

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2017

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Pembrolizumab (Keytruda®): Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) 03

SAPHO-Syndrom im Zusammenhang mit Adalimumab bei einem Patienten mit Morbus Crohn 06

Denosumab (Prolia®, XGEVA®): Fallberichte von Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs 10

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Verschreibungspflicht 13

Drug-induced liver injury: Ein kurzer Überblick 21

FORSCHUNG

Entwicklung eines PBTK-Modells für die Risikobewertung der Aluminiumexposition aus Adjuvanzen 26

Generationsübergreifende diätetische Effekte auf die Kognition – Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten des Nachwuchses durch väterliche Ernährungsgewohnheiten im Mausmodell 30

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI 35

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 39

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln. Auch nach der Zulassung wertet das BfArM neue Hinweise auf Gesundheitsrisiken systematisch aus und koordiniert Maßnahmen zur Risikominimierung. Neben der kontinuierlichen Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Zulassung, Pharmakovigilanz und Forschung sind die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Risikobewertung von Medizinprodukten und die Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs weitere Aufgaben des BfArM.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen, Allergenen, Blutprodukten und Gewebezubereitungen, Antikörpern, Sera, Zell-/Gentherapeutika und Tissue-Engineering-Produkten für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung und Sicherheitsbewertung biomedizinischer Arzneimittel und von Hochrisiko-In-vitro-Diagnostika.

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 ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.

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

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erscheint vierteljährlich 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 Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und Gewebesubstanzen, 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 Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: amk@arzneimittelkommission.de).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication an die zuständige Landesbehörde übermittelt. Die zuständige Behörde leitet die Meldung unverzüglich an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.

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

// Pembrolizumab (Keytruda®): Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) //

B. KELLER-STANISLAWSKI
(PEI)

Checkpoint-Inhibitoren stellen einen vergleichsweise neuen Therapieansatz in der Krebstherapie dar. Diese monoklonalen Antikörper greifen an den sogenannten Immun-Checkpoints in die Steuerung der Immunantwort gegen Tumoren ein. Sie sind wichtige Schaltstellen des Immunsystems, die dazu dienen, z. B. Autoimmunreaktionen zu verhindern, bei denen sich T-Lymphozyten gegen das eigene Gewebe richten. Diese gezielte Bremse der Immunreaktion machen sich allerdings auch manche Krebszellen zunutze, die über die Checkpoints die gegen sie gerichteten T-Zellen ausschalten. Diese Blockade aufzuheben und die Immunzellen für den Kampf gegen die Krebszellen zu aktivieren, ist Aufgabe der Checkpoint-Inhibitoren. Aufgrund ihres Wirkmechanismus haben sie ein anderes Nebenwirkungsprofil als bisherige alternative Therapien. So können Checkpoint-Inhibitoren über die Aktivierung der körpereigenen Abwehr auch zu überschießenden Immunreaktionen u. a. an der Haut führen.

Die therapeutischen Anwendungsgebiete der Checkpoint-Inhibitoren, insbesondere der beiden Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab (Keytruda®) und Nivolumab (Opdivo®), haben sich seit der Erstzulassung 2015 deutlich erweitert. Wegen der spezifischen Wirkweise der Checkpoint-Inhibitoren, die eine Aktivierung von T-Zellen triggern, ist das Nebenwirkungsprofil von immunologisch vermittelten Reaktionen geprägt. Zumeist sind immunvermittelte Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren auftreten, durch Unterbrechung der Therapie, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar.

Tabelle: Immunvermittelte Nebenwirkungen von PD-1-Inhibitoren (Beispiele):

immunvermittelte Pneumonitis	
immunvermittelte Kolitis	
immunvermittelte Hepatitis	
immunvermittelte Nephritis	
immunvermittelte Hautreaktionen	
immunvermittelte Endokrinopathien	z. B. Hypophysitis, Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis
weitere immunvermittelte Nebenwirkungen	Uveitis, Arthritis, Myositis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie

NEBENWIRKUNGEN DER PD-1-INHIBITOREN AN DER HAUT

Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind in der Literatur mit einem breiten Spektrum von dermatologischen Nebenwirkungen an der Haut assoziiert worden, darunter inflammatorische und bullöse Reaktionen sowie Veränderungen der Keratinozyten und Melanozyten.¹ Sehr häufig bis häufig kommen Hautausschlag, Urtikaria, einschließlich papulöse Urtikaria, und generalisierter Pruritus sowie Hautde- bzw. -hypopigmentierung, Erythem und Ekzem vor. Es wird diskutiert, ob die Häufigkeit von Nebenwirkungen an der Haut mit steigender Exposition zunimmt, weshalb ein langdauerndes Monitoring von Patienten unter PD-1-Inhibitortherapie empfohlen wird.²

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen, z. B. exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Pemphigoid sowie generalisierter Hautausschlag und makulopapulöser Hautausschlag, psoriasiforme Dermatitis, lichenoider Keratose, Alopezie, akneiforme Dermatitis, sowie Änderungen der Haarfarbe werden ebenfalls beschrieben.

STEVENS-JOHNSON-SYNDROM (SJS) UND TOXISCH EPIDERMALNE NEKROLYSE (TEN) NACH PEMBROLIZUMAB

Im August 2017 wurde auf Vorschlag des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) die Fachinformation von Pembrolizumab (Keytruda®) geändert, da in seltenen Fällen bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, ein Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) beziehungsweise eine toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet wurden.³

Zwei Fälle eines SJS bei einer 50-jährigen Frau und einem 53-jährigen Mann mit metastasierendem Karzinom des Nasenrachenraumes bzw. mit metastasierendem Nierenzellkarzinom wurden von Saw et al. berichtet.⁴ Erstes Symptom war jeweils juckender Ausschlag an Händen bei einem Patienten bzw. an Handflächen und Fußsohlen bei dem zweiten Patienten. Erste Symptome traten am Therapietag 77 und 140 auf. Das SJS wurde bei beiden Patienten erfolgreich zunächst mit Kortikosteroiden, anschließend mit Cyclosporin behandelt.

Ein Fall einer mittels Biopsie bestätigten TEN (>80 Prozent der Körperoberfläche) mit tödlichem Ausgang wurde bei einem 68-jährigen Patienten mit metastasierendem Bronchialkarzinom aus Deutschland gemeldet. Der Patient entwickelte unmittelbar nach der zweiten Applikation mit Pembrolizumab eine stammbetonte Hautrötung mit Blasenbildung, die zu einer großflächigen Epidermolyse führte.

Die Fachinformation von Pembrolizumab wurde damit der von Nivolumab (Opdivo®) angepasst.⁵ Bereits im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4/2016⁶ hatte das Paul-Ehrlich-Institut über drei Fälle eines SJS/TEN aus Deutschland nach Nivolumab mit und ohne Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®) berichtet. Auch nach Ipilimumab sind Fälle eines SJS/TEN bekannt.⁷

Bei Anzeichen oder Symptomen von SJS oder TEN sollte die Gabe des jeweiligen PD-1-Inhibitors unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte der PD-1-Hemmer dauerhaft abgesetzt werden.

SJS und TEN gehören zu den schweren bullösen Hautreaktionen. Sie sind lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, die meist durch Arzneimittel ausgelöst werden. Das SJS ist durch das Auftreten atypischer Kokarden bzw. Maculae in großflächiger, meist stammbetonter Ausdehnung und das Vorliegen einer hämorrhagisch-erosiven Beteiligung mindestens einer Schleimhaut gekennzeichnet. Blasen und Erosionen machen weniger als zehn Prozent der Körperoberfläche aus. Bei der Übergangs-

form zwischen SJS und TEN sind zwischen 10 und 30 Prozent der Körperoberfläche betroffen. TEN mit Maculae stellt eine Maximalvariante des SJS dar (> 30 Prozent der Haut sind betroffen). Daneben unterscheidet man auch TEN mit großflächigem Erythem.

Die Diagnose wird zumeist anhand des klinischen und/oder des histologischen Bildes getroffen. Bei SJS und TEN findet sich ein ähnliches histopathologisches Bild mit nekrotischen Keratinozyten, die in disseminierter Verteilung vorliegen oder aber zu einer kompletten Nekrose der Epidermis führen. Daneben findet sich eine Vakuolisierung der Basalmembranzzone bis hin zur subepidermalen Spalte. In der oberen Dermis imponiert ein perivaskuläres, lymphohistiozytäres Infiltrat, in dem auch eosinophile Granulozyten vorkommen.⁸

FAZIT

- Bei den derzeit auf dem Markt verfügbaren PD-1-Inhibitoren ist ein breites Spektrum immunvermittelter Hautreaktionen beobachtet worden. Dazu gehören in seltenen Fällen auch Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN).
- Patienten sollten auf Zeichen schwerer Hautreaktionen einschließlich SJS/TEN überwacht werden.
- Bei unerwünschten Reaktionen Grad 3 oder bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Therapie unterbrochen werden.
- PD-1-Inhibitoren sind dauerhaft bei Grad-4-Reaktionen oder bestätigtem SJS oder TEN abzusetzen.

REFERENZEN

1. Curry JL et al.: Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol.* 2017;44:158-176
2. Collins LK et al.: Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer.* 2017;41(2):125-128
3. Fachinformation Keytruda®: www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf, Stand August 2017
4. Saw S et al: Pembrolizumab induced Stevens-Johnson Syndrome in non-melanoma patients. *European J Cancer.* 2017;81:237-239
5. Fachinformation Opdivo®: www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf, Stand August 2017
6. Heymans L et al.: Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach Checkpoint-Inhibitoren aus Deutschland. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 4/2016: 11-18; www.pei.de/bulletin-sicherheit
7. Fachinformation Yervoy®: www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf, Stand August 2017
8. Rzany B et al.: Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme majus (EEMM), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). *Br J Dermatol.* 1996;135(1):6-11

// SAPHO-Syndrom im Zusammenhang mit Adalimumab bei einem Patienten mit Morbus Crohn //

U. KÖBERLE

T. STAMMSCHULTE

(AkdÄ)

W. MOHL

(Gemeinschaftspraxis –
Endoskopiezentrum
DR. W. MOHL M.A.,
DR. B. JÜNGLING GBR,
Saarbrücken)

H.-H. PETER

(AkdÄ)

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

U. GUNDERT-REMY

(AkdÄ)

HINTERGRUND: MORBUS CROHN

Morbus Crohn (MC) zählt neben Colitis ulcerosa (CU) zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Häufig liegt ein schubförmiger Verlauf vor. Leitsymptome des MC (im Schub) sind anhaltende Diarrhö, Bauchschmerzen und Gewichtsverlust. Der Erkrankung liegt eine komplexe immunologische Störung zugrunde, die durch genetische und Umweltfaktoren beeinflusst wird. MC kann den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen – vom Mund bis zur Analregion. Als häufige Komplikation können Fisteln auftreten.¹ Extraintestinale Manifestationen, z. B. an Gelenken, Knochen, Haut oder Augen, sind möglich.^{1,2} Die Inzidenz von MC ist in Europa in den letzten Jahrzehnten angestiegen: Sie lag in den 1960-er Jahren bei 1,0/100.000 Personenjahren und 2010 bei 6,3/100.000 Personenjahren.³

Ziel der medikamentösen Behandlung ist zunächst die Remissionsinduktion. Hierzu stehen bei allenfalls mäßig ausgeprägtem lokal ileozökalem Befall Budesonid, bei einzelnen mild ausgeprägten Fällen mit Kolonbeteiligung Mesalazin oder Sulfasalazin zur Verfügung. Ansonsten erfolgt eine systemische Therapie mit Glukokortikoiden. Bei kompliziertem (insbesondere steroidabhängigem) Verlauf ist eine remissionserhaltende Behandlung indiziert, in erster Linie mit den Thiopurinen Azathioprin oder 6-Mercaptopurin. Alternativ kann bei Unverträglichkeit Methotrexat verabreicht werden. Bei unzureichendem Erfolg, intolerablen Nebenwirkungen, schlechter Prognose, fistulierendem oder bereits initial steroidrefraktärem Verlauf können die TNF-Inhibitoren Infliximab oder Adalimumab, alternativ der Anti-Integrin-Antikörper Vedolizumab oder der Interleukin-12/23-Antikörper Ustekinumab, eingesetzt werden.^{1,4-6}

Der AkdÄ wurde der Fall eines 26-jährigen Patienten berichtet, der seit seinem 14. Lebensjahr an Morbus Crohn mit ausgedehntem Befall fast des gesamten Magen-Darm-Traktes erkrankt war. Eine paraenteropathische Manifestation war bislang nicht bekannt. Er war vorbehandelt mit Mesalazin, Budesonid, Prednisolon sowie Azathioprin. Nachdem Letzteres wegen einer toxischen Hepatitis abgesetzt worden war, erfolgte die Umstellung auf Adalimumab (40 mg/zwei Wochen). Bei nur partieller Remission hierunter wurde die Dosis nach einigen Monaten auf 40 mg/Woche erhöht. Dies führte zu kompletter, anhaltender Remission. Etwa ein Jahr später entwickelte der Patient unter dieser Therapie eine ausgedehnte palmo-plantare pustulöse Psoriasis mit begleitenden axialen und peripheren skelettalen Schmerzen, die primär als Psoriasisarthritis diagnostiziert wurden.

Adalimumab wurde daraufhin abgesetzt und eine Behandlung mit Vedolizumab und Glukokortikoiden initiiert. Da hierunter die skelettalen Beschwerden weiter zunahmen und mit hochdosierten Glukokortikoiden behandelt werden mussten, erfolgte eine weiterführende rheumatologische, orthopädische und neurochirurgische Diagnostik. Diese zeigte zusammenfassend multifokale Entzündungsherde in der Hals- und Brustwirbelsäule (teilweise mit Deckplatteneinbrüchen) sowie eine Spondylodiszitis und Spondylitis im Bereich der Lendenwirbelsäule. Tuberkulose und andere Infekte von Lunge oder Wirbelsäule konnten radiologisch, histologisch und mikrobiologisch am Wirbelkörperpunktat sowie immunologisch (Quantiferon-Test) ausgeschlossen werden. Hinweise auf ein medikamentenassoziiertes, lupusartiges Syndrom lagen nicht vor (ANA und ssDNA-AK negativ). Ein Test auf HLA B27 war negativ. Es wurde die Diagnose eines SAPHO-Syndroms gestellt und ein Zusammenhang mit Adalimumab vermutet. Eine gleichzeitig festgestellte Osteoporose wurde mit Calcium, Vitamin D3 und Pamidronat behandelt. Die immunmodulatorische Therapie wurde auf Ustekinumab 90 mg alle acht Wochen subkutan umgestellt. Darunter besserten sich die skelettalen Symptome deutlich, wenn auch nicht komplett. Während der mehrmonatigen Nachbeobachtung blieb der MC in Remission.

Kasten: Fallbeschreibung

ADALIMUMAB

Adalimumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der spezifisch an TNF bindet und dessen biologische Funktion neutralisiert. Es beeinflusst durch TNF gesteuerte Reaktionen wie zum Beispiel Konzentrationsänderungen von Adhäsionsmolekülen, die für die Leukozytenmigration verantwortlich sind.^{7,8} Adalimumab wird angewandt zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn, der auf eine adäquate Vorbehandlung mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen hat oder bei Unverträglichkeit/Kontraindikation gegen diese Behandlungen. Ferner wird es in unterschiedlichen anderen Indikationen wie rheumatoide Arthritis, CU, Psoriasis und Psoriasisarthritis eingesetzt.⁷

SAPHO-SYNDROM

Das SAPHO-Syndrom (Synovitis, Arthritis, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung, die Haut, Gelenke und Knochen betrifft und zu hohem Leidensdruck bei Betroffenen führt. Die Pathogenese ist nicht vollständig geklärt.⁹⁻¹¹ Skelettale Beschwerden äußern sich meist als starke Schmerzen an der vorderen Brustwand, gefolgt von Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule. Hautveränderungen treten am häufigsten in Form der palmoplantaren Pustulose auf. Aber auch schwere Akne, pustulöse Psoriasis, Psoriasis vulgaris oder Hidradenitis suppurativa sind möglich.^{9, 11, 12} Die klinischen Symptome weisen eine hohe Variabilität auf: Hautsymptome gehen häufig den skelettalen Beschwerden voraus,¹¹ können sich aber auch gleichzeitig oder später manifestieren.⁹ Der Verlauf ist variabel und kann monophasisch, aber auch schubförmig-remittierend oder chronisch sein.⁹ Häufig wird die Diagnose erst mit Verzögerung gestellt.¹⁰

Das SAPHO-Syndrom ist mit einer geschätzten Häufigkeit von bis zu 0,04 Prozent selten und kann in jedem Alter auftreten. Überwiegend sind aber Kinder sowie Erwachsene jüngeren bis mittleren Alters betroffen.⁹ Das SAPHO-Syndrom und das damit verwandte Syndrom der chronisch rekurrenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO, chronic recurrent multifocal osteomyelitis) wurde seit den 1990-er Jahren in Fallberichten und Fallserien in Assoziation mit entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben.¹³⁻²⁰ Patienten mit MC sind häufiger betroffen als Patienten mit CU, Frauen überwiegen gegenüber Männern. Meist geht das SAPHO-Syndrom der Darmerkrankung voraus, in etwa einem Drittel der Fälle wird jedoch zuerst die Diagnose der entzündlichen Darmerkrankung gestellt, bevor im Mittel nach 8,5 Jahren (Range 3–20) das SAPHO-Syndrom festgestellt wird.¹⁹

Basierend auf Fallberichten und Fallserien erfolgt die (zumeist Off-Label-) Behandlung des SAPHO-Syndroms primär symptomatisch mit nicht steroidalen Antiphlogistika, wodurch jedoch häufig keine ausreichende Besserung erzielt werden kann. Die intraartikuläre oder systemische Behandlung mit Glukokortikoiden ist mit Nebenwirkungen behaftet, Rezidive nach Absetzen sind häufig. Zur Behandlung skelettaler Symptome werden Bisphosphonate (insbesondere Pamidronat) angewendet. Ferner werden verschiedene rheumatologische Basistherapeutika (u. a. Methotrexat, Sulfasalazin) eingesetzt, die unterschiedliche Resultate erzielen.^{9, 11, 12, 21}

Fallberichte weisen auf eine Wirksamkeit der TNF-Inhibitoren Infliximab^{11, 22}, Adalimumab^{11, 23} und Etanercept²⁴ hin. Dramatische Besserungen bereits nach der ersten Anwendung werden im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren beschrieben.⁹ In Fallberichten wird auch eine Wirksamkeit von Interleukin-1-, -17- und Interleukin-12/23-Inhibitoren berichtet.^{11, 21, 25}

REFERENZEN

1. Wehkamp J et al.: Inflammatory Bowel Disease. Dtsch Arztebl Int. 2016;113: 72-82
2. Barthel C et al.: Induction or exacerbation of psoriasis in patients with Crohn's disease under treatment with anti-TNF antibodies. Digestion. 2014;89:209-215
3. Burisch J et al.: The epidemiology of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2015;50:942-951
4. Gomollon F et al.: 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. 2017;11: 3-25
5. Feagan BG et al.: Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016;375:1946-1960
6. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation „Stelara® 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: März 2017
7. AbbVie Ltd: Fachinformation „Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen“. Stand: April 2017
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Biologische DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs oder „Basistherapeutika“). Dtsch Arztebl. 2010;107: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 7/2010
9. Nguyen et al.: The SAPHO syndrome. Seminars in arthritis and rheumatism 2012;42:254-265
10. Witt M et al.: Disease burden, disease manifestations and current treatment regimen of the SAPHO syndrome in Germany: results from a nationwide patient survey. Seminars in arthritis and rheumatism. 2014;43: 745-750
11. Firinu D et al.: SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. Curr Rheumatol Rep. 2016;18:35
12. Li C et al.: Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome: a single centre study of a cohort of 164 patients. Rheumatology (Oxford). 2016;55:1023-1030

PSORIASIS UND SAPHO-SYNDROM IM ZUSAMMENHANG MIT TNF-INHIBITOREN

Neues Auftreten oder eine Verschlechterung einer bestehenden Psoriasis werden in den Fachinformationen aller in Deutschland verfügbaren TNF-Inhibitoren als häufige ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)^{7, 26} oder gelegentliche ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)²⁷⁻²⁹ Nebenwirkung genannt. Dabei kann es sich um pustulöse Formen wie die palmoplantare pustulöse Psoriasis handeln.^{7, 26-29} Das SAPHO-Syndrom beziehungsweise dessen weitere einzelne Symptome (Synovitis, Arthritis, Hyperostose, Osteitis) werden in keiner der genannten Fachinformationen als Nebenwirkung genannt.

