle Patientenrisiko berücksichtigt werden.[7]

In einem im Jahr 2012 beendeten europäischen Risikobewertungsverfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für PROTELOS® und OSSEOR® standen venöse Thrombosen und schwerwiegende Hautreaktionen im Vordergrund. In Folge dieses Verfahrens wurden die Produktinformationen um einen Warnhinweis (Patienten über 80 Jahre mit einem erhöhten Risiko für VTE) und Kontraindikationen (VTE in der Anamnese, Immobilisierung) ergänzt.

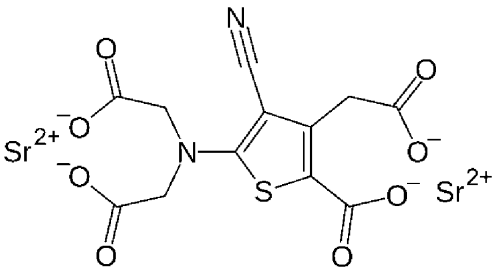

Abbildung 1: Strukturformel Strontiumranelat

Die Auswertung der Periodic Safety Update Reports (PSUR) im Rahmen der regelmäßigen Nutzen-Risiko-Bewertungen aus dem Zeitraum 22. September 2011 bis 21. September 2012 ergaben zusätzlich zu den bereits bekannten VTE-Risiken Bedenken hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit. Der PRAC stellte in seiner Bewertung ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiale Nebenwir-

kungen (einschließlich Herzinfarkt) fest und empfahl im April 2013 spezifische Maßnahmen zur Risikominimierung. Diese Maßnahmen beinhalteten den Ausschluss von Patienten mit einem hohen Risiko für ischämische Herzerkrankungen und die Beschränkung der Anwendung auf Patienten mit schwerer Osteoporose, da diese am ehesten von einer Therapie profitieren.[8]

DAS BEWERTUNGSVERFAHREN

Aufgrund des identifizierten Risikos für schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Strontiumranelat und der bereits früher bekannten Sicherheitsbedenken stimmte der CHMP der Empfehlung des PRAC zu, eine umfassende Nutzen-Risiko-Bewertung für PROTELOS® und OSSEOR® durchzuführen. Daher leitete die Europäische Kommission im April 2013 ein weiteres Verfahren nach Artikel 20 ein und beauftragte die EMA, die oben genannten Sicherheitsbedenken und deren Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel zu bewerten und auf dieser Grundlage notwendige regulatorische Maßnahmen zu empfehlen. Berichterstatter war Schweden und Österreich Co-Berichterstatter.

Die aktuelle Untersuchung umfasste Daten aus sieben randomisierten Studien mit insgesamt 7.572 postmenopausalen Osteoporose-Patientinnen (PMO), 3.803 Patientinnen behandelt mit Strontiumranelat versus 3.769 Patientinnen mit Placebo (Tabelle 1).

Für die Einschätzung des Einflusses der in den Produktinformationen aufgenommenen Anwendungsbeschränkungen, insbesondere der Beschränkung auf Patienten mit schwerer Osteoporose und der Ausweitung der Kontraindikationen (VTE, Immobilisierung, ischämische Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, unkontrollierte Hypertonie), wurden Post-hoc-Subgruppenanalysen der bestehenden Studiendaten durchgeführt. Der PRAC definierte bei seiner Analyse die Patientenpopulation mit schwerer Osteoporose gemäß der WHO-Definition (T-Score ≤ -2.5 SD mit einer oder mehreren fragilen Frakturen).[9]

Studies	Type of study/study objective	Number of patients by treatment group S12911 2g/Placebo	Mean age +/-SD (years) in the S12911 group	Exposure (days)
CL2-004	To determine the minimal active dose of strontium ranelate for the curative treatment of established postmenopausal vertebral osteoporosis	87/91	65.6 +/- 6.9	671.8 (202.1)
CL2-005	To determine the minimal active dose for prevention of bone loss	56/57	54.2 +/- 3.2	620.5 (255.4)
CL3-009	To assess efficacy in reducing vertebral fractures	826/814	69.6 +/- 7.2	1137.3 (519.8)
CL3-010	To assess efficacy in reducing peripheral fractures	2526/2503	76.7 +/- 5.0	1177.7 (702.5)
CL3-013	To assess efficacy on lumbar BMD in Tawainese patients	67/65	64.3 +/- 6.7	351.1 (76.9)
CL3-015	To assess efficacy on lumbar BMD in Asian patients (China, Malaysia, Hong Kong)	164/165	67.0 +/- 6.9	360.2 (90.2)
CL3-017	To assess efficacy on lumbar BMD in Korean patients	77/74	64.8 +/- 6.1	340.2 (116.4)

Tabelle 1: OSA2011- PMO women – description of population included in studies

Quelle: PRAC assessment report[6] (OSA2011: Overall Safety Assessment 2011 women osteoporosis)

PRAC-BEWERTUNG DER THERAPIESICHERHEIT

Das Sicherheitsprofil von Strontiumranelat ist durch zahlreiche schwerwiegende Risiken geprägt.[6] Bei postmenopausalen Patientinnen wurde unter der Behandlung mit Strontiumranelat gegenüber Placebo ein signifikant erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen und Embolien beobachtet, das etwa vier zusätzlichen Ereignissen pro 1.000 Patientenjahren (davon etwa zwei Fälle einer VTE) entsprach. Das Risiko für thromboembolische Ereignisse war bei über 80-jährigen Patientinnen besonders hoch.

		Whole PMO population (N=7572)		Whole PMO population without CI (N=4040)	
		S12911 2g (n=3803)	**Placebo (N=3769)**	**S12911 2g (n=2035)**	**Placebo (N=2005)**
Serious cardiac events	Incidence n(%) Patient Year Odds ratio [95%CI] P-value	262 (6.9) 23.2 1.22[1.02;1.48] 0.034	215 (5.7) 19.1	83 (4.1) 14.2 1.13[0.82;1.57] 0.443	73 (3.6) 12.5
SMQ MI narrow	Incidence n(%) Patient Year Odds ratio [95%CI] P-value	64 (1.7) 5.7 1.60[1.07;2.38] 0.020	40 (1.1) 3.6	5 (0.7) 2.6 0.99[0.48;2.04] 0.988	15 (0.7) 2.6
SMQ IHD broad (excl. non cardiac CPK)	Incidence n(%) Patient Year Odds ratio [95%CI] P-value	325 (8.5) 28.8 1.08[0.92;1.28] 0.337	299 (7.9) 26.6	79 (3.9) 13.5 0.82[0.61;1.12] 0.214	94 (4.7) 16.1
Embolic and thrombotic arterial events (SMQ narrow)	Incidence n(%) Patient Year Odds ratio [95%CI] P-value	143 (3.8) 12.7 1.08[0.85;1.37] 0.551	132 (3.5) 11.7	52.6 (2.6) 8.9 1.06[0.71;4.57] 0.791	49 (2.4) 8.4
Cardiovascular EAE leading to death	Incidence n(%) Patient Year Odds ratio [95%CI] P-value	80 (2.1) 7.1 0.98[0.71;1.34] 0.887	81 (2.1) 7.2	28 (1.4) 4.8 0.96[0.57;1.61] 0.866	29 (1.4) 5.0
Death/Sudden death	Incidence n(%) Patient Year Odds ratio [95%CI] P-value	18 (0.5) 1.6 0.59[0.33;1.06] 0.076	30 (0.8) 2.7	5 (0.2) 0.9 0.41[0.14;1.17] 0.085	12 (0.6) 2.1
Cardiovascular death and non-fatal MI	Incidence n(%) Patient Year Odds ratio [95%CI] P-value	132 (3.5) 11.7 1.22[0.94;1.58] 0.133	108 (2.9) 9.6	41 (2.0) 7.0 1.02[0.65;1.58] 0.939	40 (2.0) 6.9
CNS Haemorrhage and cerebrovascular condition (SMQ narrow)	Incidence n(%) Patient Year Odds ratio [95%CI] P-value	201 (5.3) 17.8 1.02[0.83;1.25] 0.830	195 (5.2) 17.3	87 (4.3) 14.8 1.33[0.96;1.84] 0.091	66 (3.3) 11.3
SMQ Embolic and thrombotic venous events	Incidence n(%) Patient Year Odds ratio [95%CI] P-value	71 (1.9) 6.3 1.51[1.04;2.19] 0.029	47 (1.2) 4.2	32 (1.6) 5.5 1.22[0.73;2.06] 0.448	26 (1.3) 4.5

Mantel-Haenszel Estimate
p-value associated to the overall treatment effect

Tabelle 2: Cardiovascular risk in the whole PMO population and in whole PMO population without contraindications

Quelle: PRAC assessment report[6]

Bei einer geschätzten Exposition von ungefähr 3,4 Millionen Patientenjahren nach der Markteinführung gab es 2.074 Berichte über Hypersensitivitätreaktionen. Hiervon wurden 71 Fälle von DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Strontiumranelat-haltigen Medikamenten als möglicherweise ursächlich zugeordnet sowie 21 Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN).

Andere in den Produktinformationen aufgeführte unerwünschte Nebenwirkungen sind unter anderen Bewusstseinsstörungen, Schwindel, Krampfanfälle, muskuloskelettale Schmerzen und Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Hepatitis und Knochenmarkdepression. Diese teilweise schwerwiegenden Risiken können insbesondere älteren Patienten signifikante gesundheitliche Probleme bereiten.

Das kardiovaskuläre Risiko der in den Studien untersuchten postmenopausalen Osteoporose-Patientinnen (PMO) ohne Kontraindikationen wurde in den explorativen Post-hoc-Subgruppenanalysen untersucht. Bei den Kontraindikationen handelte es sich um aktuelle oder frühere VTE, einschließlich tiefer Venenthrombosen und Lungenembolie, vorübergehende oder dauerhafte Immobilisation zum Beispiel nach Operation oder längerer Bettruhe, nachgewiesene akute oder frühere ischämische Herzerkrankung, Erkrankungen der peripheren Arterien und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen oder nicht eingestellter Bluthochdruck.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der mit Strontiumranelat-behandelten Patientinnen ohne Kontraindikationen und der mit Placebo behandelten Patientinnen hinsichtlich der Inzidenz von schwerwiegenden kardialen Nebenwirkungen, Herzinfarkten, ischämischen Herzerkrankungen und Thrombosen sowie arteriellen Embolien beobachtet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 auf Seite 11 wiedergegeben. Die Charakteristika der Patientinnen in der Subgruppe sind vergleichbar mit denen der gesamten Population. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 1.057 ± 654 Tage (2,9 ± 1,8 Jahre) ohne relevante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Weitere Subgruppen wurden untersucht (Tabelle 3). Die Odds-Ratios fielen dabei in den Subgruppen, die durch Ausschluss der bekannten Risikofaktoren gebildet worden waren, geringer aus als in der Gesamtgruppe und weisen auf ein geringeres Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen hin. Der PRAC verweist hinsichtlich der Aussagekraft dieser Untersuchungen darauf, dass es sich um explorative Post-hoc-Subgruppenanalysen handelt und Unsicherheiten bezüglich der statistischen Power aufgrund der geringen Zahl der Patientinnen und der gemeldeten Fälle von Nebenwirkungen bestehen.

Darüber hinaus äußert der PRAC Zweifel, inwieweit die durch zusätzliche Kontraindikationen und Warnungen zur Senkung des kardialen und thromboembolischen Risikos vorgenommenen Einschränkungen in der klinischen Praxis umgesetzt werden können; insbesondere vor dem Hintergrund, dass diese Arzneimittel für die Langzeitbehandlung älterer Patienten gedacht sind, deren kardiovaskulärer Status sich im Laufe der Behandlung verschlechtern kann.

PRAC-BEWERTUNG DES NUTZENS[6]

Bei postmenopausalen Frauen lassen sich radiologisch häufig vertebrale Frakturen finden, die in der Regel asymptomatisch sind. Symptomatische Vertebralfrakturen verursachen gewöhnlich akute Schmerzen und schränken die Mobilität für etwa einen Monat ein. Dagegen können Frakturen, die eine chirurgische Intervention erfordern, gefährliche Folgen einer Osteoporose sein. Hüftfrakturen und insbesondere die hierdurch notwendigen chirurgischen Eingriffe sind mit einem erhöhten Risiko für dauerhafte Behinderungen und einer erhöhten Mortalität verbunden.

In einer neuen Subgruppenanalyse mit Daten aus den klinischen Studien im Rahmen dieser Untersuchung sollte überprüft werden, ob der mäßige Nutzen in der Gruppe der postmenopausalen Frauen auch in einer aufgrund bekannter Risiken stärker eingeschränkten Population erhalten bleibt. Auch bei dieser Bewertung verweist der PRAC auf die eingeschränkte Aussagekraft der Analysen aufgrund der statistischen Methodik und der Daten. Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen in den verschiedenen

		Whole PMO population (N=7572)		**Sever patients (FRAX) without CI (N=2502)**		**Sever patients (WHO) without CI(N=1952)**	
		S12911 2g (n=3803)	**Placebo (N=3769)**	**S12911 2g (n=1243)**	**Placebo (N=1259)**	**S12911 2g (n=975)**	**Placebo (N=977)**
Serious cardiac events	Incidence n(%)	262 (6.9)	215 (5.7)	59 (4.7)	49 (3.9)	42 (4.3)	40 (4.1)
	Patient Year	23.2	19.1	16.5	13.7	14.4	13.8
	Odds ratio [95%CI]	1.22[1.02;1.48]		1.22[0.82;1.79]		1.05[0.67;1.64]	
	P-value	0.034		0.323		0.833	
SMQ MI narrow	Incidence n(%)	64 (1.7)	40 (1.1)	12 (1.0)	11 (0.9)	5 (0.5)	6 (0.6)
	Patient Year	5.7	3.6	3.4	3.1	1.7	2.1
	Odds ratio [95%CI]	1.60[1.07;2.38]		1.10[0.48;2.52]		0.86[0.26;2.86]	
	P-value	0.020		0.815		0.807	
SMQ IHD broad (excl. non cardiac CPK	Incidence n(%)	325 (8.5)	299 (7.9)	54 (4.3)	60 (4.8)	42 (4.3)	56 (5.7)
	Patient Year	28.8	26.6	15.1	16.8	14.4	19.3
	Odds ratio [95%CI]	1.08[0.92;1.28]		0.91[0.62;1.32]		0.74[0.49;1.12]	
	P-value	0.337		0.612		0.150	
Embolic and thrombotic arterial events (SMQ narrow)	Incidence n(%)	143 (3.8)	132 (3.5)	39 (3.1)	32 (2.5)	19 (1.9)	20 (2.0)
	Patient Year	12.7	11.7	10.9	9.0	6.5	6.9
	Odds ratio [95%CI]	1.08[0.85;1.37]		1.23[0.76;1.98]		0.96[0.51;1.82]	
	P-value	0.551		0.394		0.900	
Cardiovascular EAE leading to death	Incidence n(%)	80 (2.1)	81 (2.1)	23 (1.9)	26 (2.1)	13 (1.3)	12 (1.2)
	Patient Year	7.1	7.2	6.4	7.3	4.5	4.1
	Odds ratio [95%CI]	0.98[0.71;1.34]		0.87[0.49;1.54]		1.07[0.49;2.36]	
	P-value	0.887		0.634		0.864	
Death/Sudden death	Incidence n(%)	18 (0.5)	30 (0.8)	3 (0.2)	11 (0.9)	2 (0.2)	5 (0.5)
	Patient Year	1.6	2.7	0.8	3.1	0.7	1.7
	Odds ratio [95%CI]	0.59[0.33;1.06]		0.27[0.07;0.96]		0.39[0.08;2.03]	
	P-value	0.076		0.030		0.248	
Cardiovascular death and non-fatal MI	Incidence n(%)	132 (3.5)	108 (2.9)	33 (2.7)	34 (2.7)	16 (1.6)	18 (1.8)
	Patient Year	11.7	9.6	9.2	9.5	5.5	6.2
	Odds ratio [95%CI]	1.22[0.94;1.58]		0.96[0.59;1.57]		0.89[0.45;1.76]	
	P-value	0.133		0.885		0.735	
CNS Haemorrhage and cerebrovascular condition (SMQ narrow)	Incidence n(%)	201 (5.3)	195 (5.2)	57 (4.6)	47 (3.7)	39 (4.0)	31 (3.2)
	Patient Year	17.8	17.3	15.9	13.2	13.4	10.7
	Odds ratio [95%CI]	1.02[0.83;1.25]		1.22[0.82;1.82]		1.29[0.79;2.08]	
	P-value	0.830		0.319		0.305	
SMQ Embolic and thrombotic venous events	Incidence n(%)	71 (1.9)	47 (1.2)	19 (1.5)	16 (1.3)	17 (1.7)	16 (1.6)
	Patient Year	6.3	4.2	5.3	4.5	5.8	5.5
	Odds ratio [95%CI]	1.51[1.04;2.19]		1.18[0.60;2.31]		1.05[0.53;2.10]	
	P-value	0.029		0.628		0.882	

Mantel-Haenszel Estimate
p-value associated to the overall treatment effect

Tabelle 3: Cardiovascular risk in the whole PMO population and in severe PMO population without contraindications according to different definitions (i.e. severe WHO and severe FRAX)

Quelle: PRAC assessment report[6]

Post-Menopausal Osteoporosis (PMO) Population (N=7572 PY=22519.6)											
RISK/BENEFIT ASSESSMENT		PMO (N=7572 PY=22519.6)		Without CI* (N=4040 PY=11690.1)		Without CI and Warnings* (N=3032 PY=8898.8)		Severe osteoroporosis (OP)* (T-score <-2.5 and at least one previous fracture) (N=3744 PY=11312.9)		Severe OP (T-score < -2.5 and at least one previous fracture) and without CI and warnings* (N=1445 PY=4373)	
		Strontium ranelate 2g	Placebo	Strontium ranelate 2g	Placebo	Strontium ranelate 2g	Placebo	Strontium ranelate 2g	Placebo	Strontium ranelate 2g	Placebo
		N=3803 PY=11269.6	N=3769 PY=11250.1	N=2035 PY=5860.4	N=2005 PY=5829.7	N=1519 PY=4456.2	N=1513 PY=4442.7	N=1865 PY=5632.8	N=1879 PY=5680.2	N=718 PY=2193.1	N=727 PY=2179.9
BENEFIT ASSESSMENT											
Peripheral fracture (at least one new)	N'	3748	3711	2010	1975	1505	1489	1839	1849	711	717
	N(%)	427 (11.4)	492 (13.3)	218 (10.9)	240 (12.2)	160 (10.6)	180 (12.1)	269 (14.6)	293 (15.9)	102 (14.4)	100 (14.0)
	Per 1000 PY)	36.7	42.1	36.1	39.6	34.9	39	45.9	49.3	44.7	43.8
	0R [95%CI]	0.841 [0.733 ; 0.966]		0.879 [0.724 ; 1.069]		0.865 [0.690 ; 1.085]		0.910 [0.760 ; 1.089]		1.033 [0.767 ; 1.392]	
	p-value(3)	0.014		0.196		0.209		0.303		0.829	
Hip fracture (at least one new)	N'	3748	3711	2010	1975	1505	1489	1839	1849	711	717
	N(%)	111 (3.0)	114 (3.1)	58 (2.9)	52 (2.6)	48 (3.2)	40 (2.7)	67 (3.6)	60 (3.2)	29 (4.1)	17 (2.4)
	Per 1000 PY	9.5	9.8	9.6	9.6	10.5	8.7	11.4	10.1	12.7	7.4
	0R [95%CI]	0.963 [0.739 ; 1.256]		1.099 [0.752 ; 1.606]		1.193 [0.780 ; 1.827]		1.127 [0.791 ; 1.607]		1.751 [0.953 ; 3.216]	
	p-value(3)	0.781		0.627		0.416		0.507		0.071	
Major peripheral fractures (at least one new)	N'	3748	3711	2010	1975	1505	1489	1839	1849	711	717
	N(%)	330 (8.8)	390 (10.5)	166 (8.3)	186 (9.4)	121 (8.0)	137 (9.2)	211 (11.5)	218 (11.8)	75 (10.6)	71 (9.9)
	Per 1000 PY	28.4	33.5	27.6	30.8	26.4	29.8	36.1	36.9	33	31.3
	0R [95%CI]	0.822 [0.705 ; 0.959]		0.866[0.695 ; 1.078]		0.863 [0.668 ; 1.114]		0.970 [0.793 ; 1.186]		1.073 [0.762 ; 1.511]	
	p-value(3)	0.013		0.198		0.258		0.764		0.687	
Vertebral fracture (at least one new)	N'	2917	2939	1588	1599	1175	1205	1488	1514	587	597
	N(%)	507 (17.4)	661 (22.5)	269 (16.9)	355 (22.2)	205 (17.5)	251 (20.8)	386 (25.9)	462 (30.5)	158 (26.9)	167 (28.0)
	Per 1000 PY	48.5	63.7	49.3	64.8	50.5	60.7	70.8	85.8	74.8	80
	0R [95%CI]	0.725 [0.637 ; 0.825]		0.715 0.599 ; 0853]		0.803 [0.654 ; 0.986]		0.798 [0.680 ; 0.935]		0.948 [0.735 ; 1.224]	
	p-value(3)	<0.001		<0.001		0.036		0.005		0.684]	

*PMO: post-menopausal women; OP: osteoporosis; EAE: emergent adverse events; MI: myocardial infarction; IHD: ischemic heart disease; *Severe osteoporosis defined as: T-score <-2.5 (Hologic) and at least one previous fracture vertebral or peripheral, CI: contraindications, defined as no medical history of VTE, ischemic heart disease, peripheral arterial disease, cerebrovascular disease, Diastolic Blood Pressure (DBP) < 90 mmHG and Systolic Blood Pressure (SBP) < 160 mmHg; No warnings: no medical history of diabetes and dyslipidaemia and no smoking; Number of patients (N) and Number of Patients-Years (PY) by group; n: Number of patients with at least one emergent AE in a given preferred term; %: (n/N)*100; PY: Number of patients per 1000 Patients-Years; N' number of assessable patients for vertebral or peripheral fractures; OR: Odds Ratio; 95%CI: Confidence Interval of the Odds Ratio; (1) Mantel-Haenszel Estimate; (2) p-value associated to the overall treatment effect; (3): p-value of Chi Square test*

Tabelle 4: Efficacy in the PMO population and different subgroups

Quelle: PRAC assessment report[6]

Subgruppen sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Inzidenz aller Frakturen war, wie erwartet, in den Subgruppen mit schwerer Osteoporose im Vergleich zur Gesamtpopulation postmenopausaler Osteoporose-Patientinnen (PMO) höher. Gemäß den Daten aus randomisierten, placebokontrollierten Studien zeigte Strontiumranelat bei postmenopausalen Frauen einen nur mäßigen Nutzen hinsichtlich der Reduktion von Frakturen, besonders von schwerwiegenden Frakturen.

In der Gesamtpopulation wird unter Behandlung mit Strontiumranelat eine Reduktion des Auftretens von etwa 15 vertebralen Frakturen, fünf nicht vertebralen Frakturen und 0,4 Hüftfrakturen pro 1.000 Patientenjahren erwartet. Diese Unterschiede waren nicht signifikant. Für die Subgruppe der aufgrund der Risikofaktoren reduzierten Patientengruppe wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Allerdings ist die Anzahl der peripheren Brüche und der Hüftfrakturen größer im Strontiumranelat-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm. Ein Effekt von Strontiumranelat hinsichtlich der Reduktion von Hüftfrakturen in der Gesamtpopulation (PMO) ist feststellbar. Diese Ergebnisse weisen auf einen grenzwertig-signifikanten Vorteil von Strontiumranelat hin. Dieser Effekt ist in den gepoolten Daten und in der Subgruppe der Patienten mit schwerer Osteoporose nicht mehr zu beobachten.

BEWERTUNG DER EXTERNEN EXPERTENGRUPPE

Einige Mitglieder einer interdisziplinären Ad-hoc-Expertengruppe, die zur Beratung des PRAC gebildet worden war, kamen unter Berücksichtigung der vorhandenen Daten und der vorhandenen Behandlungsalternativen zu der Ansicht, dass es Patientengruppen gibt, die von Strontiumranelat-haltigen Arzneimitteln profitieren können. Allerdings sind die Experten der Meinung, dass diese Arzneimittel nur Mittel der zweiten Wahl für Patienten mit schwerer Osteoporose sein sollten, die Alternativtherapien nicht vertragen. Diese Arzneimittel sollten außerdem nur bei schwerer Osteoporose mit signifikanten fragilen Frakturen, wie Hüftfrakturen, zur Anwendung kommen und nicht bei weniger schwerwiegenden gegebenenfalls unkritischen Frakturen, wie zum Beispiel an den Metacarpalknochen.

NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG UND ENTSCHEIDUNG DES PRAC[6, 10]

Aufgrund seiner Analyse der vorliegenden Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit Strontiumranelat-haltiger Arzneimittel kommt der PRAC zur Feststellung, dass die Therapie mit diesen Arzneimitteln mit zahlreichen Risiken verbunden ist.

Der Ausschuss hat ernsthafte Bedenken, ob in der klinischen Praxis die Behandlung von Risikopatienten durch Änderung der Produktinformationen (Aufnahme von Kontraindikationen und Warnungen) vermieden und damit das kardiale Risiko und das Risiko für Thromboembolien gesenkt werden kann, insbesondere da Strontiumranelat für die Langzeitbehandlung von älteren Patienten zur Anwendung kommt, deren kardiovaskulärer Status sich während der Behandlungsdauer verschlechtern kann. Über die Bedeutung der in den retrospektiven Subgruppenanalysen der Zulassungsinhaber durch Ausschluss der Risikopatienten beobachteten Risikoänderungen bestehen Unsicherheiten hinsichtlich ihrer statistischen Aussagekraft aufgrund der Methodik und der geringen Fallzahl sowie der wenigen beobachteten Ereignisse.

Es wurde nur ein geringer Patientennutzen für die Therapie, insbesondere schwerwiegender Frakturen mit diesen Arzneimitteln gefunden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis Strontiumranelat-haltiger Arzneimittel wird daher als ungünstig bewertet und der PRAC empfiehlt das Ruhen der Marktzulassung (Suspendierung) für PROTELOS® und OSSEOR®. Der Ausschuss hält für eine Aufhebung der Suspendierung die Vorlage zusätzlicher belastbarer Daten für erforderlich, die die Identifizierung von Patientengruppen ermöglicht, bei denen der Nutzen die Risiken überwiegt.

Dieser Beschluss erfolgte nicht einstimmig. Eine Minderheit der PRAC-Mitglieder sieht weiterhin ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Strontiumranelat-haltige Arzneimittel als gegeben, wenn die Anwendung unter der Aufsicht von Spezialisten als Mittel der letzten Wahl erfolgt. Sie begründen ihre abweichende Meinung mit vom Zulassungsinhaber eingereichten Daten, die aus ihrer Sicht darauf hinweisen, dass die bisherigen Risikominimierungsmaßnahmen das kardiale und thromboembolische Risiko gesenkt hätten. Die Einschränkungen durch die Produktinformation seien in der täglichen Praxis praktikabel und ihre Wirksamkeit könnte mittels Arzneimittelanwendungsstudie (Drug Utilization study) und einer Post Authorisation Safety Study (PASS) überprüft werden, deren Durchführung der Zulassungsinhaber zugesichert hätte. Die Beschränkung dieser Arzneimittel für Therapien ausschließlich unter der Kontrolle von Spezialisten und als „last line"-Therapie, wenn andere Therapien kontraindiziert wären oder nicht vertragen würden, könnte ihre Sicherheit optimieren und die geeignete Anwendung sicherstellen. Die Wirksamkeit Strontiumranelat-haltiger Arzneimittel hinsichtlich der Prävention von Frakturen sei nachgewiesen und vergleichbar mit der anderer zur Behandlung der Osteoporose eingesetzter Arzneimittel. Bei den vom Zulassungsinhaber eingereichten weitergehenden Analysen handelt es sich zwar um Post-hoc-Subgruppenanalysen, insgesamt würden diese jedoch auf eine Wirksamkeit bei den Studienpatientinnen ohne Risikofaktoren hinweisen. Im Minderheitenvotum wird weiterhin auf die Stellungnahme der zur Beratung hinzugezogenen unabhängigen Expertengruppe verwiesen, die den Bedarf für alternative Arzneimittel betont hat, von denen bestimmte Patienten profitieren könnten, falls Kontraindikationen und Unverträglichkeiten die Osteoporosebehandlung durch andere Arzneimittel ausschließen würden. Sie verweisen außerdem auf die besondere Wirkungsweise von Strontiumranelat (sowohl verstärkte Knochenbildung als auch verminderte Knochenresorption), sodass diese Arzneimittel in der eingeschränkten Population als geeignete Therapiealternative angesehen werden können.

NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG UND ENTSCHEIDUNG DES CHMP

Trotz übereinstimmender Bewertung des kardiovaskulären Risikos schloss sich der CHMP der Empfehlung des PRAC, die Marktzulassung für PROTELOS® und OSSEOR® ruhen zu lassen, nicht an, sondern folgte im Wesentlichen dem Minderheitenvotum des PRAC und der Bewertung der externen Expertengruppe.[11] Demnach werde für Patienten, denen keine alternative Osteoporosetherapie zur Verfügung stehe, das kardiovaskuläre Risiko durch regelmäßiges Screening und ärztliche Kontrolle alle sechs bis zwölf Monate ausreichend reduziert, sodass für diese Patienten Strontiumranelat-haltige Arzneimittel weiter zur Verfügung stehen könnten. Bei Auftreten entsprechender gesundheitlicher Probleme, wie unkontrollierbarem Bluthochdruck oder pektanginösen Beschwerden, sollte die Behandlung mit diesen Medikamenten abgebrochen werden.

Abbildung 2: Ablauf Risikobewertungsverfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

Der CHMP begründete seine Empfehlung mit den vorliegenden Studiendaten, die einen positiven Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Frakturen, einschließlich bei Hochrisikopatienten, zeigen. Auch weisen die vorliegenden Daten nicht auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Patienten ohne Herzerkrankungen oder kardiovaskuläre Probleme in der Anamnese hin. Durch entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung könnte diese Indikationseinschränkung umgesetzt werden. Ergänzendes Schulungsmaterial sollte den behandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt und die Wirksamkeit dieser Maßnahmen durch Untersuchungen des Herstellers belegt werden.

Der PRAC wurde gebeten, die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit dieser Maßnahmen zu überwachen.

Der CHMP hat dieses Ergebnis an die Europäische Kommission mit dem Vorschlag für einen entsprechenden Durchführungsbeschluss weitergeleitet.

FAZIT

CHMP und PRAC haben aufgrund der im Rahmen der bisherigen Pharmakovigilanzmaßnahmen festgestellten Risiken eine grundlegende Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses Strontiumranelat-haltiger Arzneimittel (PROTELOS®, OSSEOR®) entsprechend Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vorgenommen. Diese Arzneimittel werden ursächlich unter anderem mit kardialen Risiken, Thrombosen, schwerwiegenden Hautreaktionen, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen und Hepatitiden in Verbindung gebracht.

Der CHMP empfiehlt, die Indikation für Strontiumranelat-haltige Arzneimittel noch stärker einzuschränken, und zwar auf Patienten, die mit anderen, für die Behandlung der Osteoporose zugelassenen Medikamenten nicht behandelt werden können. Darüber hinaus sollen diese Patienten kontinuierlich im Rahmen der Therapie durch ihren behandelnden Arzt untersucht und die Therapie bei Auftreten von kardialen Nebenwirkungen oder Kreislaufproblemen, wie unkontrollierbarem Bluthochdruck oder pektanginösen Beschwerden, abgebrochen werden. Wie bereits in einem vorherigen Risikobewertungsverfahren festgelegt, sind diese Arzneimittel bei entsprechenden Beschwerden in der Anamnese kontraindiziert.

Der CHMP weicht mit diesem Beschluss von der Empfehlung des PRAC ab, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Strontiumranelat-haltigen Arzneimitteln in der EU ruhen zu lassen, da für die oben genannten Patienten weiterhin von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgegangen wird. Der CHMP hat den Hersteller aufgefordert, weitere Daten zum Nachweis der Wirksamkeit der empfohlenen Risikominimierungsmaßnahmen zu erheben und vorzulegen. Weiterhin wurde der PRAC gebeten, die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit dieser Maßnahmen zu überwachen. Der CHMP hat dieses Ergebnis an die Europäische Kommission mit dem Vorschlag für einen entsprechenden Durchführungsbeschluss weitergeleitet.

REFERENZEN

1. Marie PJ et al.: Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. Calcif Tissue Int. 2001;69:121-129

2. Marie PJ et al.: Effect of low doses of stable strontium on bone metabolism in rats. Miner Electrolyte Metab. 1985;11:5-13

3. Canalis E et al.: The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. Bone. 1996;18: 517-523

4. Buehler J et al.: Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (Macaca fascicularis). Bone. 2001;29:176-179

5. EMA: Protelos: Product information. Annex I; http://www.ema.europa.eu

6. EMA: Protelos and Osseor. CHMP scientific conclusions and PRAC Assessment report of the Review under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004. 28 February 2014, EMA/112925/2014; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Protelos_and_Osseor/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500162132.pdf

7. Fachinformation PROTELOS®, Stand der Information: Juni 2013

8. EMA: Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). 25 April 2013, EMA/258269/2013

9. NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases ~ National Resource Center: Bone Mass Measurement: What the Numbers Mean. http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Bone_Health/bone_mass_measure.asp

10. EMA: PRAC recommends suspending use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). 10 January 2014, EMA/10206/2014

11. EMA: European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available but with further restrictions. 21 February 2014, EMA/84749/2014

// Cetuximab (Erbitux®) und das potenzielle Risiko anaphylaktischer Reaktionen durch präexistierende IgE //

P. M. SCHMITT

(PEI)

Der monoklonale Antikörper Cetuximab (Erbitux®) ist seit 2004 in der Europäischen Union zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms und des Plattenepithelkarzinoms von Kopf und Hals zugelassen. In den letzten Jahren wurde aus den USA bekannt, dass Erbitux® allergische Reaktionen verursacht, die teilweise auf eine IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion gegen eine spezifische Zuckerstruktur (alpha-Gal) des monoklonalen Antikörpers zurückgeführt werden können. Dies setzt eine vorangegangene Sensibilisierung voraus, die in der amerikanischen Bevölkerung teilweise regional stark ausgeprägt ist. Unter Berücksichtigung europäischer Studiendaten hat die Analyse von Verdachtsfällen schwerer Infusionsreaktionen nun auch in Europa zu einer Änderung der Fachinformation geführt. Diese beinhaltet die Aufnahme der IgE-vermittelten Anaphylaxie in das Spektrum schwerer Infusionsreaktionen sowie entsprechende Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zum Management von Infusionsreaktionen.