In der Literatur werden Psoriasis/psoriasiforme Hautläsionen im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren bei rheumatologischen Patienten³⁰⁻³² und auch bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben.^{2, 33-36} Überwiegend sind Frauen und Patienten mit MC betroffen.^{35, 37} Für Patienten mit MC wird die Häufigkeit einer TNF-assoziierten Psoriasis auf drei Prozent geschätzt.³⁴ Meist entfaltet sich die Psoriasis innerhalb der ersten Behandlungsmonate,^{2, 33, 34, 36, 37} überwiegend als Plaque-Psoriasis oder als palmoplantare pustulöse Psoriasis.³⁷ Exazerbationen einer vorbestehenden Psoriasis, aber auch ein Neuaufreten von Psoriasis ohne persönliche oder familiäre Anamnese sind möglich.^{2, 34} Häufig sind die Hautsymptome mild und die TNF-Inhibitoren können bei zusätzlicher dermatologischer Behandlung fortgeführt werden.³⁵

Zum SAPHO-Syndrom im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren liegen publizierte Fallberichte zu Infliximab³⁸ und Adalimumab³⁹ vor. Zudem gibt es weitere Berichte in der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (www.adrreports.eu/de/index.html; Stand: 05.09.2017).

Sowohl das Auftreten einer Psoriasis als auch eines SAPHO-Syndroms im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren erscheint paradox: Einige TNF-Inhibitoren gelten als wirksam in der Behandlung der Psoriasis/Psoriasisarthritis³⁴ beziehungsweise besitzen eine entsprechende Zulassung.^{7, 26-29} Auch in der Behandlung des SAPHO-Syndroms gibt es Hinweise auf eine Wirksamkeit von TNF-Inhibitoren.⁹ Andere paradoxe entzündliche Erkrankungen im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren wurden beschrieben.⁴⁰

DISKUSSION

Das paradoxe Aufflammen einer Psoriasis unter TNF-Inhibitoren wie im dargestellten Fall ist in der Literatur bekannt^{2, 11, 22, 30-36} und in den Fachinformationen^{7, 26-29} beschrieben. Die Umstellung auf Vedolizumab kann in einem solchen Fall eine sinnvolle Option sein, da laut Fachinformation hierunter Psoriasis als Nebenwirkung nicht bekannt ist.⁴¹ In einer Fallserie von drei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung, die im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren Hautreaktionen (einschließlich Psoriasis) entwickelt hatten, besserten sich diese Nebenwirkungen nach Umstellung auf Vedolizumab.⁴² Allerdings liegt auch ein Fallbericht von Psoriasis im Zusammenhang mit Vedolizumab vor.⁴³

Im obigen Fallbeispiel lässt sich nicht eindeutig klären, ob das Auftreten der Psoriasis und des nachfolgenden SAPHO-Syndroms im Sinne einer extraintestinalen Manifestation des MC oder als Nebenwirkung von Adalimumab einzuschätzen ist. Beides kann in Assoziation mit MC auftreten.^{19, 44, 45} Psoriasis ist jedoch auch eine bekannte Nebenwirkung von TNF-Inhibitoren^{7, 26-29} und auch für das SAPHO-Syndrom gibt es Hinweise auf TNF-Inhibitoren als Auslöser.^{38, 39} Denkbar ist, dass im Fallbeispiel Adalimumab das Aufflammen der Psoriasis als erstes Symptom eines SAPHO-Syndroms getriggert hat,^{7, 11} das durch Adalimumab zeitweilig unterdrückt wurde^{9, 11} und sich nach dessen Absetzen voll manifestieren konnte.

13. Kahn MF et al.: Chronic enterocolopathies and SAPHO syndrome. 8 cases. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires*. 1992;59:91-94
14. Bogнар M et al.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with Crohn's disease. *Am J Med Sci*. 1998;315:133-135
15. Dharancy S et al.: The synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome, a rare extra-digestive manifestation of Crohn's disease. Presentation of 1 case and review of the literature. *Gastro-entérologie clinique et biologique*. 1998;22:240-243
16. Bazrafshan A et al.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with ulcerative colitis: a case report. *Journal of pediatric surgery*. 2000;35:1520-1522
17. Schilling F et al.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with chronic inflammatory bowel disease: enteropathic CRMO. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2003;62:527-538
18. Siau K et al.: SAPHO syndrome in an adult with ulcerative colitis responsive to intravenous pamidronate: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2010;30:1085-1088
19. Naves JE et al.: A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association. *Dig Dis Sci*. 2013;58:2138-2147
20. van Ommen C et al.: A case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with crohn's disease. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2015;78:240-243
21. Abourazzak FE et al.: Etanercept in the treatment of SAPHO syndrome: Which place? *European journal of rheumatology*. 2014;1:125-128
22. Massara A et al.: In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:30-733
23. Castellvi I et al.: Successful treatment of SAPHO syndrome with adalimumab: a case report. *Clin Rheumatol*. 2010;29:1205-1207

FAZIT

Der dargestellte Fall sowie weitere Berichte aus der Literatur weisen darauf hin, dass bei einer Behandlung des Morbus Crohn mit TNF-Inhibitoren wie Adalimumab ein SAPHO-Syndrom auftreten kann. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist nicht bekannt. Der dargestellte Fall verdeutlicht aber, dass eine Behandlung von immunologischen Erkrankungen mit Arzneimitteln, die ihrerseits das Immunsystem beeinflussen, komplex ist und eine weitere, teils unvorhersehbare, Dysbalance des Immunsystems nach sich ziehen kann. Bei entsprechendem Verdacht sollte rasch eine spezifische Diagnostik und Therapie eingeleitet werden.

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren sollten der AkdÄ gemeldet werden.

24. Zhang L, Gao Z: Etanercept in the treatment of refractory SAPHO syndrome. *American journal of clinical and experimental immunology*. 2016;5:62-66
25. Wendling D et al.: IL-23/Th17 targeted therapies in SAPHO syndrome. A case series. *Joint Bone Spine*. 2017 May 19; pii: S1297-319X(17)30107-0
26. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: Juni 2016
27. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation „Enbrel® 50 mg Fertigspritze“. Stand: April 2016
28. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „Simponi® 100 mg Injektionslösung, vorgefüllter Injektor/Fertigspritze“. Stand: Februar 2017
29. UCB Pharma GmbH: Fachinformation „Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen“. Stand: Januar 2017
30. Lee HH et al.: Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol*. 2007;156:486-491
31. Wollina U et al.: Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:1-14
32. Exarchou SA et al.: Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2009;38:328-331
33. Cullen G et al.: Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34:1318-1327
34. Moran GW et al.: Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38:1002-1024
35. Afzali A et al.: The association of psoriasiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series. *J Crohns Colitis*. 2014;8:480-488
36. George LA et al.: Psoriasiform Skin Lesions Are Caused by Anti-TNF Agents Used for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60:3424-3430
37. Brown G et al.: Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:334-341
38. Van Den Eynde et al.: Crohn's disease and the SAPHO syndrome during treatment with infliximab: a case report and review of literature. *Gastro-entérologie clinique et biologique*. 2007;31:607-610
39. Amano H et al.: Paradoxical SAPHO syndrome observed during anti-TNFalpha therapy for Crohn's disease. *Biologics : targets & therapy*. 2017;11:65-69
40. Havmose M et al.: Development of paradoxical inflammatory disorders during treatment of psoriasis with TNF inhibitors: a review of published cases. *Int J Dermatol*. 2017 Jul 24; doi: 10.1111/ijd.13691
41. Takeda GmbH: Fachinformation „Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: November 2015
42. Pijls PA et al.: Vedolizumab is an effective alternative in inflammatory bowel disease patients with anti-TNF-alpha therapy-induced dermatological side effects. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2016;48:1391-1393
43. Sody E et al.: Psoriasis Induced by Vedolizumab. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23:E9-e11
44. Egeberg A et al.: Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016;175:487-492
45. Kim M et al.: Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:40-48

// Denosumab (Prolia[®], XGEVA[®]): Fallberichte von Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs //

L. HEYMANS

(PEI)

Im Juni 2014 berichtete das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) über das schon länger bekannte Risiko für Kieferosteonekrosen (ONJ, osteonecrosis of the jaw) unter der Behandlung mit Denosumab (Prolia[®], XGEVA[®]). Inzwischen sind auch einzelne Verdachtsfälle zu Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs (ONEAC, osteonecrosis of the external auditory canal) berichtet worden. Verdachtsfälle zu ONEAC waren bisher nur für Bisphosphonate bekannt. Im Folgenden werden der bisher einzige Verdachtsfall aus Deutschland sowie die aktuellen Änderungen in den Fachinformationen von Prolia[®] und XGEVA[®] beschrieben. Fachkreise sollten bei Patienten unter Denosumab mit Ohrsymptomen die Möglichkeit einer ONEAC in Betracht ziehen.

HINTERGRUND

Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper. Denosumab bindet an RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) und bewirkt über die Unterbrechung der RANKL/RANK-Interaktion eine Hemmung der Osteoklasten. Die Darreichungsform von Denosumab 60 mg (ProliaR 60 mg) ist eine Injektionslösung als Fertigspritze. Das Anwendungsgebiet von Prolia[®] besteht in der Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko sowie in der Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko. Die empfohlene Dosierung von Prolia beträgt 60 mg alle sechs Monate als subkutane Injektion.¹

In der onkologischen Indikation dient Denosumab (XGEVA[®] 120 mg Injektionslösung) zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren sowie der Behandlung von Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt. Hier beträgt die Dosierung 120 mg s. c. alle vier Wochen.

Ergänzend müssen alle Patienten angemessen beziehungsweise täglich (bei XGEVA[®]) Kalzium und Vitamin D erhalten, sofern nicht eine Hyperkalzämie besteht.²

Die Behandlung mit Denosumab ist unter anderem verbunden mit dem bereits länger bekannten Risiko für Kieferosteonekrosen (ONJ). Die ONJ wurde im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 2/2014, thematisiert.³

Die ONEAC wurden als Klasseneffekt aller Bisphosphonate erkannt und in die Auflistung der Nebenwirkungen und mit einem Warnhinweis in die Fachinformation aufgenommen (siehe auch Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 4/2015).⁴ Für Denosumab konnte zum damaligen Zeitpunkt keine Evidenz für einen kausalen Zusammenhang gezeigt werden.

Seit September 2015 steht die Kodierung „Osteonekrose des äußeren Gehörgangs“ beziehungsweise „Osteonecrosis of external auditory canal“ in der MedDRA-Systematik (Medical Dictionary for Regulatory Activities) zur Verfügung. Inzwischen liegen fünf internationale ONEAC-Meldungen zu Denosumab vor, darunter ein deutscher Verdachtsfall, der im Folgenden skizziert wird.

FALLBERICHT AUS DEUTSCHLAND

Eine 74-jährige Patientin erhielt Prolia® (60 mg Denosumab) zur Therapie einer Osteoporose. Nähere Angaben, insbesondere zum Grad der Osteoporose, zur Dosierung und zu den Behandlungsintervallen, konnten nicht ermittelt werden. Anamnestisch bestand eine Neurodermatitis, ein zunächst berichteter Diabetes mellitus konnte in nachfolgenden Untersuchungen nicht verifiziert werden.

Unter der Behandlung mit Prolia® wurde eine rechtsseitige Gehörgangnekrose mitgeteilt, die mit einer Minderung des Hörvermögens auf der betroffenen Seite einherging und eine Klinikaufnahme zur Abtragung der Nekrosen (sog. Debridement) in Allgemeinnarkose erforderte. Zu diesem Zeitpunkt wurde Prolia® abgesetzt.

Histologisch gesichert bestanden auf dem Boden einer narbigen Veränderung der Gehörgangshaut im Meatus acusticus externus mit chronisch unspezifischer Entzündung eine bakteriell infizierte Nekrose und dystrophe Verkalkungen. In der Magnetresonanztomografie konnte die Ausbreitung des Prozesses mit Verdacht auf Infiltration des rechten Kiefergelenks bestätigt werden. Die Szintigrafie bot keinen Anhalt für floride Veränderungen der Knochen- oder Gelenkstrukturen in der betroffenen Lokalisation. Die weitere Behandlung erfolgte unter der Annahme einer chronischen Otitis externa necroticans. Die Patientin konnte 18 Tage nach stationärer Aufnahme in die ambulante Betreuung entlassen werden. In einem Nachbericht, der sich auf den Zeitraum von einem bis zwei Monaten nach erster Hospitalisierung bezog, wurde eine langsame Besserung unter wechselnder Antibiose nach Resistenzbestimmung mitgeteilt. Zuletzt wurden bei einer Untersuchung zehn Monate nach Auftreten der ONEAC ein reizloser Gehörgang und ein reizloses Trommelfell rechts gesehen. In der Tubenmanometrie war rechts bei 30, 40 und 50 mbar keine Tubenöffnung auslösbar. Bestehen blieben eine einseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit von 30 db bei 600 Hz, abfallend auf 55 bis 60 db bei 15,5 bis 6 kHz, und ein hochtonbetonter Innenohrverlust.

ÄNDERUNG DER FACHINFORMATION

Weltweit wurden fünf Berichte einer ONEAC unter Anwendung von Denosumab bekannt (Stand September 2017). Die Indikation für die Behandlung mit Denosumab war in vier Fällen eine Osteoporose und in einem Fall Knochenmetastasen.

Der zugrunde liegende Pathomechanismus dürfte dem der Kiefernekrosen nach Denosumabexposition entsprechen. Ähnlich wie bei den Bisphosphonaten ist die Häufigkeit von Kiefernekrosen in der Osteoporoseindikation selten. Das Auftreten von ONEAC stellt nach heutigem Kenntnisstand eine Rarität dar. Die Prolia®- und XGEVA®-Fachinformationen sind im Juni 2017 entsprechend aktualisiert worden.^{1,2} Das Risiko einer Osteonekrose des äußeren Gehörgangs wurde jeweils in den Abschnitten 4.4 und 4.8 eingefügt. In der tabellarischen Auflistung der unerwünschten Wirkungen wurde die Häufigkeit als „nicht bekannt“ kategorisiert.

Die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.8) enthalten nun folgende Ausführungen zur Osteonekrose des äußeren Gehörgangs:

„Bei der Anwendung von Denosumab wurde über Osteonekrose des äußeren Gehörgangs berichtet. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Osteonekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und Chemotherapie und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Osteonekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Denosumab erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohrinfektionen, vorstellig werden.“

FAZIT

Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs (ONEAC) wurden unter Bisphosphonat- und Denosumabbehandlung beobachtet. Die Meldungen zu Denosumab sind bisher äußerst rar (Einzelfallmeldungen).

Die Möglichkeit einer ONEAC sollte differenzialdiagnostisch bei Denosumab-exponierten Patienten mit Ohrsymptomen wie einer chronischen Entzündung des Ohrkanals oder einem Cholesteatom in Betracht gezogen werden. Als Risikofaktoren gelten Steroidgebrauch, Chemotherapie, lokale Infektionen oder Traumen.

Ärzte sollten ihre Patienten auffordern, Schmerzen, Ausfluss oder Entzündung im Bereich des Ohres mitzuteilen.

Das Paul-Ehrlich-Institut bittet die Fachkreise, an die Möglichkeit einer ONEAC unter Denosumab zu denken und Verdachtsfälle zu melden.

REFERENZEN

1. Fachinformationen Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; (Stand Juni 2017); www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf
2. Fachinformation XGEVA® 120 mg Injektionslösung; (Stand Juni 2017); www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf
3. Hafner-Blumenstiel V et al.: Kieferosteonekrosen und schwere Hypokalzämien unter Therapie mit Denosumab. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2/2014: 21-29
4. Diesinger C, Heymans L: Osteonekrosen des Kiefers und Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs unter der Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab – neue risikominimierende Maßnahmen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4/2015: 3-9

// Verschreibungspflicht //

M. HUBER
A. BLUMBERG
S. CHATTERJEE
(BfArM)

Bestimmte Arzneimittel dürfen nur bei Vorliegen einer ärztlichen, zahnärztlichen oder tierärztlichen Verschreibung an Verbraucher abgegeben werden. Diese Arzneimittel unterliegen somit der Verschreibungspflicht. Der Abgabestatus eines Arzneimittels wird auch als Verkaufsabgrenzung bezeichnet. Verschiedene Kriterien entscheiden darüber, ob ein Arzneimittel verschreibungspflichtig ist. Der folgende Artikel gibt einen kurzen Überblick über die gesetzlichen Grundlagen und weiteren Regelungen zur Verschreibungspflicht von Arzneimitteln und stellt das Verfahren zur Entlassung aus der beziehungsweise Unterstellung unter die Verschreibungspflicht vor.

GESETZLICHE GRUNDLAGEN

Die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln ist in § 48 des Arzneimittelgesetzes (AMG) geregelt. In Absatz 1 ist festgelegt, welche Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterliegen (Kasten 1).

Kasten 1: Kriterien für die Verschreibungspflicht

Verschreibungspflichtig sind Arzneimittel,

1. die durch Rechtsverordnung bestimmte Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände sind oder denen solche Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen zugesetzt sind,
2. die nicht unter Nummer 1 fallen und zur Anwendung bei Tieren, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen, bestimmt sind oder
3. die Stoffe mit in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannten Wirkungen oder Zubereitungen solcher Stoffe enthalten.

Solche Arzneimittel dürfen nur bei Vorliegen einer ärztlichen, zahnärztlichen oder tierärztlichen Verschreibung an Verbraucher abgegeben werden.

In § 48 Absatz 2 AMG wird das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) ermächtigt, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi) die o. g. Rechtsverordnungen mit Zustimmung des Bundesrates im Falle von Humanarzneimitteln zu erlassen. Die Rechtsverordnung wird vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) im Einvernehmen mit dem BMG und dem BMWi erlassen, soweit es sich um Arzneimittel handelt, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind.

Die Rechtsverordnung ergeht im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit, soweit es sich um radioaktive Arzneimittel und um Arzneimittel handelt, bei deren Herstellung ionisierende Strahlen verwendet werden.

Im Rahmen der Rechtsverordnung können u. a. Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen bestimmt werden, deren Wirkungen in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind und die damit verschreibungspflichtig sind. Sobald ein solcher Stoff in die entsprechende Rechtsverordnung aufgenommen wurde, gilt die Verschreibungspflicht nach der Rechtsverordnung.

Weiterhin können Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände (z. B. Intrauterinpressare zur Schwangerschaftsverhütung) bestimmt werden,

- a) die die Gesundheit des Menschen oder, sofern sie zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, die Gesundheit des Tieres, des Anwenders oder die Umwelt auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unmittelbar oder mittelbar gefährden können, wenn sie ohne ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Überwachung angewendet werden,
- b) die häufig in erheblichem Umfang nicht bestimmungsgemäß gebraucht werden, wenn dadurch die Gesundheit von Mensch oder Tier unmittelbar oder mittelbar gefährdet werden kann, oder
- c) sofern sie zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, deren Anwendung eine vorherige tierärztliche Diagnose erfordert oder Auswirkungen haben kann, die die späteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erschweren oder überlagern.

Die Verschreibungspflicht für Arzneimittel kann aufgehoben werden, wenn auf Grund der bei der Anwendung des Arzneimittels gemachten Erfahrungen die vorgenannten Voraussetzungen nicht oder nicht mehr vorliegen. Bei Stoffen mit in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannten Wirkungen kann die Verschreibungspflicht frühestens drei Jahre nach Inkrafttreten der zugrunde liegenden Rechtsverordnung wieder aufgehoben werden.

Die Verschreibungspflicht kann auf bestimmte Dosierungen, Potenzierungen, Darreichungsformen, Fertigarzneimittel oder Anwendungsbereiche beschränkt werden. Entsprechendes gilt auch für eine Aufhebung der Verschreibungspflicht. Ebenso kann eine Ausnahme von der Verschreibungspflicht für die Abgabe an Hebammen und Entbindungspfleger vorgesehen werden, soweit dies für eine ordnungsgemäße Berufsausübung erforderlich ist.

Zum 1. Januar 2006 trat die Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung – AMVV) in Kraft. Zur AMVV gehören inzwischen zwei Anlagen:

- Anlage 1 enthält unter grundsätzlicher Verwendung der INN*-Nomenklatur eine alphabetisch geordnete Auflistung der verschreibungspflichtigen Stoffe und Zubereitungen. Ausnahmen von der Verschreibungspflicht bestehen für bestimmte Homöopathika.
- Anlage 2 ist relevant für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen.

Die AMVV und ihre Anlagen werden regelmäßig aktualisiert – zuletzt durch die „Fünfzehnte Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 27. September 2016“. Die Rechtsverordnungen werden nach Anhörungen von Sachverständigen erlassen, es sei denn, es handelt sich um Stoffe mit in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannten Wirkungen oder Zubereitungen solcher Stoffe. Ebenfalls von einer Anhörung ausgenommen sind Arzneimittel, die von der Europäischen Kommission zentral zugelassen wurden oder die solchen Arzneimitteln im Hinblick auf Wirkstoff, Indikation, Wirkstärke und Darreichungsform entsprechen.

SACHVERSTÄNDIGEN-AUSSCHUSS FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Details zur Anhörung von Sachverständigen sind in § 53 AMG geregelt. Durch die Arzneimittel-Sachverständigen-Verordnung (AMSachvV) wurde der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht errichtet. Diesem gehören Sachverständige aus der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft sowie Sachverständige der Arzneimittelkommissionen der Ärzte, Tierärzte und Apotheker an. Im § 53 AMG ist festgelegt, dass die Vertreterinnen und Vertreter der medizinischen und pharmazeutischen Praxis und der pharmazeutischen Industrie ohne Stimmrecht an den Ausschusssitzungen teilnehmen. Die

* International Nonproprietary Name

AMSachV regelt die weiteren Details bezüglich der genauen Zusammensetzung des Ausschusses, der Berufung seiner Mitglieder und des Verfahrens des Ausschusses. Kasten 2 informiert über die Zusammensetzung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht.

Kasten 2: Zusammensetzung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht¹**Stimmberechtigte Mitglieder**

2 Hochschullehrer der Pharmakologie, davon 1 Hochschullehrer des Faches Veterinärmedizin und 1 Hochschullehrer der Klinischen Pharmakologie

2 Hochschullehrer der Pharmazie, davon 1 Hochschullehrer des Faches Klinische Pharmazie

2 Hochschullehrer des Faches Innere Medizin, davon 1 Hochschullehrer des Faches Veterinärmedizin

1 Hochschullehrer des Faches Allgemeinmedizin

1 Hochschullehrer des Faches Kinder- und Jugendmedizin

1 Hochschullehrer der medizinischen Statistik oder der Epidemiologie

1 Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

1 Mitglied der Arzneimittelkommission der Tierärzte

1 Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker

Nicht stimmberechtigte Mitglieder

1 Facharzt für Allgemeinmedizin

1 Facharzt für Innere Medizin

1 Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin

1 Zahnarzt

1 Tierarzt

1 Heilpraktiker

1 Vertreter der Apothekerschaft

2 Vertreter der humanpharmazeutischen Industrie

1 Vertreter der veterinärpharmazeutischen Industrie

Jedes Mitglied im Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht hat eine Stellvertretung. Mitglieder und ihre Stellvertretungen werden durch das BMG im Einvernehmen mit dem BMEL einheitlich für den Zeitraum von jeweils fünf Jahren berufen.

Die Ausschusssitzungen werden unter dem Vorsitz des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) durchgeführt und sind nicht öffentlich. Die Geschäftsführung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht erfolgt durch das BfArM, die Geschäftsstelle ist dort in der Abteilung Pharmakovigilanz angesiedelt.

In der AMSachV ist auch festgelegt, dass sich der Ausschuss eine Geschäftsordnung gibt, die der Zustimmung des BMG und des BMEL bedarf und die auf der Website des BfArM publiziert wird.²

GESCHÄFTSORDNUNG

Am 19. Januar 2016 wurde die neue Geschäftsordnung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht verabschiedet; sie trat mit Wirkung vom 2. Februar 2016 in Kraft. Die Mitgliedschaft im Sachverständigen-Ausschuss ist ein persönliches Ehrenamt. Bei der Ausübung dieses Amtes sind die Mitglieder nur ihrem Gewissen verpflichtet und zu unparteiischer Wahrnehmung ihrer Aufgaben verpflichtet. Sie sind nicht an Weisungen gebunden. Für ihre Beurteilungen im Rahmen der Ausschussarbeit sind ausschließlich wissenschaftliche Überlegungen zur Risikobetrachtung unter Berücksichtigung der therapeutischen Anwendung maßgeblich. In der Geschäftsordnung finden sich weiterhin Festlegungen bezüglich der Verpflichtung zur Vertraulichkeit für die teilnehmenden Personen, wobei Informationen, die vom BfArM in einem Kurz- bzw. Ergebnisprotokoll veröffentlicht wurden, ausdrücklich nicht der Vertraulichkeit unterliegen.

Gemäß AMSachvV setzt sich der Ausschuss aus stimmberechtigten und nicht stimmberechtigten Mitgliedern bzw. deren Stellvertretungen zusammen. Stimmberechtigt sind die als solche berufenen Mitglieder, im Falle ihrer Verhinderung jeweils ihre Stellvertretungen.

An den Ausschusssitzungen können auch Vertreterinnen und Vertreter des BfArM, des BVL, des PEI, des BMG sowie des BMEL teilnehmen. Externe sachverständige Personen können nach mehrheitlicher Zustimmung der Stimmberechtigten hinzugezogen werden. Diese sollen durch ihre wissenschaftliche Expertise Informationen einbringen, die über den Inhalt der Antragsunterlagen hinausgehen. Die Teilnahme an der Sitzung des Ausschusses beschränkt sich auf den Vortrag zum jeweiligen Tagesordnungspunkt und die Beantwortung diesbezüglicher Fragen.

Beschlüsse werden mit der Mehrheit der anwesenden Stimmberechtigten gefasst. Als Grundlage für die Beschlussfassung legen – abhängig von den betroffenen Arzneimitteln – das BfArM, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) beziehungsweise das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zu jeder Sachfrage in der Regel eine begründete Stellungnahme vor. Der Sachverständigen-Ausschuss beschließt über Empfehlungen an das BMG und – soweit es sich um Arzneimittel handelt, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind – an das BMEL grundsätzlich nach mündlicher Erörterung. In Ausnahmefällen können Empfehlungen auch im schriftlichen Verfahren beschlossen werden. Eine Liste der Mitglieder und Stellvertretungen der jeweils aktuellen Berufenungsperiode ist auf der Website des BfArM öffentlich einsehbar.

Die Geschäftsstelle fertigt von jeder Ausschusssitzung ein Kurzprotokoll der Abstimmungsergebnisse (ausgewiesen als mehrheitlich oder einstimmig) an, das in der Regel am Folgetag der Sitzung auf der Website des BfArM veröffentlicht wird. Außerdem erstellt die Geschäftsstelle ein Ergebnisprotokoll mit den wesentlichen Inhalten der Beratungen, das einschließlich der Anlagen ebenfalls auf der Website des BfArM publiziert wird. Zu diesem Zeitpunkt informiert die Geschäftsstelle jeden Antragsteller über das jeweilige Beratungsergebnis unter Verweis auf das Ergebnisprotokoll.

ANTRAGSVERFAHREN ZUR ÄNDERUNG DER AMVV

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht tagt im Regelfall zweimal pro Jahr. Er beschließt Empfehlungen zu Anträgen auf Änderung der AMVV. Fristen für die Antragsstellung sind jeweils der 1. März und der 15. September eines Jahres. Es können Anträge auf Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht oder aber auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht gestellt werden. Eine Antragsstellung kann von unterschiedlichen Interessenten erfolgen; überwiegend sind dies pharmazeutische Unternehmer oder Behörden. Eine kurze Anleitung zur Antragsstellung sowie

Vorgaben zu den einzureichenden Unterlagen finden sich auf der Website des BfArM. Bei Bedarf kann vor Antragstellung jederzeit eine Beratung zu Verfahrensfragen oder zu inhaltlichen Aspekten erfolgen. Der Antrag ist dann an die Geschäftsstelle zu senden.

Nach Antragseingang wird dieser validiert. Hierbei wird beispielsweise geprüft, ob die beantragte Änderung der Verkaufsabgrenzung vor dem Hintergrund der rechtlichen Vorgaben überhaupt zulässig ist. Als Grundlage für die Beschlussfassung im Sachverständigen-Ausschuss erstellt dann die jeweils zuständige Behörde eine fachliche Stellungnahme, die den Ausschussmitgliedern und ihren Stellvertretungen spätestens vier Wochen vor der Sitzung zugehen soll.

Nachdem der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht seine Empfehlungen abgegeben hat, beginnt das Verordnungsgebungsverfahren zur Änderung der AMVV. In der Regel folgt der Verordnungsgeber den Empfehlungen des Ausschusses. Er kann aber auch von den Empfehlungen des Ausschusses abweichen. Dies kann zum Beispiel dann der Fall sein, wenn eine Empfehlung des Ausschusses an eine Änderung der Zulassung der betroffenen Arzneimittel geknüpft wird, die nicht vorgenommen werden kann und damit der Umsetzung der Empfehlung im Weg steht. Das Verordnungsgebungsverfahren endet mit der Publikation der Änderungsverordnung, die im Bundesgesetzblatt Teil I erfolgt.

Die Tabelle auf Seite 18 gibt einen Überblick über die Beratungsergebnisse des Ausschusses für den Zeitraum 2014 bis 2017.

Im Folgenden werden zwei Beispiele, Glukokortikoide zur intranasalen Anwendung sowie Selen zum inneren Gebrauch, näher vorgestellt.

GLUKOKORTIKOIDE ZUR INTRANASALEN ANWENDUNG

Beclometason zur intranasalen Anwendung wurde am 1. Juli 1997 unter bestimmten Bedingungen zur Kurzzeitbehandlung der saisonalen allergischen Rhinitis aus der Verschreibungspflicht entlassen. Die Substanz war mehr als 15 Jahre lang das einzige verschreibungsfrei erhältliche intranasal anzuwendende Glukokortikoid in Deutschland.

Im Juli 2014 empfahl der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht, basierend auf dem Antrag einer Firma, auch Fluticasonpropionat zur intranasalen Anwendung von der Verschreibungspflicht auszunehmen. Im Januar 2015 erfolgte Gleiches für den Wirkstoff Mometason.

Die konkreten Positionsformulierungen für die AMVV wurden jeweils von den antragstellenden Firmen vorgeschlagen und differierten insbesondere hinsichtlich Indikation, Dosis-/Packungsgrößen- und Altersbegrenzung. Nach Auffassung des BfArM lagen aber keine wesentlichen Sicherheitsaspekte vor, die eine unterschiedliche Formulierung mit Ausnahme der Tagesdosis begründet hätten. Ein nicht einheitlicher Wortlaut hätte vielmehr den Eindruck erwecken können, dass entsprechende Unterschiede existieren. Das BfArM hat deshalb zur Vereinheitlichung der Verkaufsabgrenzung einen harmonisierten Wortlaut für die Positionsformulierungen der drei Glukokortikoide zur intranasalen Anwendung vorgeschlagen und zu den o. g. Differenzen entsprechende Abwägungen getroffen:

Indikation: Das Anliegen war primär, Patienten die Selbstbehandlung der saisonalen allergischen Rhinitis zu ermöglichen. Da es sich bei der allergischen Rhinitis um eine systemische Erkrankung mit hoher Komorbidität, z. B. Asthma und atopische Dermatitis, handelt, sollte der Therapie eine ärztliche Diagnostik vorausgehen. Die Ergänzung des Passus „nach der Erstdiagnose einer saisonalen allergischen Rhinitis durch einen Arzt“ (analog zu den AMVV-Positionen zu Almotriptan und Naratriptan) war daher aus Sicht des BfArM erforderlich. Eine Anwendung zu prophylaktischen Zwecken (→ Fluticason) ebenso wie die Behandlung anderer Formen als der saisonalen allergischen Rhinitis sollten weiterhin

Tabelle: Übersicht der Beratungsergebnisse des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht 2014 bis 2017

pU=pharmazeutischer Unternehmer

Sitzung	Anträge (Antragsteller)	Ausschuss-empfehlung
78. Sitzung (27. Juni 2017)	Methohexital (Behörde)	Annahme
	Milnacipran (Behörde)	Annahme
	Procaïn (pU)	Ablehnung
	Doxylamin (Behörde)	Annahme
	Zubereitung aus Ibuprofen und Coffein (pU)	Annahme
77. Sitzung (17. Januar 2017)	Zubereitung aus Aciclovir und Hydrocortison (pU)	Annahme
	Zubereitung aus Ibuprofen und Coffein (pU)	Ablehnung
	Ibuprofen – zur transdermalen Anwendung (pU)	Annahme
	Selen (Behörde)	Annahme
	Colecalciferol (Behörde)	Ablehnung
76. Sitzung (28. Juni 2016)	Zubereitung aus Methopren und Fipronil (pU)	Annahme
	Ephedrinhaltige Parenteralia (Behörde)	Annahme
	Succimer (Bürger)	Annahme
75. Sitzung (19. Januar 2016)	Metronidazol (pU)	Ablehnung
	Beclometason, Fluticason, Mometason (Behörde)	Annahme
	Cannabidiol (Behörde)	Annahme
	Sammelposition Amenorrhö (Behörde)	Annahme
74. Sitzung (30. Juni 2015)	Adapalen (pU)	Ablehnung
	Colocythidis fructus (pU)	Ablehnung
73. Sitzung (13. Januar 2015)	Alfatradiol (Behörde)	Annahme
	Racecadotril (pU)	Annahme
	Mometason (pU)	Annahme
72. Sitzung (01. Juli 2014)	Metronidazol (pU)	Ablehnung
	Fluticason (pU)	Annahme
	Racecadotril (pU)	Ablehnung
	Famciclovir (pU)	Ablehnung
71. Sitzung (14. Januar 2014)	Praziquantel (Behörde)	Annahme
	Chinin (Behörde)	Annahme
	Ketotifen (pU)	Annahme
	Levonorgestrel zur Notfallkontrazeption (Behörde)	Annahme

der Verschreibungspflicht unterliegen. Hier wurde die Notwendigkeit einer ärztlichen Überwachung und Therapieführung für erforderlich angesehen.

Dosis-/Packungsgrößenbegrenzung: Es wurde eine Dosisbegrenzung (Angabe der Tagesdosis) befürwortet, welche die Anwendung der regulären Dosis (Beclometason: 400 Mikrogramm, Fluticason/Mometason: 200 Mikrogramm) im Rahmen der Selbstmedikation ermöglicht. Eine Packungsgrößenbegrenzung wurde u. a. deshalb kritisch gesehen, weil unklar ist, welcher Behandlungszeitraum (auch vor dem Hintergrund der Wirkweise der Glukokortikoide) im Rahmen einer Selbstmedikation als sinnvoll und angemessen anzusehen ist.

Altersbegrenzung: Beclometason war sowohl für Erwachsene als auch für Kinder ab dem vollendeten zwölften Lebensjahr freigestellt, für Fluticason und Mometason war eine Freistellung von der Verschreibungspflicht ausschließlich für Erwachsene empfohlen worden. Diese Unterschiede hätten den Eindruck hervorrufen können, dass Beclometason besser verträglich sei und daher bereits bei jüngeren Patienten ohne ärztliche Verschreibung angewendet werden könne. Nach Ansicht des BfArM sind Kinder und Jugendliche per se eine besonders sensible Patientengruppe, deren Behandlung eher einer ärztlichen Überwachung bedarf. Daher wurde eine einheitliche Freistellung erst ab dem Erwachsenenalter empfohlen.

Der Vorschlag des BfArM für eine Vereinheitlichung der Positionsformulierungen in Anlage 1 der AMVV wurde auf der Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses im Januar 2016 diskutiert und ein harmonisierter Wortlaut empfohlen. Die rechtsverbindliche Umsetzung der harmonisierten Positionsformulierung für die drei intranasal anzuwendenden Glukokortikoide erfolgte im Rahmen der „Fünfzehnten Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung“ vom 27. September 2016. Die Positionsformulierung lautet:

„<Wirkstoff> und seine Ester

– ausgenommen <Wirkstoff> zur intranasalen Anwendung bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis, nach der Erstdiagnose einer saisonalen allergischen Rhinitis durch einen Arzt, in einer Tagesdosis bis zu <400/200> Mikrogramm <Wirkstoff>, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen angegeben ist, dass die Anwendung auf Erwachsene beschränkt ist –“

SELEN – ANHEBUNG DER VON DER VERSCHREIBUNGSPFLICHT FREIGESTELLTEN TAGES-DOSIS ZUM INNEREN GEBRAUCH

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht hatte im Januar 2017 mehrheitlich empfohlen, die freigestellte Tagesdosis für Selenverbindungen in Zubereitungen zum inneren Gebrauch auf 70 Mikrogramm Selen anzuheben. In Deutschland besteht bisher Verschreibungspflicht für Arzneimittel, die eine höhere Tagesdosis als 50 µg Selen enthalten und die damit unter der angemessenen täglichen Zufuhrmenge liegen. Vor dem Hintergrund der aktuellen Schätzwerte für eine angemessene Selenzufuhr wurde dieser Wert nun angehoben. Die rechtsverbindliche Umsetzung dieser Anpassung in der AMVV ist derzeit noch ausstehend.