HINTERGRUND

Bei dem antineoplastischen Wirkstoff Cetuximab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der spezifisch an den zellständigen EGF-Rezeptor bindet (EGFR, epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor). Durch die Blockade der EGFR-vermittelten Effekte wird im Tumorgewebe die Gefäßeinsprossung verhindert und damit die Blutversorgung unterbunden. Über seine Antikörperfunktion lenkt Cetuximab darüber hinaus zytotoxische Immunzellen auf die EGFR-tragenden Zellen und induziert im Tumor hierdurch den Zelluntergang.

Erbitux® ist seit 2003 in den USA und seit 2004 in der Europäischen Union zugelassen. Weltweit wurden bislang über 400.000 Patienten mit Erbitux behandelt. In den USA wurde 2008 erstmals bei Patienten mit einer allergischen Reaktion auf Cetuximab der Nachweis von spezifischen Immunglobulin-E (IgE)-Antikörpern gegen das Disaccharid Galactose-1,3-alpha-Galactose (alpha-Gal) erbracht, welches sich auf dem antigenbindenden Fragment des Antikörpers (Fab, Fragment antigen binding) befindet. Diese IgE schienen in bestimmten Regionen der USA gehäuft aufzutreten und auch für Allergien auf rotes Fleisch verantwortlich zu sein. Die Sensibilisierung erfolgt wahrscheinlich primär durch eine in Amerika verbreitete Zeckenart.

Im Jahr 2012 fielen während einer Routineüberwachung der Sicherheitsdaten zwanzig Fälle auf, die als Zytokinfreisetzung-Syndrom (CRS, cytokine release syndrom) in der Pharmakovigilanzdatenbank (Eudravigilance) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) gemeldet worden waren. Angesichts der Tatsache, dass es sich hierbei um eine lebensbedrohliche Nebenwirkung handeln kann, veranlasste die EMA auf Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) eine genauere Aufarbeitung der Daten und einen kumulativen Review aller bislang aufgetretenen CRS-Fälle.

Da die klinischen Symptome des CRS mit denen einer anaphylaktischen Reaktion überlappen können, wurde die Analyse auf anaphylaktische Reaktionen ausgedehnt.

INFUSIONSREAKTIONEN

Das Zytokinfreisetzung-Syndrom gehört zu dem Komplex der schweren Infusionsreaktionen, die besonders im frühen Stadium klinisch schwer zu differenzieren sind und sich als Blutdruckabfall,

Übelkeit, Darmspasmen, Lidschwellungen, Nesselsucht, Spasmen der Atemwege bis hin zum Schock und Herzstillstand manifestieren können. Zu den während oder als Folge der Infusion auftretenden Reaktionen (Infusionsreaktionen) gehören neben dem CRS auch IgE-vermittelte allergische Reaktion und andere Überempfindlichkeitsreaktionen. Die zugrunde liegenden Auslösemechanismen sind verschieden und bedingen teilweise auch einen unterschiedlichen Zeitverlauf und Zeitpunkt des ersten Auftretens. Gemeinsam ist den Infusionsreaktionen, dass es zu einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen aus Mastzellen und basophilen Granulozyten kommt, die dann das klinische Bild bedingen.

ZYTOKINFREISETZUNG-SYNDROM

Im Falle von CRS wird die Freisetzung der Entzündungsmediatoren durch die Bindung des monoklonalen Antikörpers (hier von Cetuximab) an seinen Liganden (EGFR) oder an eine Anhäufung (Vernetzung) mehrerer Liganden auf der Zelle ausgelöst. Eine Zytokinfreisetzung kann auch durch die Bindung des monoklonalen Antikörpers an Fc-Rezeptoren auf Nicht-Zielzellen verursacht werden. Fc-Rezeptoren sind Membranrezeptoren für verschiedene Immunglobulinisotypen. Darüber kann eine eigentlich erwünschte pharmakodynamische Wirkung, nämlich die Aktivierung der Immunantwort, aus dem Ruder laufen. Dieser Prozess dauert ein bis zwei Stunden, bevor eine Erhöhung der Zytokinspiegel von TNF-alpha und IFN-gamma zu messen ist, gefolgt von einem Anstieg an Interleukin (IL)-6 und IL-10. In einigen Fällen wird auch eine Erhöhung von IL-2 und IL-8 beobachtet. Die Symptome treten meist innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der Infusion auf und sind eher wahrscheinlich bei einer Erst- oder Zweitverabreichung. Aufgrund der direkten Wirkung von Cetuximab auf die Zielzelle erscheint es plausibel, dass ein Zytokinfreisetzung-Syndrom typischerweise schon bei Erstverabreichungen auftritt, in darauffolgenden Infusionen weniger beobachtet wird (wo eine therapiebedingte Abnahme des ungebundenen Liganden bzw. der Zielzelle vorliegt) und durch Maßnahmen wie Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit oder Prämedikation (Corticosteroide, Antihistaminika) kontrolliert werden kann.

IGE-VERMITTELTE ALLERGISCHE REAKTION

Eine andere Situation stellt sich bei der IgE-vermittelten allergischen Reaktion dar. Hier ist der auslösende Mechanismus die Bindung von spezifischen, auf Immunzellen sitzenden IgE an den Wirkstoff, den diese als ihr spezifisches Antigen erkennen. Dies setzt eine vorangegangene Sensibilisierung gegenüber dem am Wirkstoff befindlichen antigenen Epitop voraus. Alternativ ist allerdings auch eine Kreuzreaktion vorstellbar, bei der die Bildung des spezifischen Immunglobulin E durch Kontakt mit einer anderen Substanz, die aber eine ähnliche Antigenstruktur besitzt, verursacht wird. In diesem Fall kann auch bei der ersten Verabreichung des Arzneimittels schon eine Überempfindlichkeitsreaktion auftreten. Durch die präexistierenden spezifischen IgE tritt diese dann meist sehr schnell auf, in der Regel innerhalb von Minuten. Bedingt durch den pathologischen Mechanismus ist hier im Gegensatz zum CRS keine Verminderung bei wiederholter Gabe zu erwarten und eine erneute Verabreichung sollte daher vermieden werden.

INFUSIONSREAKTIONEN NACH ERBITUX®

Infusionsreaktionen von milder bis moderater Ausprägung traten nach Erbitux® in klinischen Studien vor der Zulassung in Europa bei mehr als zehn Prozent der Patienten auf. Schwere Infusionsreaktionen wurden dabei bei weniger als einem Prozent der Patienten beobachtet. Die Häufigkeit eines fatalen Verlaufs liegt unter 1 / 1.000.[1]

Bei dem in den USA zugelassenen, nicht vollständig EU-identischen Erbitux®-Produkt wurden Infusionsreaktionen in klinischen Studien bei 15 bis 21 Prozent der Patienten beobachtet. Schwere Reaktionen traten bei zwei bis fünf Prozent der behandelten Patienten auf. Die Häufigkeit eines fatalen Verlaufs liegt auch hier unter 1/1.000.[2]

IGE GEGEN ALPHA-GAL – EIN AMERIKANISCHES PROBLEM?

Dass IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen nach Cetuximab vorkommen, wird seit 2008 in den USA vermutet, nachdem dort erstmals bei Patienten mit einer allergischen Reaktion auf Cetuximab der Nachweis von spezifischen IgE erbracht worden war. Diese IgE sind gegen das Disaccharid Galactose-1,3-alpha-Galactose (alpha-Gal) gerichtet.[3] Damit begann die Suche nach der antigenen Struktur in Cetuximab, die alpha-Gal beinhaltet, nach der Ursache für diese Struktur und nach dem Sensibilisierungsmechanismus bei Patienten, die Cetuximab nie zuvor bekommen hatten. Inzwischen ist bekannt, dass alpha-Gal am EGFR-bindenden Arm (sogenanntes Fab-Fragment) des monoklonalen Antikörpers sitzt. Wahrscheinlich ist es bei der Herstellung von Cetuximab in Säugetierzellen als postranslationale Glykosylierung entstanden. Es ist bekannt, dass alpha-Gal von sämtlichen Säugern mit Ausnahme der Altweltaffen und des Menschen exprimiert werden kann.[4]

Den Sensibilisierungsweg nachzuvollziehen erscheint hingegen vergleichsweise schwieriger. Es wurde beobachtet, dass die Prävalenz von alpha-Gal-spezifischen IgE in den USA regional von weniger als einem Prozent (Boston) bis 22 Prozent (Südosten der USA) der Bevölkerung schwankt. 2009 erfolgte dann zunächst der Nachweis von alpha-Gal-spezifischen IgE bei US-amerikanischen Patienten mit Allergien gegen rotes Fleisch. 2011 erkannte man, dass IgE auf alpha-Gal bei Patienten nach Zeckenstichen und mit Parasitosen auftraten. Derzeit wird daher als Anaphylaxie auslösender Mechanismus postuliert, dass eine primäre Sensibilisierung durch Parasiten und Zeckenspeichel erfolgt. Die allergische Reaktion auf rotes Fleisch sowie auf Cetuximab ist dann mit alpha-Gal-spezifischen IgE assoziiert. Für europäische Zecken fehlt allerdings bislang ein entsprechender Nachweis.[4]

EUROPÄISCHE STUDIENDATEN

In einer Analyse der 374 Infusionsreaktionen auf Cetuximab, die bis 2010 in der französischen Pharmakovigilanz-Datenbank gesammelt wurden, zeigte sich eine Häufung während der Erstverabreichung sowie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom am Kopf und Hals.[5] Bei 35 Prozent der Fälle handelte es sich um schwere Reaktionen. Sie traten häufiger während der Erstverabreichung als bei Folgeinfusionen auf. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der Symptome betrug 22 Minuten. Darüber hinaus lassen die Daten regionale Unterschiede erkennen. Das Bild, das hieraus entsteht, lässt vermuten, dass auch hier IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen abgelaufen sein könnten. Dennoch wurde Erbitux® in 52 Fällen nicht abgesetzt, was in 29 Fällen auch ohne weitere Reaktionen gut vertragen wurde. Die Autoren schließen daher aus ihrer Analyse, dass die beobachteten Infusionsreaktionen sich nicht allein als IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen erklären lassen, sondern auch andere Mechanismen eine Rolle spielen könnten.

Die Serumspiegel von IgE auf Cetuximab wurden in einer weiteren französischen Studie untersucht.[6] Hierzu wurde eigens ein ELISA spezifisch für Cetuximab-IgE entwickelt, der einen Abschnitt erkennt, der das alpha-Gal-Epitop enthält. Die Inzidenz von spezifischen IgE bei Patienten vor Behandlungsstart (24/92, 26,1 %) war vergleichbar mit Gesunden (33/117, 28,2 %). 14 Patienten entwickelten Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Erstinfusion. Allerdings wurden nur bei zehn Patienten alpha-Gal-spezifische IgE gefunden (71,4 %). Es ist dennoch zu bemerken, dass sieben von acht Patienten

Zusammenfassung der relevanten Änderungen in der aktualisierten Fachinformation

- Darstellung des Spektrums schwerer, möglicherweise fataler Infusionsreaktionen, welches das Zytokinfreisetzung-Syndrom, Anaphylaxie und anaphylaktoide Reaktionen umfasst
- Beschreibung der Symptomatik schwerer Infusionsreaktionen
- Ausführungen zur Anaphylaxie:
  - Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Anaphylaxie bei Patienten mit Allergien auf rotes Fleisch oder Zeckenbisse in der Vorgeschichte sowie für Patienten mit nachgewiesenen IgE-Antikörpern auf Cetuximab (α-1-3-Galactose).
  - Solchen Patienten sollte Erbitux® nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Einbeziehung möglicher alternativer Therapien verabreicht werden.
  - Eine Infusion sollte in diesen Fällen nur unter enger Überwachung und von ausgebildetem Personal in Anwesenheit von Notfallausrüstung erfolgen.
- Bei der Erstverabreichung sollte die Infusionsgeschwindigkeit 5 mg/min nicht überschreiten.
- Beim Auftreten einer Infusionsreaktion innerhalb der ersten 15 Minuten während der Erstinfusion sollte die Infusion abgebrochen werden. Ein vorsichtiges Abklären des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Erwägung möglicher präexistierender alpha-Gal-spezifischer IgE-Antikörper gegen Cetuximab sollte erfolgen, bevor weitere Infusionen verabreicht werden.
- Empfehlungen zum Management von Infusionsreaktionen nach Schweregrad (u. a. bei Grad 3–4 ist eine weitere Verabreichung kontraindiziert)
- Differenzierung eines Zytokinfreisetzung-Syndroms:
  - tritt typischerweise innerhalb einer Stunde nach Infusion auf
  - selten assoziiert mit Bronchospasmus und Nesselsucht
  - in der Regel am stärksten ausgeprägt bei der Erstanwendung
- Ausführungen zu milden oder moderaten Infusionsreaktionen:
  - Beschreibung der Symptomatik
  - die Infusionsrate gegebenenfalls verringern
  - Es wird empfohlen, eine erniedrigte Infusionsgeschwindigkeit bei nachfolgenden Verabreichungen beizubehalten.
- Eine engmaschige Beobachtung der Patienten ist erforderlich, vor allem während der ersten Anwendung.
- Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und bestehenden Herz-Lungen-Erkrankungen ist besondere Vorsicht angezeigt.

mit schweren Reaktionen IgE-positiv waren (87,5 %). Im Gegensatz hierzu wiesen nur 17,9 Prozent der Patienten ohne Überempfindlichkeitsreaktion spezifische IgE auf. Diese Daten bestätigen die Bedeutung von vorhandenen alpha-Gal-spezifischen IgE bei der Entstehung von Infusionsreaktionen, deuten aber auch wieder an, dass dies nicht die einzige Ursache ist. Die Autoren der Untersuchung folgern aus ihren Ergebnissen, dass ihr Test zwar in der Lage ist, eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion vorauszusagen, aber nicht sicher das Eintreten einer Reaktion prognostizieren kann.

KANN MAN IGE-VERMITTELTE REAKTIONEN AUF ERBITUX VERLÄSSLICH VORAUSSAGEN ODER VERMEIDEN?

Derzeit gibt es nur einen verfügbaren, voll validierten In-vitro-Test auf spezifische anti-Cetuximab-IgE, der das alpha-Gal-Epitop erkennt (ImmunoCAP, Phadia U.S.). Es fehlen allerdings bislang überzeugende Daten, die die Testergebnisse und die klinischen Beobachtungen eindeutig in Zusammenhang bringen können. Somit ist die klinische Aussagekraft des Nachweises von präexistierendem IgE anhand eines solchen Testsystems in Frage gestellt. Daher erscheint es derzeit nicht sinnvoll, eine obligatorische Verwendung eines solchen Tests vor Beginn der Behandlung mit Erbitux® zu empfehlen. Eine Kombination aus Hauttest mit anschließender Abklärung der Genese durch einen basophilen Aktivierungstest[7] ist ebenso noch im experimentellen Stadium wie einzelne Versuche der Desensibilisierung gegen Cetuximab durch entsprechende Verabreichungsprotokolle.[8]

ÄNDERUNG DER FACHINFORMATION

Angesichts der dargestellten Datenlage sowie der vom Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellten zusätzlichen Analysen hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine Änderung der Fachinformation empfohlen, um dem Risiko einer anti-Cetuximab-IgE-assoziierten Anaphylaxie durch entsprechende Warnhinweise, Informationen und mögliche Maßnahmen zu begegnen.

In Ermangelung einer prädiktiven Methodik zur zuverlässigen Erfassung des Risikos von IgE-vermittelten Reaktionen zielen die Änderungen in der Fachinformation nicht schwerpunktmäßig auf eine Differenzierung der einzelnen Infusionsreaktionen ab, sondern auf die Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Einbeziehung aller Eventualitäten. Sie beinhalten im Einzelnen die im Kasten auf Seite 21 aufgeführten Aspekte, die sich unter Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" und 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung" der Fachinformation finden.

FAZIT

Bei der Anwendung von Erbitux® beobachtete schwere Infusionsreaktionen können teilweise auf eine IgE-vermittelte allergische Reaktion auf Galactose-1,3-alpha-Galactose (alpha-Gal) zurückgeführt werden. Die endständige Anlagerung dieses Zuckers an Cetuximab ist wahrscheinlich bei der Herstellung des chimären monoklonalen Antikörpers in Säugetierzelllinien entstanden, welche diesen Zucker im Gegensatz zum Menschen natürlicherweise besitzen.
Die allergische Reaktion kann innerhalb von Minuten und schon während der ersten Infusion auftreten, was eine vorangegangene Sensibilisierung des Patienten voraussetzt. Als potenzielle Verursacher einer Kreuzreaktion gelten Zeckenbisse oder andere Parasitosen. Da auch Patienten mit einer bestehenden Allergie auf rotes Fleisch alpha-Gal-spezifische IgE aufweisen, besteht auch hier ein erhöhtes Risiko für eine anaphylaktische Reaktion auf Cetuximab. Derzeit steht kein klinisch validierter Test auf spezifische IgE zur Verfügung, der prädiktiv zuverlässig verwendet werden könnte. Daher wird eine individuelle Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Einbeziehung von alternativen Therapiemöglichkeiten empfohlen. Die Infusion sollte unter geeigneten Vorsichtsmaßnahmen erfolgen, die in der aktualisierten Fachinformation ausgeführt werden, insbesondere sollte im Verdachtsfall auf eine IgE-vermittelte Infusionsreaktion keine weitere Verabreichung erfolgen.