Selen ist ein essenzielles Spurenelement für die Ernährung des Menschen, da es als Teil selenhaltiger Aminosäuren wichtige katalytische Vorgänge vermittelt. Es kann über die Nahrung aus Lebensmitteln pflanzlichen und tierischen Ursprungs aufgenommen werden. Anorganische Selenverbindungen wie Natriumselenit, Natriumhydrogenselenit und Natriumselenat finden Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln oder Arzneimitteln zur Supplementierung bzw. zur Therapie.³ Aufgrund des geringen natürlichen

REFERENZEN

1. Arzneimittel-Sachverständigenverordnung vom 2. Januar 1978 (BGBl. I S. 30) geändert durch Artikel 46 des Gesetzes vom 29. März 2017 (BGBl. I S. 626)
2. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/_node.html
3. Ekmekcioglu C: Spurenelemente auf dem Weg ins 21. Jahrhundert – zunehmende Bedeutung von Eisen, Kupfer, Selen und Zink. *J Ernährungsmed.* 2000;2:18-23
4. European Food Safety Authority (EFSA): Scientific opinion on dietary reference values for selenium. *EFSA Journal.* 2014;12(10):3846
5. D-A-CH – Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2. Aufl., 1. Ausgabe, Bonn 2015
6. Drobner C et al.: Selenversorgung und Selenbilanz Erwachsener in Deutschland. In: Anke M et al. (Hrsg.): Mengen- und Spurenelemente. (627-634) Schubert, Leipzig 1996
7. Brigelius-Flohe R et al.: Selenium: an antioxidant? In: Cadenas E et al. (Hrsg.): Handbook of antioxidants. (633-664) 2. revidierte und erweiterte Auflage. Marcel Dekker, New York 2001
8. Ursini F et al.: Dual function of the seleno-protein PHGPx during sperm maturation. *Science.* 1999;285:1393-1396
9. European Food Safety Authority (EFSA): Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. 2006. www.efsa.europa.eu/de/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf (aufgerufen am 27.08.2017)

Selengehaltes von in Deutschland erzeugten pflanzlichen Lebensmitteln könnte es bei vegetarisch oder vegan lebenden Menschen, die sich von regionalen Lebensmitteln ernähren, möglicherweise zu einem Selenmangel kommen. Da in der Europäischen Union die Zufütterung von selenreichen Mineralstoffmischungen weit verbreitet ist, weisen Lebensmittel tierischen Ursprungs kaum Schwankungen auf. Im Trinkwasser ist Selen dagegen kaum enthalten.⁴

Die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr wurden von den Gesellschaften für Ernährung in Deutschland (DGE), Österreich (ÖGE) und der Schweiz (SGE) – abgekürzt D-A-CH – 2015 überarbeitet und gemeinsam herausgegeben. Für männliche Jugendliche ab 15 Jahren und für Männer beträgt der Referenzwert für eine angemessene Zufuhr von Selen danach 70 µg pro Tag, bei weiblichen Jugendlichen und Frauen 60 µg pro Tag.⁵ Bezüglich des Versorgungsstatus der Bevölkerung in Deutschland wurde anhand von Duplikatstudien eine mittlere tägliche Selenzufuhr von 30 µg für Frauen und 41 µg für Männer ermittelt.⁶

Seine pharmakologische Wirkung entfaltet Selen vorwiegend als Bestandteil von lebenswichtigen Enzymen. Zu den Selenoproteinen mit katalytischen Funktionen gehören z. B. die Familien der Glutathionperoxidasen, der Thiooxidoreduktasen und der Dehydrogenasen. Dabei führen die fünf humanen, selenhaltigen Glutathionperoxidasen die Reduktion von organischen Hydroperoxiden aus.⁷ Da die Glutathionperoxidase des Subtyps 4 auch als Strukturbestandteil von Spermien fungiert, ist Selen auch für die männliche Fertilität von Bedeutung.⁸ Selen ist in hohen Konzentrationen in der Schilddrüse vorhanden und trägt als Bestandteil der Glutathionperoxidase zum Schutz dieses Organs vor Hydroperoxidexposition während der Schilddrüsenhormonsynthese bei. Eine ausreichende Selenzufuhr ist somit Voraussetzung für eine normale Schilddrüsenfunktion. Aus den zahlreichen katalytischen und antioxidativen Funktionen der Selenoproteine resultieren die postulierten förderlichen Effekte für die Gesundheit bei einer ausreichenden Selenzufuhr.

Auch bei langfristiger Einnahme von bis zu 850 µg Selen/Tag zeigten sich in Studien keine unerwünschten Wirkungen; diese wurden erst ab einer dauerhaften Tageszufuhrmenge von circa 1.200 µg Selen und höher beobachtet.⁹ Bei dauerhafter Zufuhr hoher Selenmengen kann es zu einer sogenannten Selenose kommen, die sich in neurologischen Störungen, Müdigkeit, Gelenkschmerzen, Übelkeit und Durchfall äußert. Im späteren Verlauf geht eine Selenose mit Symptomen wie dem Verlust von Haaren, gestörter Nagelbildung und einem charakteristischen knoblauchartigen Geruch der Atemluft einher.

Die Autoren danken Martina Schlotterose und Sarah Nonnenbruch für die Unterstützung bei der Erstellung dieses Artikels.

// Drug-induced liver injury: Ein kurzer Überblick //

T. MEIER

B. SACHS

(BfArM)

Drug-induced liver injury (arzneimittelinduzierte Leberschädigung; DILI) gilt als die häufigste Ursache des akuten Leberversagens in Europa und in den USA.¹⁻³ DILI wird auch als ein häufiger Grund für den Abbruch des klinischen Entwicklungsprogramms für einen Wirkstoff sowie für die Marktrücknahme eines Arzneimittels nach der Zulassung angeführt.⁴⁻⁷ Allerdings stellt die Einordnung eines Leberschadens als arzneimittelinduziert eine Herausforderung dar. In diesem Artikel wird ein kurzer Überblick zu DILI gegeben.

DIE IDIOSYNKRATISCHE DILI IST NICHT VORHERSEHBAR

DILI wird definiert als ein Leberschaden, der durch die Anwendung eines Arzneimittels verursacht wird, wenn alle anderen Ursachen ausgeschlossen wurden.⁵ DILI kann in eine intrinsische und eine idiosynkratische Form unterteilt werden. Die intrinsische Form wird als dosisabhängig und weitgehend vorhersehbar beschrieben.^{5,8,9} Sie kann häufig in Tierstudien reproduziert werden und prinzipiell bei allen Anwendern auftreten. Die Leberschädigung wird durch die Toxizität des Wirkstoffes oder seiner Metaboliten bedingt. Beispielhaft ist die Leberschädigung durch Paracetamol.^{7,9} Dagegen soll die idiosynkratische Form auf immunologische Mechanismen oder metabolische Besonderheiten zurückzuführen sein. Eine Darstellung im Tiermodell ist meistens nicht möglich.^{7,8,10} Sie tritt nicht bei allen Exponierten, sondern nur in einer Untergruppe empfänglicher Patienten auf.^{7,9,11} Die idiosynkratische DILI gilt prinzipiell als dosisunabhängig. Allerdings wurde in einer Studie eine Dosisabhängigkeit beschrieben (9 % von 598 DILI-Fällen traten bei einer Dosierung von ≤ 10 mg/Tag auf, 14,2 % bei Dosierungen zwischen 11–49 mg/Tag und 77 % bei Dosierungen ≥ 50 mg/Tag).¹³ Daher gehen auch manche Autoren von einer gewissen Dosisabhängigkeit zumindest für bestimmte Arzneimittel aus.^{5,11-13}

Weiterhin kann DILI in Abhängigkeit vom Muster der Leberwertveränderungen in eine hepatozelluläre, eine cholestatische und eine gemischte Form unterteilt werden, basierend auf einer CIOMS-Klassifikation von 1990,¹⁴ zu der es aktuelle Modifikationen gibt.⁹

DILI IST EINE AUSSCHLUSSDIAGNOSE

Klinisch umfasst DILI das gesamte Spektrum von asymptomatischer Leberwerterhöhung bis zum akuten Leberversagen.^{7,15} Anders als bei Lebererkrankungen oder Leberschäden anderer Ursache, die oft ein bestimmtes Erscheinungsbild aufweisen, gibt es bei DILI keine spezifischen Zeichen, Symptome oder konfirmatorische, diagnostische Tests.¹⁰ Darüber hinaus kann sich DILI je nach Patient klinisch unterschiedlich präsentieren und anderen Lebererkrankungen ähneln.⁵ Allerdings sind für einzelne Wirkstoffe typische DILI-Phänotypen bekannt, so z. B. ein hepatozelluläres Schädigungsmuster bei Isoniazid oder ein cholestatisches Schädigungsmuster bei Chlorpromazin.^{9,16}

Die Diagnose DILI kann erst gestellt werden, wenn nicht arzneimittelbedingte Ursachen ausgeschlossen wurden.^{5,7,9} Kriterien, die im Rahmen der diagnostischen Abklärung adressiert werden sollten, wurden publiziert bzw. sind Gegenstand verschiedener Scores.^{9,17} Ein zentraler Teil der Definition einer DILI ist der Kausalzusammenhang mit der Arzneimittelanwendung. Bei vorhandenem zeitlichen Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe und durch Ausschluss anderer Auslöser wird das Arzneimittel als Ursache des Leberschadens angenommen.⁷ Einer genauen Anamnese und Befunderhebung kommt daher eine besondere Bedeutung für die Diagnose einer DILI zu.⁹

DIAGNOSE UND KAUSALITÄTBEWERTUNG

Während der Kausalzusammenhang einer unerwünschten Arzneimittelwirkung üblicherweise nach organunspezifischen WHO-Kriterien bestimmt wird,¹⁸ wurde in den späten 1980-er Jahren versucht, für DILI leberspezifische Diagnosekriterien festzulegen. Ziel war es, solche Kriterien zu bestimmen, die es erlaubten, auch mit lückenhaften Daten, beispielsweise aus der Spontanberichterstattung, eine Kausalitätsbewertung vorzunehmen, die ein minimales Risiko für Fehler aufwies.¹⁷ Dieser Bewertungsbogen wurde nach dem Sponsor des ersten Expertengremiums RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) genannt.¹⁷

Seit der Veröffentlichung des RUCAM-Scores wurde der Methode wiederholt vorgeworfen, dass sie insbesondere für Nichthepatologen zu kompliziert und schlecht reproduzierbar sei.¹⁹ In der Konsequenz wurden auf der Basis von RUCAM weitere Bewertungsskalen wie z. B. das Maria and Victorino Scoring System oder die Digestive Disease Week-Japan (DDW-J) Scala entwickelt.²⁰ Es wurde dem RUCAM-Score ebenfalls vorgeworfen, dass er nicht arzneimittelbedingte Ursachen überbewerte und damit DILI-Fälle nicht als solche erkenne. In der Konsequenz sind einige Gremien wie das US Drug-induced liver injury network (DILIN) oder die Mitglieder des spanischen DILI-Registers dazu übergegangen, Fälle von Leberschäden auf der Basis von RUCAM und zusätzlich durch ein Expertengremium bewerten zu lassen.¹⁹ Bis heute sind die Diagnosekriterien für eine DILI Gegenstand wissenschaftlicher Debatten.^{19, 20}

PATHOGENESE NOCH UNKLAR

Die genaue Pathogenese von DILI ist unklar. Ein Modell für den mechanistischen Hintergrund geht von drei Stufen aus. In der ersten Stufe verursachen hauptsächlich reaktive Metabolite von Arzneimitteln direkten Zellstress, greifen in mitochondriale Funktionen ein oder triggern eine Immunreaktion. Direkter Zellstress kann beispielsweise in der Hemmung der Gallensalzpumpe bestehen, was zu einer Akkumulation der Substrate in der Zelle und dadurch zu einer Schädigung der Hepatozyten führt. Der Eingriff in die mitochondriale Funktion kann in einer Hemmung der Atmungskette, daraus folgender ATP-Verarmung und einer Anreicherung von reaktiven Sauerstoffen bestehen oder in einer Hemmung der β -Oxidation mit nachfolgender Steatose oder aber in einer Öffnung der mitochondrialen Membranen. Spezifische Immunantworten wiederum schließen zytotoxische T-Zellen und die Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen ein.

Die zweite Stufe beschreibt die Öffnung der mitochondrialen Membranen durch initialen Zellstress oder eine Immunantwort. In der Folge binden Tumornekrosefaktor und Fas Ligand an intrazelluläre Todesrezeptoren.

In der dritten Stufe schließlich führt die beeinträchtigte mitochondriale Funktion und Energieproduktion zu einer Zellapoptose oder -nekrose. Zwischen den verschiedenen Schädigungswegen gibt es Verbindungen, Adaptationen und Reparaturmechanismen. Das Modell beschreibt eine Theorie der DILI-Pathogenese als Ganzes und legt sich nicht auf die Beschreibung einer DILI-Untergruppe fest.²¹

DILI IST NICHT HÄUFIG

Die genaue Inzidenz von DILI ist aufgrund der Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung schwer zu bestimmen. In einer retrospektiven populationsbezogenen Studie wurde eine Inzidenzrate von 2,4 pro 100.000 Patientenjahren gefunden.²² In drei prospektiven Studien lag die Inzidenzrate bei 3,4 (Spanien), 13,9 (Frankreich) bzw. 19,1 (Island) Fällen pro 100.000 Einwohner.^{23–25}

Zu berücksichtigen ist, dass zwar potentiell viele Wirkstoffe eine DILI auslösen können,^{5, 26} das Risiko für die meisten Wirkstoffe aber eher gering ist (1 : 10.000 bis 1 : 100.000).⁵ Dahingegen soll die Anwendung bestimmter Wirkstoffe mit einem höheren Risiko verbunden sein. Beispielsweise wurde in einer älteren Studie aus 2004 die höchsten Inzidenzraten für Chlorpromazin, Azathioprin und Sulfasalazin beschrieben.^{16, 22}

DEMOGRAPHISCHE PARAMETER

Von einigen Autoren wurde beschrieben, dass DILI häufiger bei Frauen, älteren Personen sowie solchen mit höherem sozioökonomischem Status auftritt.^{15, 26} Manche Autoren sehen nicht diese demografischen Faktoren als Risiko, sondern führen die unterschiedliche Häufigkeit auf den unterschiedlichen Arzneimittelgebrauch in diesen Populationen zurück.⁹ So soll DILI auch bei Kindern, wegen der häufigen Anwendung von Antibiotika, öfter vorkommen.²⁶ Für Flucloxacillin-induzierte DILI wurde in einer Studie eine starke Assoziation mit einem bestimmten HLA-Typ (HLA-B*5701) festgestellt.²⁷

SCHWEREGRAD UND PROGNOSE

Zur Klassifizierung des Schweregrades einer DILI hat das US Drug-induced liver injury network (DILIN) eine Fünfpunkte-Skala entworfen, die von „mild“ (Transaminasenerhöhung und geringe oder keine Änderung von Bilirubin und INR) über „severe“ (Leberversagen) bis zu „fatal“ mit Lebertransplantation oder Todesfällen reicht.²⁸ Schon Ende der 1960-er Jahre wurde von Hyman Zimmermann beschrieben, dass die Kombination aus hepatozellulärem Schaden und Ikterus, der nicht auf andere Ursachen zurückgeführt werden kann, mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (tödlicher Verlauf in 10–50 % der Fälle; vor den Zeiten der Lebertransplantation).^{29, 30} Zu diesem später sogenannten Hy's law³¹ wurden Modifikationen publiziert.³² Literaturangaben zufolge entwickeln ca. vier bis zehn Prozent der Patienten mit idiosynkratischer DILI ein akutes Leberversagen.^{9, 32} Die Prognose für Patienten, die ein akutes Leberversagen entwickeln, hängt unter anderem von der richtigen Einschätzung des Verlaufs und den Möglichkeiten zur Lebertransplantation ab. Insgesamt ist die Prognose für diese Patienten schlecht. Es wird geschätzt, dass ungefähr 60 bis 80 Prozent der Patienten mit DILI-bedingtem akuten Leberversagen eine Lebertransplantation benötigen oder sterben.^{9, 33–35}

BEKANNTE DILI-AUSLÖSENDE WIRKSTOFFE

Die zentrale Rolle der Leber bei der Metabolisierung vieler Arzneimittel wurde als möglicher Grund angeführt, warum sehr viele Wirkstoffe eine DILI auslösen können.⁵ In westlichen Ländern werden die meisten Fälle mit Antibiotika (45 % aller DILI-Fälle in dem American DILI Network¹⁵, ZNS-wirksamen Substanzen (z. B. Antikonvulsiva) und NSAIDs (z. B. Diclofenac) in Verbindung gebracht.^{5, 9, 15, 23} Weitere genannte Wirkstoffgruppen sind beispielsweise Statine, Koagulationshemmer und Immunsuppressiva.^{5, 26} Unter den Antibiotika werden Amoxicillin-Clavulansäure (v. a. Clavulansäure)⁵, Flucloxacillin, Isoniazid, Nitrofurantoin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol (v. a. die Sulfonamid-Komponente) häufig genannt.^{5, 36} Halothan und Chlorpromazin wurden in früheren Jahren häufig als DILI-Auslöser beschrieben.¹⁶ In der Tabelle auf Seite 24 sind die acht in drei prospektiven Studien am häufigsten genannten Wirkstoffe aufgeführt. Der Unterschied der Ranglisten im internationalen Vergleich wird auf Unterschiede in Bezug auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln in den Ländern und nationalen Verschreibungsgewohnheiten zurückgeführt.^{5, 10}

REFERENZEN

- Bernal W et al.: Acute Liver Failure. *N Engl J Med.* 2013;369:2525-2534
- Reuben A et al.: Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2010;52:2065-2076
- Wei G et al.: Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *J Intern Med.* 2007;262:393-401
- Seeff LB: Drug-Induced Liver Injury Is a Major Risk for New Drugs. *Dig Dis.* 2015;33:458-463
- Björnsson ES: Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol.* 2015;89:327-334
- Regev A: Drug-Induced Liver Injury and Drug Development: Industry Perspective. *Semin Liver Dis.* 2014;34:227-239
- Katarey D et al.: Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond).* 2016;16:s104-s9
- Siederdisen CHz et al.: Arzneimittelinduzierte Leberschäden. In Manns MP et al.: *Praxis der Hepatologie.* Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2016
- Chalasani NP et al.: ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:950-966
- Fontana RJ et al.: Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2010;52:730-742
- Iorga A et al.: Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5)
- Lucena MI et al.: Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: A prospective series from Spain. *Hepatology.* 2006;44:850-856
- Roth RA et al.: Intrinsic versus idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity--two villains or one? *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;332:692-697
- Criteria of drug-induced liver disorders. *Journal of Hepatology.* 1990;11:272-276

Tabelle: Die acht in den drei prospektiven Studien am häufigsten als Auslöser genannten Wirkstoffe

Quelle: modifiziert nach⁵

DILIN-Studie USA ¹⁵	Studie aus Island ²⁵	Register aus Spanien ²³
Amoxicillin-Clavulansäure	Amoxicillin-Clavulansäure	Amoxicillin-Clavulansäure
Isoniazid	Diclofenac	Isoniazid
Nitrofurantoin	Azathioprin	RIP + INH + PIZ**
SMZ/TMP***	Infliximab	Flutamid
Minocyclin	Nitrofurantoin	Ibuprofen
Azithromycin	Isotretinoin	Ebrotidin*
Ciprofloxacin	Atorvastatin	Diclofenac
Diclofenac	Doxycyclin	Atorvastatin

* In Spanien 1998 wegen Leberschädigung vom Markt genommen

** Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid

*** Sulfamethoxazol, Trimethoprim

AUCH PFLANZLICHE WIRKSTOFFE LÖSEN DILI AUS

Manche Autoren differenzieren DILI (drug-induced liver injuries) von HILI (herbal-induced liver injuries),³⁷ während andere Autoren den Begriff HDS (herbal and dietary supplements induced liver injuries), also Leberschäden durch pflanzliche Produkte und Nahrungsergänzungsmittel, verwenden oder in die DILI-Definition auch pflanzliche Produkte und Nahrungsergänzungsmittel einbeziehen.⁵ Nach Björnsson sollen in der westlichen Welt je nach Studie (Methodik, Population etc.) zwischen zwei bis 20 Prozent aller Fälle von Leberschäden auf pflanzliche Produkte oder Nahrungsergänzungsmittel zurückzuführen sein.⁵

Eine besondere Situation ergibt sich in Korea und anderen asiatischen Ländern, da hier die Anwendung pflanzlicher Produkte im Rahmen der Volksmedizin weit verbreitet ist. Pflanzliche Produkte werden als natürlich und sicher angesehen, obwohl sie häufig keiner Regulierung unterliegen.²⁰ So waren pflanzliche Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel in einer Studie aus Korea die häufigsten DILI-Auslöser.²⁰ Bei pflanzlichen Mitteln (ohne Arzneimittelstandard) ist allerdings prinzipiell zu berücksichtigen, dass auch Kontaminationen mit Aflatoxinen, Pestiziden, Schwermetallen und Mikroorganismen zur Hepatotoxizität beitragen können.²⁶

DILI-DATENBANKEN

Um DILI weiter zu erforschen, wurden eigene DILI-Datenbanken bzw. DILI-Netzwerke geschaffen, die gezielt und prospektiv DILI-Fälle sammeln, die dann meist durch Hepatologen bewertet werden.³⁸ Die LiverTox-Datenbank (<http://livertox.nlm.nih.gov>)²⁸ ist beispielsweise eine bekannte DILI-Datenbank aus den USA, in der Informationen zu DILI, u. a. auch zur Hepatotoxizität bestimmter Wirkstoffe, zusammengetragen werden. Ein anderes DILI-Register wird in Spanien betrieben.²³ Im Jahr 2014 wurde auch eine europäische DILI-Datenbank initiiert.³⁹ Einige der Veröffentlichungen zu Ranglisten von Arzneimitteln, die DILI auslösen, nutzten solche Datenbanken bzw. Netzwerke.^{15, 16, 23}

15. Chalasani N et al.: Causes, Clinical Features, and Outcomes From a Prospective Study of Drug-Induced Liver Injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135:1924-1934, 1934.e1-4

16. Björnsson ES: Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci*. 2016;17:224

17. Danan G et al.: Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323-1330

18. Edwards IR et al.: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000;356:1255-1259

19. Lewis JH: Causality Assessment: Which Is Best – Expert Opinion or RUCAM? *Clin Liver Dis*. 2014;4:4-8

20. Suk KT et al.: A Prospective Nationwide Study of Drug-Induced Liver Injury in Korea. *Am J Gastroenterol*. 2012;107: 1380-1387

21. Russmann S et al.: Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem*. 2009;16:3041-3053

22. De Abajo FJ et al.: Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58:71-80

23. Andrade RJ et al.: Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology*. 2005;129:512-521

24. Sgro C et al.: Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology*. 2002;36:451-455

25. Björnsson ES et al.: Incidence, Presentation, and Outcomes in Patients With Drug-Induced Liver Injury in the General Population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144:1419-1425

26. Licata A et al.: A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:112-121

FAZIT

Drug-induced liver injury (DILI) wird definiert als ein Leberschaden, der durch die Anwendung eines Arzneimittels verursacht wird, wenn alle anderen Ursachen ausgeschlossen wurden.

Es gibt eine intrinsische, die dosisabhängig und weitgehend vorhersehbar ist, und eine idiosynkratische Form. Letztere Form tritt nur in einer Untergruppe empfänglicher Patienten auf und gilt prinzipiell als dosisunabhängig. Allerdings wurde auch für sie eine gewisse Dosisabhängigkeit beschrieben.

Insbesondere die idiosynkratische Form der DILI ist in ihrem Erscheinungsbild sehr variabel. Dadurch und weil es sich bei DILI um eine Ausschlussdiagnose handelt, ist die kausale Zuordnung zu einem Arzneimittel schwierig und setzt Kenntnisse zur Physiologie und Pathophysiologie der Leber voraus.

Um DILI weiter zu erforschen, wurden daher eigene DILI-Datenbanken bzw. DILI-Netzwerke geschaffen, in denen gezielt und prospektiv DILI-Fälle gesammelt und durch Experten bewertet werden (z. B. die LiverTox-Datenbank: <http://livertox.nlm.nih.gov>).

Das Auftreten von DILI scheint länderspezifischen Unterschieden bei der Anwendung von Arzneimitteln zu folgen. In westlichen Ländern werden die meisten DILI-Fälle mit Antibiotika, ZNS-wirksamen Substanzen und NSAIDs in Verbindung gebracht, während in Asien ein erheblicher Teil der DILI-Fälle pflanzlichen Produkten zugerechnet wird.

Aufgrund der Komplexität der Kausalbewertung und weil die Häufigkeit von DILI immer auch vom Arzneimittelgebrauch abhängt, haben Ranglisten zu häufigen DILI-Auslösern nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft.

27. Daly AK et al.: HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet*. 2009;41:816-819

28. LiverTox: <https://livertox.nih.gov/Severity.html>

29. Zimmerman HJ: The spectrum of hepatotoxicity. *Perspect Biol Med*. 1968;12:135-161

30. Zimmerman HJ: Drug-induced liver disease. 8th edn ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers

31. Temple R: Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoeconomics Drug Saf*. 2006;15:241-243

32. Robles-Diaz M et al.: Use of Hy's Law and a New Composite Algorithm to Predict Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 2014;147:109-118.e5

33. Ostapowicz G et al.: Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137:947-954

34. Hoofnagle JH et al.: Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. 1995;21:240-252

35. O'Grady JG et al.: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439-445

36. Garcia Rodriguez LA et al.: Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med*. 1996;156:1327-1332

37. Douros A et al.: Herb-Induced Liver Injury in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Int J Mol Sci*. 2016;17:114

38. Luo G et al.: A review of drug-induced liver injury databases. *Arch Toxicol*. 2017;91:3039-3049

39. Prospective European Drug-induced liver injury (DILI) Registry (Pro-Euro-DILI Registry). www.proeurodili.eu/m/

// Entwicklung eines PBTK-Modells für die Risikobewertung der Aluminiumexposition aus Adjuvanzen //

K. WEISSER

W. MATHEIS

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) erhält seit Jahren Anfragen der besorgten Öffentlichkeit zur Sicherheit von aluminiumhaltigen Adjuvanzen in Impfstoffen und Arzneimitteln zur Desensibilisierung bei Allergien. Daher hat das PEI die verfügbaren wissenschaftlichen Daten zusammengefasst, bewertet und im November 2015 auf seiner Homepage veröffentlicht. Darüber hinaus wird am PEI erstmals ein physiologiebasiertes Toxikokinematikmodell (PBTK-Modell) für die Beschreibung der Aluminiumexposition aus schwerlöslichen Aluminiumadjuvanzen beim Menschen entwickelt werden. Ein solches Modell soll das PEI bei der kontinuierlichen Beurteilung der Sicherheit Aluminium-adjuvantierter Arzneimittel unterstützen. Das vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderte Projekt wird nachfolgend vorgestellt.

HINTERGRUND

In Humanimpfstoffen werden als Adjuvanzen seit Jahrzehnten überwiegend Aluminiumsalze (meist Aluminiumhydroxid und/oder -phosphat) eingesetzt. Ohne diese Wirkverstärker wäre eine effektive Impfung mit vielen Totimpfstoffen nicht möglich. Die Impfantigene (z. B. Diphtherie- oder Tetanustoxoide) sind dabei an schwerlösliches Aluminiumhydroxid oder -phosphat adsorbiert. So enthalten die wichtigen, zur Grundimmunisierung von Säuglingen und Kindern/Jugendlichen empfohlenen Impfstoffe (DTaP-Kombinationen, Pneumokokken-Konjugat-Impfstoffe, MenC, HepB, HPV, FSME) Aluminiumsalze als Adjuvanzen.

Auch Allergene, die zur subkutanen Hyposensibilisierungsbehandlung (subkutane Immuntherapie, SIT) eingesetzt werden (sog. Therapieallergene), sind zu einem großen Teil an Aluminiumhydroxid adsorbiert.

Die als Adjuvans eingesetzten Aluminiumkomplexe sind sehr schlecht wasserlöslich und gehören zu der Gruppe der partikulären Adjuvanzen, deren Funktion zumindest teilweise auf dem Partikelcharakter beruht. Es ist davon auszugehen, dass nach intramuskulärer bzw. subkutaner Applikation eines adsorbierten Impfstoffs/Therapieallergens die Adsorbatpartikel (mittlere Größe etwa 1 µm) zunächst als Depot vorliegen.

Die Bioverfügbarkeit (Resorptionsquote) des Aluminiums (Al) aus den schwerlöslichen Aluminiumkomplexen ist theoretisch 100 Prozent. Es ist aber zu erwarten, dass die Geschwindigkeit der Resorption aufgrund der schlechten Löslichkeit sehr langsam ist.

Die Geschwindigkeit der systemischen Verfügbarkeit von löslichem Aluminium nach Impfung/SIT wurde im Menschen nicht untersucht. Welche Änderungen der Aluminiumkonzentration im Blut oder in anderen Organen beim Menschen nach einer Impfung/SIT auftreten, ist nicht bekannt.

Insbesondere aus methodischen und ethischen Gründen ist es äußerst schwierig, in klinischen Studien pharmakokinetische Daten beim Menschen nach Impfung/SIT zu gewinnen. So ist der zu erwartende Anstieg der Al-Plasmakonzentration nach einer Impfstoffdosis zu gering, um sie vor dem Hintergrund der vorhandenen Basisspiegel aufgrund der kontinuierlichen Al-Zufuhr durch die Nahrung zu unterscheiden. Auch wären häufige Blutabnahmen im Rahmen von Pharmakokinetik-Studien z. B. bei Säuglingen und Kleinkindern, die die meisten Impfstoffe erhalten, ethisch problematisch.

Aus diesem Grund entwickelt das PEI ein toxikokinetisches Modell, mit dem sich computerbasierte Simulationen (In-silico-Studien) durchführen lassen. Das Fehlen eines solchen Modells haben Krewski et al.¹ in einem umfassenden toxikologischen Review zu Aluminium als eine wissenschaftliche Lücke bezeichnet.

ZIELE DES PROJEKTS

Ziel des zurzeit am PEI laufenden Projektes ist es, diese wissenschaftliche Lücke zumindest teilweise zu füllen. Dazu sollen zunächst in einer umfassenden Datenrecherche sämtliche verfügbaren wissenschaftlichen Einzeldaten beim Menschen und bei Tieren zur Aluminiumkinetik (bezüglich der Verteilung und Elimination) gesammelt und analysiert werden (Datensammlung). Gleichzeitig werden weitere experimentelle Daten sowohl in vivo als auch in vitro generiert (experimenteller Teil). Mit Hilfe aller Daten soll schließlich ein PBTK-Modell für Aluminium aus Adjuvanzen entwickelt und validiert werden (Modellentwicklung).

IN-VIVO-UNTERSUCHUNGEN

Zu toxikokinetischen Untersuchungen der intramuskulären/subkutanen Verabreichung von Aluminium als Adjuvans ist 1997 eine Studie an vier Kaninchen publiziert worden.² In den mit ²⁶Al-markiertem Aluminiumadjuvans geimpften Kaninchen waren 28 Tage nach der intramuskulären Injektion erst 17 beziehungsweise 51 Prozent der applizierten Aluminiumhydroxid- beziehungsweise Aluminiumphosphatmenge resorbiert worden. Die Daten stammen von nur je zwei Tieren. Leider waren keine Daten nach dem 28. Tag erhoben worden. Auch ist keine Modellanpassung an die Daten zur Ermittlung kinetischer Parameter durchgeführt worden.

Um diese Lücke zu schließen, sollen im Rahmen des Forschungsprojekts tierexperimentelle Untersuchungen zur intramuskulären und subkutanen Resorptionskinetik von Aluminiumadjuvanzen durchgeführt werden. Diese Daten sollen dann zur Weiterentwicklung und externen Validierung des PBTK-Modells genutzt werden.

IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN

Aufgrund der prinzipiellen Überlegung, dass die Auflösung der Aluminiumsalze in der Interstitialflüssigkeit des Muskel- beziehungsweise Unterhautgewebes Voraussetzung für die Resorption von Al³⁺-Ionen ins Blut ist, erschien es naheliegend, die Freisetzungskinetik von Al-Ionen aus Adjuvanzen in vitro zu untersuchen, ähnlich der in der pharmazeutischen Technologie für die Freisetzung von Wirkstoffen aus Arzneiformen üblichen Tests zur In-vitro-Dissolution.

Im PEI wurden bereits erste Untersuchungen zur Auflösungskinetik von Adjuvanzen in vitro durchgeführt. Hierbei wurde ein Versuchsaufbau (Dialyse-Methode) gewählt, der sich an den bisher veröffentlichten Dissolutionsversuchen für partikuläre, langsam freisetzende Arzneiformen (parenterale Suspensionen) orientiert.³

Die ersten im PEI erhobenen Daten mit den reinen (nicht adsorbierten) Adjuvanzen bestätigten den bekannten Unterschied in der Löslichkeit von Aluminiumhydroxid und -phosphat. Ebenso wurde der Einfluss der Citratkonzentration im Medium auf die Löslichkeit deutlich sichtbar.

Im Laufe des Projektes soll die Dissolution von Aluminium aus Adjuvanzen systematisch weiter untersucht werden. Hierbei sollen verschiedene Freisetzungsmodelle sowie verschiedene Dissolutionsmedien zum Einsatz kommen und verglichen werden. Die Bedeutung verschiedener Einflussfaktoren (z. B. pH-

Wert, Gegenionen, Proteine) wird evaluiert. Die resultierenden Auflösungs- und Diffusionsprofile werden mit Hilfe mathematischer Modelle ausgewertet. Die dabei ermittelten Geschwindigkeitskonstanten sollen mit den In-vivo-Resorptionsdaten verglichen werden (sog. In-vitro-in-vivo-Korrelation, IVIVC). Im Fall einer positiven IVIVC könnte langfristig ein Dissolutionstest für Adjuvanzien etabliert werden, der mögliche Unterschiede in der Aluminiumauflösung/-resorption verschiedener Adjuvanzien in vivo widerspiegeln könnte.

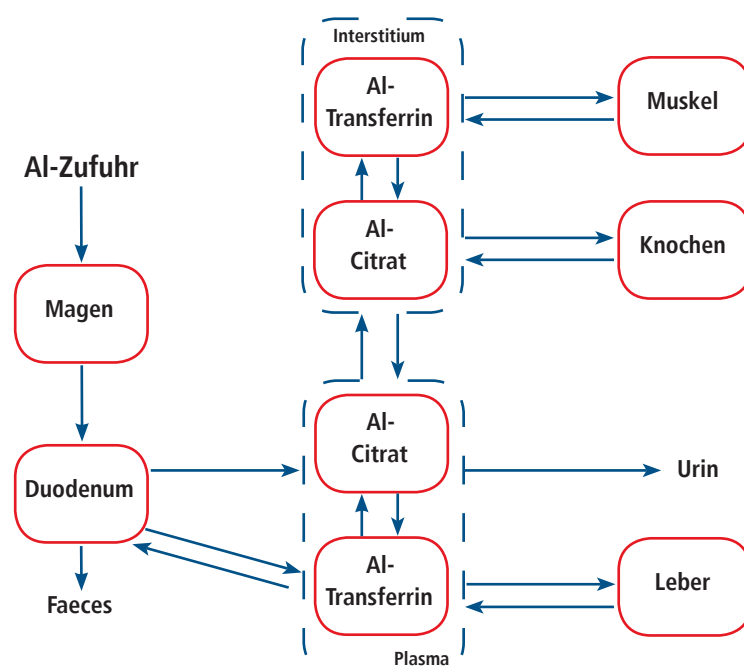
MODELLENTWICKLUNG

Metalle unterliegen chemischen Reaktionen mit Biomolekülen, die mit der üblichen Verteilung und Bio-transformation von Fremdstoffen im Organismus wenig gemein haben. Daher sind für die Pharmakokinetik von Arzneistoffen vorgefertigte physiologiebasierte Modelle und die entsprechende kommerzielle Software dazu (z. B. PK-Sim[®], Simcyp[®] etc.) für die Beschreibung der Aluminiumkinetik nicht brauchbar. Es gibt mehrere Ansätze verschiedener (vor allem umwelttoxikologischer) Arbeitsgruppen, die Biokinetik von Aluminium im Menschen zu modellieren und diese Modelle mit experimentellen Daten von Tieren und Menschen zu validieren.