REFERENZEN

1. Erbitux-Fachinformation: http://www.ema.europa.eu, Februar 2014

2. Erbitux (cetuximab) [package insert]. ImClone LLC a wholly-owned subsidiary of Eli Lilly and Company, and Bristol-Myers Squibb Company, August 2013; packageinserts.bms.com/pi/pi_erbitux.pdf

3. Chung CH et al.: Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose-α-1,3-Galactose. N Engl J Med. 2008;358(11):1109-1117

4. Bircher AJ et al.: Die Entdeckung eines neuen Allergens: die Galactose-1,3-alpha-Galactose, Schweiz Med Forum. 2013;13(1-2):19-21

5. Grandvuillemin A et al.: Cetuximab infusion reactions: French pharmacovigilance database analysis. J Oncol Pharm Pract. 2013;19(2):130-137

6. Mariotte D et al.: Anti-cetuximab IgE ELISA for identification of patients at a high risk of cetuximab-induced anaphylaxis. MAbs. 2011;3(4):396-401

7. Michel S et al.: Skin prick test and basophil reactivity to cetuximab in patients with IgE to alpha-gal and allergy to red meat. Allergy. 2013 Dec 26. doi: 10.1111/all.12344

8. Hong DI et al.: Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. Expert Rev. Clin. Immunol. 2012;8(1):43-54

// Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2012 //

D. MENTZER

A. ILIEV

D. OBERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Impfungen sind eine effektive Maßnahme zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen, die jährlich bei Millionen von Menschen durchgeführt werden. In den letzten Jahren ist in vielen Ländern, unter anderem auch in Deutschland, eine wachsende Sorge hinsichtlich realer und vermeintlicher Risiken von Impfungen zu beobachten. Impfstoffe sind, wie alle anderen wirksamen Arzneimittel auch, nicht völlig frei von Nebenwirkungen. Um mögliche neue Arzneimittelrisiken zeitnah erkennen zu können, ist es besonders wichtig, Verdachtsfälle von Impfkomplikationen zu melden und zu erfassen. Im Folgenden wird eine Übersicht der im Jahr 2012 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen vorgestellt.

MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung beziehungsweise der pharmazeutische Unternehmer (PU) hat nach § 63c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldeverpflichtung gegenüber der Bundesoberbehörde (für Impfstoffe das Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer unerwünschten Reaktion (UAW) an die jeweilige Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem PEI Informationen zu UAW austauschen. Darüber hinaus besteht nach dem nach § 6 Abs.1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldeverpflichtung bei dem Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung. Eine namentliche Meldeverpflichtung für Ärztinnen und Ärzte und Heilpraktikerinnen und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt besteht bereits dann, wenn der Verdacht besteht, dass nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und die gesundheitliche Schädigung das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreitet. Die Gesundheitsämter sind nach § 11 Abs.2 IfSG verpflichtet, die gemeldeten Verdachtsfälle unverzüglich der zuständigen Landesbehörde und dem PEI in pseudonymisierter Form zu melden (Abbildung 1).

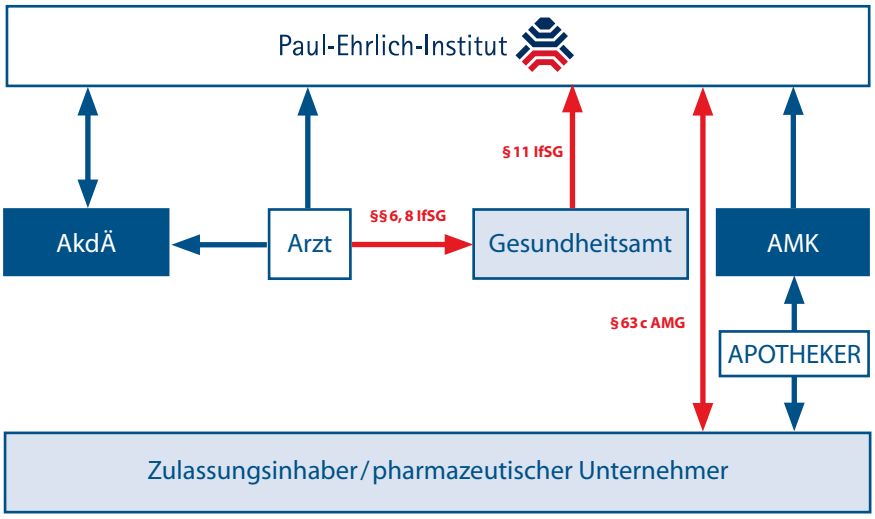

Abbildung 1: Meldeverpflichtungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen; rot: gesetzliche Meldeverpflichtungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft = AkdÄ

Arzneimittelkommission der Apotheker = AMK

Arzneimittelgesetz = AMG

Infektionsschutzgesetz = IfSG

METHODIK

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Nebenwirkung/Impfkomplikation, die dem PEI im Jahr 2012 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2012 an das PEI berichtet und in die Auswertung einbezogen.

Die Methode der Bewertung von Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen ist in vorhergehenden Berichten beschrieben worden. Hinweis: Die WHO hat die Kriterien zur Bewertung von Einzelfallberichten im Jahr 2013 geändert ([1] und Beitrag in diesem Bulletin, Seiten 31–35). Die geänderten Kriterien wurden für das Jahr 2012 noch nicht berücksichtigt.

Die Gesamtzahl der Einzelmeldungen kann die Zahl der Verdachtsfälle übersteigen, da der gleiche Verdachtsfall von mehr als einer Quelle gemeldet werden kann (beispielsweise Meldung durch Gesundheitsamt und gleichzeitig durch den Zulassungsinhaber).

Die Auswertung der Meldungen umfasst sowohl fallbezogene Auswertungen (auf der Ebene eines betroffenen Patienten) als auch reaktionsbezogene Auswertungen (auf der Ebene der einzelnen unerwünschten Reaktionen zu einem Fall), da eine Meldung mehrere unerwünschte Reaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung bei einem Patienten enthalten kann.

Tabelle 1: Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplikationen beziehungsweise Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2012 in den einzelnen Altersgruppen und berichteter Ausgang der unerwünschten Ereignisse

	gesamt	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥60 Jahre	Kinder 0–23 Monate	Kinder ≥2 <6 Jahre	Kinder ≥6 <18 Jahre
Fälle (gesamt)**	2.580	1.010	330	594	152	359
schwerwiegende Fälle	1.166 (45,2 %)	384 (38,0 %)	128 (38,8 %)	391 (65,8 %)	81 (53,3 %)	147 (40,9 %)
weiblich	57,9 %	66,1 %	58,2 %	44,8 %	45,4 %	63,8 %
männlich	39,2%	32,0%	40,9%	53,4%	53,3 %	32,3 %
Geschlecht unbekannt	2,9 %	1,9 %	0,9 %	1,8 %	1,3 %	3,9 %
Todesfälle	13 (0,5 %)	3 (0,3 %)	5 (1,5 %)	4 (0,7 %)	0	1 (0,3 %)
bleibender Schaden	36 (1,4 %)	10 (1,0 %)	3 (0,9 %)	9 (1,5 %)	2 (1,3 %)	10 (2,8 %)
Allgemeinzustand verbessert*	117 (4,5 %)	55 (5,4 %)	26 (7,9 %)	16 (2,7 %)	4 (2,6 %)	11 (3,1 %)
wiederhergestellt	1.247 (48,3 %)	439 (43,5 %)	130 (39,4 %)	378 (63,6 %)	86 (56,6 %)	183 (50,7 %)
nicht wiederhergestellt*	532 (20,7 %)	253 (25,0 %)	98 (29,7 %)	71 (12,0 %)	26 (17,1 %)	64 (17,8 %)
unbekannt	635 (24,6 %)	250 (24,8 %)	68 (20,6 %)	116 (19,5 %)	34 (22,4 %)	90 (25,1 %)

* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung
** 135 Fälle ohne Angaben zum Alter

AUSWERTUNG

Im Jahr 2012 erhielt das PEI insgesamt 2.580 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 543 Meldungen das Impfdatum vor dem 01.01.2012 lag. Bei 385 Meldungen lag das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2012 und bei 206 Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Eine Übersicht der Meldungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Siebzehn Meldungen bezogen sich auf den pandemischen AS03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, eine Meldung auf den nicht adjuvantierten, monovalenten H1N1v-Impfstoff und bei einer Meldung wurde keine Bezeichnung angegeben.

Der Anteil der nicht schwerwiegenden Verdachtsmeldungen ist im Jahr 2012 in allen Altersgruppen im Vergleich zum Vorjahr deutlich angestiegen, während die Zahl der schwerwiegenden Meldungen annähernd gleich geblieben ist. Am eindrücklichsten zeigt sich dieser Unterschied für die Altersgruppe der Erwachsenen (18 bis 59 Jahre). In dieser Altersgruppe ist der Anteil der nicht schwerwiegenden Verdachtsmeldungen von 32,4 Prozent auf 61,8 Prozent angestiegen (Abbildung 2).

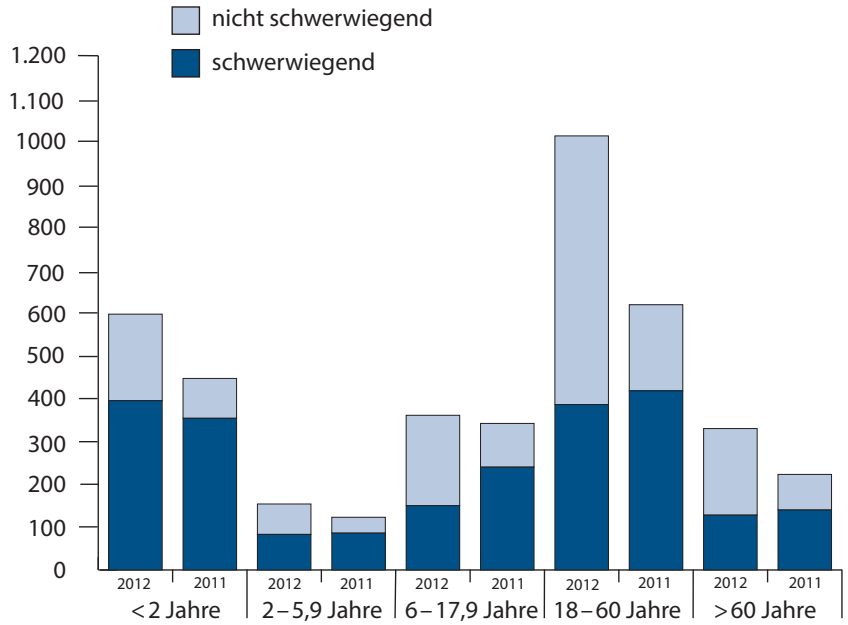

Abbildung 2: Vergleich der Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle in den verschiedenen Altersgruppen in den Jahren 2011 und 2012

MELDUNGEN DURCH GESUNDHEITSÄMTER NACH INFEKTIONSSCHUTZGESETZ UND ANDERE MELDEQUELLEN

269 der 2.580 Meldungen (10,4 %) wurden über die Gesundheitsämter nach IfSG mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 3 dargestellt. 247 der 2.580 Meldungen (9,6 %) wurden durch Angehörige der Gesundheitsberufe direkt an das PEI gemeldet und 487 (18,9 %) Meldungen erfolgten durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Patienten und Angehörige haben dem PEI insgesamt 103 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung gemeldet (4 %). 2.069 und damit die Mehrzahl der Meldungen (80,2 %) erhielt das PEI durch den Zulassungsinhaber.

Abbildung 3:
Zahl der im Jahr 2012 erfolgten Verdachtsmeldungen von Impfkomplikationen durch Gesundheitsbehörden (n = 269)

MELDUNGEN ÜBER TÖDLICHE VERLÄUFE VON VERDACHTSFÄLLEN EINER NEBENWIRKUNG / IMPFKOMPLIKATION

Das PEI erhielt 13 (0,5 %) Meldungen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelt sich um fünf Kinder (davon vier Säuglinge) und acht Erwachsene. Bei neun der 13 Meldungen wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen dem tödlichen Ereignis und der Impfung mit unwahrscheinlich bewertet:

- Bei fünf multimorbiden Patienten im Alter von 46 bis 80 Jahren wurde eine nicht mit der Impfung assoziierte Todesursache festgestellt (septischer Schock, Myokarditis, Peritonitis, Pankreatitis, akuter Myokardinfarkt).
- Bei einem Fall handelt es sich um Kindesmisshandlung mit Todesfolge.
- Eine 84-jährige, schwer herzkranke Patientin verstarb plötzlich wenige Stunden nach einer Grippeschutzimpfung. Ein plötzlicher Herztod ist in Anbetracht der Vorerkrankungen und anhand des klinischen Verlaufs anzunehmen.
- Bei zwei Säuglingen wurde nach DTaP-IPV / Hib-, Pneumokokkenkonjugat- und Rotavirusimpfung beziehungsweise nach DTaP-IPV-HBV / Hib und Pneumokokkenkonjugatimpfung ein plötzlicher Kindstod (SIDS) weniger als 24 Stunden beziehungsweise 15 Tage post vaccinem festgestellt. Bisher gibt es keine wissenschaftliche Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Kinderimpfstoffen und SIDS.

In vier Fällen konnte das PEI wegen fehlender Informationen keine abschließende Beurteilung vornehmen. Es handelt sich um einen angeblichen Fall eines tödlichen Ereignisses nach MMRV-Impfung, den

der Melder lediglich vom Hörensagen erfahren hatte, ohne jedoch nähere Angaben zum Verdachtsfall machen zu können. Ein Fall bezog sich auf einen ungeklärten Tod eines Säuglings drei Tage nach DTaP-IPV/Hib, Pneumokokkenkonjugat- und Rotavirusimpfung bei einem frühgeborenen Kind mit Risikofaktoren für SIDS. Differenzialdiagnostisch ist ein infektiöses Geschehen zu berücksichtigen. Eine weitere Meldung beschrieb einen Kreislaufkollaps und plötzlichen Tod eines älteren Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen wenige Stunden nach Grippeimpfung. Trotz Nachfrage wurde das Ergebnis der Autopsie nicht mitgeteilt. Ein Patient verstarb 19 Tage nach TdaP-IPV-Impfung plötzlich und unerwartet. Wegen des langen Zeitintervalls zwischen Impfung und Tod ist der Zusammenhang insgesamt fraglich, da aber keine Autopsie durchgeführt wurde, ist eine Beurteilung nicht möglich.

Zusätzlich wurde ein Literaturbericht gemeldet. Dieser Artikel beschreibt eine Frau mit bekanntem Diabetes mellitus, die in der 26. Schwangerschaftswoche (SSW) mit einem nicht adjuvantierten pandemischen Impfstoff und gleichzeitig mit einem saisonalen Grippeimpfstoff geimpft wurde. In der 37. SSW wurde das Kind bedingt durch die Grunderkrankung der Mutter mit deutlichen Zeichen einer diabetogenen Fetopathie tot geboren. Ein Zusammenhang mit der Impfung ist nicht zu erkennen.

MELDUNGEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG

Insgesamt wurden dem PEI 36 Fälle (21 Kinder und Jugendliche, 15 Erwachsene und eine Meldung ohne Altersangabe) über einen bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. In vier Fällen wurde vom PEI der ursächliche Zusammenhang zwischen den Impfungen und den unerwünschten Ereignissen als wahrscheinlich bewertet und in einem Fall als möglich.

Dabei handelt es sich um einen Fall eines Abszesses mit Narbenbildung nach DTaP-IPV-HBV/Hib-Impfung bei einem Säugling und um drei Fälle von Invagination nach Rotavirusimpfung, die eine chirurgische Intervention erforderlich machten. Bei einem Säugling mit bestehendem Meckel-Divertikel war sogar eine Hemikolektomie erfolgt. Aus Beobachtungsstudien nach der Zulassung von Rotavirusimpfstoffen auch der zweiten Generation geht hervor, dass ein erhöhtes Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung besteht,[2–6] insbesondere in einem Zeitfenster von sieben Tagen nach der ersten Dosis, wobei das Risiko offensichtlich stark altersabhängig ist.[7,8] Im Juli 2013 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) den routinemäßigen Einsatz von Rotavirusimpfstoffen als Standardimpfung empfohlen, wobei im Rahmen eines Hintergrundpapiers auch auf das im Vergleich zu Ungeimpften erhöhte Risiko für Invagination hingewiesen wurde.[9,10]

Ein Fall einer Narkolepsie bei einem 17-jährigen Jugendlichen nach Pandemrix®-Impfung (H1N1-Impfung) wurde als möglich bewertet. Das PEI hat auf seinen Internetseiten ausführlich den derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand zum Zusammenhang zwischen Narkolepsie und Pandemrix® dargestellt.[11]

In elf Fällen konnte wegen lückenhafter Informationen der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und dem unerwünschten Ereignis nicht ausreichend beurteilt werden. Ein bestimmtes Muster der unerwünschten Reaktionen oder Häufungen zu einem bestimmten Impfstoff konnte nicht identifiziert werden.

Der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und der gemeldeten Erkrankung wurde in 20 Fällen, die ausreichend dokumentiert waren, als „unwahrscheinlich" bewertet, wobei in fünf Fällen eine andere Ursache für die Erkrankung/Symptome wahrscheinlicher und/oder der zeitliche Abstand zur Impfung biologisch nicht plausibel war.