Eine umfassende Übersicht findet sich bei Priest⁴, dessen Arbeitsgruppe an der Middlesex Universität (UK) selbst ein Mehr(Acht)-Kompartimentmodell entwickelt hat. Das Modell war jedoch nicht in der Lage, die Plasmakonzentrationen über die Zeit einer mit ²⁶Al intravenös exponierten Person überzeugend vorherzusagen. Ein einfacheres (Drei-)Kompartimentmodell erwies sich als gut geeignet, um eine Kurzzeitkinetik von Aluminium nach oraler Applikation von Aluminiumcitrat im Blut und Urin zu beschreiben. Die Plasmakonzentrationen des ²⁶Al-Probanden ließen sich aber auch damit nicht gut darstellen. Am besten wurden sie mit einem 2001 an der TU München von Nolte und Mitarbeitern entwickelten „offenen“ Mehr(Vier)-Kompartimentmodell abgebildet (siehe Abbildung).⁵ Das Modell wurde auf der Basis von Ratten- und Humandaten zu Aluminiumkonzentrationsmessungen im Blut und in Geweben nach oraler und intravenöser Gabe von löslichen Aluminiumsalzen entwickelt. Mit diesem

Abbildung:
Mehr-Kompartiment-
modell nach Nolte et al.⁵ zur
Beschreibung der
Aluminium (Al-)biokinetik
nach oraler Zufuhr als Basis
für die Modellweiterentwick-
lung für Adjuvanzien

Quelle: vereinfacht/modifiziert
nach⁷



Modell gelang es 2004, Plasmakonzentrationszeitverläufe nach intravenöser Verabreichung eines ²⁶Al-Salzes bei weiteren Probanden gut zu beschreiben.⁶

Die Arbeitsgruppe entwickelte allerdings kein physiologiebasiertes Modell für Aluminium. Ein PBTK-Modell hat den wichtigen Vorteil, dass es sowohl spezies- als auch altersübergreifend physiologiebasiert kinetische Parameter anpassen kann und daher hervorragend geeignet ist, um z. B. die Kinetik von Ratten auf den Menschen und von Erwachsenen auf Kinder zu extrapolieren. Außerdem ist es besser als konventionelle Kompartimentmodelle geeignet, die komplexen physikalischen und chemischen Prozesse bei der Biokinetik von Metallen abzubilden.

Daher soll im Rahmen des PEI-Projektes in Zusammenarbeit mit dem Institut für Mathematik, Universität Potsdam, das Nolte-Modell in Richtung eines physiologiebasierten Modells weiterentwickelt werden. Ein für die Risikobewertung geeignetes PBTK-Modell sollte in jedem Fall die toxikologisch relevanten Kompartimente enthalten. Für die Modellbildung sollen vor allem die aus der Datensammlung hervorgegangenen Literaturdaten zur Toxikokinetik von ²⁶Al genutzt werden. Mit Hilfe dieser Daten kann die Güte des bisherigen Modells überprüft werden.

Um das Modell für Simulationen nach intramuskulärer/subkutaner Verabreichung von Adjuvantien nutzen zu können, muss schließlich eine Modellierung der Inputkinetik erstellt werden. Diese fehlt in allen bisherigen Modellen, da sie nur auf die direkte intravenöse oder die perorale Applikation (Nahrung/Trinkwasser) von löslichen Aluminiumsalzen ausgerichtet waren. Wichtige Grundlage für diese Modellierung bilden hier die Auswertungen der In-vitro-Profilen der Auflösungskinetik sowie die Daten aus der tierexperimentellen Studie.

Eine Bestandsaufnahme und Bewertung der verfügbaren Literaturdaten zur Aluminiumkinetik in Tier und Mensch, erste Modellentwicklungsschritte sowie eine Diskussion der bisherigen Mängel wurden bereits kürzlich publiziert.⁷

AUSBLICK

Nach physiologiebasierter Extrapolation auf den Menschen soll das Modell valide Vorhersagen über die Aluminiumkonzentrationen in verschiedenen Organen nach intramuskulärer oder subkutaner Anwendung von aluminiumhaltigen Impfstoffen und Allergenen (vor allem bei Säuglingen und Kindern) erlauben. Damit würde dem PEI ein wichtiges Instrument zur Beurteilung der Aluminiumbelastung durch Arzneimittel zur Verfügung stehen.

Teile eines solchen Modells könnten darüber hinaus auch für Simulationen der Aluminiumexposition aus anderen Quellen genutzt werden.

Die Ergebnisse aus den laufenden experimentellen Untersuchungen sowie der Modellentwicklung sind bis Mitte 2018 zu erwarten.

REFERENZEN

1. Krewski D et al.: Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2007;10(1):1-269
2. Flarend RE et al.: In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using ²⁶Al. *Vaccine.* 1997;15:1314-1318
3. D'Souza S et al.: Methods to assess in vitro drug release from injectable polymeric particulate systems. *Pharm Res.* 2006;23(3):460-474
4. Priest ND: The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update. *J Environ Monit.* 2004;6:375-403
5. Nolte E et al.: Compartmental model for aluminium biokinetics. *Hum Exp Toxicol.* 2001;20:111-117
6. Steinhausen C et al.: Investigation of the aluminium biokinetics in humans: a ²⁶Al tracer study. *Food and Chemical Toxicol.* 2004;42:363-371
7. Weisser K et al.: Towards toxicokinetic modelling of aluminium exposure from adjuvants in medicinal products. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;88:310-321

// Generationsübergreifende diätetische Effekte auf die Kognition – Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten des Nachwuchses durch väterliche Ernährungsgewohnheiten im Mausmodell //

M. WEIERGRÄBER

A. PAPAZOGLU

K. BROICH

(BfArM)

R. MÜLLER

(Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie,
Universität zu Köln)

D. EHNINGER

(Deutsches Zentrum
für Neurodegenerative
Erkrankungen, Arbeits-
gruppe Molecular and
Cellular Cognition)

In den westlichen Industrienationen zeigt sich in den letzten Jahrzehnten ein Umbau der klassischen Alterspyramide. Die medizinischen und sozioökonomischen Konsequenzen der gesellschaftlichen Alterung und der demenziellen Erkrankungen werden dabei zunehmend präsenter. So wird die Zahl der Demenzpatienten in Deutschland voraussichtlich bis zum Jahr 2050 auf ca. 2,6 Millionen ansteigen. Diese Entwicklung erfordert neue diagnostische und therapeutische Ansätze in der Demenzbehandlung. Neben der medikamentösen Demenztherapie stehen aber auch Fragen der ernährungsbedingten Beeinflussung der Kognition zunehmend im Vordergrund der Forschung. Das BfArM unterstützt mit der Arbeitsgruppe „Experimentelle Neuropsychopharmakologie“ diese Untersuchungen in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE).

LAMARCKISMUS UND DARWINISMUS

Jean Baptiste de Lamarck war ein französischer Biologe mit einer besonderen Expertise im Bereich der Zoologie der wirbellosen Tiere sowie der Botanik. Seine bereits damals berühmte *Philosophie Zoologique* von 1809 lieferte zu Beginn des 19. Jahrhunderts umfassende Antworten darauf, wie sich Organismen im Laufe der Evolution in Interaktion mit der sich verändernden Umwelt entwickelt haben. Um die stammesgeschichtlichen, d. h. strukturellen (anatomischen) und funktionellen (physiologischen) Anpassungen zu erklären, postulierte Lamarck eine „innere Lebensenergie“, welche in Interaktion mit Umwelтанforderungen in einem „Gebrauch“ oder „Nichtgebrauch“ von Körperteilen und Organen und entsprechenden Funktionsanpassungen resultierte. Der anhaltende „Gebrauch“ eines Organs sollte so zu dessen Weiterentwicklung (Vergrößerung, Verlängerung, Formveränderung etc.) führen, der „Minder- oder Nichtgebrauch“ dagegen zur Verkümmerng oder Rudimentbildung – am Ende vielleicht sogar zu dessen komplettem Verlust. Diesem Postulat zufolge entstand z. B. der lange Giraffenhals dadurch, dass sich die Individuen stetig nach schmackhaften Blättern und Früchten in den Baumkronen der Savannen reckten und so der Hals eine Längenzunahme erfuhr. Dieser Lamarckismus ist per se antidarwinistisch und war mit der Etablierung der Darwin'schen Evolutionstheorie (*On the Origin of Species by Means of Natural Selection*, 1859) dann auch primär nur noch von wissenschaftshistorischem Interesse. Mit der Charakterisierung des Erbmaterials (Watson und Crick, 1953) und den Erkenntnissen der Molekularbiologie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts trat die chromosomale DNA und deren Aminosäure-kodierende Basensequenz in das Zentrum der evolutionären Entwicklungstheorie und bot die Erklärung dafür, wie unter Einwirkung von Umwelteinflüssen Anpassungen erfolgen und Eigenschaften von einer Generation auf die nächste übertragen werden können.

EPIGENETIK UND NEO-LAMARCKISMUS

Wissenschaft ist durch das persistierende Aufstellen, Verwerfen, Bestätigen und Modifizieren von Hypothesen charakterisiert, in dessen Verlauf sich langsam stabile Theorien herauskristallisieren, die dann

allgemeine Gültigkeit zu haben scheinen. Dies trifft auch auf unsere Vorstellungen für die Weitergabe von Eigenschaften von Generation zu Generation zu. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass biochemische Modifikationen des Erbgutes, welche nicht die Basensequenz als solche tangieren, die Genregulation und damit den Phänotyp beeinflussen – ein Phänomen, das man als Epigenetik bezeichnet. Biochemische Modifikationen der DNA können dabei über die Keimbahn potenziell auch an Folgegenerationen weitergegeben werden. Die Gründe für derartige epigenetische Effekte liegen z. B. in vielfältigen Interaktionen mit der Umwelt. Hierbei kann es sich beispielsweise um Verhaltensmuster eines Individuums handeln oder auch um dessen Nahrungsgewohnheiten. Obwohl die epigenetischen Prinzipien von denen des ursprünglichen Lamarckismus in wesentlichen Punkten differieren, gibt es auch Schnittmengen, weswegen man die Epigenese manchmal mit dem Terminus des Neo-Lamarckismus assoziiert. Als Gegenstück zum Nativismus beschrieb John Locke (1632–1704) als Vertreter des Empirismus den Geist eines Neugeborenen noch als unbeschriebenes Blatt (tabula rasa). Nicht zuletzt durch die neuen epigenetischen Erkenntnisse ist die damalige, historische Betrachtung des Gehirns als einer bei der Geburt vorliegenden tabula rasa obsolet.^{1,2}

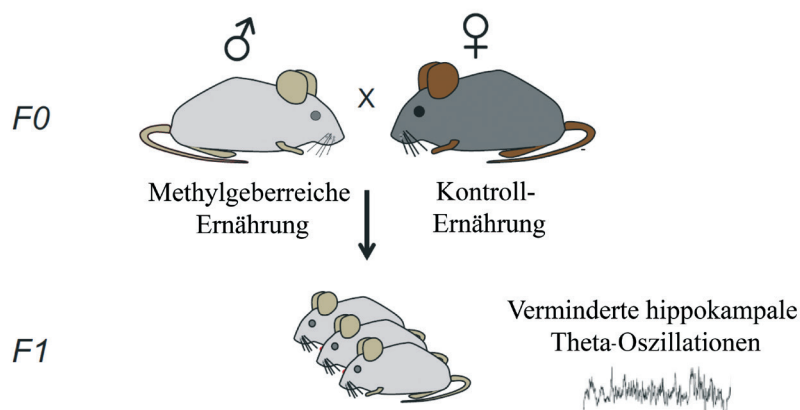
BIOCHEMISCH-EPIGENETISCHE GRUNDLAGEN UND TRANSGENERATIONALE TRANSMISSION

Die epigenetischen Mechanismen umfassen in erster Linie die Regulation der Genfunktion (Transkription) ohne Veränderung der DNA-Basensequenz und weisen einen selbstregenerativen und selbstperpetuierenden Charakter auf. Die Cytosin-5-Methylierung, welche bevorzugt an Cytosin-Guanin-Dinukleotid-Sequenzabschnitten der DNA (sog. CpG-Abschnitte) auftritt, ist die am besten beschriebene epigenetische Alteration, welche i. d. R. zu einer Reduktion oder zum vollständigen Sistieren der Gentranskription führt (sog. gene silencing).^{3,4} Neben DNA-Methylierung spielen aber auch posttranslationale Modifikationen von Histonen und kleine, nicht kodierende RNAs (small non-coding RNAs wie microRNAs und piRNAs) eine wichtige Rolle.^{5–12} Epigenetische Modifikationen können entweder nur ein einzelnes Individuum affizieren, aber auch über die Keimbahn transgenerational weitergegeben werden. Dieser Vorgang ist höchst komplex und oft durch spezifische Vulnerabilitätsphasen in Organsystemen oder Geweben gekennzeichnet. Die epigenetische Keimbahnaffizierung durch extrinsische Einflüsse ist insbesondere in der frühen und späten Gestationsphase von Bedeutung, in welcher es zu einer intensiven epigenetischen Reprogrammierung der Keimzellen kommen kann. Die Art der Umwelteinwirkung kann hierbei auch Auswirkungen darauf haben, ob die epigenetischen Effekte kurzfristiger Natur sind

Abbildung: Epigenetische Effekte einer methylgeberreichen Ernährung

Männliche Mäuse, die eine methylgeberreiche Ernährung erhalten haben, werden mit weiblichen Mäusen verpaart, denen normale Kost verfüttert wurde. Die Nachkommen der ersten Generation (F1) weisen verminderte hippocampale Theta-Oszillationen im Vergleich zu den Nachkommen normal ernährter Elterntiere auf.

Quelle: modifiziert nach⁴¹



oder, auch über Generationen, persistieren.^{13, 14} Jenseits derartig vulnerabler Episoden bleiben epigenetische Veränderungen oft auf das Individuum beschränkt und haben keine Auswirkung auf die Keimzellen.¹ Evolutionär bedeutet die transgenerationale, epigenetische Reprogrammierung einen entscheidenden Vorteil, da sie eine geeignete Anpassung auf antizipierte ähnliche Umweltbedingungen, denen die Nachkommen ausgesetzt sind, gewährleisten kann.¹⁵ Die generationsübergreifenden Effekte können hierbei ganz unterschiedliche Bereiche umfassen, z. B. die neuronale Entwicklung und zentrale Rhythmik, den Metabolismus oder das Immunsystem, und werden entsprechend durch Faktoren wie Stress, Traumata, Ernährung und Infektionen beeinflusst.^{6, 7, 10–12, 16–18} Hieraus kann eine erhöhte Suszeptibilität für Depression, Schizophrenie oder Erkrankungen aus dem autistischen Formenkreis (autism spectrum disorders, ASD) resultieren.^{1, 19–25}

Die epigenetische Forschung der vergangenen Jahre war hauptsächlich auf die maternale Transmission fokussiert und betraf insbesondere die Auswirkungen von Traumata, chronischem Stress, Kokainmissbrauch, hochkalorischer Ernährung, endokrinen Störungen und olfaktorischen Präferenzen bzw. Ressentiments.^{26–32} Anders als bei weiblichen Versuchstieren unter Laborbedingungen kann man bei Männchen postpartal den Einfluss des Verhaltens auf die Nachkommen verhindern und so deren Verhalten paternal unbeeinflusst lassen. Darüber hinaus lassen sich direkte Einflüsse auf die embryofetale Entwicklung in utero effektiv ausschließen. Männliche Tiere können Eigenschaften im Wesentlichen vermittels genetischer und epigenetischer Alterationen in den Spermien übertragen.⁷ Paternale epigenetische Modelle sind daher transparenter und nicht durch maternale Störgrößen, wie z. B. Geburt und Laktation, beeinflusst. Eindrucksvolle Beispiele der paternalen, transgenerationalen, epigenetischen Weitergabe von Eigenschaften beinhalten den Arzneimittelabusus, Geruchsvorlieben und Abneigungen sowie hochkalorische Nahrung im Zusammenhang von Konditionierungsprozessen. Letztere stehen oft in Verbindung mit positiver oder negativer Verstärkung (Belohnung oder Bestrafung).³² Weiterhin können transgenerationale epigenetische Phänomene auch geschlechtsspezifische Eigenschaften aufweisen. Erhielten beispielsweise männliche Ratten eine hochkalorische Nahrung, so führte dies bei weiblichen und männlichen Nachkommen zu unterschiedlichen Einschränkungen in der Glukosesensitivität und Betazellfunktion.²⁸

EPIGENETIK IN DER ÄTIOPATHOGENESE NEUROPSYCHIATRISCHER ERKRANKUNGEN

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass gerade neurophysiologische Prozesse, aber auch pathophysiologische Korrelate in der Neuropsychiatrie in bislang ungeahntem Ausmaß einer epigenetischen Beeinflussung unterliegen und das Gebiet der Neuroepigenetik neu begründeten.^{1, 18, 33, 34} Insbesondere der Methylierungsstatus spielt hierbei eine zentrale Rolle.⁴⁶ Im Jahr 2009 beschrieben Arai et al., dass junge Mäuse, die einem sogenannten Enrichment ausgesetzt waren, Verbesserungen in der Langzeitpotenzierung (LTP) und Kognition aufwiesen und diese Eigenschaften auch an die Nachkommen weitergaben, welche selber jedoch nie ein Enrichment erfahren hatten.³⁶ Enrichment bezeichnet hierbei die Bereitstellung von (Spiel-)Objekten, die Ermöglichung sozialer Interaktionen und motorischer Aktivität. Darüber hinaus konnte Enrichment in transgenen Mäusen mit kognitiven Defiziten diese komplett maskieren und diese Eigenschaft wurde auch an die Nachkommen weitergegeben.³⁶ Diese nicht mendeliane, transgenerationale Weitergabe von erworbenen Eigenschaften zeigt die enorme Potenz epigenetischer Veränderungen. Auch Modelle posttraumatischer Belastungsstörungen (PTBS) bei Ratten – hervorgerufen z. B. durch Exposition gegenüber Katzen – führt zu epigenetischen Veränderungen mit verstärkter DNA-Methylierung im Hippokampus.³⁷ Die Liste neuropsychiatrischer Krankheitsbilder mit epigenetischer Modifikation erweitert sich hierbei ständig und schließt neben der PTBS z. B. auch ADHS und die Schizophrenie mit ein.^{38–40}

REFERENZEN

1. Bale TL: Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:332-344
2. Bale TL et al.: Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry.* 2010;68:314-319
3. Bird A: DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* 2002;16:6-21
4. Santos KF et al.: The prima donna of epigenetics: the regulation of gene expression by DNA methylation. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:1531-1541
5. Allis CD et al.: New nomenclature for chromatin-modifying enzymes. *Cell.* 2007;131:633-636
6. Curley JP et al.: Social influences on neurobiology and behavior: epigenetic effects during development. *Psycho-neuroendocrinology.* 2011;36:352-371
7. Curley JP et al.: Epigenetics and the origins of paternal effects. *Horm Behav.* 2011;59:306-314
8. Jenkins TG et al.: Dynamic alterations in the paternal epigenetic landscape following fertilization. *Front Genet.* 2012;3:143
9. Jenkins TG et al.: The sperm epigenome and potential implications for the developing embryo. *Reproduction.* 2012; 143:727-773
10. Bohacek J et al.: Transgenerational epigenetic effects on brain functions. *Biol Psychiatry.* 2013;73:313-320
11. Hodes GE: Sex, stress, and epigenetics: regulation of behavior in animal models of mood disorders. *Biol Sex Differ.* 2013;4:1
12. McCarthy MM et al.: Epigenetic contributions to hormonally-mediated sexual differentiation of the brain. *J Neuroendocrinol.* 2013;25:1133-1140
13. Rapoport JL et al.: The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry.* 2005;10:434-449
14. Meyer U et al.: Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via