- eine Okulomotoriusparese nach TdaP-Impfung bei Verdacht auf zerebrale Mikroangiopathie
- Krampfanfälle und unstillbares Schreien im zeitlichen Zusammenhang mit DTaP-IPV-HBV/Hib- und

Pneumokokkenkonjugatimpfung bei einem Säugling mit Verdacht auf ein chromosomal-rezessives Erbleiden

- ein AV-Block mit anschließender Schrittmacherimplantation im zeitlichen Zusammenhang mit einer Influenzaimpfung
- ein Guillain-Barré-Syndrom bei einem 64-jährigen Mann sechs Monate nach TdaP-Impfung
- ein Guillain-Barré-Syndrom bei einem 82-jährigen Mann vier Tage nach Influenzaimpfung bei gleichzeitigem Nachweis einer bestehenden Infektion. Bei bis zu zwei Dritteln der GBS-Patienten lässt sich eine vorausgegangene virale oder bakterielle Infektion nachweisen. Üblicherweise handelt es sich um Infektionen des Gastrointestinal- oder Respirationstraktes.

Eine idiopathische generalisierte Epilepsie wurde bei einem Säugling nach DTaP-IPV-HBV/Hib- und Pneumokokkenkonjugatimpfung festgestellt. Bisher wurde in der wissenschaftlichen Literatur kein Beleg für einen ursächlichen Zusammenhang festgestellt, sodass von einem koinzidenten Geschehen auszugehen ist.[12] Gleiches gilt für einen Säugling, bei dem nach Impfung mit einem DTaP-IPV-HBV-Hib-Impfstoff ein autistisches Krankheitsbild diagnostiziert wurde.

Bei sieben Patienten (fünf Kinder und Jugendliche, zwei Erwachsene), die in unterschiedlichem zeitlichen Zusammenhang mit verschiedensten Impfungen einen Diabetes mellitus Typ 1, und bei sechs Patienten im Alter von 13 bis 24 Jahren, die eine multiple Sklerose (MS) entwickelten, wurde vom PEI der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und der Erkrankung als unwahrscheinlich bewertet, da umfangreiche Studien[13–19] nicht auf eine Assoziation hinweisen.

Bei den o. g. Meldungen über eine multiple Sklerose wurde zweimal ein Hepatitis-B-Impfstoff, zweimal ein HPV-Impfstoff und jeweils einmal ein FSME- beziehungsweise TdaP-IPV-Impfstoff angeschuldigt. Das PEI hat früher bereits zum Thema Hepatitis-B- und Tetanusimpfung und Entstehung einer MS hingewiesen.[20] Kürzlich hat ein Fall einer MS in Frankreich zu einer Diskussion zum hypothetischen Risiko der HPV-Impfung als Auslöser einer Autoimmunerkrankung geführt, wenngleich der wissenschaftliche Kenntnisstand nicht auf einen Zusammenhang hinweist.

AUTOIMMUNERKRANKUNGEN IM ZEITLICHEN ZUSAMMENHANG MIT HPV-IMPSTOFFEN

Im Rahmen einer in Dänemark und Schweden von Oktober 2006 bis Dezember 2010 durchgeführten registerbasierten Kohortenstudie[21] wurde untersucht, ob die Impfung mit dem quadrivalenten HPV-Impfstoff mit einem erhöhten Risiko für Autoimmunerkrankungen sowie neurologischen und thromboembolischen unerwünschten Ereignissen assoziiert ist. An der Studie nahmen 997.585 Mädchen und junge Frauen im Alter von zehn bis 17 Jahren teil, von denen 296.826 gegen HPV geimpft waren. Die Autoren fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der geimpften und der nicht geimpften Gruppe.

An einer US-amerikanischen Beobachtungsstudie[22] nahmen 189.629 Mädchen und junge Frauen teil, die zwischen August 2006 und März 2008 mindestens eine Dosis des quadrivalenten HPV-Impfstoffs erhalten hatten. Es traten nicht mehr Neuerkrankungen auf, als aufgrund der Inzidenz der 16 untersuchten Autoimmunerkrankungen in der nicht geimpften weiblichen Population der gleichen Altersgruppe zu erwarten war. So war beispielsweise die Inzidenz für MS in der geimpften Kohorte nicht signifikant höher als in der ungeimpften Kohorte (Incidence Rate Ratio 1,37; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,74 – 3,20).

In einer Fall-Kontroll-Studie an 113 spezialisierten Zentren in Frankreich wurden 211 Fälle mit einer Autoimmunerkrankung (AD) und 875 gematchte Kontrollen ausgewertet. Das adjustierte Odds Ratio (OR) für AD betrug 0,9 (95 %-KI: 0,5 – 1,5) und wies somit nicht auf ein erhöhtes Risiko des quadrivalenten HPV-Impfstoffs hin. Für MS war das OR 0,8 (95 %-KI: 0,3 – 2,4).[23]

In einer gepoolten Analyse der Daten von elf klinischen Studien mit fast 30.000 Teilnehmerinnen über zehn Jahre, von denen 16.142 mindestens eine Dosis des bivalenten HPV-Impfstoffes und 13.811 Placebo (Aluminiumhydroxid beziehungsweise zwei verschiedene Hepatitis-A-Impfstoffe) erhielten, wurde kein erhöhtes Risiko für das Neuauftreten von Autoimmunerkrankungen nach HPV-Gabe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt [24].

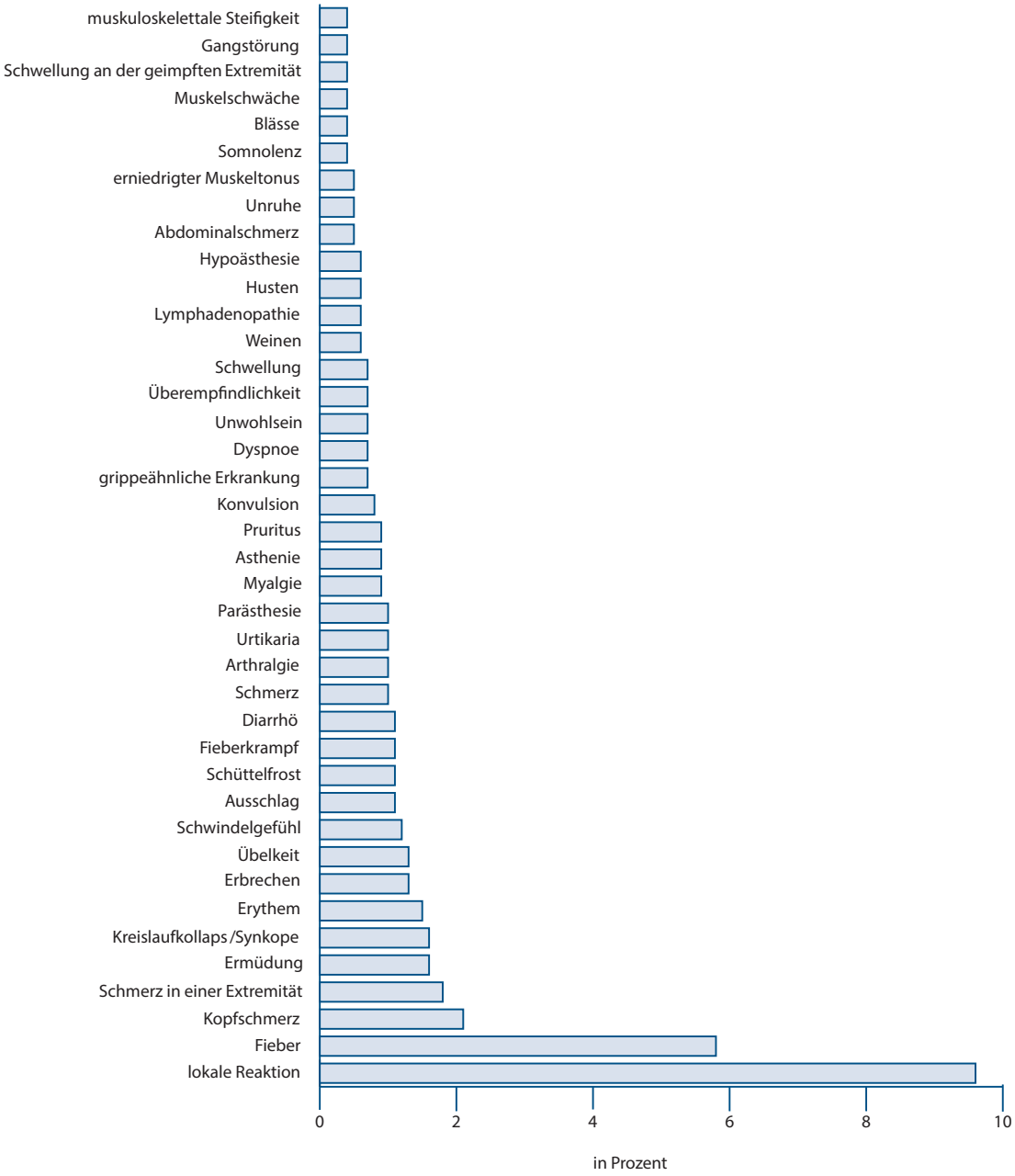

Abbildung 4:
Anteile einzelner gemeldeter Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen aus dem Jahr 2012 an der Gesamtzahl aller gemeldeten Reaktionen (in Prozent)

DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2012 wurden dem PEI insgesamt 9.317 unerwünschte Reaktionen gemeldet. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/Symptome zu einem Fall berichtet wurden. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind in Abbildung 4 dargestellt. Insgesamt wurden 1.366 verschiedene Reaktionen gemeldet. Die Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Katalogs auf der „Preferred Term"-Ebene.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2012 wurden 2.580 Verdachtsfälle einer Impfkomplikation und damit deutlich mehr als im Vergleich zum Vorjahr (n = 1,778)[25] gemeldet. Die gestiegene Anzahl der Verdachtsmeldungen ist auf die Zunahme der nicht schwerwiegenden Meldungen (31,7 % im Jahr 2011 zu 54,7 % im Jahr 2012) zurückzuführen. Das PEI hat ab Inkrafttreten der 16. AMG-Novelle vom Zulassungsinhaber gefordert, zusätzlich zu schwerwiegenden Meldungen, die spätestens innerhalb von 15 Tagen gemeldet werden müssen, nun auch alle nicht schwerwiegenden Meldungen aus Deutschland als Einzelfallberichte innerhalb von 90 Tagen anzuzeigen. Die absolute Anzahl der schwerwiegenden Verdachtsfälle hat sich 2012 im Vergleich zum Vorjahr dagegen nicht wesentlich verändert (1.217 Einzelfälle im Jahr 2011 und 1.170 Einzelfälle im Jahr 2012). Bedauerlicherweise hat die Zahl der Meldungen von Gesundheitsämtern im Jahr 2012 gegenüber dem Vorjahr erneut abgenommen. Nur noch 10,4 Prozent aller Meldungen erhält das PEI direkt von Gesundheitsämtern. Die Ursache für die geringe Zahl der Meldungen nach dem IfSG ist nicht bekannt. Vier Prozent der Meldungen kamen direkt von Patienten und deren Angehörigen. Das PEI ist bemüht, die Nutzerfreundlichkeit des Online-Tools zur Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen[26] zukünftig noch weiter zu verbessern, damit dieser Meldeweg verstärkt genutzt wird. Spontanberichte sind unerlässlich, um frühzeitig neue Risikosignale erkennen zu können.

REFERENZEN

1. Causality assessment of an adverse event following immunization – AEFI. User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. Publication date: MARCH 2013 Languages: English; ISBN: 978 92 4 150533 8; WHO reference number: WHO/HIS/EMP/QSS; online: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf

2. Patel MM al.: Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. N Engl J Med. 2011;364:2283-2292

3. Buttery JP et al.: Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. Vaccine. 2011;29:3061-3066

4. Carlin JB et al.: Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. Clin Infect Dis. 2013;57:1427-1434

5. Weintraub ES et al.: Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. N Engl J Med. 2014;370:513-519

6. Yih WK et al.: Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. N Engl J Med. 2014;370:503-512

7. Weihmiller SN et al.: Risk stratification of children being evaluated for intussusception. Pediatrics. 2011;127:e296-e303

8. Oberle D et al.: Rotavirus vaccination: A risk factor for intussusception? Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014;57(2):234-241

9. Mitteilungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) – Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(7):955-956

10. Koch J et al.: Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(7):957-984

11. http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/forschung/narkolepsie-studie/narkolepsie-studie-node.html

12. Brown NJ et al.: Vaccination, seizure and ‚vaccine damage', Curr Opin Neurol. 2007;20(2):181-187

13. Farez MF et al.: Immunizations and risk of multiple sclerosis:systematic reveiw and meta-analysis. J Neurol. 2011;258(7):1197-1206

14. DeStefano F et al.: Vaccinations and risk of central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. Arch Neurol. 2003;60(4):504-509

15. DeStefano F et al.: Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. Pediatrics. 2001;108(6): E112

16. Duderstadt SK et al.: Vaccination and risk of type 1 diabetes mellitus in active component U.S. Military, 2002-2008. Vaccine. 2012;30(4):813-819

17. Hviid A et al.: Childhood vaccination and type 1 diabetes. N Engl J Med. 2004;350(14):1398-1404

18. Black SB et al.: Lack of association between receipt of conjugate haemophilus influenzae type B vaccine (HbOC) in infancy and risk of type 1 (juvenile onset) diabetes: long term follow-up of HbOC efficacy trial cohort. Pediatr Infect Dis J. 2002;21(6):568-569

19. Kavonen M et al.: Association between type 1 diabetes and haemophilus influenza type b vaccination: birth cohort study. BMJ. 1999;318(7192):1169-7211

20. Multiple Sklerose und Impfungen. http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2008/ablage2008/2008-01-07-ms-impf.html

21. Arnheim-Dahlström L et al.: Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ. 2013;347:f5906. doi: 10.1136/bmj.f5906

22. Chao C et al.: Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papilloma virus vaccine. J Internal Med. 2012;271:193-203

23. Grimaldi-Bensouda L et al.: Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination in young female subjects. J Intern Med. 2013 Nov 8;doi:10.1111/joim.12155

24. Descamps D et al.: Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials., Hum. Vaccin. 2009;5(5):332-340

25. D. Mentzer et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2011; Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2013: 18-24; www.pei.de/bulletin → sicherheit Ausgabe 1/2013

26. www.pei.de/verbraucher-uaw

Erratum: Der Fall 14254 (dargestellt in der Liste der Verdachtsmeldungen aus 2010) wurde wegen einer fehlerhaften Kodierung zwischenzeitlich korrigiert und das Datum der Impfreaktion entsprechend geändert.

// Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO //

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat ihre bisherigen Kriterien zur Kausalitätsbewertung unerwünschter Ereignisse nach Impfungen (Adverse Events following immunization (AEFI): causality assessment[1]) überarbeitet und im März 2013 einen Leitfaden mit neuen Kriterien vorgelegt.[2] Die bisherigen Kriterien wurden in der Vergangenheit (modifiziert) auch vom Paul-Ehrlich-Institut bei der Bewertung von Einzelfallmeldungen eingesetzt.[3,4] Der neue Algorithmus ist impfstoffspezifischer und berücksichtigt bei der Bewertung von Einzelfallberichten auch die wissenschaftliche Evidenz zu dem vermuteten Zusammenhang zwischen Impfung und einem unerwünschten Ereignis (z. B. auch epidemiologische Daten). Das Paul-Ehrlich-Institut wird ab diesem Jahr Bewertungen nach dem neuen Algorithmus vornehmen. Im Folgenden werden wichtige Aspekte des neuen Bewertungsalgorithmus dargestellt.

ZWECK

Mit dem neuen Leitfaden bietet die WHO Kriterien für ein systematisches, international standardisiertes Vorgehen bei der Kausalitätsbewertung der Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen nach einer Impfung (Impfkomplikationen) an. Neben einer Referenz für die Einzelfallbewertung soll er darüber hinaus auch als Grundlage für Ausbildung und Forschung in diesem Bereich dienen.

DEFINITIONEN

AEFI

Das unerwünschte Ereignis nach einer Impfung (AEFI, adverse event following immunization) ist definiert als jegliches unerwünschtes Ereignis, das auf eine Impfung folgt. Dabei muss nicht notwendigerweise ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung bestehen. Bei dem unerwünschten Ereignis kann es sich um einen veränderten Laborbefund, ein Symptom oder das Auftreten einer Krankheit handeln.

Ursachenspezifische Definitionen

Folgende Definitionen für eine ursachenspezifische Klassifizierung von AEFI wurden durch die CIOMS / WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance aufgestellt:[5]

- **durch den Impfstoff bedingte Reaktion:** AEFI, das durch eine oder mehrere dem Impfstoff inhärente Eigenschaften verursacht oder hervorgerufen wurde
- **durch einen Qualitätsmangel des Impfstoffes bedingte Reaktion:** AEFI, das durch einen oder mehrere Qualitätsmängel des Impfstoffprodukts einschließlich seines Applikationsgeräts verursacht oder hervorgerufen wurde
- **Medikationsfehler:** AEFI, das durch unsachgemäße Handhabung, Verschreibung oder Verabreichung einer Impfung verursacht wurde und daher prinzipiell vermeidbar ist
- **emotionale Reaktionen nach Impfung** (z. B. durch Impfangst bedingte Reaktionen)
- **zufällig gleichzeitig auftretendes (koinzidentes) unerwünschtes Ereignis**

Dabei gilt zu beachten:

- Bei der Kausalitätsbewertung eines Einzelfalles handelt es sich um eine systematische Überprüfung der Daten zu einem AEFI-Fall. Dabei wird versucht, die Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung zwischen einem Ereignis und der erfolgten Impfung/den erfolgten Impfungen abzuschätzen.
- Der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen einer Impfung als potenzieller Ursache und einem spezifischen Ereignis ist jedoch nicht aus einem Einzelfall ableitbar, sondern beruht in der Regel auf den Ergebnissen epidemiologischer Studien, die wissenschaftlichen Standards entsprechen und Bias – statistische Verzerrungen – sowie Störfaktoren (Confounder) vermeiden.
- Für die Einzelfallbewertung hängt die Qualität der Bewertung vom Umfang der Informationen zum individuellen Fall ab.
- Bei unvollständigen oder fehlerhaften Daten kann ein AEFI als nicht klassifizierbar eingestuft werden. Dennoch ist es wichtig, keinen Bericht eines AEFI auszuklammern, da alle Berichte dazu beitragen können, ein Signal zu erkennen und zu einer Hypothese bezüglich eines Zusammenhangs zwischen einer Impfung und einem in Frage kommenden Ereignis zu führen.

DIE EINZELFALLBEWERTUNG

Wie oben erläutert, ist es selten möglich, eine klare Antwort auf die Frage zu bekommen, ob ein Impfstoff bei einem individuellen Patienten das AEFI verursacht hat. Daher beinhaltet die Bewertung eine umfassende Betrachtung aller möglichen Ursachen eines AEFI. Es wird also geprüft, ob die zur Verfügung gestellten medizinischen Informationen und Befunde für den Impfstoff als Ursache oder eher gegen einen solchen Zusammenhang sprechen oder unklar (unbestimmt, indeterminate) sind.

Die Kriterien, die in diesem Prozess bewertet werden, beinhalten:

- Zeitlicher Zusammenhang: Die Impfung muss dem Ereignis vorausgegangen sein.
- Definitiver Nachweis, dass der Impfstoff das Ereignis verursacht hat: ein klinischer Nachweis oder ein Nachweis über Laborparameter, dass der Impfstoff das Ereignis verursacht hat. Beispielsweise ist im Fall einer aseptischen Meningitis nach Impfung mit dem Urabe-Mumps-Stamm, der heute nicht mehr in Deutschland verimpft wird, eine Isolierung des Urabe-Virus aus der Zerebrospinalflüssigkeit ein eindeutiger Nachweis des Virus als Ursache der Meningitis.
- Populationsbasierter Nachweis der Kausalität (z. B. "Gibt es epidemiologische Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Impfungen und Diabetes mellitus?"):
  - ➢ Ein definitives „Ja" auf Populationsebene ist für eine Kausalität auf der Individualebene notwendig.
  - ➢ Ein starkes „Nein" auf der Populationsebene widerspricht einer Kausalität auf der Individualebene.
  - ➢ Wenn es keine klare evidenzbasierte Antwort auf die Frage gibt, wird dies oft zu einem unbestimmten Schluss auf der Individualebene führen. Gibt es jedoch eine signifikante Häufung von Einzelfällen, weist dies auf die Notwendigkeit hin, das Signal mit anderen Methoden (z. B. Studien) weiter zu untersuchen.
- Biologische Plausibilität: In Situationen, in denen die Frage „Kann es …?" nicht mit einem klaren „Ja" oder „Nein" beantwortet werden kann, kann die Frage nach der biologischen Plausibilität hilfreich sein. Anders gesagt: Eine postulierte Assoziation sollte mit dem vorhandenen Wissen oder Theorien zur Wirkweise des Impfstoffs kompatibel sein.

- Berücksichtigung alternativer Erklärungen: Bei der Kausalitätsbewertung von Einzelfällen sind differenzialdiagnostische Erwägungen zu berücksichtigen. Wichtige Informationen zum Einzelfall sind z. B.:
  - Vorerkrankungen
  - neu erworbene Erkrankungen
  - spontanes Auftreten eines Ereignisses ohne bekannte Risikofaktoren
  - das Auftreten einer genetisch bedingten Erkrankung
  - Exposition gegenüber Arzneimitteln oder Toxinen vor dem unerwünschten Ereignis
  - chirurgische oder andere Traumata, die mit Komplikationen verbunden sind
  - die Manifestation oder Komplikation einer koinzidenten Infektion, die vor oder zum Zeitpunkt der Impfung vorhanden war oder sich in der Inkubationsphase befand und zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht erkennbar war
- Hinweise darauf, dass der betreffende Impfstoff bei vorausgegangener Impfung einen ähnlichen Effekt verursacht hat.

BEWERTUNGSSCHRITTE

Die Kausalitätsbewertung erfolgt in vier Schritten:

Schritt 1: Informationsgehalt: Sind die mit der Meldung eines Verdachtsfalls übermittelten Informationen ausreichend, um eine Bewertung vornehmen zu können, ob beziehungsweise mit welcher Wahrscheinlichkeit ein ursächlicher Zusammenhang des/der unerwünschten Ereignisse(s) mit der Impfung besteht? Wenn nein, müssen weitere Daten beim Meldenden erfragt werden?

Schritt 2: Bewertung der verfügbaren Informationen im Hinblick auf mögliche kausale Aspekte des AEFI. Wichtige Fragen der WHO-Checkliste sind zum Beispiel:

I. Gibt es überzeugende Hinweise auf andere Ursachen?
Bestätigen eine klinische Untersuchung oder ein Laborbefund eine andere Ursache?
II. Gibt es Hinweise, die für einen Zusammenhang mit dem Impfstoff oder der Impfung sprechen?
Gibt es in der Literatur Hinweise, dass dieser Impfstoff die berichteten Ereignisse verursachen kann, auch wenn er korrekt angewendet wird?
Weist ein spezifischer Test auf die kausale Rolle des Impfstoffs oder einen Bestandteil im Impfstoff hin?
Ist ein Fehler bei der Verordnung oder ein anderer nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch des Impfstoffs aufgetreten (z. B. Verwendung über das Verfallsdatum hinaus, falscher Rezipient)?
Wurde der Impfstoff (oder einer seiner Bestandteile) nicht steril verabreicht?
War der physikalische Zustand des Impfstoffs zum Zeitpunkt der Verabreichung auffällig (Farbe, Trübung, Vorhandensein von Fremdstoffen etc.)?
Gab es einen Fehler bei der Herstellung durch den Impfstoffhersteller (z. B. falsches Produkt, falsches Verdünnungsmittel, unsachgemäßes Mischen, unsachgemäßes Befüllen der Spritze etc.)?

Gab es einen Fehler beim Umgang mit dem Impfstoff (z. B. Unterbrechung der Kühlkette während des Transports, Lagerung und/oder Anwendung etc.)?
Wurde der Impfstoff nicht fachgerecht verabreicht (z. B. falsche Dosis, falsche Injektionsstelle, falscher Administrationsweg, falsche Nadelgröße etc.)?
Trat das Ereignis innerhalb eines plausiblen Zeitfensters nach Impfung auf?
III. Gibt es einen starken Hinweis, der gegen eine kausale Assoziation spricht?
IV. Andere zu berücksichtigende Faktoren für eine Klassifikation
Könnte das Ereignis unabhängig von der Impfung auftreten (Hintergrundinzidenz)?
Könnte das Ereignis eine Manifestation einer anderen gesundheitlichen Beeinträchtigung sein?
Trat ein vergleichbares Ereignis nach einer vorherigen Dosis eines ähnlichen Impfstoffs auf?
War der Impfling vor dem Ereignis einem potenziellen Risikofaktor oder Toxin ausgesetzt?
War der Impfling vor dem Ereignis akut erkrankt?
Trat das Ereignis in der Vergangenheit unabhängig von einer Impfung auf?
Nahm der Impfling vor der Impfung Medikamente ein?
Gibt es eine biologische Plausibilität dafür, dass der Impfstoff das Ereignis verursacht haben könnte?

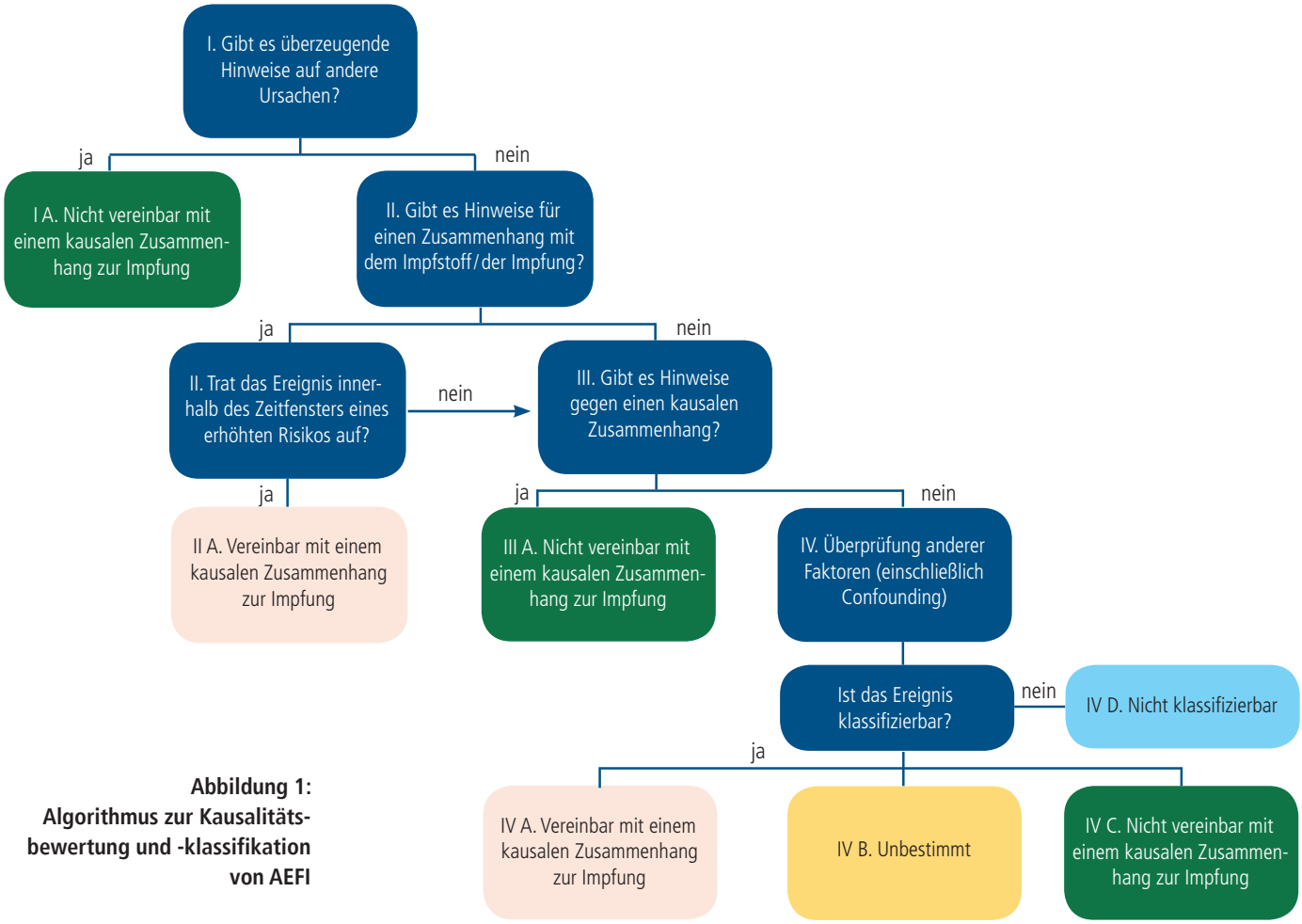

Abbildung 1: Algorithmus zur Kausalitätsbewertung und -klassifikation von AEFI

Schritt 3: Auf Basis der in der Checkliste gesammelten Informationen wird eine Bewertung der möglichen Kausalität durchgeführt. Der vorgeschlagene Algorithmus hierzu ist in Abbildung 1 gezeigt.

Schritt 4: Es erfolgt eine Klassifikation der Bewertung (Abbildung 2) entsprechend des o. g. Algorithmus.

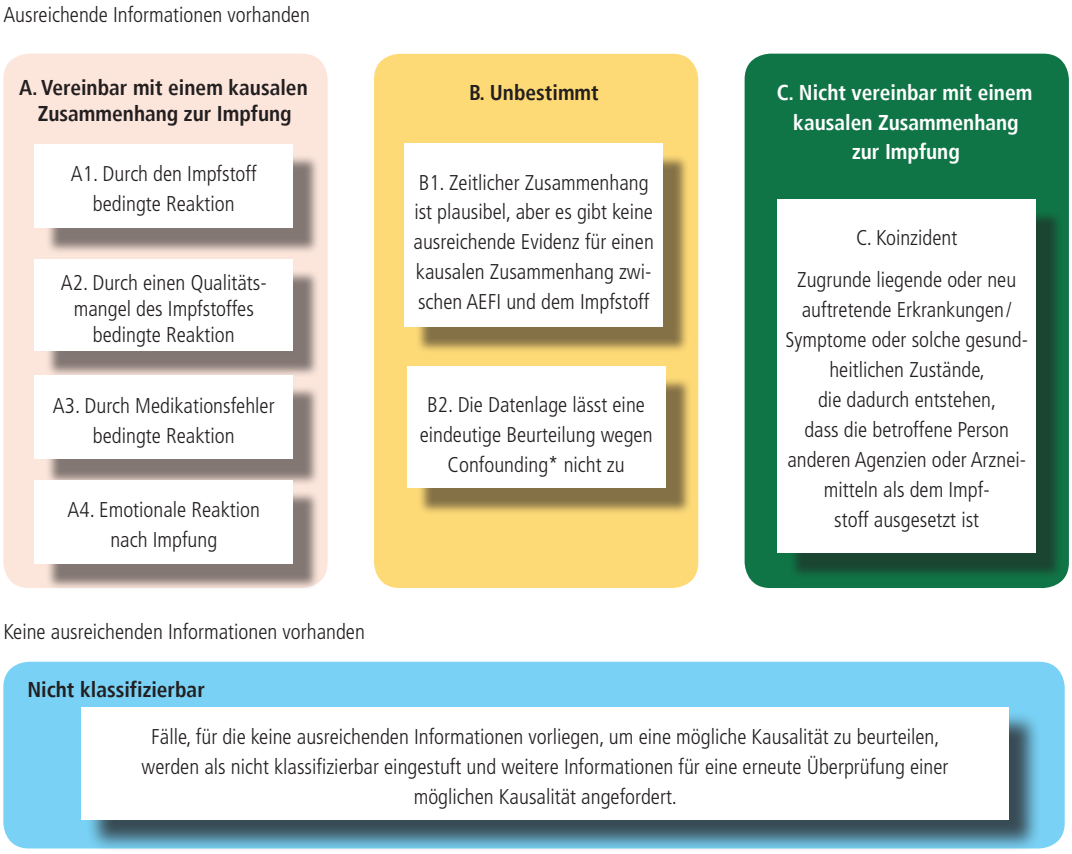

Abbildung 2: Neue WHO-Klassifikation des Zusammenhangs zwischen unerwünschtem Ereignis und Impfstoff beziehungsweise Impfung

* Confounding beschreibt in der evidenzbasierten Medizin den Sachverhalt, dass ein Faktor (Confounder), der nicht direkt Gegenstand der Untersuchung ist, sowohl mit der Intervention/Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist und dadurch bei Aussagen über die Beziehung zwischen Intervention/Exposition und Zielgröße „Verwirrung" stiftet.

REFERENZEN

1. WHO: Adverse events following immunization (AEFI): Causality assessment. http://whqlibdoc.who.int/aide-memoire/a87773_eng.pdf

2. Causality assessment of an adverse event following immunization – AEFI. User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. Publication date: MARCH 2013 Languages: English; ISBN: 978 92 4 150533 8; WHO reference number: WHO/HIS/EMP/QSS; online: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf

3. Keller-Stanislawski B et al.: Verdachtsfälle von Impfkomplikationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003. BGBI. 2004;47(12):1151-1164

4. Keller-Stanislawski B et al.: Signaldetektion und -analyse. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 4/2012: 24-29

5. http://www.cioms.ch/index.php/component/booklibrary/?task=view&Itemid=&id=45&catid=58

// Die Struktur der Abteilung Forschung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte //

D. VON MALLEK

J. STINGL

(BfArM)

Eigene Forschung gehört zu den gesetzlichen Aufgaben der wissenschaftlichen Einrichtungen im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit. Im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte wurden dieser Aufgabenbereich im Jahr 2012 durch die Einrichtung einer eigenen Abteilung für die Ressortforschung organisatorisch gebündelt sowie die Forschungsstrukturen qualitativ weiterentwickelt und durch gemeinsame Berufung mit der Universität Bonn ein erster Forschungsschwerpunkt gebildet. Im Folgenden werden Hintergründe, Aufgaben, Ziele sowie Strukturen der neuen Forschungsabteilung vorgestellt.