BEEINFLUSSUNG KOGNITIVER KAPAZITÄTEN DES NACHWUCHSES DURCH ALIMENTÄRE PATERNALE CHARAKTERISTIKA

Wie die väterlichen Ernährungsgewohnheiten in Form einer methylgeberreichen Diät (MD) die kognitiven Eigenschaften des Nachwuchses beeinflussen, wurde von Ryan et al. in der Fachzeitschrift *Molecular Psychiatry* jüngst dargelegt.⁴¹ Im Mausmodell zeigte sich, dass die transiente, verstärkte paternale Aufnahme von Methylgebern vor der Paarung in der nachfolgenden F1-Generation zu Defiziten von Lernen und Gedächtnis führte. Dies zeigte sich in Verhaltensexperimenten, aber auch auf zellulär-elektrophysiologischer Ebene. In Hippokampus-abhängigen Lern- und Gedächtnisaufgaben wie der hidden version des Morris-water-maze-Paradigmas sowie dem kontextuellen Furchtkonditionierungs-Paradigma schnitten die F1-Nachkommen von MD-Vätern signifikant schlechter ab als die Nachkommen konventionell ernährter Väter. In-vitro-Messungen extrazellulärer Feldpotenziale in der hippocampalen CA1-Region wiesen zudem eine Beeinträchtigung der hippocampalen synaptischen Plastizität mit Reduktion der Langzeitpotenzierung (long-term potentiation, LTP) im Bereich der hippocampalen Schaffer-Kollaterale/CA1-Synapsen auf. Die In-vitro-Resultate wurden in vivo mittels radiotelemetrischer Video-EEG-Aufzeichnungen ergänzt. Diese Versuche erfolgten in der BfArM-Arbeitsgruppe „Experimentelle Neuropsychopharmakologie“ unter Leitung von PD Dr. Dr. Marco Weiergräber. Hierzu wurden mittels computergesteuerter 3D-Stereotaxie zunächst tiefe Hirnelektroden in der CA1-Region des Hippocampus der F1-Generation implantiert und mit Hilfe der simultanen Video-EEG-Radiotelemetrie EEG-Langzeitaufnahmen der Versuchstiere aufgezeichnet.⁴²⁻⁴⁶ Diese Aufzeichnungen wurden mittels einer wavelet-basierten Zeit-Frequenz-Analyse und eines speziell entwickelten Theta-Detektions-Tools auf Unterschiede im Vorhandensein von hochorganisierten Theta-Oszillationen untersucht.⁴⁷ Hippokampale Theta-Aktivität steht in funktionellem Zusammenhang mit kognitiver Leistung. Es lässt sich pharmakologisch weiter in Atropin-sensitives Theta (Typ II Theta) und Atropin-insensitives Theta (Typ I Theta) differenzieren. Die Analyse hippocampaler Theta-Oszillationen – Ätiopathogenetische und diagnostische Relevanz bei neurodegenerativen Erkrankungen“ von der BfArM-Arbeitsgruppe „Experimentelle Neuropsychopharmakologie“ von 2011–2016 bearbeitet (s. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 3/2011).⁴⁸ In der o.a. Studie von Ryan et al. konnte gezeigt werden, dass es in der F1-Generation tatsächlich zu einer Abnahme der oszillatorischen Theta-Aktivität kommt. Diese Befunde korrelieren mit den zuvor genannten behavioralen Resultaten und den neurophysiologischen Ergebnissen in Hirnschnitten. Weiterführende Microarray-basierte Untersuchungen zur hippocampalen Genexpression in den F1-Generationen legen nahe, dass epigenetisch bedingte Alterationen zu einer Reduktion der Expression von Methionin-Adenosyltransferase II alpha (Mat2a Gen) sowie der Beta-Untereinheit eines Ca²⁺-aktivierbaren K⁺-Kanals (BK channel, Kcnmb2 Gen) führen. Die Rolle von Kcnmb2 wurde in einem weiterführenden In-silico-Ansatz in einem Computermodell simuliert, wobei die durch Kcnmb2-Expressionsreduktion bedingte verminderte BK-Kanal-Inaktivierung tatsächlich die räumliche Integration synaptischer Inputs zu beeinträchtigen vermochte und mit den elektrophysiologischen In-vitro- und In-vivo-Beobachtungen in Einklang steht.⁴¹ Die Überexpression von Kcnmb2 im Mausmodell war zudem in der Lage, die ursprünglichen Beeinträchtigungen der F1-Nachkommen bei Lernen und Gedächtnis abzuschwächen. Die beobachteten Veränderungen waren interessanterweise in der F2-Generation nicht mehr nachweisbar. Die BfArM-Arbeitsgruppe „Experimentelle Neuropsychopharmakologie“ untersucht derzeit die komplexen, neurodegenerativ bedingten und auch ernährungsmodifizierten EEG-Veränderungen im Projekt „Elektrophysiologische Biomarker in der Früherkennung und Verlaufskontrolle der Alzheimer-Demenz – Charakterisierung und Validierung von EEG-Biomarkern (EEG fingerprints) im Tiermodell und Menschen“ (siehe auch Dokumentation im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4/2015).⁴⁹

perinatal inflammation? *Pediatr Res.* 2011;69:26R-33R

15. Hales CN et al.: The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20

16. Binder EB et al.: The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry.* 2010;15:574-588

17. Hackman DA et al.: Socioeconomic status and the brain: mechanistic insights from human and animal re-search. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11:651-659

18. Sweatt JD: The emerging field of neuroepigenetics. *Neuron.* 2013;80:624-632

19. Glynn LM et al.: When stress happens matters: effects of earthquake timing on stress responsivity in pregnant-cy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:637-642

20. Brown AS: Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol.* 2012;72:1272-1276

21. Brown AS et al.: Prenatal infection and cavum septum pellucidum in adult schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;108:285-287

22. Brown AS et al.: Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009;166:683-690

23. Deverman BE et al.: Cytokines and CNS development. *Neuron.* 2009;64:61-78

24. Howerton CL et al.: Prenatal programming: at the intersection of maternal stress and immune activation. *Horm Behav.* 2012;62:237-242

25. Bale TL: Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:332-344

26. Anway MD et al.: Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.* 2005;308:1466-1469

27. Carone BR et al.: Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell.* 2010;143:1084-1096

PERSPEKTIVE

Epigenetische Phänomene erlangen auch pharmakotherapeutisch zunehmend Bedeutung. Im Jahr 2009 wurde Azacitidin als erstes epigenetisches Arzneimittel zur Therapie der akuten myeloischen Leukämie und des myelodysplastischen Syndroms zugelassen. Pharmakodynamisch wird bei der DNA-Neusynthese, z. B. bei der Replikation, die Base Cytosin durch Azacitidin ersetzt, welche DNA-Methyltransferasen hemmt. Es kommt zu einer Abnahme des Methylierungsgrades der DNA. Neben Azacitidin sind weitere Methylierungsinhibitoren in Entwicklung. Hierzu gehören z. B. Zebularin oder sog. Antisense-Oligonukleotide. Auch epigenetisch wirksame Histonacetylasehemmer (HAT-Inhibitoren) und Histonmethylierungshemmer sind Gegenstand intensiver Forschungs- und Entwicklungstätigkeit.

Die pharmakologischen Eingriffe in das Epigenom – etwa im Rahmen des Methylierungsstatus – sind insgesamt schwer zu kontrollieren. Die Arbeit von Ryan et al. (2017) zeigt, dass nicht auszuschließen ist, dass beim Menschen auch alimentäre Faktoren auf epigenetischem Wege die kognitiven Funktionen des Nachwuchses beeinflussen können.⁴¹ Da in vielen Ländern Nahrungsmittel mit die Methylierung fördernden Komponenten, z. B. Folsäure, versetzt werden, bedarf es auch hier einer kritischen Hinterfragung und weiterer epidemiologischer Analysen. Regulatorisch dürfen auch mögliche pharmakotherapeutisch induzierte DNA-Methylierungen und deren potenzielle generationsübergreifenden Auswirkungen auf die kognitiven Leistungsfähigkeiten der Nachkommen nicht außer Acht gelassen werden.

28. Ng SF et al.: Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature.* 2010;467:963-966

29. Dietz DM et al.: From father to offspring: paternal transmission of depressive-like behaviors. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37:311-312

30. Rodgers AB et al.: Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J Neurosci.* 2013;33:9003-9012

31. Vassoler FM et al.: Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype. *Nat Neurosci.* 2013;16:42-47

32. Dias BG et al.: Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat Neurosci.* 2014;17:89-96

33. Brookes E et al.: Diverse epigenetic mechanisms of human disease. *Annu Rev Genet.* 2014;48:237-268

34. Rubin LP: Maternal and pediatric health and disease: integrating biopsychosocial models and epigenetics. *Pediatr Res.* 2016;79:127-135

35. Mirfattah B et al.: Probes and targets of DNA methylation and demethylation in drug development. *Curr Top Med Chem.* 2016;17(15):1727-1740

36. Arai JA et al.: Transgenerational rescue of a genetic defect in long-term potentiation and memory formation by juvenile enrichment. *J Neurosci.* 2009;29:1496-1502

37. Roth TL et al.: Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res.* 2011;45:919-926

38. Davis EP et al.: Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biol Psychiatry.* 2013;74:647-655

39. Malter C et al.: Early-life stress has persistent effects on amygdala function and development in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:18274-18278

40. Morrison KE et al.: Epigenetic mechanisms in pubertal brain maturation. *Neuroscience.* 2014;264:17-24

41. Ryan DP et al.: A paternal methyl donor-rich diet altered cognitive and neural functions in offspring mice. *Mol Psychiatry.* 2017; doi: 10.1038/mp.2017.53

42. Lundt A et al.: EEG Radiotelemetry in Small Laboratory Rodents: A Powerful State-of-the Art Approach in Neuropsychiatric, Neurodegenerative, and Epilepsy Research. *Neural Plast.* 2016:8213878

43. Papazoglou A et al.: Non-restraining EEG Radiotelemetry: Epidural and Deep Intracerebral Stereotaxic EEG Electrode Placement. *J Vis Exp.* 2016;112; doi:10.3791/54216

44. Papazoglou A et al.: Gender-Specific Hippocampal Dysrhythmia and Aberrant Hippocampal and Cortical Excitability in the APPswePS1dE9 Model of Alzheimer's Disease. *Neural Plast.* 2016;7167358

45. Weiergräber M et al.: Sampling rate, signal bandwidth and related pitfalls in EEG analysis. *J Neurosci Methods.* 2016;268:53-55

46. Papazoglou A et al.: Motor Cortex Theta and Gamma Architecture in Young Adult APPswePS1dE9 Alzheimer Mice. *PLoS One.* 2017;12:e0169654

47. Muller R et al.: Atropine-sensitive hippocampal theta oscillations are mediated by Cav2.3 R-type Ca(2)(+) channels. *Neuroscience.* 2012;205:125-139

48. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 3, September 2011, 18-21

49. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 4, Dezember 2015, 37-41

NEUES IN KÜRZE

35

MYCOPHENOLATHALTIGE ARZNEIMITTEL – HINWEISE ZUR SCHWANGERSCHAFTSVERHÜTUNG GEÄNDERT

Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure sind Wirkstoffe aus der Gruppe der Immunsuppressiva, welche zur Vorbeugung einer Abstoßungsreaktion nach Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation verabreicht werden. Sie wirken beim Menschen stark teratogen und führen nach Exposition in der Schwangerschaft zu einer hohen Rate an Fehlgeburten und kongenitalen Missbildungen. Daher sind die Substanzen bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, können aber verordnet werden, sofern es keine therapeutischen Alternativen gibt. Des Weiteren bestand bisher in der Produktinformation die Vorgabe, dass Frauen im gebärfähigen Alter vor und während der Behandlung sowie bis sechs Wochen nach Beendigung der Behandlung zwei zuverlässige Formen der Kontrazeption gleichzeitig anwenden müssen. Darüber hinaus sollten sexuell aktive Männer während der Behandlung sowie mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome benutzen und ihre Partnerinnen zusätzlich verhüten.

Ende 2016 forderte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine Überprüfung der Daten zur Genotoxizität und zu erforderlichen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen bei Männern und Frauen unter der Therapie mit den Wirkstoffen Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure. Nach der Bewertung dieser Daten wurden auf der Sitzung des PRAC im Juni 2017 Änderungen der Produktinformationen für die entsprechenden Arzneimittel empfohlen (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/07/WC500232398.pdf). Die entsprechende Aktualisierung der Produktinformationen wird in naher Zukunft erfolgen. Der PRAC betont weiterhin das hohe Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen nach Exposition mit Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure. Allerdings wurden die Vorgaben jetzt dahingehend geändert, dass eine kontrazeptive Maßnahme bei Frauen zwingend erforderlich ist und eine zweite empfohlen wird.

Für Männer wurden die Hinweise zur Verhütung relativiert. Es wird dargestellt, dass die bisherigen klinischen Erfahrungen begrenzt sind, derzeit aber nicht auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen bei väterlicher Exposition hinweisen. Die Menge Mycophenolat, die gegebenenfalls in der Samenflüssigkeit auftreten kann, ist sehr gering. Tierstudien zeigten jedoch einen genotoxischen Effekt bei Mycophenolatkonzentrationen, die knapp über den therapeutischen Dosen beim Menschen lagen. Negative genotoxische Effekte auf Spermien können daher nicht komplett ausgeschlossen werden. Als Vorsichtsmaßnahme wird deshalb empfohlen, dass sexuell aktive Männer oder ihre Partnerinnen während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Verhütungsmaßnahmen anwenden sollten. Die Vorgaben in der Fachinformation zur Schwangerschaftsverhütung für Männer mit Vasektomie wurden gestrichen.

NIVOLUMAB (OPDIVO®): AUFNAHME DES VOGT-KOYANAGI-HARADA-SYNDROMS ALS NEBENWIRKUNG IN DIE FACHINFORMATION

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA hat auf Basis der Bewertung der regelmäßigen Sicherheitsberichte (sog. PSUSA-Verfahren) beschlossen, das seltene Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom als Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit in Kapitel 4.8 sowie eine diesbezügliche Warnung in Kapitel 4.4 der Fachinformation von OPDIVO® (Nivolumab) unter dem Abschnitt „Andere immunvermittelte Nebenwirkungen“ neu aufzunehmen.

Hintergrund dafür waren Einzelbeobachtungen nach der Zulassung wie Uveitis und Pigmentstörungen an Netzhaut oder Wimpern, die im engen zeitlichen Zusammenhang mit einer mit Pigmentveränderung einhergehenden Hautreaktion bei demselben Patienten auftraten und die Falldefinition des Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndroms erfüllten.¹

Das VKH-Syndrom wird als gegen Melanozyten gerichtete T-Zell-vermittelte Autoimmunkrankheit aufgefasst und kann als Multisystemerkrankung pigmentierte Zellen in Auge, Ohr, Haut und ZNS betreffen. Für den PD-1-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab wurde die immunmodulatorische Eigenschaft im Hinblick auf den möglichen kausalen Zusammenhang als biologisch plausibel angesehen. Der T-Zell-vermittelte Mechanismus zur Auslösung des VKH-Syndroms wird auch für den Immunchekpoint-Inhibitor Ipilimumab, einen Hemmer des zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigens 4 (CTLA-4), angenommen. Daher wurde diese seltene Erkrankung bereits als Nebenwirkung für YERVOY® (Ipilimumab) in die Fachinformation aufgenommen. Die Nutzen-Risiko-Bewertung für OPDIVO® bleibt positiv.

1. Damico FM et al.: Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Seminars in ophthalmology*. 2005;20(3):183-190

NEUES IN KÜRZE

CHMP BESTÄTIGT EINSCHRÄNKUNGEN BEI DER ANWENDUNG VON LINEAREN GADOLINIUMHALTIGEN KONTRASTMITTELN – EMPFEHLUNGEN SCHLIESSEN DIE WISSENSCHAFTLICHE BEWERTUNG ZUR GADOLINIUM-ABLAGERUNG IM GEHIRN UND ANDEREN GEWEBEN AB

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informiert darüber, dass die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die Bewertung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel abgeschlossen hat. Die EMA bestätigt, dass die Anwendung einiger für MRT-Bildgebungen verwendeter, linearer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel eingeschränkt und die Zulassungen anderer linearer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel ruhen sollen.

Die Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) vom März 2017 (Artikel 31 Referral) und der anschließenden Re-evaluation im Juli (sog. Re-examination-Verfahren) wurden vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA im Juli bestätigt. Die Empfehlungen folgen der Bewertung zu Befunden zur Ablagerung von Gadolinium im Gehirn nach der Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel. Zurzeit gibt es keine Evidenz dafür, dass Gadolinium-Ablagerungen im Gehirn bei Patienten Schaden verursacht haben. Um aber Risiken vorzubeugen, die mit einer Ablagerung von Gadolinium im Gehirn assoziiert sein könnten, hat die EMA Einschränkungen für einige intravenöse lineare Kontrastmittel empfohlen.

Die intravenös anzuwendenden linearen Kon-

trastmittel Gadoxetsäure und Gadobensäure können weiterhin für Leberbildgebungen angewendet werden, da sie in die Leber aufgenommen werden und eine wichtige diagnostische Notwendigkeit abdecken. Außerdem kann Gadopentetsäure weiterhin intraartikulär (in das Gelenk) verabreicht werden, da die eingesetzte Gadoliniumdosis hierbei sehr niedrig ist.

Für alle anderen intravenös anzuwendenden linearen Kontrastmittel (Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gadoversetamid) sollen die Zulassungen in der EU ruhen.

Eine andere Klasse gadoliniumhaltiger Kontrastmittel, die sog. makrozyklischen Kontrastmittel (Gadobutrol, Gadotersäure und Gadoteridol), sind stabiler und haben eine geringere Neigung, Gadolinium freizusetzen, als lineare Kontrastmittel. Sie können weiterhin in ihren jetzigen Indikationen angewendet werden, aber in der niedrigsten Dosierung, die für eine ausreichende Kontrastverstärkung notwendig ist und nur, wenn eine kontrastmittelfreie Bildgebung als nicht ausreichend erachtet wird.

Das Ruhen oder die Einschränkungen der Zulassungen der linearen Kontrastmittel können aufgehoben werden, wenn die betroffenen Zulassungsinhaber Daten für einen über den

bisherigen Kenntnisstand hinausgehenden Nutzen in einer bestimmten Patientengruppe vorlegen, der die Risiken der Ablagerung im Gehirn überwiegt, oder wenn die Zulassungsinhaber ihre Arzneimittel so verändert haben, dass diese Gadolinium nicht mehr signifikant freisetzen oder in Geweben ablagern.

Die wissenschaftliche Bewertung der EMA zur Ablagerung im Gehirn und in anderen Geweben ist nun abgeschlossen. Die endgültigen Empfehlungen werden zur Europäischen Kommission gesendet, die einen endgültigen, legal bindenden Durchführungsbeschluss verabschiedet wird, der in allen EU-Mitgliedstaaten anwendbar ist.