Für das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als Ressortforschungseinrichtung des Bundes ergibt sich der gesetzliche Auftrag eigener Forschungsarbeiten aus dem „Gesetz über Nachfolgeeinrichtungen des Bundesgesundheitsamtes" (BGA-NachfG) vom 24. Juni 1994. Gemäß § 4 Abs. 3 BGA-NachfG hat das BfArM die Aufgabe, auf seinen Arbeitsgebieten wissenschaftliche Forschung durchzuführen.[1]

Die Schwerpunkte der eigenen Forschung am BfArM konzentrieren sich auf Fragestellungen von hohem öffentlichem Interesse, zu denen in Bezug auf Arzneimittel bislang zu wenig oder keine klinische Forschung durchgeführt wird. Dazu gehört insbesondere, die Ursachen für Unterschiede in der Arzneimittelwirkung bei Patienten zu verstehen und dieses Wissen für eine bessere Prädiktion der individuellen Arzneimittelwirkung einzusetzen. Hier ist das Gebiet der Pharmakogenetik und Individualisierten Therapie von besonderer Wichtigkeit, da es klinische Forschung zu genetisch oder molekular bedingten Besonderheiten bei Patientinnen und Patienten umfasst sowie auch gezielt Untersuchungen zu Ursachen für unterschiedliche Arzneimittelwirkung und Sicherheit bei alten Menschen, Kindern, Neugeborenen oder zu Unterschieden von Arzneimittelwirkungen bei Frauen und Männern.

Die Forschung auf dem Gebiet der Pharmakoepidemiologie soll durch eine eigene Forschungsgruppe, die sich gezielt der Wissensgenerierung zu Arzneimitteleinnahme, Sicherheit und Besonderheiten in speziellen Bevölkerungsgruppen widmet, vorangetrieben werden. Es sollen sowohl eigene Daten erhoben als auch durch Mitarbeit an bevölkerungsbezogenen Kohortenstudien sowie durch die Auswertung von Sekundärdaten spezifische Themen in Bezug auf Arzneimittel bearbeitet und ausgewertet werden. Diese Forschung zur Pharmakoepidemiologie und Individualisierten Therapie ist problemorientiert und praxisnah und daher weniger im Fokus von universitären Forschungseinrichtungen oder der arzneimittelforschenden Industrie. Das Wissen zu Besonderheiten der Therapie in unterschiedlichen, vulnerablen Patientengruppen kann in hohem Maße zu Verbesserungen der Arzneimittelanwendung in der klinischen Praxis führen.

Im Bereich der Medizinprodukte steht insbesondere die klinische Implantatsicherheit bei immer weiter steigendem Einsatz von Implantaten in einer alternden Bevölkerung als hochrelevante Fragestellung im Vordergrund. Hier sind derzeit noch viele Fragen unbeantwortet. Bei vielen der medizintechnischen Innovationen ist es insbesondere wichtig zu wissen, welche Patienteneigenschaften die regelgerechte Funktion, Leistung und Sicherheit von Implantaten beeinflussen. Mit einer Professur zur klinischen Implantatsicherheit soll der dritte Forschungsschwerpunkt im BfArM bearbeitet werden. Darüber hinaus

werden bereits Fragestellungen zur Risikoeinschätzung, Erkennung und Minimierung von Anwendungsfehlern bei Medizinprodukten in enger Anbindung an die regulatorischen Aufgaben bearbeitet.[2–4]

STRUKTURELLE VERANKERUNG DER FORSCHUNG IM BFARM

Das BfArM hat für diesen gesetzlichen Auftrag im Jahr 2012 eine Forschungsabteilung (Abteilung 5) als eigene Organisationseinheit eingerichtet.[2–4] Ziel der Abteilung ist die unabhängige und international kompetitive Forschung mit einem Schwerpunkt in der anwendungsbasierten klinischen Therapieforschung. Damit wird eine Lücke zwischen universitärer Grundlagenforschung und der Arzneimittelentwicklung geschlossen.[5] Das weiterentwickelte Forschungsprofil des BfArM und das Forschungsprogramm orientieren sich an den regulatorischen Kernaufgaben und -kompetenzen des Instituts.[1–4] Die einzelnen Projekte konzentrieren sich hierbei auf die beschriebenen Forschungsschwerpunkte und wichtige aktuelle Themen, die für das BfArM als große Zulassungsbehörde bedeutsam und im europäischen Wettbewerb von besonderem Interesse sind. Die Forschungsleistungen werden in international kompetitiven Drittmitteleinwerbungen bei öffentlichen Geldgebern sowie der Mitwirkung an der Erstellung von Guidelines und Normen[1] und der Beteiligung an internationalen Forschungskonsortien deutlich.

Für die unterschiedlichen Forschungsaktivitäten des BfArM, die in der neuen Abteilung Forschung organisatorisch zusammengefasst sind, wurden unterschiedliche Arten von struktureller Verankerung geschaffen, die im Wesentlichen in drei Bereiche unterteilt werden können:

1. Schwerpunktforschung in drei eigenen, auf fünf Jahre angelegten Forschungsgruppen
2. mittelfristig angelegte, eigenständige Impulsforschung (BfArM-Wissenschaftler-Forschergruppen)
3. kurzfristig angelegte, aufgabenbegleitende Forschung (Einzelprojekte)[2]

In der Abbildung auf Seite 38 ist die Struktur der Forschungsabteilung als eigene organisatorische Einheit dargestellt. In der Abteilung wird die gesamte Forschungstätigkeit des BfArM gebündelt und koordiniert. Die Struktur und inhaltliche Ausrichtung der Abteilung Forschung ist im Forschungsprogramm (2014–2018)[2] ausführlich dargestellt und steht im Einklang sowohl mit dem gesetzlichen Auftrag[1] als auch mit dem Ressortforschungskonzept der Bundesregierung[6,7] und den Empfehlungen des Wissenschaftsrats.[8–10]

WISSENSCHAFTLICHE KOOPERATIONEN

Die Passgenauigkeit des Gesamtkonzeptes belegen mittlerweile auch sehr erfolgreiche Einwerbungen von Drittmitteln bei öffentlich-rechtlichen Geldgebern für den Forschungsschwerpunkt Pharmakogenomik und Individualisierte Pharmakotherapie. So zielt ein aktuell vom Bundesministerium für Bildung und Forschung mit über 750.000 Euro gefördertes Versorgungsforschungsprojekt auf die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Älteren. Wissenschaftler des BfArM sowie der Universitäten Bonn und Erlangen-Nürnberg untersuchen in diesem Projekt, ob die Möglichkeit der Berücksichtigung einer patientenindividuellen Risikoeinschätzung bei der Aufklärung konsekutiv Auswirkungen auf beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen hat.[11]

Die neue Forschungsabteilung legt weitere Schwerpunkte auf die in- und externe Vernetzung der regulatorisch tätigen Wissenschaftler mit der Wissenschaftsgemeinschaft. Wichtig ist die Förderung des eigenen wissenschaftlichen Nachwuchses und die wissenschaftliche Weiterqualifizierung der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.[3,6,7] Es besteht die Möglichkeit zur ärztlichen Weiterbildung zum Facharzt

für Klinische Pharmakologie und zum Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie. Dies dient auch zur Vertiefung der regulatorischen Expertise. Für den wissenschaftlichen Austausch werden beispielsweise interdisziplinäre Forschungsseminare, Fortbildungsveranstaltungen und ein Journal-Club durchgeführt.[3] Darüber hinaus besteht eine enge Kooperation in Forschung, Lehre, Fort- und Weiterbildung mit der Universität und dem Universitätsklinikum Bonn. Diese wissenschaftliche Zusammenarbeit einschließlich gegenseitiger Beratung sowie personelle Verknüpfungen und Austausch von wissenschaftlichem Personal sind durch eine Kooperationsvereinbarung geregelt.[12] Dies erfolgt insbesondere durch klinische Kooperationen und Zentren. Die so kooperativ geplanten, begonnenen und weitergeführten Forschungsprojekte (Tabellen 1 und 2) unterstützen und ergänzen die wissenschaftsbasierte Aufgabenerledigung des BfArM in seinen regulatorischen Kerngebieten bei zulassungs- und sicherheitsrelevanten Fragestellungen.[3] Das BfArM hat somit die strukturellen Voraussetzungen geschaffen, sich auch wissenschaftlich zu einem Kompetenzzentrum mit Alleinstellungsmerkmalen bei Arzneimitteln und Medizinprodukten zu entwickeln.

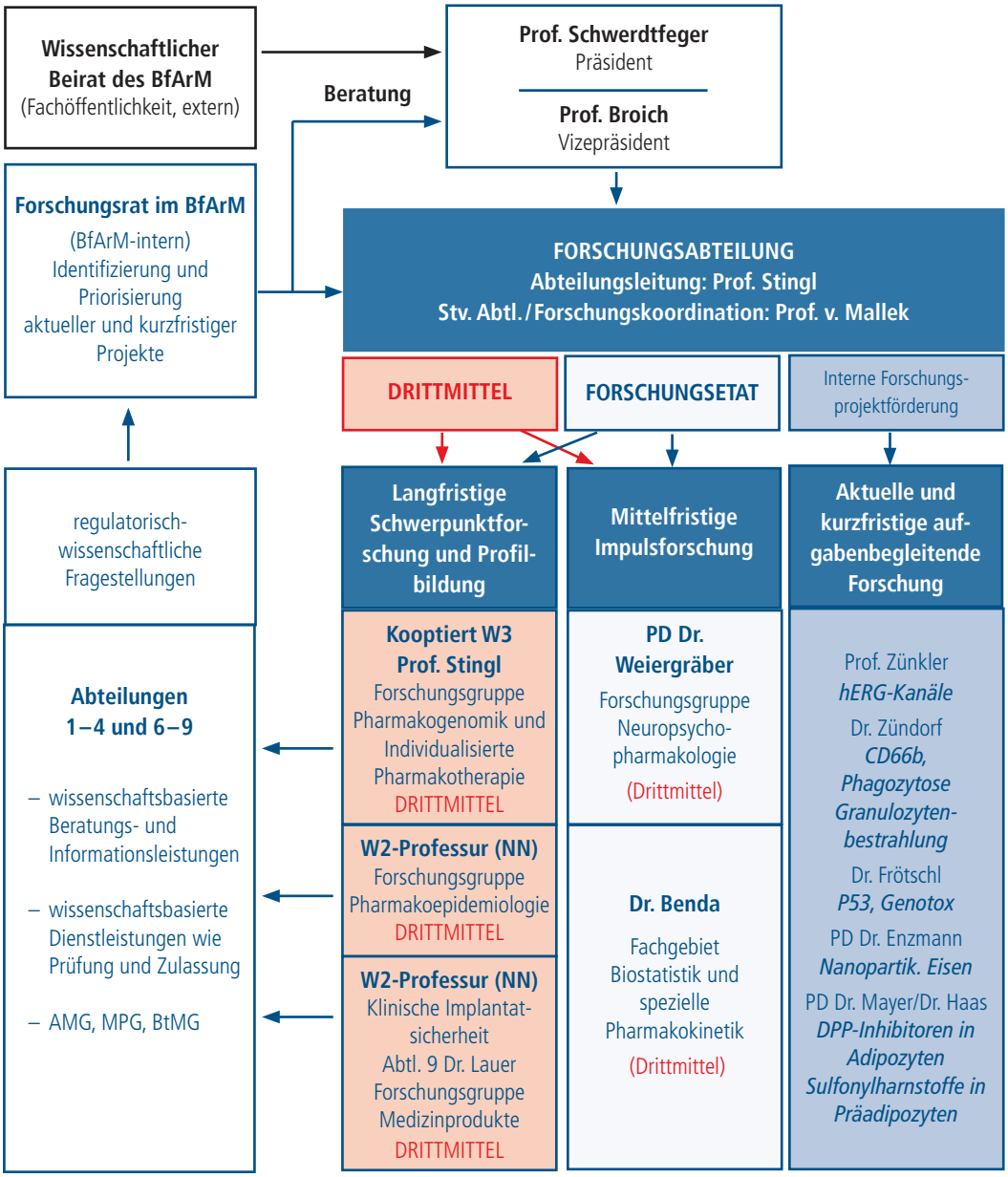

Abbildung: Bündelung des Aufgabenbereichs Forschung im Kontext der Fachabteilungen des BfArM und im Regelkreis mit wissenschaftsbasierten Beratungs-, Informations- und Dienstleistungen.

Die langfristig angelegten Forschungsschwerpunkte werden durch gemeinsam mit der Universität Bonn berufene Professuren geleitet. Der interne Forschungsausschuss und der externe Wissenschaftliche Beirat nehmen Beratungsfunktionen wahr (vgl. http://www.bfarm.de/DE/Forschung/_node.html).

Medizinische Fakultät: Kooperationspartner/ Institution	Antragsteller/in Projektleiter/in	Projekt	Finanzierung/ Förderung durch	Status
Prof. Weckbecker Institut für Hausarztmedizin	Prof. J. Stingl	Individualisierte versus standardisierte Therapieempfehlung bei Patienten mit hohem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, fMRT-Bildgebung bei Patienten mit Depression	BMBF	laufend
Prof. G. Hartmann Institut für klinische Chemie und klinische Pharmakologie	Prof. J. Stingl	Pharmakogenetische Diagnostik bei Patienten	BMBF	laufend
Prof. S. Burgdorf Zelluläre Immunologie, LIMES Institut, Universität Bonn Dr. S. Garbe Institut für Radiologie	Dr. J. Zündorf Prof. v. Mallek	Wirkung von locker ionisierender Strahlung auf die Phagozytose, den Oxidativen Burst und das Killing pathogener Mikroorganismen durch humane neutrophile Granulozyten	BfArM	laufend
Prof. K. Racké Institut für Pharmakologie und Toxikologie	PD Dr. P. Mayer	Off-target-Effekte von DPP4-Inhibitoren (Gliptine) auf humane koronare Glattmuskelzellen; Einfluss von Chemokinen auf primäre humane Adipozyten	BfArM	laufend
Prof. A. Pfeifer Institut für Pharmakologie und Toxikologie	Dr. B. Haas	Effekte von Sulfonylharnstoffen auf humane weiße (Prä-) Adipozyten	BfArM	laufend

Tabelle 1: Forschungsprojekte in Kooperation mit der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Mat.-Nat. Fakultät: Kooperationspartner / Institution	Antragsteller/in Projektleiter/in	Projekt	Finanzierung / Förderung durch	Status
Prof. U. Jaehde Institut für Klinische Pharmazie	Prof. J. Stingl	Gemeinsame Betreuung eines Dissertationsprojektes zu Pharmakogenomik von Antidepressiva	BfArM	laufend
Prof. K. Mohr Institut für Pharmakologie	Prof. J. Stingl	Gemeinsame Betreuung eines Dissertationsprojektes zur Pharmakogenomik EGFR-Inhibitor-assoziierter Hauttoxizität	Wilhelm Sander Stiftung	laufend
Prof. G. König, Dr. S. Kehraus Institut für pharmazeutische Biologie	Prof. W. Knöss	Identifizierung und Charakterisierung von Arzneipflanzen und pflanzlichen Stoffen – valide Referenzdaten und systembiologische Datenauswertung	BfArM	laufend
Prof. A. Lamprecht Institut für pharmazeutische Technologie	Dr. C. Lipperheide Dr. U. Lipke	Interaktionen zwischen proteinhaltigen Parenteralia und elastromeren Bestandteilen der Primärverpackung	BfArM	laufend
Prof. U. Jaehde Institut für Klinische Pharmazie	Dr. R. Frötschl	Charakterisierung der Aktivität von Substanzen mit verschiedenen (gen-) toxischen Wirkmechanismen auf den p53 Pathway und die Apoptose in Zellkultursystemen aus Leber, Blut und ZNS	BfArM	laufend

Tabelle 2: Forschungsprojekte in Kooperation mit der Mat.-Nat. Fakultät der Universität Bonn

REFERENZEN

1. BGA-Nachfolgegesetz vom 24. Juni 1994 (BGBl. I S. 1416) geändert durch Artikel 4 Absatz 3 des Gesetzes vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3154)

2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Forschungsprogramm 2014-2018. Im Druck

3. Schwerdtfeger W: Forschung im BfArM. BfArM News. 2013;2:2-4

4. Stingl J et al.: Neue Abteilung für Forschung im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bundesgesundheitsbl. 2013;56:1154-1164

5. Korzelius H: Eine Behörde schärft ihr Forschungsprofil. Dtsch Arztebl. 2013;110(40): A 1838-1839

6. Die Bundesregierung: Konzept einer modernen Ressortforschung. Herausgeber Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) für die Bundesregierung. Bonn, Berlin 2007; www.bmbf.de/pubRD/konzept_ressortforschung.pdf

7. Forschen-Prüfen-Beraten. Ressortforschungseinrichtungen als Dienstleister für Politik und Gesellschaft. Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft der Ressortforschungseinrichtungen. Herausgeber: BAM Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung. Berlin, April 2013; www.ressortforschung.de/de/res_medien/fpb_positionspapier.pdf

8. Wissenschaftsrat: Stellungnahme zum Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn. Drs. 6102/04; Merseburg, 28. Mai 2004; www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/6102-04.pdf

9. Wissenschaftsrat: Umsetzung der Empfehlungen aus der zurückliegenden Evaluation des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn. Drs. 1840-12; Berlin, 27.01.2012; www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/1840-12.pdf

10. Wissenschaftsrat: Verbesserungen in vier Ressortforschungseinrichtungen. Pressemitteilung 04 vom 30. Januar 2012; Berlin, 30.01.2012; http://www.wissenschaftsrat.de/presse/pressemitteilungen/2012/nummer_04_vom_30_januar_2012.html

11. Korzelius H: Arzneimitteltherapiesicherheit – Forschungsprojekt zielt auf alte Risikopatienten ab. Dtsch Arztebl. 2014;111(3):C-48

12. Kooperationsvereinbarung zwischen der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 20.12.2006

NEUES IN KÜRZE

PRAC-EMPFEHLUNGEN ZU SIGNALEN – VERÖFFENTLICHUNG DEUTSCHER TEXTVORGABEN IM WEB-INFORMATIONSANGEBOT DES BFARM

Signale zu Arzneimittelnebenwirkungen werden auf europäischer Ebene vom europäischen Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bewertet. Als Signale gelten neue Informationen im Zusammenhang mit Nebenwirkungen eines Arzneimittels, die eine neue potenzielle Nebenwirkung oder neue Aspekte einer bekannten Nebenwirkung betreffen. Signale können aus verschiedenen Quellen wie Spontanberichten, klinischen Studien und der wissenschaftlichen Literatur hervorgehen. Sie bedürfen einer Bewertung, um festzustellen, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Nebenwirkung und dem Arzneimittel besteht. Zu Beginn der Bewertung benennt der PRAC einen Rapporteur, der die Federführung bei der Evaluierung der gesammelten Daten übernimmt.

Die Bewertung durch den PRAC mündet in Empfehlungen bezüglich des weiteren Vorgehens, die zum einen Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen, zum anderen weitere Maßnahmen umfassen können. Als weitere Maßnahmen können u. a. die Aufarbeitung bestimmter Daten, die Aktualisierung eines Risiko-Management-Plans, die Initiierung eines Risikobewertungsverfahrens (Referrals) oder einer Pharmakovigilanzinspektion sowie die Versendung eines Rote-Hand-Briefes gefordert werden.

Die Empfehlungen betreffen sowohl Arzneimittel, die in zentralen Verfahren, als auch solche, die in nationalen Verfahren zugelassen wurden. Sofern regulatorische Maßnahmen resultieren (z. B. Änderungen der Produktinformationen), werden die Empfehlungen bei Signalen zu zentral zugelassenen Arzneimitteln dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA und bei Signalen zu national zugelassenen Arzneimitteln der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren bei Humanarzneimitteln (CMDh) der EMA vorgelegt.

Die PRAC-Empfehlungen werden seit September 2013 monatlich auf der Website der EMA unter „PRAC recommendations on safety signals" in englischer Sprache veröffentlicht. Eine Übersichtsliste aller seit September 2012 vom PRAC diskutierten Signale ist dort ebenfalls verfügbar.

Um eine einheitliche Umsetzung der vom PRAC empfohlenen Änderungen der Produktinformationen zu gewährleisten, veröffentlicht das BfArM auf seiner Website zeitnah die deutschen Übersetzungen. Eine Publikation der deutschen Übersetzungen erfolgte erstmalig für Textänderungen, die auf der Januarsitzung 2014 des PRAC empfohlen worden waren. Die Veröffentlichung erfolgt unter der Kategorie „Aufforderung zur Textanpassung in Folge von Signalbewertungen durch den PRAC" (http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/textanpassung/_node.html).

Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer haben gemäß § 25 Abs. 10 in Verbindung mit §§ 11 (1) und 11a (1) des Arzneimittelgesetzes innerhalb einer bestimmten Frist Variationen vom Typ IAIN zur Umsetzung der Textänderungen zu initiieren. Wenn auf der oben genannten EMA-Webseite oder im Zusammenhang mit der deutschen Übersetzung kein anderer Zeitrahmen genannt ist, hat die Variation in dringenden Fällen innerhalb von einem Monat, in allen anderen Fällen innerhalb von zwei Monaten zu erfolgen.

Weitere Maßnahmen, die vom PRAC im Zusammenhang mit Signalverfahren empfohlen werden, sind in den von der EMA veröffentlichten „Questions & answers on signal management" aufgeführt.

Hinweis: Wegen der vergleichsweise anderen Situation für Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des Paul Ehrlich-Instituts werden die jeweils betroffenen Zulassungsinhaber direkt angeschrieben.

NEUES IN KÜRZE

RISIKO FÜR INVAGINATION BEI SPÄTER ROTAVIRUSIMPFUNG

Rotavirusimpfstoffe der zweiten Generation, RotaTeq® (Sanofi Pasteur MSD) und Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals) sind seit 2006 in der EU zugelassen. Beide Impfstoffe werden seitdem in Deutschland eingesetzt.

Aus Beobachtungsstudien nach der Zulassung von Rotavirusimpfstoffen auch der zweiten Generation geht hervor, dass ein erhöhtes Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung besteht, insbesondere in einem Zeitfenster von sieben Tagen nach der ersten Dosis, wobei das Risiko offensichtlich stark altersabhängig ist (siehe Bulletins 4/2010, 2/2011, 2/2013). Im Juli 2013 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) den routinemäßigen Einsatz von Rotavirusimpfstoffen der zweiten Generation als Standardimpfung empfohlen, wobei im Rahmen eines Hintergrundpapiers auch auf das im Vergleich zu Nichtgeimpften erhöhte Risiko für Invagination hingewiesen wurde.[1] Aufgrund der vermuteten Assoziation zwischen den zurzeit zugelassenen Rotavirusimpfstoffen und Invagination hat das Paul-Ehrlich-Institut untersucht, ob es in Deutschland mehr Fälle von Invagination bei Rotavirusimpflingen gibt als aufgrund der Hintergrundinzidenz vor Marktzulassung im Jahr 2006 erwartet. Die dem Paul-Ehrlich-Institut zwischen 2006 und 2010 gemeldeten Verdachtsfälle von Invagination nach Rotavirusimpfung wurden analysiert und gemäß der Falldefinition zu Invagination der Brighton Collaboration validiert. Basierend auf „Standardized-morbidity-ratio" (SMR)-Methoden wurde eine „Observed-versus-expected" (OvE)-Analyse durchgeführt. Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt insgesamt 27 Verdachtsfallmeldungen von Invagination nach Rotavirusimpfung. Für beide Impfstoffe zeigte sich bei drei bis fünf Monate alten Kindern ein signifikant erhöhtes SMR für Invagination in einem Risikofenster von ein bis sieben Tagen nach der ersten Dosis (SMR: Rotarix® 4,6; 95 %-KI: 1,5 – 10,7; RotaTeq® 5,8; 95 %-KI: 1,2 – 17,1). Über alle Altersgruppen gerechnet, ergab sich für beide Impfstoffe ein erhöhtes, aber statistisch nicht signifikantes SMR für Invagination in einem Risikofenster von ein bis sieben Tagen nach der ersten Dosis (SMR: Rotarix® 1,9; 95 %-KI: 0,8 – 4,0; RotaTeq® 1,6; 95 %-KI: 0,5 – 3,7), was möglicherweise an der geringen Fallzahl bei bekanntem Underreporting von Spontanberichten liegen könnte. Über alle Altersgruppen und alle Dosen gerechnet wurde kein erhöhtes SMR für Invagination nach Impfung mit Rotarix® oder RotaTeq® beobachtet. Die Daten weisen auf ein Signal eines höheren Risikos für Invagination nach Rotavirusimpfung bei Kindern hin, bei denen mit der Impfserie erst in einem Alter von drei bis fünf Monaten begonnen wird. Daher ist eine zeitgerechte Impfung gemäß den STIKO-Empfehlungen wichtig. Die Ergebnisse dieser „Observed-versus-Expected"-Analyse wurden in der Ausgabe Februar 2014 des Bundesgesundheitsblatts veröffentlicht.[2]

1. Koch J et al.: Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(7):957-984

2. Oberle D et al.: Rotavirus vaccination: A risk factor for intussusception? Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014;57(2):234-241

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

07.03.2014 ZOLPIDEMHALTIGE ARZNEIMITTEL ZUR KURZZEITBEHANDLUNG DER INSOMNIE: PRAC EMPFIEHLT IM RAHMEN EINES EUROPÄISCHEN RISIKOBEWERTUNGSVERFAHRENS EINE ÄNDERUNG DER PRODUKTINFORMATIONEN

Aufgrund von Bedenken bezüglich des Einflusses auf Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen ist ein europäisches Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet worden. In diesem Rahmen empfiehlt der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) als Risikominimierungsmaßnahmen unter anderem, das Risiko einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit und der Aufmerksamkeit in den Produktinformationen für zolpidemhaltige Arzneimittel hervorzuheben.

LINK ZUM BEITRAG

07.03.2014 DIACEREINHALTIGE ARZNEIMITTEL: PRAC EMPFIEHLT IM RAHMEN EINES EUROPÄISCHEN RISIKOBEWERTUNGSVERFAHRENS EINE EINSCHRÄNKUNG DER ANWENDUNG

Aufgrund von Bedenken bezüglich schwerer gastrointestinaler Nebenwirkungen, insbesondere Durchfallerkrankungen und möglicher Leberschädigungen, ist ein europäisches Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet worden. In diesem Rahmen empfiehlt der PRAC, dass diacereinhaltige Arzneimittel nicht bei über 65-jährigen Patienten angewendet werden sollen. Die normale Initialdosis sollte halbiert und die Therapie beim Auftreten von Diarrhö gestoppt werden. Weiterhin sollten diese Arzneimittel nicht bei Patienten mit Lebererkrankungen oder entsprechenden Erkrankungen in der Anamnese angewendet werden. Die behandelnden Ärzte sollten ihre Patienten hinsichtlich früher Anzeichen für hepatische Nebenwirkungen überwachen. Der Beginn einer Therapie mit diacereinhaltigen Arzneimitteln sollte nur durch Ärzte mit Erfahrung in der Arthrosebehandlung und nur für die symptomatische Therapie der Gonarthrose und der Koxarthrose erfolgen. In Deutschland bestehen zurzeit keine Zulassungen mit diesem Wirkstoff.

LINK ZUM BEITRAG

07.03.2014 21.02.2014 ISOTONE KOCHSALZLÖSUNG BAXTER, CLEAR-FLEX-PLASTIKBEUTEL MIT EMOLUER-ANSCHLUSS: RÜCKRUF WEGEN UNDICHTIGKEIT

Die Firma Baxter Deutschland GmbH weist in einem Informationsbrief darauf hin, dass Baxter in der jüngeren Vergangenheit eine erhöhte Zahl an Kundenreklamationen erhalten hat, die sich auf Undichtigkeiten am Emoluer-Anschluss von Clear-Flex-Beuteln beziehen. Eine Beschädigung des Luer-Lock-Anschlusses kann dazu führen, dass erhöhter Kraftaufwand nötig ist, um den Luer-Lock-Anschluss auf den Clear-Flex-Beutel Emoluer zu schrauben. Als Konsequenz besteht ein erhöhtes Risiko für Undichtigkeiten, wenn der Luer-Lock-Anschluss nicht komplett verschraubt ist. Zusätzlich zu den Sicherheitshinweisen vom 18.02.2014 informiert die Firma Baxter Deutschland GmbH über einen Rückruf verschiedener Chargen des Arzneimittels Isotone Kochsalzlösung Baxter.

LINK ZUM BEITRAG

LINK ZUM BEITRAG

07.03.2014 DOMPERIDONHALTIGE ARZNEIMITTEL: PRAC EMPFIEHLT IM RAHMEN EINES EUROPÄISCHEN RISIKOBEWERTUNGSVERFAHRENS EINE EINSCHRÄNKUNG DER ANWENDUNG

Aufgrund von Bedenken bezüglich kardialer Nebenwirkungen ist ein europäisches Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet worden. In diesem Rahmen empfiehlt der PRAC, dass domperidonhaltige Arzneimittel nur noch zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen angewendet werden sollen. Weiter empfiehlt der Ausschuss eine Reduzierung der Dosis, eine sorgfältige Dosisanpassung an das Körpergewicht bei Kindern und eine Begrenzung der gewöhnlichen Behandlungsdauer auf eine Woche.

LINK ZUM BEITRAG

05.03.2014 DORIBAX® 250 MG/500 MG (DORIPENEM): VERTRIEBSEINSTELLUNG MIT RÜCKFÜHRUNG IM MARKT BEFINDLICHER WARE

Die Firma Janssen-Cilag GmbH weist in einem Informationsbrief darauf hin, dass eine Vertriebseinstellung des Arzneimittels Doribax® 250 mg/500 mg (Wirkstoff Doripenem) erfolgen wird. Es wird die gesamte noch im Markt befindliche Ware auf Apothekenebene zurückgerufen. Die Produktrücknahme soll bis Ende März 2014 abgeschlossen sein. Dieser Entscheidung liegen keine Sicherheitsaspekte bzw. Mängel der Produktqualität zugrunde. Mit Ertapenem und Imipenem/Cilastatin sind in der EU noch weitere Carbapeneme verfügbar.

LINK ZUM BEITRAG

BfArM

Paul-Ehrlich-Institut

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

05.03.2014 **HYDROXYETHYLSTÄRKE (HES): UMSETZUNG DES DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSSES DER EU-KOMMISSION**

Die Europäische Kommission hat am 19.12.2013 entschieden, dass HES-haltige Infusionslösungen nur noch als Arzneimittel der zweiten Wahl und unter Beachtung neuer Kontraindikationen angewendet werden sollen. Das BfArM hat mit Änderungsbescheid vom 27.02.2014 die Frist für diese Textanpassungen geändert.

LINK ZUM BEITRAG

04.03.2014 **FSME-IMMUN ERWACHSENE UND 0,25 ML JUNIOR: MÖGLICHE UNDICHTIGKEIT DER FERTIGSPRITZE**

Baxter Deutschland GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass bei einigen Chargen der FSME-Impfstoffe FSME-IMMUN Erwachsene und FSME-IMMUN 0,25 ml Junior mit Kanüle in sehr seltenen Fällen (etwa 1 von 100.000 vermarkteten Dosen) Risse am Plastikkonus der Fertigspritze aufgetreten sind. Dadurch kann während der Verabreichung Impfstoff austreten und zu einer möglichen Unterdosierung führen. Wird die Undichtigkeit erst während der Impfung festgestellt, wird empfohlen, diese sofort oder falls dies nicht möglich ist, im Abstand von wenigen Tagen zu wiederholen, um eine ausreichende Immunantwort sicherzustellen. Die Qualität des Impfstoffes ist nicht beeinträchtigt.

LINK ZUM BEITRAG

04.03.2014 **VARIZELLEN-IMPFSTOFFE VON GLAXOSMITHKLINE WIEDER VERFÜGBAR**

15.01.2014 GlaxoSmithKline (GSK) konnte das Problem bei der Herstellung des Varizellen (Windpocken)-Einzelimpfstoffs Varilrix® und des Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Kombinationsimpfstoffs Priorix-Tetra® beheben, welches zu einer Lieferunfähigkeit geführt hatte (Sicherheitsinformation vom 15.01.2014). Das Paul-Ehrlich-Institut hat bereits wieder erste Chargen dieser Impfstoffe freigegeben. Damit stehen wieder ausreichend Impfstoffe für die reguläre Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellen-Impfung zur Verfügung.

LINK ZUM BEITRAG

LINK ZUM BEITRAG

27.02.2014 **PARACETAMOLHALTIGE ARZNEIMITTEL: SCHWERE HAUTREAKTIONEN**

Die Produktinformationen paracetamolhaltiger Arzneimittel (Mono- und Kombinationsarzneimittel, alle Darreichungsformen) sind basierend auf der PRAC-Empfehlung zu Signalen vom Februar 2014 hinsichtlich der Nebenwirkungsangaben bezüglich schwerer Hautreaktionen zu aktualisieren. Das BfArM gibt die deutschen Texte bekannt.

LINK ZUM BEITRAG

27.02.2014 **MEFLOQUINHALTIGE ARZNEIMITTEL: PERSISTIERENDE NEUROPSYCHIATRISCHE NEBENWIRKUNGEN**

Die Produktinformationen mefloquinhaltiger Arzneimittel sind basierend auf der PRAC-Empfehlung zu Signalen vom Februar 2014 hinsichtlich der Angaben zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen zu aktualisieren. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten wurde berichtet, dass neuropsychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, Schwindelgefühl oder Vertigo sowie Gleichgewichtsstörungen) noch über Monate oder länger auch nach Absetzen von Mefloquin andauern können. Das BfArM gibt die deutschen Texte bekannt.

LINK ZUM BEITRAG

27.02.2014 **AMIODARONHALTIGE ARZNEIMITTEL: PRÄKLINISCHE DATEN ZUR KARZINOGENITÄT**

Die Produktinformationen von amiodaronhaltigen Arzneimitteln sind basierend auf der PRAC-Empfehlung zu Signalen vom Februar 2014 hinsichtlich der Angaben zu Ergebnissen präklinischer Karzinogenitätsstudien zu aktualisieren. In einer Zweijahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten verursachte Amiodaron einen Anstieg follikulärer Schilddrüsentumore (Adenome und/oder Karzinome) bei beiden Geschlechtern in klinisch relevantem Ausmaß. Da die Befunde zur Mutagenität negativ waren, wird eher ein epigenetischer als ein genotoxischer Mechanismus für diese Art der Tumorinduktion angenommen. Bei Mäusen wurden keine Karzinome, aber eine dosisabhängige follikuläre Schilddrüsenhyperplasie beobachtet. Diese Effekte auf die Schilddrüse von Ratten und Mäusen beruhen höchstwahrscheinlich auf der Wirkung von Amiodaron auf die Synthese und/oder Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist gering. Das BfArM gibt die deutschen Texte bekannt.

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