Informationen für Patienten:

- Gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden Patienten bei Bildgebungen verabreicht, um ein klares Bild des Körperinneren zu erhalten.
- Es ist bekannt, dass nach einer Bildgebung mit diesen Kontrastmitteln geringe Mengen von Gadolinium im Gehirn verbleiben, wobei zurzeit kein Nachweis vorliegt, dass diese geringen Mengen einen Schaden verursachen.
- Als Vorsichtsmaßnahme werden Ärzte einige intravenöse Kontrastmittel nicht mehr verwenden, während einige andere nur eingesetzt werden, wenn andere Kontrastmittel nicht geeignet sind (z.B. für Leberbildgebungen).
- Gadoliniumhaltige Kontrastmittel sind für die Diagnose einer Vielzahl lebensbedrohlicher und einschränkender Erkrankungen essentiell.
- Wenn Sie eine Bildgebung mit einem gadoliniumhaltigen Kontrastmittel zur Unterstützung Ihrer Behandlung benötigen, wird Ihr Arzt die geringste Dosis einsetzen, die für ein klares Bild notwendig ist.
- Wenn Sie Fragen bezüglich Ihrer Bildgebung haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Tabelle: Vom CHMP-Beschluss betroffene Arzneimittel und Empfehlungen

Produkt	Struktur (Anwendungsart)	Empfehlung
Dotarem (Gadotersäure)	makrozyklisch (i. v.)	Erhalt der Zulassung
Artirem/Dotarem (Gadotersäure)	makrozyklisch (intra-artikulär)	Erhalt der Zulassung
Gadovist (Gadobutrol)	makrozyklisch (i. v.)	Erhalt der Zulassung
Prohance (Gadoteridol)	makrozyklisch (i. v.)	Erhalt der Zulassung
Primovist (Gadoxetsäure)	linear (i. v.)	Erhalt der Zulassung
Magnevist (Gadopentetsäure)	linear (intra-artikulär)	Erhalt der Zulassung
Magnevist (Gadopentetsäure)	linear (i. v.)	Ruhen der Zulassung
Omniscan (Gadodiamid)	linear (i. v.)	Ruhen der Zulassung
Optimark (Gadoversetamid)	linear (i. v.)	Ruhen der Zulassung
Multihance (Gadobensäure)	linear (i. v.)	Einschränkung auf Leberbildgebung

Informationen für Angehörige der Heilberufe:

- Eine Ablagerung von Gadolinium im Gehirn wurde mittels Massenspektrometrie bestätigt und verursacht eine Erhöhung der Signalintensität im Gehirngewebe.
- Stabilitätsdaten sowie In-vitro- und präklinische Studien zeigen, dass lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel das Gadolinium von den Ligandenmolekülen in höherem Maße freisetzen als makrozyklische Kontrastmittel.
- Für die Gadoliniumablagerung im Gehirn wurden bisher keine schädlichen neurologischen Effekte, wie z.B. Störungen der Kognition oder Bewegung, nachgewiesen – unabhängig davon, welches gadoliniumhaltige Kontrastmittel zur Ablagerung führte.
- Die Zulassungen für die intravenösen linearen Kontrastmittel Gadodiamid und Gadoversetamid sowie die intravenöse Formulierung des linearen Kontrastmittels Gadopentetsäure sollen in der EU ruhen.
- Zwei intravenöse lineare Kontrastmittel – Gadoxetsäure und Gadobensäure – bleiben verfügbar, da diese von der Leber aufgenommen werden und für die Bildgebung schwach vaskularisierter hepatischer Läsionen eingesetzt werden können, insbesondere im delayed phase imaging, das mit anderen Kontrastmitteln nicht adäquat untersucht werden kann.
- Intraartikuläre Formulierungen des linearen Kontrastmittels Gadopentetsäure werden weiterhin verfügbar bleiben, da die für diese Bildgebung notwendige Gadoliniumdosis sehr niedrig ist.
- Alle bewerteten makrozyklischen Kontrastmittel – Gadobutrol, Gadotersäure und Gadoteridol – werden ebenfalls verfügbar bleiben.
- Ärzte sollten gadoliniumhaltige Kontrastmittel nur verwenden, wenn essenzielle diagnostische Informationen mit einer kontrastmittelfreien Bildgebung nicht gewonnen werden können.
- Ärzte sollten immer die niedrigste Dosis verwenden, die eine ausreichende Kontrastverstärkung für die Diagnose liefert.
- Die Produktinformationen für die auf dem EU-Markt verbleibenden gadoliniumhaltigen Kontrastmittel werden entsprechend aktualisiert.
- Die Angehörigen der Heilberufe in der EU werden weitere Informationen zum Bewertungsverfahren der EMA zu gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln erhalten.

Weitere Informationen zum Gutachten des CHMP unter:

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/gadolinium-kernspin-neu.html

EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ANWENDUNG VON ZINBRYTA® (DACLIZUMAB) ANGESICHTS VON FULMINANTER LEBERINSUFFIZIENZ MIT TÖDLICHEM VERLAUF

Biogen informiert in Absprache mit der Europäischen Arzneimittelagentur EMA und dem Paul-Ehrlich-Institut in einem Rote-Hand-Brief über eine einstweilige Empfehlung für die Anwendung von Zinbryta® (Daclizumab), während eine europäische Überprüfung des Risikos einer Leberschädigung durchgeführt wird.

Die Empfehlungen lauten:

Daclizumab soll nur angewendet werden zur Behandlung von schubförmiger multipler Sklerose (relapsing multiple sclerosis, RMS) bei erwachsenen Patienten mit:

- hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT) oder
- rasch fortschreitender, schwerer schubförmiger multipler Sklerose, für die eine Behandlung mit anderen DMTs nicht geeignet ist.

Daclizumab ist jetzt kontraindiziert bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung. Bei Patienten, die derzeit mit Daclizumab behandelt werden, soll überprüft werden, ob dieses Arzneimittel weiterhin eine geeignete Behandlung für diese Patienten ist. Ein Therapiebeginn mit Daclizumab wird bei Patienten mit anderen gleichzeitig auftretenden Autoimmunerkrankungen nicht empfohlen, und bei der gleichzeitigen Anwendung von Daclizumab und anderen hepatotoxischen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Präparate.

www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2017/ablage2017/2017-07-17-rhb-zinbryta-daclizumab.html?nn=3245784

NEUES IN KÜRZE

BELASTUNG VON HÜHNEREIERN MIT FIPRONIL – INFORMATIONEN ZU INFLUENZAIMPFSTOFFEN

Im Kontext der Belastung von Hühnereiern mit Fipronil wurde die Frage laut, ob es bei Verabreichung von Impfstoffen, die unter Verwendung von Hühnereiern hergestellt wurden, wie beispielsweise den Grippeimpfstoffen, zu einer Gefährdung durch Fipronil kommen könnte.

Eier, die für die Anzucht von Influenzaviren zur Produktion von Grippeimpfstoffen genutzt werden, stammen nicht aus den üblichen Hühnerbetrieben, in denen Eier für den Verzehr produziert werden. Es gibt spezielle Zuchtbetriebe, für die besondere Qualitätsanforderungen gelten und die entsprechend überwacht

werden. Nach der Anzucht der Viren werden diese aus den Hühnereiern isoliert und in mehreren Schritten aufgereinigt. Dieser aufwendige Reinigungsprozess ist so effektiv, dass höchstens noch Spuren von Hühnereiweiß im Impfstoff enthalten sind und auch andere mögliche Verunreinigungen dabei entfernt werden. Das Europäische Arzneibuch schreibt vor, dass im fertigen Impfstoff noch maximal 1 µg (1/1.000 mg) Hühnereiweiß pro Impfdosis nachzuweisen sein darf. Es kommt hinzu, dass Fipronil lipophil (fettliebend) ist und sich daher eher im Eidotter anreichert, als im Eiklar oder in Assoziation mit

Hühnereiweiß. Diese Reste von Hühnereiweiß sind selbst für Hühnereiweißallergiker kaum problematisch, außer wenn diese Allergie besonders stark ausgeprägt ist.

Vor dem Hintergrund, dass das Bundesinstitut für Risikobewertung festgestellt hat,¹ dass selbst bei der höchsten bisher gemessenen Belastung von Eiern mit Fipronil ein Kleinkind ein ganzes Ei pro Tag essen könnte, ohne dass der oben angegebene gesundheitliche Richtwert überschritten wird, Eier für die Impfstoffproduktion in speziellen, besonders kontrollierten Betrieben produziert werden, die Impfstoffe aufwendig gereinigt werden

und in einer Impfstoffdosis maximal 1 µg Hühnereiweiß/Dosis enthalten sein darf, ist nicht davon auszugehen, dass es nach der Verabreichung von Impfstoffen, die unter Verwendung von Hühnereiern hergestellt wurden, zu einer Gefährdung durch Fipronil kommt.

Weitere Informationen: www.pei.de > [Vigilanz](#)

1. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat einige Fragen und Antworten zu der Thematik der Fipronilbelastung in Lebensmitteln tierischen Ursprungs auf seinen Internetseiten veröffentlicht. www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_fipronilgehalten_in_lebensmitteln_tierischen_ursprungs-201459.html

EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN FÜR FAKTOR-VIII-PRÄPARATE

Basierend auf Artikel 31 der EU-Richtlinie 2001/83/EC hatte das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) beim Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ein Risikobewertungsverfahren (Referral Procedure) für Gerinnungsfaktor-VIII-Konzentrate initiiert.¹ Zur Behandlung der Hämophilie A sind aus Plasma gewonnene (plasma derived, pdFVIII) und rekombinant hergestellte Faktor-VIII-Präparate (rFVIII) zugelassen.

Nachdem der PRAC im Mai 2017² zu der Schlussfolgerung gekommen war, dass es keine eindeutige und konsistente Evidenz für einen Unterschied in der Inzidenz der Inhibitorentwicklung zwischen den beiden Produktgruppen gibt, bat ein Zulassungsinhaber um eine erneute Überprüfung.

Der PRAC hat im September 2017 seine frühere Schlussfolgerung vom Mai 2017 bestätigt,³ dass es keine eindeutige und konsistente Evidenz für einen Unterschied in der Inzidenz der Inhibitorentwicklung zwischen den beiden Produktgruppen gibt. Aufgrund unterschiedlicher Charakteristika der einzelnen Produkte in den beiden Klassen hat der PRAC jedoch erneut bekräftigt, dass das Risiko einer Inhibitorentwicklung für jedes Produkt einzeln bewertet werden muss. Das Risiko für die einzelnen Produkte wird weiterhin überwacht.

Weitere Informationen finden sich auf der EMA-Website: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Factor_VIII_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500234110.pdf

1. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 3/2016

2. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002740.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

3. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Factor_VIII/human_referral_prac_000060.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

39

15.09.2017 FÄLSCHUNGEN DES ARZNEIMITTELS VELCADE® 3,5 MG PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONS-LÖSUNG (BORTEZOMIB) IN DEUTSCHLAND ENTDECKT (MIT ERGÄNZUNGEN VOM 15.09.2017, 05.09.2017 UND 16.08.2017)

Dem BfArM liegen weitere Informationen zur Fälschung der Charge FJZT800 des Arzneimittels VELCADE® 3,5 mg vor. Die Fälschung ist bei dieser Charge durch folgende Merkmale vom Original zu unterscheiden: Die Faltschachtel der Fälschung (counterfeit) weist nicht die für das Original (genuine) typischen Schnittgrate an der Packungsglasche auf. Außerdem ist die Broschüre der Fälschung sehr klar weiß, während die Originalbroschüre eher elfenbeinfarben ist.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

11.09.2017 FÄLSCHUNGEN DES ARZNEIMITTELS VALCYTE® 450 MG, 60 ST. FILMTABLETTEN (VALGANCICLOVIR) IN DEUTSCHLAND ENTDECKT

Das BfArM weist auf Fälschungen des Arzneimittels Valcyte® 450 mg, 60 St., mit der Ch.Bez.: N 0320B01 der Roche Pharma AG hin. Valcyte® wird zur Vorbeugung einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei Empfängern von Organtransplantaten und zur Behandlung einer CMV-Erkrankung bei Patienten mit erworbener Immunschwäche eingesetzt.

Die Charge Valcyte® 450 mg, 60 St., N 0320B01, Verfalldatum: 03/2019, wurde von der Fa. Roche Pharma AG untersucht: Es handelt sich bei den Filmtabletten um Originalware der Fa. Roche, die keinen Mangel aufweist. Die Verpackungen sind allerdings gefälscht und täuschen Packungen des Originalherstellers vor.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

08.09.2017 DACOGEN® (DECITABIN): ÄNDERUNG DER ANWEISUNGEN ZUR REKONSTITUTION UND VERDÜNNUNG VON DACOGEN® 50 MG PULVER

Die Firma Janssen informiert, dass die rekonstituierte Lösung von Dacogen® auf eine endgültige Konzentration von 0,15 bis 1,0 mg/ml verdünnt werden muss, um dem aktualisierten Kapitel 5.1.10 des Europäischen Arzneibuchs zu entsprechen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

05.09.2017 SACHVERSTÄNDIGEN-AUSSCHUSS FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT NACH § 53 ABSATZ 2 AMG, 78. SITZUNG (27. JUNI 2017 – ERGEBNISPROTOKOLL)

Empfehlungen zu Methohexital, Milnacipran, Procain, Doxylamin sowie zur Zubereitung aus Ibuprofen und Coffein.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

30.08.2017 SACHVERSTÄNDIGEN-AUSSCHUSS FÜR APOTHEKENPFLICHT NACH § 53 ABSATZ 1 AMG (13. JUNI 2017 – ERGEBNISPROTOKOLL)

Empfehlungen zu Oxalsäuredihydratlösung, Arsen in Heilwässern, Teufelskrallenwurzel, Thymiankraut, Birkenblätter, Orthosiphonblätter und Goldrutenkraut/Echtes Goldrutenkraut.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

29.08.2017 LEVACT® (BENDAMUSTIN): ERHÖHTE MORTALITÄT IN AKTUELLEN KLINISCHEN STUDIEN MIT BENDAMUSTIN BEOBACHTET

Die Firma Astellas informiert darüber, dass in aktuellen klinischen Studien, bei denen Bendamustin in nicht zugelassenen Kombinationsbehandlungen oder außerhalb der zugelassenen Indikationen eingesetzt wurde, eine erhöhte Mortalität beobachtet wurde. Todesursachen waren hauptsächlich durch (opportunistische) Infektionen verursacht.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

16.08.2017 METHYLPREDNISOLONHALTIGE ANTIALLERGIKA ZUR INJEKTION, DIE SPUREN VON KUHMILCH-EIWEISS ENTHALTEN: RISIKO ALLERGISCHER REAKTIONEN

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat am 1. Dezember 2016 auf Antrag von Kroatien ein Risikobewertungsverfahren zu Arzneimitteln zur Injektion mit dem Wirkstoff Methylprednisolon gestartet, die als Hilfsstoff Laktose aus Kuhmilch und damit Spuren von Milcheiweiß enthalten. Die zur Behandlung von schweren, sich rasch entwickelnden allergischen Reaktionen zugelassenen Arzneimittel hatten aufgrund der Kuhmilcheiweißkomponente bei Kuhmilchallergikern zu schweren allergischen Reaktionen geführt. Mit der Entscheidung der Koordinierungsgruppe (CMDh), dass diese Arzneimittel bei bekannter Kuhmilchallergie oder entsprechendem Verdacht nicht gegeben werden dürfen, wurde das Verfahren abgeschlossen. In Deutschland gibt es keine betroffenen Zulassungen. Details zu dem Verfahren können bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abgerufen werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

14.08.2017 ERWINASE® 10.000 I.E./DURCHSTECHFLASCHE PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONS-LÖSUNG (ASPARAGINASE): VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER ANWENDUNG VON ERWINASE-DURCHSTECHFLASCHEM DER CHARGEN 181A* UND 182A*

Aufgrund von einem Lieferengpass ist ERWINASE® 10.000 I.E./Durchstechflasche Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung momentan nur unter Berücksichtigung der Vorschriften des § 73 (3) AMG verfügbar. Um die Dauer eines potenziellen Produktausfalls zu verkürzen, werden ERWINASE-Durchstechflaschen der Chargen 181 und 182, die zuvor wegen der an den Stopfen gebundenen Partikel ausgesondert worden waren, nun unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung verfügbar gemacht. Diese wichtigen Vorsichtsmaßnahmen sind dem Informationsbrief zu entnehmen:

Informationsbrief zu ERWINASE® 10.000 I.E./Durchstechflasche Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von ERWINASE-Durchstechflaschen der Chargen 181a* und 182a*.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

11.08.2017 FÄLSCHUNGEN DES ARZNEIMITTELS XEPLION® 150 MG DEPOT-INJEKTIONSSUSPENSION (PALIPERIDON) (CHARGEN GFB4D00_BG-RO UND GEB3Z00_BG-RO) AUF DEN DEUTSCHEN MARKT GELANGT (MIT ERGÄNZUNG VOM 11.08.2017, 07.08.2017, 02.08.2017, 28.07.2017 UND 26.07.2017)

Das BfArM hat weitere Informationen über die Charge HAB5G00 (Verfallsdatum 12/2018) in dem Fälschungsfall des Arzneimittels Xeplion 150 mg Depot-Injektionssuspension (Wirkstoff: Paliperidon) der Firma Janssen-Cilag erhalten. Gefälschte Packungen der Charge HAB5G00 wurden auch beim Parallelvertreiber Axicorp GmbH in Deutschland entdeckt. Dieser hatte 55 Packungen vom bulgarischen Großhändler Phaimex EOOD bezogen. Alle 55 Packungen zeigen die bekannten Fälschungsmerkmale. Keine der Packungen wurde in Verkehr gebracht.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

11.08.2017 ORALE UND REKTALE DARREICHUNGSFORMEN DIMENHYDRINATHALTIGER UND DIPHENHYDRAMINHALTIGER ANTIEMETIKA FÜR KINDER BIS DREI JAHREN, ANHÖRUNG IM STUFENPLANVERFAHREN, STUFE II

Das BfArM hat im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Bewertung von dimenhydrinat- bzw. diphenhydraminhalten Antiemetika zur Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern Nebenwirkungsmeldungen, Studien und Veröffentlichungen bewertet und beabsichtigt nun, für die o.g. Arzneimittel für Kinder bis drei Jahren Risikominimierungsmaßnahmen zur Vermeidung von Überdosierungen und zur Präzisierung der Indikation anzuordnen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

03.08.2017 TRISENOX® (ARSENTRIOXID): IMPORT AUS DRITTLAND ZUR BESEITIGUNG EINES VERSORGENGS-ENGASSES

Die Firma Teva GmbH informiert darüber, dass es aufgrund von Problemen in der Fertigung von Trisenox Mitte/Ende August 2017 zu Lieferengpässen auf dem europäischen Markt kommen wird. Diese Fertigungsprobleme haben jedoch keinerlei Auswirkungen auf die Sicherheit und Wirksamkeit des derzeit auf dem Markt erhältlichen Produkts. Um die Versorgungssicherheit weiterhin gewährleisten zu können, hat Teva beschlossen, für die EU das äquivalente Arzneimittel Phenasen aus Australien zu importieren.

Informationsbrief zu Trisenox® (Arsentrioxid): Import aus Drittland zur Beseitigung eines Versorgungsengpässes

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

31.07.2017 CHMP BESTÄTIGT EINSCHRÄNKUNGEN BEI DER ANWENDUNG VON LINEAREN GADOLINIUMHALTIGEN KONTRASTMITTELN: EMPFEHLUNGEN SCHLIESSEN DIE WISSENSCHAFTLICHE BEWERTUNG ZUR GADOLINIUM-ABLAGERUNG IM GEHIRN UND ANDEREN GEWEBEN AB

Weitere Informationen ab Seite 36 dieser Ausgabe.

[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